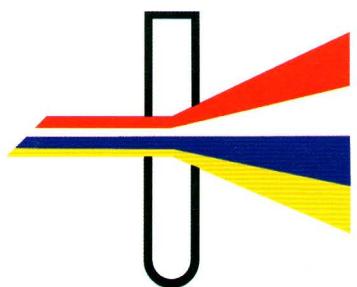
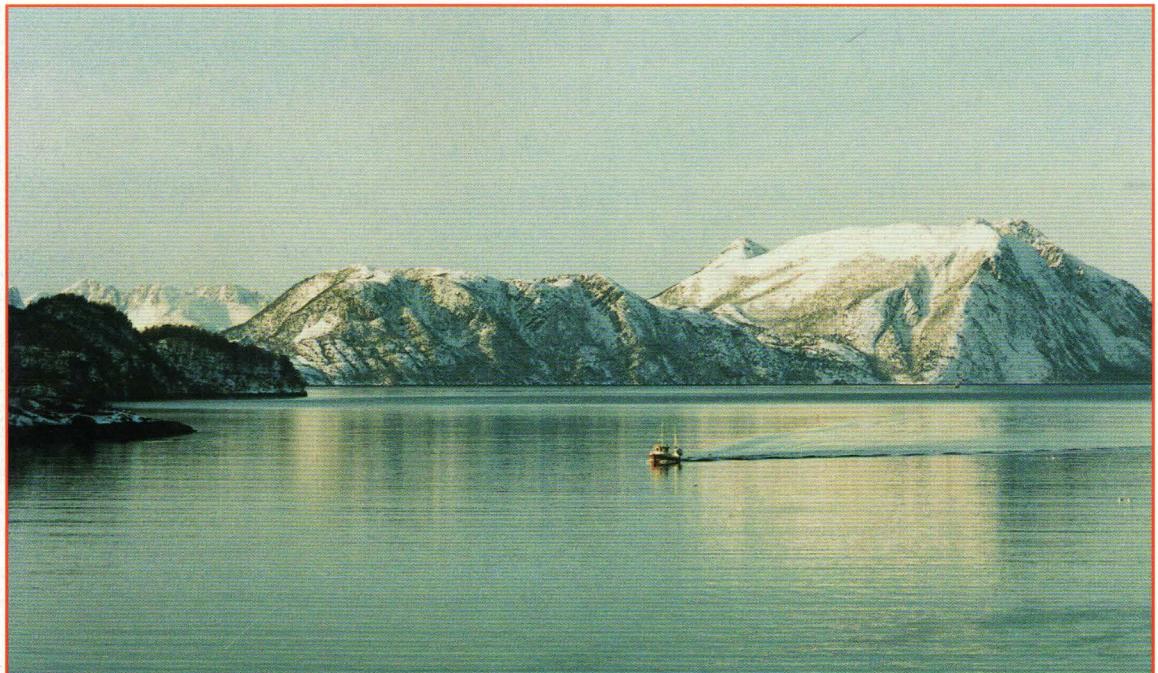


Klinisk Kjemi i Norden

Tidsskrift for Nordisk Forening for Klinisk Kjemi



Nr 4, vol. 13, 2001

INNHOLD

En redaktørs angst. <i>Tor-Arne Hagve</i>	4
Nyt fra NFKK <i>Ebba Nexø</i>	6
Benign overgående hyperfosfatasemi hos barn <i>Anders Lannergård, Adners Dannaeus, Anders Larsson</i>	7
Thrombosekursus. <i>Lars Hvilsted Rasmussen</i>	10
Diagnostik af diabetes mellitus. Forslag til retningslinjer <i>M.Stahl, L.G.M. Jørgensen, L.. Heickendorff, I. Brandslund</i>	11
Bokanmeldelse: Jens Fr. Rehfeld: Fornemmelse for forskning <i>Ebba Nexø</i>	14
Utprovning <i>SKUP. Nina Monsen</i>	15
Rekommendationer för utbildning av kliniska kemister inom EU <i>Anders Larsson</i>	18
Metodjämförelse och uppskattning av riktigheten med hjälp av patientprover. En förenklad ansats. <i>Anders Kallner</i>	24
Den molekylære baggrund for medfødt vitamin B ₁₂ -mangel <i>Mette Madsen</i>	27
Utlysning av NORDFOND	30
Møtekalender	31

Forsidebilde: Idyll fra området ved Hestmannen, like ved Polarsirkelen.
Bildet ble tatt i forbindelse med SJCLI's redaktørsmøte på Hurtigruten i
april 2001.
Foto: S.E. Hagve

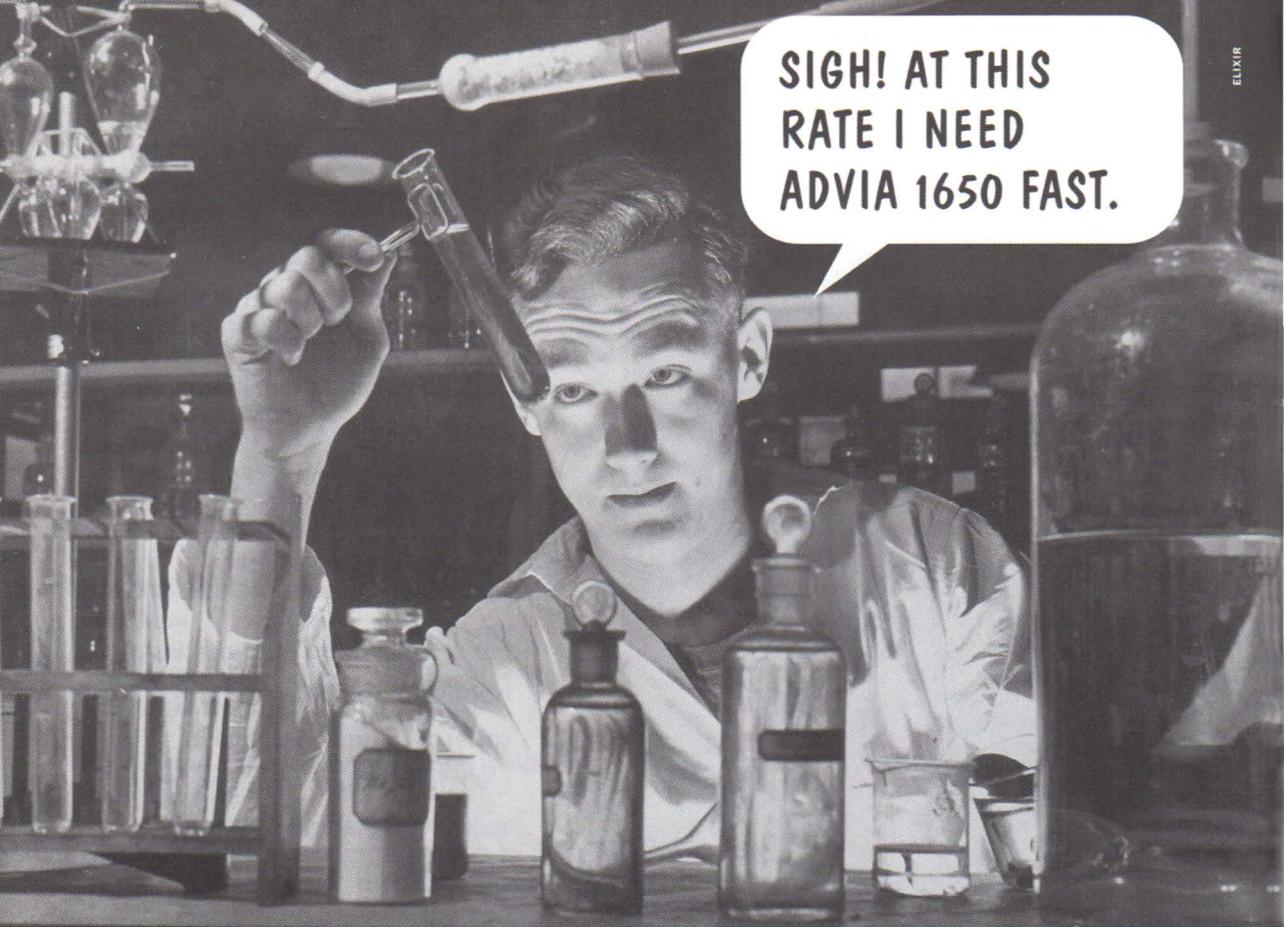


Angeläget

Cancer, infektioner och allergier är en ständig angelägenhet. Vi kom på idén att man med hjälp av artificiell intelligens och digital bildanalys kan rationalisera klassificeringen av blodceller, ett avgörande steg i diagnosen. Gränsen för vad som är möjligt flyttades ett steg framåt.

Nu är Cellavision ett medicinskt högteknologiskt företag med rötterna i Lund. Vi utvecklar system för dagens och framtidens sjukvård, baserade på automatiserad mikroskopi, databaser och självlärande programvara. Idag marknadsför vi produkterna DiffMaster™ och CellAtlas™ för laboratorier världen över. Läs mer om oss på vår hemsida www.cellavision.com





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.



One decision. A lifetime of choices.

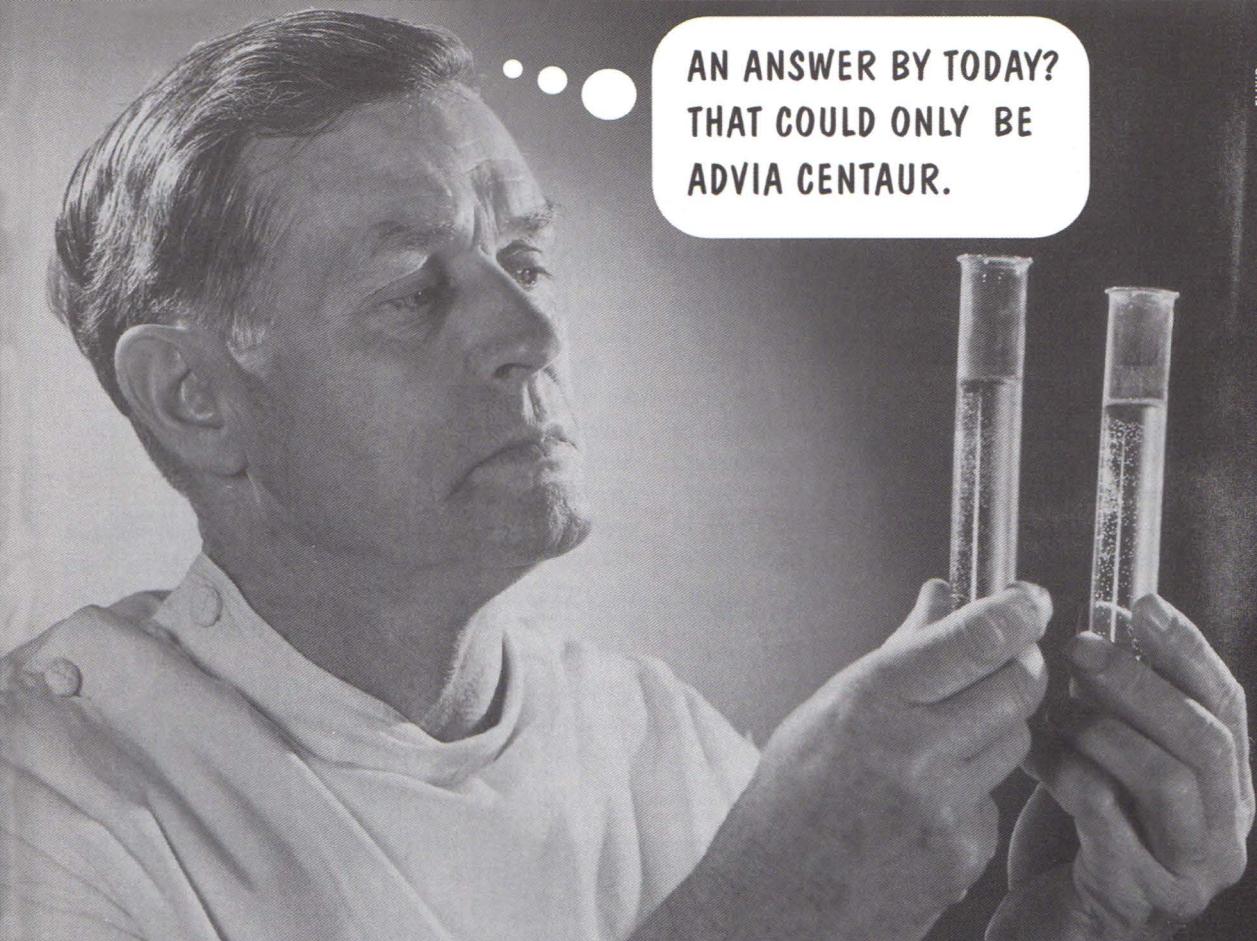


Danmark: +45 45 23 50 00
Finland: +358 98 87 887
Norge: +47 670 68 600
Sverige: +46 31 83 98 00

