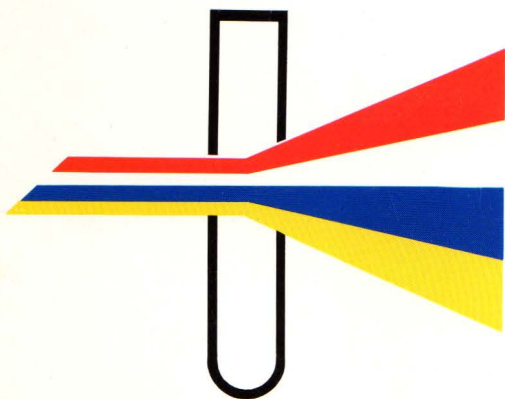


Klinisk Kemi i Norden

Tidskrift för Nordisk Förening för Klinisk Kemi



**Nr 2, vol. 6
juni
1994**

INNEHÅLL

- 37 Fallbeskrivning: Akut insättande ryggsmärtor hos en tidigare frisk 37-årig man
- 38 Behov för fornyelse av specialistutdanningen i klinisk kemi?
- 43 Extern kvalitetssikring af koagulationsanalyser i Norden. Resultater fra den første nordiske prøveudsendelse.
- 47 Does measurement of apolipoproteins add to the estimate of coronary artery disease risk?
- 56 Produktnyt
- 57 Kongresskalender

Redaktionskommitté för KLINISK KEMI I NORDEN

Huvudredaktör: Kristoffer Hellsing, adress nedan.

Manuskript sändes till huvudredaktör eller det egna landets redaktör.

NFKK Docent Peter Nilsson-Ehle
Klin kem inst, Lasarettet
221 85 Lund
Sverige
Telefon: Int. +46 46 17 34 52,
46 17 34 49
Telefax: Int. +46 46 18 91 14

Island Cand. Pharm. Leifur Franzson
Dept of Clinical Chemistry
Borgarspítallinn Fossvogi
IS-108 Reykjavik
Island
Telefon: Int. + 354 1 69 66 00
Telefax: Int. +354 1 69 63 63

Danmark Overlæge Palle Wang
Klinisk-kemisk afdeling
Odense Sygehus
DK-5000 Odense C
Danmark
Telefon: Int. + 45 65 41 28 39
Telefax: Int. + 45 66 13 28 54

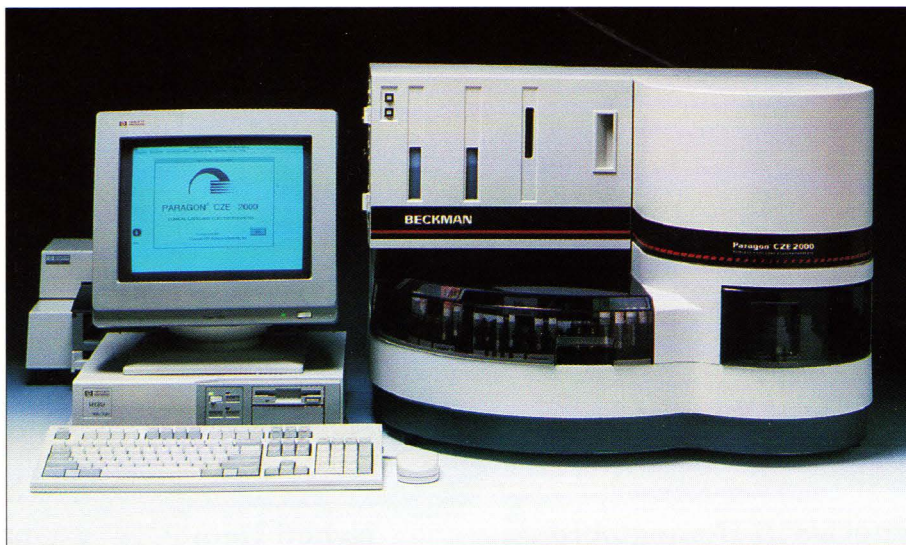
Norge Overlege Tor-Arne Hagve
Klinisk-kjemisk avdeling
Rikshospitalet
Pilestedet 32
N-0027 Oslo 1
Norge
Telefon: Int. + 47 22 86 70 10
Telefax: Int. +47 22 86 70 29

Finland Professor Ilkka Penttilä
Avdelningen för klinisk-kemi
Kuopio universitetscentralsjukhus
SF-702 10 Kuopio
Finland
Telefon: Int. +358 71 17 31 50
Telefax: Int. +358 71 17 32 00

Sverige Docent Kristoffer Hellsing
Avdelningen för klinisk kemi
Akademiska sjukhuset
S-751 85 Uppsala
Sverige
Telefon: Int. +46 18 66 42 67
Telefax: Int. +46 18 54 96 23

Omslaget

En glad redaktionskommitté under arbetet med detta nummer, från vänster: Leifur Franzson, Kristoffer Hellsing, Tor-Arne Hagve, Palle Wang och Ilkka Penttilä. Saknas: Peter Nilsson-Ehle



PARAGON CZE 2000

- * Kapillärzonelektrofores (CZE) för kliniska rutinseparationer
- * 60 Serumproteinseparationer eller 10 Immunofixationer per timme
- * Primärrörshantering med centrifugerbara Synchronsektorer

BECKMAN INSTRUMENTS AB

Stockholm

Malmö

Göteborg

Umeå

Finland

Ordior OY

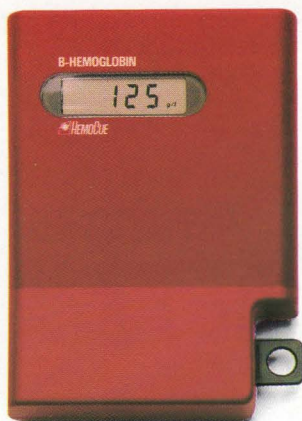
Norge

Dan Meszansky AS

Danmark

Ramcon A/S

Två tester. Samma teknik.



HemoCue® B-Hemoglobin

HemoCue B-Hemoglobin är ett labtest som alltid finns till hands. Man kan snabbt och korrekt göra en Hb-test. Var som helst. När som helst. Allt som behövs är en fotometer och en mikrokuvett.

Själva provtagningen är mycket lätt: En droppe kapillärt eller venöst blod behövs. Mikrokuvetten suger med kapillärkraft upp rätt mängd blod. Kuvetten skjuts sedan in i fotometern och resultatet visas direkt när reaktionen är klar.

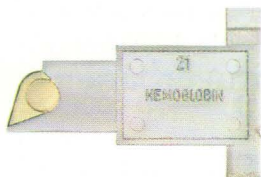
Systemet används i mer än 50 länder, och i år görs mer än 50 miljoner provtagningar.

Nyhet! HemoCue® B-Glukos

HemoCue B-Glukos är ett labtest som alltid finns till hands. Nu finns möjligheten att både snabbt och korrekt bestämma glukosvärdet i helblod direkt på avdelningen eller mottagningen.

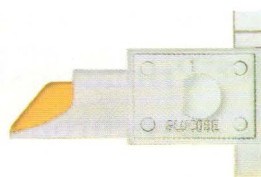
HemoCue B-Glukossystem är en sann helblodsmetod som analyserar glukoshalten på 40-240 sekunder, beroende på nivå.

Systemet har så hög noggrannhet, att det kan användas för diagnos av diabetes mellitus, screening av graviditetsdiabetes och för glukosbelastning.



Mikrokuvetterna är kärnan i systemet och är av engångstyp. Fungerar som pipett, reagenskål och mätkuvett.

Kontakta oss för ytterligare information om testerna som ger labprecision direkt.



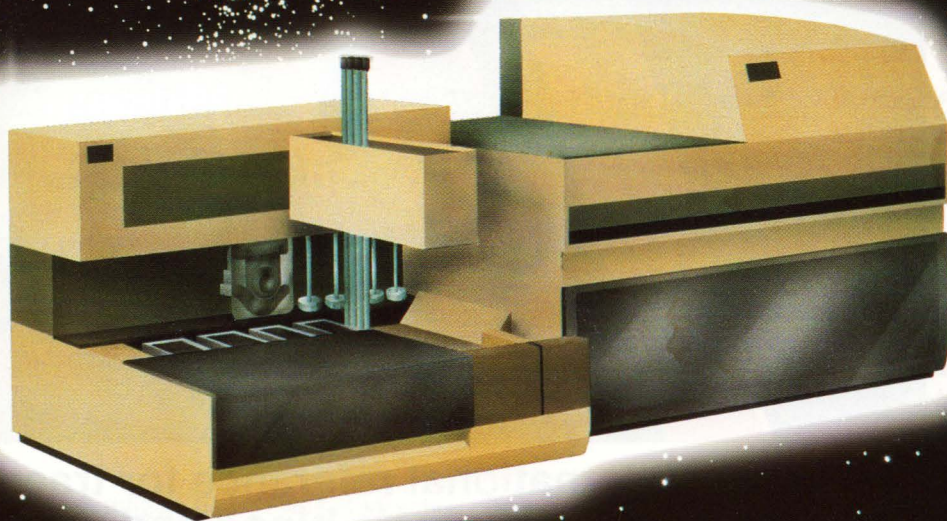
**Vi träffas på XXIV Nordiska Kongressen
i Klinisk Kemi, Stockholm 9-12 augusti 1994.
Välkommen!**



HemoCue AB, Box 1204, 262 23 Ängelholm
Tel 0431-582 00, Fax 0431-830 35.

Norge – Scandinavian Mobility A/S, 02-67 15 90, Finland – Oy Tamro AB, 0-85 20 11,
Danmark – HemoCue ApS, 45-66 13 20, Island – Pharmaco, 1-448 11

*AutoDELFLA*TM



Det kostnadseffektiva alternativet

Finland
Wallac OY
Box 10
SF-20 101 Turku

Danmark
Wallac Danmark A/S
Gydevang 21
DK-3450 Allerød

Norge
Wallac Norge AS
Gjerdumsvei 10A
N-0486 Oslo 4

Sverige
Wallac Sverige AB
Box 776
S-191 27 Sollentuna

wallac

Seronorm™ Trace Elements

-to control your analyses



Casper Evensen

-Your international reference for trace elements in serum, whole blood and urine
-For confidence in all your results

Development/Production



SERO μ S

For further information:
Production/Marketing



**NYCOMED
PHARMA**

NYCOMED PHARMA AS
Slemdalsveien 37
P.O. Box 5012, Majorstua
0301 Oslo, Norway
Telephone 22 96 36 36
Telefax 22 96 35 30

Klinisk Kemi i Norden

Nummer 2, volym 6 1994

REDAKTIONELLT

När detta skrives närmar sig sommaren med stormsteg. När du får detta nummer har den redan kommit – i värsta fall har den redan passerat. I augusti hoppas jag få träffa dig vid vår kongress i Stockholm. Programmet ser ju spännande ut, så därför kan man väl hoppas på ett flitigt deltagande.

Som jag blivit informerad om har beslut nu fattats om nedläggning av Nordkem. Vad kommer i stället? Blir det ett Nordlab i enlighet med debatt-

inlägget i förra numret av KKN? Blir det något annat organ? Var kommer NFKK in i bilden? Som aktivt arbetande inom kvalitetssäkringsområdet ser jag ett nordiskt samarbete som mycket viktigt inom just det området. Ett embryo till detta har ju också redan startat i form av NQLM (se nr 4, 1993). Men Nordkem har ju sysslat med så mycket annat. Frågorna är många. Kanske sitter du på något av svaren? Hör av dig i så fall.

Er

Kristoffer Hellsing

Fallbeskrivning

Ansvarig: Göran Lindstedt

Akut insättande ryggsmärtor hos en tidigare frisk 37-årig man

GÖRAN LINDSTEDT¹, BIRGITTA SWOLIN¹, GUNNAR SANDBERG², DAN MELLSTRÖM³,
CHRISTER JOHANSSON³, HÅKAN MOBACKEN⁴ och GÖSTA ROUPE⁴

¹*Avd för Klinisk kemi och transfusionsmedicin vid Institutionen för laboratoriemedicin, Göteborgs Universitet, Sahlgrenska sjukhuset;* ²*Medicinkliniken, Mölndals sjukhus;* ³*Institutionen för Geriatrik och långvårdsmedicin vid Göteborgs Universitet, Vasa sjukhus och* ⁴*Institutionen för Dermatologi vid Göteborgs Universitet, Sahlgrenska sjukhuset*

Patienten är en tidigare frisk 37-årig akademiker, som i april 1990 fick akut insättande ryggsmärtor när han lyfte sin 10-åriga dotter. Röntgenundersökning av bröst och ländrygg visade måttliga kotkompressioner av Th V och L III samt osteopeni, dvs ovanliga fynd hos en man i denna ålder. Under sommaren fick han i samband med ringa traumata nya akuta ryggbesvär, och röntgenundersökning i september visade multipla nytillkomna grava kotkompressioner. Däremot förelåg inga påvisbara abnormiteter i bäcken eller långa rörben. Hans längd hade minskat från 178 till 173 cm.

Kvantitativ bestämning av benmineralinnehållet med s k dubbel röntgenabsorptiometri, DXA, vi-

sade i kotpelaren 60% av referenspopulationens medelvärde och i collum femoris 75%. Med SPA-metodik var mineralinnehållet i radius 70%.

Rörande hereditet för sjukdom noterades att farmodern haft en rad autoimmuna sjukdomar, bl a thyreotoxikos och pernicios anemi, och att modern hade ketosbenägen diabetes. Anamnestic faktor av intresse var bl a rökning (1 paket cigaretter/dag). Vid den initiala kliniska undersökningen iaktogs i ansiktet och på skuldrorna ett flertal teleangiectasier, vilka patienten uppgav sig ha haft sedan lång tid.

Vilka undersökningar bör ingå i utredningen av grav osteoporos med kotkompressioner?

forts. sid. 42

Behov for fornyelse av spesialistutdanningen i klinisk kjemi?

