

Aus dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. M. Nauck)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Thema:

**Evaluation einer neuen Rohrpostkartusche mit integriertem Arretierungs-
mechanismus und automatischer Entladefunktion**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

eines Doktors der Zahnmedizin

(Dr. med. dent.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2023

vorgelegt von:
Cora Milena Märtens
geb. am: 19.07.1991
in: Hannover

Dekan:	Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Karsten Becker
2. Gutachterin:	Prof. Dr. med. Astrid Petersmann
3. Gutachter:	Prof. Dr. med. Nils-Olaf Hübner
Ort, Raum:	Universitätsmedizin Greifswald, ZOOM-Meeting
Tag der Disputation:	10. November 2023

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	1
1	Einleitung	2
1.1	Zielsetzung.....	5
2	Material und Methoden	6
2.1	Studienpopulation und Probennahme.....	6
2.2	Kartuschen und Probentransport.....	7
2.3	Messungen.....	9
2.4	Qualitätskontrollen.....	9
2.5	Statistische Analysen.....	9
3	Ergebnisse	11
4	Diskussion	17
5	Schlussfolgerung	20
6	Ausblick	21
7	Zusammenfassung	22
I.	Anhang	24
II.	Literaturverzeichnis	41
III.	Abbildungsverzeichnis	44
IV.	Tabellenverzeichnis	45
V.	Eidesstattliche Erklärung	46
VI.	Danksagung	47

Abkürzungsverzeichnis

aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASAT	Aspartat-Amino-Transferase
ALAT	Alanin-Aminotransferase
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MPV	mittleres Thrombozytenvolumen
LDH	Laktatdehydrogenase
fHb	freies Hämoglobin
MD	Minimaldifferenz
%CV	Variationskoeffizient
FDR	False Discovery Rate
SD	Standardabweichung
Rili-BÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

1 Einleitung

In der heutigen Zeit sind moderne Rohrpostanlagen für den Transport von diagnostischen Proben in Krankenhäusern nicht mehr wegzudenken [1–4]. Rohrpostanlagen ermöglichen einen schnelleren präanalytischen Arbeitsablauf, was die Gesamtbearbeitungszeit verkürzt, ohne die Probenqualität zu beeinträchtigen, z.B. durch Hämolyse [5–7]. Allerdings müssen die Proben sicher innerhalb der Transportkartuschen fixiert werden, um einer Beeinträchtigung der Probenqualität, im schlimmsten Fall einer Hämolyse, vorzubeugen. Die Schädigung der Zellen und somit eine Hämolyse kann dann auftreten, wenn die Proben während des Transports übermäßigen Beschleunigungs- und Abbremsvorgängen ausgesetzt sind [8,9]. Neu entwickelte Rohrpostanlagen können einzelne Proben sogar ohne Kartuschen versenden und sie direkt in die Masseneingabe für Probenröhrchen eines Laborautomationssystems entleeren, wodurch der zeitliche Abstand zwischen Probenentnahme und deren Analyse auf wenige Minuten deutlich minimiert wird [10]. Da bei diesen Systemen das manuelle Ein- und Auspacken der Proben auf den Stationen und im Labor entfällt, ist diese Variante weniger anfällig für präanalytische Fehler als konventionelle Rohrpostanlagen mit Verwendung von Kartuschen. Um diese Vorteile (Reduktion der Bearbeitungszeiten und des manuellen Aufwands für das Personal) auf konventionelle Rohrpostanlagen zu übertragen, hat der Hersteller Aerocom® (Schwäbisch Gmünd, Deutschland) in einem ersten Versuch einen Kartuschenprototyp mit durchgehenden transparenten Rohren im Inneren konstruiert. Dieser bietet die Möglichkeit, einzelne Blutproben aufzunehmen, kann sie jedoch während des Transports nicht fixieren (Abbildung 1).



Abbildung 1: Blauer Prototyp mit transparenten, durchgehenden Innenrohren ohne Fixierungsmechanismus

Die Versuche mit dem ersten blauen Prototypen ohne Fixierungsmechanismus führten zu einer starken Hämolyse der Blutproben, die sich durch das dafür charakteristische kirschrote Plasma zeigte (Abbildung 2). Bei der Analyse des freien Hämoglobins ergab sich bei diesem Vorversuch eine Konzentration von etwa 1,61 g/L (100 $\mu\text{Mol/L}$) im Vergleich zu etwa 0,40 g/L (25 $\mu\text{Mol/L}$) im Kuriertransport (Standardtransportmethode). Die Analyse der Proben ergab weiterhin eine bis zu zweifach höhere Konzentration von Kalium und Laktatdehydrogenase (LDH), als in den konventionell vom Kurier transportierten Proben. Dieser erste Prototyp ohne Fixierungsmechanismus erwies sich daher als ungeeignet für den klinischen Gebrauch.

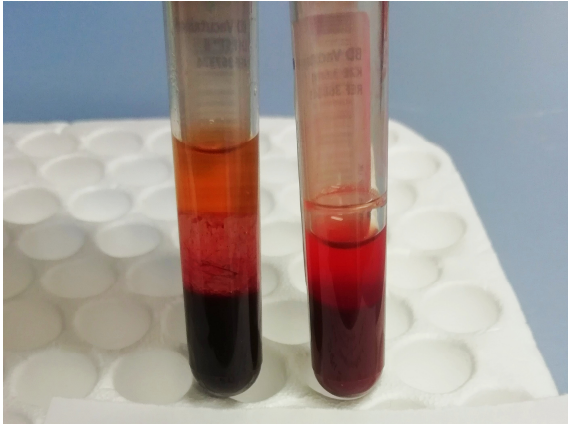


Abbildung 2: Charakteristisches kirschrotes Plasma durch Hämolyse

Auf die Fixierung der Proben musste bei der Konstruktion eines neuen Prototyps also das Hauptaugenmerk liegen. Für den routinemäßigen Einsatz wurden an den Fixierungsmechanismus drei große Anforderungen gestellt:

1. variable Passung für unterschiedlich lange und dicke Probenröhrchen
2. einfache und intuitive Beladung
3. Ermöglichung des automatischen Entladens mit einer dafür entwickelten Entladestation

Um diesen Herausforderungen gerecht zu werden, hat Aerocom® einen Kartuschenprototyp mit einem entsprechenden Fixiermechanismus entwickelt, der eine automatische Entladung ermöglicht. Dieser wurde im Rahmen einer Kooperation vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald evaluiert.

1.1 Zielsetzung

In dieser Studie sollen die Auswirkungen verschiedener Transportarten auf diagnostische Proben anhand eines Kuriertransports als Standardtransportmethode, einer konventionellen Rohrpostkartusche (AD160, Aerocom®) und des Kartuschenprototyps verglichen werden. Ziel der Studie ist es, zu evaluieren, ob sich der Prototyp für den klinischen Einsatz eignet [11]. Zu diesem Zweck wurden die Ergebnisse von 51 Messgrößen der klinischen Chemie, Hämatologie und Gerinnung analysiert und verglichen. Im Fokus standen dabei die bekannten Hämolyseparameter Kalium, LDH und fHb [12].

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation und Probennahme

Für die Studie wurden venöse Blutproben von 35 augenscheinlich gesunden Probanden mit dem BD Vacutainer® Safety-Lok™ System (Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Deutschland) entnommen. Bei der Venenpunktion wurde der Stauschlauch sofort gelöst, sobald der Blutfluss in die Röhrchen erfolgte. Es wurde Blut in drei verschiedene Röhrchentypen entnommen:

- für die klinische Chemie: Lithium-Heparin BD Vacutainer® PST™ II Röhrchen mit einem inerten Polymer-Separatorgel (Lithium-Heparin 17 IU/mL, sprühbeschichtet, 3 mL);
- für die Hämatologie: K₂EDTA BD Vacutainer® (K₂EDTA 1,8 mg/mL; sprühgetrocknet, 2 mL) und
- für die Gerinnung: Natriumcitrat BD Vacutainer® (0,129 Mol/L gepuffertes Natriumcitrat 3,8%; 1,8 mL)

alle von Becton Dickinson; Heidelberg, Deutschland.

Jedem Probanden wurden neun Blutröhrchen (3 x Lithium-Heparin, 3 x EDTA und 3 x Natriumcitrat) entnommen, so dass drei Probensets entstanden, die jeweils 1 x Lithium-Heparin-Röhrchen, 1 x EDTA-Röhrchen und 1 x Natriumcitrat-Röhrchen enthielten.

Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt (BB 100/15). Von jedem der 35 gesunden Probanden wurde vor der Teilnahme an der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

2.2 Kartuschen und Proben transport

Der für diese Studie verwendete Kartuschenprototyp von Aerocom® ist mit einem einseitigen Einsatz aus neun transparenten, parallel verlaufenden Innenrohren und einem Arretierungsmechanismus ausgestattet (Abbildung 3).

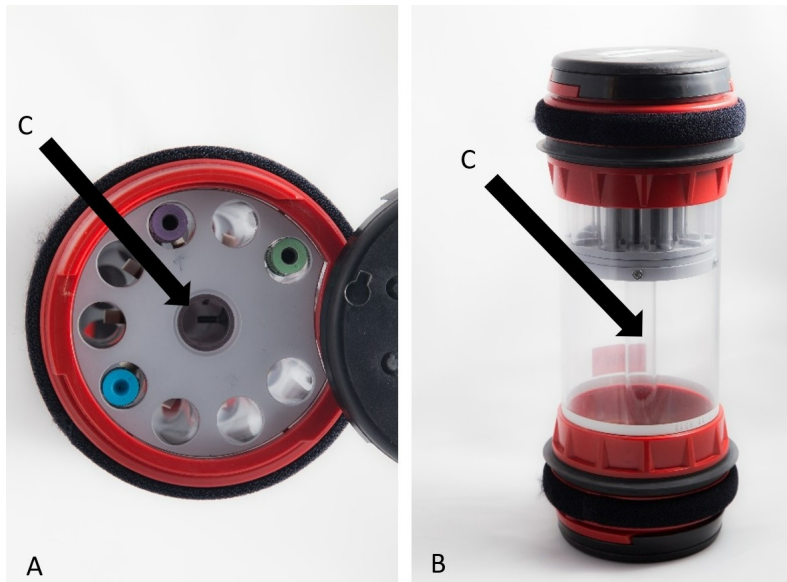


Abbildung 3: Finaler Prototyp der Kartusche mit Fixierungsmechanismus

(A) Ansicht von oben im geöffneten Zustand, (B) Seitenansicht in geschlossenem Zustand, (C) zentraler Stempel, der auf Druck die Fixierung der Proben löst

Dieser Einsatz nimmt ca. ein Drittel der Gesamtlänge der Kartusche ein.

Am unteren Ende des Einsatzes befindet sich ein zweilagiger Boden, dessen zwei Lagen im fixierten Zustand gegeneinander verdreht sind. Beim Drücken eines Stempels in der Mitte des Einsatzes (Abbildung 3C) werden die beiden Lagen des Bodens so übereinander geschoben, dass Löcher entstehen, durch die die Blutentnahmeröhrchen herausfallen können.

Jedes der neun längs verlaufenden Innenrohre enthält je eine Druckfeder. Beim Einsetzen der Probenröhrchen werden diese Federn zur Seite gedrückt. Dies bewirkt eine Fixierung der Probenröhrchen im Inneren der Rohre. So können Blutentnahmeröhrchen unabhängig von ihrer Länge transportiert werden, da die Arretierung dafür sorgt, dass auch kurze Röhrchen gesichert sind. Durch Druck auf den Stempel werden alle Druckfedern gleichzeitig gelöst und die Probenröhrchen fallen aus der Kartusche hinaus.

Die konventionelle Rohrpostkartusche verfügt weder über Innenrohre, noch über eine Fixierung, wodurch ein manuelles Einpacken der Proben in Luftpolsterfolie erforderlich ist (Abbildung 4).



Abbildung 4: Manuelles Verpacken von diagnostischen Proben unter Verwendung von Luftpolsterfolie in der konventionellen Rohrpostkartusche (AD160 von Aerocom®)

Die konventionelle Kartusche und der Prototyp wurden beide mit der Rohrpostanlage (Aerocom®) transportiert, die in der Universitätsmedizin Greifswald installiert ist. Für den Proben transport mit der Rohrpostanlage wurde eine repräsentative Route festgelegt, die an der zentralen Rezeption der Universitätsmedizin Greifswald begann und im Zentrallabor endete (ca. 500 m). Für jeden Durchlauf wurden die Probensets eines Probanden zufällig den drei Transportarten (Kurier, konventionelle Kartusche und Prototyp) zugeteilt, wobei auch der Kuriertransport an der zentralen Rezeption begann und von dort den kürzesten Weg (ca. 250 m) zum Zentrallabor nahm. Um den täglichen Klinikablauf nicht zu beeinflussen, wurde ein eigens dafür vorgesehener Studienkurier mit dem Transport der Proben beauftragt.

Da die automatische Entladestation von Aerocom® zum Zeitpunkt der Studie noch nicht zur Verfügung stand, wurden die Proben von beiden Rohrpostkartuschen (konventionell und Prototyp) manuell in die Masseneingabe für Probenröhrchen entleert.

2.3 Messungen

Unmittelbar nach Ankunft im Labor wurden die Röhrchen für die klinische Chemie und Gerinnung zentrifugiert (5 min; 3280 x g [13], ROTANTA 460 Robotic, Andreas Hettich GmbH & Co. KG; Tuttlingen, Deutschland) und analysiert. Die hämatologischen Proben wurden vor der Analyse nicht zentrifugiert. Es wurden insgesamt 51 Messgrößen untersucht. In Tabelle 1 sind diese Messgrößen zusammen mit dem entsprechenden Laborgerät aufgeführt. Für das freie Hämoglobin wurde die Cyanmethämoglobin-Methode verwendet.

2.4 Qualitätskontrollen

Interne Qualitätskontrollen wurden gemäß der deutschen Rili-BÄK [14] durchgeführt. Messungengenauigkeiten wurden als Variationskoeffizient (% CV) und als minimale Differenz (MD) auf Grundlage der Ergebnisse der internen Qualitätskontrollen angegeben. Basierend auf der Standardabweichung (SD) stellt die MD die kleinste Differenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen oder zwischen einer Messung und einem klinischen Limit dar, um sie aus analytischer Sicht als unterschiedlich zu kennzeichnen [15].

2.5 Statistische Analysen

Zunächst bestimmten wir die Mediane (1. - 3. Quartil) für jede Messgröße entsprechend der drei Transportarten (Kurier, konventionelle Kartusche und Kartuschenprototyp). Da die meisten Messwerte nicht normalverteilt waren (Shapiro-Wilk-Test, FDR-korrigierter p-Wert < 0,05 für 43 Messwerte), führten wir Friedman-Tests für jeden Messwert durch, um festzustellen, ob ein statistischer Unterschied zwischen den Transportarten besteht. Für die Untersuchung der einzelnen paarweisen Kombinationen von Transporttypen auf statistische Unterschiede, wurden Post-hoc-Analysen mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert < 0,05 angenommen. Um multiples Testen zu berücksichtigen, wurden die p-Werte mittels Benjamini-Hochberg-Verfahren [16] adjustiert, um eine False Discovery Rate (FDR) von 5 % zu erzielen.

