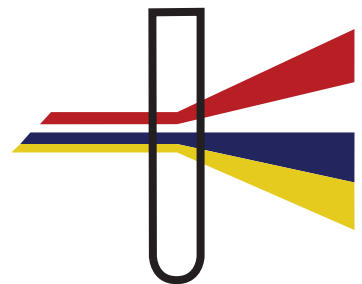


Klinisk Biokemi i Norden



Nr. 3, vol. 15, 2003

Old men ought to be explorers... ..	6
<i>Palle Wang</i>	
Nyt från NFKK	7
<i>Per Simonsson</i>	
Optimering av diagnostik med hjälp av artificiell intelligens	8
<i>Patrik Finne</i>	
U.E.M.S. Medical Biopathology – Europaunionens organisation för specialistläkare inom laboratoriemedicin	14
<i>Elvar Theodorsson</i>	
Fra håndverk til høyteknologi - 50 år med medicinsk biokjemi på Rikshospitalet i Oslo	19
<i>Tor-Arne Haqve og Oddvar Stokke</i>	
Er GUM gavnlig? - En replik	25
<i>René Dybkær og Lars Nielsen</i>	
Noen bemerkninger om GUM	30
<i>Helge Erik Solberg</i>	
U-Albumin med HemoCue® Urine Albumin	32
<i>Arne Mårtensson</i>	
Tromsø lockade med midnattsol och spännande program	34
<i>Birgitte Alemo og Eva Mauritzson</i>	
Eosinophil Apoptosis	36
<i>Kristina Seton</i>	
Möteskalender	38

Introducing Automation Scaled To The Needs Of Mid-Volume Labs.



The COULTER® AC•T™ 5diff Series, Now With Walkaway Technology.

When it comes to sample process automation, not all labs are created equal. Some want more. Some want less.

This need for scalable automation—along with the need

for exceptional value and uncompromising performance—is why more mid-volume labs count on COULTER AC•T 5diff series hematology analyzers.

The compact, AC•T 5diff AL autoloader is the newest member of the AC•T family. Delivering the next level of walkaway efficiency, it's just one more example of Beckman Coulter's commitment to streamlining lab processes.



The AC•T 5diff AL's unique, 100-tube autoloader eliminates manual loading, saving time and money. Plus, enhanced software, intuitive icons and simpler searches make

it one of the easiest, most efficient analyzers available.

The COULTER AC•T 5diff series. For performance, value and scalability, the choice is automatic. To learn more, visit us at www.beckmancoulter.com/Act5diff, or contact your Beckman Coulter representative.



SIMPLIFY • AUTOMATE • INNOVATE

NOW AVAILABLE!

FOLLOW THAT TUBE!

STARRING
ADVIA[®] WORKCELL

High-throughput
integration!

ON AN ORDINARY DAY
IN A LABORATORY
NOT SO FAR AWAY...

Mrs. Jones' sample enters
the sample manager
of the ADVIA[®] WorkCell.*

*Last human intervention

TIME 8:47:02

KNOWS
JUST WHAT EACH
SAMPLE NEEDS.

ADVIA[®] WorkCell transfers
Mrs. Jones' sample to
the track.*

*Tubes travel
independently

TIME 8:51:14

GETS THE JOB DONE.

ADVIA[®] WorkCell sorts
Mrs. Jones' sample* for
further testing or storage.

*And up to 9,599 other
samples every day.

TIME 8:57:40

ADVIA[®] WorkCell
MODULAR AUTOMATION

SEE THE ADVIA[®] WORKCELL IN ACTION!

Visit www.labnews.com for a virtual tour, or for
more information, call 800-255-3232 (in the US).