Rune J. Ulvik

Laboratorium for Klinisk Biokjemi Haukeland sykehus, Bergen

We are responsible for the image our discipline has today-even more responsible for improvements of the image of tomorrow

Poul Astrup

Fagområdet klinisk kjemi er oppstått og fornyer seg stadig gjennom en syntese av relevant kunnskap fra fagdisipliner innen naturvitenskap, teknologi og medisin. Den laboratoriemedisinske profil bestemmes først og fremst av måten kunnskapen anvendes på og i mindre grad av forskning og analytisk aktivitet. Relevant forskning foregår i like stor grad utenfor som innenfor de klinisk kjemiske fagmiljø, og det analytiske rutinearbeid utføres av teknisk personell uavhengig av leger.

Utviklingen har ført til at den analytiske service etterhvert er blitt en dominerende og for utenforstående, den mest iøynefallende del av klinisk kjemi. Spesialiteten forbindes med moderne sentrallaboratorier med en stor og automatisert analyseproduksjon, datorisert kommunikasjon og teknisk personell. Laboratorielegens funksjon er mindre synlig. Bildet av klinisk kjemi som legespesialitet er uklart og dette har ført til problemer både i de nordiske land og i andre land. For å styrke klinisk kjemi som legespesialitet, er det blant annet viktig å vurdere om spesialistutdanningen har et innhold og en form som er tilpasset den biomedisinske og teknologiske utvikling og ikke minst den organisatoriske utvikling av helsevesenet som i tiltagende grad påvirkes av begrensede økonomiske ressurser.

I denne artikkelen vil jeg på bakgrunn av den historiske utvikling og i lys av utviklingstrekk i tiden diskutere fremtidsutsiktene for klinisk kjemi og konsekvenser for spesialistutdanningen.

Hva er problemet?

Det er idag ingen tvil om betydningen av klinisk kjemi for moderne medisin. Kunnskap om de normale og patologiske biokjemiske prosesser i den menneskelige organisme, er blitt en hjørnesten i klinisk virksomhet. Likeledes er det klart at den intense forskningen som foregår på det biokjemiske, molekylærbiologiske og genteknologiske plan, etterhvert vil gi helt nye muligheter innen molekylær diagnostikk og behandling. Det kan således ikke være tvil om at fremtidsutsiktene for fagområdet klinisk kjemi er de aller beste.

Ikke desto mindre har klinisk kjemi problemer med å markere seg som en legespesialitet. I de mer enn 30 år spesialiteten har eksistert, har det vært en diskusjon om laboratorielegens praktiske arbeidsform og forholdet til de ikke-medisinske yrkesgruppene som biokjemikere, kjemikere og i de senere år også laboratorieingeniører (1-4). I tillegg er mange viktige forskningsresultater oppnådd i forskningsmiljø utenfor de klinisk kjemiske laboratorier. Praktisk sett har den rutinemessige formidling av nakne analysesvar etterhvert fått et så stort kvantitativt omfang at de legespesifikke oppgaver i laboratoriet er kommet i bakgrunnen. Dette har blant annet ført til diskusjon om legens tradisjonelle rolle som laboratoriesjef. Diskusjonen reflekterer usikkerhet omkring fundamentale spørsmål som er høyst relevante for innhold og gjennomføring av spesialistutdanningen i klinisk kjemi. En konsekvens av at klinisk kjemi har hatt

vanskelig for å profilere seg klart nok som en betydningsfull medisinsk spesialitet, er sviktende rekruttering som har vært et mer eller mindre permanent problem helt fra slutten av 1960-årene (4,5).

Strategi for å løse problemet

Mange mener at spesialiteten må bli mer klinisk orientert. Til nå har dette vært vanskelig å gjennomføre fordi laboratorielegene har måttet vie størstedelen av sin tid til tekniske og administrative oppgaver i den analytiske rutinevirksomhet. Dette var viktige oppgaver for legene i spesialitetens barndom da oppbygging av de klinisk kjemiske sentrallaboratorier var høyt prioritert. Idag kan mange av disse arbeidsoppgavene overlates til kvalifiserte laboratorieingeniører slik at legene får mer tid til å samarbeide med klinikerne. Bare ved å rendyrke det medisinske aspekt ved virksomheten i de analytiske laboratorier, kan klinisk kjemi fortsatt defineres som en medisinsk spesialitet.

Det er behov for å styrke den faglige plattform mellom analyselaboratoriet og klinikken. Laboratorielegens viktigste forankringspunkt må bli den kliniske og ikke slik det kan synes idag, den analytiske sfære. En tilnærming til klinikken, vil bringe oss tilbake mot utgangspunktet for opprettelsen av spesialiteten som var legens behov for å forstå og utnytte på en optimal måte biokjemisk og fysiologisk kunnskap i en konkret klinisk sammenheng. Dette behovet er like stort idag, og det er her laboratorielegen har sin viktigste oppgave.

Historisk tilbakeblikk

Historisk sett ble den økende kunnskap fra de naturvitenskapelige disipliner tatt i bruk av fremsynte leger som også selv med utgangspunkt i konkrete kliniske problemstillinger, bidro til utviklingen av det analytiske repetoar (1). Laboratoriet vokste frem i nær tilknytning til den kliniske avdeling og analysevirksomheten ble en integrert del av avdelingens virksomhet. Dette var det ideelle utgangspunkt for å opprette en egen spesialitet for leger. Paradoksalt nok ble den store fremgang innen analyseteknologi og den ledsagende raske utvidelse av analyserepetoaret, også en viktig hindring for å realisere den ideelle målsetting om laboratorielegens nære tilknytning til klinikken. Dette ble særlig tydelig ved innføring av automatisert analyseteknologi og elektroniske kommunikasjonssystemer som fra slutten av 1960-årene

satte fart i opprettelsen av sentrallaboratorier ved de større sykehusene. Sentrallaboratoriet var den mest effektive og økonomiske organisering av den hurtig voksende analytiske aktivitet. Det skulle erstatte avdelingslaboratoriene og gi analytisk service til hele sykehuset. Laboratorielegene fikk sin plass i sentrallaboratoriet og fjernet seg dermed fra klinikken. En hel generasjon av laboratorieleger fikk hendene fulle med å bygge ut sentrallaboratoriene hvor organisatoriske, administrative og tekniske arbeidsoppgaver dominerte arbeidsdagen. Først kom det store arbeidet med å sentralisere laborativirksomheten ved sykehusene og organisere overgangen fra manuelle til automatiserte analysesystemer. For mange overleger betød dette også tidrøvende arbeid i forbindelse med planlegging og oppføring av nye laboratorielokaler og laboratoriebygg. Senere kom behovet for å utvikle og implementere elektroniske informasjonssystemer for å håndtere den stadig økende datamengden i laboratoriet. Samtidig skulle man følge med i den rivende utvikling på det teknologiske og det faglige plan og bygge opp et tidsmessig analyse-repetoar. Arbeidet med å etablere en pålitelig analytisk kvalitetskontroll og sørge for opplæring av teknisk personell, var også belastende oppgaver i disse årene.

Laboratorielegenes forankring i de analytiske laboratorier med sin avanserte instrumentpark og sin store stab av teknisk personell, hadde sin pris ved at spesialiteten etterhvert presenterte seg for omgivelsene mer som et teknisk enn som et medisinsk spesialte. Det er interessant at denne utvikling ble tidlig forutsett og advart mot fra ledende klinikere som påpekte faren for at sentralisering ville motvirke den opprinnelig nære og fruktbare forbindelse mellom klinisk medisin og laboratoriet og isolere laboratorielegen fra diagnostisk og terapeutisk virksomhet. En av skeptikeme var overlege, dr.med. Haakon Rasmussen ved Medisinsk avdeling, Haukeland sykehus, som i 1948 stilte seg kritisk til at laboratoriet ved Medisinsk avdeling ble erstattet av et sentrallaboratorium (1).

Forøvrig var det Poul Astrup som tok problemet opp i sin fulle bredde i flere artikler i 1975-1976 (2, 6,7). Astrup fryktet at den rekordartete vekst i analysetallet ville føre til en identitetskrise for klinisk kjemi som legespesialitet. Han markerte seg som en ivrig forkjemper for å overlate ansvaret for den analytiske rutine til kvalifisert teknisk personell

(ingeniører), slik at laboratorielegene kunne bruke sin tid på det de alene var spesialkompetente til, nemlig anvendelse av den klinisk kjemiske kunnskap i klinisk virksomhet. Dette forutsatte et mye nærmere samarbeid med klinikere og et større engasjement i forskning og utvikling. Astrup påpekte flere forskningsområder som var typiske for klinisk kjemi og hvor det var et behov for større innsats. Også i fremtrede internasjonale legetidsskrifter som *Lancet* (3,4,8) og *New England Journal of Medicine* (9) pågikk det på denne tid og i de etterfølgende år en diskusjon om betydningen av klinisk kjemi som medisinsk spesialitet med fokus på hvordan laboratorielegene kunne få til et bedre samarbeid med sine kliniske kolleger.

Status praesens

Det kan konstanteres at idag, nærmere 20 år etter Poul Astrups artikler, har spesialiteten fortsatt en betydelig teknisk-analytisk slagside. De gode ideer om et nærmere samarbeid med klinikere har ikke blitt realisert i større grad. Forklaringen er mest sannsynlig den at laboratorielegene var de eneste som var kvalifisert til å påta seg den krevende oppgaven med å lede oppbyggingen av sentrallaboratoriene; et arbeid som har vedvart til nå. Astrups utspill kom derfor på mange måter for tidlig til at det kunne bli realisert av den jevne laboratorielege på sentralsykehusnivå. Det arbeid som ble utført i disse grunnleggende år, var imidlertid avgjørende nødvendig for å oppnå det resultat vi ser idag hvor klinisk kjemiske analyser er blitt en selvfølgelig del av den kliniske virksomhet. Ingen andre enn laboratorieleger kunne ha ledet utviklingen frem til et slikt resultat. Ikke desto mindre har Astrups ideer virket inspirerende og hele tiden vært et forfriskende innslag i diskusjonen om den videre utvikling av spesialiteten. Situasjonen er idag preget av en

rekke forhold som tilsier at det nå er tid for å legge om kursen for klinisk kjemi og gi spesialiteten et innhold i tråd med de forslag som ble fremmet for snart 20 år siden. Den viktigste drivkraft i en slik prosess vil være å justere innholdet i spesialistutdanningen.

Utviklingstrekk som påvirker vår spesialitet

– Et stort antall laboratorier fungerer uten legespesialist (10). Selv om dette først og fremst er små laboratorier ved de mindre sykehus (fylkessykehus), har den teknologiske utvikling gjort det mulig også for slike laboratorier å opprette et bredt analyse-repertoar med stort sett det samme utvalg av spesialanalyser som tidligere var forbeholdt de større laboratoriene på sentral- og regionsykehus.

– Selv på større sentrallaboratorier er det vanligvis ikke er mer enn 1-2 legespesialister.

– I motsetning til andre yrkesgrupper har det bare vært en minimal økning i antall overlegestillinger i laboratoriene i de senere år.

– I de senere år har flere sentralsykehuslaboratorier hatt vakante overlegestillinger uten at dette har fått negative konsekvenser for den analytiske rutinevirksomhet.

– Laboratorieingeniørene har hatt en sterk ekspansjon som yrkesgruppe.

– Laboratorieingeniørene har øket sin administrative og faglige kompetanse betydelig i de senere år. I Norge ble grunnutdanningen øket fra 2 til 3 år i 1985 og det blir mer vanlig å ta videreutdanning.

– Universitetene er i ferd med å opprette et fullverdig akademisk helsefaglig studium for laboratorieingeniører, radiografer, etc. Det er derfor bare et tidsspørsmål før vi får ingeniører med akademisk grad, doktorgrad og forskningskompetanse.

– Nye akademiske yrkesgrupper med bakgrunn i



biokjemi, bioteknologi og molekylærbiologi ansettes i laboratoriene og deltar i den analytiske virksomhet.

- Dataeksperter tar ansvaret for drift og videreutvikling av informasjonsteknologisystemene.

- Profesjonskonflikt om hvem som skal være den øverste ansvarlige leder av kliniske laboratorier. I Norge har Sosial- og helsedepartementet godkjent at andre enn leger kan bli administrativ leder av et medisinsk laboratorium. Dette har allerede skjedd ved ett av universitetsklinikklaboratoriene (11).

- Industrien har en ledende rolle i den teknologiske utvikling og dekker behovet for metoder og analyseinstrumenter.

- Helautomatiserte analysesystemer og datorisert kommunikasjon overtar i laboratoriene.

- Pasientnær analyseteknikk blir mer og mer utviklet og griper om seg i takt med utviklingen av mini-instrumenter for dette formål.

- Tendens til økende metodologisk og teoretisk felleskap for de ulike kliniske laboratoriespesialiteter som følge av utviklingen innen analytisk teknologi, molekylærbiologi og molekylær diagnostikk. Dette gjelder i særlig grad klinisk kjemi, medisinsk genetikk, immunologi, isotopdiagnostikk og deler av mikrobiologi og klinisk fysiologi (12).

Klinisk kjemi må få en sterkere medisinsk profil

Det må erkjennes at samlet sett har utviklingen ført til at den rutinemessige analytiske del av klinisk kjemi langt på vei er blitt avgrenset som et eget funksjonsområde. Det er mange eksempler på at ingeniører har ansvaret for den daglige rutinedrift og at denne funksjonen kan opprettholdes uten daglig medvirkning av laboratorielege. Dersom vi akspeterer at den analytiske rutine er en teknisk servicefunksjon, må dette få konsekvenser for laboratorielegens arbeidsoppgaver og dermed også for innholdet og organisering av spesialistutdanningen i klinisk kjemi.