Es werden Boxplots für ausgewählte Messgrößen gezeigt, die empfindlich auf Hämolyse reagieren (Kalium, LDH und fHb). Die MD für diese Messgrößen wurden aus internen Qualitätskontrollen pro Monat (von 01/2018 bis 05/2019) und pro Messgerät berechnet [15]. Die MD für LDH wurde nach der Formel $MD = 2 * SD$ (SD: Standardabweichung) berechnet. Da die Zielwerte der internen Kontrollen für Kalium und fHb in dieser Studie von den gemessenen Werten abwichen, wurde die MD für Kalium aus den MDs für niedrige und hohe Zielwerte (2,61 bzw. 7,07 mMol/l) linear interpoliert (wie in [15] vorgeschlagen). Für fHb stand nur ein Zielwert zur Verfügung; daher berechneten wir den CV (Variationskoeffizient; $CV = SD / \text{Mittelwert}$) für den Zielwert 0,15 g/L (9,39 $\mu\text{Mol/L}$) und nahmen denselben CV für die in dieser Studie gemessene mittlere Konzentration an und berechneten dann die MD als $MD = 2 * CV * \text{Mittelwert}$. Schließlich ermittelten wir für die drei Messgrößen jeweils den Median der pro Monat und Messgerät berechneten MDs.

In den oben genannten Boxplots wurde die mediane Konzentration der Messgrößen in der Kuriergruppe (als Referenzgruppe) +/- Median der MDs dargestellt, um den Bereich der Messunsicherheit zu veranschaulichen.

Des Weiteren berechneten wir die Spearman-Korrelationskoeffizienten pro Messgröße und pro Transportvergleich sowie den Median des Korrelationskoeffizienten pro Transportvergleich. Wir führten eine Passing-Bablok-Regression durch, um mögliche proportionale und konstante Abweichungen zwischen den Transportgruppen zu ermitteln. Zur Veranschaulichung zeigen wir Streudiagramme der Vergleiche der Transportarten zusammen mit den entsprechenden Bland-Altman-Diagrammen.

Die statistische Analyse wurde mit R Version 3.3.2 (R Foundation for statistical computing, Version 3.3.2, Wien, Österreich) durchgeführt.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden in diese Studie Blutproben von 35 gesunden Probanden einbezogen, wobei jeweils ein 3er Set auf die 3 Transportarten verteilt wurden. Für jede der Proben wurden 51 Messgrößen, bzw. daraus abgeleitete Indizes bestimmt. Daraus ergeben sich pro Proband maximal 153 Ergebnisse, sowie 5.355 Ergebnisse insgesamt. Nach Ausschluss der fehlenden Werte blieb eine Summe von insgesamt 5.282 Messwerten, was 98,6 % der möglichen Ergebnisse ausmacht. Der Großteil der fehlenden Werte (n=60) entstand, weil die D-Dimer-Messungen unterhalb der Nachweisgrenze lagen. 12 weitere Fehlwerte traten auf, weil die abgeleiteten Fibrinogenkonzentrationen außerhalb der technischen Spezifikation der Kurven für den Quickwert (Prothrombinzeit) lagen. Aufgrund eines technischen Alarms, der vermutlich auf ein zu geringes Probenvolumen zurückzuführen war, ergab sich ein weiterer Fehlwert für Faktor VIII. Die Mediane (1. - 3. Quartil) der Messwerte pro Transportart sind in Tabelle 1 aufgeführt. Für die Analyse des Einflusses des Transports auf die Mediane der gemessenen Werte wurden Friedman-Tests durchgeführt.

Messgröße	Median (1. – 3. Quartil)			Korrelationskoeffizient			p-Wert
	Kurier	Konv. Kartusche	Kartuschen-Prototyp	K – KK	K -KP	KK – KP	
ALAT, μ katal/L ^a	0,38 (0,30-0,48)	0,39 (0,30-0,48)	0,41 (0,31-0,49)	0,98	0,97	0,97	0,66
aPTT, s ^c	26,00 (24,00-27,00)	26,00 (24,50-27,00)	26,00 (24,00-27,00)	0,88	0,97	0,86	0,66
ASAT, μ katal/L ^a	0,31 (0,24-0,36)	0,30 (0,27-0,36)	0,33 (0,27-0,40)	0,92	0,79	0,87	0,19
Basophile (abs.), Gpt/L ^b	0,04 (0,03-0,06)	0,04 (0,03-0,06)	0,05 (0,04-0,06)	0,87	0,83	0,87	0,81
Basophile (rel.), % ^b	0,60 (0,50-1,00)	0,70 (0,40-0,95)	0,70 (0,50-0,90)	0,84	0,84	0,91	0,84
Chlorid, mMol/L ^a	106,00 (105,00-107,00)	106,00 (105,00-107,00)	106,00 (105,00-107,00)	0,70	0,75	0,67	0,78
Cholesterol, mMol/L ^a	4,70 (4,40-5,50)	4,70 (4,35-5,40)	4,70 (4,30-5,45)	0,98	0,97	0,97	0,81
Eosinophile (abs.), Gpt/L ^b	0,14 (0,09-0,19)	0,14 (0,08-0,19)	0,15 (0,09-0,21)	0,98	0,98	0,98	0,81
Eosinophile (rel.), % ^b	1,90 (1,40-3,05)	2,10 (1,30-3,20)	1,80 (1,35-3,00)	0,95	0,95	0,96	0,84
Erythrozyten, Tpt/L ^b	4,70 (4,40-5,00)	4,70 (4,45-5,05)	4,70 (4,50-5,00)	0,99	0,98	0,99	0,78
Erythrozyten Volumenverteilungsbreite (abs.), fl ^b	41,70 (39,55-43,55)	41,40 (39,55-43,45)	40,90 (39,40-43,50)	0,99	0,99	0,99	0,81
Erythrozyten Volumenverteilungsbreite (rel.), % ^b	12,80 (12,40-13,30)	12,70 (12,40-13,25)	12,80 (12,35-13,35)	0,98	0,99	0,97	0,81
Faktor VIII, % ^c	124,90 (106,50-148,90)	118,80 (105,50-149,60)	119,60 (107,12-154,43)	0,97	0,97	0,96	0,88
Fibrinogen, g/L ^c	2,40 (2,20-2,75)	2,40 (2,20-2,90)	2,50 (2,20-2,85)	0,96	0,98	0,98	0,66
freies Hämoglobin, g/L ^a	0,29 (0,21 – 0,36)	0,31 (0,23 – 0,38)	0,32 (0,24 – 0,40)	0,96	0,95	0,93	< 0,01
freies Hämoglobin, μ Mol/L] ^a	18,00 (13,00 – 22,50)	19,00 (14,00 – 23,50)	20,00 (15,00 – 25,00)	0,96	0,95	0,93	< 0,01
FT3, pMol/L ^a	4,41 (4,12-4,76)	4,35 (3,99-4,75)	4,34 (3,95-4,77)	0,81	0,76	0,89	0,84
FT4, pMol/L ^a	12,60 (12,10-13,55)	12,60 (12,00-13,80)	12,50 (12,20-13,75)	0,94	0,92	0,95	0,97
Gamma-GT, μ katal/L ^a	0,26 (0,22-0,40)	0,28 (0,23-0,38)	0,30 (0,22-0,37)	0,94	0,9	0,94	0,81
Glukose, mMol/L ^a	4,80 (4,45-5,10)	4,70 (4,35-5,05)	4,70 (4,45-5,05)	0,95	0,94	0,97	0,66
Hämatokrit, keine ^b	0,41 (0,39-0,44)	0,41 (0,39-0,44)	0,41 (0,40-0,44)	0,99	0,98	0,98	0,78
Hämoglobin, mMol/L ^b	8,50 (7,90-9,15)	8,50 (8,00-9,10)	8,40 (7,95-9,10)	0,95	0,94	0,96	0,93
Hämopexin, g/L ^a	0,84 (0,76-0,90)	0,84 (0,77-0,92)	0,83 (0,77-0,91)	0,95	0,97	0,97	0,78
Haptoglobin, g/L ^a	0,78 (0,58-1,00)	0,77 (0,59-1,05)	0,79 (0,58-1,05)	0,99	0,99	0,99	0,66
Harnsäure, μ Mol/L ^a	243,00 (202,50-292,50)	244,00 (196,00-288,50)	250,00 (203,00-297,00)	0,99	0,99	0,99	0,05
HDL-Cholesterol, mMol/L ^a	1,61 (1,48-1,98)	1,67 (1,46-2,02)	1,65 (1,46-2,04)	0,98	0,99	0,98	0,66
Kalium, mMol/L ^a	3,80 (3,60-3,90)	3,70 (3,60-3,90)	3,70 (3,60-3,90)	0,90	0,91	0,95	0,76
Kreatinin, μ Mol/L ^a	70,00 (62,50-81,00)	68,00 (63,00-79,50)	69,00 (63,50-80,50)	0,89	0,93	0,9	0,86
LDH, μ katal/L ^a	2,85 (2,62-3,12)	2,92 (2,62-3,28)	2,92 (2,64-3,49)	0,93	0,92	0,92	0,02
LDL-Cholesterol, mMol/L ^a	2,79 (2,34-3,18)	2,82 (2,41-3,17)	2,78 (2,43-3,22)	0,98	0,98	0,96	0,85
Leukozyten, Gpt/L ^b	6,19 (5,46-7,86)	6,16 (5,44-7,71)	6,20 (5,54-7,65)	0,99	0,98	0,99	0,66
Lipase, μ katal/L ^a	2,47 (1,96-3,21)	2,55 (1,99-3,23)	2,64 (1,97-3,28)	0,98	0,96	0,95	0,87
Lymphozyten (abs.), Gpt/L ^b	2,05 (1,69-2,34)	2,07 (1,68-2,32)	1,99 (1,79-2,35)	0,98	0,97	0,98	0,81
Lymphozyten (rel.), % ^b	33,00 (27,50-36,95)	32,30 (27,75-36,65)	32,50 (27,05-37,20)	0,99	0,99	0,99	0,93
Magnesium, mMol/L ^a	0,87 (0,81-0,90)	0,86 (0,83-0,92)	0,87 (0,83-0,92)	0,93	0,92	0,91	0,93

Messgröße	Median (1. – 3. Quartil)			Korrelationskoeffizient			p-Wert
	Kurier	Konv. Kartusche	Kartuschen-Prototyp	K – KK	K -KP	KK – KP	
MCH, fMol ^b	1,81 (1,77-1,89)	1,83 (1,77-1,88)	1,81 (1,75-1,88)	0,86	0,87	0,88	0,66
MCHC, mMol/L ^b	20,70 (20,05-21,35)	20,60 (19,90-21,20)	20,50 (20,00-21,25)	0,77	0,76	0,85	0,78
MCV, fl ^b	88,80 (84,95-90,90)	89,00 (84,50-90,75)	89,10 (84,60-90,95)	0,99	0,98	0,98	0,64
Monozyten (abs.), Gpt/L ^b	0,51 (0,41-0,58)	0,48 (0,38-0,58)	0,49 (0,40-0,60)	0,96	0,93	0,95	0,66
Monozyten (rel.), % ^b	7,60 (6,75-8,35)	7,50 (6,80-8,50)	7,70 (6,75-8,55)	0,92	0,90	0,95	0,93
MPV, fl ^b	10,40 (10,05-11,35)	10,50 (10,05-11,20)	10,50 (10,05-11,25)	0,98	0,98	0,98	0,93
Natrium, mMol/L ^a	140,00 (138,50-141,00)	140,00 (139,00-141,00)	139,00 (139,00-141,00)	0,83	0,72	0,80	0,89
Neutrophile (abs.), Gpt/L ^b	3,53 (3,00-4,64)	3,47 (2,90-4,61)	3,47 (2,92-4,60)	0,99	0,99	0,99	0,93
Neutrophile (rel.), % ^b	55,50 (52,55-62,30)	56,60 (52,55-60,95)	56,40 (51,45-61,10)	1,00	0,99	0,99	0,66
Phosphat, mMol/L ^a	1,08 (0,98-1,14)	1,07 (0,92-1,17)	1,07 (0,94-1,17)	0,93	0,97	0,94	0,66
Proteine, g/L ^a	77,00 (74,00-80,00)	77,00 (74,00-80,50)	76,00 (74,00-81,00)	0,96	0,94	0,96	0,84
Quick, % ^c	96,00 (86,50-108,00)	98,00 (87,00-109,00)	96,00 (86,00-107,50)	0,99	0,99	0,99	0,66
Thrombinzeit, s ^c	18,00 (18,00-19,00)	18,00 (17,50-18,50)	18,00 (17,00-19,00)	0,77	0,87	0,80	0,81
Thrombozyten, Gpt/L ^b	217,00 (188,50-280,00)	223,00 (187,50-285,50)	224,00 (188,00-281,00)	0,98	0,98	0,98	0,81
Thrombozyten Verteilungsbreite, fl ^b	12,30 (11,50-14,25)	12,20 (11,40-13,90)	12,50 (11,55-14,45)	0,95	0,94	0,89	0,87
Triglyzeride, mMol/L ^a	1,15 (0,94-1,40)	1,15 (0,90-1,41)	1,15 (0,90-1,36)	0,99	0,98	0,99	0,98
TSH, mU/L ^a	1,51 (1,12-1,90)	1,55 (1,09-1,99)	1,54 (1,14-1,96)	1,00	1,00	1,00	0,66

Tabelle 1: Mittlere Konzentration (1. - 3. Quartil) der Messgrößenwerte, sortiert nach Transportart

Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen den Messwerten, gruppiert nach Transportart (K-KK: Kurier vs. konventionelle Rohrpostkartusche, K-KP: Kurier vs. Kartuschenprototyp, KK-KP: konventionelle Kartusche vs. Kartuschenprototyp), FDR-korrigierte p-Werte für Friedman-Tests auf signifikante Unterschiede zwischen den Messwerten in den drei Transportgruppen. Die Exponenten jeder Messgröße geben das entsprechende Laborgerät wieder (a: Dimension Vista® 1500, Siemens Healthineers; Erlangen, Deutschland, b: Sysmex XN 9000, Sysmex Europe GmbH; Norderstedt, Deutschland, c: CS 5100, Sysmex Europe GmbH; Norderstedt, Deutschland).

Für 49 der 51 Messgrößen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, insbesondere auch für die hämolyseempfindliche Messgröße Kalium. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich nur für zwei der 51 Messgrößen, nämlich bei LDH und fHb (FDR-korrigierter p-Wert<0,05), siehe Tabelle 1 und Abbildung 5.