ADVIA 1650
CHEMISTRY SYSTEM

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

Elixir



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

En redaktørs angst

Tor-Arne Hagve

Det er merkelig hvor engstelig man blir når fremtiden for en sak man brenner for er truet. Jeg merker det i slutten av hver måned når vi gjør opp status for manuskriptsituasjonen i SJCLI. Har det kommet inn nok nye manuskripter og er antall aksepterte manuskripter tilstrekkelig til å fylle de kommende hefter? Er den faglige kvaliteten på hvert hefte god nok? Klarer vi å holde tidsfrister i forhold til forlag og trykkeri? Slik har det vært i noen år. Som kjent har antall manuskripter til vurdering i SJCLI blitt redusert med årene. Det er ingen trøst at andre lignende tidsskrift har samme problem. Vi har tidligere i Klinisk Kjemi i Norden fundert over hva årsakene kan være. Det positive er at tilgangen på ordinære manuskripter synes å ha stabilisert seg, og i 2001 var det endog en 7-8 prosent økning sammenlignet med året før. Vi ser også en positiv tendens når det gjelder kvaliteten på manuskriptene, særlig på de som kommer fra de nordiske land. Andelen manuskripter fra de nordiske forskningsmiljøene har øket betraktelig i forhold til de senere år. I 2001 var 58% av manuskriptene fra Norden sammenlignet med 43-47% de siste 3-4 år. Dette er viktig også fordi refusjonsprosenten for manuskripter fra Norden er betydelig lavere enn for andre. Trykking av spesialhefter, som kommer i tillegg til ordinært tilsendte manuskripter, ble vel mottatt og resulterte i at vi i 1999 og 2000 hadde ens større buffer med trykkeferdige manuskripter med påfølgende redusert angst hos redaktøren. Vi

hadde også i fjor planlagt et spesialhefte. Dette ble det ikke noe av fordi de det viste seg at det var snakk om hovedsakelig oversiktsartikler. En av premissene for spesialhefter er at størstedelen av manuskriptene skal presentere originaldata, og dette prinsippet vil vi ikke gå på akkord med. Vi har også planer om et spesialhefte i 2002, som det med sikkerhet blir noe av og som kommer til høsten. Altså: manuskripttilgangen er ikke så verst, arbeidet i redaksjonen går bra og redaktøren har ingen fremtredende angst for 2002.

I SJCLI's redaksjon og på styremøte i NFKK i september 2001 ble det besluttet at det skal legges en liten avgift (Euro 20/år) på abonnementene av SJCLI som følger medlemskap i NFKK. Det vil i løpet av noen uker sendes brev til alle medlemmer om dette. Dette tiltaket vil i noen grad avsløre hvor stort behovet for SJCLI er. Redaktøren har ingen angst for utfallet. Vi regner med at alle sentrale personer innen klinisk kjemi i Norden ønsker å fortsatt få et eget eksemplar av SJCLI.



Improve processes for protein analysis with instruments from Beckman Coulter

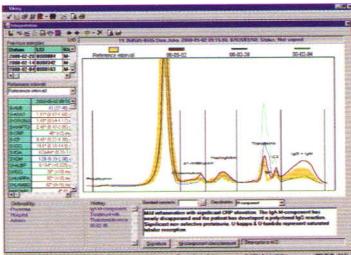
IMMAGE

A system that gives you high-performance detection technologies for accurate testing of specific proteins



- "Real Antigen excess check"
- Two technologies:
Nephelometri and NIPIA
(Near Infrared Particle Immuno Assay)
- Open system

Viking Software for collecting and storing data from IMMAGE and Paragon CZE 2000



- Digital data storage
- Interpretation
- Comparison of present and previous results (graphical and numerical)
- Printing

Paragon CZE 2000

Clinical Capillary Electrophoresis System



- Automated system for protein separation
- Primary tube sampling
- High throughput
- Easy to use

Sweden

Beckman Coulter AB
Archimedesvägen 7, Box 11156 - SE-168 11 Bromma
Tel. +46 8 564 85 900 - Fax +46 8 564 85 901
www.beckmancoulter.com

Denmark

RAMCON A/S
132, Bregnerødvej - DK-3460 Birkerød
Tel. +45 45 94 20 00 - Fax +45 45 94 20 02
www.ramcon.dk

Finland

ORDIOR Oy
P.O.Box 86 / 10, Louhelantie - FIN-01601 Vantaa
Tel. +35 09-530 8000 - Fax +35 09-530 80010
www.ordior.fi

Norway

Dan Meszansky AS
Postboks 4324 Nydalen - N-0402 Oslo
Tel. +47 22 87 13 50 - Fax: +47 22 87 13 90
www.meszansky.no



**BECKMAN
COULTER**

Nyt fra NFKK

Ebba Nexø

En af NFKKs glæder er at støtte enkeltpersoner eller organisationer, der gør noget særligt for at fremme klinisk biokemi i Norden. Dette kan illustreres med nedenstående to eksempler.

Finsk Förening för Klinisk Kemi vil gerne stå for IFCC-kongressen i 2008. Det er en stor opgave, og første skridt er naturligvis, at man - blandt alle de der måtte stille op - bliver bedt om at påtage sig opgaven. NFKK håber det lykkes. Det finske selskab har stor erfaring med afholdelse af nordiske og internationale kongresser, og mange af os vil med glæde huske gode arrangementer omkring den europæiske kongres i 1995 i Tampere og den Nordiske kongres i Åbo i 1998. Finland kan byde på kombinationen af klinisk biokemi på et højt internationalt niveau, en industri, der er yderst aktiv inden for området og nordiske kolleger, der står parat til at støtte op om kongressen. Endelig vil en international kongres placeret i Finland kunne være med til at styrke hele den nordiske kliniske biokemi, og den vil kunne trække mange deltagere også fra de baltiske lande og Rusland.

I forbindelse med de internationale kongresser uddeles en række priser. Det bliver gjort på baggrund af indstillinger fra selskaber og herunder også fra NFKK. Det er således meget ærefuld at blive indstillet som eksempelvis nordisk kandidat. Åren faldt for nylig på dr.med. Henrik A. Olesen, som i en årrække har været overlæge på Klinisk biokemisk afdeling ved Rigshospitalet i København. Han blev af NFKK indstillet til Henry Wistinsky Distinguished International Service Award. I NFKKs begrundelse blev det fremhævet, at Henrik A. Olesen har haft betyd-

ning inden for snart sagt alle områder af den kliniske biokemi. Han var i 1960-erne med til at understrege, at faget må markere sig med en stærk forskning. Han deltog med stor fornyende kraft i WHO-initiativer med det formål at styrke faget i tredjeverdens lande. Også i nordisk regi har han markeret sig, blandt andet som formand for referencemetode komiteen under NFKK, et arbejde der efterhånden gled over i et internationalt engagement omkring nomenklatur, først i regi af IFCC-IUPAC, C-NPU, hvor han var formand fra 1989 til 1995 og siden også i CEN TC/WG2, hvor Henrik A. Olesen var formand fra 1991 til 1997.

Det har været karakteristisk for Henrik A. Olesen, at han mere end de fleste har været igangsatte med et godt blik for, hvem der kunne bære det han satte i søen videre. På den måde har han fået en betydning, der rækker langt ud over det meget han personligt har kunnet nå.

NFKK kan desværre ikke egenhændigt bestemme, at den internationale kongres i 2008 skal holdes i Finland. Vi kan heller ikke egenhændigt tildele Henrik A. Olesen den pris, han fortjener. Men vi kan også her i KKNs spalter udtrykke vores beundring for, at Finland vil forsøge at få en verdenskongres til Norden, og vi kan ønske Henrik A. Olesen tillykke med, at han fra nordisk side er blevet indstillet til så fornem en pris.



Fallbeskrivning

Ansvarlig: Anders Larsson. (anders.larsson@clm.uas.lul.se)

Benign övergående hyperfosfatasemi hos barn

Anders Lannergård¹, Anders Dannaeus² och Anders Larsson³

Infektionskliniken¹, och Avdelningen för Klinisk kemi och farmakologi³, Akademiska Sjukhuset och Barnmedicin², Akademiska Barnsjukhuset, Uppsala.

Fallbeskrivning

Fall 1:

Tidigare frisk 15 månader gammal flicka med hereditet för Mb Crohn. Vid sex månaders ålder utreddes hon för en rektal blödning, vilken visade sig vara orsakad av en slemhinnerift. När hon var fjorton månader insjuknade hela familjen i mag-sjuka. Flickan tillfrisknade men någon vecka efter magsjukan noterades kittfärgad avföring och viss viktstagnation. Alkalisk fosfatas i serum var då 334 µkat/l (referensvärde för barn under 2 år: 0,5-16,0 µkat/l) men kliniskt status var helt normalt. Den kraftiga alkalisk fosfatas stepringen var övergående och vid kontroll 2 månader senare hade värdet sjunkit till 18,4 µkat/l. S-γ-glutamyltransferas och övriga leverprover var normala. Ultraljudundersökning av lever, pancreas och gallvägar visade inget patologiskt. Hemoglobin, vita blodkroppar, trombocyter, kreatinin, natrium, kalium, calcium, fosfat, parathormon, 1,25-(OH)-2-vitamin D3 och 25-OH-vitamin D3 var samtliga normala. Gossen hade inga tecken till förhöjda inflammationsmarkörer. IgA-antikroppar mot gliadin och endomysium och plasma-aminoogram var samtliga normala.

Analys av alkalisk fosfatas, isoenzym visade atypiskt isoenzymmönster, förenligt med förändrad mobilitet av skelett- och lever-isoenzymer, vilket talar för benign övergående hyperfosfatasemi.

Fall 2

Tidigare frisk 6 månaders gosse som i slutet av amningsperioden, vid fyra månaders ålder, flackat av i viktutveckling, men sedan utvecklats normalt. På barnavårdscentralen noterades en gulaktig ton i huden vilket gav misstanke om ikterus och

patienten inremitterades därför till Barnsjukhuset för bedömning. Serum alkalisk fosfatas var förhöjt till 145 µkat/l. Vid senare kontroll hade värdet sjunkit till 8 µkat/l. Övriga leverprover, inklusive S-γ-glutamyltransferas, och hepatitserologi var normala. Även hos detta barn visade ultraljudundersökning av lever, pancreas och gallvägar och röntgen av lungor, höger hand och vänster fotled inget patologiskt. Hemoglobin, vita blodkroppar, trombocyter, kreatinin, natrium, kalium, calcium, fosfat, parathormon, 1,25-(OH)-2-vitamin D3 och 25-OH-vitamin D3 var samtliga normala. Gossen hade inga tecken till förhöjda inflammationsmarkörer. IgA-antikroppar mot gliadin och endomysium och plasma-aminoogram var samtliga normala.

Analys av alkalisk fosfatas, isoenzym visar fördelning av isoenzymer som vid skelettgenes. Enligt utlåtandet talade dock den höga nivån för benign övergående hyperfosfatasemi.

Diskussion

Stegrade nivåer av alkalisk fosfatas i serum kan bero på många olika typer av sjukdomar (Tabell 1). Vanligaste orsaken är avflödeskinder i gallgångarna vilket leder till ökade serumnivåer bland annat genom att stasen inducerar syntes av alkalisk fosfatas i gallgångsepitelet. Skelettsjukdomar med ökad osteoblastaktivitet har också ökade nivåer av alkaliskt fosfatas. Placenta innehåller alkalisk fosfatas vilket gör att nivåerna stiger under graviditeten. Vissa tumörer och tarmsjukdomar kan också ge upphov till ökning av tarmfosfatas i serum. Det finns också benigna former av alkalisk fosfatas stebring. Den vanligaste formen är den övergående stebringen av

alkalisk fosfatas som beskrivs i detta arbete, men det finns också kroniska former. Det finns både ärftliga och icke-ärftliga former av kronisk hyperfosfatasemi. Totalt finns det ett 30-tal familjer beskrivna med en autosomalt dominant ärftlighet. Orsaken till de höga alkalisk fosfatas nivåerna är ej känd men skulle kunna bero på en mutation i promotorgenen som resulterar i en ökad syntes av alkalisk fosfatas. Det finns också fall av kronisk hyperfosfatasemi utan tydlig ärftlighetsgång.