Laboratorieservice (analysering av prøver) og laboratiemedisin trenger ikke vere synonyme begreper. At laboratorielegene inntil nå har måttet bruke størstedelen av sin arbeidskapasitet til å bygge ut en laboratorieservice som dekker klinikkens behov for et bredt analyserepetoar og hurtige analysesvar, kan sees på som et avsluttet kapittel i den historiske utvikling av spesialiteten. Det var laboratorielegene selv som tok initiativet til å ut-

danne laboratorieingeniører med nødvendig teknisk kompetanse (1). Nå er tiden inne til å høste fruktene av dette initiativ og konsentrere seg om den nye hovedoppgaven som må bli å konsolidere klinisk kjemi som en medisinsk spesialitet og utvikle samarbeidet med klinikeme.

Problemet blir å finne en god operativ struktur for et slikt samarbeid. Det ligger utenfor rammen av dette innlegg å gå i dybden om hvordan et slikt samarbeid må være for å ha en reell og positiv effekt på diagnostikk og annen form for pasientbehandling. Den viktigste utfordringen blir å finne den optimale balanse mellom medisin og teknologi som gir laboratorielegen en spesifikk kompetanse som ingen andre har og som klinikken har bruk for.

Konsekvenser for spesialistutdanningen

De to hovedkomponentene i spesialistutdanningen, tjeneste ved klinisk kjemisk laboratorium og kursutdanningen, kan umiddelbart og innenfor gjeldende regelverk justeres på en måte som vil bidra til å utvikle klinisk kjemi i medisinsk retning. Når det gjelder laboratorietjenesten, kan man straks ta initiativ til å etablere et nærmere samarbeid med kliniske avdelinger og la kandidatene få delta i forskjellige deler av den kliniske virksomhet. Hvordan dette samarbeidet skal foregå vil avhenge av lokale forhold, men det kan f.eks. være deltagelse på visitter og ved spesielle undersøkelser; delta i utredning av kompliserte pasienter; arbeide i kliniske avdelingslaboratorier; delta i forskningsprosjekter, prosjekter som evaluerer den kliniske virksomhet og kvalitetssikringsprosjekter. Ved å bevege seg daglig eller flere ganger ukentlig mellom laboratoriet og kliniske avdelinger, vil kandidaten få et mer helhetlig perspektiv på sammenhengen mellom klinisk medisin og laboratiemedisin. Med utgangspunkt i kliniske problemstillinger vil kandidaten stimuleres til å arbeide med spesielle oppgaver internt i laboratoriet både av analytisk karakter, innen administrasjon og organisasjon, veiledning, undervisning og diagnostisk utredning. Motsatt vil erfaring fra laboratoriet bidra til at kandidaten på en konstruktiv måte trekkes med i arbeidet på de kliniske avdelinger. Samlet sett vil en slik utdanning gi en annen og mer relevant kompetanse enn den man får ved ensidig å fordype seg i den teknisk analytiske virksomhet innad i laboratoriet.

På samme måte kan man samarbeide med de kliniske spesialiteter når det gjelder innhold og

gjennomføring av kursutdanningen – til gjensidig nytte. Flere felles kurs for utdanningskandidater i kliniske spesialiteter og i medisinske laboratorie-spesialiteter vil være positivt. Den tradisjonelle faglige isolasjon innen egen spesialitet bør mot-virknes. Ikke så mye at spesialiteten mister sitt sær-preg og sin identitet, men slik at kandidatene får oversikt og anledning til å knytte bånd til andre medisinske fagområder.

Clinical chemistry: A proud past, a promising future!

I lys av den revolusjonerende utvikling innen de naturvitenskapelige grunnvitenskapene, kan det ikke være tvil om at det også i fremtiden vil være behov for leger som er spesielt kompetente til å vurdere betydningen av ny kunnskap og hvordan den optimalt kan implementeres i diagnostikk og annen medisinsk virksomhet. Samtidig må det erkjennes at den rutinemessige analytiske aktivitet blir en mindre viktig del av laboratorielegens arbeidsområde ettersom laboratoriene automatiseres og det tekniske personell kvalifiseres for dette arbeidet.

Konsekvensen blir at som legespesialitet må klinisk kjemi bevege seg fra analyselaboratoriet mot klinikken og etablere sin faglige plattform mellom analyseinstrumentet og pasienten. Forutsatt at det oppnåes konsensus om å forandre klinisk kjemi etter slike retningslinjer, vil det viktigste

verktøy for å oppnå dette være å justere innholdet i spesialistutdanningen.

Referanser

1. Palmer H. Utviklingen av den kliniske kjemi i Norge. Oslo: Norsk Selskap for Klinisk Kjemi og Klinisk Fysiologi, 1993.
2. Astrup P. Clinical chemistry as a medical discipline. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1977; 37: 1-5.
3. Calvert GD. Pathologists at the crystal ball. Lancet 1974; I 1974; I: 472 - 3.
4. Editorial. Chemical pathology – any future ? Lancet 1975; I: 1327.
5. Olsen H, Bergan T, Romslo I, Heier HE, Lundemo G, Pedersen JChr. Norsk laboratoriemedisin i bemannings-krise. Tidsskr Nor Legeforen 1993; 113:2304 - 5
6. Astrup P. Clinical chemistry – a changing discipline. Clin. Chem. 1975; 21: 1709 - 15.
7. Astrup P. Problemer omkring klinisk kemis nuværende position og fremtidige utvikling. Ugeskr. Læg. 1976; 138: 300 - 5.
8. Cheng B, Lockey E. Quality and quantity in chemical pathology. Lancet 1975; I:920.
9. Conn RB. Clinical laboratories. Profit center, production industry or patient-care resource? New. Engl. J. Med. 1978; 298: 422-7.
10. Romslo I. Klinisk kjemi i Norge ved inngangen til 1990-årene. Tidsskr Nor Legeforen 1991;111: 952-5.
11. Ulvik RJ. Konflikt om ledelse av de klinisk kjemiske laboratorier i Norge. Klinisk kemi i Norden 1993;5:25-9.
12. Tenhunen R, Juva K, Pakarinen A, Vihko R, Viinikka L. Den kliniska kemien i Finland på 1990-talet. Klinisk kemi i Norden 1991; 3: 7- 14.

Fallbeskrivning

Ansvarig: Göran Lindstedt

forts. från sid. 37

I ett tidigare häfte av denna tidskrift (1) diskuteras utredningen av osteoporos. Även om flertalet fall av osteoporos f n rubriceras som "primära" bör man klarlägga om "sekundär" osteoporos föreligger, och därmed ev. möjligheter till en kausal terapi. Patientens ålder och tillståndets svårighetsgrad påverkade givetvis utredningsinsatserna i det aktuella fallet. Vid den initiala laboratorieutredningen fann man inga hållpunkter för njur- eller leversjuk-dom, hypogonadism, hyperthyreos, Cushingsyndrom, gastrointestinal sjukdom (ex. gluteninducerad enteropati), hematologisk malignitet inkl. myelom,

eller tungmetallförgiftning (bly, kadmium, kvick-silver). Ej heller fann man någon rubbning i kalcium-balansen (primär hyperparathyreoidism, D-vitamin-rubbning) fränsett enstaka anmärkningsvärt låga värden för joniserat kalcium (se sedan). Specialis-ter inom osteoporosområdet vid annat sjukhus kon-sulterades utan att diagnosen kunde klarläggas.

Diagnosen erhöles sedan man tänkt igenom möj-ligheten av påverkan från en substans som är känd för att kunna åstadkomma osteoporos.

Vilken substans avses?

forts. sid. 53

Extern kvalitetssikring af koagulationsanalyser i Norden

Resultater fra den første nordiske prøveudsendelse

Karin Kynde, Klinisk kemisk afdeling, Roskilde Sygehus, DK. Egil Raabo, Klinisk kemisk afdeling, Holbæk Sygehus, DK

Indroduktion

Traditionelt har koagulationsanalyser altid været betragtet som klinisk kemi i de nordiske lande i modsætning til det øvrige Europa, hvor disse kvantiteter har været i hæmatologisk regi. Alligevel er koagulation ofte blevet overset i de bestræbelser, der er gjort for at sikre og forbedre analysekvaliteten i Norden.

Indførelse af INR enheden (INR = International Normalized Ratio) af ICTH og ICSH i 1985 (1), som led i en standardisering af "prothrombin" analysen, har skabt forøget interesse for analysekvaliteten af ikke alene denne analyse men også andre koagulationsanalyser.

I Danmark rekommanderedes INR enheden i 1990 efter indførelsen af et eksternt kvalitetssikringsprogram for koagulation i 1989 (2).

Resultaterne viste klart, at indførelse af INR alene ikke var tilstrækkeligt til at reducere den betydelige mellemlaboratorielle variation, som tilsyneladende skyldtes, at de af reagensproducenterne opgivne ISI værdier for de anvendte tromboplastiner (ISI = International sensitivity Index) ikke lod sig anvende på det enkelte laboratoriums opsætning og apparatur (3).

For at løse dette problem besluttede "Analyse-kvalitetsudvalget" (AKU) under Dansk Selskab for Klinisk Kemi at fremstille en ISI kalibrator til lokal anvendelse på de enkelte laboratorier ved beregningen af INR. Dette skridt har reduceret mellem-laboratorie variationen for P-Koagulations-faktorer II+VII+X til ca 5%. Kalibratorens INR værdi er verificeret af "The Thrombosis & Haemostasis Research Unit" i Leiden, Holland.

For tillige at standardisere det anvendte normalplasma, har AKU fremstillet en "Normal kalibrator" ud fra plasma fra 40 normalpersoner.

Det har endvidere vist sig at være fordelagtigt at anvende flydende, frossent humant kontrolplasma i stedet for frysetørret plasma, da sidstnævnte materiale opfører sig forskelligt fra frossent materiale med i hvert fald et af de eksisterende kommercielle reagenser (4).

Formålet med en nordisk prøveudsendelse

I samarbejde med Labquality i Finland, Norsk Kvalitetskontrol og SEQLA i Sverige gennemførte AKU i november 1993 en nordisk prøveudsendelse for koagulationsanalyser med deltagelse af ialt 129 udvalgte nordiske laboratorier, 16 finske, 7 norske, 37 svenske, et islandsk og 68 danske. Formålene kan summeres således:

1. At vurdere "accuracy" for 4 koagulationsanalyser i plasma: Koag.fakt.II.VII+X ("prothrombin"), APTT, fibrinogen og antithrombin på frossent kontrolplasma, sammenlignet med frysetørret materiale.

2. At undersøge effekten af en "nordisk ISI kalibrering" på INR resultaterne for koag.fakt. II+VII+X ved at medtage de danske kalibrаторer i programmet.

Kontrolmaterialet

I Danmark har der i gennem 8 år været gode erfaringer med forsendelse af frossent kontrolmateriale, idet princippet, foruden til koagulation, også har været anvendt til extern kvalitetssikring af almen klinisk kemiske kvantiteter, FHK (5). Metoden har derimod aldrig været anvendt i en nordisk prøveudsendelse.

Det samlede kontrolmateriale var,

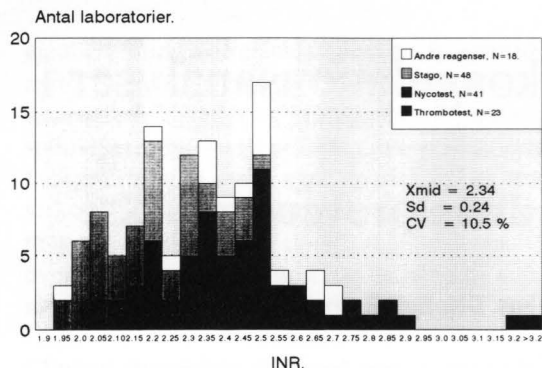


Fig 1. Koag.fakt. II+VII+X. INR værdier for den grønne kontrol, egne ISI værdier.
Sammenligning mellem de mest anvendte reagenser.

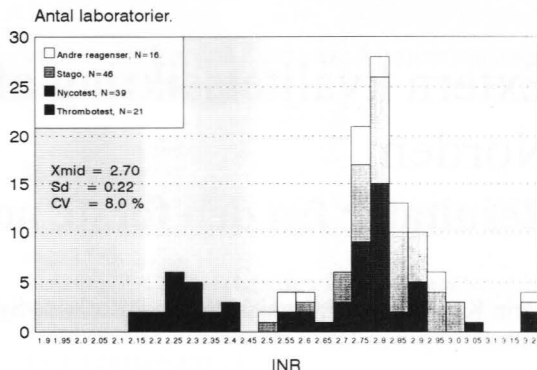


Fig. 4. Koag.fakt. II+VII+X. INR værdier for den frysetørrede Nyko AK, kalibrerede ISI værdier.
Sammenligning mellem de mest anvendte reagenser.

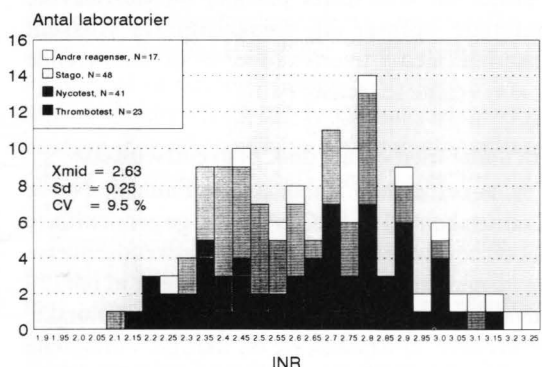


Fig.2. Koag.fakt. II+VII+X. INR værdier for den frysetørrede Nyco AK, egne ISI-værdier.
Sammenligning mellem de mest anvendte reagenser.