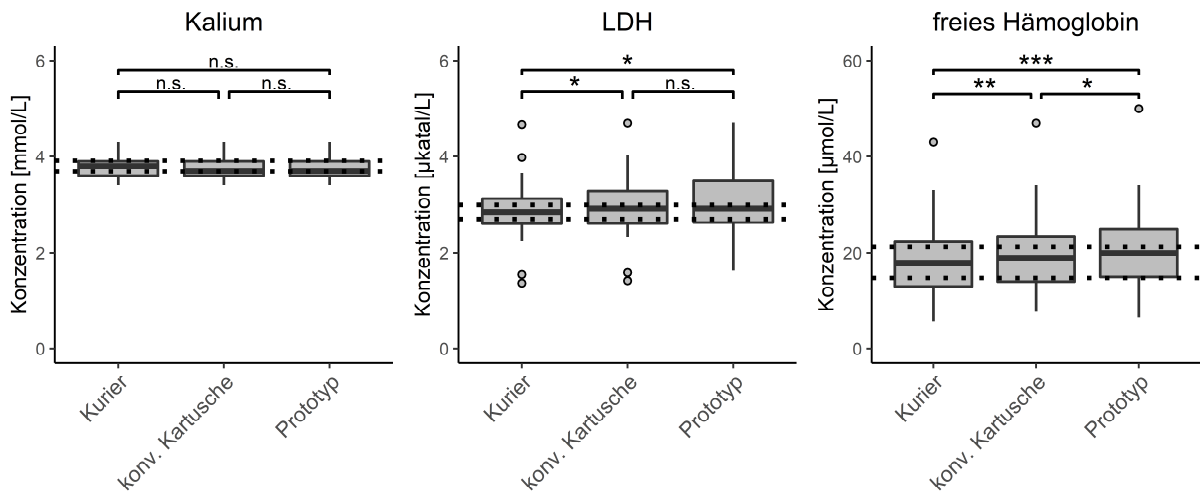


Abbildung 5: Boxplots für Kalium-, LDH- und fHb-Messungen sortiert nach Transportmitteln. Signifikanz gemäß Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit FDR-korrigierten p-Werten (* p<0,05; ** p<0,01; * p<0,001; n.s. nicht signifikant). Die gestrichelten Linien stellen den MD-Korridor um die medianen Messwerte in der Kuriergruppe dar und zeigen den Bereich der Messunsicherheit.**

Die Post-hoc-Analyse für LDH ergab signifikante Unterschiede für die Vergleiche Kurier vs. konventioneller Rohrpostkartusche und Kartuschenprototyp, jedoch nicht zwischen den beiden Rohrpostkartuschen (siehe Abbildung 5). Für fHb wurden allerdings zwischen allen 3 Transporttypen signifikante Unterschiede in den Messergebnissen festgestellt. Betrachtet man die Kurier-Messwerte als Referenz, so sank der Medianwert von Kalium für beide untersuchten Rohrpostkartuschen von 3,8 auf 3,7 mMol/L (nicht signifikant). Bei LDH stieg der Medianwert von 2,85 auf 2,92 µkatal/L sowohl für den Vergleich Kurier vs. konventioneller Kartusche als auch für den Vergleich Kurier vs. Kartuschenprototyp. Die Medianwerte von fHb stiegen von 0,29 auf 0,31 g/L (18 bis 19 µMol/L) für Kurier vs. konventioneller Kartusche und von 0,29 auf 0,32 g/L (18 bis 20 µMol/L) für Kurier vs. Kartuschenprototyp.

Um die Unterschiede der gemessenen Konzentrationen zwischen den einzelnen Transportgruppen in einem klinischen Kontext zu bewerten, wurden in Abbildung 5 für jede Messgröße die Median-Konzentrationen für die Kuriergruppe +/- MD aus den internen Qualitätskontrollen angezeigt. Die MDs für die medianen Konzentrationen von Kalium, LDH und fHb lagen bei 0,11 mMol/L, 0,14 µkatal/L bzw. 0,052 g/L (3,23 µMol/L). Die Messungenauigkeit war also größer als die Unterschiede der Mediane zwischen Kurier und konventioneller Kartusche bzw. zwischen Kurier und Kartuschenprototyp.

In Tabelle 1 sind die Spearman-Korrelationskoeffizienten für die 51 Messgrößen und die verschiedenen Kombinationen der Transportarten dargestellt. Es zeigten sich im Durchschnitt hohe Korrelationskoeffizienten: Der Median des Korrelationskoeffizienten für den Vergleich zwischen Kurier und konventioneller Kartusche betrug 0,96, für Kurier und Kartuschenprototyp 0,97, sowie für die konventionelle Kartusche und den Kartuschenprototyp 0,96.

Die Streudiagramme und Bland-Altman-Diagramme in Abbildung 6 veranschaulichen die Vergleiche zwischen Kurier und konventioneller Kartusche sowie Kurier und Kartuschenprototyp für Kalium, LDH und fHb und verdeutlichen noch einmal die gute Übereinstimmung der Messergebnisse.

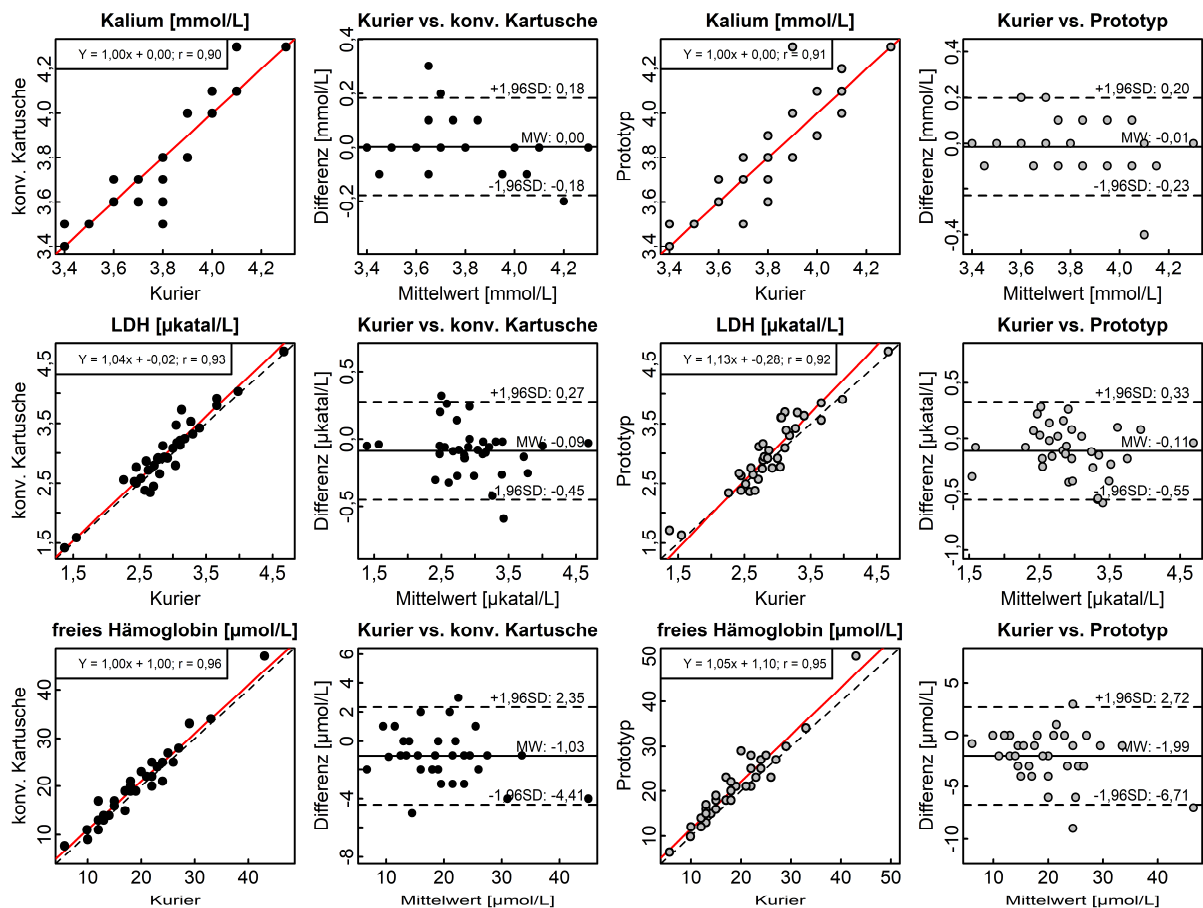


Abbildung 6: Streudiagramme für Kalium-, LDH- und fHb-Messungen zusammen mit der Passing-Bablok-Regressionslinie (rot) und Bland-Altman-Diagrammen. Links: Kurier im Vergleich zur konventionellen Kartusche. Rechts: Kurier im Vergleich zum Kartuschenprototyp

Die entsprechenden Diagramme für alle Messgrößen sind im Anhang, Abbildung 7 zu finden. Die Regressionsanalyse ergab keine oder nur geringe konstante und/oder proportionale Abweichungen, wie aus den Achsenabschnitten und Steigungen hervorgeht (siehe Abbildung 6). Ein Messergebnis für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) zeigte eine deutliche Abweichung zwischen Kurier und konventioneller Kartusche (24 vs. 31 sec), nicht jedoch zwischen Kurier und Kartuschenprototyp (24 und 23 sec).

4 Diskussion

Eine automatische Entladefunktion für Rohrpostkartuschen trägt maßgeblich zur Beschleunigung des Gesamtprozesses bei. Durch Entfallen von aufwendigem Ein- und Auspacken der diagnostischen Proben werden außerdem mögliche Fehlerquellen, die durch falsches oder unzureichendes Einpacken entstehen, minimiert. Dieser Vorteil hat sich bereits bei trägerlosen Rohrpostanlagen bewährt, was zu einer Weiterentwicklung von herkömmlichen Rohrpostkartuschen geführt hat. In dieser Studie haben wir einen Kartuschenprototyp, der für die automatische Entladung geeignet ist, mit dem Kuriertransport und einer herkömmlichen Rohrpostkartusche verglichen.

Insgesamt zeigen alle drei Transportarten ähnlich gute Messergebnisse. Zwischen der konventionellen Kartusche und dem Kartuschenprototyp wurde lediglich für fHb ein signifikanter Unterschied festgestellt. Zwischen dem Kurier und der konventionellen Kartusche, sowie zwischen Kurier und Kartuschenprototyp wurden signifikante Unterschiede für LDH und fHb festgestellt. Bei Kalium jedoch wurden zwischen keinem der Transportarten statistisch signifikanten Unterschiede in den mittleren Konzentrationen festgestellt. Kalium, LDH und fHb gelten als hämolyseempfindliche Marker [12,17,18].

Die Bewertung von diagnostischem Probentransport wird häufig durch Diskrepanzen zwischen klinisch und statistisch relevanten Differenzen [1,10,19] beeinträchtigt. Für die Beurteilung der klinischen Signifikanz gibt es kein allgemeingültiges Verfahren, stattdessen muss jede Messgröße individuell diskutiert werden. In dieser Studie zeigten zwei der 51 untersuchten Messgrößen statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem Kuriertransport und dem Kartuschenprototyp. Hierbei handelt es sich um die hämolyseempfindlichen Messgrößen LDH und fHb.

Obwohl statistisch signifikante Unterschiede festgestellt wurden, können die klinischen Auswirkungen für LDH und fHb als vernachlässigbar eingestuft werden. Der Median der LDH-Konzentration liegt bei 2,85 $\mu\text{katal/L}$, 2,92 $\mu\text{katal/L}$ und 2,92 $\mu\text{katal/L}$ für den Kurier, die konventionelle Kartusche und den Kartuschenprototyp, wobei die MD bei 0,14 $\mu\text{katal/L}$ liegt. Für fHb zeigen sich ähnliche Ergebnisse, mit einem Median von 0,29 g/L, 0,31 g/L und 0,32 g/L (18 $\mu\text{Mol/L}$,

19 $\mu\text{Mol/L}$ und 20 $\mu\text{Mol/L}$) für die drei Transportarten Kurier, konventionelle Kartusche und Kartuschenprototyp. Dies zeigt, dass die mediane Konzentration für beide Rohrpostkartuschen nur geringfügig höher ist, als die des Kuriertransports. Betrachtet man die MD, die bei dieser Konzentration 0,052 g/L (3,23 $\mu\text{Mol/L}$) beträgt, und vergleicht diese mit den Konzentrationsunterschieden zwischen den Transportarten, ist erkennbar, dass die Schwankungen geringer als die MD und somit aus klinischer Perspektive bedeutungslos sind. In solchen Zusammenhängen ist es wichtig, die Ergebnisse nicht nur auf statistischer Ebene zu betrachten, sondern vor allem hinsichtlich der Auswirkungen, die sie auf die klinische Situation haben können. Insgesamt können hier die Unterschiede als sehr gering und vor allem aus klinischer Sicht als irrelevant angesehen werden. Hierzu lassen sich einige Studien mit ähnlichen Ergebnissen und Schlussfolgerungen finden [20–22].

Bei Kalium zeigt der Kuriertransport eine leicht höhere mediane Konzentration (3,8 mMol/L) als die beiden Rohrpostkartuschen (beide 3,7 mMol/L), aber auch hier variieren die Unterschiede in den medianen Konzentrationen in einem geringeren Maße als die MD (0,11 mMol/L).

Wie in den Streudiagrammen zu sehen, zeigen auch die übrigen Messwerte eine hohe Korrelation zwischen den einzelnen Transportarten. Die Regressionsanalysen und Bland-Altman-Plots zeigen keine oder nur geringe Abweichungen zwischen den Gruppen. Das abweichende Messergebnis für aPTT zwischen Kurier und konventioneller Kartusche ist vermutlich auf einen zufälligen Fehler und nicht auf präanalytische Beeinträchtigungen zurückzuführen.

Die Vorteile des Kartuschenprototyps sind eindeutig. Er ermöglicht eine einfache und zeitsparende Probenbeladung, die Fehlerquellen beim Einpacken deutlich vermindert und die auf zusätzliches Verpackungsmaterial verzichtet. Des Weiteren bietet er einen sicheren Transport der diagnostischen Proben ohne negative Auswirkungen auf deren Qualität. Zusätzlich lassen sich die Proben automatisch in die Masseneingabe für Probenröhrchen entladen, was ebenfalls zu einer Zeitersparnis führt.

Unser Vorversuch zeigt, genau wie zahlreiche andere Studien, dass diagnostische Proben beim Transport fixiert werden müssen, um Beeinträchtigungen oder eine Hämolyse zu vermeiden [8,23–25].

Aus diesen Gründen kommen wir abschließend zu dem Urteil, dass der untersuchte Prototyp aus analytischer und klinischer Sicht für den Transport von diagnostischen Proben geeignet ist.

5 Schlussfolgerung

Mit Abschluss dieser Studie lässt sich festhalten, dass der untersuchte Kartuschenprototyp für den Transport von diagnostischen Proben geeignet ist und einen wichtigen Schritt in Richtung einer automatisierten Entladung von Rohrpostkartuschen darstellt. Trotz leicht erhöhten Ergebnissen für zwei der hämolyseempfindlichen Messgrößen (LDH und fHb), können die Auswirkungen auf die Proben gesunder Probanden aus klinischer Sicht als sehr gering eingestuft werden. Der Kartuschenprototyp erleichtert die Arbeitsabläufe auf den Stationen und im Labor, da anstrengende, monotone Tätigkeiten vermieden werden können. Damit sinkt auch das Risiko für Verpackungsfehler und somit für Hämolyse. Ein weiterer wesentlicher Vorteil ist die Verkürzung der Arbeitszeit, da das konventionelle Ein- und Auspacken entfällt und damit verbundene Zeitverzögerungen vermieden werden.