Serum alkalisk fosfatas beställs ofta tillsammans med alaninaminotransferas (ALAT) som screening för leverskada och/eller gallstas. Genom att analysen används ofta så får man ibland analysresultat som visar höga nivåer utan andra tecken på leverskada. Oftast kompletteras utredningen då med γ -glutamyltransferas som också bör vara stegrat om förändringen beror på lever/gallsjukdom. Är ej γ -glutamyltransferas stegrat talar det för att fosfatstegringen kommer från någon annan vävnad. En viss ökad frisättning från skelettet kan man normalt förvänta sig hos barn som växer. Kraftigare stegring kan bero på rakit men även tumörer eller sjukdomar i skelett och tarm. Förhöjda nivåer av alkalisk fosfatas kan också orsakas av makroenzymer. Den mest kända makroenzymet är makroamylasemi, men även alkalisk fosfatas kan bilda högmolekylära komplex med antikroppar eller lipider. Makrofos-

fatasemi kan diagnosticeras med hjälp av isoenzym bestämning.

Alkalisk fosfatas ingår ofta i rutindiagnostiken vilket i sin tur medför att man ibland kan hitta oväntat höga nivåer. Fynd av patologiska laboratorieprover kan resultera i kostsamma och för patienten besvärliga utredningar, speciellt om det inte finns någon underliggande sjukdom. Det är därför viktigt att överväga om hyperfosfatasemin är benign och övergående och i dessa fall avvaka med ytterligare utredningar om patienten inte har kliniska fynd eller några symptom som talar för att fosfatstegringen kommer från ett specifikt organ. Patienter med benign hyperfosfatasemi har normala serumnivåer av kalcium och fosfat. Enligt vissa studier skulle isoenzym mönstret vara ett bra diagnostiskt test för benign hyperfosfatasemi då dessa patienter har ett isoenzym mönster med förändrad vandring. Detta har dock ej gått att upprepa i andra studier. En del av patienterna har också stegringar av γ -glutamyltransferas. Barn med benign övergående hyperfosfatasemi har väldigt varierande symptom men det är vanligt med infektioner/feber och gastrointestinala störningar. Detta skulle dock kunna bero på att dessa sjukdomar är vanligt förekommande hos barn och många prover tas på dessa barn. Kitt-

Tabell 1.

Orsaker till hyperfosfatasemi.

Benigna tillstånd

Bentillväxt

Graviditet

Benign övergående hyperfosfatasemi

Kronisk familjär hyperfosfatasemi (autosomalt dominant ärftlighet)

Kronisk icke-familjär hyperfosfatasemi

Patologiska tillstånd

Skelettsjukdomar

Paget's disease

Tumörer i skelettet (primärtumörer eller metastaser)

Osteomalaci

Hyperparathyroidism

Akromegali

Frakturer

Renal osteodystrofi

Osteodysplasi

Leversjukdomar

Gallstas

Hepatit

Levercirrhos

Levertoxiska ämnen

Tumörer i levern

Maligniteter (ektopisk syntes av alkaliskt fosfatas)

färgad avföring är också ett relativt vanligt fynd hos barn med magsjuka.

Hur vanlig denna form av alkalisk fosfatas stegring är svår att uttala sig om. I litteraturen finns endast 100-200 fall beskrivna trots att syndromet sannolikt är relativt vanligt. Asanti et al., rapporterade att 1-2% av friska spädbarn hade stegrade nivåer av alkalisk fosfatas. Orsaken till hyperfosfatasemin är inte klarlagd. En möjlig genes kan vara en ökad syntes av alkalisk fosfatas orsakad av vitamin D metaboliter och en minskad leverelimination på grund av ett ökat innehåll av sialinsyra i enzymet.

Hos båda de barn som beskrivs fann vi kraftigt förhöjda nivåer av alkalisk fosfatas som spontant normaliseras under några veckor. Ingen av barnen hade några tecken till lever- eller skelettskada. I det ena fallet fann man ett isoenzym mönster med förändrad vandring men ej i det andra fallet. Detta är i linje med tidigare publicerade arbe-

ten där några grupper har rapporterat att patienterna har ett isoenzym mönster med förändrad mobilitet, medan andra grupper ej kunde finna detta.

Sammanfattning:

Man bör beakta möjligheten av en benign övergående hyperfosfatasemi när man finner oväntade stegringar av alkalisk fosfatas utan kliniska tecken till lever- eller skelett-sjukdom hos barn. Hos barn mindre än 3 år kan man näja sig med att kontrollera barnet kliniskt och ta om serum alkalisk fosfatas och γ -glutamyltransferas om 2-3 veckor. Därigenom kan man undvika onödiga utredningar, vilka kan vara besvärliga för barnet.

Referens:

Lannergård, A., Dannaeus, A. and Larsson, A. (2000) Benign övergående hyperfosfatasemi hos barn. Läkartidningen. 97 (13), 1550-1552.

Trombosekursus - XXXV Nordic Conference on Coagulation, 2002

Lars Hvilsted Rasmussen

Formand for Dansk Selskab for Trombose
og Hæmostase

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) er af organisationskomiteen for "The XXXV Nordic Conference on Coagulation i Reykjavik in Iceland, August 2002", blevet bedt om at arrangere Trombosekursus i forbindelse med kongressen.

Det har gennem mange år været en tradition at der afholdes et kursus i trombose og hæmostase op til de Nordiske Koagulationsmøder, og derfor er DSTH særlig glad for at være indbudt til at arrangere dette kursus i år som bliver det første



skandinaviske kursus i klinisk trombose og hæmostase.

Foredragsholderne vil være repræsentanter fra alle de nordiske lande, foruden enkelte undervisere fra den øvrige verden. Kurset vil blive tilrettelagt således at det forbinder de basale og biokemiske aspekter med de kliniske og behandlingsmæssige sider af hæmostasen. DSTH arbejder i øjeblikket på at sammensætte et program med disse undervisere, og vender i løbet af foråret tilbage med et færdigt program. Prisen for dette kursus er fastsat til 100 Euro, og detaljer om tilmelding vil blive annonceret løbende.



Arnastapi
Foto: L.Norrbom

Diagnostik af diabetes mellitus. Forslag til retningslinjer

M. Stahl, LGM Jørgensen, L. Heickendorff, I. Brandslund
Klinisk Biokemisk Afdeling, Vejle Sygehus, Danmark
(mas@vs.vejleamt.dk)

Nye retningslinjer

ADA (American Diabetes Association) og WHO har rekommenderet nye krav til diagnostik af diabetes mellitus (1, 2).

De vigtigste ændringer berører cut-off punktet for diagnose af sygdommen og typen af testmateriale. Ifølge de nye regler sænkes diskriminatormåderen for (fPt)vP-Glucose (fast-vene plasmaglucose) for diabetes fra 7,8 to 7,0 mmol/L, fordi epidemiologiska data (3) dokumenterer, at stigning i risiko for sen-diabetiske komplikationer starter allerede ved (fPt)vP-Glucose = 7,0 mmol/L. Samtidig skal bestemmelser af glucose foretages på perifert venøs plasma i stedet for i kapillært fuldblod, da plasmaglucose bedre afspejler det ekstracellulære glucoseindhold, som cellerne præsenteres for. En anden grund til at foretage analyserne på plasma er at sampling error er meget mindre end det er tilfældet ved prøvetagning af kapillærblod.

Diagnosen stilles på basis af to uafhængige måleresultater med begge (fPt)vP-Glucose $\geq 7,0$ mmol/L.

Kriterierne er tiltrådt i Danmark af en arbejdsgruppe, nedsat af Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin og Diabetesforeningen, den 5. september 2001, med den tilføjelse at ét plasma-glucose dog er nok, hvis patienten har oplagte symptomer.

Hvad betyder ændringerne?

Ændringerne har to store konsekvenser. Sænkning af cut-off værdien fjerner afstanden mellem den højeste normale værdi (7,0 mmol/L svarer til 99,9% værdi i en selekteret supernormal population (4)) og cut-off værdien, således at analysekvaliteten bliver kritisk for klassificering af patienter og dermed for antallet af falsk positive og falsk negative resultater (5).

Et andet problem er, at glucosekoncentration i blodprøven er ustabil (falder 0,5 – 0,6 mmol/L

per time) så længe plasmaet er i kontakt med - blodcellerne. De præ-analytiske trin har en alt-afgørende betydning for indholdet af glucose i det plasmamateriale, som laboratoriet skal udføre analyse på (6). Derfor er det meget vigtigt at standardisere den præ-analytiske procedure. Dette er i modsætning til den nuværende metode, hvor glucosekoncentrationen i kapillært fuldblod måles efter hæmolys af erythrocytterne.

Præ-analytiske forhold

Vi har undersøgt betydning af præ-analytiske faktorer som prøvetagningsomstændigheder, antikoagulans, temperatur og varighed af opbevaring af blodprøven inden separation af blodceller, holdbarhed af plasma og dets egnethed til postforsendelse. Resultaterne er publiceret i SICLI (6) og kort resumeret i den nedenstående tabel 1.

Som det kan ses skal patienten faste i 8 timer, må ikke udføre væsentlig fysisk aktivitet (løb, cykling osv.) 2 timer og skal hvile siddende i ca. 15 min. før prøvetagningen. Blodet udtages i en armvene. Prøverøret skal placeres i isvand eller i en køleblok for at undgå glykolyse, da nedkøling hindrer faldet i glukoseindholdet. At stille prøven i køleskabet er ikke godt nok, idet temperaturen falder for langsomt. Prøverør skal centrifugeres og plasma afpipetteres inden 1 time efter prøvetagning. Derefter er plasmaet stabilt og såfremt sterile forhold iagttaages, tåler prøven postforsendelse i op til 48 timer.

Analysekvalitet

Laboratoriet skal kunne udføre analysen med analytisk CV under 2,5% og bias $< +/- 0,1$ mmol/L. Analysen skal kalibreres med sporbare, internationale kalibratorer f.eks. NIST 965 (7). Disse krav kan pt. ikke honoreres med bedsideinstrumenter, men kan opnås med automatiseret udstyr på laboratorierne. Kvaliteten af de udførte analyser skal kunne dokumenteres.

Tabel 1

Retningslinjer for plasma glukose analyse for diagnostik af diabetes mellitus i danske laboratorier

Patienten	Inden prøvetagning: 8 timer Faste og ingen rygning Min. 2 timer Ingen væsentlig fysisk aktivitet Min. 15 min Kvile i siddende stilling
Blodprøvetagning	Mellem 6.30 and 9.00 Prøvetagningsrør med Li-heparin og NaF
Prøvebehandling	Prøverør placeres i isvand straks efter blududtagning for max. 1 time
Plasmaseparation	Centrifugeres, 10 min. ved min 1000 x g, inden 1 time efter prøvetagning. Øverste halvdel af plasma afspipetteres. Stabilitet af plasma: 48 t ved stuetemperatur
Postforsendelse	Kan postforsendes
Analyse	Rutinemetode for P-Glucose, bias (udføres af klinik < 0,1 mmol/L, CV < 2,5%. Sporbarhed og biokemisk afdeling) kvaliteten skal kunne dokumenteres.
Svarafgivelse	Resultater rapporteres som (fPt)vP-Glucose, mmol/L

Forundersøgelse i almen praksis

Ifølge retningslinjer formuleret af arbejdsgruppen kan lægerne i almen praksis lave den indledende screening for diabetes med deres bedsideudstyr.

Ved kB-Glucose >11,1 mmol/L ved en **tilfældig** prøvetagning har patienten diabetes.

Ved kB-Glucose < 6,1 mmol/L på **fastende** patient er diabetes ikke sandsynlig.

I alle andre tilfælde skal der laves bestemmelse af (fPt)vP-Glucose på et laboratorium. Enten må lægen henvise patienten eller sende prøvematerialet (plasma) til analyse på laboratoriet. Se flow-diagrammet.

Fremtiden

Såfremt industrien udvikler apparater til måling af glukose i plasma, såvel fra kapillærblod som veneblad, som kan måle med tilstrækkelig kvalitet, vil diagnosen også kunne stilles i almen praksis. Den store variation ved kapillær prøvetagning vil dog fortsat være et problem.