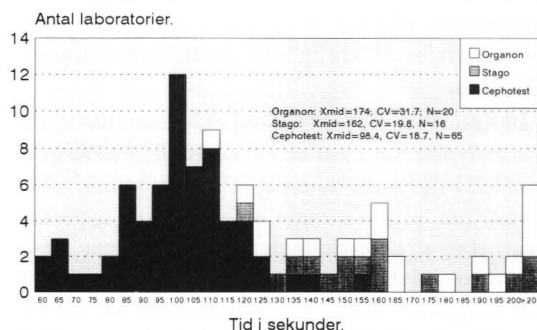
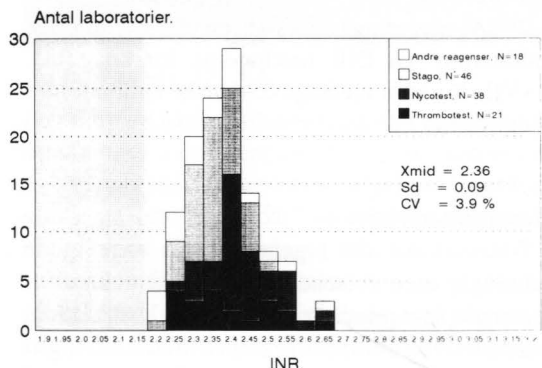


Fig. 5. APTT. Værdier for den lille kontrol.
Sammenligning mellem de mest anvendte reagenser.



Fi. 3. Koag.fakt. II+VII+X. INR værdier for den grønne kontrol, kalibrerede ISI værdier.
Sammenligning mellem de mest anvendte reagenser.

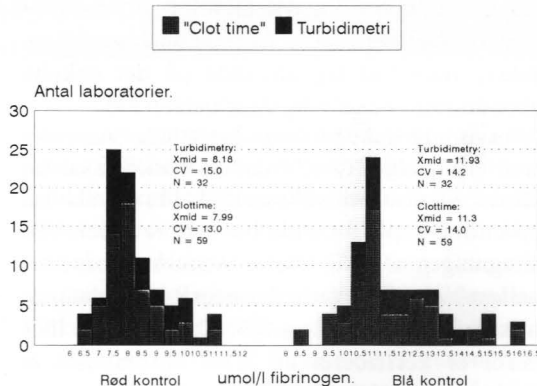


Fig. 6. Fibrinogen. Resultatfordeling for rød og blå kontrol. Sammenligning mellem "clot time" måling og turbidi-metri.

"Rød kontrol": Frossent plasma fra normale personer (den danske "Normal kalibrator").

"Grøn kontrol": Frossent plasma fra patienter i stabil antikoagulationsbehandling.

"Lilla kontrol": Heparin-beriget frossent plasma fra normale personer.

"Blå kontrol": Frossent plasma fra patienter i stabil antikoagulationsbehandling, (den danske "ISI kalibrator").

"Nycor A.K.": Frysetørret plasma i antikoagulationsniveau.

På grundlag af laboratoriernes individuelle koagulationstider for de to kalibrators, er de enkelte laboratoriers aktuelle ISI værdier, under hensyntagen til opsætning og apparatur, beregnet og herefter anvendt til genberegning af de øvrige materials INR resultater. Ved beregning af ISI værdier er anvendt følgende formel:

Kalibrering af ISI værdier

$$ISI = \log INR \times \frac{1}{\log PT \text{ ratio}},$$

hvor ISI kalibrators INR værdi er 2.60.

Resultater og diskussion

Ved forsendelse af det frosne kontrolmateriale benyttede vi transportfirmaet TNT. På grund af forsendelsesproblemer, dels hos TNT, dels ved pakkernes modtagelse på laboratoriet, modtog et mindre antal deltagere, fortrinsvis svenske og finske, først kontrolprøverne et døgn senere end aftalt og i visse tilfælde i optet stand. Imidlertid synes forsinkelsen ikke at have haft nogen påviselig indflydelse på de målte kvantiteter, hvor især APTT er både tids- og temperaturfølsom.

I forbindelse med prøveudsendelsen indsamledes en række oplysninger angående metoder (reagenser), apparatur og kalibrering. Figur 7. giver en oversigt over det anvendte apparatur for de enkelte analyser.

I tabel 1. ses en sammenstilling af alle middelværdier (Xmid) og variationskoefficienter (CV) for de fire analyser. For koag.fakt.II+VII+X er mellem-laboratorie variationen (CV) i arb. enh. 15-20%, i INR ca. 10%. Foruden ISI værdierne, kan både apparaturet og det anvendte normalplasma nævnes som variationkilder. På fig. 1. og 2., hvor

Tabel 1. Middelværdier og variationskoefficienter.

Materiale		Koag. II+VII+X		APTT		Fibrinogen	Anti-thromb.
		Arb. enh x l	INR	Sek.	Ratio	umol/l	Arb. enh x l
Rød kontrol	Xmid	1.03	1.01	32.6	1.03	8.03	1.07
	CV	16.9	7.6	15.6	15.2	13.4	7.5
	N	118	130	114	25	92	68
Grøn kontrol	Xmid	0.21	2.32	40.1	1.27	8.18	1.04
	CV	21.4	12.9	18.3	16.7	14.1	8.0
	N	120	132	116	26	93	67
Lilla kontrol	Xmid	0.49	1.41	125	3.35	4.52	0.51
	CV	16.1	10.6	37.6	28.1	19.4	13.6
	N	119	131	115	25	93	67
Blå kontrol	Xmid	0.19	2.56	45.0	1.35	11.5	1.06
	CV	21.7	9.3	25.9	14.3	15.8	8.5
	N	120	132	116	26	93	67
Nycor AK	Xmid	0.18	2.63	50.2	1.58	7.18	0.97
	CV	15.4	9.8	18.7	11.1	18.4	8.0
	N	119	131	113	26	89	67

Tabel 1. Middelværdier og variationskoefficienter.

værdier udenfor 3 Sd er trunke, ses variationen i INR for kalibrering for henholdsvis den grønne kontrol og Nycor AK, opdelt i metoder. Som allerede nævnt fordeler de tre mest benyttede reagenskits sig forskelligt på frossent og frysetørret materiale.

Effekten af en individuel kalibrering ses tydeligt af fig. 3. Værdierne for den grønne kontrol er her genberegnet for de laboratorier, hvor den aktuelle ISI værdi kunne beregnes. Det ses, at variationen (CV) er reduceret til ca. 4% med ligelig fordeling på alle kits. På det frysetørrede materiale derimod (fig. 4.) lader Thrombotest reagenset sig ikke kalibrere på plads.

Grunden til forskellen mellem frossent og frysetørret materiale kender vi ikke, men må søges i ændringer i plasmas matrix, når dette frysetørres.

Tabel 2. viser data for de enkelte reagenser ved kalibreringen. Det ses, at de største ændringer er for Stago og Thrombotest.

Fig. 5. viser resultaterne for APTT på det heparinberigede kontrolplasma, opdelt i de tre mest anvendte reagenser, idet resultaterne for Organon omfatter svel "Automated APTT" (lavfølsomt) som "Platelin LS" (højfølsomt). Som nævnt indledningsvis, indgår også resultater af de optede prøver i materialet, idet vi ikke har fundet sikre forskelle på middelværdierne for Cephotest på frosne og optede prøver. (98.5 og 97.5 sek.). CV er dog lidt forøget i det optede materiale (16.3 og 28.9 %). Som i andre undersøgelser (6) ses store niveauforskelle både mellem reagenser og indenfor samme reagens. En standardisering af denne analyse synes nødvendig, hvis resultaterne overhovedet skal sammenlignes. Mange laboratorier foretrækker at opgive resultater af APTT som ratio i forhold til normalt niveau, hvilket burde reducere variationen

Tabel 2. INR data, før og efter kalibrering.

Materiale	Metoder	INR med egne ISI værdier			INR med genberegne ISI værdier		
		Xmid	CV	N	Xmid	CV	N
Gren kontrol	Nycotest	2.41	7.5	41	2.41	3.6	38
	Stago	2.17	6.9	48	2.34	3.1	46
	Thrombotest	2.51	12.7	22	2.36	4.7	21
	Andre met.	2.42	7.9	23	2.32	4.3	19
	Alle	2.34	10.5	134	2.36	3.9	124
Nyco A.K.	Nycotest	2.76	6.5	41	2.76	3.2	39
	Stago	2.56	8.2	48	2.81	4.3	46
	Thrombotest	2.36	5.9	23	2.29	4.4	21
	Andre met.	2.79	10.0	17	2.76	6.9	16
	Alle	2.63	9.5	129	2.70	8.0	122

Tabel 2. INR data, før og efter kalibrering.

mellem metoder. Hverken i denne prøveudsendelse eller i de danske udsendelser er denne effekt tydelig (tabel 1.)

I fig. 6. ses resultaterne af fibrinogen på de frosne kontroller i henholdsvis normalt og forhøjet niveau (rød og blå kontrol), opdelt i "Clot time" og turbidimetri (nephelometri). Det ses af figuren, at begge metoder fordeler sig ens på begge niveauer. De fundne variationer må derfor tilskrives måleapparatet og/eller kalibreringsproblemer. Sidstnævnte åsag synes at være den væsentligste. I Danmark overvejer AKU at indføre en fælles standard.

Ligesom ved APTT dækker kvantiteten "anti-thrombin" over flere forskellige faktorer, der ikke bestemmes ens i forskellige kits. En række kromogene reagenser og forskellige instrumenter anvendes til måling af denne kvantitet. Som ventet er variationen stor, 8-14 % (tabel 1.).

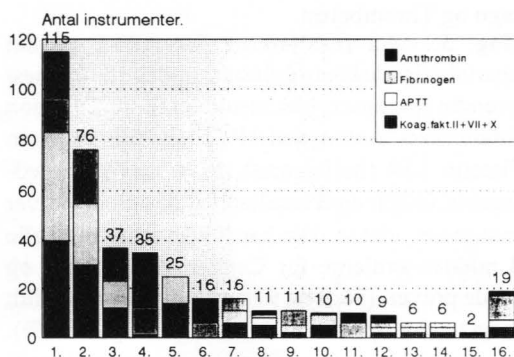


Fig. 7. 1. ACL, 2. Amelung, 3. Thrombolyzer, 4. Cobas, 5. Lode, 6. Hitachi, 7. Thrombotrack, 8. Manuel teknik, 9. Behnk, 10. MLA, 11. Dupont ACA, 12. Behring, 13. Sysmex 5000, 14. Nycomatic, 15. LKB, 16. Andet apparatur. Oversigt over det anvendte apparatur i prøveudsendelsen.

Konklusion

Generelt viser prøveudsendelsen store variationer mellem laboratorierne (CV: 8–25 %), både mellem metoder og indenfor samme metode for alle de målte kvantiteter. For koag.fakt.II+VII+X, INR, kan mellem-laboratorie variationen nedbringes betydeligt ved individuel kalibrering af de enkelte laboratoriers ISI værdier (ISI kalibrator). Dermed løses samtidig en eventuel instrumentindflydelse på ISI værdierne. En yderligere standardisering kan opnås ved anvendelse af samme "normal kalibrator".

Prøveudsendelsen kan bekræfte, at frossent kontrolmateriale er mere velegnet til extern kontrol af koag.fakt.II-VII-X, INR end frysetørret materiale, der giver matrixproblemer overfor i hvert fald Thrombotest reagenset.

Kalibrering kan næppe anvendes til standardisering af APTT analysen på grund af de enkelte kits forskellige heparinflsømhed.

Der er ikke fundet niveauforskel mellem "Clot time" måling og turbidimetri for fibrinogen. Det er sandsynligt at mellem-laboratorie variationen kan formindskes betydeligt med anvendelse af en fælles fibrinogenstandard.

Vi vil gerne takke Labquality, Finland, Norsk Kvalitetskontrol og SEQLA i Sverige for godt samarbejde samt Nycomed Pharma, Danmark for levering af det frysetørrede materiale.

Referencer

1. International Committee for Standardization in Hematology, International Committee on Thrombosis and Haemostasis. ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 1985; 53: 155-6.
2. Sektionen for Hæmostase og Trombose i Danmark. Den standardiserede prothrombinbestemmelse og optimal antikoagulationsbehandling. 1990.
3. Dansk Selskab for Klinisk Kemi, Analyse kvalitetsudvalget. Rapport over gennemprøvn af DSKK kalibrator til anvendelse ved kalibrering af koagulationsfaktorer II+VII+X. September 1991.
4. Dansk Selskab for Klinisk Kemi, Analyse kvalitetsudvalget. Midtvejsrapport for KOAG-89, februar 1990.
5. Uldall A, Glavind-Kristensen S, Bak S. Preparation of fresh human sera for external quality assessment. *Scand J Clin Invest* 1988; 48: 757-64.
6. United Kingdom National External Quality Assessment Schemes. Annual report for 1991.

Does measurement of apolipoproteins add to the estimate of coronary artery disease risk?

Gunnar Sigurdsson, M.D., Ph.D. Department of Medicine, Reykjavik City Hospital, Icelandic Heart Association, Reykjavik, Iceland

Introduction

Apolipoproteins, the major non-enzymatic protein constituents of lipoproteins, play an important role in determining the function and fate of lipoproteins. They influence both the structure of lipoproteins and their fate by either facilitating or inhibiting the uptake of lipoproteins through specific receptors or by enzyme activation.

A few reports have been published indicating that measurements of apolipoproteins maybe valuable in predicting future coronary artery disease risk, even more so than lipoprotein lipid measurements. [1-5]. However, most of the studies have been retrospective in nature with all the inherent limitations of that approach. The Reykjavik Study, a prospective health survey carried out by the Icelandic Heart Association since 1967, gave us an opportunity to test this hypothesis.

Study population and methods

Participants in this prospective health survey (stage IV of the Reykjavik Study) were male residents of the city's area, randomly selected from the National Register in various age groups, born between 1908 and 1933; the mean age at baseline was 56 years. Of 2060 men contacted 1444 participated (70%). However, only the frozen serum samples available from 1332 participants were included in this survey which was carried out from November 1979 to March 1981.