6 Ausblick

Diese Studie liefert erste Daten zu einem Kartuschenprototyp, bevor dieser auf dem Markt erhältlich ist. Die Studie war auf 35 augenscheinlich gesunde Probanden beschränkt. Auch bei der Auswahl der zu untersuchenden Messgrößen musste eine Auswahl getroffen werden. Da die Station, die eine automatische Entladung möglich macht, zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie noch nicht verfügbar war, werden nach Bereitstellung weitere Auswertungen über den gesamten Verpackungs- und Transport-, sowie Entladeprozess notwendig sein. Weitere Untersuchungen dieses Kartuschenprototyps mit dem automatischen Entlademodul sollten dann ebenfalls durchgeführt werden. Bei weiteren Untersuchungen ist es auch ratsam, Proben von nicht gesunden Probanden einzubeziehen. Es bietet sich ebenfalls an, bei ähnlichen zukünftigen Studien einen Daten-Logger einzusetzen, der die 3-Achsen-Beschleunigung messen kann und somit als Marker für Hämolyse oder andere präanalytische Abweichungen dienen kann [26]. Dadurch könnten neue Rohrpostmodule oder Kartuschen evaluiert werden, ohne, dass eine Vielzahl an Blutentnahmen und Laboanalysen erforderlich ist.

7 Zusammenfassung

Aerocom® (Schwäbisch Gmünd, Deutschland) hat einen neuen Prototyp für Rohrpostsysteme entwickelt, der eine Transportkapazität von bis zu 9 Blutröhrchen hat. Diese werden beim Schließen des Deckels automatisch fixiert. In dieser Studie wurde der Einfluss des Transports auf die Qualität der Blutproben unter Verwendung des Prototyps im Vergleich zum Kuriertransport und der konventionellen Rohrpostkartusche (AD160, Aerocom®) untersucht.

Sets aus je drei Blutprobenröhrchen (1 Lithium-Heparin, 1 EDTA, 1 Natrium-Zitrat) von insgesamt 35 Probanden wurden zufällig auf die drei Transportmethoden Kurier, konventionelle Rohrpostkartusche und den Kartuschenprototypen verteilt. Nach dem Transport wurden 51 Messgrößen aus der klinischen Chemie, Hämatologie und Gerinnung ermittelt und miteinander verglichen.

Insgesamt zeigten 49 der 51 untersuchten Messgrößen eine gute Übereinstimmung zwischen den drei Transporttypen, insbesondere zwischen der konventionellen Kartusche und dem Kartuschenprototyp. Im Blick auf die bekannten hämolysesensitiven Messgrößen zeigte Kalium keine statistisch signifikanten Diskrepanzen. Bei der Laktatdehydrogenase (LDH) und dem freien Hämoglobin (fHb) ergaben sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede jeweils zwischen den Werten für Kurier und den beiden Rohrpostkartuschen, wobei diese Unterschiede aus klinischer Sicht zu vernachlässigen sind. So lag die mittlere Konzentration von fHb bei 0,29 g/L (18 μ Mol/L), 0,31 g/L (19 μ Mol/L) bzw. 0,32 g/L (20 μ Mol/L) für den Kuriertransport, die konventionelle Kartusche und den Kartuschenprototyp. Diese Unterschiede lassen sich analytisch nicht auflösen, da die minimale Differenz (MD) für fHb bei dieser Konzentration 0,052 g/L (3,23 μ Mol/L) beträgt.

Abschließend stellen wir fest, dass der Prototyp von Aerocom® für den Transport von diagnostischen Blutproben geeignet ist. Der gesamte Arbeitsablauf wird mithilfe dieses Prototyps maßgeblich verbessert, indem die Arbeitszeit auf

der Station und im Labor verringert und gleichzeitig das Risiko für Hämolyse durch unzureichend oder falsch verpackte Proben minimiert wird.

I. Anhang

wissenschaftliche Arbeit:

Cora M. Märtens, Juliane Schöpfel, Stefan Bollmann, Anke Hannemann, Stephanie Zylla, Mathilde Borg Dahl, Friederike Gauss, Josef Schedl, Matthias Nauck, Astrid Petersmann

Evaluation of a pneumatic tube system carrier prototype with fixing mechanism allowing for automated unloading

Clin Chem Lab Med 2022; 60(8): 1202–1210

Corresponding author: Dr. med. Juliane Schöpfel, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße 17475 Greifswald, Germany,
Phone: +49-3834-86-5505,
E-mail: juliane.schoepfel@med.uni-greifswald.de

Cora M. Märtens, Juliane Schöpfel*, Stefan Bollmann, Anke Hannemann, Stephanie Zylla, Mathilde Borg Dahl, Friederike Gauß, Josef Schedl, Matthias Nauck and Astrid Petersmann

Evaluation of a pneumatic tube system carrier prototype with fixing mechanism allowing for automated unloading

<https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0193>

Received March 3, 2022; accepted May 20, 2022;
published online May 31, 2022

Abstract

Objectives: A carrier prototype by Aerocom® (Schwäbisch Gmünd, Germany) for pneumatic tube systems (PTS) is able to transport 9 blood tubes which are automatically fixed by closing the lid. In this study, we examined the influence of the transport on blood sample quality using the carrier prototype comparing to courier transport and a conventional carrier (AD160, Aerocom®).

Methods: Triplicate blood samples sets (1 lithium heparin, 1 EDTA, 1 sodium citrate) of 35 probands were split among the transportation methods: 1. courier, 2. conventional carrier, and 3. carrier prototype. After transport 51 measurands from clinical chemistry, hematology and coagulation were measured and compared.

Results: Overall, 49 of the investigated 51 measurands showed a good concordance among the three transport types, especially between the conventional carrier and the carrier prototype. Focusing on well-known hemolysis sensitive measurands, potassium showed no statistically

significant differences. However, between courier and both carrier types lactate dehydrogenase (LDH) and free hemoglobin (fHb) showed statistically significant shifts, whereas the clinical impact of the identified differences was neglectable. The median concentration of fHb, for example, was 0.29 g/L (18 µmol/L), 0.31 g/L (19 µmol/L) and 0.32 g/L (20 µmol/L) for courier transport, conventional carrier and carrier prototype, respectively. These differences cannot be resolved analytically since the minimal difference (MD) for fHb is 0.052 g/L (3.23 µmol/L), at this concentration.

Conclusions: The carrier prototype by Aerocom® is suitable for transportation of diagnostic blood samples. The overall workflow is improved by decreasing hands-on-time on the ward and laboratory while minimizing the risk of incorrectly packed carriers.

Keywords: laboratory automation; pneumatic tube system; pre-analytical phase; sample transport.

Introduction

Pneumatic tube systems (PTS) are widely used for transport of diagnostic samples in hospital patient care [1–4]. PTS reduce turn-around-time and improve the pre-analytical workflow without affecting sample quality such as hemolysis [5–7]. However, samples need to be fixed or cushioned to avoid hemolysis and impaired sample quality which generally occur when samples are moving and prodding during transport [8, 9]. Modern PTS even operate without carriers and send the samples directly into the bulk loader of a laboratory automation system minimizing the time spent from having taken the sample to measurements of measurands [10]. Further advantages of these systems are that they are less prone to errors due to reduced hands-on-time on the ward and in the laboratory, i.e., correct packing and unpacking. To overcome these disadvantages of the manual loading and unloading for traditional carrier PTS, the manufacturer Aerocom® (Schwäbisch Gmünd, Germany) constructed in a first attempt a carrier prototype with transparent pipes inside, slim enough to fit single samples, but without fixing mechanism (Figure 1A).

*Corresponding author: Dr. med. Juliane Schöpfel, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße 17475 Greifswald, Germany, Phone: +49-3834-86-5505, E-mail: juliane.schoepfel@med.uni-greifswald.de

Cora M. Märtens, Stefan Bollmann and Mathilde Borg Dahl, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

Anke Hannemann, Stephanie Zylla and Matthias Nauck, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany; and DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Greifswald, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

Friederike Gauß and Astrid Petersmann, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany; and Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Oldenburg, Oldenburg, Germany

Josef Schedl, Technical Department, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

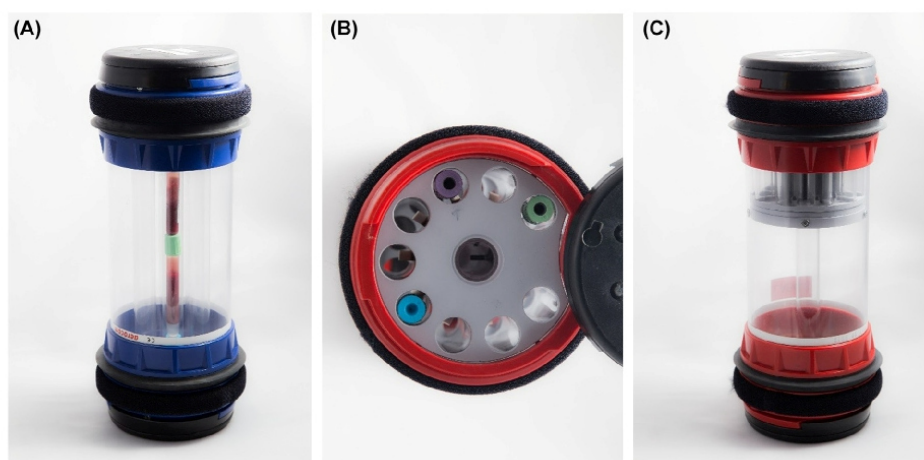


Figure 1: Concept of PTS carrier with inner transparent pipes.

(A) Without any fixing mechanisms, and (B) carrier prototype with fixing mechanism that automatically loosens upon pressing the stamper in the middle, (C) in the closed-position in line with the carrier.

Pre-tests run with this construction lacking a fixing-mechanism consequently produced cherry-red plasma due to hemolysis with free hemoglobin (fHb) concentrations of about 1.61 g/L (100 $\mu\text{mol/L}$), compared to about 0.40 g/L (25 $\mu\text{mol/L}$), in courier transport. In this pre-test concentrations of potassium and lactate dehydrogenase (LDH) were up to twofold higher than in samples transported by courier, therefore this first carrier prototype without fixing mechanism was considered unsuitable for clinical use.

Thus, fixing of samples even within the build-in pipes remained a main issue. For routine use, two major challenges have to be met by a general usable fixing mechanism: 1. Variations of sample tube length and diameter; 2. easy and intuitive loading, ideally from both sides.

To meet these challenges a carrier prototype with a sufficient fixing mechanism allowing automated unloading was developed by AeroCom[®] and made available for evaluation at the University Medicine of Greifswald.

In this study, we compare the effects of different types of transport on diagnostic samples using courier transport as reference group, a conventional carrier (AD160, AeroCom[®]) and the carrier prototype. Aim of the study is to evaluate whether the carrier prototype is suitable for clinical use [11]. For this we compared the results of 51 measurands and focused on those well-known for being sensitive to hemolysis (potassium, LDH, fHb) [12].

Materials and methods

Study population and sampling

Venous blood samples from 35 apparently healthy probands were collected using BD Vacutainer[®] Safety-Lok[™] system (Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Germany). After venous puncture, the tourniquet was released immediately after blood flow into tubes was visible. Three different tube types were used in parallel:

- for clinical chemistry: lithium heparin BD Vacutainer[®] PST[™] II tube with an inert polymer separator gel (lithium heparin 17 IU/mL, spray-coated, 3 mL);
- for hematology: K₂EDTA BD Vacutainer[®] (K₂EDTA 1.8 mg/mL; spray-dried, 2 mL) and
- for coagulation: sodium citrate BD Vacutainer[®] (0.129 mol/L buffered sodium citrate 3.8%; 1.8 mL) all by Becton Dickinson; Heidelberg, Germany.

From each proband nine blood tubes (3 \times lithium heparin, 3 \times EDTA and 3 \times sodium citrate) were collected creating three sets of samples, each set containing 1 \times lithium heparin tube, 1 \times EDTA tube and 1 \times sodium citrate tube. The sample sets were allocated randomly to a transportation type.

The study was approved by the local ethics committee (BB 100/15). Written informed consent was obtained from each healthy proband prior to participation in the study.

PTS carriers and sample transport

A PTS carrier prototype by AeroCom[®] with inner pipes and a fixing mechanism on one side was evaluated (Figure 1B and C). The



Figure 2: Manual wrapping of diagnostic samples using plastic foils in the conventional carrier (AD160 by Aerocom®).

conventional carrier does not have any inner tubes nor fixing mechanisms and requires manual wrapping of samples in air cushion foil (Figure 2).

Conventional carrier and the carrier prototype were transported by the same PTS (Aerocom®) installed at the University Medicine Greifswald. A representative route was determined for PTS sample transport, which started at the central sending station of the University Medicine Greifswald and ended in the laboratory (approximately 500 m). For each run, the sample sets of one proband were split among courier transport, conventional carrier and carrier prototype, the first using the shortest way (approximately 250 m) to the laboratory. In order not to interfere with hospital processes, a designated study courier transported the study samples.

Since the Aerocom® station for automated unloading was not available when the study was conducted, samples from both carrier types (conventional and prototype) were placed manually into the bulk-loader.

Measurements

Directly on arrival in the laboratory clinical chemistry and coagulation tubes were centrifuged (5 min; 3280×g [13], ROTANTA 460 Robotic, Andreas Hettich GmbH & Co. KG; Tuttlingen, Germany) and measured. Hematology samples were processed without centrifugation. Together, 51 laboratory measurands were measured in each sample set. In Table 1,

these measurands are listed together with the corresponding laboratory device. For free hemoglobin a cyanmethemoglobin method was used.

Internal quality controls were performed according to the German Rili-BAEK [14]. The imprecision of measurements was expressed as coefficient of variation (% CV) and as minimal difference (MD) based on the internal quality control results. Based on the standard deviation (SD), the MD represents the smallest difference between two consecutive measurements or between a measurement and a clinical decision limit, to determine them as different from an analytical point of view [16].

Statistical analysis

We determined the median concentration (1st – 3rd quartile) of each laboratory measurand for the three transportation types (courier, conventional carrier, carrier prototype). As most of the measurands were not normally distributed (Shapiro–Wilk test, FDR-corrected p-value<0.05 for 43 measurands), we conducted Friedman tests for each measurand to assess if any statistical difference between the transportation types exists. Post-hoc analyses were performed using Wilcoxon signed-rank tests to examine statistical differences between pairwise combinations of transportation types. Statistical significance was assumed at p-value<0.05. To account for multiple testing, we adjusted the p-values by controlling the false discovery rate (FDR) at 5% using the Benjamini–Hochberg procedure [15].

