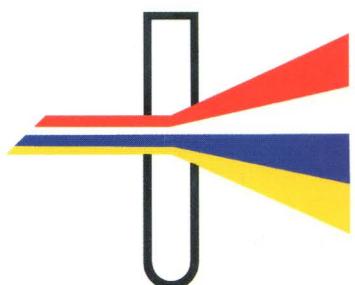


# Klinisk Kjemi i Norden

*Tidsskrift for Nordisk Forening for Klinisk Kjemi*



Nr 4, vol. 12, 2000



# INNHOLD

Og det var år 2000 <i>Tor-Arne Hagve</i>	4
NFKK og kvalitet <i>Ebba Nexø</i>	5
Hvilke krav bør sættes til analytisk kvalitet og kvaliteten af brugen af laboratoriedata – en utfordring til NFKK <i>Per Hyltoft-Petersen, Sverre Sandberg</i>	6
Laborera rätt och lagom <i>Anders Larsson</i>	9
Ny standard för ackreditering – vad innebär det för lab? <i>Per Simonsson</i>	10
Plasma homocystein - et EU-BIOMED projekt <i>Ebba Nexø</i>	12
PT-INR på CoaguChek S fra Roche <i>SKUP</i>	13
Lanthanider som fluorescensmarkører: Fysikken bak indirekte "delayed fluorescence". <i>Hans Christofer Børresen</i>	15
Validering av analysekvalitet, Del 1. <i>Pål Rustad</i>	21
SJCLI i 2000 <i>Tor-Arne Hagve, Gaut Gadeholt, Marit Thoresen</i>	25
Molecular Medicine 2002 <i>Ingunn Torsteinsdóttir</i>	27
Bokomtale: Laurell deler sine kunnskaper om plamsaproteinelektroforese med oss <i>Bjørn Christophersen</i>	28
Bokomtale: Ny spesiell bok om hemoglobinometri, oximetri og cooximetri <i>Johan Kofstad</i>	28
DSKK skifter navn til Dansk Selskab for Klinisk Biokemi <i>Palle Wang</i>	29
Styret i Norsk Selskap for Klinisk Kjemi og Klinisk Fysiologi	29
Møtekalender	30

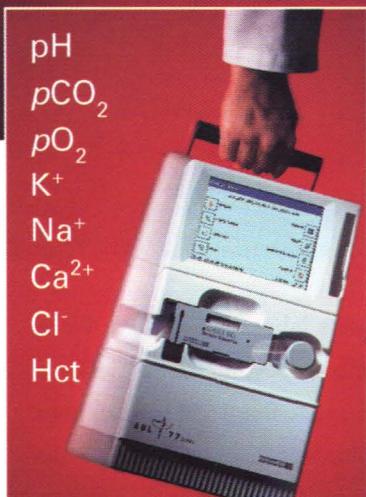
Forsidebildet:

*Et billede af Hraunkarlinn eller Lavamanden på Nordiskt sprog. Det er en naturel skulptur som Gud (eller Fanden) har skapt/lavet i et af udbrudene i Husafells området for omkring et tusind år siden. Hraunkarlinn findes på Arnarvatnsheidi ikke langt fra Husafell i Borgarfjördur.*

# The STAT analyzers for all testing sites



pH  
 $pCO_2$   
 $pO_2$   
ctHb  
 $sO_2$   
FCOHB  
 $FO_2Hb$   
FMetHb  
 $FHHb$   
 $FHbF$   
 $cK^+$   
 $cNa^+$   
 $cCa^{2+}$   
 $cCl^-$   
 $cGlucose$   
 $cLactate$   
 $ctBil$



## ABL77 Series designed for point-of-care testing

- Only 85  $\mu L$  for 8 parameters
- Flexible parameter configurations
- No cassette or analyzer preparation
- Only 3 consumables
- Cost-efficient with low to moderate testing volumes
- Portable

## Remote monitoring via RADIANCE Integration with your information system

### ABL700 Series suited for lab as well as near-patient testing

- Only 95  $\mu L$  for 17 parameters
- Completely flexible parameter configurations
- Integrated AutoCheck module for QC procedure
- Unique interference-free accuracy
- Maintenance reduced by 90%

#### Denmark:

Radiometer Danmark A/S  
Division of Radiometer Medical A/S  
Valhøjs Allé 176, DK-2610 Rødovre  
Tel: + 45 38 27 28 29. Fax: + 45 38 27 27 12  
[www.radiometer.com](http://www.radiometer.com)

#### Norway:

Bergman Diagnostika AS  
P.O. Box 403, N-2001 Lillestrøm  
Tel: + 47 63 83 57 50. Fax: + 47 63 83 57 40  
[www.bergmandiag.no](http://www.bergmandiag.no)

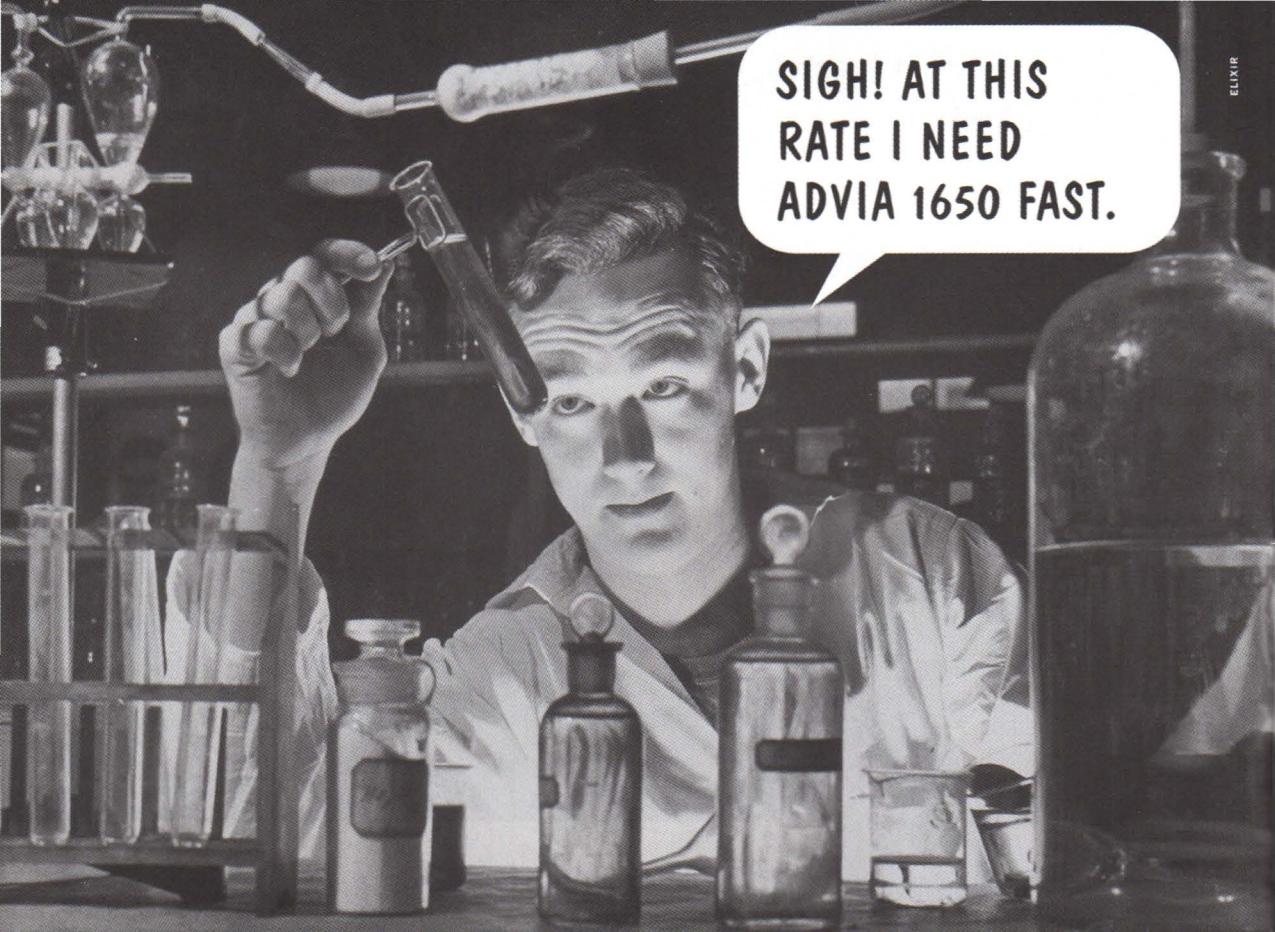
#### Sweden:

TRIOLAB AB  
Box 2109, SE-431 02 Mölndal  
Tel: + 46 31 81 72 00. Fax: + 46 31 81 72 28  
[www.triolab.se](http://www.triolab.se)

#### Finland:

Triolab Oy  
P.O. Box 78, FIN-02631 Espoo  
Tel: + 358 9 72581160. Fax: + 358 9 72581161  
[www.triolab.fi](http://www.triolab.fi)

SIGH! AT THIS  
RATE I NEED  
ADVIA 1650 FAST.



ADVIA® is a complete laboratory system. We're talking about radically increasing the efficiency of the entire operation, producing 1650 tests an hour. Furthermore, operator input is significantly reduced. ADVIA® is the intelligent choice for the future, providing endless opportunities for further developing operations.

Call us if you would like to know more.

Bayer



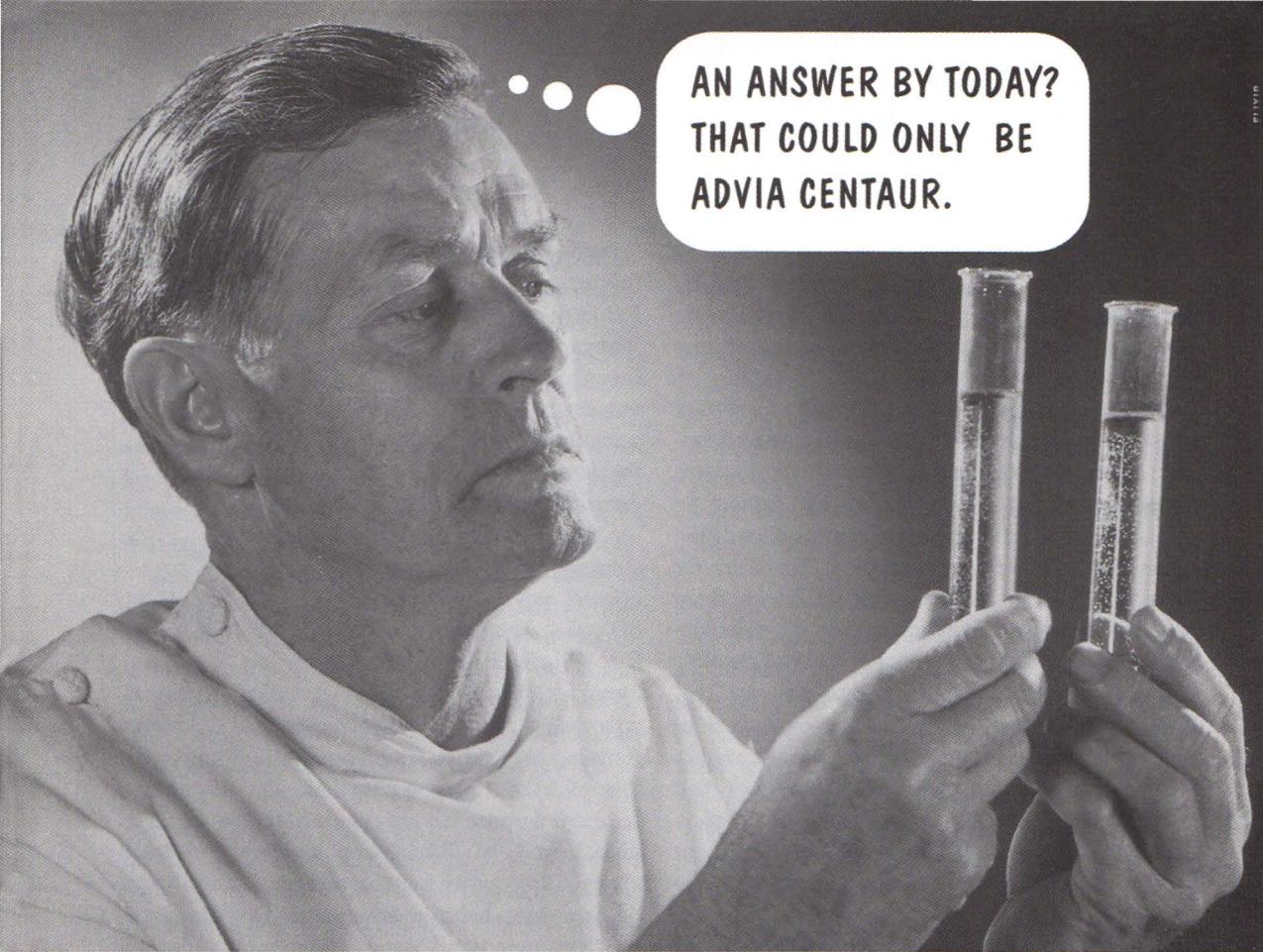
Danmark: +45 45 23 50 00  
Finland: +358 98 87 887  
Norge: +47 670 68 600  
Sverige: +46 31 83 98 00



One decision. A lifetime of choices.

**ADVIA 1650**  
CHEMISTRY SYSTEM

AN ANSWER BY TODAY?  
THAT COULD ONLY BE  
ADVIA CENTAUR.



ADVIA® Centaur™ is by far the quickest immunoassay system. Test results are often required immediately. An external automated system working together with the lab can increase productivity even when the workload is heavy. ADVIA® Centaur™ is unique in every respect, providing endless opportunities for the future.

Call us if you would like to know more.



Danmark: +45 45 23 50 00  
Finland: +358 98 87 887  
Norge: +47 670 58 600  
Sverige: +46 31 83 98 00



**ADVIA® Centaur™**  
IMMUNOASSAY SYSTEM

# Og det var år 2000

TOR-ARNE HAGVE

Vi synes det går bra med utgivelsen av Klinisk Kjemi i Norden. Manuskripttilgangen er god og det er stor og hyggelig interesse hos en del av de viktigste utstyrslverandørene for annonsering. Kunne det bare fortsette slik!

Redaksjonen hadde møte i september hvor vi så bakover på hva vi har fått til i år, og så fremover med fokus på hvordan tidsskriftet kan gjøres bedre. Det blir en del små endringer i lay-out og vi prøver å få i gang et par nye faste spalter. Men ellers blir det som det har vært. Inntil vi får tilbakemelding fra leserne om annet, eller at de to nye redaktørene med friske øyne ser at rutiner kan forbedres. Anders Larsson har erstattet Kristoffer Hellsing som svensk redaktør, og Ingunn Torsteinsdottir tar over etter Leifur Franzson som redaktør fra Island. Leifur har vært med i redaksjonen fra starten av tidsskriftet høsten 1989. Det er leit for oss andre at han på grunn av nye utfordringer velger å gå ut av redaksjonen. Takk for kreativt, produktivt og hyggelig samarbeid i alle år.

Det er fint at det kommer nye vel kvalifiserte redaktører. Både Ingunn og Anders har sin spesialistutdanning fra Uppsala. Det kan ikke være noen ulempe å ha en bakgrunn fra miljøet rundt Kristoffer Hellsing når det gjelder arbeid med nordisk publisering og nordisk samarbeid. Veteranene i redaksjonen har store forventninger til Ingunn og Anders.