Serum cholesterol and triglycerides were measured at baseline and additional serum samples kept in sealed plastic caps at -20°C and then thawed (once) eight years later and analysed for apo (a), apo-B and apo-A-I. Apo (a) was determined with a 2-site immunoradiometric assay, using two different monoclonal antibodies in excess (Pharmacia

Diagnostic A/B, Uppsala). The study of Jauhiainen et al [6] showed that freezing at -20°C for several years did not affect the stability of apo (a) whereas we and others have found that repeated thawing significantly affects the results (unpublished results). Average intraassay variation was $<5\%$ and interassay variation was 8% . One U/L approximates to 0.1 mg/dl of Lp(a) protein.

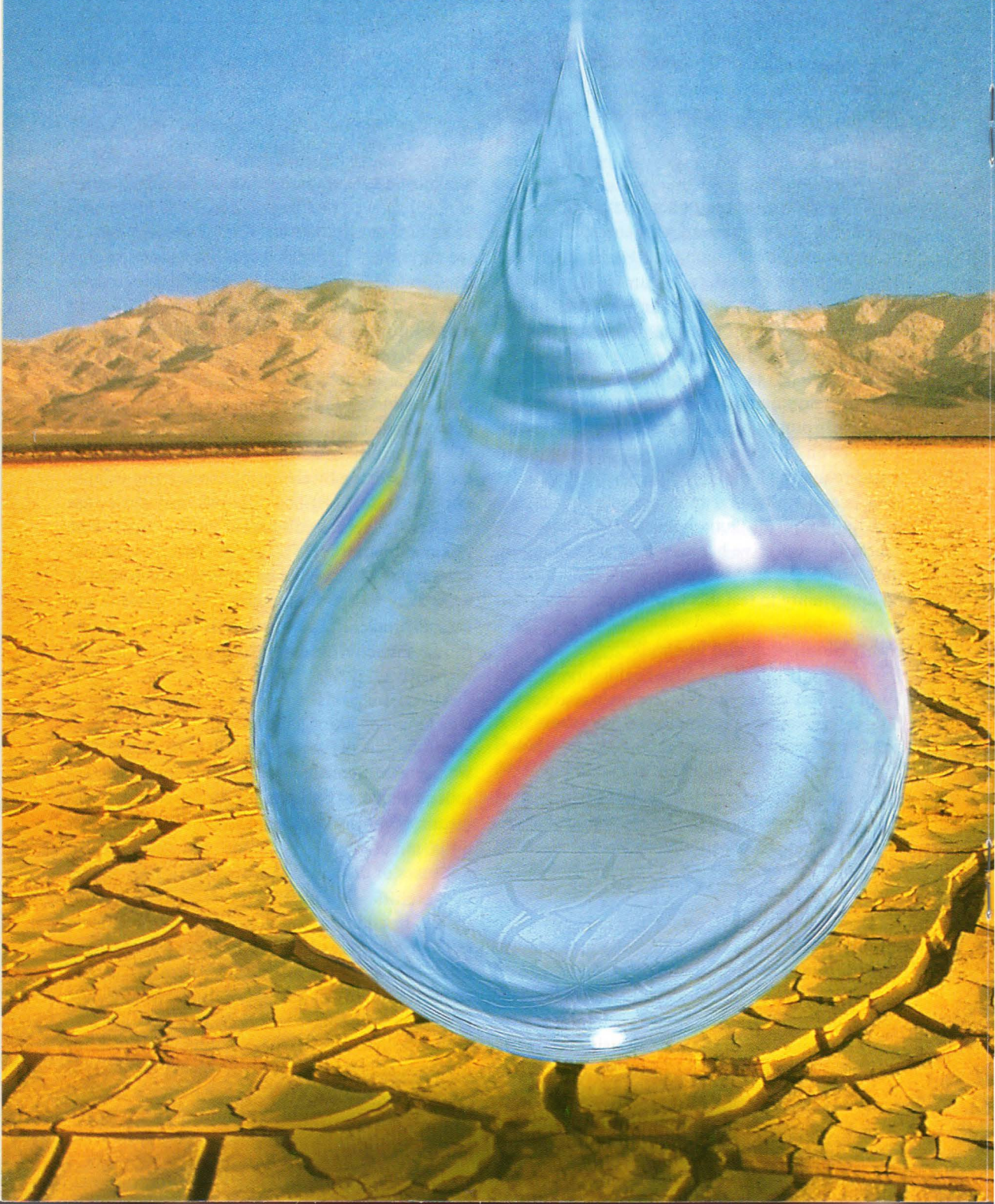
Concentration of apo-A-I was determined with a competitive radioimmunoassay using specific monoclonal antibodies (Pharmacia Diagnostic A/B) with an intraassay variation about 5% . Variable effect of storage on the immunoreactivity of apo-A-I has been described [7], but our results are similar to reported values using the same radioimmunoassay. [8]. Apo-B concentration was determined with two site immunoradiometric assay using two different monoclonal antibodies in excess Pharmacia Diagnostic A/B with intra- and intraassay coefficient of variance 3 and 4% respectively.

All participants completed a questionnaire concerning smoking habits and history of coronary artery disease in first degree relatives. Height and weight measurements were obtained and body mass index calculated as kg/m^2 . Blood pressure was measured with a Mercury sphygmomanometer after a five minutes rest.

Causes of death were obtained by reviewing all death certificates from the start of study until April 1990. In addition, all autopsy reports available (59%) were reviewed. All episodes of acute myocardial infarction were registered for the whole country by the Icelandic MONICA study group. Cox's proportional hazards model was used to calculate beta-coefficients for predicting risk of myocardial infarction. [9].

Roche

A REFRESHING CHA



CHANGE IN ...

... BREADTH OF TEST MENU

Imagine a system so sophisticated it not only offers 72 different tests, including classical and special chemistries, electrolytes, therapeutic drug monitoring, specific proteins, drug abuse testing and thyroids, but – if required – makes all 72 of them available on-board 24 hours a day. Imagine you can use the full breadth of menu, with continuous sample access, without loss of processing efficiency.

Now, imagine that the same system offers total test group consolidation, load-and-forget reagent handling, reduced sample splitting, auto-sample typing, and user-validated software with one-click mouse control.

This system is not imaginary. It is currently undergoing external evaluations by Roche Diagnostic Systems and it is going to revolutionize laboratory workflow efficiency.



Roche Diagnostic Systems

a division of F. Hoffmann-La Roche Ltd.,

For further information

**Roche a/s
Denmark**

Phone no. +45 31787211

**Roche OY
Finland**

Phone no. +358 0523422

**Roche AB
Sweden**

Phone no. +46 8970330

**Roche Norge
Norway**

Phone no. +47 22107410

Results

During the follow-up period of 8.6 years, 104 of the 1332 study subjects had fatal or non-fatal myocardial infarction. Table I shows that Cox multivariate regression analysis established that age, total serum cholesterol, triglycerides, systolic blood pressure and apolipoprotein (a) were significant independent risk factors, whereas apolipoprotein A-I was a significant protective factor. Apolipoprotein B was significant if substituted for total serum cholesterol but did not increase predictive power if cholesterol was already included in the calculation. A strong correlation ($r=0.8$) was found between apo-B and total serum cholesterol but only a weak correlation was seen between other parameters. Because of the skewed distribution of apo (a) a logarithmic transformation was used in the calculation.

Table I shows also the odds ratios for myocardial infarction illustrating the relative strength of each risk factor, showing that total cholesterol and apolipoprotein A-I are the strongest risk factors but in the opposite direction.

Mean total serum cholesterol and apolipoprotein (a) values were significantly higher for the 19% of participants who had a family history of coronary artery disease (240 vs. 234 mg/dl and 209 vs. 167 U/L respectively). However, other analysed risk factors did not achieve statistical significance in this respect.

Discussion

Our study showed a strong correlation between apolipoprotein B and total serum cholesterol ($r=0.8$) which is of no surprise since apolipoprotein B is the chief protein in low density lipoprotein, whereas apolipoprotein B constitutes less than 10% of other lipoproteins. [10, 11]. It was therefore no surprise that apolipoprotein B was found to be a strong predictor of coronary artery disease when substituted for serum cholesterol, but only when cholesterol was not already included in the calculation. In multivariate analysis it gave way to serum cholesterol.

Table I

Odds ratios per standard deviation from the mean risk factor levels for fatal or nonfatal myocardial infarction in the entire group of subjects surveyed. The dagger indicates that total serum cholesterol was not included in the calculations.

	Mean value $\pm$ SD		Odds ratio /SD	p value
	Patients (n=104)	Control subjects (n=1228)		
Age (years)	60 $\pm$ 8	56 $\pm$ 8	1.45	< 0.001
Systolic blood pressure (mm Hg)	147.5 $\pm$ 25	138.4 $\pm$ 21	1.22	0.04
Total cholesterol (mmol/L)	6.4 $\pm$ 1.0	6.06 $\pm$ 1.0	1.46	< 0.001
Apo-B (g/L)*	1.05 $\pm$ 0.27	0.94 $\pm$ 0.27	1.32	< 0.001
Apo (a) (U/L)	230 $\pm$ 275	170 $\pm$ 225	1.22	0.01
Log apo (a)	4.61 $\pm$ 1.6	4.07 $\pm$ 1.8	1.32	0.01
Apo-A-I (g/L)	1.63 $\pm$ 0.25	1.73 $\pm$ 0.28	0.70	< 0.001
Triglycerides (mmol/L)	1.57 $\pm$ 1.2	1.34 $\pm$ 0.8	1.22	0.03
Smoking score	1.76 (0.55)	1.70 (0.50)		0.06

Although each LDL particle carries one apolipoprotein B molecule, the amount of cholesterol carried, can vary widely. Therefore the concentration of apolipoprotein B is a guide to the number of LDL particles, but does not accurately indicate the amount assimilated by the arterial wall through these lipoproteins.

Sniderman and Durrington and their respective colleagues suggested that apolipoprotein B is a significant risk factor that is stronger than total serum cholesterol. [1, 4]. However, as the authors pointed out, these investigations were retrospective case control studies and needed prospective studies for verification. Our results are also consistent with the recent results of the Physicians Health Study [12].

However, Brown et al [13] showed in a therapeutic trial that coronary artery disease regression was associated with a reduction in apo-B levels, which fell concomitantly with LDL-cholesterol concentration. But similarly the strong correlation between apo-B and LDL-cholesterol would seem to preclude its ability to identify coronary candidates better than a LDL-cholesterol concentration.

However, measuring apolipoprotein B may be easier than measuring LDL-cholesterol by precipitation or ultracentrifugation. [11].

Our results indicate therefore that the concentration of apo-B does not have greater predictive power than measuring total serum cholesterol concentration, in men at least. Kwiterovich et al [14] concluded from a retrospective study that apo-B concentration might be of more importance in women but that needs to be verified in a prospective study.

The main reason for assaying apo-B in clinical practice may however be in the determination of CHD risk in type IV hyperlipoproteinemia. [15]. There seems to be a little doubt that there are some patients with hypertriglyceridemia who have relatively normal serum cholesterol levels and LDL-cholesterol levels, but whose LDL-level proves to be raised when serum apo-B is measured. [16]. Even in the most severe type IV hyperlipoproteinemia, more than 90% of apo B is in the LDL. [10]. Apo-B immunoassay may therefore be of help in determining how vigorously to treat a patient with hypertriglyceridemia with only borderline elevation of serum cholesterol.

Our study showed a strong negative association

between coronary artery disease and apo-A-I concentration, similar to what has been shown in smaller prospective studies. [17]. One percent reduction in apo-A-I levels seems to increase the risk of a coronary artery disease, by 2%, which is similar finding as other studies have revealed using HDL-cholesterol measurements, whereas the 2% increase in total serum cholesterol increases the risk similarly by 2%. [18].

Apo-A-I is about 75% of the protein portion of high density lipoprotein, and activates the enzyme lecithin cholesteryl acyl transferase LCAT, which catalyses the esterification of cholesterol to cholesterylester. Apolipoprotein A-I interacts with a putative HDL receptor at the cell surface, facilitating the removal and transport of cholesterol from peripheral cells back to the liver-the reverse cholesterol transport. [19].

We, and others have found a close correlation between apolipoprotein A-I and HDL-cholesterol concentrations (0.7-0.85) [11], although the latter was not measured in this prospective survey. However, since apo-A-I and HDL-cholesterol correlate so closely and have similar protective power, they are likely to have equal predictive power for assessing the risk of coronary artery disease. The measurement of choice therefore depends rather on methodological feasibility.

We have calculated that if the concentration of apo-A-I could be raised from the present mean values in Icelandic men to a level at the 80th percentile of the distribution the risk would be reduced by about 30 percent. This level of apo-A-I is similar to what is found in women and would suggest that the sex difference in terms of coronary artery disease incidence could be explained substantially by different levels in apo-A-I and presumably HDL-cholesterol concentration.

In case control studies serum lipoprotein (a) has been closely associated with CHD risk. [20, 21]. However, only one prospective case control study of limited size had been published [22] where apo (a) was found to be significant risk factor in univariate analysis. Our investigation has prospectively validated the finding that apo (a) and presumably lipoprotein (a) is a significant independent risk factor for coronary artery disease in men. The power of this relationship appears however, to be similar to that for systolic blood pressure and serum triglycerides levels and significantly less

than for total serum cholesterol and apolipoprotein A-I. This association is maintained from low to high values and was independent of cholesterol levels with a correlation coefficient between serum cholesterol and apo (a) of only 0.06.