Table 1: Median concentration (1st – 3rd quartile) of measurand levels grouped by transportation type.

Measurand	Median (1st – 3rd quartile)		Carrier prototype		p-Value	
	Courier	Conv. carrier	c-cv	cv-pt	c-cv	cv-pt
ALAT, $\mu\text{katal/L}^a$	0.38 (0.30–0.48)	0.39 (0.30–0.48)	0.98	0.97	0.98	0.97
aPTT, s^c	26.00 (24.00–27.00)	26.00 (24.00–27.00)	0.88	0.97	0.88	0.86
ASAT, $\mu\text{katal/L}^a$	0.31 (0.24–0.36)	0.30 (0.27–0.36)	0.92	0.79	0.92	0.79
Basophile (abs.), Gpt/ L^b	0.04 (0.03–0.06)	0.04 (0.03–0.06)	0.87	0.83	0.87	0.87
Basophile (rel.), % ^b	0.60 (0.50–1.00)	0.70 (0.40–0.95)	0.84	0.84	0.84	0.84
Chloride, mmol/ L^a	106.00 (105.00–107.00)	106.00 (105.00–107.00)	0.70	0.75	0.70	0.75
Cholesterol, mmol/ L^a	4.70 (4.40–5.50)	4.70 (4.35–5.40)	0.98	0.97	0.98	0.97
Creatinine, $\mu\text{mol/L}^a$	70.00 (62.50–81.00)	68.00 (63.00–79.50)	0.89	0.93	0.89	0.93
Eosinophile (abs.), Gpt/ L^b	0.14 (0.09–0.19)	0.14 (0.08–0.19)	0.98	0.98	0.98	0.98
Eosinophile (rel.), % ^b	1.90 (1.40–3.05)	2.10 (1.30–3.20)	0.95	0.95	0.95	0.96
Erythrocytes, Tpt/ L^b	4.70 (4.40–5.00)	4.70 (4.45–5.05)	0.99	0.98	0.99	0.99
Erythrocytes volume distribution width (abs.), fl ^b	41.70 (39.55–43.55)	41.40 (39.55–43.45)	0.99	0.99	0.99	0.99
Erythrocytes volume distribution width (rel.), % ^b	12.80 (12.40–13.30)	12.70 (12.40–13.25)	0.98	0.99	0.98	0.99
Factor VIII, % ^c	124.90 (106.50–148.90)	118.80 (105.50–149.60)	0.97	0.97	0.97	0.96
Fibrinogen, g/ L^c	2.40 (2.20–2.75)	2.40 (2.20–2.90)	0.96	0.98	0.96	0.98
Free hemoglobin, g/ L^a	0.29 (0.21–0.36)	0.31 (0.23–0.38)	0.96	0.95	0.96	0.93
Free hemoglobin, $\mu\text{mol/L}^a$	18.00 (13.00–22.50)	19.00 (14.00–23.50)	0.96	0.95	0.96	0.93
FT3, pmol/ L^a	4.41 (4.12–4.76)	4.35 (3.99–4.75)	0.81	0.76	0.81	0.89
FT4, pmol/ L^a	12.60 (12.10–13.55)	12.60 (12.00–13.80)	0.94	0.92	0.94	0.92
GGT, $\mu\text{katal/L}^a$	0.26 (0.22–0.40)	0.28 (0.23–0.38)	0.94	0.9	0.94	0.94
Glucose, mmol/ L^a	4.80 (4.45–5.10)	4.70 (4.35–5.05)	0.95	0.94	0.95	0.94
Haptoglobin, g/ L^a	0.78 (0.58–1.00)	0.77 (0.59–1.05)	0.99	0.99	0.99	0.99
HDL-cholesterol, mmol/ L^a	1.61 (1.48–1.98)	1.67 (1.46–2.02)	0.98	0.99	0.98	0.99
Hematocrit, none ^b	0.41 (0.39–0.44)	0.41 (0.39–0.44)	0.99	0.98	0.99	0.98
Hemoglobin, mmol/ L^b	8.50 (7.90–9.15)	8.50 (8.00–9.10)	0.95	0.94	0.95	0.94
Hemopexin, g/ L^a	0.84 (0.76–0.90)	0.84 (0.77–0.92)	0.95	0.97	0.95	0.97
LDH, $\mu\text{katal/L}^a$	2.85 (2.62–3.12)	2.92 (2.62–3.28)	0.93	0.92	0.93	0.92
LDL-cholesterol, mmol/ L^a	2.79 (2.34–3.18)	2.82 (2.41–3.17)	0.98	0.98	0.98	0.96
Leukocytes, Gpt/ L^b	6.19 (5.46–7.86)	6.16 (5.44–7.71)	0.99	0.98	0.99	0.99
Lipase, $\mu\text{katal/L}^a$	2.47 (1.96–3.21)	2.55 (1.99–3.23)	0.98	0.96	0.98	0.95
Lymphocytes (abs.), Gpt/ L^b	2.05 (1.69–2.34)	2.07 (1.68–2.32)	0.98	0.97	0.98	0.98
Lymphocytes (rel.), % ^b	33.00 (27.50–36.95)	32.50 (27.05–37.20)	0.99	0.99	0.99	0.99
Magnesium, mmol/ L^a	0.87 (0.81–0.90)	0.86 (0.83–0.92)	0.93	0.92	0.93	0.91
MCH, fmo ^b	1.81 (1.77–1.89)	1.83 (1.77–1.88)	0.86	0.87	0.86	0.88
MCHC, mmol/ L^b	20.70 (20.05–21.35)	20.60 (19.00–21.20)	0.77	0.76	0.77	0.85
MCV, fl ^b	88.80 (84.95–90.90)	89.00 (84.50–90.75)	0.99	0.98	0.99	0.98
Monocytes (abs.), Gpt/ L^b	0.51 (0.41–0.58)	0.48 (0.38–0.58)	0.96	0.93	0.96	0.95
Monocytes (rel.), % ^b	7.60 (6.75–8.35)	7.70 (6.80–8.50)	0.92	0.90	0.92	0.95
MPV, fl ^b	10.40 (10.05–11.35)	10.50 (10.05–11.20)	0.98	0.98	0.98	0.98
Neutrophile (abs.), Gpt/ L^b	3.53 (3.00–4.64)	3.47 (2.90–4.61)	0.99	0.99	0.99	0.99
Neutrophile (rel.), % ^b	55.50 (52.55–62.30)	56.60 (52.55–60.95)	1.00	0.99	1.00	0.99

Table 1: (continued)

Measurand	Median (1st - 3rd quartile)			Corr. coefficient		p-Value
	Courier	Conv. carrier	Carrier prototype	c-cv	cv-pt	
Phosphate, mmol/L ^a	1.08 (0.98-1.14)	1.07 (0.92-1.17)	1.07 (0.94-1.17)	0.93	0.97	0.66
Platelets, Gpt/L ^b	217.00 (188.50-280.00)	223.00 (187.50-285.50)	224.00 (188.00-281.00)	0.98	0.98	0.81
Potassium, mmol/L ^a	3.80 (3.60-3.90)	3.70 (3.60-3.90)	3.70 (3.60-3.90)	0.90	0.91	0.76
Proteine, g/L ^a	77.00 (74.00-80.00)	77.00 (74.00-80.50)	76.00 (74.00-81.00)	0.96	0.94	0.84
Quick, % ^c	96.00 (86.50-108.00)	98.00 (87.00-109.00)	96.00 (86.00-107.50)	0.99	0.99	0.66
Sodium, mmol/L ^a	140.00 (138.50-141.00)	140.00 (139.00-141.00)	139.00 (139.00-141.00)	0.83	0.72	0.89
Thrombine time, s ^c	18.00 (18.00-19.00)	18.00 (17.50-18.50)	18.00 (17.00-19.00)	0.77	0.87	0.81
Thrombocyte distribution width, fl ^b	12.30 (11.50-14.25)	12.20 (11.40-13.90)	12.50 (11.55-14.45)	0.95	0.94	0.87
Triglycerides, mmol/L ^a	1.15 (0.94-1.40)	1.15 (0.90-1.41)	1.15 (0.90-1.36)	0.99	0.98	0.98
TSH, mU/L ^a	1.51 (1.12-1.90)	1.55 (1.09-1.99)	1.54 (1.14-1.96)	1.00	1.00	0.66
Uric acid, µmol/L ^a	243.00 (202.50-292.50)	244.00 (196.00-288.50)	250.00 (203.00-297.00)	0.99	0.99	0.05

Spearman's correlation coefficients between measurand levels grouped by transportation type (c-cv, courier vs. conventional carrier; cv-pt, courier vs. carrier prototype; cv-pt, conventional carrier vs. carrier prototype), FDR-corrected p-values for Friedman-tests for significant differences between measured levels in the three transportation groups. Exponents of each measurand represent the corresponding laboratory device (^aDimension Vista[®] 1.500, Siemens Healthineers; Erlangen, Germany, ^bSysmex XN 9000, Sysmex Europe GmbH; Norderstedt, Germany, ^cCS 5,100, Sysmex Europe GmbH; Norderstedt, Germany).

Boxplots are presented for selected measurands, namely potassium, LDH and fHb, which are known to be sensitive for hemolysis. The MD was calculated for these measurands from internal quality controls per month (from 01/2018 to 05/2019) and per measuring device [16]. MD for LDH was calculated according to MD = 2*SD (standard deviation). As the target values of the internal controls for potassium and fHb deviated from the measured levels in this study, MD for potassium was linearly interpolated (as proposed in [16]) from MDs for low and high target values (2.61 and 7.07 mmol/L, respectively). For fHb, only one target value was available; thus we calculated the CV (coefficient of variation; CV = SD/mean) for the target value 0.15 g/L (9.39 µmol/L), and assumed the same CV for the mean concentration measured in this study, and then calculated the MD as MD = 2*CV*mean. We finally determined the median MD of the MDs calculated per month and per measuring device for the three measurands.

In the above-mentioned boxplots the median concentration of the measurands in the courier group (as reference group) ± median of the MDs was displayed to illustrate the range of measurement uncertainty.

We further calculated Spearman's correlation coefficients per measurand and per comparison as well as the median correlation coefficient per comparison. We performed Passing-Bablok regression to assess potential proportional and constant bias between the transportation groups. For illustration, we show scatterplots of the transportation type comparisons along with the according Bland-Altman plots.

Statistical analysis was performed using R version 3.3.2 (R Foundation for statistical computing, version 3.3.2, Vienna, Austria).

Results

For this study, samples from 35 probands were included and split among the transport types. In each sample, 51 measurands and derived indices were determined. Per proband a maximum of 153 results and for the whole study 5,355 results could be expected. After exclusion of missing values, 5,282 measured values were obtained, amounting to 98.6% of the possible results. The majority of the missing values (n=60) occurred because D-dimer measurements were below the detection limit. Another 12 missings occurred as derived fibrinogen concentrations were outside the technical specification of the Quick-measurement (prothrombine time) curves. One further missing in factor VIII resulted from a technical alarm during the measurement, presumably due to low sample volume.

Medians (1st - 3rd quartile) of the measurands per transportation type are given in Table 1. We conducted Friedman tests to assess the effect of transportation on the medians of the measured levels.

These medians showed good agreement for 49 out of 51 measurands. This included the hemolysis sensitive measurand potassium. Significant differences were found only

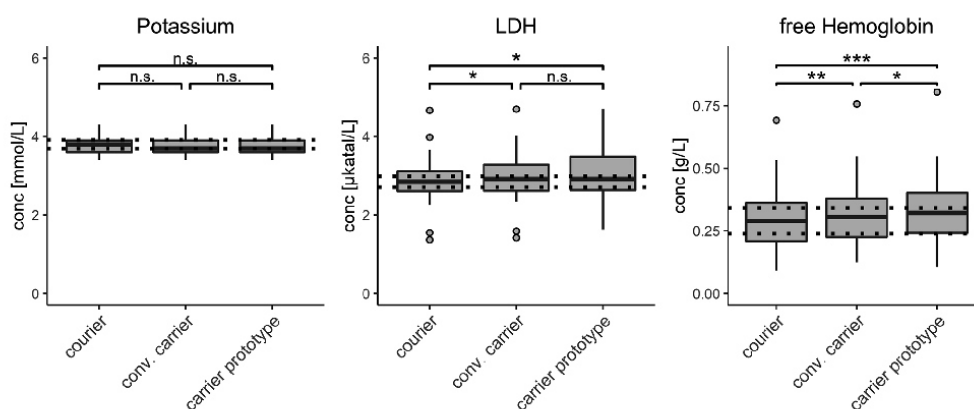


Figure 3: Boxplots for potassium, LDH and fHb measurements grouped by transportation. Significance according to Wilcoxon signed-rank test with FDR-corrected p-values (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; n.s. not significant). Dotted lines represent the MD corridor around the median measurand levels in the courier group, showing the range of measurement uncertainty.

for two out of the 51 measurands, namely LDH and fHb (FDR-corrected p -value < 0.05), see Table 1 and Figure 3.

Post-hoc analysis for LDH revealed significant differences for the comparisons courier vs. both, conventional carrier and carrier prototype, but not between the two PTS transport types as shown in Figure 3, whereas for fHb differences were significant in measurement results across all transportation groups. When treating the courier data as reference group, median levels of potassium decreased from 3.8 to 3.7 mmol/L for both PTS carriers evaluated, which is non-significant. For LDH median levels increased from 2.85 to 2.92 μ kat/L for both courier to conventional carrier and courier to carrier prototype. Median levels of fHb increased from 0.29 to 0.31 g/L (18 to 19 μ mol/L) for courier to conventional carrier and from 0.29 to 0.32 g/L (18 to 20 μ mol/L) for courier to carrier prototype.

In order to evaluate differences in measurand levels between the transportation groups in laboratory context, in Figure 3 median concentration for the courier group \pm median MD derived from internal quality controls are displayed for each measurand. Median MDs at the median concentration of potassium, LDH and fHb were 0.11 mmol/L, 0.14 μ kat/L and 0.052 g/L (3.23 μ mol/L), respectively. Thus, measurement imprecision was larger than the differences in medians between courier and conventional carrier and between courier and carrier prototype, respectively.

In Table 1 the Spearman's correlation coefficients for the 51 measurands and the different combinations of the transportation types are presented. Correlation coefficients were high on average: the median correlation coefficient

for the comparison courier vs. conventional carrier was 0.96, for courier vs. carrier prototype 0.97 and for conventional carrier vs. carrier prototype 0.96.

Scatterplots and Bland–Altman plots in Figure 4 illustrate the comparisons between courier vs. conventional carrier and courier vs. carrier prototype for potassium, LDH and fHb, showing the good agreement of measurements.

The according plots for all measurands are given in the Supplemental Material, Figures S1 and 2. Regression analysis revealed no or only small constant and/or proportional bias, as reflected in the intercepts and slopes, see Figure 4. One result for activated partial thromboplastin time (aPTT) was identified as discrepant between courier and conventional carrier (24 vs. 31 s), but not between courier and carrier prototype (24 und 23 s).