Bayer



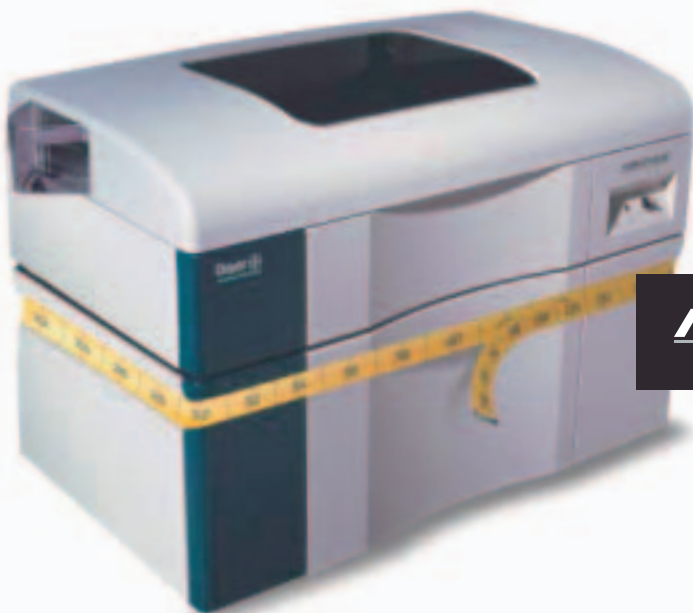
Diagnostics

Making a positive
difference to
human health

www.bayerdiag.com

ADVIA is a registered trademark of Bayer Corporation. ©2002 Bayer Corporation. All rights reserved.

“
**I CONSUME
LESS,
AND
I CAN DO
SO MUCH
MORE!**
”



Put chemistry on a diet

Slim down with ADVIA® 1650, the chemistry analyzer that requires less. And delivers more. Bayer's unique microvolume technology means you need less sample. And an advanced level of automation, including autodilution, demands less hands-on time. Which adds up (or subtracts down) to less time spent tied to the analyzer. So you do more. With less.

CONSIDER THE NUMBERS:

- As low as 2 µL sample per test
- Storage for up to 32,000 tests on board
- Average uptime of 98%
- Onboard capacity of 200 samples

Plus, the ADVIA 1650 has an expansive menu and a universal rack handler for continuous sample feeding. What's more, current customers rate it highly reliable (that's fewer service calls).

The ADVIA 1650. If less looks good, find out more. To find out more, contact your local Bayer office.

ADVIA[®] 1650
CHEMISTRY SYSTEM

Bayer 

Diagnostics

**Making a positive
difference to
human health**

www.bayerdiag.com



*Old men ought to be explorers
Here and there does not matter
We must be still and still moving
into another intensity*

Ovenstående opmuntrende citat fra T.S. Eliot (Four Quartets, East Coker, vers V) kom jeg til at tænke på, da jeg for et stykke tid skulle kontakte Nils Tryding (professor emeritus i klinisk kemi, Miro-kender og meget, meget andet). Jeg havde ikke hans e-adresse og prøvede at slå ham op i Google. 254 hits – hjemmeside opdateret for få dage siden, masser af links til Miro og hans plakater, undervisning i klinisk biokemi i primærsektoren og til SÅL (Samfundet Äldre Läkare), hvor Nils Tryding er ansvarlig for et stort udbud af spændende rejser.

En anden "explorer" er René Dybkær (231 hits), tidligere overlæge på Frederiksberg Hospital, tidligere præsident for IFCC, aktiv i IUPAC (otte projekter), kvalitetsstyring, nomenklatur, assessor for DANAK og meget mere.

Vi er heldige inden for vort speciale, at vi har så mange med engagement og initiativ, der fortsætter arbejdet efter pensionsalderen og udnytter deres store viden og erfaring til gavn for udviklingen.

René Dybkær svarer i dette nummer sammen med Lars Nielsen fra Dansk Fundamental Metrologi på Per Hyltoft og kollegers kritiske debatindlæg om GUM, og Helge Erik Solberg kan fortælle, at den norske holdning til GUM er mere afslappet. I stedet for at være et af kvalitetsstyringens 10 bud betragtes det nærmest som et apokryft skrift.

Patrik Finne giver en oversigt over anvendelse af artificiel intelligens i form af neurale netværk som diagnostisk støttefunktion. Hans anfører som eksempel, hvordan to kliniske resultater og to laboratorieresultater kan beskrive sandsynligheden for, at patienten har en prostatacancer. Men det er svært

at skrive algoritmer og risikabelt at tilpasse en algoritme baseret på et veldefineret patientmateriale til et andet, fx med et andet aldersgennemsnit.

Og så kan neurale netværk, ganske som topidrætsfolk, bliver overtrænede!