Lipoprotein (a) concentration is highly genetically determined. [23]. Our investigation has validated previous findings of higher mean apo (a) values for persons with a family history of coronary artery disease, suggesting that lipoprotein (a) may contribute significantly to the genetics of coronary artery disease. [24]. The main clinical utility of measuring lipoprotein (a) may therefore be in families with premature coronary artery disease without other known risk factors. Under these circumstances it may be justifiable to reduce even normal LDL-cholesterol values in order to reduce the additional absolute risk in these families. Most studies have shown that diet and most cholesterol lowering drugs do not have a significant effect on Lp(a) concentration. [21]

The molecular basis for the association between lipoprotein (a) and coronary artery disease is yet to be found although lipoprotein (a) has been suggested as the missing link between the atherogenesis and thrombogenesis because of the structural homology of apolipoprotein (a) and plasminogen. [25]. Two other prospective studies have not verified that lipoprotein (a) is an independent risk factor, so Lp(a) continues to confuse and mystify. [26, 27].

We did not perform apolipoprotein E phenotyping in this survey but retrospective case control studies have indicated that apo E4 carries an increased risk of coronary artery disease compared to apo E3, whereas apo E2/3 heterozygosity may be protective against coronary artery disease. [28]. In a subgroup of 316 healthy Icelanders we compared the E phenotypes to the levels of known risk factors (total cholesterol, apo-A-I and apo (a)), and we found that the phenotype E2/3 had roughly half the relative risk of developing coronary artery disease compared to those of the phenotype E3/4, based on the levels of these risk factors. [29]. However, this needs to be verified in a prospective study before it can be concluded that apo-E phenotyping is of any additional value to the estimate of risk for coronary heart disease more so than cholesterol, triglycerides and HDL-cholesterol. However, such an apo-E phenotyping is of course of clinical utility in the detection of dyslipidemia, such as type III,

commonly due to E2/2 homozygosity.

The future utility of apolipoprotein measurements in estimating coronary heart disease risk depends therefore mostly on the availability of standardized methods and the feasibility of such measurements compared to LDL-cholesterol and especially HDL-cholesterol. [11]. Such measurements have the advantage of being obtained directly in analysis and not calculated indirectly using the Friedewald formula, as is the case for LDL-cholesterol or dependent on precipitation of apo-B containing lipoproteins as for HDL-cholesterol concentration. At present some researchers would, however, conclude that most routine laboratories would benefit more from concentrating on improving the cholesterol and HDL methodology rather than setting up apolipoprotein assays. [15].

References

1. Durrington PN, Hunt L, Ishola M, Kane J, Stephens WP. Serum apolipoproteins AI and B and lipoproteins in middle aged men with and without previous myocardial infarction. *Br Heart J* 1986; 56: 206-12.
2. Barbir M, Wile D, Trayner I, Aber VR, Thompson GR. High prevalence of hypertriglyceridaemia and apolipoprotein abnormalities in coronary artery disease. *Br Heart J* 1988; 60: 397-403.
3. Naito HK. The association of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins with coronary artery disease assessed by coronary arteriography. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 454: 230-8.
4. Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, Skinner B, Teng B, Kwiterovich PO, Jr. Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (B) lipoproteins]. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 604-8.
5. Whayne TF, Alaupovic P, Curry MD, Lee ET, Anderson PS, Schechter E. Plasma apolipoprotein B and VLDL-, LDL-, and HDL-cholesterol as risk factors in the development of coronary heart disease in male patients examined by angiography. *Atherosclerosis* 1981; 39: 411-24.
6. Jauhainen M, Metso J, Ehnholm C. A comparison of RIA and ELISA methods for Lp(a) quantitation. 55th Meeting of the European Atherosclerosis Society (EAS). Control of blood cholesterol. Brugge, Belgium, May 1990: 42.
7. Wang XL, Dudman NPB, Blades BL, Wilcken DEL. Changes in the immunoreactivity of Apo A-I during storage. *Clin Chim Acta* 1989; 179: 285-94.
8. Bachorik PS, Kwiterovich PO, Jr. Apolipoprotein measurements in clinical biochemistry and their utility vis-a-vis conventional assays. *Clin Chim Acta* 1988; 178: 1-34.
9. Cox D.R. Regression models and life tables. *J Stat Soc* 1972; 34(series B): 187-220.
10. Durrington PN, Bolton CH, Hartog M. Serum and lipoprotein apolipoprotein B levels in normal subjects and patients with hyperlipoproteinaemia. *Clin Chim Acta* 1978; 82: 151-60.

11. Jungner I, Walldius G, Holme I, Kolar W, Steiner E. Apolipoprotein B and A-1 in relation to serum cholesterol and triglycerides in 43 000 Swedish males and females. *Int J Clin Lab Res* 1992; 21: 247-55.
12. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-81.
13. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-98.
14. Kwiterovich PO Jr, Coresh J, Hazel H et al. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-1, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1015-21.
15. Bhatnagar D, Durrington PN. Does measurement of apolipoproteins add to the clinical diagnosis and management of dyslipidaemias? *Current Opinion in Lipidology* 1993; 4: 299-304.
16. Sniderman AD, Wolfson C, Teng B, Franklin F, Bachorik P, Kwiterovich PO Jr. Association of hyperapobetalipoproteinaemia with endogenous hypertriglyceridaemia and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1982; 97: 833-9.
17. Ishikawa T, Fidge N, Thelle DS, Førde OH, Miller NE. The Tromsø Heart Study: serum apolipoprotein AI concentration in relation to future coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 1978; 8: 179-82.
18. Sigurdsson G, Baldursdottir A, Sigvaldason H, Agnarsson U, Thorgerirsson G, Sigfusson N. Predictive value of apolipoproteins in a prospective survey for coronary artery disease in men. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1251-4.
19. Graham DL, Oram JF. Identification and characterization of a high density lipoprotein-binding protein in cell membranes by ligand blotting. *J Biol Chem* 1987; 262: 7439-42.
20. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986; 256: 2540-4.
21. Kostner GM, Krempler F. Lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 279-84.
22. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *Br Med J* 1990; 301: 1248-51.
23. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler MG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relations to Lp(a) concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458-65.
24. Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhatnagar D. Apolipoproteins (a), AI, and B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet* 1988; 1: 1070-3.
25. Scott J. Lipoprotein (a). Thrombogenesis linked to atherogenesis at last? *Nature* 1989; 341: 22-3.
26. Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, Frick MH, Mantari M, Manninen V, Huttenen JK. Lipoprotein (a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1992; 89: 59-67.
27. Haffner SM, Moss SE, Klein BE, Klein R. Lack of association between lipoprotein (a) concentrations and coronary heart disease mortality in diabetes. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy. *Metabolism* 1992; 41: 194-7.
28. Nieminen MS, Mattila KJ, Aalto-Setälä K, Kuusi T, Kontula K, Kauppinen-Mäkelin R, Ehnholm C et al. Lipoproteins and their genetic variation in subjects with and without angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 58-69.
29. Gudnason V, Sigurdsson G, Steingrimsdottir L, Sigurdsson G. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma levels of high density lipoprotein and lipoprotein (a), and effect of diet in healthy men and women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1993; 3: 136-41.

Fallbeskrivning

Ansvarig: Göran Lindstedt

forts. från sid. 42

Mot bakgrunden av förhållandet att heparinbehandling kan leda till nedsättning av benmineraltäteten (2) uppkom frågan om patienten hade en förhöjd endogen heparinproduktion, ex. som följd av mastocytos. Därför gjordes under hösten 1990 en förnyad granskning av det benmärgspunktat som togs som led i myelomutredningen, varvid man räknade antalet mastceller. Antalet befanns vara ca 10 ggr högre än normalt.

Inför möjligheten av mastocytos som orsak till patientens osteoporos remitterades patienten till en

hudklinik. Teleangiectasierna i ansiktet och på skuldrorna befanns likna dem vid mastocytos. Man observerade vidare ett antal bruna till brunröda små fläckar på bålen, vilka vid gnuggning gav ett tydligt "triple response" ledande tanken till urticaria pigmentosa. Ljusbild mikroskopisk undersökning av stansbiopsier från sådana partier visade en bild förenlig med mastocytos. Vidare biokemisk utredning gjordes därför.

Hur kan man med biokemiska metoder diagnostisera generell mastocytos?

forts. sid. 54

Fallbeskrivning

Ansvarig: Göran Lindstedt

Av tradition bestämmes urinutsöndringen av histaminets huvudmetabolit N-metylimidazol-4-acetat under dygn då patienten erhåller en föreskriven diet. I detta fall erhöles vid tre skilda tillfällen under 6 månader 4,3; 4,6 och 3,4 mmol/mol kreatinin (referensintervall 0,4 - 2,4; docent Göran Granérus, Kliniskt-fysiologiska avdelningen, Regionsjukhuset, Linköping) dvs måttligt förhöjda värden förenliga med mastocytos av måttlig utbredning. Bestämning av mastcelltryptas i serum är en annan analytisk möjlighet, som dock inte togs i anspråk i detta fall.

Annan utredning

Vår patient hade låga serumkoncentrationer av IGF-1 (0,29; 0,31 och 0,31 kU/L under tre konsekutiva dagar, ref intervall 0,34-1,9 kU/L) vilket möjligen kan vara av patogenetisk betydelse men också kan vara en följd av hämmad produktion som led i allmänsjukdom. Ännu har emellertid patienten inte närmare studerats med avseende på tillväxthormoninsöndringen.

Patienten har också uppvisat starkt växlande värden från analys av joniserat kalcium i serum utan motsvarande ändringar av totalt kalcium, likaså av osteocalcin i serum. Serumkoncentrationen av intakt parathormon har vid några tillfällen legat lågt inom referensintervallet, vid andra klart under den nedre gränsen. Man kan inte utesluta att dessa variationer var en följd av de skilda farmakologiska behandlingar som prövats, bl a under det initiala skedet när diagnosen ännu var oklar, men det finns också hållpunkter för ett samband mellan parathyreoida och mastcellsaktivitet (3).

Det kan nämnas att patienten inte hade några kliniska symptom som kunde leda tanken till mastocytos, ex. diarrhéer, flushattacker, klåda eller huvudvärk.

Kommentarer

Fallet är oss veterligt det första fallet i Norden där mastocytos påvisats vid utredning av svår osteoporos. Även om man i detta fall ännu inte med säkerhet kan fastslå att osteoporosen var en följd av mastocytos, snarare än enbart ett parallellfenomen, förefaller ett kausalsamband sannolikt. Patientens mastocytossjukdom förefaller ha en relativt måttlig utbredning bedömt från urinutsöndringen av histamin-metabolit. Fallet illustrerar den omfattande utredning som kan krävas vid osteoporos (1). Anmärkningsvärt är att mastocytospatienter kan förete en växlande bild av mineralinnehållet i skilda delar av skelettet, t o m osteoskleros (4-6), något som även observerats vid en genomgång av ben-mineral i mastocytosfallen i Göteborg, initierad genom det aktuella fallet.

Patogenetiska mekanismer. Uppkomstmekanismerna för benmineralförändringarna vid mastocytos är fortfarande till stora delar okända. Som nämnts ovan kan heparinbehandling leda till snabb sänkning av benmineralinnehållet (bl a visat hos gravida kvinnor), och heparin har visats påverka benvävnad in vitro i cellkultur. Heparinbindande tillväxtfaktorer för fibroblaster har framför allt i närvaro av heparin visats kunna påverka benresorption i vävnadskultur (7). Histamin kan öka fibroblastproliferation, kanske via tillväxtfaktorer, vilket möjligen kan förklara den massiva benmärgsfibrosen och osteosklerosen som ibland observeras generellt eller lokalt i skelettet vid mastocytos, och ibland omväxlande med osteoporos. Vissa prostaglandiner från mastceller kan påverka benvävnad och kollagenomsättning i vävnadskulturer. Mastceller kan bilda ytterligare en lång rad substanser av för närvarande oklar betydelse för benvävnadens omsättning. Slutligen, som nämndes ovan, var den cirkulerande koncentrationen av

IGF-1 låg, liksom av osteocalcin, men signifikansen härav är oklar för närvarande.

Det är fortfarande en öppen fråga om mastceller är involverade i den normala benomsättningen och/eller vid sekundär osteoporos.

Uppkomstmekanismerna för de kutana kärlförändringarna är okända. I experimentdjur har man dock observerat att mastceller kan inducera kärlnybildning, effekter som kunnat tillskrivas såväl heparin som histamin.

Terapeutiska möjligheter. Behandlingen av patienten bör inriktas dels mot osteoporosen, dels mot grundsjukdomen. Rörande osteoporosen finns en lång rad alternativ som det skulle föra för långt att gå in på här; detta är ett område med stor aktualitet och med betydande praktiskt och teoretiskt intresse.

Mot bakgrunden att mastocytos möjligen är en myeloproliferativ sjukdom (8, 9) kan man överväga behandling med alfa-interferon (10). Farmoderna autoimmuna sjukdomar är ett observandum, eftersom viss cytokinbehandling kan demaskera/ge upphov till bl a autoimmun tyreoidesjukdom. Analys av antikroppar mot thyroperoxidase bör då ske före och under behandlingen.

Sammanfattningsvis förelåg mastocytos och uttalad osteoporos manifesterad genom grava kotkompressioner och låg bentäthet. Rimligen får mastocytosjukdomen anses vara kausalt relaterad till osteoporosen, men ytterligare en riskfaktor för osteoporos hos denne 37-åriga man var mångårig rökning. Betydelsen av den låga koncentrationen av IGF-1 är ännu oklar. Även om osteoporos sällan orsakas av mastocytos – och heller inte ses i alla fall av mastocytos – bör diagnosen övervägas i oklara fall av uttalad osteoporos.