Som en oppfølging til Jens Rehfeld og Palle Wangs artikkel i forrige nummer angående navn på spesialiteten, informerer Palle i dette nummer om at det danske selskap nå har endret navn til "Dansk Selskab for Klinisk Biokjemi". Også i Norge er det tatt stilling til navnespørsmålet. På generalforsamlingen til Norsk Forbund for Klinisk Kjemi (spesialforening under Den Norske Legeforening) ble det besluttet å søke om å endre navnet på spesialiteten fra "Klinisk kjemi" til "Medisinsk biokjemi". Søknad skal godkjennes av Legeforeningen, Helsetilsynet og Sosial- og helsedepartementet. Det kan ta tid, men prosessen er i gang. Hvordan ser man på navnespørsmålet i Finland, Island og Sverige?

Dette siste nummer i 2000 tar for øvrig for seg viktige saker som kvalitetssikring og akkreditering, SJCLI og den kommende nordiske kongress på Island.

Neste nummer av Klinisk Kjemi i Norden kommer i februar/mars.



*Redaksjonen  
ønsker  
alle godt nytt år!*

*Redaksjonen i Klinisk Kjemi i Norden samlet på Reykholt, Island. Stående fra venstre: Ilkka Penttilä, Tor-Arne Hagve, Ingunn Torsteinsdottir, Anders Larsson. Sittende fra venstre: Ebba Nexø, Palle Wang, Leifur Franzson.  
Foto: Signe-Elise T. Hagve*

# NFKK og kvalitet

EBBA NEXØ

Analysekvalitet har optaget kliniske (bio)kemikere så længe vi kan huske, og emnet har også i alle årene været af stor betydning for de aktiviteter NFKK har haft og har på dagsordenen.

Også af den grund er det en stor glæde, at Hyltoft og Sandberg i dette nummer af KKN sætter fokus på emnet og den mulige rolle NFKK kunne spille i fremtidige aktiviteter. Vi håber mange vil læse indlægget, tænke over det, og delagtiggøre KKNs læsere i deres overvejelser.

Tre indbyrdes afhængige områder synes af vigtighed. Den analytiske kvalitet, det vil sige præcision og akkuratesse, kvaliteten af de referenceintervaller og ikke mindst de beslutningsgrænser vi anvender, og endelig måske det aller vigtigste: Kvaliteten af den kliniske anvendelse af de klinisk biokemiske parametre.

## Den analytiske kvalitet

NFKK har i gennem mange år, i perioder i et samspil med det desværre nu nedlagte NORD-KEM, spillet en aktiv rolle med henblik på at få skabt strukturer, der kan sikre den løbende kvalitetssikring af analysearbejdet. I dag findes der kvalitetssikrings-organisationer i de enkelte lande, og NFKK finder at arbejdet med fortsat at udvikle metoder til den løbende monitorering af akkuratesse og præcision bedst kan varetages i et samspil mellem disse organisationer. Men selv om der ikke længere er behov for NFKKs igangsættende inspiration, er der af og til forhold som må bringe foreningen på banen. Fornyeligt har NFKK støttet et initiativ fra SFKK og EQUALIS i forbindelse med en henvendelse til producenter af analysekit for enzymbestemmelser. Vi har ønsket at få oplyst, hvilke metoder de enkelte firmaer anvender, hvordan de dokumenterer sporbarhed, og hvordan de forholder sig til IFCC metoder.

## Referenceintervaller

Kvalitetssikring af anvendte referenceintervaller i sin vorden. Det Nordiske Referenceintervalprojekt er på skinner. NFKK følger og støtter

dette arbejde, og regner med at det kan få ganske stor betydning.

## Klinisk nytte af klinisk biokemiske analyser

Trots efterhånden mange års indsats er det kun i yderst begrænset omfang lykkedes os at formidle til vores brugere hvilke muligheder og især begrænsninger der ligger i den kliniske anvendelse af den biokemiske information. Det hænger sammen med flere ting.

## Modeller for indførelse af nye analyser

Der er store variationer i analyseforbruget på tværs af laboratorierne. En del af forklaringen kan være, at vi i dag ikke ved om analyserne bliver indført på et tilstrækkeligt godt grundlag, og at vi ikke kan vurdere om analyserne løbende anvendes på rationel vis i det daglige kliniske arbejde. At få skabt egnede modeller til vurdering af dette bliver et vigtigt arbejde i årene, der kommer.

## Bedre svarafgivelse

Vor afgivelse af svar er for primitiv. Vi leverer et øjebliksbillede uden at sætte det ind i en overskuelig, grafisk patient-sammenhæng, som eksempelvis også kunne omfatte patientens medicinering og anden behandling. Vi sørger heller ikke for at angive i svaret om en ændring i resultaterne er statistisk signifikant eller står i et rimeligt forhold til ændringer i andre diagnostiske resultater.

## Undervisning

### – et område med plads til forbedringer

Undervisning på alle niveauer er et område hvor der er god plads til forbedringer. Det gælder i et vist omfang uddannelse og efteruddannelse af vores egne medarbejdere, men det gælder endnu mere undervisning af andre grupper. Vi er nok for dårlige til at undervise studenter, yngre lærer og også ældre kolleger i den kliniske biokemis muligheder og begrænsninger. Vi mangler modeller hvor vi underviser sammen med og lade os undervise af kliniske kolleger.

## NFKKs rolle

Det aktuelle spørgsmål om hvor meget NFKK skal engagere sig i kvalitetskontrol og kvalitet i en bredere forstand er lige så gammelt som NFKK selv. Det betyder ikke at spørgsmålet er forældet eller irrelevant, snarere tværtimod det er livskraftigt og evigt ungt.

For en organisation som NFKK er det, imidlertid afgørende at man til hver tid identifierer de spørgsmål som er af størst betydning for medlemmerne og hvor foreningen har særligt gode muligheder for at opnå resultater.

Det er vores opfattelse at tyngden i den analytiske kvalitetsudvikling kommer til at ligge i de veletablerede nationale organisationer (rettet mod de lokale laboratorier) og internationalt (rettet f.eks. mod industri). I dette scenario vil NFKKs

rolle først og fremmest være at støtte de nordiske samarbejder med det formål at kunne påvirke den internationale udvikling.

Kun få organisationer beskæftiger sig med uddannelsesspørgsmål. Dette er et område som står centralt for NFKK. De nordiske kongresser er et godt eksempel, men det vil være vigtigt også med andre tiltag.

I dag er der megen grøde i spørgsmål vedrørende rationel indførelse og anvendelse af laboratorieprøver. Det er et område hvor NFKK meget gerne ser mange nordiske aktiviteter.

Men som sagt NFKK skal beskæftige sig med de spørgsmål, der er af størst betydning for medlemmerne. Vi håber derfor på mange indlæg som reaktion på Hyltoft og Sandbergs udspil.

# Hvilke krav bør sættes til analytisk kvalitet og kvaliteten af brugen af laboratoriedata – en udfordring til NFKK

PER HYLTOFT PETERSEN<sup>1</sup> OG SVERRE SANDBERG<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Afdeling KKA, klinisk biokemi, Odense Universitetshospital, Odense, Danmark

<sup>2</sup>Laboratorium for Klinisk Biokemi, Haukeland Sykehus, Bergen, Norge

«Der er så mange, der forsøger og har forsøgt, at definere kvalitet, så hvorfor skulle NFKK kunne gøre det bedre?» vil mange sige, og det er da også et spørgsmål, om det er muligt - men hvis NFKK ikke forsøger, så er det jo afgjort på forhånd, at vi ikke kan/vil gøre det bedre i Norden.

Lad os se på nogle af dem der har forsøgt at definere kvalitet, og hvorfor resultatet ikke blev så godt:

- Amerikanere og tyskere har sat nogle krav for, at få lov til eller få penge for at udføre analyser. *Det betyder at man i definitionen af kvalitet har forsøgt at få de fleste laboratorier med, og altså sætter disse krav efter den kvalitet man nu en gang målte med da kravene blev indført.*

• I akkreditering skal hvert laboratorium definere sin kvalitetspolitik. *Det kan give mange forskellige bud på analysekvalitet - som så kan bruges som en konkurrence-parameter - men det ikke giver nogen fælles kvalitetsoplevelse.*

• IVD-direktivet og EN 45001 med flere standarde kræver ‘sporbarhed’, *men siger ikke noget om kvaliteten af de materialer, der indgår i denne sporbarhed, og hvad der er godt og skidt eller hvordan man kontrollerer - og akkrediterede laboratorier har ikke bedre analysekvalitet end andre.*

• Der er en masse forslag i litteraturen til den teoretiske udledning af analytiske kvalitetsspecifikationer (analytical goals, performance

- goals etc) - vi har selv deltaget med forslag - *men hvad er rigtigt?*
- En konsensus opnået sidste år i Stockholm om en hierarkisk struktur for valget af metode til fastlæggelse af analytiske kvalitetsspecifikationer *løser ikke de konkrete problemer.*
  - ISO 43 *beskæftiger sig kun med artificielle kontrolmaterialer uden target værdier.*

Der er altså nok af muligheder, som alle har en alvorlig bagside - men der er måske håb. I de nordiske lande foregår der en række positive aktiviteter i kontrolorganisationerne, i form af gode (ofte genuine) kontrolmaterialer - af og til med target-værdier, og der findes ofte specifikationer for hvad ønskemålene er for maksimalt bias og maksimal impræcision. Der er også et projekt, der forsøger, at skabe fælles referenceintervaller (og fælles standardisering) for en række kvantiteter - og NFKK har givet støtte - *Men er det NFKK's politik ? eller er det blot velvilje fra NFKK ?*

Det vi ønsker er, at NFKK vil gøre det til sit mål-strategi, at opnå (næsten) samme måle-resultat ved måling af en prøve i alle laboratorier.

#### *Dette kræver:*

- at vi definerer fælles analytiske kravspecifikationer
- at vi etablerer grundlaget for denne kvalitet
- at vi kan kontrollere den

Det vigtigste er måske kravspecifikationerne, der må udformes som 2 niveauer: A) Den ønskelige kvalitet for optimal udnyttelse af data, og B) Den minimale kvalitet under hensyn til det som er opnåeligt med dagens metoder (denne kvalitet skal efterhånden tilnærmes den ønskelige)

## NUVÆRENDE SITUATION

Men vi må først stille et par spørgsmål om den nuværende situation:

**Hvem bestemmer analysekvaliteten i dag ?** Det gør først og fremmest producenterne af apparatur og kits, bortset fra nogle få kalibratorer som endnu kan købes gennem kontrolorganisationerne

(indtil IVD-direktivet tvinger dem til at standse aktiviteterne). Vores professionelle indflydelse indskrænker sig derfor til at forsøge at købe den bedste analysekvalitet, når vi har råd til det.  
*Er det tilfredsstillende ?*

**Hvem vurderer analysekvaliteten ?** Ja, i nogle eksterne kontrolprogrammer er der indbygget grænser for 'god analysekvalitet', så de nationale kontrolorganisationer har nogen indflydelse. Kvaliteten af denne kontrol øges ofte ved anvendelse af gode kontrolmaterialer, men da der kun sporadisk anvendes 'target-værdier' overført fra reference -metoder og -materialer (det vil vi kliniskbiokemikere ikke bruge penge på), er der ingen der ved om der i virkeligheden er tale om god eller dårlig analysekvalitet.

*Er det betryggende ?*

**Hvem bestemmer, hvad der anses for god analyse kvalitet ?** Det gør vi vel alle sammen, eller hvert enkelt laboratorium. Det ville være rare, hvis vi forstod det samme ved god kvalitet, men det betyder ikke, at vi skal have etableret et nordisk CLIA, hvor det for laboratorierne ikke gælder patienterne, men at 'overlive' den næste eksterne audit.

*Er det, hvad vores professionelle faglige stolthed finder tilstrækkeligt ?*

## HVAD KAN/SKAL NFKK'S INDSATS OMFATTE ?

**Der er mange områder.** Man kan for eksempel forsøge at komme frem til fælles strategier for diagnostik og monitorering af forskellige sygdomstilstande, for eksempel «infarktstatus». Dette kræver en definition af hvilken sensitivitet og specificitet som er ønskelig, og det kræver en grundig undersøgelse af den evidens, der ligger bag forskellige strategier. Ethvert forslag til strategi/anbefaling bør være ledsaget af en redegørelse for hvilken evidens det bygger på. Et led i dette, kan også være vejledende diagnostiske «aktionsintervaller» eller diagrammer med algoritmer. Vi tror, at det er vigtige opgaver, som bør sættes i gang.

**Hvor skal vi begynde ?** For at være praktisk og for at foreslå noget der er gennemførligt, vil vi foreslå, at NFKK begynder med analysekvaliteten, og dér tager udgangspunkt i de nuværende aktiviteter (kontrolorganisationer og projekter) og forsøger at validere og koordinere dem til fælles kvalitetsspecifikationer (der ikke nødvendigvis er baseret på samme teoretiske grundlag for hver kvantitet), skabe grundlag for fælles kvalitet (blandt andet gennem fælles standardisering) og større samarbejde mellem kontrolorganisationerne.

## FORSLAG TIL ETABLERING OG GENNEMFØRELSE AF EN KVALITETSSTRATEGI FOR NFKK

Alle bestræbelser bør koordineres, og selvom vi angiver en rækkefølge nedenfor, så er der tale om den logiske rækkefølge i konceptet - ikke om en handlingsrækkefølge. De igangværende aktiviteter kan og skal selvfølgelig fortsætte og udbygges.

**Først definitionen af analytisk kvalitet ?** Dette er tæt knyttet til klinik og patienter, og må i principippet etableres i samarbejde med klinikere. På den anden side har vi allerede så mange oplysninger, at vi kan etablere kvalitetsspecifikationer for en lang række kvantiteter baseret på biologisk variation. Dels for imprecision, dels for bias. Både i relation til fælles referenceintervaller og med relation til definerede kliniske situationer (screening, diagnose, monitorering og flere andre - og bedst når 'clinical outcome' kan kvantificeres).

**Så etablering af analysekvalitet.** Her kan NFKK etablere samarbejde med producenterne (måske lettest med de nordiske) om fremstilling af referencepræparationer, kalibratorer og reagenser efter NFKK's forskrifter (det er gjort før). Desuden skal NFKK definere for hvilke kvantiteter referencelaboratorier skal overføre 'target'-værdier til referencepræparationer, kalibratorer og kontrolmaterialer. Det koster, men det gør dårlig kvalitet også.

**Så den eksterne kontrol.** Vi har i forvejen de nationale kontrolorganisationer med kontrolmaterialer af høj kvalitet. Vi mangler 'target-værdierne' i de fleste udsendelser. Nogle 'target-værdier' må købes mens andre kan defineres af NFKK, hvor der ikke eksisterer referencemetoder og internationale referencepræparationer. Pengene til target-værdier - der kun behøver at etableres for eksempel én gang om året (med særlig evaluering) - kan skaffes ved et stærkere samarbejde mellem de nordiske landes kontrolorganisationer og ved at reducere antallet af prøveudsendelser (og hermed forsendelsesudgifter), og til gengæld foretage et større antal målinger i hvert laboratorium ved hver udsendelse - og især den gang om året med target-værdierne. Herved vil det også blive muligt at skelne langt bedre mellem estimeret bias og imprecision.