Det er spændende læsning. Men det varer nok nogen tid, før elektroniske patientjournaler udstyres med neurale netværk

Elvar Theodorsson har gjort en stor indsats som præsident for U.E.M.S. Medical Biopathology de seneste fire år og beskriver organisationens historie, formål og status for dens arbejde i en artikel i dette nummer. Som i mange andre EU-organisationer går det pinagtigt langsomt, men Elvar har formået at sætte skub i processen, der kommer samarbejdet mellem nord og syd inden for de laboratoriemedicinske specialer til gode og gør U.E.M.S. bedre egnet til at håndtere EU's udvidelse med de centraleuropæiske lande.

Når man skal sætte et blad sammen, kommer der uvægerligt "huller" uden tekst. KBN's finske redaktør har vist sig at være en dygtig naturfotograf, og i dette og fremtidige numre vil man kunne se eksempler på det. Jeg vil meget gerne have billeder på elektronisk form, også fra andre læsere. Og de behøver ikke nødvendigvis at have motiver relateret til klinisk biokemi.

Henrik Alftan har fotograferet forsidebilledet – som ikke har noget som helst med indholdet af dette blad at gøre – men har kun givet mig et latinsk navn på den smukke sommerfugl. Klinisk biokemikere kan så meget andet, så der må også være lepidopterologer mellem læserne. Hvad hedder sommerfuglen på de nordiske sprog?

Palle Wang

Nyt från NFKK



"We're living in a political world", säger Bob Dylan och det gäller allt mer inom sjukvården. Det var länge sedan överläkaren bestämde och enda sättet att styra honom var genom Guds vrede. Vi på lab har nu som goda byråkrater mycket erfarenhet av att balan-

sera mellan myndigheters krav. Internationellt, inte minst i USA, är regelverken också stora.

Men var kommer vi in som professionella lab-medicinare?

Nu senast gäller det in vitro-diagnostikdirektivet (IVD). En orolig och räddhågsen diskussion börjar spira. I december gäller de nya reglerna fullt ut. Vad kommer vi få lov att göra i framtiden? Vad kan vi som självständiga läkare och kemister åta oss för ansvar, utan att bryta mot reglerna? Får vi verkligen lov att skriva våra egna metodbeskrivningar? Får vi göra förbättringar som vi klart och tydligt kan se behövs utifrån vår kompetens? Får vi utveckla?

Självklart kan vi det! Och vi måste! Det ingår i vårt ansvar inom sjukvården att när det behövs våga tänja på gränserna och sätta våra egna ribbor.

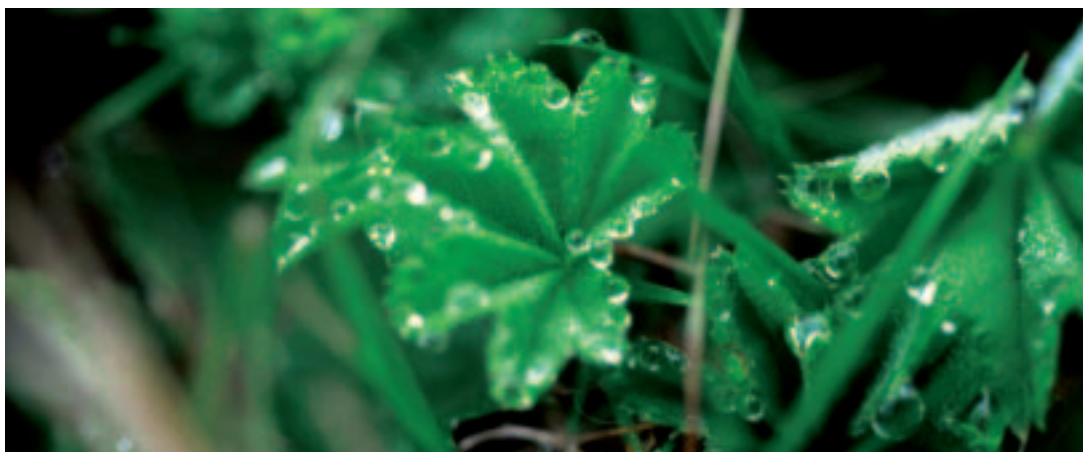
I diskussionen om IVD-direktivet finns det en oro-väckande tendens att vi vill försöka gömma oss bakom företagets ansvar. Visst har de ansvar. Det har de haft tidigare också. Men ytterst är det vi som gör jobbet som står med det medicinska ansvaret för vad vi gör och hur det drabbar människor.