Flow diagram ved mistanke om diabetes mellitus

A. Egen læge mäter kapillær blod Glucose (kB-Glucose) på eget udstyr.

1. En tilfældig prøve (kB-Glucose)

Værdi \geq 11,1 mmol/L

Værdi < 6,1 mmol/L

Værdi \geq 6,1 men < 11,1 mmol/L

2. Fastende patient (fPt)kB-Glucose

< 6,1 mmol/L

\geq 6,1 mmol/L

Patienten har diabetes

Patienten har ikke diabetes

kB-Glucose analyseres på fastende pt.

Patienten har ikke diabetes

Analysen af (fPt)vP-Glucose udføres på laboratoriet

B. På laboratoriet, Fastende patient (fPt)vP-Glucose, 1 ell. 2 gange

1. måling < 7,0 mmol/L

1. måling \geq 7,0 mmol/L

Patienten har ikke diabetes

Ved symptomer: patienten har diabetes.

I fravær af symptomer:

analysen gentages (ny prøve inden 1 uge)

Patienten har diabetes

Dvs. at hvis resultatet på plasma begge gange er lig med eller ligger over 7,0 mmol/L har patienten diabetes. Hvis kun det ene resultat er højere end 7,0 har patienten ikke diabetes, men kan evt. følges. Oral glukose tolerance test kan i særlige

tilfælde overvejes, f.eks. hvis HbA1c er over 6,6%.

Litteratur

- Screening for type 2 diabetes. American Dia-

- betes Association. *Diabetes care* 1998; 21 S20-S22.
2. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. World Health Organization 1999, WHO-/NCD/NCS/99,
 3. McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Hadden DR, Knowler WC. Diagnosing diabetes mellitus: do we need new criteria? *Diabetologia* 1997; 40:247-255
 4. Jørgensen LGM, Stahl M, Brandslund I, Hyltoft Petersen P, Borch-Johnsen K, Olivarius de F. Plasma glucose reference interval in a low-risk population. The impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus (2). *Scand. J Clin Lab Invest* 2001; 61: 181-190
 5. Hyltoft Petersen P, Brandslund I, Jørgensen LGM, Stahl M, Olivarius de Fine N, Borch-Johnsen K. Evaluation of systematic and random factors in measurements of fasting plasma glucose as the basis for analytical quality specifications in the diagnosis of diabetes. Impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus (3). *Scand. J Clin Lab Invest* 2001; 61: 191-204
 6. Stahl M, Jørgensen LGM, Hyltoft Petersen P, Brandslund I, Olivarius de F, Borch-Johnsen K. Optimization of preanalytical conditions and analysis of plasma glucose: impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus (1). *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 181-190.
 7. National Institute of Standards and Technology. Standard reference material 965. Geithersburg , MD 20899: NIST, December 1996

Boganmeldelse

Ansvarlig: Ingunn Thorsteinsdottir (e-mail: ingunnnth@rsp.is)

Jens Fr. Rehfeld: Fornemmelse for forskning

Akademisk forlag A/S, Danmark

ISBN 87-500-3678-5

Pris: 159 Dkr.

For nogle år siden udgav den kendte danske forfatter, Peter Høeg, en meget berømmet bog under titlen "Frøken Smillas fornemmelse for sne". Bogen dannede senere grundlag for en lige så succesfuld film.

Nu har en – i alle tilfælde inden for klinisk biokemi - endnu mere kendt dansker, Jens Fr Rehfeld udgivet en bog, "Fornemmelse for forskning", der i sine kredse fortjener en lige så stor berømmelse.

"Fornemmelse for forskning" er en let læst og inspirerende bog skrevet i et veloplagt sprog og med mange gode eksempler. De 123 sider spænder over 11 kapitler, der tilsammen får læseren til at forstå, at forskning og forskningens rammebetegnelser er noget, man ikke bare kan tale om. Det er også noget man er nødt til at tale om, hvis man er optaget af sit fag og sit lands fremtid.

Bogens indledningskapitel er på mange måder en øjenåbner. Det sætter ord på forhold omkring forskning, og det får læseren til at forstå, at mange misforståelser vil kunne undgås, hvis man overvejer de ord, man anvender og sikrer sig at andre diskussionspartnerne anvender dem på samme vis. Et ikke ukendt fænomen i klinisk biokemiske kredse. At man ikke klarer alt med ord signaleres imidlertid flot med kapitlets indgangs-citat :"Man if you gotta ask you will never know " (Louis Armstrong til en fan der bad om en definition på jazz).

Skal læger forske? Bogens svar er et bragende JA. Indføring i forskningens væsen og værkøjter i studietiden og postgraduat forskerud-

dannelse som led i speciallægeuddannelse skal sætte lægen i stand til at behandle sine patienter på rette vis. Lægen skal kort sagt kunne skelne skilt fra kanel.

Men det er ikke nok at forske. Resultaterne skal ikke gemmes i skuffen. Naturligvis spiller formidling til fagfæller en stor rolle, men vigtigheden af den brede formidling understreges og forfatteren giver en række bud på hvordan det kan gøres. En taknemmelig opgave, for nyheder om lægevidenskabelige landvindinger har øjensynligt større bevågenhed i befolkningen end eksempelvis sport, politik og økonomi.

Kvalitet i forskning er et af de vanskelige emner som forfatteren tager op. God forskning kræver kreativitet, god teknologi, relevante spørgsmål, tid og et stimulerende miljø – og oven i alt dette det udefinerlige talent for forskning. Man kan med andre ord ikke alene med diverse kontrolmekanismer sikre sig den gode forskning – men man kan naturligvis mindske risikoen for dårlig forskning. At kontrol kan få frygtelige konsekvenser illustreres med den berømte – og uberettigede sag - om videnskabelig fusk, Baltimore-sagen. Den uhyre spændende sag anvendes elegant til en belysning af den moderne forsknings vilkår og truslerne mod forskningen.

I kriminalromanen "Frøken Smillas fornemmelse for sne" illustreres hvor vigtigt det kan være at være ekspert i sne og have ord der kan fortælle om alle sneens nuancer. I "Fornemmelse for forskning" er der ingen tvivl. En forfatter med et stort overskud i forhold til sit emne formår at fastholde sin læser og at få videreforsmidlet et fundament for alle, der ønsker at deltage i debat om forskning og om forskningens ramme betingelser. En yderst læseværdig bog.

Ebba Nexø

Prosjektarbeide

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

Protrombintid (TT-INR/Thrombotest) på Thrombotrack

Sammendrag fra en utprøving i regi av SKUP, 2000

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



Bakgrunn for utprøvingen

I november 1999 gikk man i Norge over til å utgi protrombintid (PT) i INR-enheter. På sykehuslaboratoriene benyttet man anledningen til å skifte tromboplastinreagens for å eliminere heparin-sensitivitet, og for å erstatte Normotest (NT) og Thrombotest (TT) med et felles reagens. Sykehuslaboratoriene ble samtidig anbefalt en felles kalibrering basert på to frysetørkede kalibratorer fra EQUALIS i Sverige. Etter overgangen til INR ble det fra flere hold rapportert om systematiske forskjeller mellom PT-verdier målt med TT-reagens i primærhelse-tjenesten og PT-reagens i sykehuslaboratorier.

Parallelt med dette er instrumenter basert på Quick-metoden klar for markedet.

Formål med utprøvingen

- Undersøke presisjon på Thrombotest
- Sammenligne PT-verdier målt med TT-reagens og PT-reagens
- Vurdere eventuelle metodeforskjeller

Metode

- Innen-serie presisjon ble bestemt vha. 78 venøse citratblodprøver analysert i duplikat under kontrollerte forsøksbetingelser på laboratoriet, Døien sykehusjernbanes sykehus Haraldsplass (DSH) i Bergen.
- Målingen riktighet ble bestemt ved sammenligning med en referanse-måling.
- Eventuelle metodeforskjeller ble vurdert ved at resultatene på Thrombotest og fire instrumenter basert på Quick-metoden samlet ble sammenlignet med referanse-målingene (med samme pasient-prøver).

Resultat

Under standardiserte forsøksbetingelser er presisjonen innen serie på Thrombotrack ca. 3%. Resultatet tilfredsstiller et krav om at analytisk upresisitet på protrombintid-analysen ikke bør overstige 6%. Control Plasma AK er godt egnet som presisjonskontroll på Thrombotrack.

TT-INR på Thrombotrack ligger systematisk høyere enn referanse-målingene. For verdier mellom 2 og 3 INR, ligger Thrombotest-resultatene i gjennomsnitt ca. 0,2 INR-enheter høyere enn referanse-målingene. For verdier mellom 3 og 4 INR, er Thrombotest-resultatene opp til 1 INR-enhet for høye. Enkelprøver kan vise opp til 60% for høye verdier.

Konklusjon

Presisjonen på Thrombotest er meget god. PT-verdier målt i citratblod på Thrombotrack med TT-reagens (vanlig i primærhelse-tjenesten) blir for høye i forhold til referanse-målingen. Den systematiske forskjellen er mellom 0,2 og 1 INR-enhet. Referanse-målingen er utført i plasma med en metode som er vanlig på norske sykehuslaboratorier. De store forskjellene som observeres på enkelprøver skyldes en samlet påvirkning av mange faktorer.

Tilleggsopplysning fra SKUP

Den fullstendige rapporten fra utprøvingen av Thrombotest finnes på SKUPs hjemmesider på nettet: www.uib.no/isf/noklus/

Realizing Concepts

Integration

Sample Sorting

Centrifugation

Aliquotting

Sorting

Clinical
Chemistry

Electro-
lytes

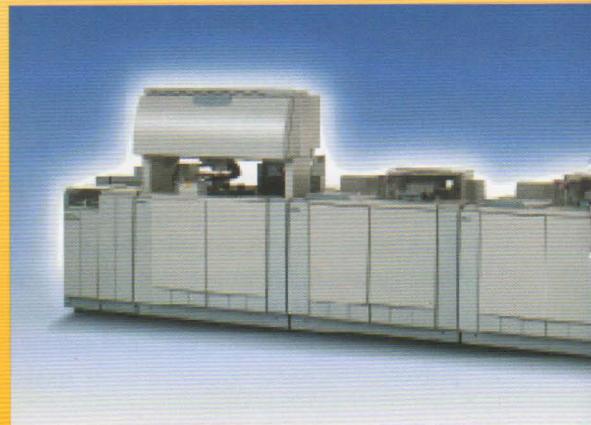
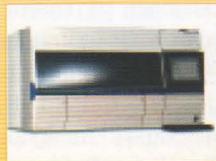
Proteins

Drugs

Infectious
Disease

Cancer
Markers

Hormone
Others



Together

Roche



Cardiac
Markers

Bone
Markers

Auto-
Immunity

Consolidation



Rekommendationer för utbildning av kliniska kemister inom EU.

Anders Larsson

Det är säkert inte någon i de nordiska länderna som har undgått att höra talas om införandet av EMU även om det bara är Finland av de nordiska länderna som bytt ut sina mark mot Euro. Det här är bara en del av närmadet mellan de olika länderna i Europa. EMU diskussionen gör att vi drar paralleller med samarbetet inom laboratorieverksamheten. Även här går vi mot en sammordning även om vi främst ser det från en nordisk horisont. NFKK, KKN och gemensamma nordiska referensintervall är några exempel på detta samarbete.

Även om det finns skillnader i arbetet på laboratorier i olika länder så finns det fler likheter. Vi har också flera kollegor som arbetat i andra nordiska länder. Vi kommer sannolikt på sikt att gå mot mer likartade utbildningar inom Europa. Inom EU har man sedan ett par år tagit fram rekommendationer för utbildning av kliniska kemister (Chemical Biopathology). Det är ett mycket gediget dokument som har tagits fram i UEMS regi. Så här i EMU tider tycker vi att det kan vara intressant att presentera dokumentet för läsarna av KKN. Det är många punkter som ingår och man lyfter till exempel fram "Laboratory Management and Communication Skills". Det kan vara intressant för er att jämföra detta dokument med innehållet i era egna utbildningar.

- **Specialist Section of Medical Biopathology U.E.M.S.**
- **Chemical Biopathology**
- **Charter on training of Medical Specialists in the European Union:**
- **Requirements for the Speciality Chemical Biopathology**

DEFINITION

The Specialty of Chemical Biopathology is the medical discipline that employs Biochemical knowledge and measurements to diagnose diseases and monitor the effects of treatment

through the chemical investigation of body fluids, tissues, cells and excretions from the body and through organ function tests. Chemical Biopathology has its skills in the interface between clinical knowledge and understanding of pathogenic mechanisms, biochemistry, analytical chemistry, molecular biology and information technology.