Litteratur

1. Lindstedt G, Mellström D, Johansson C, Bengtsson B-Å, Kilander A, Nyström E, Romanus B, Johnell O. Hur bör man utreda "benskörhet"? *Klinisk Kemi i Norden* 1992; **4**(2):7-14.
2. Bardin T, Lequesne M. The osteoporosis of heparinotherapy and systemic osteoporosis. *Clin Rheumatol* 1989; **8 Suppl 2**:119-23.
3. McKenna MJ, Frame B. The mast cell and bone. *Clin Orthop* 1985; **200**:226-33.
4. Roupe G. Urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Semin Dermatol* 1987; **6**:334-41.
5. Austen KF. Systemic mastocytosis. *New Engl J Med* 1992; **326**:639-40.
6. Chines A, Pacifici R, Avioli LV, Teitelbaum SL, Korenblat PE. Systemic mastocytosis presenting as osteoporosis: a clinical and histomorphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **72**:140-4.
7. Simmons HA, Raisz LG. Effects of acid and basic fibroblast growth factor and heparin on the resorption of cultured fetal rat long bones. *J Bone Miner Res* 1991; **6**:1301-5.
8. Swolin B, Rödger S, Roupe G. Cytogenetic studies and in vitro colony growth in patients with mastocytosis. *Blood* 1987; **70**:1928-32.
9. Swolin B, Rödger S, Al-Obaidy A, Jonell R, Roupe G. A follow-up study of bone marrow chromosomes and in vitro colony growth in patients with mastocytosis. *Acta Derm Venereol* 1994, in press.
10. Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluin PM, Kroon HM, Willemze R. Response to interferon alfa-2b in a patient with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1992; **326**:619-23.

Online™ Digoxin:

Roche Diagnostic Systems has introduced a new test for determination of Digoxin in serum without pretreatment of samples. The use of a monoclonal anti-Digoxin antibody, has caused a low cross reactivity with Digoxin Like Interfering Factors. The new test method is based on the KIMS principle and the ready-to-turn reagents fit directly in COBAS reagent rack. The standard curve is stable for at least 14 days. Standards and controls are a part of the system.

Online Digoxin has been evaluated on Odense University Hospital, Medikament Laboratory, and lic.pharm. N. Klitgaard is willing to answer questions on phone +45 6541 2841.

UNIMATE 3Lp(a):

A new test from RDS in the field of atherosclerosis markers. It is a quantitative immunological determination of human Lipoprotein (a) in serum especially made for COBAS systems. Test results are available within 15 minutes and the measuring range is up to 10-300 mg/dl. There are a minimal effect of Bilirubin, hemolysis and only very high lipemic samples should be clarified prior to use. There is a good stability of the standard curve and working reagents. Both calibrators, control and reagent are available now.

Fully automated specific Protein testing:

A new line of UNIMATE 3 tests for Albumin, α -1-Antitrypsin, C3c, C4, Haptoglobin, IgA, IgG, IgM, Transferrin, α -1-Acid Glycoprotein and CRP standardised against CRM470 reference preparation is now available. Likewise APO-A1 and APO-B standardised against SP1-01 and SP3-07 respectively are available.

Fibronectin, RF and ASO complete the Specific Protein range.

All reagents are liquid ready-to-turn in COBAS rack-compatible vials. Standard curve stability is 4 to 8 weeks, depending on the particular test.

COBRA MIRA Plus has now as option a new software with new antigen excess check.

UNIMATE in combination with COBAS MIRA Plus ensures automatic identification of pathological samples and re-evaluation of values falling outside the test range.

For further information please contact your local RDS office or fax RDS Copenhagen +45 31782128.

DAKO Beta-2-Microglobulin PET kit, kode nr. K 052

DAKO's nye beta-2-microglobulin (β 2M) test bygger på partikelforstærket turbidimetri (particle-enhanced turbidimetry, PET) som øger det turbidimetriska måleprincips følsomhed mindst 10-100 gange sammenlignet med konventionel turbidimetri.

I DAKO's Beta-2-Microglobulin PET Kit anvendes immunpartikler, hvor β 2M antistof er kemisk koblet til polystyrenpartikler af ensartet størrelse. Når immunpartiklerne binder til β 2M i patientprøven, dannes komplekser der vil sprede lys, som muliggør turbidimetrisk detektion.

Kittet er udviklet, så det er brugervenligt med brugsklare regenser. Kittet indeholder immunpartikler, reaktionsbuffer, 6 kalibratorer, 2 kontroller og en detaljeret brugsvejledning der beskriver kittets tekniske performance. Tillige medfølger programmeringsvejledninger til Cobas FARA™/MIRA™ og Hitachi 717™. Programmer kan også fås til Hitachi 704™/911™.

Analysen kan udføres på ufortyndede serum eller plasmaprøver og dækker et måleområde fra 0,5 til 20 mg/L. Metoden har en stor antigen excess sikkerhedszone samt en imprecision på under 5%.

Yderligere information om Beta-2-microglobulin PET kittet kan rekvireres fra DAKO A/S, tlf. +45 44 92 00 44 eller fax +45 42 84 18 22.

EMIT 2000 Digoxin

Syva følger nu også digoxin til sin serie af lægemiddelanalyser.

Enzymmærkningen er i denne analyse udført med et genetisk ændret enzym, rekombinant glukose-6-fosfatdehydrogenase. Det forstærker signalet og øger separationen. Impræcisionen er lav og sensitiviteten er 0,3 ng/ml.

Standardkurven er stabil i mere end to uger. Prøvevolumen er 100 µl. Der er ingen forbehandling af prøven og analysetiden er kun 15 min.

Yderligere information fås hos Syvas repræsentanter i de nordiske lande.

ABL™ SYSTEM 620 from RADIO-METER™

The ABL SYSTEM 620 is a new, combined blood gas/CO-oximetry and electrolyte analyzer. It provides a comprehensive selection of parameter profiles giving vital information on the critically ill patient's acid-base, oxygen and electrolyte status.

From only 210 µL of whole blood pH, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, ctHb, $s\text{O}_2$, FO_2Hb , FCOHb , FMetHb , FRHb , cK^+ , cNa^+ , cCa^{2+} and cCl^- are measured in less than one minute.

The ABL SYSTEM 620 provides The Deep Picture from RADIO-METER through measured and calculated parameters. The Deep Picture gives information on the uptake of oxygen in the lungs, oxygen transport in the blood and release to the tissue. This assists in the diagnosis and treatment of critical care patients. Furthermore, the electrolyte parameters supplied are highly relevant for diagnosing for example liquid balance disturbances.

Both measuring stations of the ABL SYSTEM 620 are fully controlled by the software in the computer unit. This includes coordinated calibrations that ensure maximum analyzer up-time and a common maintenance schedule that reminds the user when maintenance is due. Even though the ABL SYSTEM 620 is a fully integrated system it preserves the flexibility of two stand-alone analyzers. It is at any time possible to make either STAT blood gas measurements on measuring station #1 or STAT electrolyte measurements on measuring station #2.

Almost all maintenance is done automatically. The few manual procedures such as the Click 'n' Go electrode remembraning are uncomplicated and performed within seconds.

Kongresskalender

Ansvarig: Ilkka Penttillä

21.-23.

Interfab 94, 40th International Trade Exhibition for Medical and Hospital Equipment and Supplies, Nurnberg, Germany; Nurnberg Messe GmbH, Messezentrum, D-8500 Nurnberg 50, Germany, Tel: 49-9-11 8606-0, Fax: 49-9-11-86-06-2-28

20.-22.

MEDTECH 94, Berlin, Germany; KIT Marketing Services GmbH, Behrenstrasse 23, D-10117 Berlin, Tel: (030) 23 27 73, 238 40 07, 238 40 90, Fax: (030) 23 27 35 74

26.6.-1.7.

The XV International Congress of Allergology and

Clinical Immunology, Annual Meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Stockholm, Sweden; ICACI XV - EAACI 94, c/o Congrex, Box 5619, S-114 86 Stockholm, Sweden, Tel: +46-8 612 69 00, Fax: +46-8 612 62 92

27.6.-1.7.

FEBS Special Meeting, Biological Membranes, Helsinki/Espoo, Finland; FEBS-94, Congress Management Systems, P.O.Box 151, SF-00141 Helsinki, Finland, Fax: +358 0 170122

Juli

2.-9.

XXIIIth Congress, International Society of Blood Transfusion, Amsterdam, The Netherlands; Cong Sec, OBA, Europelein 12, 1078 GZ Amsterdam, The Netherlands, Tel: 31-(0)-20-549-12-12, Fax: 31-(0)-20-646-44-69

3.-8.

3rd International Congress of Neuroendocrinology, Budapest, Hungary; H-1450 Budapest, PO Box 67, Hungary, Tel: 36 1 133 4538, Fax: 36 1 114 1866

4.-6.

Biotechnology 94, Brighton, England; Expoconsult BV, Industrieweg 54, PO Box 200, NL-3600 AE Maarssen, The Netherlands, Tel: +31 3465 73777, Fax: +31 3465 73811

6.-9.

3rd International Symposium, Multiple Risk Factors in Cardiovascular Disease, Vascular and Organ Protection, Florence, Italy; Organizing Secretariat, MRF 94, Fondazione Giovanni Lorenzini, Via Appiani 7, 20121 Milan, Italy, Tel: (02) 29.00.62.67, Fax: (02) 29.00.70.18

17.-21.

46th National Meeting of the American Association for Clinical Chemistry, New Orleans, Louisiana, USA; American Association for Clinical Chemistry, Meetings Dept., 2029 K St. N.W., Suite 700, Washington, DC 20006, USA, Tel: (1) 202-857-0717, (1) 202-887-5093

17.-22.

3rd European Congress of Endocrinology Congress, Amsterdam, The Netherlands; QLT/Congrex, Keizersgracht 782, 1017 EC Amsterdam, The Netherlands, Tel: 31-20-6261372

25.-29.

21st World Congress of Medical Technology, Hong Kong; Congress Secretariat, 21st World Congress of Medical Technology, c/o Travel Advisers Ltd., Room 1006, Silvercord, Tower 1, 30 Canton Road, Tsimshatsui, Kowloon, Hong Kong

Augusti

2.-6.

VIth Congress of the International Society of Animal Clinical Biochemistry, Guelph, Ontario, Canada; Dr. JH Lumsden, Dept. of Pathology, Univ. of Guelph, Guelph, Ontario, Canada, N1G 2W1, Fax: (519) 824-5930

9.-11.

International Congress on Applied Research in Sports, Helsinki, Finland; The Finnish Society for Research in Sport and Physical Education; Tel: +358 0 444 582, Fax: +358 0 407 341

9.-12.

XXIV Nordiska Kongressen i Klinisk Kemi, Stockholm, Sverige; Information: Tel: +46-(0)8-729 27 61, Fax: +46-(0)8-729 28 99

14.-18.

European 1994 Joint Meeting of the European Group for Rapid Viral Diagnosis and Society Against Viral Diseases, Stockholm, Sweden; Dr. M Grandien, Progress in Clinical Virology, c/o Stockholm Convention Bureau, P.O.Box 6911, S-102 39 Stockholm, Sweden, Tel: (46)-8-7361500, Fax: (46)-8-348441

21.-25.

Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), Dusseldorf, Germany; European Nuclear Society, Bärenplatz 2, P.O. Box 226 13, CH-3001 Bern, Switzerland, Tel: (41) 31 220 382, Fax: (41) 31 229 203

27.8.-1.9.

22nd Annual Meeting of the European Thyroid Association, Vienna, Austria; Wiener Mediz. Akademie für ärztliche Fortbildung und Forschung, Alser Strasse 4, A-1090 Vienna, Austria, Tel: (43)-1-421383-0, Fax: (43)-1-421383-23

September

8.-9.9.

Laboratorium Medicin, Marina Congress Center, Helsingfors. Föreningen för klinisk kemi i Finland, information: bit. lab. överläkare Esa Hämäläinen, Avdelningen för klinisk kemi, Kuopio universitetssjukhus, Tel: +358-71-173152, Fax: +358-71-173200

15.-16.9.

Kemiska Sällskapet i Finland, Sjukhuskemisternas undervisningsdager, Jyväskylä, information: överkemi Eino Puhakainen, Avdelningen för klinisk kemi, Kuopio universitetssjukhus, Tel: +358-71-173151, Fax: +358-71-173200

15.-16.9.

Biovetenskapliga dager. Människans molekylgenetik, information: professor Leena Palotie, Folkhälsoinstitutet, Helsingfors, Fax: +358-0-4744408

12.-15.

Fourth Biennal Meeting on Blood Coagulation and Platelet Biology, Thrombin Functions and New Prospects in Antithrombotic Therapy, Megeve, France; Pr M-C Cuillin, Service d'Hématologie et Immunologie, Hôpital Beaujon, F-92110 Clichy, GFrance, Tel: (33)-1-4087-5541, Fax: (33)-1-4087-5683

14.-17.

Sixth International Symposium on Antiphospholipid Antibodies, Leuven, Belgium; Center for Molecular and Vascular Biology, K.U. Leuven, Campus Gasthuisberg, herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium, Tel: (32)-16-345-775, Fax: (32)-16-345-990

16.-17.

Update in Thrombolysis 1994 - Actual Aspects and Developments, Vienna, Austria; Univ.-Doz. Dr. K Huber, Dept. of Internal Medicine II, Division of Cardiology, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Vienna, Austria, Tel: (43)-1-40400-4616, Fax: (43)-1-4081148

17.-18.

40th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of the International

Society on Thrombosis and Haemostasis, Leuven Belgium; Center for Thrombosis and Vascular Research, KU Leuven - Campus Gasthuisberg, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium; Tel: (32)-16-215-775, Fax: (32)-16-215-990

18.-22.

XXII Meeting of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine (ISOBM): Basic Research and Clinical Application in Human Tumor Immunology and Molecular Biology, Groningen, The Netherlands; Dr. J Marink, Immunochemical Laboratory, Dept. of Internal Medicine, Univ. Hospital, Oostersingel 59, NL-9713 EZ Groningen, The Netherlands, Tel: +31 50 614337, Fax: +31 50 613474

18.-23.