Inga internationella direktiv kan ta bort vad som uttryckligen sägs om vårt yrkesmässiga ansvar och vår yrkesetik. Även när en analys är dålig kan vi aldrig skylla på att det är företagets ansvar. Det är vi som är på lab som måste avgöra att det som erbjuds oss är tillräckligt bra för våra patienter och våra kunder. Annars får vi skapa något bättre.

Regler och förordningar måste vi följa. Men vi måste som proffs och människor till slut stå där med såväl äran som skammen om något går fel eller blir bra.

Det låter ödesmättat men ibland får man backa två steg och fråga sig vad man egentligen har för uppdrag. Även som klinisk biokemist. Och vill du läsa något riktigt ödesmättat, och riktigt bra, måste jag rekommendera Sandor Marais roman "Glöd". Kompromisslöst; illusionslöst; passionerat; som från Karen Blixen, mästarinna i Rungstedlund

Per Simonsson



Daggkåpa. Foto: Henrik Alfthan.

Optimering av diagnostik med hjälp av artificiell intelligens

Patrik Finne, (patrik.finne@hus.fi), Avdelningen för klinisk kemi, Helsingfors Universitet, Biomedicum-Helsinki A424b.

Inledning

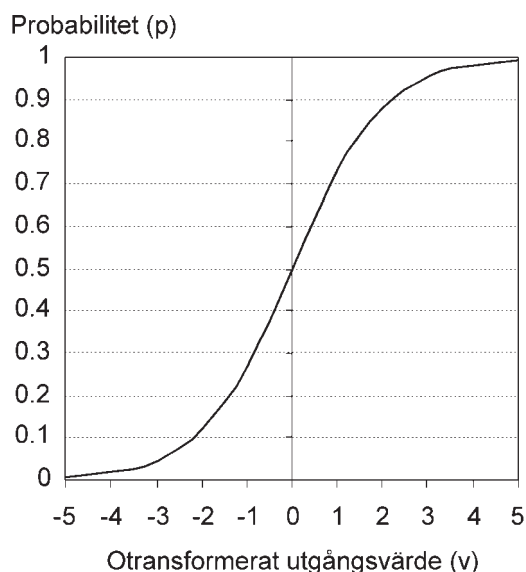
En patients diagnos fastställs oftast på basis av flera typer av information, vilket kan vara nog så komplicerat om informationsmängden är stor. Det här har lett till ökat intresse för olika matematiska och statistiska metoder som komplement till klinisk bedömning. T.ex. har algoritmer som använder information om totalt och fritt PSA, prostatavolym och palpation av prostata (DRE) visat sig kunna förutspå resultatet av prostatabiopsi bättre än enskilda variabler.¹⁻⁴

Artificiella neurala nätverk är matematiska modeller som kan användas för att ställa diagnos eller förutspå ett sjukdomsförlopp. Statistiska modeller gjorda med regressionsanalys är också användbara för detta ändamål, men neurala nätverk kan känna igen mer komplexa förhållanden mellan variabler, och ger därför ibland bättre diagnostisk precision. Logistisk regression identifierar linjära förhållanden mellan förklarande variabler (t.ex. laboratorievärden) och utgångsvariabeln (t.ex. diag-

nos), medan neurala nätverk kan anpassa sig också till olinjära förhållanden. Både neurala nätverk och regressionsmetoder behöver data för optimering, eller träning, av modellerna. P.g.a. av sin flexibilitet kan ett neuralt nätverk lätt "övertränas" att passa träningsdata perfekt; samtidigt förlorar modellen förmågan att klassificera nya fall korrekt. Det finns metoder för att undvika överträning, och för säkerhets skull bör en neuralnättsmodell alltid testas på nytt osett data. Neurala nätverk och logistisk regression har använts för att skapa algoritmer inom så gott som alla medicinska områden. "The Medical Algorithms Project" har t.ex. samlat ihop hela 3900 medicinska (bara en del är menade för diagnostik) algoritmer som kan laddas ned i Excel-format på www.medal.org. De här algoritmerna rekommenderas emellertid inte för kliniskt bruk och fortfarande har få algoritmer nått större spridning. Inom en nära framtid kommer olika diagnostiska algoritmer troligen allt oftare att erbjudas till läkare och laboratoriepersonal. Innan en algoritm tas i bruk är det viktigt att förstå – åtminstone i stort – hur den fungerar och att kunna granska algoritmens funktion kritiskt. Det ska förhoppningsvis den här artikeln bistå med. Den vanligaste typen av neurala nätverk som används i klinisk medicin är flerlayersperceptronen (MLP, multilayer perceptron) och den beskrivs i detalj. Också logistisk regression, som ofta används som referensmetod när nya neurala nätverk utvecklas, behandlas.