Discussion

Automatic unloading of diagnostic samples from a PTS into a bulk-loader of a lab-automation reduces hands-on-time and accelerates the total process. This advantage is well known and appreciated from PTS without carriers. In this study, we compared a carrier prototype, suitable for automatic unloading, to courier transport and a conventional PTS carrier.

Overall, measurement results of this study compare well among the three transport types. Between the conventional carrier and the carrier prototype, a statistically significant

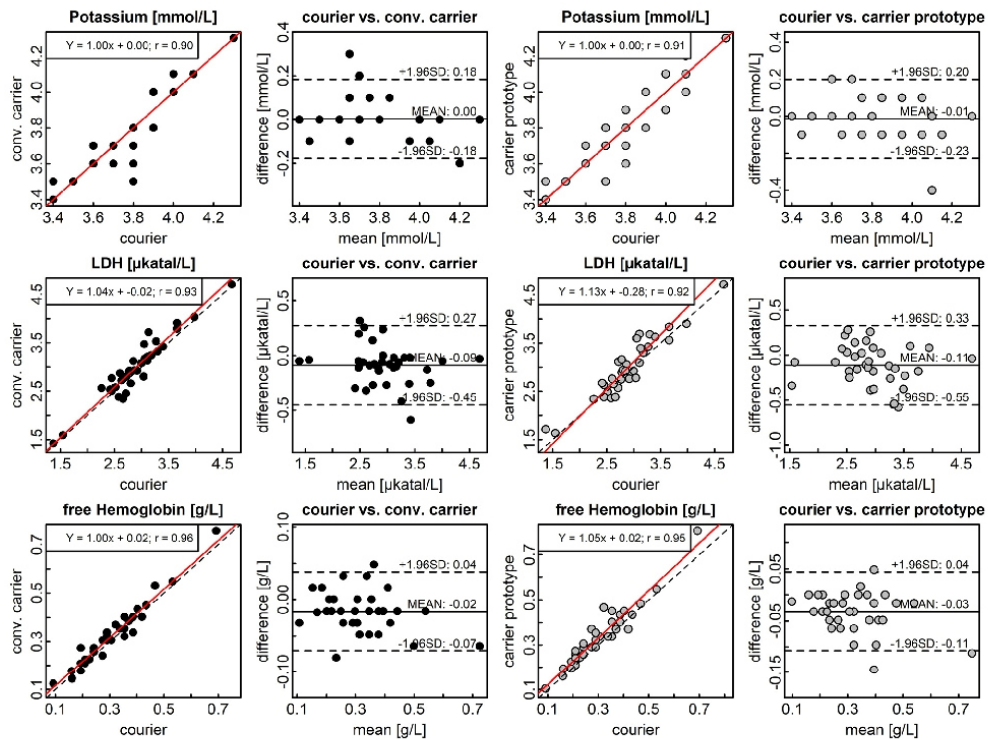


Figure 4: Scatterplots for potassium, LDH and fHb measurements along with Passing–Bablok regression line (red) and Bland–Altman plots. Left: courier vs. conventional carrier. Right: courier vs. carrier prototype.

difference was observed for fHb only. Statistically significant differences between courier and conventional carrier as well as courier and carrier prototype were observed for LDH and fHb. Potassium, LDH and fHb are recognized as sensitive for hemolysis [12, 17, 18]. However, potassium showed no statistically significant differences in median concentrations depending on transport type.

Evaluation of diagnostic sample transport is frequently impaired by discrepancies between clinical and statistical differences [1, 10, 19]. To judge clinical significance no generally accepted model can be applied. Instead, each measurand has to be discussed individually. In this study out of 51 investigated measurands, two hemolysis-sensitive measurands showed statistically significant differences between courier transport and the carrier prototype.

For potassium the median concentration is slightly higher in courier transport (3.8 mmol/L) than in both

PTS carriers (both 3.7 mmol/L) but differences in median concentrations vary less than the MD (0.11 mmol/L). The clinical impact can be categorized as neglectable for LDH and fHb, although statistically different results were observed. The median concentration of LDH is 2.85 µkat/L, 2.92 µkat/L and 2.92 µkat/L for courier, conventional carrier and carrier prototype and an MD of 0.14 µkat/L. For fHb findings are similar with a median concentration of 0.29 g/L, 0.31 g/L and 0.32 g/L (18 µmol/L, 19 µmol/L and 20 µmol/L) when using courier transport, conventional carrier and carrier prototype, respectively. Therefore, the median concentration of fHb is only slightly higher in both PTS carriers vs. courier. A difference that is hard to perceive by the clinician since the MD is 0.052 g/L (3.23 µmol/L) at this concentration. Furthermore, the differences can be regarded as very small and from a clinical point of view as not relevant. This is in line with other findings [20].

Also, correlation between the measured values in the different transportation groups were high and regression analysis and Bland–Altman plots showed no or only small bias between the groups.

Advantages of the carrier prototype are easy and time-saving sample loading without additional wrapping material, safe transportation without negative impact on the sample quality and the option of automatic unloading directly into a bulk-loader. Numerous studies as well as our pre-test illustrate that samples need to be fixed to protect them against damages and hemolysis [8, 21–23]. The carrier prototype, which allows for automatic unloading is analytically and clinically suitable for transport of diagnostic samples.

Strengths and limitations

Our study provides early data on a carrier prototype prior to availability on the market. The study was limited to 35 apparently healthy probands. Also, the study cannot encompass all possible measurands. Instead, we focused on 51 frequently ordered measurands. Since the station for automatic unloading was not available at the time the study was conducted, additional evaluation will be necessary across the whole packing and transportation process upon availability. Further investigations of this carrier prototype with an automated unloading module should be conducted when it is available. If possible, also samples from non-healthy subjects should be included.

Conclusions

The investigated carrier prototype is suitable for transport of diagnostic samples and marks a major step towards automated unloading of PTS carriers. Despite a slight elevation in values measured for two well-known measurands (LDH and fHb) prone to be sensitive for hemolysis the clinical impact on samples of healthy volunteers can be categorized as very low. The carrier prototype improves the workflow on the wards and in the laboratory, avoiding stressful repetitive activities and consequently time delays for packing and unpacking the samples.

Acknowledgments: The study was supported by Aeroacom (Schwäbisch Gmünd, Germany).

Research funding: This study was in part funded by Aeroacom® (Schwäbisch Gmünd, Germany).

Author contributions: All authors have accepted responsibility for the entire content of this manuscript and approved its submission.

Competing interests: Authors state no conflict of interest.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individuals included in this study.

Ethical approval: The study was approved by the local ethics committee (BB 100/15).

Data availability: The datasets generated and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

References

1. Pupek A, Matthewson B, Whitman E, Fullarton R, Chen Y. Comparison of pneumatic tube system with manual transport for routine chemistry, hematology, coagulation and blood gas tests. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1537–44.
2. Le Quellec S, Paris M, Nougier C, Sobas F, Rugeri L, Girard S, et al. Pre-analytical effects of pneumatic tube system transport on routine haematology and coagulation tests, global coagulation assays and platelet function assays. *Thromb Res* 2017;153:7–13.
3. Subbarayan D, Chocalingam C, Lakshmi CKA. The effects of sample transport by pneumatic tube system on routine hematology and coagulation tests. *Adv Hematol* 2018;2018: 6940152.
4. Calmette L, Ibrahim F, Gouin I, Horellou M-H, Mazoyer É, Fontenay M, et al. Évaluation de l'influence du transport par pneumatique des échantillons pour la réalisation des examens d'hémostase: qualification du réseau pneumatique de l'hôpital Cochin (AP-HP). *Ann Biol Clin* 2017;75:93–100.
5. Cakirca G, Erdal H. The effect of pneumatic tube systems on the hemolysis of biochemistry blood samples. *J Emerg Nurs* 2017;43: 255–8.
6. Heireman L, Stroobants J, Uyttenbroeck W, Goossens Y, Dreezen C, Luyts D, et al. Smartphone application monitoring of acceleration forces during pneumatic tube system transport of emergency department patient samples. *Clin Lab* 2018;64: 1297–304.
7. Gils C, Broell F, Vinholt PJ, Nielsen C, Nybo M. Use of clinical data and acceleration profiles to validate pneumatic transportation systems. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:560–8.
8. Ellis G. An episode of increased hemolysis due to a defective pneumatic air tube delivery system. *Clin Biochem* 2009;42: 1265–9.
9. Strubi-Vuillaume I, Carlier V, Obeuf C, Vasseur F, Maury J-C, Maboudou P, et al. Gentle blood aspiration and tube cushioning reduce pneumatic tube system interference in lactate dehydrogenase assays. *Ann Clin Biochem* 2016;53:295–7.
10. Suchsland J, Winter T, Greiser A, Streichert T, Otto B, Mayerle J, et al. Extending laboratory automation to the wards: effect of an innovative pneumatic tube system on diagnostic samples and transport time. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:225–30.
11. Medical laboratories – Requirements for quality and competence. (ISO 15189:2012, Corrected version 2014-08-15); German version EN ISO 15189:2012.
12. Thomas L. Labor und diagnose: indikation und bewertung von laborbefunden für die medizinische diagnostik, 8th ed. Frankfurt/Main: Th-Books Verl.-Ges; 2012.

13. Mensel B, Wenzel U, Roser M, Lüdemann J, Nauck M. Considerably reduced centrifugation time without increased hemolysis: evaluation of the new BD vacutainer SSTMI advance. *Clin Chem* 2007;53:794–5.
14. Vogt W. Revision of the “guideline of the German medical association on quality assurance in medical laboratory examinations – rili-BAEK” (unauthorized translation). *LaboratoriumsMedizin* 2015;39:34–7.
15. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J Roy Stat Soc B* 1995;57:289–300.
16. Keutmann S, Zylla S, Dahl M, Friedrich N, Landgraf R, Heinemann L, et al. Measurement uncertainty impacts diagnosis of diabetes mellitus: reliable minimal difference of plasma glucose results. *Diabetes Ther* 2020;11:293–303.
17. Yücel D, Dalva K. Effect of in vitro hemolysis on 25 common biochemical tests. *Clin Chem* 1992;38:575–7.
18. Lippi G, Plebani M, Di Somma S, Cervellin G. Hemolyzed specimens: a major challenge for emergency departments and clinical laboratories. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48:143–53.
19. Lee A-J, Suk Suh H, Jeon C-H, Kim S-G. Effects of one directional pneumatic tube system on routine hematology and chemistry parameters; a validation study at a tertiary care hospital. *Pract Lab Med* 2017;9:12–7.
20. Kapoula GV, Kontou PI, Bagos PG. The impact of pneumatic tube system on routine laboratory parameters: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1834–44.
21. Cui M, Jing R, Wang H. Changes of serum lactate dehydrogenase and potassium levels produced by a pneumatic tube system. *Lab Med* 2009;40:728–31.
22. Heireman L, van Geel P, Musger L, Heylen E, Uyttenbroeck W, Mahieu B. Causes, consequences and management of sample hemolysis in the clinical laboratory. *Clin Biochem* 2017;50:1317–22.
23. Kara H, Bayir A, Ak A, Degirmenci S, Akinci M, Agacayak A, et al. Hemolysis associated with pneumatic tube system transport for blood samples. *Pakistan J Med Sci* 2014;30:50–8.

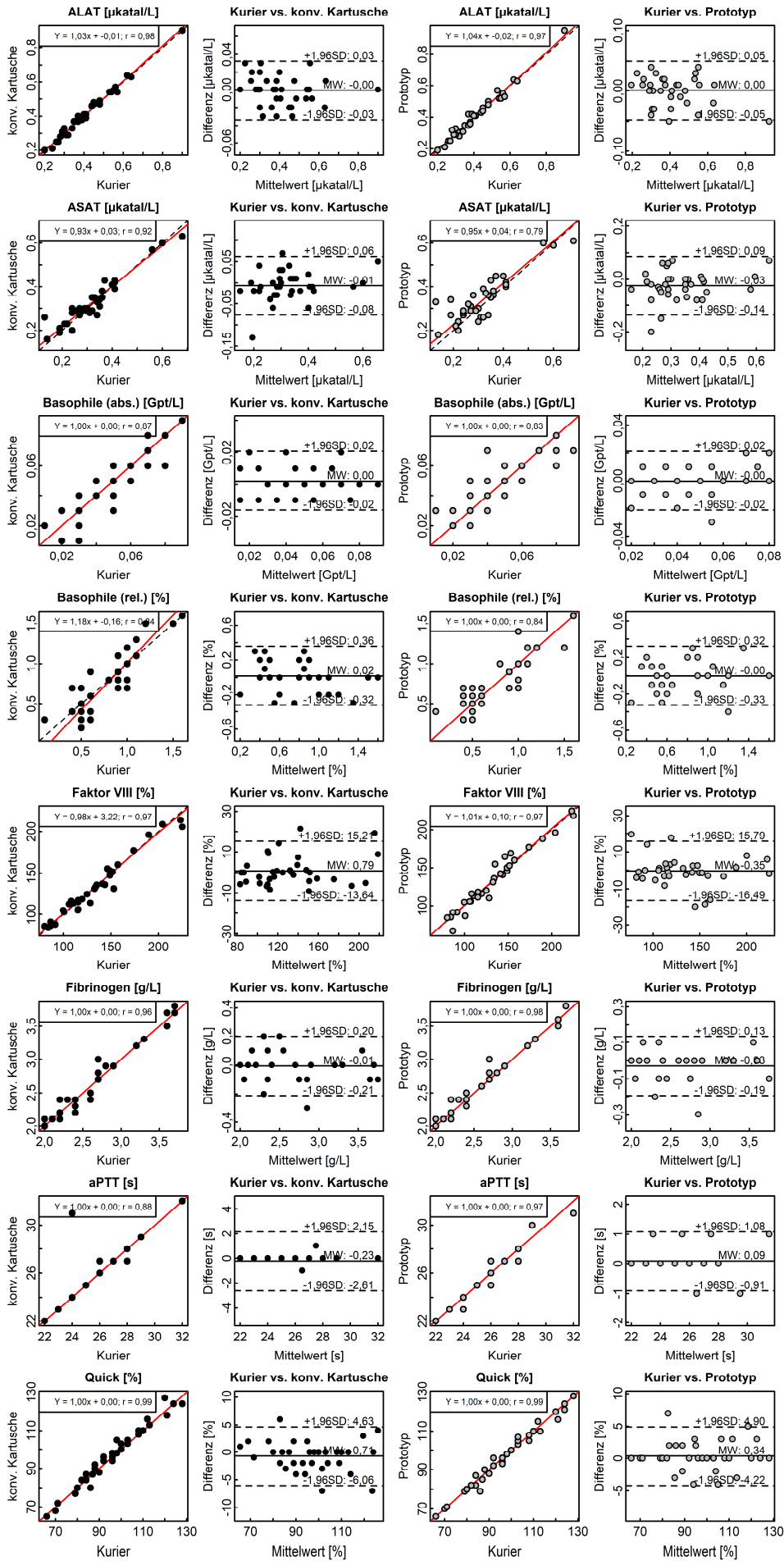
Supplementary Material: The online version of this article offers supplementary material (<https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0193>).