**NFKK definerer den overordnede strategi efter forslag fra en styringsgruppe.** Det kan for eksempel dreje sig om kvaliteten af anvendelsen og målingen af markører ved AMI-diagnostik, opfølgning med tumormarkere, nyretransplantationer, diabetesdiagnostisering/ monitorering. Detaljer om indholdet udformes i arbejdsgrupper om «de kliniske 'settings'», den nødvendige/ønskelige analysekvalitet, hvordan den opnås og kontrolleres. Det kræver selvfølgelig samarbejde med klinikere og kliniske faggrupper, og mellem os og kit og reagensproducenter og selvfølgelig vores kontrolorganisationer. Arbejdsgrupper udformer på denne måde detaljer og «program», som vurderes og godkendes af NFKK som den officielle strategi. Etablering af en sådan kvalitetsstrategi kræver et større samarbejde (og dermed penge), men det er måske muligt, at begynde med NFKK's Nordfond, der kunne betale to indledende sammenkomster/møder af interessererde klinisk biokemikere. Man kunne så dele arbejdet ud til arbejds/projekt grupper (emne eller princip-orienteret). Disse grupper skulle så arbejde gennem korrespondance/mail og mødes mindst en gang om året, blandt andet ved de nordiske kongresser, hvor resultaterne fremlægges i et symposium og grupperne afholder arbejdsmøder i 2-3 dage. NFKK's styrelse skal så tage stil-

ling til forslagene, der skal danne grundlag for den videre kvalitetsstrategi.

Det ville ikke blive så dyrt, med udgangspunkt i de nordiske kontrolorganisationer og projekter. På den anden side er det rimeligt at NFKK skaffer det økonomiske grundlag. Selvom vi ikke kan få NORDKEM igen, så bør NFKK kunne skaffe midler med henvisning til den stærkt reducerede

nordiske fælles-videnskabelige aktivitet efter NORDKEM's død.

Vi ønsker hverken anarki eller diktatur - men et demokrati, hvor vi alle er med til at definere, skabe og kontrollere kvaliteten - og hvor NFKK samler og formulerer kvalitetsbegrebet og koordinerer de nødvendige praktiske aktiviteter i en kvalitetsstrategi..

## Laborera rätt och lagom

Anders Larsson, Avdelningen för klinisk kemi och farmakologi, UAS, 751 85 Uppsala  
(anders.larsson@clm.uas.lul.se)

Det är stora skillnader mellan olika doktorer i hur man utnyttjar kliniskt kemiska undersökningar. Detta kan inte bara förklaras av skillnader i patientunderlag, utan beror huvudsakligen på att man har olika vanor i hur man beställer laboratorieanalyser.

Under de senaste åren har det bedrivits flera projekt med målsättning att optimera användningen av laboratorieanalyser i primärvården. Rekommendationerna har bland annat varit att minska användningen av "breda" leverpaket samtidigt som vi bör öka användningen av Ca, TSH och glukos. Resultaten av dessa projekt har varit mycket positiva och har redovisats i bland annat Scandinavian Journal of Primary Health Care och SPRI rapporterna 461 och 476.

Vi har även studerat beställningsrutinerna för olika laboratorieanalyser vid några större svenska sjukhus. Jämförelsen har gjorts i form av kvoter för att bl. a. minska effekterna av skillnader i storlek mellan olika laboratorier. Som förväntat är det även inom sluten vården stora skillnader i användningen av laboratorieanalyser. Resultaten av studien har presenterats i SPRI rapport 495 och i Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

Med tanke på den snabba utvecklingen inom laboratoriediagnostiken och de begränsade resurserna inom sjukvården är det viktigt att vi ser över användningen av "äldre" laboratorieanalyser. ASAT och ALAT var "state of the art" på 60-talet när vi inte hade några bättre hjärtmarkörer men

nu när det finns moderna hjärtmarkörer som troponiner och CK-MB borde det gå att drastiskt minska ASAT analyserna.

För dem som är intresserade av att se vilka analyser som vi försökte påverka finns rekommendationerna i form av nyckeltal på SFKK:s hemsida:

<http://www.svls.se/sektioner/sfkk/nyckel/>

### Referenser:

Hultén, G., Tryding, N. och Paulson, E. Att påverka praxis. Klinisk kemi i primärvården SPRI report 461, 1998, Spris Förlag, Stockholm.

Hultén, G., Tryding, N. and Paulson, E. Towards optimal use of clinical chemistry in primary care. Swedish Experiences. 1999, SPRI report 476, Spris Förlag, Stockholm.

Larsson, A., Palmer, M, Hultén G. and Tryding, N. (2000) Large differences in clinical laboratory testing habits between hospitals in Sweden. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 38(5), 383-389.

Larsson, A., Palmer, M, Hultén G. och Tryding, N. Laborera lagom i den slutna vården. Försök att optimera användningen av klinisk kemi. 1999, SPRI rapport 495, Spris Förlag, Stockholm.

Larsson, A., Blom, S., Wernroth, M-L, Hultén G. and Tryding, N. (1999) Effects of an education program to change clinical laboratory testing habits in primary care. Scandinavian Journal of Primary Health Care, 17, 238-243.

# Ny standard för ackreditering – vad innebär det för lab?

PER SIMONSSON

Klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, S-20502 Malmö (per.simonsson@klkemi.mas.lu.se)

En ny internationell standard för ackrediterade laboratorier – ISO 17 025 – införs nu. Den innebär flera förändringar jämfört med den Europa Norm 45 001 som vi levde med sedan länge. Samtidigt sker också annat som påverkar oss som arbetar i ackrediterad laboratoriemedicin.

## ISO 17 025 är en global standard

Den nya standarden innebär inga revolutionerande nyheter för det dagliga livet på lab. Men den belyser några aspekter på nytt sätt och betonar andra som inte framträtt så tydligt tidigare. En viktig nyhet är att ISO 17 025 är just en global standard. Det innebär att det blir lättare att jämföra med andra länders ackrediteringskrav. Det innebär också att de lab som lever upp till ISO 17 025 också lever upp till ISO 9000 standarderna. Standarderna är så att säga kalibrerade mot varann. Ackrediterade laboratorier har perioden fram till juli 2002 att anpassa sig.

## IT viktigt

En punkt som betonas är IT. Här har HSS (Hälso- och Sjukvårdens Standardisering) och SWEDAC redan tagit fram regler, krav och tidsschema som gör att kraven på informationssäkerhet i ISO 17 025 inte blir någon överraskning. Ett exempel är överföring av data från lab till patientjournal.

## Tydligare överenskommelser

På det mer övergripande planet belyses de kontrakt och avtal vi har med våra beställare och våra leverantörer. En ny punkt är att både lab och beställare skall bli tydligare med vad de lovar varandra. Mer formaliserade kravspecifikationer på lab, t ex rörande svarstider och kvalitet, kan bli en konsekvens. Vi har dock redan idag sådana avtal, t ex i samband med budget och överenskommelser med sjukvårdsledningar.

Större krav ställs också på underleverantörer som skall vara ackrediterade. Tydligare krav på

korrigerande åtgärder och förebyggande åtgärder ställs också men genomförandet är inte preciserat.

## Preanalytik viktigt

Det har gått på gått visats att preanalytiska fel utgör den stora gruppen fel. ISO 17 025 betonar också pre- och postanalytiken, områden där vi i framtiden kommer att jobba mer intensivt. Ett första steg blir att ta fram den totala, inte bara den analytiska, mätsäkerheten för våra analyter. Det kommer då att visa sig att preanalytiska fel ofta är betydligt större än den analytiska mätsäkerheten. Krafttag kan då sättas in för att minska dessa fel. Här vill SFKK göra en insats och ta fram nödvändig, för alla tillgänglig, dokumentation om dessa fels art och storlek. Det är ett omfattande arbete som drivs av en grupp ledd av Per-Olof Forsberg, Karlskrona. En rapport väntas i vår. Data kan sen läggas ut på SFKKs hemsida och användas av alla som vill beräkna den totala mätsäkerheten – inklusive alla osäkerhetskapande faktorer utanför labväggarna – av sina analyter. Detta kan innebära att vi verkligen får upp ögonen för de problem som finns. Och att vi kan gå igång med att försöka minimera dem.

Det finns samtidigt ytterligare en standard på gång, nämligen ISO 15189 (Quality Management in the Medical Laboratory) som ännu inte fastställts. Den anknyter till ISO 17025 men är speciellt skräddard för oss på kliniska laboratorier. Denna standard kommer förmodligen att kunna användas som ett tillämpningsdokument. ISO 15 189 är mer exemplifierad vilket också innebär att tonvikten på pre- och postanalytiska faktorer blir större. Anders Kallner ingår i ISOs arbetsgrupp i denna fråga och är en tongivande författare till denna standard.

## Medikalisera Ackrediteringen

Ackrediteringen har inneburit mycket för vår analytiska kvalitet. Det är nu hög tid att lägga

minst lika stort arbete på att utveckla den medicinska kvaliteten. Ett problem med ackrediteringen har varit att den krävt så mycket arbete att klinisk kemi som medicinsk specialitet inte betonats tillräckligt. Det vill SFKK ändra på och den nya standarden ISO 17 025 kan delvis bidra, om den nyttjas rätt. En annan möjlighet som SFKK använder är att satsa på medicinsk revision. Detta är en kvalitetsrörelse som pågått i övriga medicinen i Sverige under 90-talet. Den har nu fått allt mer struktur. Medicinska Kvalitetsrådet leder arbetet, glädjande nog med Elvar Theodorsson som ordförande. Enheten för Medicinsk Revision har bildats av bl a Svenska Läkaresällskapet. Den ska administrera medicinska revisioner.

Under de senaste åren har Anders Kallner och Johan Waldenström tagit fram ett dokument om medicinsk revision av klinisk kemi. Den har bearbetats av SFKKs styrelse och kompletterats med kvalitetskriterier enligt en mall liknande den som används av andra specialiteter. Dokumentet finns i SFKKs medlemstidning nr 4, 2000, sid 109-114. Det kan också läsas på SFKKs hemsida [www.svls.se/sektioner/sfkk/klinkem/ackrlab.htm](http://www.svls.se/sektioner/sfkk/klinkem/ackrlab.htm).

Tanken är att Enheten för Medicinsk Kvalitet ska samarbeta med SWEDAC så att den medicinska revisionen ska bli en del av SWEDACs tillsyner och bedömnings. Det gör att en ökad tonvikt kan läggas på den kvalitet som direkt möter kliniska, medicinska krav. Hur denna medikalisering av ackrediteringen i praktiken ska genomföras är ännu inte klart. Men behovet finns. Inte minst för att bibehålla värdet av ackrediteringen i den medicinska miljö där vi arbetar

## Mätsäkerhet ingår

Mätsäkerhetsberäkning blir ett krav. Det innebär att varje lab, för varje metod, ska göra en inventering av de källor som finns som kan skapa mätsäkerhet och sen kvantifiera dem. För allmänkeuropeiska analyser innebär detta bl a att metodens imprecision och kalibrators osäkerhet ska kunna presenteras. Specialanalyser kräver mer omfattande mätsäkerhetsberäkningar.

Ett viktigt syfte med mätsäkerhetsberäkningarna är att kunna identifiera signifikanta osäkerhetsskällor, kvantifiera dessa och i bästa fall kunna eliminera dem. Kvarvarande osäkerhets-

bidrag sammanförs till en mätsäkerhetsanviselse enligt GUM (Guide to the Expression of Uncertainty of Measurement).

Särskilt tillämpningsdokument om mätsäkerhetsberäkning tas nu fram av SWEDAC. Detta arbete skall initieras snarast vid alla ackrediterade lab. Våra metoders imprecision känner vi till sedan tidigare. Problemet kan bli att få tillgång till den osäkerhet som företagens kalibratorer har. En enkät från SFKK och Equalis expertgrupp för allmänkemi om detta skickas nu ut till de större leverantörerna av diagnostik. För specialanalyser, t ex kromatografi, måste en mer utförlig beräkning göras av det enskilda laboratoriet.

Metodvalidering och metodverifiering lyfts fram. Tillämpningsdokument skrivs nu och de riktlinjer som förs fram där är sannolikt genomförda redan i dag på många laboratorier.

## Ökat samarbete mellan SFKK och SWEDAC

Det är nödvändigt att tillsynsmyndigheten och professionen samarbetar för att ackrediteringen ska fortsätta ge ett mervärde för vår specialitet. Under 1999 och 2000 har Rosanne Forberg och undertecknad varit SFKKs kontaktpersoner mot SWEDAC. En konstruktiv dialog har funnits och för ett år sedan enades vi om ett gemensamt policy- och samarbetsdokument med många förslag till förbättringar som nu genomförs (Finns på SFKKs hemsida: [www.svls.se/sektioner/sfkk/klinkem/ackrlab.htm](http://www.svls.se/sektioner/sfkk/klinkem/ackrlab.htm)). Det är en from förhoppning att det arbetet ska fördjupas i framtiden.

# Plasma homocystein - et EU-BIOMED projekt

EBBA NEXØ

*Immunologiske metoder til bestemmelse af homocystein er egnede til både store og små laboratorier. Det er en af konklusionerne fra et stort BIOMED-projekt med både norsk og dansk deltagelse.*

## Forskningsmidler fra EU

Set med nordiske øjne bevilger EU mange midler til forskning og udvikling. Men det er ikke nogen enkelt sag at få del i disse midler. Projektet skal ligge inden for de rammer EU ønsker at støtte, det skal involvere deltagelse fra flere europæiske lande, og ansøgningerne skal skrives på en helt bestemt måde.

EU vil gerne støtte forskning, der tager sigte på udvikling af europæisk industri. Det gøres blandt andet gennem de såkaldte demonstrationsprojekter, en projektktype der skal vise at for eksempel en ny metode for homocystein er kvalitetsmæssigt i orden og egnet til klinisk brug.

### Forskningsmidler i EU

#### 4. ramme program (1994-1998):

13 milliarder ecu

#### 5. ramme program (1998-2002):

13 milliarder ecu

#### Tematiske programmer:

bl.a. livskvalitet og forvaltning af bioressourcer

#### Tværgående programmer:

bl.a. fremme af innovation

#### Yderligere information:

<http://www.cordis.lu>

## Homocystein

### - et emne for udvikling og forskning

Et forhøjet plasma homocystein er forbundet med en øget risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdomme og er også forbundet med en øget risiko for at få børn med neuralrørsdefekter (1). Årsagen til et forhøjet homocystein er som regel at

folat-indtagelsen er for lav, men kan desuden skyldes mangel på vitamin B<sub>12</sub> eller vitamin B<sub>6</sub>. Også en reduceret nyrefunktion eller sjældne medfødte sygdomme kan medføre et forhøjet homocystein.

Selvom det endnu er uafklaret, om et forhøjet homocystein spiller en kausal rolle for udvikling af hjerte-kar-sygdomme, er der en stigende interesse for at få målt denne komponent. Derfor er der brugt mange kræfter på at udvikle metoder, der er enklere at anvende end HPLC eller GC-MS (2).

### Homocystein, BIOMED -projekt BMH4-CT98-3549

Et norsk firma (AXIS, nu AXIS-SHIELD ASA) har udviklet en immunologisk metode til bestemmelse af homocystein. Det var inspirationen til at man fra norsk side samlede en gruppe omfattende også kolleger fra England, Irland og Danmark. Efter ca.1 års arbejde lykkedes det gruppen at få midler fra EUs 4. rammeprogram til gennemførelse af et demonstrationsprojekt. Formålet med første del af projektet var at afprøve en model for overførelse af analyser fra industriel udvikling til rutineanvendelse. Andre formål omfatter den kliniske anvendelse af homocystein analysen.

### Homocystein, BIOMED-projekt BMH4-CT98-3549

Helga Refsum, Dept. of Pharmacology,  
Bergen, Norway (leder)

Robert Clarke, Clinical Trial Service Unit,  
Oxford, England

John M. Scott, Dept. of Biochemistry,  
Dublin, Ireland

Ebba Nexø, Dept. of Clin. Biochem,  
Aarhus, Denmark

Ingrid Alfheim, AXIS-SHIELD ASA,  
Olso, Norge

#### Yderligere information: [www.uib.no/med/hcy](http://www.uib.no/med/hcy)

## Fra industriel udvikling til daglig rutine

Laboratorier i fire lande gennemførte den samme protokol for evaluering af to immunologiske metoder, FPIA og EIA. Linearitet og præcision var tilfredsstillende, og også accuracy var fin. Endelig blev FPIA med fuldt tilfredsstillende resultat afprøvet over længere tid i rutinen. Konklusionen af dette arbejde er publiceret i Clin Chem (3). På baggrund af arbejdet konkluderes det, at de immunologiske metoder til bestemmelse af plasma homocystein er velegnede til rutinebrug. Samtidigt anbefales det, at man indfører standarder for overførelse af nye analyser fra industri til rutine.