Logistisk regression

Logistisk regression är en regressionsmetod som är skräddarsydd för prediktion av binära utgångar (t.ex. om en patient har en sjukdom eller inte).⁵ Metoden liknar vanlig linjär regression men utgångsvärdet (v) transformeras sigmoidalt enligt logitfunktionen: $\exp(v)/(1+\exp(v))$ så att det intar ett värde mellan 0 och 1 (Figur 1). Värdet motsvarar sannolikheten att patienten har en positiv utgång (t.ex. en sjukdom). På basis av patientdata med



Figur 1.

diagnostiska variabler och sjukdomsstatus kan den logistiska regressionsmodellen optimeras att räkna ut sannolikheten för att en patient har sjukdomen i fråga.

Logistisk regression användes allmänt inom epidemiologisk forskning redan på 1980-talet. Under det senaste decenniet har metoden börjat användas inom en hel rad andra forskningsområden. Den här artikeln fokuserar på konstruktion av diagnostiska algoritmer. Också för det ändamålet är logistisk regression vanligare än neurala nätverk: vid sök på Medline den 12 maj 2003 gav orden "logistic", "regression" och "diagnosis" 15 710 träffar efter 1.1.1995 medan orden "artificial", "neural" och "diagnosis" gav 915 träffar. Under de senaste åren har logistisk regressionsanalys blivit standard i alla större statistikprogram. Analysen är lätt att utföra, men att tolka analysresultaten och konstruera fungerande algoritmer kräver en del erfarenhet.

En fördel med logistisk regression jämfört med neurala nätverk är att det är lätt att avgöra vilka variabler som verkligen tillför viktig information för att ställa diagnos. Figur 2 visar ett exempel på hur två laboratorievariabler och två kliniska variabler kan användas för att precisera risken för prostatacancer hos män med 4–20 µg/l prostataspecifikt antigen (PSA) i serum. Alla fyra variabler påverkar risken: totalt PSA och misstänkt fynd vid DRE sammanhänger med förhöjd risk, medan en hög andel fritt PSA och stor prostatavolym innebär lägre risk. Logistiska regressionssekvationen som står som grund för algoritmen har publicerats tidigare,² och algoritmen finns också tillgänglig som en Excel-applikation, som kan laddas ned på webben, www.finne.info. Exempelvis kan ett PSA-värde på 6 µg/l i serum innebära mycket varierande risker för prostatacancer: om andelen fritt PSA är 25 procent, DRE negativt och prostatavolymen är större än 37 ml är risken mindre än 10 procent, medan risken är större än 60 procent om andelen fritt PSA är 10 procent, DRE positivt och prostatavolymen mindre än 37 ml (Figur 2). Algoritmen skapades på basis av data om 758 män i åldern 55–67 år, som hade en serum-PSA-koncentration mellan 4 och 20 µg/l i den finländska prostatacancerscreeningstudien.⁶ Information om ålder och prostatacancer hos nära släktingar utvärderades också som förklarande variabler, men det visade sig att de inte bidrog med tilläggsinformation utöver de fyra inkluderade variablerna.