Article 1

CENTRAL MONITORING AUTHORITY for CHEMICAL BIOPATHOLOGY at EU LEVEL

- 1.1 The Chemical Biopathology Commission of the Specialist Section of Medical Biopathology is the monitoring authority for Chemical Biopathology. The European Board of the Specialist Section acts on its behalf for the operation of its policies.
- 1.2 The Chemical Biopathology Commission of the Specialist Section of Medical Biopathology accepts national standards for each country in the European Community (EU), and for institutions and teachers recognised for training in the specialty. The European Board of Medical Biopathology will review national standards over the next few years working with recognised national bodies towards harmonisation within the EU.
- 1.3 The Chemical Biopathology Commission will work towards a European system of formative and summative assessment of training in Chemical Biopathology which it will recommend as part of a quality assurance system for the teaching and training. This is likely to cover questionnaires for the trainers and an assessment of the effectiveness of the interviews and examinations to which they are subjected.
- 1.4 On behalf of the Specialist Section its European Board will convene meetings in each European Union country with represen-

tatives of those responsible for the training of specialists in the specialty of Chemical Biopathology.

1.5 The Chemical Commission of the Specialist Section of Medical Biopathology collaborates closely with recognised national bodies to initiate and maintain a system of manpower planning for the specialty of Chemical Biopathology.

Article 2

GENERAL ASPECTS of TRAINING in Chemical Biopathology

2.1 The aim of the training is to produce trained Chemical Biopathologists to provide specialist opinion in his/her clinical discipline and who should have developed the appropriate management skills to lead a department.

2.1 Selection of trainees and their access to training in Chemical Biopathology should be competitive.

2.2 The minimum duration of training in Chemical Biopathology should be 5 years including one year of clinical practice (outside the Medical Biopathology Department) gained after obtaining licence to practice as a doctor.

2.3 The Chemical Commission of the Specialist Section of Medical Biopathology recommends that a common trunk of training in Medical Biopathology should be a period of one year (within the Medical Biopathology Department). During this period experience in the fields of molecular biology, immunochemistry, statistics, quality assurance, information technology and management and communicative skills would be obtained.

2.4 Programmes to cover the training requirements for the specialty should be available to all trainers and trainees. The Specialist Section recommends the use of logbooks by trainees, which should be confirmed by trainers.

2.5 The Chemical Commission of the Specialist Section of Medical Biopathology proposes to establish a system of quality assurance and assessment of training in the specialty (see 1.3. and 1.4.).

2.6 The Chemical Commission of the Specialist Section of Medical Biopathology supports the existing arrangements in the European Union countries to control entry into the training grades. Manpower planning policies are limited by the lack of adequate data (see 1.5.).

2.7 The Specialist Section supports the ad hoc arrangements that are currently available in most European Union countries for the arrangement of training in other countries. More formal arrangements are limited by the lack of financial support which trainees require during such periods.

2.8 General objectives of the training:

a Knowledge in the anatomy, physiology, biochemistry and pathophysiology of human organ systems above the basic knowledge acquired after medical studies.

b Comprehensive knowledge of the pathogenetic mechanisms and natural history and epidemiology of those diseases commonly diagnosed and monitored by Chemical Biopathology.

c Knowledge of the most common Biochemical tests and organ function tests used in medical practice including; indications for ordering the tests, the Biochemical and physical/Biochemical principles of the measurement process and the pre- and post-analytical precautions to be taken.

d Interpretative skills in order that a clinically useful opinion can be derived from laboratory data and other relevant medical data which he/she, as a consultant, can effectively communicate to colleagues by consultation.

e Technical knowledge gained from the close acquaintance with laboratory methods, so that the most efficient technology appropriate to a clinical problem can be chosen, and that procedures for quality control and quality assurance can be implemented. Trainees should be familiar with the European and other standards for laboratory quality systems.

f The trainee should be able to develop new research protocols and interpret research data. He/she should be capable of collecting and evaluating organised scientific knowledge and share it orally or in written form.

g The trainee should develop the life-long habit of Continued medical education (CME), reading, literature searches, consultation with colleagues, attendance at scientific meetings and the presentation of scientific work as part of his/her daily work.

h Skills in information technology to cope with the large quantities of data routinely processed by modern laboratories. These skills should include familiarity with the use of databases, spreadsheets, statistical procedures and data packages etc.

i Skills in management and communications. The trainee should, under supervision, gain insight in planning departmental policies and develop leadership skills necessary to implement them.

j The trainee needs familiarity with the legal and technical aspects of health and safety issues for the management of clinical laboratories.

k The trainee should have experience in teaching more junior trainees and scientific/technical staff.

The initial training in these 5 years can only provide the foundation for the judgement, skills and knowledge which comes with mature experience. It cannot be emphasised too strongly that sound clinical experience, based on patient care, is an important element in a biopathologist's preliminary training.

Article 3 **REQUIREMENTS for TRAINING INSTITUTIONS**

3.1 In the first instance all nationally recognised training centres will be accepted for training.

3.2 National standards for training institutions differ. The Specialist Section believes that a European standard is desirable and should be developed over the next few years.

3.3 National recognition for training centres should be based on structured educational visits and on the European Union standards when these have been defined.

3.4 The trainers should be medical specialists in Chemical Biopathology having practised Chemical Biopathology actively for more than five years.

3.5 To achieve full training in Medical Biopathology it may be necessary to gain experience and receive training in more than one centre.

Article 4

REQUIREMENTS for TEACHERS within the SPECIALTY

4.1 The chief of training as head of the department in a training centre should have been practising as a specialist in that specialty for more than 5 years. All trainers should have been recognised as trainers by the national authority for specialist training and should be knowledgeable in research work.

4.2 Taking into account the variations in availability of training in particular centres the training of individuals should meet the requirements of national rules, the European Union directives and the recommendations of the UEMS/European Boards.

4.3 The ratio between the number of qualified specialists in the teaching staff and the number of trainees should provide a close personal monitoring of the trainee during his/her training and provide adequate exposure of the trainee to training.

Article 5

REQUIREMENTS for TRAINEES

5.1 Experience: to build up his/her experience the trainee should be able to perform a sufficient number of practical procedures of sufficient diversity. He/she should understand the scientific basis of such procedures and the clinical basis for applying them to particular problems of diagnosis and patient-management.

5.2 The trainee should receive sufficient training in the management of clinical laboratories.

5.3 The trainee should have sufficient linguistic ability to communicate fluently with patients, with medical and other colleagues and to write meaningful reports. He/she should be able to study the international literature and to communicate with foreign colleagues.

5.4 The time spent by trainees in unsupervised service work should not exceed the time

devoted to directly supervised training. Service work, which is an important part of training, should be graduated in difficulty and should match the skills and knowledge of the trainee at that point in time.

5.5 The trainee should keep his/her personal log-book or equivalent up to date according to national rules and European Union directives, as well as UEMS/European Board recommendations.

5.6 Clinical training in internal medicine or a closely -related specialty is mandatory for one year. The clinical training should provide first-hand knowledge about the role of the laboratory in clinical diagnostic strategies and improved knowledge of the needs of the health sector that should be catered for by the laboratory.

5.7 Curriculum

Trainees should be instructed and be familiar with the following areas of Chemical Biopathology over and above the knowledge level required of Medical students:

Biochemical Aspects of Disease

biological variability
diseases of the gastrointestinal tract and pancreas
liver disease
protein structure, metabolism and disorders
basic immunology
kidney and urinary tract disease
pulmonary function
disturbances of oxygen/CO₂ transport and H⁺ metabolism
disturbances of water and electrolyte metabolism
disturbances of lipid and carbohydrate metabolism
disturbances of calcium, phosphate and magnesium metabolism
other disorders of bone and connective tissue
clinical enzymology
diseases caused by nutritional disturbances
basic molecular biology
inherited metabolic disorders (including molecular genetics)

principles of screening
disorders of haemoglobin and porphyrin synthesis
nervous system disorders
cardiovascular system disorders
disorders of the endocrine system
toxicology, drugs and therapeutic drug monitoring (to include alcohol and other drugs of abuse)
paediatric biochemistry
metabolic effects of trauma
diagnosis and monitoring by chemical tumour markers
interference and effects of drugs on laboratory investigations

Analytical Techniques

Trainees should be familiar with the theoretical basis of the following techniques.

spectrophotometric methods;
flame emission photometry;
automated instrumentation;
electrochemical methods;
osmometry;
enzymology;
radioisotope counting;
chemoluminescent methods
immunochemical methods;
immunoassay;
electrophoretic methods;
chromatography;
drug analysis;
solid/dry phase chemistry;
atomic absorption spectroscopy/
metal analyses;
mass spectrometry;
DNA/RNA analyses;
cell culture techniques;
miscellaneous analyses (occult blood, calculi,
urinary pigments, faecal fat);
point-of-care analytical methods including
techniques of dry chemistry,
reagent strips etc.;
specimen collection, centrifugation, handling
and storage;
methods of standardisation and calibration;
preparation and storage of reagents;

Data Management

The trainee should acquire skills in the statistical interpretation of laboratory and population data, nomenclature, units, reference intervals and biostatistics.

The trainee should be able to apply computers within the laboratory and be familiar with the use of spreadsheets, databases and statistical packages; be aware of basic Information Technology and medical informatics.

Laboratory Training

Analytical and General Laboratory Procedures

The trainee should have a good understanding of method development, performance and application. Wide experience should be combined with an in-depth experience of a limited range, which should include the most commonly measured components.

Logistics and automation

The trainee should learn the principles of logistics in the laboratory including request forms, sample identification, information technology, work-flow, instrument interfacing and reporting of results.

Quality Control and Quality Assurance

- internal quality control
- external quality assessment
- interpretation of QC/QA and subsequent course of action
- near-patient testing

Basic Investigation of an Analytical Method

- practicability
- optimisation
- robustness
- inaccuracy, imprecision, sensitivity, specificity, range, detection limit
- criteria for acceptability
- problem solving

Health and Safety

regulatory and other aspects of health and safety

Laboratory Management and Communication Skills

The trainee needs to have experience under supervision in formulating departmental policies

and clinical guidelines, and applying the leadership and team-work skills that are necessary to implement them. He/she should understand how a modern laboratory service is organised, how different staff groups contribute to the pre-, intra- and post-analytical processes and how the service operates within the hospital and the regional and national system of health care. Communication skills should be developed by report writing, presentation of data at (scientific) meetings, through contributions to group discussions and attendance at departmental business meetings.

Knowledge/experience is required of:

- fundamental principles of successful management
- laboratory organisation and policies
- personnel management
- financial control, costing, pricing, contracting and purchasing
- inspection and accreditation
- legal requirements: health and safety, data protection act, etc.
- staff training, motivation, continuing education
- clinical audit
- handling of conflicts.

CLINICAL TRAINING

Clinical Interpretation of Laboratory data and Clinical Liaison

All trainees should be involved in regular discussions within the department and with clinicians concerning clinical problem-solving, the use of laboratory procedures and protocols and the regular audit of the use of laboratory resources. Trainees should participate in appropriate ward rounds, out-patient clinics, clinico-pathological conferences, on-call work, etc.

All trainees must participate, under appropriate supervision, in:

- laboratory reporting rotas
- follow-up of abnormal investigations by ward/out-patient visits
- case presentations
- near-patient testing programmes
- the potential use of chemical analysis for monitoring the health of healthy individuals and the cost-risk-benefit analysis

that is necessary in this context

They should undertake training in the direct clinical care of patients with metabolic and other relevant disorders.

Dynamic and Other Function Tests

All trainees should be familiar with protocols for common dynamic function tests and other timed investigation procedures, and should gain experience in their interpretation. Medical trainees must gain sufficient first-hand experience to enable them to take clinical responsibility for such procedures.

Direct Patient Care

Medical trainees must spend sufficient time in direct patient care to obtain the experience required to take responsibility for the clinical care of patients at a senior level. How this is achieved will depend on local circumstances and individual interests but trainees should assist in out-patient clinics for at least one of the following:

- lipid disorders;
- diabetes mellitus;
- endocrinology (including gynaecological endocrinology);
- metabolic disorders (e.g. inborn errors of metabolism);
- osteoporosis and other bone/connective tissue disorders;
- renal calculi;
- diagnosing intoxication;
- the basis of coagulation disorders and transfusion medicine;
- the basis of diagnosing anemias.