## Den kliniske brug af homocystein

I forbindelse med BIOMED-projektet er to områder i centrum. Hvordan skal homocystein anvendes i samspil med analyser for folat, cobalamin og vitamin B<sub>6</sub>, når problemstillingen er vitaminnangel. Denne problemstilling er relevant især hos ældre, men drøftes også i forbindelse med udredning af patienter med hjerte-kar-sygdomme. Det andet område er screening af nyfødte

for mulige enzymdefekter og for mangel på folat og/eller vitamin.

Endnu er der ikke resultater at præsentere, men denne del kan følges på projektets hjemmeside (4) og vil blive præsenteret på EUROMEDILAB i Prag i maj 2001.

## Referenceliste:

1. Refsum H, Ueland PM, Nygaard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.
2. Rasmussen K, Møller J. Total homocysteine measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 2000;37:726-48.
3. Nexo E, Engbaek F, Ueland PM, Westby C, O'Gorman P, Johnston C, Kase BF, Guttormsen AB, Alfheim I, McPartlin J, Smith D, Møller J, Rasmussen K, Clarke R, Scott JM, Refsum H. A model for evaluation of novel assays in clinical chemistry. Quantification of plasma total homocysteine. *Clin Chem* 2000;46:1150-56.
4. [www.uib.no/med/hcy](http://www.uib.no/med/hcy)

## Prosjektarbeide

Ansvarlig: Sverre Sandberg, fax +47 55 58 67 10, E-post: sverre.sandberg@isf.uib.no

## PT-INR på CoaguChek S fra Roche

GRETE MONSEN (grete.monsen@isf.uib.no)



### Bakgrunn

CoaguChek S er et bærbart instrument for måling av protrombintid beregnet for bruk på legekontor og til pasienters egenmåling. Prøvematerialet er kapillærblod uten tilsettning av antikoagulasjonsmiddel. Det trengs kun en dråpe blod (10 µl) til analysen. Svaret foreligger etter 1-2 minutter. Måleområdet er 0,8 – 8,0 INR. Instrumentet varsler med feilmeldingen "out of the range\*" når INR-resultatet er over 8,0.

CoaguChek S er basert på Quicks metode for

måling av protrombintid. Metodene som er i bruk på norske sykehus er basert på Owrens metode.

### Formål

- Teste presisjonen på CoaguChek S under kontrollerte forsøksbetingelser på et klinisk kjemisk laboratorium og på to laboratorier i primærhelsetjenesten.
- Undersøke riktighet ved sammenligning med en etablert PT-INR metode.

- Evaluere systemet med hensyn til brukervennlighet og pålitelighet.
- Vurdere eventuelle forskjeller mellom Quick- og Owren-baserte metoder.

### **Metode**

Innen-serie presisjon ble bestemt vha. 77 kapillære prøver analysert i duplikat under kontrollerte forsøksbetingelser på laboratoriet, Diakonisse-hjemmets Sykehus, Haraldsplass, (DSH) i Bergen. Innen-serie presisjon ble også bestemt på to legekontor vha. 40 kapillære prøver analysert i duplikat på hvert sted. Målingenes riktighet ble bestemt ved sammenligning med en referanse-måling.

Alle målinger på CoaguChek S ble utført med samme lot-nummer på teststrimlene. Eventuelle forskjeller mellom Quick- og Owren-baserte metoder ble vurdert ved at resultater fra fire ulike instrumenter samlet ble sammenlignet med referanse-målingene (samme prøvemateriale).

### **Resultat**

Under kontrollerte forsøksbetingelser er presisjonen innen serie 3,4 %. På de to legekontorene er presisjonen innen serie henholdsvis 4,5 % og 4,9 %. Resultatene tilfredsstiller et krav om at upresisheten på protrombintid-analysen ikke bør overstige 6%.

Analysering av intern kvalitetskontroll på CoaguChek S gir en presisjon på ca. 10% under kontrollerte forsøksbetingelser og ca. 17% ved de to legekontorene. Dette skyldes mest sannsynlig at kontrollmaterialet ikke er optimalt for CoaguChek.

For verdier > 2,5 INR gir CoaguChek S systematisk høyere verdier enn referanse-målingene. I gjennomsnitt er dette avviket ca. 0,4 INR. 7 enkelprøver viser avvik rundt 1,0 INR fra referansen. Det er ikke påvist at det er forskjellen mellom Quick- og Owren-basert metode som er hovedårsaken til de observerte avvik.

### **Evaluering av brukervennlighet**

CoaguChek S er lett å håndtere og enkel i bruk. Apparatet har kort analyseringstid og gir svaret direkte i INR. Brukermanualen er oversiktlig. Rask ”tømming” av batterier gjør at det er en fordel å ha tilgang på støpsel i nærheten av pasienten.

### **Konklusjon**

CoaguChek S egner seg til pasientnær testing av PT-INR. Presisjonen på CoaguChek S er god både under kontrollerte forsøksbetingelser og i primærhelsetjenesten. I terapeutisk område gir CoaguChek i gjennomsnitt 0,4 INR høyere verdier enn referanse-målingene. Enkelprøver gir avvik rundt 1,0 INR. Det er ikke forskjellen mellom Quick- og Owren-basert metode som er hovedårsaken til dette. Store avvik på enkelprøver er et generelt problem, og skyldes mest sannsynlig en samlet påvirkning av flere faktorer.

Kontrollmaterialet har en variasjon som er 2 – 4 ganger større enn variasjonen på pasientmaterialet og kan derfor kun avsløre store endringer av analysekvalitet.

I de to kommende nummer av Klinisk Kjemi i Norden vil det presenteres utprøving av fire andre PT-INR instrumenter: AvoSure fra Orion, ProTime fra Mediimport, Rapidopoint fra Bayer og Thrombotest fra Medinor.

# Lanthanider som fluorescensmarkører: Fysikken bak indirekte «delayed fluorescence»

HANS CHRISTOFER BØRRESEN

Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, 0027 Oslo (hans.christofer.borresen@rikshospitalet.no)

Det er lett å merke aminogrupper i antistoffer og antigener med Eu<sup>3+</sup> eller andre lanthanider (Figur 1). For å få frem fluorescensegenskapene, må imidlertid lanthanidionet overføres til et nytt kompleks hvor man kan utnytte fenomenet «indirekte eksitasjon». Dette innebærer overføring av eksitasjonsenergi fra ligand til lanthanidion. Dessuten har fluorescensen fra lanthanider uvanlig lang levetid. Det er naturlig å spørre hva det kan komme av, skjønt det godt kan utnyttes måleteknisk uten at man behøver forstå grunnen (1,2).

## Fluorescensforsterkning («Dissociation-enhancement»)

I fri tilstand og i det chelatet som brukes til merkingen (Figur 1), er Eu<sup>3+</sup> bare svakt fluorescerende. Fluorescensen kan imidlertid forsterkes betydelig ved bruk av «dissociation-enhancement» prinsippet (1,2). «Enhancement»-løsningen inneholder tre virkestoffer oppløst i en acetat-ftalat buffer (0.1 mol/L) med pH = 3.2. Ved tilsetning av «enhancement»-blandingen løses først Eu<sup>3+</sup> ut av bindingen til karboksylgruppene ved å senke pH. Deretter danner hvert europiumion et chelat med tre molekyler av en annen ligand (Figur 2), nemlig β-naftoyltrifluorodiaceton (15 μmol/L). De to øksygenatomer i hver ligand inngår i keto-enol tautomeri, og det dannes et planart system med konjugerte dobbeltbindinger (Figur 2) med delokaliserte elektroner. Disse inngår så i seks bindende fellesorbitaler med Eu<sup>3+</sup>. Eu<sup>3+</sup> har imidlertid plass til elektronpar i ni bindende orbitaler. De tre ledige orbitalene danner i utgangspunktet bindinger til vann. Fluorescensen blir imidlertid sterkere hvis vannet helt eller delvis fortenges og erstattes av virkestoff nr. 2 i enhancementløsningen (3), nemlig tri-n-oktylfosfin-oksid (TOPO, 50 μmol/L). Det tredje virkestoffet er det uladede detergens Triton X-100. Dette danner

miceller som tar opp i seg europiumkomplekset (Figur 2). På denne måten blir europiumfluorescensen forsterket nær en million ganger i forhold til det europium-merkede antistoffets egenfluorescens. Dette gir en deteksjonsgrense for europium på  $5 \times 10^{-14}$  mol/L med «time-resolved» fluorometri (1,2).

## Indirekte eksitasjon

Eu<sup>3+</sup> har lav molar absorbans og kan derfor vanskelig exciteres ved selv å absorbere lys. I komplekset med β-naftoyltrifluorodiaceton kan imidlertid Eu<sup>3+</sup> exciteres indirekte. Weissman (4) oppdaget i 1941 at europium og enkelte andre lanthanider som samarium og terbium kan eksiteres i visse chelater ved at fotonene først absorberes av liganden, hvoretter eksitasjonsenergien overføres til f. eks. Eu<sup>3+</sup> som så emitterer fluorescenslys i sin karakteristiske skarpe spektrallinje ved 613 nm. Eksitasjonsspektret svarer derfor til absorpsjonsspektret for liganden, mens fluorescensen svarer nøyne til kvantesprang i selve europiumionet. Det er bare spesielt velegnede ligander som kan forsterke fluorescensen fra Eu<sup>3+</sup> på denne måten: For det første må liganden ha meget høyere molar absorbans enn ionet selv har. For det annet må ligandens energinivåer passe. For det tredje må overføringen av eksitasjonsenergien fra liganden til ionet skje så hurtig at den kan konkurrere med annet strålingsløst energitap fra liganden (quenching). Det oppnår man bl.a. ved å erstatte hydrogenatomer i diacetongruppen med fluor (Figur 2). Både i løsningsmidlet (vann) og i de eksiterte molekyler selv synes hydrogenatomenes vibrasjoner å fasilitere stålingsløst energitap (3). Således øker fluorescensen hvis hydrogen byttes ut med deuterium eller fluor.

# **Realizing Concepts**

## **Integration**

**Sample Sorting**

**Centrifugation**

**Aliquotting**

**Sorting**

Clinical Chemistry

Electro-lytes

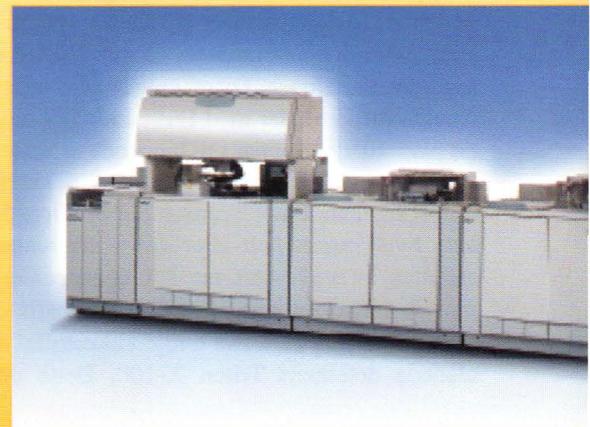
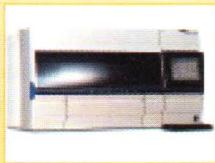
Proteins

Drugs

Infectious Disease

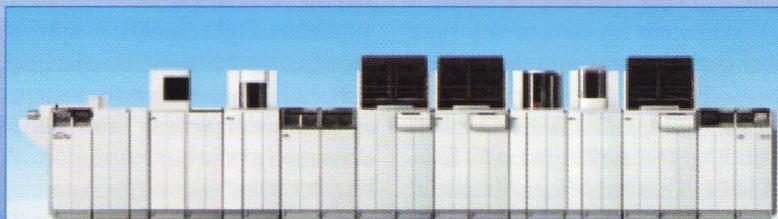
Cancer Markers

Hormone Others



# **Together**

**Roche**

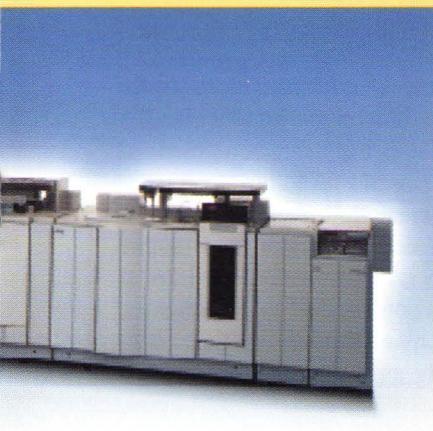


Cardiac  
Markers

Bone  
Markers

Auto-  
Immunity

## **Consolidation**



## Intramolekylær overføring av eksitasjonsenergi

Liganden eksiteres først opp til laveste eksitere singlettnivå (Figur 3). I konkurransen med kortlivet (ca.  $10^{-8}$  sekund) fluorescens fra dette nivået, skjer en overføring til et system av triplett-nivåer («intern-system crossing») ved at et av de to uparrede elektronene snur sitt spin (Figur 3). Det laveste triplett-nivå har lang levetid, og eventuell emisjon av fotoner fra dette nivået kalles «fosforescens». Alternativt kan eksitasjonsenergien avgis til omgivelsene som varme ved strålingsløs retur til grunntilstanden (quenching), eller eksitasjonsenergien kan vandre til en annen del av molekylet (4).

For å avklare hvilke energinivåer som bestemmer om slik overføring av eksitasjonsenergi fra ligand til kompleksbundet ion kan finne sted eller ikke, må man kartlegge ligandens fosforescens ved lav temperatur i rigide media. Ligandens egen fosforescens kommer frem både når den er ubundet, og når den er bundet til  $\text{Gd}^{3+}$  (3).  $\beta$ -naftoyltrifluorodiaketon fosforescerer ved en bølgelengde som er litt kortere enn 613 nm hvor emisjonslinjen fra  $\text{Eu}^{3+}$  befinner seg. Når denne liganden kompleksbindes med  $\text{Eu}^{3+}$ , forsvinner fosforescensen fra liganden, mens fluorescensen fra  $\text{Eu}^{3+}$  kommer til syne. Emisjonsbølgelengdene viser at triplett-nivået for liganden er litt høyere enn eksitasjonsnivået i  $\text{Eu}^{3+}$  (Figur 3). Energioverføring fra eksitert ligand til  $\text{Eu}^{3+}$  er derfor mulig, og skjer åpenbart så hurtig at det ikke blir tid til noen fosforescens fra ligandens triplett-nivå. Overføringen fullføres i løpet av et mikrosekund.  $\text{Eu}^{3+}$  kan, som den eneste av lanthanidene, fluorescere fra to eksitere energinivåer (5). De to emisjonslinjene ligger ved ca. 535 nm og 613 nm. Triplett-en av  $\beta$ -naftoyltrifluorodiaketon kan imidlertid ikke avgive nok energi til at  $\text{Eu}^{3+}$  kan fluorescere ved 535 nm, men bare ved 613 nm (5). Dersom energien hadde blitt overført direkte fra ligandens laveste eksitere singlettnivå, ville også fluorescenslinjen ved 535 nm kommet frem i komplekset. Erstattes nå uropium med  $\text{Gd}^{3+}$ , får man igjen frem fosforescensen fra liganden, men ingen emisjon fra  $\text{Gd}^{3+}$  (5). Det kommer av at det laveste eksitere nivå i gadolinium befinner seg høyere på energiskalaen enn ligandens triplett-nivå (Figur 3).