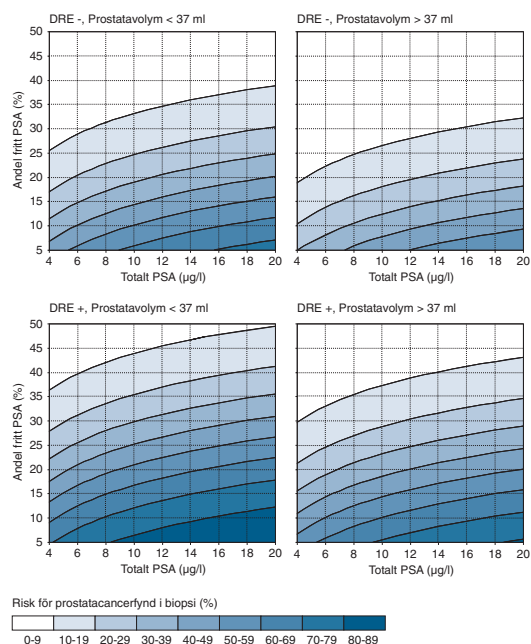
Det område där diagnostiska algoritmer kanske använts mest i praktiken är screening för Downs syndrom. Logistisk regression och liknande statistiska modeller har använts för att beräkna risken för Downs syndrom på basis av moderns ålder, serumnivåer av alfa-fetoprotein, estriol och koriongondadotropin.^{7,8} Algoritmerna ökar sensitiviteten i Downscreening jämfört med användning av enskilda variabler.

Den största nackdelen med logistisk regression är att komplexa förhållanden och korrelationer inom datamängden kan vara svåra att påvisa. Typen av korrelation mellan förklarande variabler och utgångsvariabel måste väljas i förväg genom att transformera de förklarande variablerna. För att dra nytta av mer komplex information lämpar sig flerlayersperceptronen bättre, och den kan i själva verket ses som en utvidgning av logistisk regression.

Flerlayersperceptron

Perceptronen var den första artificiella neurala modellen och introducerades på 1950-talet.⁹ Sedan dess har tekniken utvecklats avsevärt och i dag är

(Fortsätter side 10)



Figur 2.

(Fortsat fra side 9)

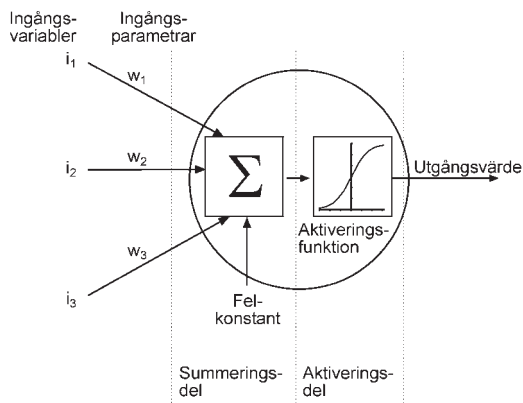
flera olika typer av perceptronsnätverk tillgängliga. Ungefär 90 procent av alla neurala nätverk i klinisk medicin är av typen MLP.

Den artificiella neuronen

MLP:s beståndsdelar kallas neuroner. Terminologin härstammar från neurobiologin, men i praktiken är likheten mellan den artificiella och biologiska neuronerna liten. Den artificiella neuronen består av en summeringsdel och en aktiveringsdel (Figur 3). Ingångsvariablerna (i_1 - i_3) multipliceras med optimerade vikt-parametrar (w_1 - w_3) och produkterna summeras. Neuronens utgångsvärde fås genom att summan transformeras med en aktiveringsfunktion. Moderna perceptroner använder kontinuerliga sigmoidala aktiveringsfunktioner, t.ex. logitfunktionen som transformerar utgångsvärdet till ett värde mellan 0 och 1. Den artificiella neuronerna liknar en regressionsmodell. Om aktiveringsfunktionen är en rät linje motsvarar neuronerna linjär regression, medan den liknar logistisk regression om aktiveringsfunktionen är S-format. Precis som i regressionsanalys används en felkonstant för att optimera prediktionen.

Flera neuroner bildar ett nätverk

Genom att förena flera neuroner är det möjligt att identifiera komplexa funktioner och interaktioner mellan variablerna (Figur 4). Det här kallas för MLP och kan ses som en kombination av flera logistiska regressionsmodeller. I en normal MLP-struktur är neuronerna ordnade i lager så att neuroner i ett lager

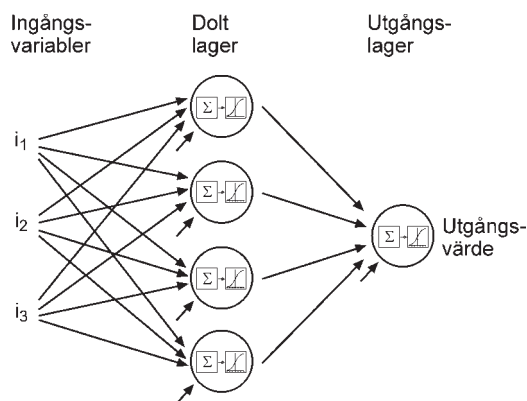


Figur 3.