Experience should be obtained in the in-patient management of parenteral nutrition, electrolyte disorders and metabolic aspects of intensive care. Training in direct patient care must be supervised by a senior Chemical Biopathologist or physician who is directly responsible for this activity.

RESEARCH AND DEVELOPMENT

Experience in research and development is important for developing skills in independent and team-driven problem-solving and the critical assessment of published work and for

gaining analytical expertise. Therefore the trainee should independently carry out medical research, as well as participate in supervising the younger doctors, chemists and students in research.

All trainees should undertake at least one research project during their training. The project should be consistent with the research/development programme of the laboratory or hospital and should be sufficiently novel and timely to be suitable for presentation at a scientific meeting/publication in a peer-reviewed journal. Research for a higher degree, or for a dissertation may be initiated during this period.

CLINICAL AUDIT

All trainees must be familiar with audit procedures and participate in regular clinical audit. This should include projects that cover problems locally within and between departments at the interface with primary care and at regional level.

CONTINUING STUDY

The trainee should acquire the life-long habits of reading, using literature and other information database searches, consultation with colleagues, attendance at scientific meetings, and the presentation of scientific work as part of continuing education. The present goals for the education should serve as the basis for the specialist training and a more detailed individual training plan should be written by the tutor and the trainee soon after the start of the training.

A tutor who is an acknowledged specialist in Chemical Biopathology should guide the specialist training. The head of department and the tutor should plan the education together with the trainee in such a way that it can be completed within the stipulated 5-year time, including the clinical training in internal medicine and/or related discipline. By regular contacts with those responsible for the department of internal medicine the tutor should also see to that the trainee gets the best possible training in the clinical field.

Metodjämförelse och uppskattning av riktigheten med hjälp av patientprover. En förenklad ansats

Bakgrund och praktiskt utförande

Anders Kallner

Avdelningen för klinisk kemi, Karolinska sjukhuset 171 76 Stockholm

BAKGRUND

Riktighet och precision är två begrepp som vi ofta möter i samband med kvalitetssäkring. I klinisk laboratorieverksamhet jämförs ofta dessa begrepp och, särskilt bland kliniker, framförs ibland att det ena är viktigare än det andra. Det kan nog vara sant – under vissa betingelser. Om man sålunda följer en särskild patient i en begränsad miljö, t ex en enda klinik eller mottagning så är precisionen långt viktigare än riktigheten. Om å andra sidan patienterna rör sig mellan olika vårdinstanser eller det gäller att överföra erfarenhet t ex referensintervall eller vårdprogram från en klinik/institution till en annan, ja då kommer riktighetens betydelse att vara i paritet med precisionens.

Precision kan delas upp i 'repeterbarhet' och 'reproducerbarhet', vilka inom laboratoriemedicin i huvudsak motsvaras av inom-serie- och mellan-serie variation. Det vi kallar mellan-serie variation vill de 'riktiga' metrologerna inte acceptera som 'reproducerbarhet' utan kallar det 'intermediär reproducerbarhet' eller 'intermediär precision'. Det finns visst fog för denna uppfattning men saknar i huvudsak betydelse i praktiken.

Osäkerhetsbegreppet behöver passas in i vår begreppsvärld. Definitionen talar om att ta hänsyn till alla osäkerheter som rimligen kan härföras till processen. I verkligheten räcker detta inte, som praktiskt arbetande analytiker behöver vi kunna mäta upp osäkerheten för att t ex veta när eller om den förändras. Att bara göra upp en 'osäkerhets-budget' förbättrar ingenting om man inte har problem med mätningen ifråga. Osäkerheten skall ta hänsyn till alla osäkerheter dvs både sådana som kan härföras till tillfälliga avvikelse (precision)

och till systematiska avvikelse (riktighet). Man vill därför reducera osäkerheten i riktigheten maximalt men behålla ett visst osäkerhetsbidrag för att täcka in om man lyckats eliminera det systematiska felet. Reduktionen av oriktigheten anses kunna uppnås genom att kärra till osäkerheten i den eller de kalibratorer som används. Problemet som omedelbart anmäler sig inom laboratoriemedicinen är att kalibratorerna sällan eller aldrig består av oförändrat patientmaterial utan innehåller tillsatser av olika slag, allt ifrån komponenten som vi vill mäta, konsistensgivare t ex protein, till konserveringsmedel. Det nominella värdet på kalibratoren kan också vara modifierat för att patientresultaten skall bättre överensstämma med referensmetoders. I praktiken har vi därför ingen möjlighet att ta hänsyn till osäkerheten i kalibratoren och har därför heller ingen möjlighet att den vägen veta hur väl vi lyckats eliminera 'bias', oriktighet eller avvikelse. Men vi gör så gott vi kan! Det bästa närmevärde på mätsäkerheten vi kan uppnå är i praktiken mellanserievariationen, d v s reproducerbarheten. Genom att basera denna på långa mätserier i vilka byte av reagens och kalibratorer ingår får vi ett närmevärde också på bias.

Extern kvalitetssäkring EQA eller PT har använts i decennier men har ingen omedelbar betydelse för laboratorierna eller deras uppfattning om riktighet eller precision. EQA kan användas för att ge en global uppfattning om laboratorieresultats spridning och därifrån göra riktade insatser. Det har exempelvis framgångsrikt använts inom enzymologi och resulterade i de skandinaviska rekommendationerna för bl a transaminaser, för HbA1c vilket resulterat i ett framgångsrikt nyskapande och för amylas vilket också resulterat i användningen av en gemensam kalibrator mm. Just nu arbetar man inom CEN på en standard (1) som drar upp riklinjerna för hur EQA skall kunna användas för att påskynda upptäckten av defekta

reagens eller instrument (vigilance) som är i användning.

I de flesta fall känner vi inte det sanna värdet på koncentrationen av en komponent. Därför har vi laborerat med 'conventional true value' eller 'åsatta värden'. Vanligen har det åsatta värdet varit ett genomsnitt baserat på mätningar på många laboratorier t ex inom ramen för EQA eller särskilt utvalda laboratorier; ibland har dessa t o m varit referenslaboratorier. Det är ingenting som hindrar att man åsätter ett godtyckligt värde på en kalibrator eller ett kontrollmaterial, bara det accepteras och används av alla de laboratorier som levererar resultat under samma beteckning, oavsett vilken metod som används vid mätningen. Ett sådant förfarande kan emellertid aldrig leda en fullständig överförbarhet av resultat mellan laboratorier.

En möjlighet att lösa många av dessa problem finner man i att göra jämförelser mellan instrument och mellan laboratorier och då utnyttja patientmaterial. Det är också en metod som används och används länge under olika förhållanden. NCCLS har utarbetat en rekommendation (2), som beskriver hur en sådan jämförelse bör gå till för att uppnå maximal säkerhet i utvärderingen. Rekommendationen föreskriver användandet av minst 40 patientprover som valts ut enligt särskilda regler. Ansatsen kräver i praktiken en så omfattande insats att det inte finns någon möjlighet att genomföra den annat än undantagsvis på stora laboratorier. Vi har därför utarbetat en ansats (3), 'mentor' eller 'split-sample' ansatsen, som ger i stort sätt samma statistiska säkerhet i bedömningen av om en korrigerande insats, t ex rekalibrering eller annan justering av instrumentet, byte av reagens eller rekalibrering av mätproceduren, är motiverad. På samma sätt som all statistik, NCCL-ansatsen inte undantagen, fordras använder sitt sunda förnuft i användningen. I ansatsen ingår också att föreslå en korrekutionsfunktion och beräkna utfallet. Utvärderingen baseras på en regressions- och korrelationsanalys och resulterar i ett flertal grafer och andra beslutsunderlag.

Det skall finnas en spårbarhet av alla resultat till

kalibratorer eller mätprocedurer på en högre metrologisk nivå. Med spårbarhet menar man att man skall kunna följa mätningarnas resultat genom en obruten kedja av jämförelser till denna högre nivå. Spårbarheten till metoder och material upprätthålls vid interlaborativa jämförelser enligt vår modell genom ett 'mentor-laboratorium' (4), som i sin tur skall arbeta på en tillräckligt hög metrologisk nivå för att säkerställa spårbarhet till nästa nivå. Man tvingas acceptera att vid varje steg i en spårbarhetskedja ökar osäkerheten i resultaten och det är därför angeläget att hålla denna kedja så kort som möjligt (5).

Jämförelserna syftar till att finna en formel för att harmonisera resultaten genom rekalibrera mätproceduren och därigenom att eliminera eller reducera systematiska fel.

I GUM (6) skriver man i stycke 3.2.3 '*Systematic error, like random error, cannot be eliminated but it too can often be reduced. If a systematic error arises from a recognized effect of an influence quantity on a measurement result, hereafter termed a systematic effect, the effect can be quantified and, if the it is significant in size relative to the required accuracy of the measurement, a correction or correction factor can be applied to compensate for the effect. It is assumed that, after correction, the expectation or expected value of the error arising from a systematic effect is zero.*

Och fortsätter i 3.2.4 *It is assumed that the result of a measurement has been corrected for all recognized significant systematic effects and that every effort has been made to identify such effects.*

Eurachem's dokument om utvärdering av mätsäkerhet (7) formulerar detta i avsnitt 2.4.10: '*Mätresultat ska korrigeras för alla identifierade betydande systematiska effekter.*

'Split-sample och mentor ansatsen finns också beskriven i ISO-guide 43 (8): *One special form of proficiency testing which is often used by clients of laboratories, including some regulatory bodies, is the technique of split-sample testing....A similar technique is also used in the monitoring of clinical and environmental laboratories. ... involving the results from several split samples over a wide concentration interval. ...*

One of the laboratories may be considered to operate at a higher metrological level (i.e. Lower level of uncertainty). Its results are considered to be the reference values in such intercomparisons and it may act as an advisory or mentor laboratory to the other laboratories...

Vi har valt att tala om 'mentor-laboratorium' för att dels skilja dess funktioner och kompetens från den etablerade beteckningen 'referens-laboratorium', dels för att understryka att 'mentor-laboratoriet' skall ha ett metodologiskt och kompetensmässigt ansvarsförhållande till associerade laboratorier.

Vad menas med högre metrologisk nivå, som omnämns ovan? Vi kan inte sträcka oss till att kräva att mentorlaboratoriet skall vara jämfört med ett referenslaboratorium (9) och uppfylla alla krav i standarden. Mentorlaboratoriet skall vara ett rutinlaboratorium med extra resurser för att göra omsorgsfulla kalibreringar och ha ett väl utvecklat system för att övervaka stabiliteten i mätningarna. Instrument skall vara noga kontrollerade och kalibrerade och personalen välutbildad. Mentorlaboratoriet kan också tänkas bli en nod i ett nätverk av mentorlaboratorier som utbyter prover med varandra. Det finns ingen anledning att ett laboratorium skall vara mentor för alla komponenter, tvärtom kan det vara en fördel och en stimulans att fördela mentoruppgiften mellan flera laboratorier i en region för att därigenom öka kompetens, engagemang och motivation. Mentorlaboratoriet skall också ha kompetens och resurser att bistå anslutna laboratorer. Ett väl utvecklat och genomfört mentorprogram, uppbackat av ett optimerat internt kvalitetskontrollprogram kan förväntas minska behovet av EQA och ställa högre krav på interna kontroller. När systemet genomförs i ett laboratoriums ansvarsområde kan laboratoriernas sammanlagda osäkerhet anses sammanfalla med de analytiska målen vilket löser de långvariga problemen med hur den sammanlagda osäkerheten i ett område med flera laboratorier eller ett laboratorium med många instrument skall beräknas och beskrivas.

Ett programpaket och handledning kan erhållas från författaren.

REFERENSER

1. Use of external quality assessment schemes in the assessment of performance of in vitro diagnostic procedures. CEN/TC 140 prEN 14136prEN 14136.
2. Method Comparison And Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline, NCCLS Document EP9A 1995.
3. Anders Kallner, Lina Khorovskaya, Zita Kucinskiene, Lars-Ove Lundberg Tom Pettersson, Dalius Vitkus, Torgny Groth. Aligning results of measurements by split sample recalibration. In manuscript 2001
4. Proficiency testing by interlaboratory comparisons – Part 1: Development and operation of proficiency testing schemes. ISO/IEC Geneva 1997.
5. ISO/DIS 17511 In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantites in samples of biological origin – Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials.
6. ISO mfl Guide to the expression of uncertainty in measurement. Geneva 1993.
7. Utvärdering av mätsäkerhet i kemisk analys. Eurachem, SP rapport 2000:17.
8. ISO GUIDE 43 'Proficiency testing by interlaboratory comparisons -' Development and operation of proficiency testing schemes'
9. ISO/DIS o CEN prEN 15195 'Requirements for reference measurement laboratories in laboratory medicine.'