Den intramolekylære energioverføring til  $\text{Eu}^{3+}$

gir et uvanlig stort «Stokes'-shift», altså forskjell i bølgelengde mellom eksitasjonslyset og fluorescenslyset, nemlig fra ligandens absorbsjonstopp nær 360 nm til emisjonslinjen fra  $\text{Eu}^{3+}$  ved

613 nm. Stokes'-shiftets størrelse lar seg forstå som en sum av energitapene i de prosesser som starter i ligandens laveste eksitere singlettnivå og som via ligandens laveste triplett ender med eksitasjon av  $\text{Eu}^{3+}$ . Denne store avstand i bølgelengde mellom eksitasjon og emisjon er en fordel rent måleteknisk, bl.a. fordi fotoluminescens fra de fleste forurensninger vil ha noe kortere bølgelengde (altså mindre Stokes'-shift) enn europium-fluorescensen.

## Langlivet europiumfluorescens

Begrepet «delayed fluorescence» refererer til uvanlig langlivet fluorescens fra eksitere molekyler, og forekommer da som et tillegg til og ved samme bølgelengde som den vanlige «prompt fluorescence» med levetid nær  $10^{-8}$  sekund. Den langlivete fluorescens fra ioner som  $\text{Eu}^{3+}$  kommer ikke som noe slikt tillegg til en «prompt fluorescence». Uttrykket «delayed fluorescence» har derfor neppe noen berettigelse i en slik sammenheng. Lanthanidene har, til metaller å være, uvanlig lavliggende eksitere nivåer. Det henger sammen med de tomme plasser i de syv 4f-orbitaler i N-skallet. De laveste energioverganger skjer nettopp mellom disse. Men bare lanthanidene med atomnummer 62 - 66 er sterkt fluorescerende ( $\text{Sm}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$  og  $\text{Dy}^{3+}$ ) (5). De øvrige har tettliggende energinivåer mellom eksitasjonsnivået og grunntilstanden. Langs en slik energitrapp med lave trinn returnerer det eksitere ion meget raskt til grunntilstanden under strålingsløs avgivelse av en stor del av eksitasjonsenergien som varme (3).

Den lange halveringstiden for fluorescensen fra  $\text{Eu}^{3+}$  - storresesorden 500 mikrosekunder eller 0.5 millisekunder - må henge sammen med at 4f-orbitalene ligger slik til i forhold til hverandre at elektronoverganger mellom dem er lite sannsynlig. Dette passer nettopp med at den molare absorbans for  $\text{Eu}^{3+}$  i grunntilstanden er så lav at vanlig direkte eksitasjon av  $\text{Eu}^{3+}$  er lite effektiv. Spørsmålet er så hvorfor eksitert  $\text{Eu}^{3+}$  ikke påvirkes nevneverdig av quenchere innen fluor-

escensfotonet sendes ut. Grunnen antas å være at 4-f orbitalene i N skallet ligger forholdsvis dypt nede i ionet og således blir beskyttet av elektronene i de utenforliggende O- og P-skallene mot ytre påvirkninger. Lysemisjonen fra lanthanidionet i et fluorescerende chelat svekkes imidlertid på vanlig måte med økende temperatur. Hvis mekanismen hadde vært direkte quenching av f. eks. eksitert Eu<sup>3+</sup>, ville levetiden av fluoresansen gått ned tilsvarende. Så er imidlertid ikke tilfelle, og det tyder på at det meste av quenchingen skjer før eksitasjonsenergien har nådd frem til Eu<sup>3+</sup> (4).

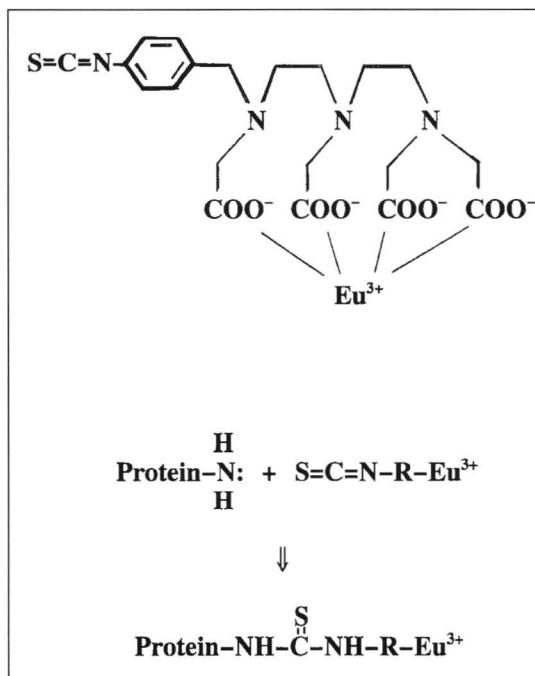
### Fluorescensmåling med tidsdiskriminering

Den lange halveringstiden for fluoresensen fra Eu<sup>3+</sup> og andre lanthanider utnyttes i DELFIA® fluorometret (1,2). Prinsippet for «time resolved fluorometry» er eksitasjon med kortvarige lysglimt (ca. et mikrosekund), hvoretter fluoresansen måles etter en forsinkelse på noen hundre mikrosekunder. «Prompt fluorescence» fra forurensninger er da for lengst klinget av. Spredt eksitasjonslys kan selvsagt heller ikke forstyrre en slik forsinket måling. Den feilkilden som blir tilbake, er (langlivet) fosforescens fra forurens-

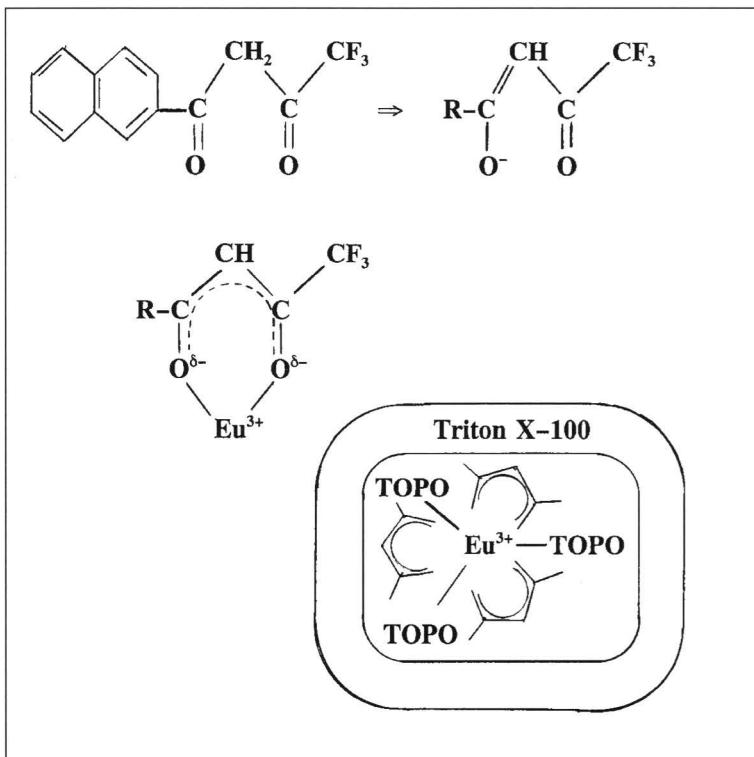
ninger i optiske komponenter og plastkyvetter. Den sensitivitet man kan oppnå er derfor først og fremst et spørsmål om renhet og kvalitet av de materialer som benyttes.

### Referanser

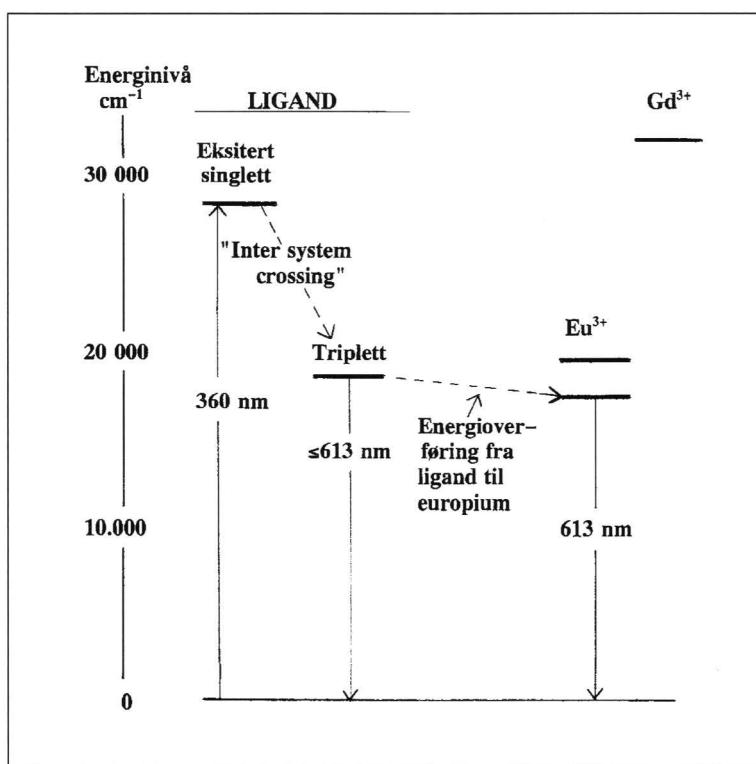
- Hemmilä I. Lanthanides as probes for time-resolved fluorometric immunoassays. Scand J Clin Lab Invest 1988; 48: 389-400.
- Ståhlberg T, Markela E, Mikola H, Mottram P, Hemmilä I. Europium and samarium in time-resolved fluoroimmuno-assays. International Laboratory 1994; 13: 14-8.
- Sinha APB. Fluorescence and Laser Action in Rare Earth Chelates. i Spectroscopy in Inorganic Chemistry, bind 2, ss 255-65. 1971.
- Weissman SI. Intramolekular Energy Transfer. The Fluorescence of Complexes of Europium. J Chem Phys 1942; 10: 214-7.
- Crosby GA, Whan RE, Alire RM. Intramolecular Energy Transfer in Rare Earth Chelates. Role of the Triplet State. J Chem Phys 1961; 34: 743-8.



Figur 1. Chelatet som brukes til å merke aminogrupper med europium (øverst). Liganden er N1-(P-isotiocyanatobenzyl)-dietylentriamin-N1,N2,N3,N3-tetraeddkjørsyre. Reaksjonen består i at det frie elektronpar som aminogruppen har i ulydlet form, reagerer nukleofilt med karbonatomet i isotiocyanatgruppen (nederst).



Figur 2. Sterkt fluorescerende europiumchelat med liganden  $\beta$ -naftoyltrifluorodiacetone. I negativt ladet (deprotonert) ligand inngår begge karbonylgruppene i keto-enoltautomeri (øverst). Derved dannes et planart system av delokaliserte orbitaler. De to øksygenatomene får negativ delladdning og danner koordinert kovalente bindinger til to orbitaler i  $\text{Eu}^{3+}$  (i midten). I alt er det ni ledige orbitaler i  $\text{Eu}^{3+}$ , og seks av disse fylles ved binding til tre molekyler av chelatoren. De tre øvrige  $\text{Eu}^{3+}$ -orbitaler danner i utgangspunktet bindinger til vann, men vannet erstattes helt eller delvis av TOPO (tri-n-oktylfosfin-oksid) og dette europiumkomplekset tas opp i miceller dannet av det ildadde detergens Triton X-100 (nederst til høyre).



Figur 3. Elektroniske energinivåer og overganger i chelat dannet av  $\text{Eu}^{3+}$  med liganden  $\beta$ -naftoyltrifluorodiacetone. Energinivå i forhold til grunntilstanden er angitt langs ordinaten i form av bølgelallet (bølgelengder per cm). Vertikale piler viser elektronoverganger under absorasjon eller emisjon av et foton. Stiplete piler markerer strålingsløse overganger mellom eksiterede elektroniske nivåer. Absorsjon av lys skjer i liganden (til venstre) ved ca. 360 nm, mens fluorescensen emitteres fra  $\text{Eu}^{3+}$  i ionets karakteristiske spektrallinje ved 613 nm (til høyre). Ligandens eget triplett-nivå er beregnet ut fra fosforescensbølgelengden som kommer til synne når  $\text{Eu}^{3+}$  erstattes med  $\text{Gd}^{3+}$ . Eksitasjons-nivået i  $\text{Gd}^{3+}$  (øverst til høyre) er så høyt at energioverføring fra eksitert ligand ikke er mulig.

# Validering av analysekvalitet, Del 1.

## Tester og riktighet

PÅL RUSTAD

Først Medisinsk Laboratorium, Søren Bulls vei 25, N-1051 Oslo  
(prustad@furst.no)

Denne artikkelen gir en kortfattet fremstilling av noen av de vesentligste elementene i en metodevalidering for et klinisk kjemisk laboratorium. Emnene er basert på en "Standard Prosedyre" for metodevalidering som gjelder for vårt laboratorium.

Det er her brukt betegnelsen «bruksstandard» (working standard [2]) for det mer vanlig brukte «kalibrator».

I et senere nummer av Klinisk Kjemi i Norden vil presisjon, måleområde og måleusikkerhet bli omtalt i en egen artikkel (Del 2).

Takk til Heidi Steensland som har kommet med nyttige innspill til utformingen av artikkelen.

### Validering/verifikasjon

Definisjon av validering [1]: *Bekrefteelse ved undersøkelse og fremskaffelse av objektive bevis, på at de spesielle krav for en spesifisert, antatt bruk er tilfredsstilt. (Objektive bevis: Informasjon som kan bevises sanne, basert på fakta fremstaket ved observasjoner, målinger, forsøk eller på andre måter).*

Hvis reagens/bruksstandard for påvisning av en komponent er innkjøpt, skal metodene være validert av produsent før metoden valideres i laboratoriet. Dokumentasjon skal være tilgjengelig. I laboratoriet kan det dermed være tilstrekkelig å gjennomføre en forenklet validering (verifikasjon) for å kontrollere de mange forhold, både på instrument- og reagenssiden som kan bidra til at målesystemet ikke virker optimalt. For validering som er vanskelige å utføre lokalt, f.eks av interferences, må man støle på de opplysninger produsenten gir. Hvis det ikke finnes opplysninger som anses nødvendige, må det kreves at produsentleverandør bidrar med informasjon i slike tilfeller.

### T-test

Den eneste hensikten med å gjennomføre en statistisk test er i grunnen å forvisse seg om at man ikke trekker sluttninger fra data som er utilstrekkelige. Det er viktig å skille mellom signifikant (tydelig) og viktig avvik. Man kan få en hvilken som helst reell forskjell til å bli signifikant med mange nok data, men hvor viktig forskjellen er kan bare vurderes fra kvalitetsmål og har ingenting med statistikk å gjøre.

Anta at det er gjort et forsøk hvor to middelverdier  $M_1$  og  $M_2$  er beregnet basert på hhv.  $n_1$  og  $n_2$  målinger med standard avvik hhv.  $s_1$  og  $s_2$ . Testen består i å finne ut om forskjellen mellom middelverdiene er tydelig (signifikant) forskjellig fra 0 (nullhypotesen,  $H_0$ ) mot en alternativ hypotese ( $H_1$ ), enten at det er signifikant forskjell ( $M_1 \neq M_2$ ), at  $M_1 > M_2$  eller  $M_1 < M_2$ .