Twelfth International Congress on Fibrinolysis, Leuven, Belgium; Center for Thrombosis and Vascular Research, K.U. Leuven-Campus Gasthuisberg, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium, Tel: (32) 16-215-775, Fax: (32) 16-215-990

22.-24.

The Exhibition of the 26th General Meeting of the Japan Society for Clinical Laboratory Automation, Chiba City, Japan; JSCLA Exhibition Committee Office, c/o Kasai Bldg., 31-2, Hongo 2chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan, Tel: (81)-3-3818-3205, Fax: (81)-3-3818-6374

24.-29.

IX International Congress on Hormonal Steroids, Dallas, Texas, USA; Evan R Simpson, Ph.D., Cecil H and Ida Green Center for Reproductive Biology Sciences, The University of Texas, Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, Texas 75235-9051, USA, Tel: (214) 688-7273, Fax: (214) 688-8683

25.-28.

13th Meeting of the European Association for Cancer Research - EACR, Berlin, Germany; EACR-XIII Secr., Prof. Dr. G Pasternak, Max-Delbrück-Center f. Molec. Med., R.-Rössle-Str. 10, D-13122 Berlin, Germany, Tel: (49)-30-9406-2308, Fax: (49)-30-949-4161

25.-29.

Kongress für Laboratoriumsmedizin Deutsche Gesellschaft für Laboratoriums-medicin und Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie, Berlin, Deutschland

Präsident: Prof. Dr. E. Köttgen

Institut für Klinische Chemie

Univ.-Klinikum Rudolf Virchow

Spandaues Damm 130

D-14050 BERLIN, Deutschland

tel: +49-30-3035 3425, fax: +49-30-3035 2066

27.9.-1.10.

30th Annual Meeting of the European Association for Study of Diabetes, Düsseldorf, Germany; Multi-national Meetings Information Services BV, JW Brouwersplein 27, PO Box 5090, NL-1007 AB Amsterdam, The Netherlands, Tel: (31)-20-648851

Oktober

2.-7.

10th World Congress of Gastroenterology - 8th Congress of Digestive Endoscopy - 5th Congress of Colo-Proctology, Los Angeles, CA, USA; The World Congr. of Gastroenterology, suite 300, 655 15th Street, NW, Washington, DC 20005, USA, Tel: (1)-202-639-4626, Fax: (1)-202-347-6109

3.-5.

Kliniska aspekter ved arvelige stoffskiftesykdommer. Olavsalen, Haukeland sykehys, 5020 Bergen, Norge (se KKN 4/1993)

9.-14.

Xth International Symposium on Atherosclerosis, Montreal, Quebec, Canada; Conference Secretariat, Gerry Lou and Associates, 1224 rue Stanley, Bureau 211, Montreal, Quebec H3b 2S7, Canada, Tel: (1) 514-878-2530, Fax: (1) 514-878-2532

14.-16.

Diabetes, Obesity and Atherosclerosis, Toronto, Canada; Secretariat, Banting and Best Diabetes Centre, CCRW 3-845, The Toronto Hospital (General Division), 200 Elizabeth Street, Toronto, Ontario, Canada M5G 2C4, Tel: (416) 978-4656, Fax: (416) 978-4108

19.-21.

The Fourth World Congress on Ultrasound in

Obstetrics and Gynecology, Budapest, Hungary; Organizing Committee, President Z Papp, Dept. of Obst. and Gynecol., Semmelweis Univ. Medical School, Baross utca 27., Budapest, H-1088 Hungary, Tel: (36) (1) 114 0461, Fax: (36) (1) 114 0231

22.-28.

Fall Meeting of the American Society of Clinical Pathologists (ASCP) and the College of American Pathologists (CAP), Washington, DC, USA; ASCP, 2100 West Harrison Street, Chicago, IL 60612-3798, U 19

23.-28.

6th World Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology, Sydney, Australia; The Secretariat, 6th World Congress of Nuclear Medicine and Biology, GPO 2609, Sydney NSW 2001, Australia, Tel: (61) 2 241 1478, Fax: (61) 2 251 3552

24.-25.

DART94, Data Handling, Automation, Regulation, and Technology Conference and Table-Top Exhibition, Amsterdam, The Netherlands; Zena Barrick, Conference Manager, DART 94 Conference and Table-Top Exhibition, Advanstar House, Park West, Sealand Road, Chester CH1 4RN, UK, Tel: +44 244 378 888, Fax: +44 244 370 011

31.10.-2.11.

Anabiotech 94; 5th International Symposium on Analytical Methods, Systems and Strategies in Biotechnology, Minneapolis Hilton and Towers, USA; Anabiotech 94 Secretariat, Elsevier Science Publishers Ltd, Mayfield House, 256 Banbury Road, Oxford OX2 7DH, UK, Tel: +44 (0)865 512242, Fax: +44 (0)865 310981

31.

Immunologiske teknikker. Institutt for generell og revmatologisk immunologi, Fr. Qvamsgt. 1, 0172 Oslo, Norge (se 21.-25. november 1994 och KKN 4/1993)

November

6.-10.

7th Biennal Scientific Meeting - International Society for Free Radical Research, Sydney, Australia,

Margaret Blackwell, ISFRR '94 Secretariat, Box 77 PO, Pymble, NSW 2073, Australia, Tel: (61)-2-983-9330, Fax: (61)-2-983-9307

16.-19.

MEDICA 1994, Dusseldorf, Germany; MEDICA - Dt. Ges. z. Förderung der Med. Diagnostik e.V., Löffelstrasse 1, D-70597 Stuttgart, Germany, Tel: (49)-711-7611454, Fax: (49)-711-766992

19.-24.

2nd International Congress of Pathophysiology, Kyoto, Japan; 2nd ICP Secretariat, c/o JTB Communications, Inc., New Kyoto Center Bldg. 5F., Shiokoji, Shinmachi, Shimogyo-Ku, Kyoto 600, Japan, Tel: 81 (Japan) 75-341-1618, Fax: 81 (Japan) 75-341-1917

21.-25.

Immunologiske teknikker. Institutt for generell og revmatologisk immunologi, Fr. Qvamsgt. 1, 0172 Oslo, Norge (se KKN 4/1993)

22.-25.

ATB - Advanced Technologies for the Clinical Laboratory and Biotechnologies, Milan, Italy; EMMEZETA S.r.l., Congressi, Ms. Elena Mariotti, Via C. Farini 70, I-20159 Milan, Italy, Tel: (39)-2-668-02323, Fax: (39)-2-668-6699

28.

Periatrik hematologi. Det medisinske fakultet, Medisinsk Teknisk Senter, 7005 Trondheim, Norge, tel: 73598866 (se KKN 4/1993)

28.11.-2.12.

Medicinska Riksstämman, Stockholm, Sverige, information från Elisabeth Holme, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg, tel: +46-(0)31-602430, fax: +46-(0)31-827610.

December

2.-6.

36th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Nashville, TN, USA; Secr. Dr. DI Feinstein, Univ. of South California School of Medicine, 2025 Zonal Ave., Los Angeles, Ca 90033, USA, Tel: (1)-213-224-7224, Fax: (1)-213-225-1258

1995

April

25.-28.

Conference "Biochemical Analysis" with Exhibition, Leipzig, Germany; U Arnold/A Hönke, Tagung "Biochemische Analytik", Nymphenburger Str. 70, D-80335 Munich, Germany, Tel: (49)-89-123-4500, Fax: (49)-89-183-258

Juli

2.-7.

Laboratory Medicine 95 - 11th IFCC European Congress of Clinical Chemistry, Tampere; Laboratory Medicine 95, Tampere University Hospital, Department of Clinical Chemistry, P.O.Box 2000, SF-33521 Tampere, Finland, Fax: +358-31-2475554

16.-20.

47th National Meeting of the American Association of Clinical Chemistry, Anaheim, CA, USA; American Association for Clinical Chemistry, Meetings Dept., 2029 K St. N.W., Suite 700, Washington, DC 20006, USA, Tel: (1) 202-857-0717. Fax: (1) 202-887-5093



DAKO

Lipoprotein(a)

DAKO Optimized Test System

Assessing the Risk of Cardiovascular Disease



Schematic illustration of the lipoprotein(a) molecule

Antibody

DAKO Rabbit Anti-Human
Lipoprotein(a), code No. Q 023

Calibrator

DAKO Human Serum Lipoprotein(a)
Calibrator, code No. X 958

- A new turbidimetric test system for rapid and simple quantitation of Lp(a)
- Ready-to-use high quality monospecific antibody
- No cross-reaction with plasminogen and LDL (Apo B)
- Lyophilized calibrator and ready-to-use buffer system
- Measuring range 100 mg/L to 2000 mg/L
- Working procedure for automated instruments available

DAKO A/S, Denmark
Tel. +45 44 92 00 44
DAKO Diagnostika GmbH, Germany
Tel. 040 69 69 47-0
DAKO S.A., France
Tel. (1) 30 50 00 50
DAKO S.p.A., Italy
Tel. 02 50 60 211
DAKO Japan Co., Ltd, Japan
Tel. 75 211 3655
DAKOPATTS AB, Sweden
Tel. 08 99 60 00
DAKO Ltd, United Kingdom
Tel. 0494 452016

Distributors in more than 40 countries



Orion Diagnostica

QuikRead[®] *CRP*



*It's really easy.
And quick.
And it's quantitative.*

Orion Diagnostica
P.O. Box 83
SF-02101 Espoo
Tel. +358 0 4291

Orion Diagnostica AB
Industrig. 8
S-619 00 Trosa
Tel. +46 156 533 60

Orion Diagnostica as
P.O. Box 321
N-1371 Asker
Tel. +47 66904675

The Multi-Profile System

Blood Gases, Co-oximetry and Electrolytes

RADIOMETER
COPENHAGEN 

cK⁺ cNa⁺ cCa²⁺ cCl⁻

pH

pCO₂

pO₂

ctHb

sO₂

FO₂Hb

ctO₂

p50



The new ABL™ System 620

BERGMAN & BEVING LAB AB
P.O. Box 712
191 27 Sollentuna, **Sverige**
Tel.: 08 - 754 95 00
FAX: 08 - 626 90 40

BB Lab as
Postboks 53
2011 Strømmen, **Norge**
Tel: 63 80 29 00
FAX: 63 80 29 05

RADIOMETER DANMARK A/S
Bjerringbrovej 112
2610 Rødovre, **Danmark**
Tel: 42 91 03 33
FAX: 42 91 56 55

Nordisk förening för Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som syfte att verka för utvecklingen av klinisk kemi, särskilt nordiskt samarbete inom forskning, utveckling och utbildning. Den består av medlemmarna i de vetenskapliga föreningarna för klinisk kemi i Danmark, Finland, Island, Norge och Sverige. Verksamheten i NFKK bedrivs i olika arbetsgrupper och kommittéer, t ex arbetsgruppen för utbildningsfrågor. Föreningen har det vetenskapliga ansvaret för Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI) och står dessutom för arrangerandet av de nordiska kongresserna i klinisk kemi.

Styrelsen består av Stig Askaa, Axel Brock och Sten Stender, Danmark; Ulla-Maj Björnses, Gunnel Sievers och Lasse Viinikka, Finland; Leifur Franzon och Veigar Gudmundsson, Island; Tor-Arne Hagve, Sverre Landaas och Inge Romslo, Norge; och Arne Hamfelt, Peter Nilsson-Ehle (ordförande), Isleifur Olafsson (sekreterare/kassör) och Carl-Henric de Verdier, Sverige.

Nordiskt Samprojekt för Klinisk Kemi (Nordkem)

Nordkem inrättades år 1977 i syfte att främja samarbetet mellan sjukhuslaboratorierna i Norden. Till och med 1982 bedrevs verksamheten på försöksbasis och med finansiering från Nordiska ministerrådet. Därefter övergick verksamheten till reguljära former, varvid finansieringsansvaret överfördes till hälsovårdsmyndigheter och sjukvårdshuvudmän i de fem länderna.

Nordkems högsta beslutande organ, dess styrelse, är trepartsammansatt och består år 1993 av: för **hälsovårdsmyndigheterna**: Erik Magid (DK), Leena Palotie (SF), Sverre Landaas (N, vice ordförande), Kurt Roos (S); för **laboratoriemedicinen**: Ebba Nexø (DK), Raimo Tenhunen (SF), Veigar Gudmundsson (IS), Inge Romslo (N), Carl-Henric de Verdier (S); för **sjukvårdshuvudmännen**: Torben Stentoft (DK), Arvo Relander (SF), Per Roland (N), Thorsten Thor (S, Ordförande).

Sekretariat: Erkki Leskinen, Arno Nyberg, Sinikka Savolainen. För adress: se omslagets sida 2.

TILL MANUSKRIFTFÖRFATTARE

Bidrag till KLINISK KEMI I NORDEN sändes i två exemplar till den nationella redaktören, som finns angiven på omslagets andra sida. Manuskripten skall vara maskinskrivna och följa de instruktioner som angetts i Vancouver-avtalet (Nordisk Medicin 1988; 103:93–6). Språket skall vara nordiskt.

Meddelanden och korta inlägg skrives helst fortlöpande, medan längre artiklar med fördel delas i avsnitt med en kort överskrift.

Tabeller skrives på särskilda ark tillsammans med en text, som gör tabellen självförklarande.

Figurer måste vara av tekniskt god kvalitet med text och symboler tillräckligt stora för att tåla förminskning. Till varje figur skrives en förklarande text.

Litteraturhänvisningar numreras i den ordning de anges i texten och skrives som i följande exempel.

Sandberg S, Christensen NB, Thue G, Lund PK. Performance of dry-chemistry instruments in primary health care. Scand J Clin Lab Invest 1989; 49: 483–8.

Innehållet i de insända artiklarna kommer inte att genomgå vanlig granskning med referee-system. Redaktionskommittén kommer emellertid att värdera alla manuskript innehållsmässigt och redaktionellt och eventuellt föreslå ändringar.