Den molekylære baggrund for medfødt vitamin B₁₂-mangel (Imerslund-Gräsbecks syndrom).

Ph.d afhandling fra Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet, 2001

Vejledere: Professor Søren K Moestrup, Institut for Medicinsk Biokemi, Aarhus Universitet, og professor Ebba Nexø, Klinisk Biokemisk Afdeling, AKH Aarhus Universitetshospital Århus, Danmark

Mette Madsen* (mette@biokemi.au.dk)

Institut for Medicinsk Biokemi, Aarhus Universitet, Århus, Danmark

Børn med arvelig vitamin B₁₂ mangel (Imerslund-Gräsbecks syndrom) har ikke blot megaloblastær anæmi, de har undertiden også proteinuri. Anæmien kan helbredes ved indsprøjtning af vitamin B₁₂, men proteinurien påvirkes ikke af denne behandling. I dag forstår man baggrunden for dette mærkelige billede. Vitamin B₁₂ bundet til intrinsic factor optages i tarmen via binding til en multifunktionel receptor kaldet cubilin. Receptoren medvirker i nyren ved reabsorptionen af en lang række proteiner. Det vides nu, at Imerslund-Gräsbecks syndrom skyldes defekter i funktionen af cubilin.

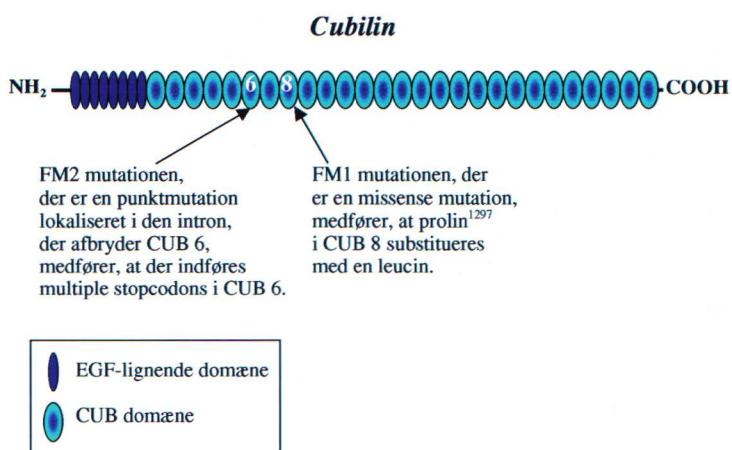
Absorptionen af vitamin B₁₂ (B₁₂) fra kosten foregår i tyndtarmen, hvor B₁₂ i kompleks med transportproteinet intrinsic factor optages ved receptor-medieret endocytose. Intrinsic factor-B₁₂ receptoren, også kaldet cubilin, er ansvarlige for denne optagelse.^{1,2} Cubilin er et protein på 460 kDa, der fortrinsvis findes på den indre overflade i tyndtarmen, i nyrens proksimale tubulus samt i blommesækvens epithel.^{1,2} Intrinsic factor er stort set kun tilstede i mave-tarmsystemet, og cubilins rolle i nyren er da heller ikke optagelse af intrinsic factor-B₁₂ komplekset, men derimod medvirker cubilin her til at reabsorbere proteiner fra nyrens glomerulære ultrafiltrat.



Blandt de mange proteiner der bindes til cubilin kan nævnes albumin, lipidfattigt apolipoprotein A-I og transferrin (for review se Moestrup og Verroust 20013).

Da cubilins primære struktur for få år siden blev kortlagt^{1,2}, blev det klart, at dette protein har en ganske unik opbygning (figur 1), som er helt forskellig fra andre kendte receptorer involveret i endocytose. Cubilin består af tre regioner: en aminalterminal region på omkring 100 aminosyrer, otte EGF-lignende domæner og syv CUB domæner.

Figur 1. Skematisk præsentation af cubilins struktur. EGF-lignende domæner ses i mørkeblå, mens CUB domæner ses i lyseblå. Lokaliseringen og konsekvensen af de to sygdomsspecifikke mutationer FM1 og FM2^{7,9} fundet hos finske Imerslund-Gräsbeck patienter er indikeret på denne figur.



CUB (forkortelse af Complement subcomponents C1r/s, Uegf, og Bmp1) domæner (figur 1). Cubilin indeholder intet klassisk transmembrant segment, ej heller kendte signaler for endocytose^{1,2}. Nye resultater tyder på, at multiligandreceptoren megalin fungerer som coreceptor for cubilin og assisterer cubilin i forbindelse med optagelse af ligander ved receptor-medieret endocytose^{1,4,5}. Hvorledes cubilin er forankret til plasmamembranen er endnu ikke klarlagt, men to motiver indeholdt i den aminoterminale region tankes at være involveret i interaktioner med plasmamembranen.

Bindingsregionen for intrinsic factor-B₁₂ i cubilin er fundet ved systematiske molekylærbiologiske undersøgelser. Ved mammal ekspression af overlappende rekombinante fragmenter af cubilin i Chinese Hamster Ovary (CHO) celler blev bindingsstedet lokaliseret til CUB domænerne 5-8^{6,7}. De rekombinante fragmenter binder Intrinsic factor-B₁₂ med næsten lige så høj affinitet som fuldlængde cubilin^{6,7}.

Manglende tilførsel af B₁₂ fra kosten er sjældent. Som oftest skyldes B₁₂-malabsorption manglende eller lav syntese af Intrinsic Factor som følge af autoimmune forhold. Dette ses især hos ældre mennesker. Anderledes er situationen hos børn med det arvelige Imerslund-Gräsbecks syndrom, idet disse patienter har en helt normal syntese af intrinsic factor. Alligevel kan de ikke optage B₁₂. For nogle år siden, før cubilin var kendt, blev en 6-cM region på den korte arm af kromosom 10 udpeget til at indeholde sygdomsgenet på baggrund af genmarkør-koblingsanalyser⁸. Meget interessant blev genet kodende for cubilin kort efter lokaliseret til netop denne region på kromosom 10⁹. Derfor faldt mistanken naturligt nok på cubilin som den sygdomsfremkaldende faktor.

Mistanken fik yderligere grobund, da to sygdomsspecifikke mutationer blev identificeret hos finske Imerslund-Gräsbeck patienter i cubilingenet, indenfor det område der koder for den intrinsic factor-B₁₂-bindende region⁹ (figur 1). Den ene og yderst sjældne mutation (Finnish Mutation 2, FM2) medfører, at der indføres multiple stopcodons i CUB domæne 6. Resultatet er en trunkeret receptor, hvor ikke alene intrinsic factor-B₁₂ bindingsstedet er defekt, men sandsynligvis også de øvrige ligandbindingssteder.

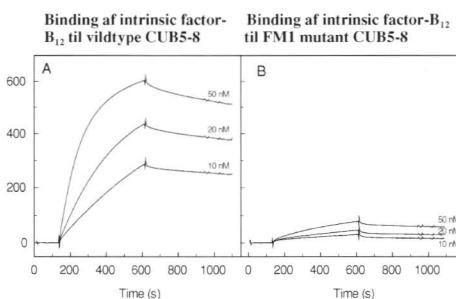
FM2 mutationen medfører da også proteinuri i overensstemmelse med cubilins funktion i forbindelse med reabsorption af proteiner i nyrens proksimale tubulus. Ved den mere hyppigt forekommende mutation (FM1) er prolin¹²⁹⁷ udskiftet med en leucin. Pro¹²⁹⁷ er beliggende i CUB domæne 8, og netop denne prolin spiller formentlig en vigtig rolle for CUB domænernes struktur og foldning^{7,9}.

For at belyse, om FM1 mutationen spiller en rolle for cubilins evne til at binde Intrinsic factor-B₁₂, blev både vildtype og muteret CUB5-8 udtrykt i CHO celler og oprenset ved affinitetskromatografi. De to proteiners affinitet for Intrinsic factor-B₁₂ blev undersøgt ved surface plasmon resonance analyser på en BIACore maskine. FM1 mutant CUB5-8 proteinet bandt intrinsic factor-B₁₂ med en affinitet, der var betragteligt lavere end vildtype CUB5-8 proteinets affinitet for intrinsic factor-B₁₂⁷ (figur 2).

Tilsvarende resultater blev fundet i en cellekultur model. Der skulle tilsættes omkring 20-30 gange så meget af FM1 mutant CUB5-8 proteinet til cellerne, for at opnå samme hæmning af optagelsen af ioderet intrinsic factor-B₁₂ som med vildtype CUB5-8 proteinet⁷. FM1 mutationen forklarer således med stor sandsynlighed B₁₂-malabsorptionen og den B₁₂-afhængige anæmi hos Imerslund-Gräsbeck patienter med FM1 mutationen⁷.

Figur 2. Surface plasmon resonance analyser af bindingen af intrinsic factor-B₁₂ til BIACore sensor chips med immobiliseret vildtype eller FM1 mutant formen af CUB domænerne 5-8.

A) Bindingen af intrinsic factor-B₁₂ til vildtype CUB5-8 proteinet. Flow af buffer med intrinsic factor-B₁₂-koncentrationer på 10, 20 og 50 nM. B) Bindingen af intrinsic factor-B₁₂ til FM1 mutant CUB5-8 proteinet. Flow af buffer med intrinsic factor-B₁₂-koncentrationer på 10, 20 og 50 nM⁷.



Nu skulle man tro, at historien om patienterne med Imerslund-Gräsbecks syndrom var afsluttet. Men dette er ikke tilfældet. Patienter uden for Finland synes ikke at have FM1 eller FM2 mutationerne, og der kendes nu Imerslund-Gräsbeck patienter med normalt cubilingen. Disse patienter formodes derimod at have defekter i proteiner, der er vigtige for cubilins funktion. For eksempel kunne proteiner involveret i processeringen af cubilin være defekte, som det er tilfældet for en gruppe af hunde med et sygdomsbillede, der er identisk med Imerslund-Gräsbecks syndrom¹⁰⁻¹².

*Mette Madsen har indtil for nylig publiceret under navnet Mette Kristiansen.

Referencer:

1. Moestrup SK, Kozyraki R, Kristiansen M, Kaysen JH, Rasmussen HH, Brault D, Pontillon F, Goda FO, Christensen EI, Hammond TG, Verroust PJ: The intrinsic factor-vitamin B₁₂ receptor and target of teratogenic antibodies is a megalin-binding peripheral membrane protein with homology to developmental proteins. *J.Biol.Chem.* 273: 5235-5242, 1998
2. Kozyraki R, Kristiansen M, Silahtaroglu A, Hansen C, Jacobsen C, Tommerup N, Verroust PJ, Moestrup SK: The human intrinsic factor-vitamin B₁₂ receptor, cubilin: molecular characterization and chromosomal mapping of the gene to 10p within the autosomal recessive megaloblastic anemia (MGA1) region. *Blood* 91: 3593-3600, 1998
3. Moestrup SK, Verroust PJ: Megalin- and cubilin-mediated endocytosis of protein-bound vitamins, lipids, and hormones in polarized epithelia. *Annu Rev Nutr* 21: 407-428, 2001
4. Hammad SM, Barth JL, Knaak C, Argraves WS: Megalin acts in concert with cubilin to mediate endocytosis of high density lipoproteins. *J.Biol.Chem.* 275: 12003-12008, 2000
5. Kozyraki R, Fyfe J, Verroust PJ, Jacobsen C, Dautry-Varsat A, Gburek J, Willnow TE, Christensen EI, Moestrup SK: Megalin-dependent cubilin-mediated endocytosis is a major pathway for the apical uptake of transferrin in polarized epithelia. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 98: 12491-12496, 2001
6. Kristiansen M, Kozyraki R, Jacobsen C, Nexø E, Verroust PJ, Moestrup SK: Molecular dissection of the intrinsic factor-vitamin B₁₂ receptor, cubilin, discloses regions important for membrane association and ligand binding. *J.Biol.Chem.* 274: 20540-20544, 1999
7. Kristiansen M, Aminoff M, Jacobsen C, de la CA, Krahe R, Verroust PJ, Moestrup SK: Cubilin P1297L mutation associated with hereditary megaloblastic anemia 1 causes impaired recognition of intrinsic factor-vitamin B₁₂ by cubilin. *Blood* 96: 405-409, 2000
8. Aminoff M, Tahvanainen E, Grasbeck R, Weissenbach J, Broch H, de la CA: Selective intestinal malabsorption of vitamin B₁₂ displays recessive mendelian inheritance: assignment of a locus to chromosome 10 by linkage. *Am.J.Hum.Genet.* 57: 824-831, 1995
9. Aminoff M, Carter JE, Chadwick RB, Johnson C, Grasbeck R, Abdelaal MA, Broch H, Jenner LB, Verroust PJ, Moestrup SK, de la Chapelle A, Krahe R: Mutations in CUBN, encoding the intrinsic factor-vitamin B₁₂ receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia 1. *Nat Genet* 21: 309-313, 1999
10. Fyfe JC, Giger U, Hall CA, Jezyk PF, Klumpp SA, Levine JS, Patterson DF: Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatr.Res.* 29: 24-31, 1991
11. Fyfe JC, Ramanujam KS, Ramaswamy K, Patterson DF, Seetharam B: Defective brush-border expression of intrinsic factor-cobalamin receptor in canine inherited intestinal cobalamin malabsorption. *J.Biol.Chem.* 266: 4489-4494, 1991
12. Xu D, Kozyraki R, Newman TC, Fyfe JC: Genetic Evidence of an Accessory Activity Required Specifically for Cubilin Brush-Border Expression and Intrinsic Factor-Cobalamin Absorption. *Blood* 94: 3604-3606, 1999

NORDFOND

Ansøgningsfrist 15. juni 2002

Hvad er fondens formål

Fondens formål er at fremme faglig udvikling af klinisk biokemi og andre laboratori-especialer i Norden.