Hvor tydelig, uttrykkes med signifikansnivået (p) som forteller hvor stor sannsynligheten er for at nullhypotesen forkastes når den er riktig (type 1 feil). Denne sannsynligheten bør være liten (alltid  $\leq 0.05$ ). Hvis det skal testes om det er signifikant forskjell må absoluttverdien av denne,  $|M_1 - M_2|$ , sammenlignes med standard avviket for forskjellen,  $\sqrt{(s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2)}$  ved å beregne forholdet mellom dem:  $|M_1 - M_2| / \sqrt{(s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2)}$ . Hvis forskjellen utgjør mange standard avvik, er det stor sannsynlighet for at nullhypotesen må forkastes, dvs den absolute forskjellen er reelt  $> 0$ . Hvis standard avvikene hadde vært beregnet med mange resultater ( $> 60$ ) kan man i stedet for t benytte z (f.eks gir  $p=0.05$  en z-verdi på 1.96 ( $z_{0.975}$ )), dvs hvis forholdet over er  $> 1.96$ , så er forskjellen signifikant på 5% nivå. Hvis forskjellen er beregnet med et mindre antall resultater, må den relevante t finnes i stedet. Med  $f=10$  (Bruker f for frihetsgrader i stedet for n) må man i stedet for

å bruke  $z_{0.975}=1.96$  bruke  $t_{10,0.025}=3.25$ . Grunnen til at  $t>z$ , er at usikkerheten i det beregnede standardavvik øker når antall måleresultater minker.

Det generelle uttrykket for signifikant forskjell på p nivå i forsøket skissert over, blir:

$$|M_1-M_2|/\sqrt{(s_1^2/n_1+s_2^2/n_2)}>t_{n_1+n_2-2,p/2} \text{ som blir } |M_1-M_2|\sqrt{(n/(s_1^2+s_2^2)}>t_{2n-2,p/2} \text{ når } n_1=n_2 \text{ (her forutsettes at } E(s_1)=E(s_2)=E(s) \text{ dvs. forventningen av } s_1 \text{ og } s_2 \text{ er den samme).}$$

Hvis den alternative hypotesen (H1) enten er at  $M_1>M_2$  eller  $M_1<M_2$  (ensidig test), vil uttrykket for signifikant forskjell bli  $|M_1-M_2|\sqrt{(n/(s_1^2+s_2^2)}>t_{2n-2,p} \text{ (p/2 over er erstattet med p).}$

Et 1-p konfidensintervall er et intervall rundt den målte middelverdi som (i gjennomsnitt ved mange gjentagelser av testen) med sannsynligheten 1-p inneholder den sanne verdi.

For eksempelet over er dette intervallet:  $M_1-M_2 \pm t_{n_1+n_2-2,p/2}\sqrt{(s_1^2/n_1+s_2^2/n_2)}$ .

Hvis forskjellen IKKE er signifikant på p nivå (0 er inneholdt i 1-p konfidensintervallet), men viktig (se «Analytiske mål» under), har man brukt for få data i forsøket.

### Hvordan man i et forsøk kan sørge for at en viktig feil blir signifikant?

Hvis G er et viktig forskjell, må man, i et forsøk for å finne ut om forskjellen er så stor, passe på at man har et tilstrekkelig stort datamateriale (n) slik at en så stor feil blir signifikant på et ønsket nivå (p). Flg. relasjon gjelder i dette tilfellet:

$$G>t_{n_1+n_2-2,p/2}\sqrt{(s_1^2/n_1+s_2^2/n_2)}. \text{ Hvis } n_1=n_2=n \text{ og } s_1=s_2=s, \text{ fås } n>2\times[t_{2n-2,p/2}\times s/G]^2.$$

### Eksempel

Man ønsker å teste om det er forskjell mellom to lot'er av bruksstandard ved å måle begge annen hver en i en serie med det samme antall av hver (n). Anta at innen serie variasjonen er ca. 2% (s), det tillates en forskjell på 3% (G), signifikansnivå velges til  $p=0.05$ . Da fås  $n>2\times[t_{2n-2,p/2}\times 0.02/0.03]^2$  som gir  $n=5$  dvs. 5 stk av hver bruksstandard vil være tilstrekkelig til at en feil på 3% skal bli signifikant på 5% nivå.

## Analytisk kvalitet

### Riktighet

Definisjon: Grad av overensstemmelse mellom gjennomsnittlig verdi fremskaffet fra en stor serie måleresultater og en sann verdi [2].

Kvantitativt uttrykkes riktighet ved bias eller systematisk feil. Som et mål for systematisk feil (B) når den analytiske variasjonskoeffisient  $CV_a$  er ubetydelig og total biologisk variasjon er  $CV_t$  ( $=\sqrt{(CV_w^2+CV_b^2)}$  der  $CV_w$  og  $CV_b$  er hhv. intra- og interindividuell biologisk variasjon), kan denne inndelingen være nyttig [3]:

Optimalt:  $B<0.125\times CV_t$ , ønskelig:  $B<0.250\times CV_t$ , minimum:  $B<0.375\times CV_t$ .

Hvis samme komponent måles på ulike instrumenter innen et laboratorium, foreslås flg. kriterium for akseptabel forskjell [3]:  $B<CV_w/3$ .

Definisjon av sporbarhet: Egenskap for et måleresultat eller verdi for en standard som gjør at den kan relateres til angitte referanser, vanligvis nasjonale eller internasjonale standarder gjennom en ubrott kjede av sammenligninger, alle med angitt usikkerhet [1].

Legg merke til at sporbarhet er etablert hvis «måleresultatet kan relateres til angitte referanser», det er altså ikke nødvendig å ha korrigert en evt. systematisk feil for at måleresultatet skal være sporbart. Ved usikkerhetsberegninger for måleresultatet forutsettes imidlertid at alle kjente systematiske feil er korrigert (se «Standard/eks- pandert usikkerhet» i neste artikkelen).

### Test ved bruk av sertifisert referanse materiale

Definisjon: Referanse materiale: Et materiale eller stoff hvor en eller flere egenskaper er tilstrekkelig godt kjent til å kunne brukes for kalibrering av utstyr, vurdering av en målemetode eller for å bestemme verdier på materialer [1].

I korthet betyr «sertifisert» at verdiene for referanse materialet skal være funnet ved teknisk gyldig målemetode med angitt sporbarhet og usikkerhet.

Eksempel: Anskaff et sertifisert referanse materiale med oppgitt verdi (OV) og mål konsentrasjonen på en slik måte at usikkerheten i resultatet er tilstrekkelig lav. Mål prøven i N (f.eks. 10) replikater i ulike serier. Beregn middelverdi (M) og standard avvik (s) for de N målingene. For-

skjellen mellom oppgitt verdi og den målte verdi,  $D=M-OV$ , er et uttrykk for den systematiske feil for metoden ved denne konsentrasjonen med standard usikkerhet  $uD=\sqrt{(uOV^2+s^2/N)}$  der  $uOV$  er angitt/beregnet standard usikkerhet for  $OV$  (som skal være oppgitt for et sertifisert referanse-materiale). Forskjellen er signifikant hvis  $|M-OV|/\sqrt{(uOV^2+s^2/n)} > t_{n-1,p/2}$ .

**Test mot referanse-metode eller annen metode**  
En meget vanlig og god metode for å teste overensstemmelse med annen metode, er å velge ut et antall prøver jevnt fordelt i hele måleområdet, måle dem med begge metoder, plotte dataene i et xy-diagram med verdier for referanse-metode på x-akse og den andre metodens verdier på y-aksen (eller differansen mellom dem, da kalles det et differanseplott).

Hvis antall prøver som måles på begge metoder er større enn ca 5, kan man bruke regresjonsmetoder for å beregne parametre for systematiske (helning og skjæringspunkt) og tilfeldige forskjeller (variasjon rundt regresjonslinjen i form av for eksempel  $sy/x$ ). Det finnes mange typer regresjonsmetoder, alle med sine fordeler og ulemper. De viktigste er:

**Standard minste kvadraters metode:** Beregner regresjonslinjen slik at summen av de kvadrerte avvikene (i y-retning) fra regresjonslinjen er minimert. Antar normalfordelte og konsentrasjonsavhengige avvik og usikkerhet bare i y-verdier. Finnes tilgjengelig i Excel regneark.

**Veit minste kvadraters metode:** Som over, men usikkerhet varierer med konsentrasjon. I prinsippet kan man selv angi usikkerheten i hele måleområdet, men det vanlige er å anta konstant variasjonskoeffisient.

**Demings metode:** Antar usikkerhet både i x- og y-verdier (man kan også bruke veit Demings metode).

**Passing og Bablocks metode:** Prinsippet er at man finner regresjonslinjens helning ved å beregne median av alle mulige kombinasjoner av linjer mellom to og to punkter. Skjæringspunktet med

y-aksen finnes ved å legge linjer gjennom alle punkter med helning som funnet foran og beregne medianen av alle skjæringspunktene med y-aksen. Fordelen med denne metoden er at punkter som avviker mye fra resten får liten innvirkning på resultatet. Metoden er tilgjengelig i for eksempel statistikkprogrammet Analyse-It (<http://www.analyse-it.com/info/genstat.htm>).

Av disse 4 metodene er de tre første såkalte parametriske metoder fordi teorien forutsetter normalfordelte avvik fra regresjonslinje, mens den siste (Passing/Bablock) ikke forutsetter dette og derfor kalles en uparametrisk metode. I de fleste sammenhenger anbefales enten (veit) Deming eller Passing og Bablocks metode.

Mye viktig informasjon kan hentes fra et slikt plott f.eks.: Særlig avvikende punkter kan tyde på interferenser eller molekulære isoformer, ikke lineær sammenheng tyder på problemer med standardkurven for minst en av metodene, skjæringspunkt med y-aksen forskjellig fra 0-prøve kan tyde på matriksproblem for blind eller en konstant interferens, avvik for helning kan tyde på gal verdi på minst en av bruksstandardene, stor spredning rundt regresjonslinje (men god presisjon for begge metodene), kan bety at komponentene som måles i metodene kan være noe forskjellige osv.

Man bør vurdere om sammenhengen er lineær, evt. om helning og skjæringspunkt er signifikant forskjellige fra ideelle verdier (1 og 0). Se for øvrig [4] for nødvendig antall prøver for at spesifiserte krav (forskjeller) skal bli signifikante ved bruk av ulike regresjonsmetoder.

### **Testing ved tilsetting av ren komponent til prøve («spiking»)**

Hvis ren komponent er tilgjengelig, kan denne tilsettes aktuell matriks, måle prøve med og uten tilsett komponent, og finne hvor stor mengde av det tilsatte som «gjenfinnes» (recovery) ved analyse. Finner man igjen 100% av tilsett mengde, er dette en god indikator på at man ikke har systematiske feil for analysen, men konstante feil (som ikke varierer med konsentrasjonen) kan ikke påvises med et slikt forsøk.

**Eksempel:** Del en prøve (helst lav konsentrasjon) i to og tilsett kjent mengde (T) komponent til en

av dem. Prøve med og uten tilsatt komponent analyseres 5 ganger innen serie, og test utføres på differansen mellom middelverdiene. T-test for forskjell mellom middelverdier benyttes. Man tester om forskjellen mellom middelverdiene med (Ma) og uten (Mo) tilsatt komponent er signifikant ( $p=0.05$ ) forskjellig fra tilsatt mengde:

$$|Ma-Mo-T|/s\sqrt{(2/n)} > t_{2n-2,0.025} \text{ der } n=5 \text{ og } t_{8,0.025}=2.306. \text{ I dette tilfellet er forskjellen signifikant når forskjellen er } >1.46s. \text{ Man kan beregne \% gjenfinning (recovery) etter formelen } 100x(Ma-Mo)/T. 100\% \text{ er ideelt. For at gjenfinning skal være signifikant forskjellig fra 100\% på p nivå, må gjenfinning ligge i intervallet:}$$

$100\% \pm t_{2n-2,0.025} \times s\sqrt{(2/n)}/T$  (bare en omforming av formelen for konfidensintervall) eller i tilfellet over:  $100 \pm 146s/T$ . Hvis innen serie %CV er 1.0%, vil en gjenfinning mellom 98.5 og 101.5% ikke være forskjellig fra 100% på 5% (signifikans)nivå.

## Linearitet

Det kan være et problem å få testet hele måleområdet ved å sammenligne reelle prøver med referansemetode. Ved å velge en høy og en lav prøve, lage fortynninger ved å blande disse og måle dem, vil man på en enkel måte kunne få et klart bilde av lineariteten for analysen.

Eksempel: Velg en lav og en høy prøve, fortynn disse med hverandre til f.eks 5 konsentrasjoner jevnlig fordelt i måleområdet og mål disse i en serie. Plott resultatene og vurder lineariteten (f.eks. ved regresjonsanalyse - her testes ikke om dataene er lineære, dette gjøres ved visuell inspeksjon).

## Interferenser

### Matriks

Definisjon: Alle komponentene i en prøve, unntatt komponenten.

Der skal angis hvilke matrikser (prøvetyper) som er aktuelle for metoden. Det bør enten sannsynliggjøres at de aktuelle matrikser er av liten betydning for analyseresultatet, eller utføres forsøk for å finne det ut.

## Interferens (spesifisitet)

Definisjon: Systematisk feil som følge av at komponenter i prøven andre enn komponenten påvirker analyseresultatet.

Data om interferens hentes hovedsakelig fra reagensprodusentens valideringsdata, men kan være aktuelt å utføre ved laboratoriet i spesielle tilfeller.

Eksempel: Tilsett kjent mengde interferent til en prøve. Prøve med og uten interferent analyseres 5 ganger innen serie, og test utføres på differansen mellom middelverdiene. T-test for forskjell mellom middelverdier benyttes. Man tester om forskjellen mellom middelverdiene med (Mi) og uten (Mo) interferent er signifikant ( $p=0.05$ ) forskjellig fra 0:  $|Mi-Mo|/s\sqrt{(2/n)} > t_{2-2,0.025}$  der  $n=5$  og  $t_{8,0.025}=2.306$ . I dette tilfellet er forskjellen signifikant når forskjellen er  $>1.46s$ . Man kan beregne gjenfinning etter formelen  $100xMi/Mo$ . 100% er ideelt.

Intervallet i % for IKKE signifikant forskjell fra 100 er:  $100 \pm 146s/Mo$ .

Man bør angi hva som anses som viktige forskjeller.

Man bør angi eller henvise til dokumentasjon som omhandler interferenser og viser deres innflytelse på analyseresultatet.

## Holdbarhet

Holdbarhet er ikke direkte relatert til måleprosesen, men tas med her.

Holdbarhetstest 1 (enkel): Hvis prøvene kan oppbevares under betingelser hvor man vet de er holdbare (f.eks. frosset), kan n prøver (f.eks. 5) hver deles i to, en del oppbevares slik at den er holdbar (0-prøven) og en del oppbevares i det tidsrom og under de betingelser som skal testes ut (test-prøven). På analysedagen måles 0-prøvene og test-prøvene sammen i en serie. Beregn gjennomsnittlig forskjell mellom testprøvene og 0-prøvene: M-Mo. Hvis innen serie variasjon er s (hentes fra annen kilde enn fra selve forsøket), vil forskjellen være signifikant på p nivå hvis  $|M-Mo|/s\sqrt{(2/n)} > z_{1-p/2}$  (bruker z i stedet for t fordi s er hentet fra annen kilde og har antatt sikker verdi, dvs n er stor).

Holdbarhetstest 2: Man kan benytte buksemetoden slik den er beskrevet i [5].

Man bør ha gjort seg opp en mening om hvilken endring som er viktig (se «Analytiske mål») og beregne nødvendig antall prøver i forsøket.

Holdbarhetsdata kan hentes fra litteraturen. I tilfeller der slike data er ufullstendige, eller ikke relevante, skal holdbarhet testes.