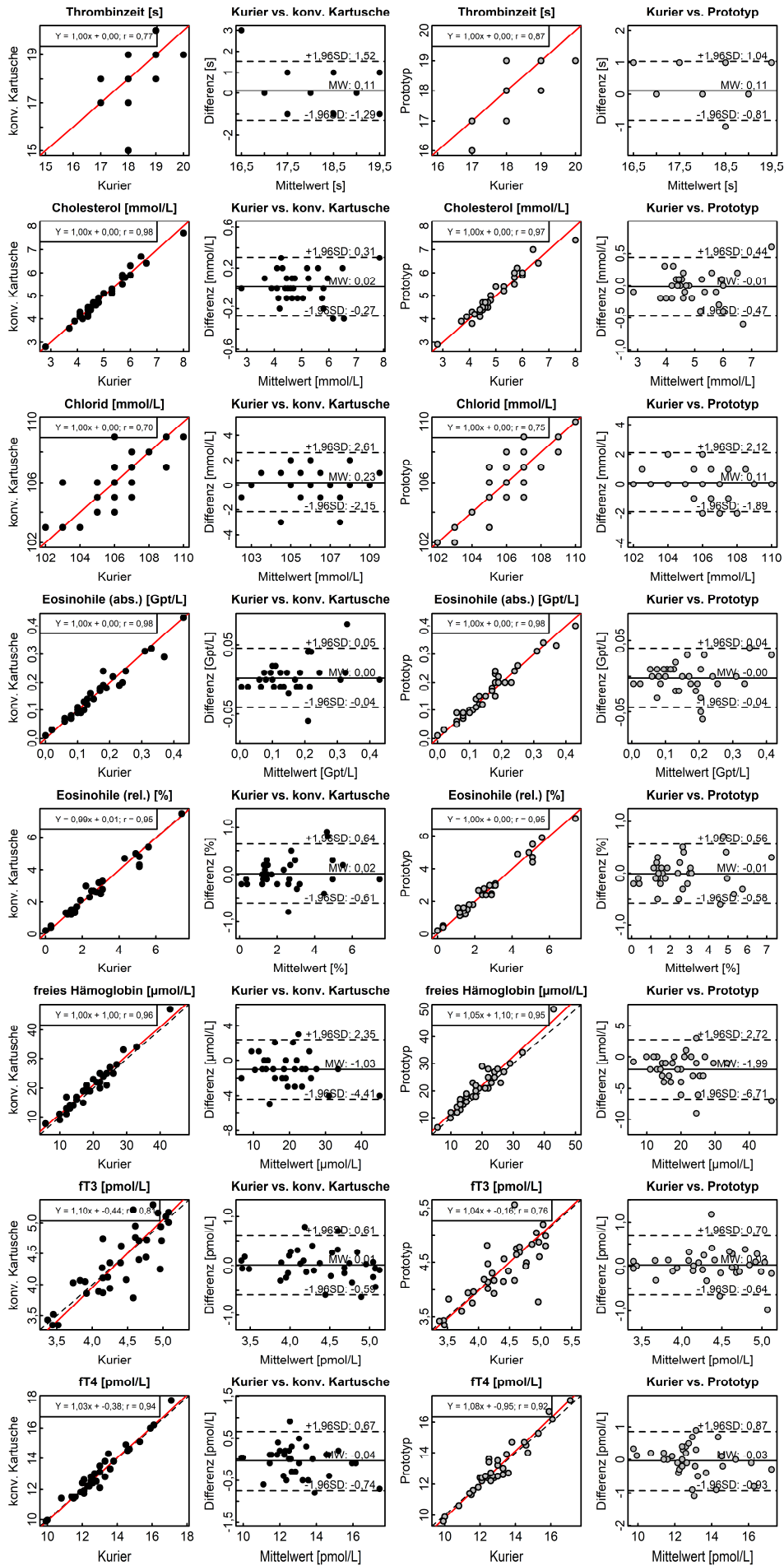
Vermerk zum *Copyright*

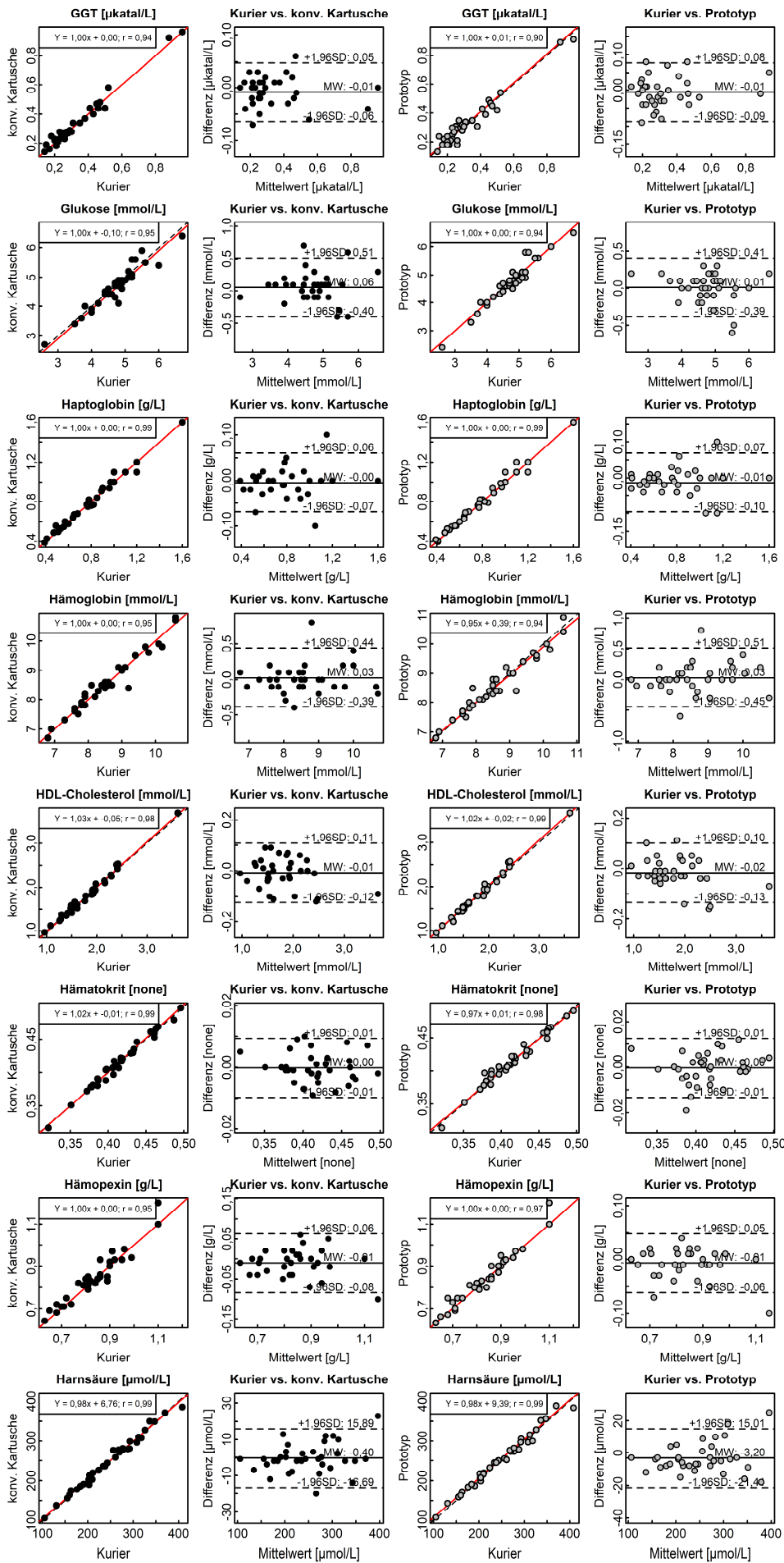
© 2022 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston

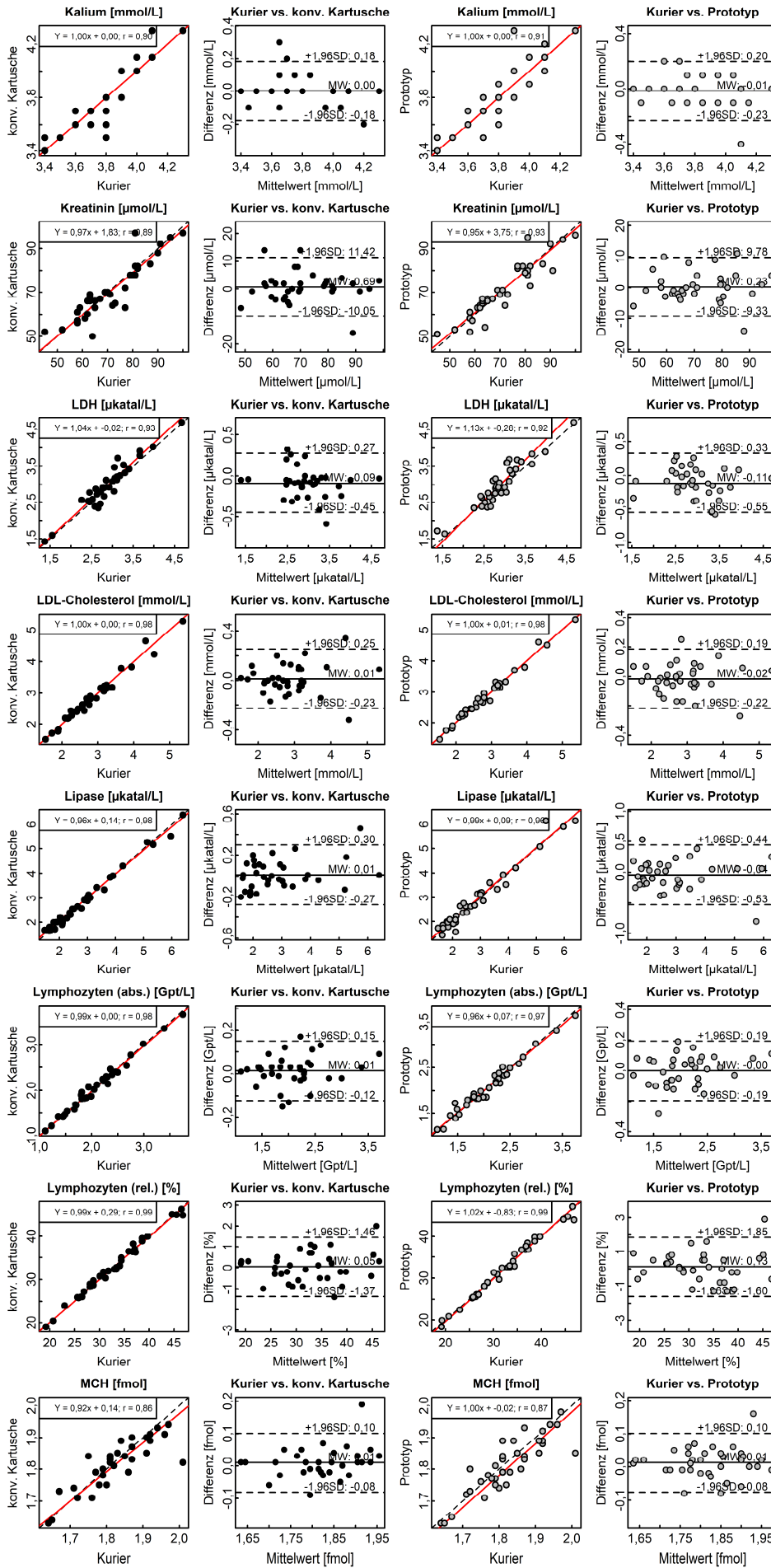
Verwendet als Teil der Dissertation (nicht kommerziell)

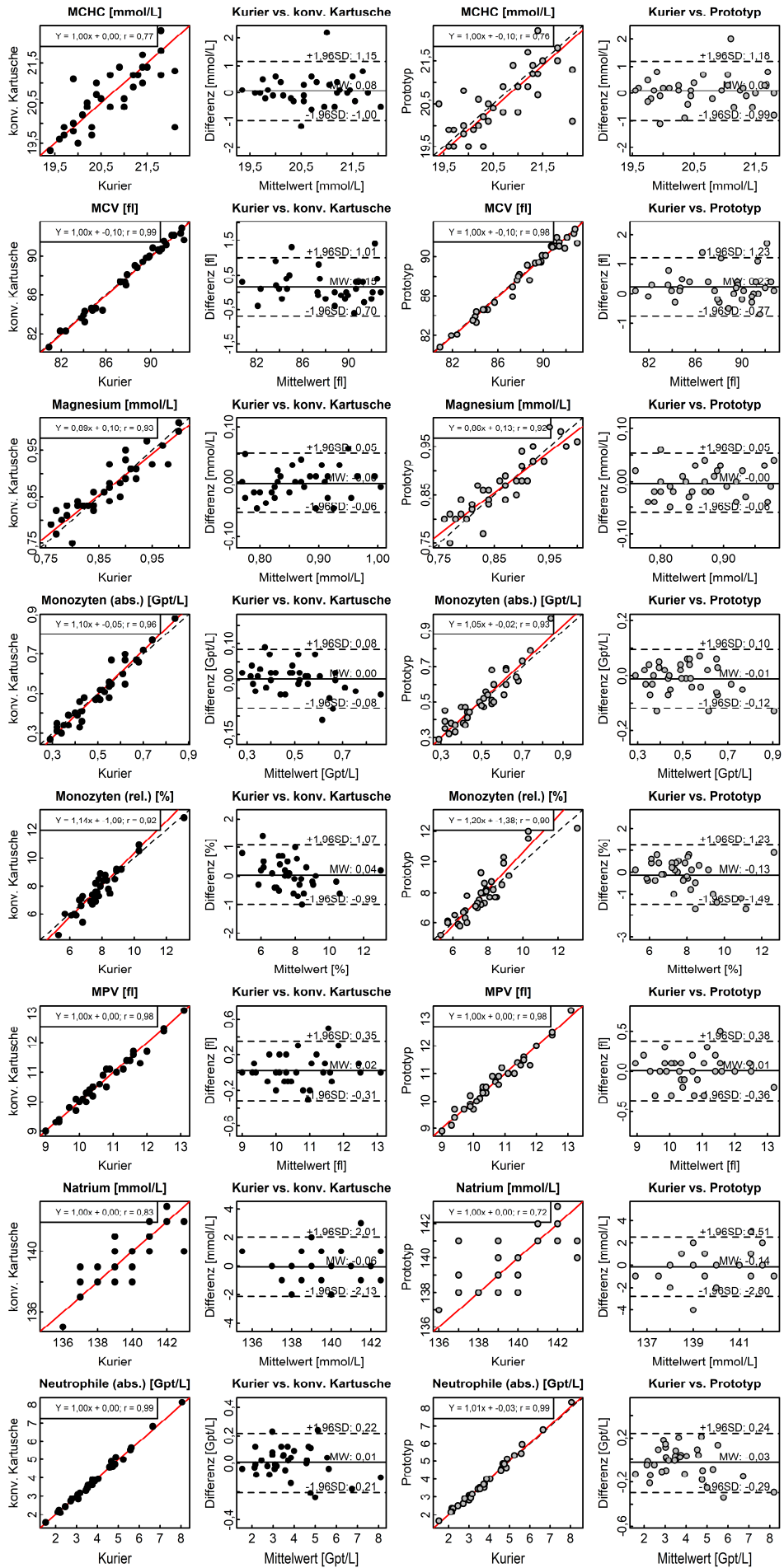
Verweis zum Originalartikel: <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0193>