Resultater opnået via projekter støttet af fonden skal udbredes til laboratorier i Norden gerne via *Klinisk Kemi i Norden*.

Hvem kan søge

Midler kan søges til projekter, der opfylder fondens formål, og som udføres i samar-bejde mellem mindst 2 nordiske lande.

Hvilke udgiftsposter kan dækkes

NORDFOND vil typisk kunne dække udgifter til mødevirksomhed, men vil i et vist omfang også kunne dække driftsudgifter og andre udgifter.

Hvad skal ansøgningen indeholde

Ansøgningen skal indeholde:

- . Et kort resume
- . Projektbeskrivelse (maks. 5 sider)
- . Oplysning om deltagere og deres accept for deltagelse
- . Budget med oplysninger om eventuel medfinansiering fra anden side

Hvor mange penge er der til rådighed

I 2002 kan fonden uddele i alt ca. kr. 100.000.

Hvem skal have ansøgningen

Ansøgninger skal sendes til formanden for NFKK:

Professor, dr.med. Ebba Nexø

Klinisk biokemisk afdeling

KH, Århus Universitetshospital

Nørrebrogade 44

DK-8000 Århus C, Danmark

Ansøgningsfristen er 15. juni 2002.

Hvad lægges der vægt på ved behandling af ansøgningen

- . At det drejer sig om et konkret projekt af god kvalitet
- . At der er tale om et samarbejde mellem flere nordiske lande
- . At projektet er af betydning for klinisk biokemi og/eller andre laboratorieområder

Hvornår får ansøgeren svar

Ansøgningerne behandles på NFKKs styremøde, og svar udsendes i løbet af september 2002.

Hvor kan man få yderligere oplysninger

Yderligere oplysninger kan fås hos medlemmer af styret for NFKK. Navne og adresser kan findes i *Klinisk Kemi i Norden* eller på adressen: <http://elio.se/nfkk/index.htm>

Mötekalender

Ansvarlig: Ilkka Penttilä, Kuopio, Finland, fax: +358 17 173200
e-post: ilkka.penttila@uku.fi

Danmark

20.5. – 25.5. 2002

Interlec 20, International Lectin Society,
The Parum Institute, University of Copenhagen
Information: <http://plab.ku.dk/tcbh/interlec20.htm>

14.7. -17.7. 2002

39th Congress of the European Renal Association and the European Dialysis and Transplantation Asoociation, Copenhagen, Denmark
Information: ERA-EDTA Congress Office,
fax: +39,0521,291777,
E-mail: eraedta@ipsuniv.cc.unipr.it,
<http://www.unipr.it-eraedta>

Finland

14.02. - 16.02.2002

Laaduntarkkailupäivät/Labquality dager/-
Labquality days
Marina Congress Center (14.-15.02. 2002) och
Biomedicum (16.02.2002)
Helsingfors
Information: Mauri Keinänen,
fax: +358,9,22933211,
E-mail: mauri.keinainen@labquality.fi,
www.labquality.fi

14. 3. -15. 3. 2002

SKKY:n kevätkoulutuspäivät, syöpämarkkerit ja
hematologia/Vårmötet av FKKF, tumör markör
och hematologi, Scandic Intercontinental,
Helsingfors
Information: jaana.toivanen@lpshp.fi

Island

10.8. – 13.8.2002

Molecular Medicine 2002
Clinical Biochemistry and Coagulation

The XXVIII Nordic Congress in Clinical Chemistry
parallel to the XXXV Nordic Conference on
Coagulation

Reykjavik

Information: Sekreratiat Iceland Incentives Inc.,
Hamraborg 1-3, IS-200 Kopavogur,
E-mail: mail@iii.is;
<http://www.landspitali.is/mm2002>

Norge

4.5. - 8.5. 2002

7th IUBMB Conference 'Receptor - Ligand interactions. Molecular, Physiological and Pharmacological Aspects', Bergen
Information:

<http://www.biokjemisk.com/kongress2002>

21.5 - 22.5. 2002

Etterutdanningskurs i klinisk kjemi ("vårmøtet"),
Stavanger.
Kontaktperson: Azam Mansoor.
E-mail: amansoor@online.no

30.6.-5.7. 2002

18th International Cancer Congress, Oslo, Norway
Information: Secr. Congrex Switzerland SA,
fax: +41,22,8091870,
E-mail: cancersoslo2002@congrex.se

Sverige

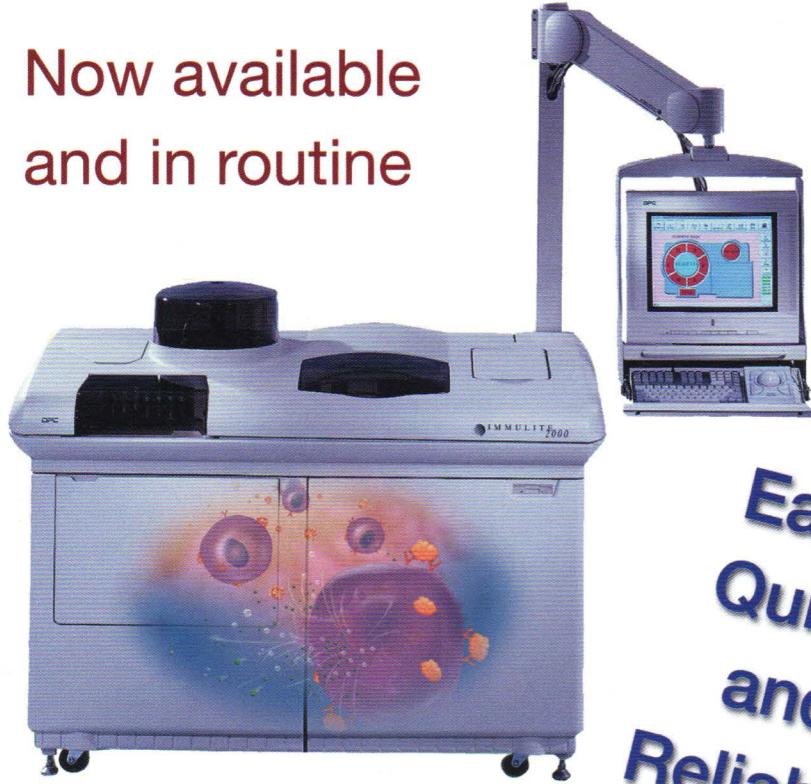
13. 5. –15. 5. 2002 Kurs i "Proteinmönster i
klinisk diagnostik", Lund
Information: bodil.olander@ks.se

15. 5. –17. 5. 2002

SFKK:s vårmöte i klinisk kemi, Scandic Hotel,
Lund
Information: bodil.olander@ks.se

IMMULITE 2000 - Allergy testing

Now available
and in routine



*Easy,
Quick
and
Reliable!*

Fully automated on
 **IMMULITE[®] 2000**

Driving the Future of Immunodiagnosis

Sweden

DPC Scandinavia AB
Kärrgatan 8
SE-431 53 Mölndal
Sweden
Tel: +46 31 86 64 00
Fax: +46 31 87 18 44
E-mail: info@dpc.se

Estonia/Lithuania

DPC Baltic OÜ
Pirita tee 26B
10127 Tallinn
Estonia
Tel: +372 627 93 44
Fax: +372 627 93 45
E-mail: info@dpc.ee

Latvia

DPC Baltic SIÀ
Brivibas iela 226/2
LV-1039 Riga
Latvia
Tel: +371 78 01 187
Fax: +371 75 41 477
E-mail: info@dpc.lv

Finland

DPC Finland OY
Itäkatu 1-5 D 223
00930 Helsinki
Finland
Tel: +358 9 3434 960
Fax: +358 9 3434 9696
E-mail: info@dpconline.fi

Norway

DPC Norway as
Postboks 562, Brakerøya
3002 Drammen
Norway
Tel: +47 32 24 32 24
Fax: +47 32 84 87 10
E-mail: general@dpc.no

Denmark

Greenland / Iceland
DPC Scandinavia
Sandvadsvæj 1
DK-4600 Køge, Denmark
Tel: +45 70 200 145
Fax: +45 70 200 146
E-mail: info@dpcweb.dk

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: ene@post9.tele.dk	Norge	Overlege Tor-Arne Hagve Klinisk-kjemisk avdeling Rikshospitalet N-0027 Oslo Telefon: +47 23071071 Telefaks: +47 23071080 E-post: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no
Danmark	Overlæge Palle Wang Afdeling KKA Odense universitetshospital DK 5000-Odense C Telefon: +45 65411683 Telefaks: +45 65411911 E-post: palle.wang@ouh.fyns-amt.dk	Sverige	Anders Larsson Avdelningen för klinisk kemi Akademiska sjukhuset S-751 85 Uppsala Telefon: +4618663000 Telefaks: +4618552562 E-post: anders.larsson@clm.uas.lul.se
Finland	Professor Ilkka Penttilä Avdelningen för klinisk-kemi Kuopio universitetscentralsjukhus SF-702 10 Kuopio Telefon: 358 17173150 Telefaks: 358 17173200 E-post: ilkka.penttila@uku.fi	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: ingunnth@rsp.is

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: Jørgen Hjelm Poulsen (Aarhus) og Palle Wang (Odense); fra Finland: Marjaana Ellfolk (Helsingfors) og Päivi Laitinen (Uleåborg); fra Island: Leifur Franzson (Reykjavik) og Ísleifur Ólavsson (Reykjavik); fra Norge: Kristian Bjerve (Trondheim) og Lars Eikvar (Oslo); fra Sverige: Per Simonsson (Malmö) og Lennart Vordström (Karlstad).

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 manuskriptforfattere

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 Van couver-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 manusripter vil ikke bli vurdert med referee-system. Redaksjonskomiteen vurderer immidlertid alle manuskripter innholdsmessig og redaksjonelt og foreslår eventuelle endringer.

Three excellent ways to automate analysis

- Versatile automation for routine and special testing
- Fast, efficient and reliable systems
- Wide range of tests and applications
- Load samples and reagents at any time
- Bright and appealing graphical user interface

Konelab 20, 30 & 60 for cost effective diagnostics

Over 25 years of development and manufacture stand behind Konelab's family of automated analyzer systems. These fast, efficient and reliable systems allow effective sample handling with the option of connecting Konelab 30 and 60 to laboratory automation. The whole Konelab family is designed to optimize laboratory performance with continuous loading of samples. Cooled reagent storage and the large cuvette magazine allow increased walk-away time. Best of all, every Konelab analyzer is designed to be flexible and easily controlled via the user-friendly graphical interface.



A bright choice for analysis

- Konelab 60** - Advanced on-board high capacity performance
- Konelab 30** - Fast, flexible and user-friendly
- Konelab 20** - Compact, practical and cost effective

Thermo Clinical Labsystems

Ruukintie 18
FIN-02330 Espoo, Finland
www.labsystems.fi

A Thermo Electron Business