## Litteratur

1. Kvalitetsledelse og kvalitetssikring. Terminologi. NS ISO 8402 2. utgave oktober 1994.
2. VIM: «International vocabulary of basic and general terms in metrology», 1993, (BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML).
3. General strategies to set quality specifications for reliability performance characteristics. C.G. Fraser. Scand J Clin Lab Invest, Vol. 59, No. 7, Nov. 99.
4. Kristian Linnet. Necessary Sample Size for Method Comparison Studies Based on Regression Analysis. Clin Chem 45:6, 882-894 (1999).
5. "Buksemетод". Sample stability: A suggested definition and Method of determination. Thiers et. al. Clin. Chem. 22/2, 176-83 (1976).
6. Statistiske vurderinger ved endring av analysemetode. Lars Mørkrid. Klinisk Kemi i Norden, nr 2, vol 10, 1998

# SJCLI i 2000

TOR-ARNE HAGVE, GAUT GADEHOLT, MARIT THORESEN

Vi har de siste årene vært opptatt av å informere om driften av SJCLI, hovedsakelig i Klinisk Kjemi i Norden, slik at alle kolleger har mulighet til å påvirke den faglige og redaksjonelle utvikling av tidsskriftet. Dette er rapporten for 2000.

## Endringer i redaksjonen

Redaksjonen i SJCLI er organisert i en hovedredaksjon og en fagredaktørgruppe. Hovedredaksjonen består av hovedredaktør, redaksjonssekretær og sekretær, og har i alle år vært lokalisert i Oslo. Fagredaktørene er valgt av de nasjonale foreninger for klinisk kjemi.

Ved årskiftet overtok Tor-Arne Hagve funksjonen som hovedredaktør etter Oddvar Stokke, Gaut Gadeholt er ny redaksjonssekretær, og Marit Thoresen fortsetter som sekretær. Samtidig overtok Anders Kallner som svensk fagredaktør etter Peter Nilsson-Ehle. Peter skal ha stor takk for sin innsats som fagredaktør gjennom mange år. Anders er svært velkommen i redaksjonen.



## Tyve år som redaktør

Oddvar Stokke har i over tyve år vært hovedredaktør i SJCLI. Med sine 4-5 år som redaksjonssekretær har han vært sentral i driften av SJCLI i halvparten av tiden tidsskriftet har eksistert. Det er ikke mange andre som har så mye erfaring og kompetanse i praktisk organisering av redaksjonsarbeid, og innen fagområdet tidsskriftologi som Oddvar Stokke. I forbindelse med banketten på Nordisk kongress i Bergen fikk han velfortjent takk og hyllest for lang og stor innsats for SJCLI. Bildet som er trykket her er av portrettet som ble malt til hans 60-årsdag etter initiativ fra, og finansiert av, hans nærmeste kolleger. Maleriet ble gitt som gave til Institutt for Klinisk Biokemi, Rikshospitalet, hvor det nå henger.

## Manuskripttilgangen har stabilisert seg

I løpet av siste ti års periode har vi en klar reduksjon i antall spontant innsendte manuskripter mottatt til vurdering – fra 184 i 1990 til estimert 128 i 2000. I samme periode har antallet nordiske manuskripter avtatt fra 112 til estimerte 70. Det er mager trøst at vi deler dette problemet med de fleste andre små tidsskrift. Det er påfallende at reduksjonen i manuskripter til SJCLI ikke er kompensert av økning av nordiske manuskripter til andre tidsskrift innen fagområdet klinisk kjemi (1). Kanskje er det slik at forskingsaktiviteten totalt sett er redusert i de nordiske land i løpet av de siste år? I lengden vil SJCLIs eksistens være avhengig av at de nordiske miljøene bruker det aktivt som sin hovedkanal for publisering av relevante forskningsresultater av høy kvalitet. SJCLI indekseres i de vanlige indeksene; abstract er tilgjengelig online, og abonnenter har tilgang til tidsskriftet i fulltekst (<http://www.ingenta.com/journals/browse/scup/325>). SJCLI er derfor et fullverdig medium for publisering av vitenskapelige eller rutineorienterte artikler.

## Spesialnummer, doktorgrader og doktorgradssammendrag

Et av våre virkemidler for å holde tidsskriftet oppe trass i reduksjonen i stofftilfang er å publisere temahefter: i gjennomsnitt ett temahefte per år. Et temahefte må ikke forveksles med et

supplementheftet. Temaheftet omfatter originalartikler eller inviterte oversiktsartikler innen ett emneområde. Artiklene har gjennomgått full faglig og redaksjonell behandling på vanlig måte. SJCLI har til nå publisert ett temahefte som har blitt godt mottatt og er oversatt til spansk. En russisk utgave er under forberedelse. Tidlig i 2001 kommer nok et temahefte, denne gangen om porfyrier, redigert av Axel Brock. Utgivelse av spesialhefter krever atskillig tid, og vi oppfordrer alle kolleger til å komme med forslag til redaksjonen om mulige emner for spesialhefter for 2002 og senere.

Vi tilbyr nå også muligheten til å publisere hele doktorgradsarbeider som supplementsbind i SJCLI. Prisen for trykking og distribusjon er anslagsvis 45000 NOK, avhengig av sidetall. Med denne form for publisering får arbeidet en sirkulasjon og leserkrets som går langt ut over det vanlige for doktorgradsarbeider. Dette kommer i tillegg til trykking av sammendrag av doktorgradsarbeider (Review of a Scandinavian Thesis) i ordinære hefter. Sammendraget bør ikke være mer en 10 trykte sider. Disse blir, i motsetning til andre artikler, honorert (p.t. med NOK 5000).

## Nytt forlag og Internett

Universitetsforlaget har skiftet eiere, og tidskriftdelen er blitt overtatt av britiske Taylor & Francis. Det finnes SJCLI-stoff på Internett, men informasjonen er ikke oppdatert i skrivende øyeblikk. Foreløpig har bare betalende abonnenter tilgang til fulltekstversjonen på Internett. Det finnes også verdifulle råd og veileddninger om manuskriptutføring på nettet. SJCLI har i mange år praktisert Vancouver-reglene og henvis til internasjonale nomenklatur-regler. Disse er nå å finne på Internett og utførlig informasjon om dette finnes på tredje omslagsside i alle nummere av SJCLI.

## Referanse

1. Hagve TA, Stokke O. Femti år med SJCLI. Klinisk Kjemi i Norden 1999; 1-2: 22-25

# Molecular Medicine 2002

XXVIII Nordic Congress in Clinical Chemistry and  
XXXV Nordic Conference on Coagulation



INGUNN TORSTEINSDÓTTIR

Vi inom den isländska föreningen för klinisk kemi har påbörjat förberedelserna inför nästa Nordiska Kongress i Klinisk Kemi som kommer att äga rum 10 – 13 augusti, 2002 i Reykjavik. Kongresslokalerna är i Borgarleikhúsid, där det finns fina föreläsningsalar och även fina lokaler för utställningen. Vi är bara drygt 280 000 invånare på Island, vilket innebär att vi inte är så många medlemmar i den isländska föreningen för klinisk kemi. De flesta av oss kommer därför att vara involverade i förberedelsearbetet. Denna kongress blir den tredje på Island. Tidigare kongresser var åren 1981 och 1992. Jag vågar säga att båda dessa evenemang blev mycket lyckade. Nu är erfarenheten från dessa tidigare möten mycket viktiga för oss inför nästa kongress. Det är mycket som behöver planeras inför en kongress som denna. Det sociala och det vetenskapliga programmet behöver tänkas på och planeras och vi har stora ambitioner att båda dessa delar skall bli lyckade.

I Reykjavik hålls för första gången den Nordiska Kongressen i Koagulation parallellt med Nordiska Kongressen i Klinisk Kemi. Vi hoppas att detta innebär en intressantare kongress



Hraunfossar i efterårsfarver.  
Foto: Leifur Franzson

för deltagarna med bredare utbud av föreläsningar och seminarier. I Skandinavien är dessa två speciliter starkt knutna till varandra och många av deltagarna är säkert intresserade av föreläsningar inom båge disciplinerna.

Reykjavik är en av årets kulturhuvudstäder i Europa. Detta innebär att utbudet av kulturella evenemang aldrig har varit större. Ett stort antal teaterstycken, musikevenemang och konstutställningar pågår alltid i stan. Reykjavik är också känd för sitt livliga nöjesliv. Men Island är inte bara Reykjavik utan har mycket annat att erbjuda med vida vyer och en natur som garanterat är helt annorlunda mot övriga Norden. Vad sägs om en resa bland varma källor, glaciärer, lavafält, svart sand och kuster med branta klippor och långsträckta sandstränder. Vad sägs om att bada i de varma källorna, rida islandshäst eller vandra med ryggsäck i den isländska naturen. Överväg att förlänga resan på Island före eller efter kongressen och upptäck Island och den isländska naturen som är så långt borta från övriga Norden, men ändå så nära.

Island har ofta kallats sagornas ö. Anledningen till detta är alla de skatter som vi äger i vår litteratur och de kända isländska sagorna. I dessa beskrivs bl a asagudarna och deras liv samt de norska kungarnas historia. Bland de mest kända av dessa litterära skatter är Eddan och Hávamál (den Höges sång).

Vits er þörf  
þeim er víða ratar;  
dælt er heima hvað.  
Að augabragði verður,  
sá er ekki kann  
og með snotrum situr.

Välkomna till  
Island 2002.

I svensk översättning  
lyder detta:  
Vett behöver,  
den som vida färdas;  
lätt är hemma vadhelst.  
Mång ögonkast får,  
den som intet förstår  
och sitter med kloka tillsammans.

(Översättning Erik Brate)

# Bokanmeldelse

Ansvarlig: Ingunn Torsteinsdottir, fax +354 560 18 10, E-post [ingunnth@vsp.is](mailto:ingunnth@vsp.is)

## Laurell deler sine kunnskaper om plasmaproteinelektroforeser med oss

Bjørn Christophersen, Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, Oslo.  
(bjørn.christophersen@rikshospitalet.no)

Carl-Bertil Laurell.

*Elektroforesebilder och dominerande plasmaproteiners koncentration vid olika typer av sjukdomar. A. Typfall.* Institutionen för klinisk kemi, Universitetssjukhuset Malmö Allmänna Sjukhus. Malmö 1999. 94 sider.

Boken presenterer proteinelektroforesemönstere av høy kvalitet med bruk av plasma fra pasienter med en lang rekke sykdomstilstander. Resultatet av kvantitativ bestemmelse av de viktigste plasmaproteintyper og kommentarer og tolkninger av de enkelte elektroforesemönstrene gis samtidig.

Det er meget nyttig at Carl-Bertil Laurell på denne måte har gjort sin kunnskap tilgjengelig for en større leserkrets.

Ikke alle vil i samme grad være innstilt på å utnytte all den diagnostiske informasjon som finnes i elektroforesemönstrene for eksempel ved inflammasjonstilstander og få vil være kompetente til å gjøre det fullt ut. Boken gir imidlertid nyttig informasjon for kolleger som arbeider med tolkning av plasmaproteinelektroforese og er ikke minst verdifull ved opplæring av yngre kolleger i slik tolkning.

## Ny spesiell bok om hemoglobinometri, oximetri og cooximetri

Johan Kofstad  
Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, 0027 Oslo. ([johan.kofstad@rikshospitalet.no](mailto:johan.kofstad@rikshospitalet.no))

Begrepet oximetri brukes i dag vanligvis om måling av oksygenmetningen av hemoglobin,

Cooksimetri brukes om mangebølgelengde hemoglobin-fotometri for bestemmelse av spesifiserte hemoglobinderivater som HHb (deoksihemoglobin), O<sub>2</sub>Hb, COHb, MetHb og flere.

Bokens tittel er:

**“Visible and near infrared absorption spectra of human and animal hemoglobin.”**

Forfattere er W.G. Zilstra, A.Buursma og O.W. van Assendelft. Boken utgis på VSP forlag, Zeist, Holland, koster 124 US\$ og er på 368 sider (496 referanser). Hovedpersonen bak boken er prof. Zilstra som ble ferdig lege i 1956, ble utnevnt til professor i fysiologi i 1960 i Groningen og har viet mye av sitt liv til studiet av hemoglobin og hemoglobinderivater. Zilstra har spilt en sentral rolle i arbeidet i IFCC's Expert panel for pH og blodgasser siden 1978.

Boken er delt i to deler: Første del omfatter absorpsjonsspektra og absorpsjonsdata innen bølgelengdeområdet 480 – 1000 nm for hovedderivater av humant HbA og HbF samt Hb fra ku, hund, hest, gris, rotte og sau.

Annen del omfatter prinsipper og utvikling i historisk perspektiv av hovedmetodene for måling av hemoglobin og to-, tre- og mangekomponent analyse av hemoglobinderivater og oksygenmetning, samt hemoglobinetts oksygenkapasitet og oksygenaffinitet (p50).

### Konklusjon:

Dette er en spesiell bok som vil bli en referanse- og oppslagsbok i årene fremover innen feltene hemoglobinometri, oksimetri og cooximetri. Boken vil være nyttig både i vitenskapelig øye- med og i klinisk praksis.

# *DSKK skifter navn til*

## Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

PALLE WANG

På selskabets generalforsamling i foråret 2000 fremlagde Dansk Selskab for Klinisk Kemis bestyrelse forslag til nye love, som blev sendt ud til afstemning blandt selskabets medlemmer. Blandt de vigtige ændringer i lovene var et forslag om at ændre selskabets navn til Dansk Selskab for Klinisk Biokemi.

Der blev afgivet 115 stemmer hvoraf 100

stemte ja og 15 nej, dvs at 87% af de afgivne stemmer var for de nye love.

Selskabet har nu fået et navn, der svarer til specialets faglige indhold. Speciallægebetegnelsen og de fleste afdelingers navne er forlængst ændret, ligesom betegnelsen for faget i undervisningssammenhæng på alle niveauer også er ændret til klinisk biokemi.

## Styret i Norsk Selskap for Klinisk kjemi og Klinisk Fysiologi

Formann	Lars Eikvar	Klinisk kjemisk avdeling Ullevål sykehus 0407 Oslo	Dir. innvalg 22 11 96 42 Sentralbord 22 11 87 90 Faks 22 11 81 89	lars.eikvar@labmed.uio.no
Nestformann	Bjørn Bolann	Klinisk kjemisk avdeling Haukeland sykehus 5021 Bergen	Dir. innvalg 55 97 31 33 Faks 55 97 31 15	bbol@haukeland.no
Kasserer	Sissel Strand	Dr. Fürsts Medisinske Laboratorium Søren Bulls vei 25 1051 Oslo	Dir innvalg 22 90 95 42 Sentralbord 22 09 95 00 Faks 22 90 96 06	sstrand@furst.no
Kursansvarlig	Gaut Gadeholt	Klinisk kjemisk avdeling Rikshospitalet 0027 Oslo	Direkte innvalg 23071062 Sentralbord 23070000 Faks 23071080	gaut.gadeholt@labmed.uio.no
Sekretær	Jens P. Berg	Sentrallaboratoriet Aker sykehus 0514 Oslo	Dir. innvalg 22 89 43 58 Sentralbord 22 89 44 42 Faks 22 15 87 96	j.p.berg@ioks.uio.no



*Styret i Norsk Selskap  
for Klinisk Kjemi og  
Klinisk Fysiologi.  
Fra venstre:  
Bjørn Bolann,  
Gaut Gadeholt, Lars  
Eikvar, Sissel Strand,  
Jens Petter Berg.*

# Mötekalender

**Ansvarlig: Ilkka Penttilä, Kuopio, Finland, fax: +358,17,173200,  
E-post: [ilkka.penttila@uku.fi](mailto:ilkka.penttila@uku.fi)**

## Mötens i Danmark

03.05. - 06.05.2001

The Seventh Annual Scandinavian Atherosclerosis Conference, an International Meeting, Krogerup Højskole, Hombæk, Copenhagen.