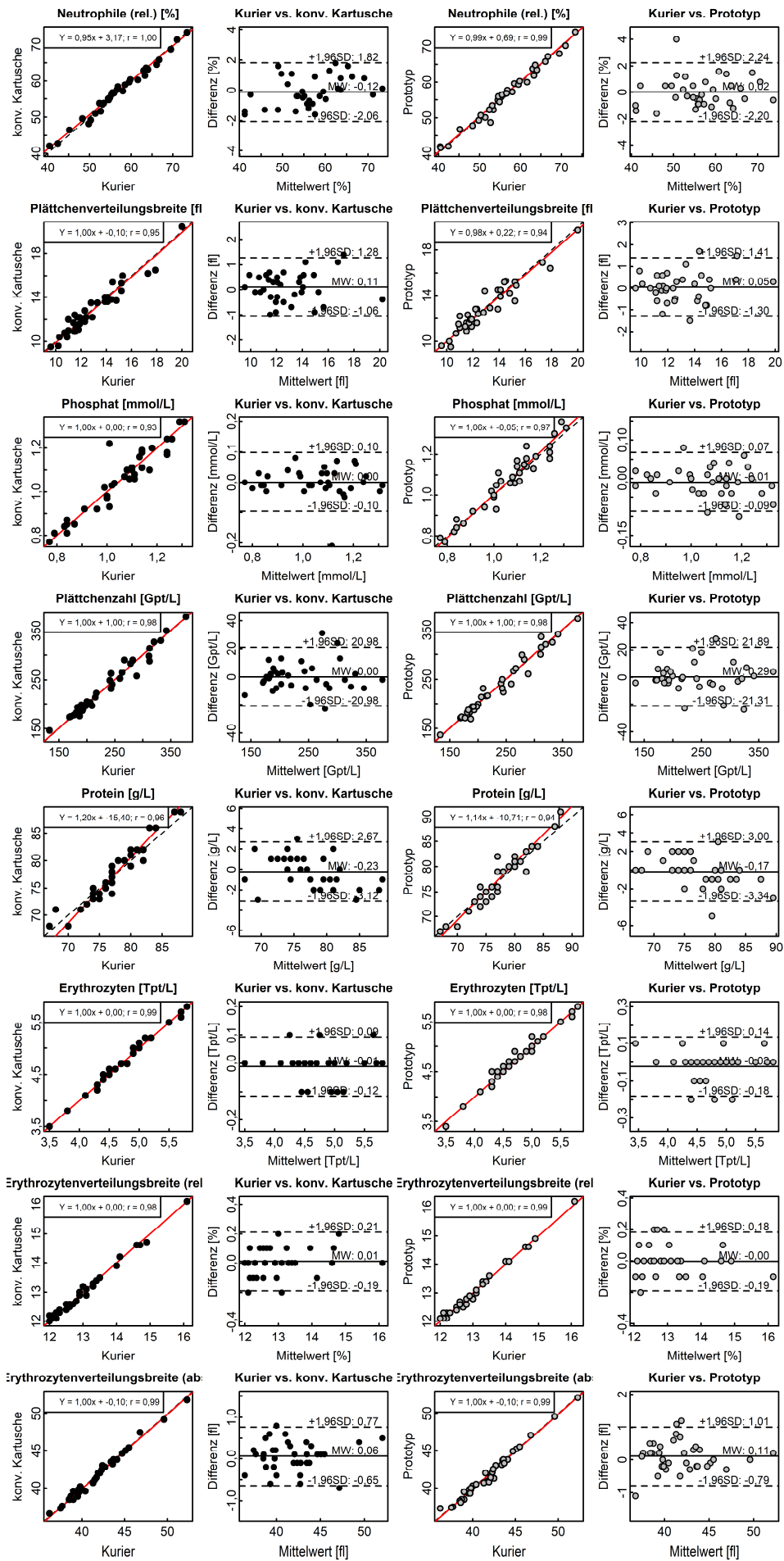












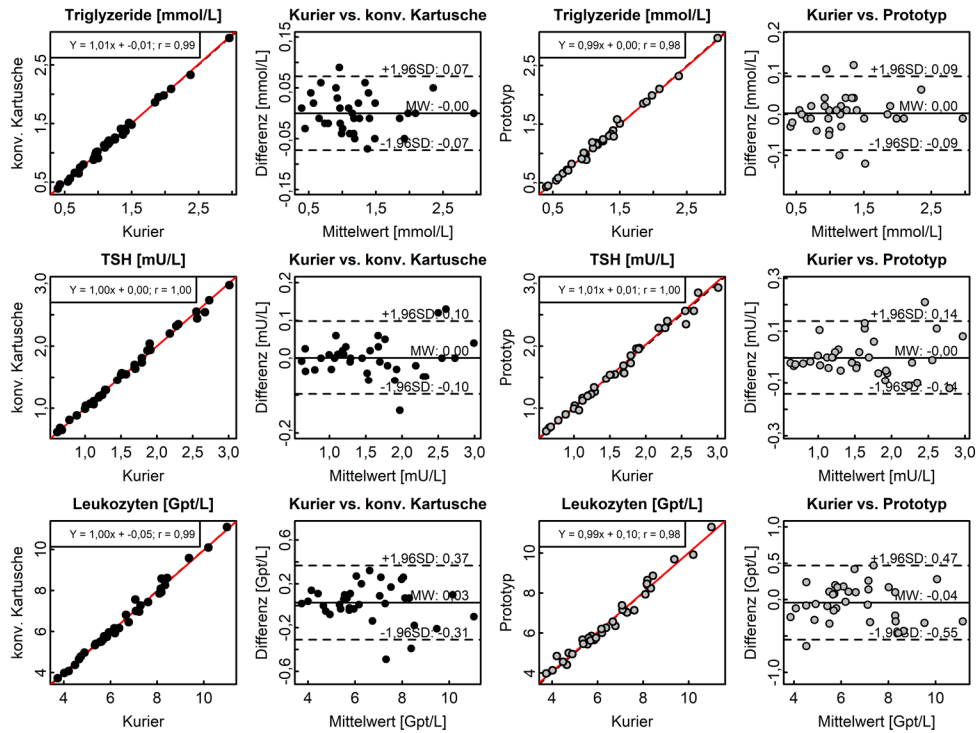


Abbildung 7: Streudiagramme der 51 Messgrößen zusammen mit der Passing-Bablok-Regressionslinie (rot) und Bland-Altman-Diagrammen. Links: Kurier im Vergleich zur konventionellen Kartusche. Rechts: Kurier im Vergleich zum Kartuschenprototyp

II. Literaturverzeichnis

- [1] Pupek A, Matthewson B, Whitman E, Fullarton R, Chen Y. Comparison of pneumatic tube system with manual transport for routine chemistry, hematology, coagulation and blood gas tests. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2017;55(10):1537–44.
- [2] Le Quellec S, Paris M, Nougier C, Sobas F, Rugeri L, Girard S et al. Pre-analytical effects of pneumatic tube system transport on routine haematology and coagulation tests, global coagulation assays and platelet function assays. *Thrombosis research* 2017;153:7–13.
- [3] Subbarayan D, Choccalingam C, Lakshmi CKA. The Effects of Sample Transport by Pneumatic Tube System on Routine Hematology and Coagulation Tests. *Advances in hematology* 2018;2018:6940152.
- [4] Calmette L, Ibrahim F, Gouin I, Horellou M-H, Mazoyer É, Fontenay M et al. Évaluation de l'influence du transport par pneumatique des échantillons pour la réalisation des examens d'hémostase: Qualification du réseau pneumatique de l'hôpital Cochin (AP-HP). *Annales de biologie clinique* 2017;75(1):93–100.
- [5] Cakirca G, Erdal H. The Effect of Pneumatic Tube Systems on the Hemolysis of Biochemistry Blood Samples. *Journal of emergency nursing: JEN official publication of the Emergency Department Nurses Association* 2017;43(3):255–8.
- [6] Heireman L, Stroobants J, Uyttenbroeck W, Goossens Y, Dreezen C, Luyts D et al. Smartphone Application Monitoring of Acceleration Forces During Pneumatic Tube System Transport of Emergency Department Patient Samples. *Clinical laboratory* 2018;64(7):1297–304.
- [7] Gils C, Broell F, Vinholt PJ, Nielsen C, Nybo M. Use of clinical data and acceleration profiles to validate pneumatic transportation systems. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2020;58(4):560–8.
- [8] Ellis G. An episode of increased hemolysis due to a defective pneumatic air tube delivery system. *Clinical biochemistry* 2009;42(12):1265–9.
- [9] Strubi-Vuillaume I, Carlier V, Obeuf C, Vasseur F, Maury J-C, Maboudou P et al. Gentle blood aspiration and tube cushioning reduce pneumatic tube system interference in lactate dehydrogenase assays. *Annals of clinical biochemistry* 2016;53(Pt 2):295–7.
- [10] Suchsland J, Winter T, Greiser A, Streichert T, Otto B, Mayerle J et al. Extending laboratory automation to the wards: effect of an innovative pneumatic tube

system on diagnostic samples and transport time. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2017;55(2):225–30.

- [11] Medical laboratories - Requirements for quality and competence (ISO 15189:2012, Corrected version 2014-08-15); German version EN ISO 15189:2012.
- [12] Thomas L. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 8th ed. Frankfurt/Main: Th-Books Verl.-Ges; 2012.
- [13] Mensel B, Wenzel U, Roser M, Lüdemann J, Nauck M. Considerably reduced centrifugation time without increased hemolysis: evaluation of the new BD Vacutainer SSTTMII Advance. *Clinical chemistry* 2007;53(4):794–5.
- [14] Revision of the “Guideline of the German Medical Association on Quality Assurance in Medical Laboratory Examinations – Rili-BAEK” (unauthorized translation). *LaboratoriumsMedizin* 2015;39(1).
- [15] Keutmann S, Zylla S, Dahl M, Friedrich N, Landgraf R, Heinemann L et al. Measurement Uncertainty Impacts Diagnosis of Diabetes Mellitus: Reliable Minimal Difference of Plasma Glucose Results. *Diabetes therapy research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2020;11(1):293–303.
- [16] Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 1995;57(1):289–300.
- [17] Yücel D, Dalva K. Effect of in vitro hemolysis on 25 common biochemical tests. *Clinical chemistry* 1992;38(4):575–7.
- [18] Lippi G, Plebani M, Di Somma S, Cervellin G. Hemolyzed specimens: A major challenge for emergency departments and clinical laboratories. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2011;48(3):143–53.
- [19] Lee A-J, Suk Suh H, Jeon C-H, Kim S-G. Effects of one directional pneumatic tube system on routine hematology and chemistry parameters; A validation study at a tertiary care hospital. *Practical laboratory medicine* 2017;9:12–7.
- [20] Armijo-Olivo S, Warren S, Fuentes J, Magee DJ. Clinical relevance vs. statistical significance: Using neck outcomes in patients with temporomandibular disorders as an example. *Manual therapy* 2011;16(6):563–72.

- [21] Kapoula GV, Kontou PI, Bagos PG. The impact of pneumatic tube system on routine laboratory parameters: A systematic review and meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2017;55(12):1834–44.
- [22] Ranganathan P, Pramesh CS, Buyse M. Common pitfalls in statistical analysis: Clinical versus statistical significance. *Perspectives in clinical research* 2015;6(3):169–70.
- [23] Cui M, Jing R, Wang H. Changes of Serum Lactate Dehydrogenase and Potassium Levels Produced by a Pneumatic Tube System. *Lab Med* 2009;40(12):728–31.
- [24] Heireman L, van Geel P, Musger L, Heylen E, Uyttenbroeck W, Mahieu B. Causes, consequences and management of sample hemolysis in the clinical laboratory. *Clinical biochemistry* 2017;50(18):1317–22.
- [25] Kara H, Bayir A, Ak A, Degirmenci S, Akinci M, Agacayak A et al. Hemolysis associated with pneumatic tube system transport for blood samples. *Pakistan journal of medical sciences* 2014;30(1):50–8.
- [26] Streichert T, Otto B, Schnabel C, Nordholt G, Haddad M, Maric M et al. Determination of hemolysis thresholds by the use of data loggers in pneumatic tube systems. *Clinical chemistry* 2011;57(10):1390–7.

III. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Blauer Prototyp mit transparenten, durchgehenden Innenrohren ohne Fixierungsmechanismus	3
Abbildung 2: Charakteristisches kirschrotes Plasma durch Hämolyse.....	4
Abbildung 3: Finaler Prototyp der Kartusche mit Fixierungsmechanismus	7
Abbildung 4: Manuelles Verpacken von diagnostischen Proben unter Verwendung von Luftpolsterfolie in der konventionellen Rohrpostkartusche (AD160 von Aerocom®).....	8
Abbildung 5: Boxplots für Kalium-, LDH- und fHb-Messungen sortiert nach Transportmitteln.	14
Abbildung 6: Streudiagramme für Kalium-, LDH- und fHb-Messungen zusammen mit der Passing-Bablok-Regressionslinie (rot) und Bland-Altman-Diagrammen.	15
Abbildung 7: Streudiagramme der 51 Messgrößen zusammen mit der Passing-Bablok-Regressionslinie (rot) und Bland-Altman-Diagrammen.	40

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mittlere Konzentration (1. - 3. Quartil) der Messgrößenwerte, sortiert nach Transportart.....	13
--	----

V. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

VI. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Nauck für die Überlassung dieser Arbeit und die außerordentlich guten Arbeitsbedingungen, die mir zur Verfügung gestellt wurden.

Ich möchte außerdem Frau Prof. Dr. med. Astrid Petersmann für ihre umfangreiche Unterstützung und für ihren außergewöhnlich hohen persönlichen Einsatz danken.

Frau Dr. med. Juliane Schöpfel danke ich für ihre herausragende persönliche Betreuung während meiner gesamten Arbeit und ihr beispielloses Engagement.

Frau Dr.-Ing. Friederike Gauß danke ich für die engagierte und geduldige Unterstützung bei der Erstellung der statistischen Analyse, sowie bei der Fertigstellung und dem Einreichen des Artikels.

Den Co-Autoren des Artikels, der dieser Arbeit zu Grunde liegt, danke ich für die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Für die Unterstützung in der Laborphase danke ich Frau Katja Riemann für die terminliche Koordination und Hilfe bei der Zusammenarbeit mit Aerocom, den Kollegen der Blutspende und des Instituts der Klinischen Chemie für die zuverlässige Hilfe bei schwierigen Blutentnahmen, sowie allen anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zentrallabors.