inte kommunicerar sinsemellan. Varje neuron i ett lager sänder sitt utgångsvärde till alla neuroner i följande lager. Antalet neuroner och lager kan väljas fritt av den som konstruerar nätverket. Utgångslagret, som producerar nätverksresponsen, består oftast av en neuron men kan ha flera neuroner om utgångsvariabeln är kategorisk (t.ex. en tumörs differentieringsgrad). I logistisk regression optimeras ett parametervärde för varje förklarande variabel samt en felkonstant. MLP möjliggör inkludering av fler parametrar. I figur 4 motsvarar varje pil en parameter och modellen innehåller alltså 21 parametrar. En motsvarande regressionsmodell skulle innehålla bara 4 parametrar (jfr parametrarna a, b, c och d i figur 1). Därför kan en MLP-modell anpassa sig till mer komplicerade olinjära relationer mellan variablerna.

Träning av MLP

För att träna, eller optimera, MLP behövs träningsdata med patienter som har kända värden för utgångsvariabeln (t.ex. vetskap om patienten har cancer eller inte). Träningen görs för att få optimala värden för nätverkets parametrar. Parametrarna (w och b i Figur 3) optimeras så att utgångsvärdet ligger så nära det korrekta värdet som möjligt. Optimeringen görs med speciella dataprogram som startar med slumpvärden för alla parametrar och sedan stegvis ändrar parametervärdena för att minimera felsumman (kvadratsumman av skillnader mellan predikterade värden och korrekta värden). Det faktum att ett neuralnättsdataprogram kan innehålla ett tiotal olika optimeringsmetoder ger en vink om att optimeringen är problematisk. Vanliga steg-



Figur 4

visa optimeringsmetoder fastnar lätt i lokala felminima, och flera starter med nya slumpvisa parametervärden måste göras innan ett globalt felminimum hittas. På så vis skiljer sig MLP från regressionsanalys, som alltid ger samma parametervärden.

Undvik överträning

Neurala nätverk kan lätt övertränas att diagnostisera alla fall i träningsmängden korrekt. Ett övertränat nätverk har förlorat förmågan att generalisera, dvs. att identifiera nya fall korrekt. Det vanligaste sättet att hantera överträning är att avsluta träningen tidigt (early stopping) (Figur 5). En del av träningsmängden avdelas till en skild valideringsmängd. Nätverks träningen stoppas när modellens precision börjar minska (prediktionsfelens kvadrat summa ökar) i valideringsmängden som tecken på överträning. Det problematiska med tidigt avslutad träning är att den optimala tiden för avslutning är svår att bestämma; dessutom slösar metoden data då en del av träningsmängden måste användas för validering.

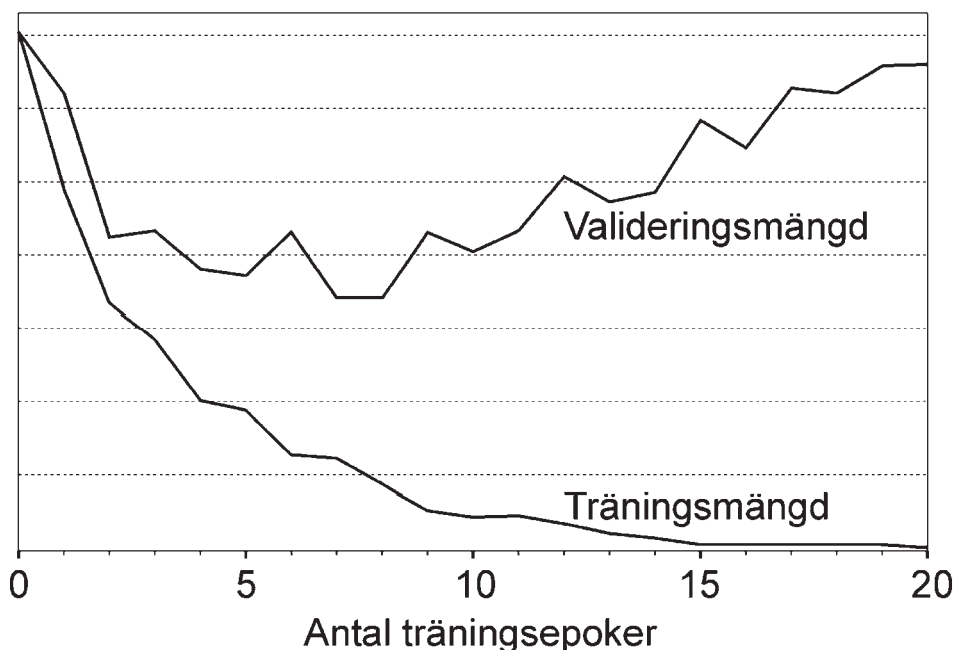
Andra metoder minskar överträning genom att straffa stora modeller i optimeringsskedet. I stället för att som vid ordinär neuralnätsträning enbart