Information: Eva Hurt-Camejo, fax: +46,31,823762,

E-mail: [eva.hurt@wlab.wall.gu.se](mailto:eva.hurt@wlab.wall.gu.se)

## Mötens i Finland

10.1.-13.1.2001

Vetenkapsdagarna: Vetenskapen och livet, Porthania-byggnad, Helsingfors universitet, Helsingfors.

Information: E-mail: [jan.rydman@tsv.fi](mailto:jan.rydman@tsv.fi), <http://www.tsv.fi>

08.02.-09.02.2001 Labquality Days (Finnish),

Marina Congress Center, Helsingfors och

09.02.-10.02.2001 Labquality Days (English), Quality Management – Step by Step Further, Marina Congress Center, Helsingfors.

Information:

E-mail: [aino.siukola@labquality.fi](mailto:aino.siukola@labquality.fi), <http://www.labquality.fi>

13.3. – 16.3. 2001

Vårdmötet av Föreningen för klinisk kemi i Finland med Underavdelningen av kliniska kemister i Finlands Läkarförbund och med Avdelning av sjukhuskemister i Kemiska Sällskapet i Finland, Fiskartorpet, Helsingfors.

Information: Sjukhuskemist Jaana Toivanen,

E-mail: [jaana.toivanen@lpshp.fi](mailto:jaana.toivanen@lpshp.fi)

7.6. – 8.2.6. 2001

XVI Helsinki University Congress of Drug Rereach, Helsingfors

Information: [raimo.tuominen@helsinki.fi](mailto:raimo.tuominen@helsinki.fi),

<http://www.biocenter.helsinki.fi/drugres>

## Mötens i Island

10.8. – 13.8.2002

Clinical Biochemistry and Molecular Medicine 2000, The XXVIII Nordic Congress in Clinical Chemistry, Reykjavik, Island.

Information: Sekreriariat Iceland Incentives Inc., Hamraborg 1-3, IS-200 Kopavogur, E-mail: [mail@iii.is](mailto:mail@iii.is)

## Mötens i Norge

4.2.-8.2. 2001

European Winter Conference on Plasma Spectrochemistry, Lillehammer; Plasma 2001, NIOH, tel: +47,23195320, fax: +47,23195206, E-mail: [yngvar.thomassen@stami.no](mailto:yngvar.thomassen@stami.no)

2.2-4.2 2001

Etterutdanningskurs i klinisk kjemi nr. 38.

Soria Moria konferansesenter, Oslo.

Mer informasjon hos Berit Woldseth, +47-23071059,

E-mail: [berit.woldseth@rikshospitalet.no](mailto:berit.woldseth@rikshospitalet.no)

11.9-13.9 2001

Lab 01. Konferanser og utstilling. Kontaktperson:

Tor-Arne Hagve,

E-mail: [tor-arne.hagve@rikshospitalet.no](mailto:tor-arne.hagve@rikshospitalet.no)

## Mötens i Sverige

26. 1. – 27. 1. 2001

Lower Limb Ischaemia, Beginning Basic Science into Clinical Practice, Stockholm City Conference Centre, Stockholm

Information:

Email: [eric.wahlberg@kirurgi.ki.se](mailto:eric.wahlberg@kirurgi.ki.se) / [ulf.hedin@kirurgi.ki.se](mailto:ulf.hedin@kirurgi.ki.se), <http://www.congrex.com/vascular2001>

23.3. – 25.3.2001

Äremötet 2001: Utbildningsdagar för personal inom klinisk kemi.

Information: Avdelningschef Ingeborg Berghult, Avdelningen för klinisk kemi, Östersunds sjukhus, 83183 Östersund, fax: +46,63,153235, E-mail: [ingeborg.berghult@ill.se](mailto:ingeborg.berghult@ill.se)

16.5. - 18. 5. 2001

Svensk förening i klinisk kemi: Vårmöte i klinisk kemi, Karlstad

Information: Gunilla Andersson och Lennart Nordström, Avdelningen för klinisk kemi, Centralsjukhuset, 651 85 Karlstad, E-mail: [lennart.nordstrom@liv.se](mailto:lennart.nordstrom@liv.se)

18.6. - 21.6. 2001

International Conference on Telemedicine 2001, Centre for Telemedicine, Uppsala, Sweden.

Information: fax: +46,18,673530,

E-mail: [telemedicine2001@slu.se](mailto:telemedicine2001@slu.se)

22.7. - 27.7 2001

11th International Congress of Immunology, Stockholm

Information: Scandinavian Society for Immunology, fax: +46,854651599, <http://www.ici2001.org>

1.9.-5.9. 2001

23rd Congress of the European Society of Cardiology, Stockholm, Sweden.

Information: fax: +33,492947601,

E-mail: [webmaster@escardio.org](mailto:webmaster@escardio.org), <http://www.escardio.org/>

September 2002 (dates to be confirmed)

27th Meeting of the European Thyroid Association, Göteborg.

Information: Dr. Ernst Nyström,

E-mail: [euro-thyroid-assoc@cf.ac.uk](mailto:euro-thyroid-assoc@cf.ac.uk)

# AutoDELFIA™ arbetar även när resten av labbet vilar

Dagens laboratorium kräver precision, tillförlitliga resultat och driftsäkerhet av ett automatiserat immunoassay-system.

**AutoDELFIA™ är optimerat med avseende på:** kvalitet på resultat, kostnadseffektivitet, enkelhet att använda och produktivitet.



## Några egenskaper hos AutoDELFIA™

- Kräver ingen passning efter laddning av dagens prov – minimalt manuellt arbete
- Inga kompromisser med kemin
- Flera analyter per patientrör
- Väl beprövad datakommunikation

### PerkinElmer Life Sciences

#### Danmark

Wallac Danmark  
Gydevang 30  
DK-3450 Allerød  
Tel: +45 481 69000  
Fax: +45 481 46000

#### Finland

Wallac Finland Oy  
Box 10  
SF-20 101 Turku  
Tel: +358 2 267 8111  
Fax: +358 2 267 8305

#### Norge

Wallac Norge AS  
Gjerdumsvei 12  
N-0486 Oslo 4  
Tel: +47 22 587 550  
Fax: +47 22 587 560

#### Sverige

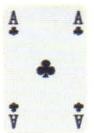
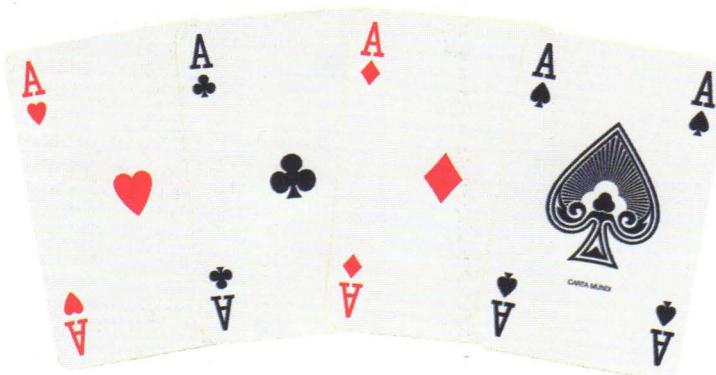
Wallac Sverige  
Oxfordhuset  
SE-194 81 Upplands Väsby  
Tel: +46 8 590 797 00  
Fax: +46 8 590 797 10



**PerkinElmer**  
life sciences.<sup>TM</sup>

# KONTROLLSERA

Din daglige presisjonskontroll:  
Med 4 Ess på hånden har du  
alle muligheter!



**Autonorm™**  
Animalsk matrix  
Frysetørret  
3 nivåer  
6 x 10 ml



**Autonorm™ Human**  
Human matrix  
Frysetørret  
2 nivåer  
6 x 10 ml



**Autonorm™ Liquid**  
Animalsk matrix  
Flytende  
2 nivåer  
10 x 8 ml



**Autonorm™ Human Liquid**  
Human matrix  
Flytende  
2 nivåer (m/CRP)  
10 x 8 ml

Uansett hvilke behov eller ønsker du har, vil Autonom™ dekke dem

**DISTRIBUSJON:**

Sverige:	Medinor AB	Tel.: +46 8 544 812 00
Finland:	OY Medinor Finland AB	Tel.: +358 9 5123 550
Danmark:	Medinor AS	Tel.: +45 4677 1111
Island:	Pharmaco	Tel.: +354 5658 111
Norge:	Sero AS Medinor ASA (Primærhelsetjenesten)	Tel.: +47 66846560 Tel.: +47 22 076500



# Redaksjonskomiteen for Klinisk Kjemi i Norden:

Hovedredaktør: Tor-Arne Hagve

NFKK	Professor Ebba Nexø Klin. Biokem. Afd. KH Nørregade 44 DK-8000 Århus C Telefon: +45 8949 3083 Telefax: +45 8949 3060 E-post: <a href="mailto:ene@post9.tele.dk">ene@post9.tele.dk</a>	Norge	Overlege Tor-Arne Hagve Klinisk-kjemisk avdeling Rikshospitalet N-0027 Oslo Telefon: +47 23071071 Telefaks: +47 23071080 E-post: <a href="mailto:tor-arne.hagve@rikshospitalet.no">tor-arne.hagve@rikshospitalet.no</a>
Danmark	Overlæge Palle Wang Afdeling KKA Odense universitetshospital DK 5000-Odense C Telefon: +45 65411683 Telefaks: +45 65411911 E-post: <a href="mailto:palle.wang@ouh.fyns-amt.dk">palle.wang@ouh.fyns-amt.dk</a>	Sverige	Anders Larsson Avdelningen för klinisk kemi Akademiska sjukhuset S-751 85 Uppsala Telefon: +4618663000 Telefaks: +4618552562 E-post: <a href="mailto:anders.larsson@klinkem.uas.lul.se">anders.larsson@klinkem.uas.lul.se</a>
Finland	Professor Ilkka Penttilä Avdelningen för klinisk-kemi Kuopio universitetscentralsjukhus SF-702 10 Kuopio Telefon: 358 17173150 Telefaks: 358 17173200 E-post: <a href="mailto:ilkka.penttila@uku.fi">ilkka.penttila@uku.fi</a>	Island	Avdelningsläkare Ingunn Torsteinsdóttir Department of Clinical Biochemistry Landspítali – University Hospital Hringbraut IS-101 Reykjavík Telefon: 354 560 1837 Telefax: 354 560 1810 E-post: <a href="mailto:ingunnth@rsp.is">ingunnth@rsp.is</a>

## Nordisk Forening for Klinisk Kjemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i ulike arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Kjemi i Norden, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styret består av Ebba Nexø (leder) og Holger J. Møller (sekretær), samt fra Danmark: Steen Sørensen (Hvidovre) og Palle Wang (Kolding); fra Finland: Marjaana Ellfolk (Helsingfors) og Päivi Laitinen (Uleåborg); fra Island: Leifur Franzson (Reykjavík) og Íslеifur Ólavsson (Reykjavík); fra Norge: Kristian Bjerve (Trondheim) og Lars Eikvar (Oslo); fra Sverige: Per Simonsson (Malmö) og Elvar Theodorsson (Lindköping).

Styrets adresse er: NFKK, Klinisk Biokemisk Afdeling KH, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus C, Danmark, tel +45 89 49 30 82, fax +45 89 49 30 60.

## Til manuscriptforfattere

Bidrag til Klinisk Kjemi i Norden sendes i to eksemplarer samt en elektronisk versjon (E-mail eller på diskett) til den nasjonale redaktøren som er angitt på andre omslagside av heftet. Formen på manuskriptet skal være som beskrevet i Vancouver-avtalen (<http://www.etikkom.no/NEM/REK/vancouv.htm>). Meddelelser og korte innlegg skrives fortløpende, mens lengre artikler med fordel bør inndeles i avsnitt med en kort overskrift. Tabeller skrives på eget ark sammen med en tekst som gjør tabellen selvforklarende.

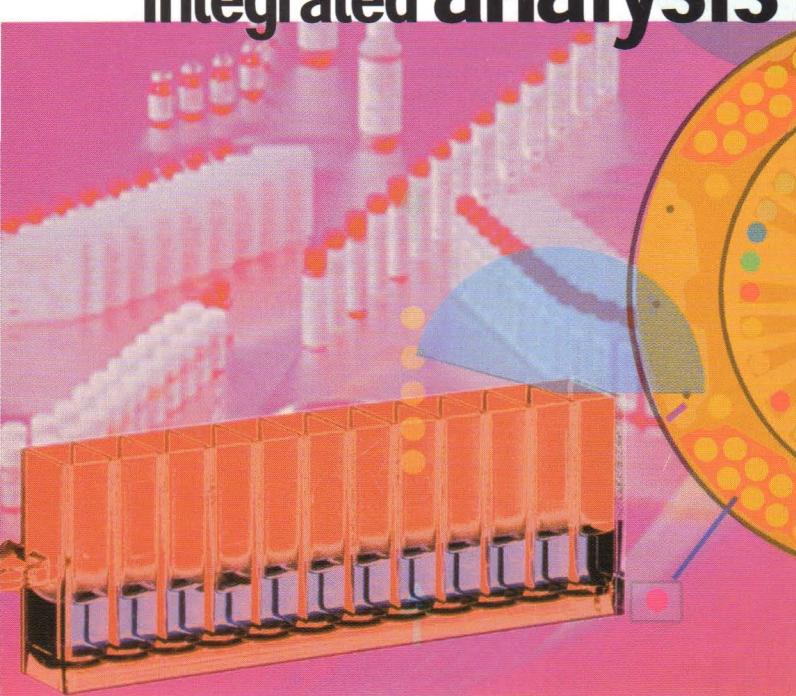
Figurer skal være av teknisk god kvalitet med tekst og symboler store nok til at figuren tåler forminskning. Til hver figur skal det finnes en forklarende tekst. Tabeller og figurer kan også med fordel sendes i elektronisk form.

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskript-teksten og skrives som i følgende eksempel (Vancouver-stil):

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

Det faglige innhold i de innsendte manuskripter vil ikke bli vurdert med referee-system. Redaksjonskomiteen vurderer immidlertid alle manuskripter innholdsmessig og redaksjonelt og foreslår eventuelle endringer.

# Integrated analysis management



## Konelab 20

Integrated analysis management with latest features in practicality, economy and expertise.

- Extensive test range with user-defined application flexibility
- Bright and appealing graphical user interface
- Technical staff expertise and support all the way

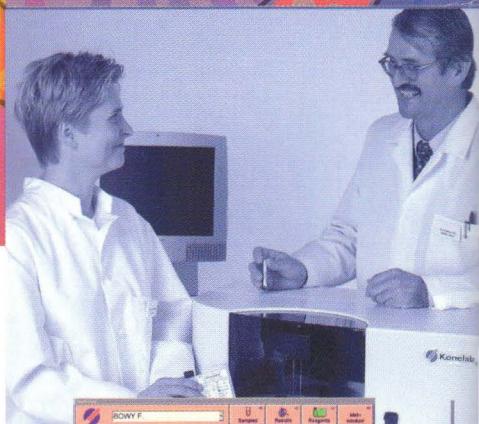


## Thermo Clinical Labsystems

Ruukintie 18, FIN-02320 Espoo, Finland  
Tel. +358-9-802 766, Fax +358-9-8027 6300

[www.labsystems.fi](http://www.labsystems.fi)

A Thermo Electron Business



### Areas of application:

- Clinical chemistry
- Electrolytes
- Specific proteins
- Therapeutic drugs
- Drugs of abuse
- Toxicology tests
- Other user-definable applications