minimera prediktionsfelen kan vissa metoder också minimera både antalet parametrar och parametrarnas storlek. En liten modell med få parametrar premieras alltså i träningsprocessen.^{1,10} En sådan modell är mindre sannolikt övertränad och upptäcker inte sådana detaljer i träningsmängden som inte är allmängiltiga.

En neuralnätmodell bör alltid testas på helt osett data. Med detta avses att testmängden ska användas enbart för slutgiltig modelltestning. Vanliga fel som ses i litteraturen är att testmängden används för att utvärdera neuralnätmodellens struktur; t.ex. kan antalet dolda neuroner väljas utgående från resultatet i testmängden. Termerna testmängd och valideringsmängd används inte konsekvent i litteraturen. Jag föredrar att kalla det data som används för att validera träningsprocessen (t.ex. för att bedöma tidig avslutning av träning) för valideringsmängd. Testmängden används för slutgiltig modelltestning. Storleken på dessa datamängder kan variera. Testmängden kan bestå av bara en patient

(Fortsätter side 12)

Felens kvadratsumma



Figur 5

(Fortsat fra side 11)

(leave-one out method) eller den kan vara större än träningsmängden. Träningsmängden måste vara tillräckligt stor. Inga exakta rekommendationer kan ges om träningsmängdens minimala storlek; den beror på antalet variabler, variabelvärdenas normalvariation och hur komplexa förhållanden det finns mellan variablerna. Vanligtvis behövs flera tiotal patienter per variabel som inkluderas modellen.

För- och nackdelar med regressionsanalys och neurala nätverk

Den enda klara fördelen med neurala nätverk jämfört med logistisk regression är förmågan att identifiera olinjära och komplexa förhållanden mellan variabler i en datamängd. Om sådana komplexa förhållanden inte existerar kan regressionsmodeller rekommenderas. I en regressionsmodell är sambandet mellan de förklarande variablerna och utgångsvariablerna lätt att tolka. Också regressionsmodeller kan hantera vissa komplexa relationer mellan variablerna. Det förutsätter emellertid att den som utför analysen medvetet sätter in interaktionstermer (produkter av två eller flera variabler) och undersöker vilka interaktioner som förekommer i datamängden. Med ett linjärt förhållande mellan förklarande variabler och utgångsvariabeln menas t.ex. att risken för prostatacancer ökar lika mycket när serum-PSA ökar från 4 till 5 µg/l som när det ökar från 20 till 21 µg/l, ett antagande som sällan stämmer för serummarkörer. Genom att transformera förklarande variabler kan regressionsmodellen även hantera olinjära förhållanden. Det här kräver förstås aktivitet av den som utför analysen. Vid optimering av neurala nätverk utförs den här delen av jobbet automatiskt, vilket kan vara både bra och dåligt. Forskaren lär sig knappast känna datamängden lika bra, men det spar tid och neurala nätverk kan ibland identifiera komplexa förhållanden som forskaren aldrig skulle hitta med regressionsanalys.

Sargent jämförde systematiskt regressionsanalys och neurala nätverk i en litteraturoversikt.¹¹ I 28 studier hade en formell jämförelse mellan de två teknikerna gjorts. Neurala nätverk var mer exakta än regression i 10 studier, lika i 14 fall, och mindre exakta i 4 studier. I de åtta största studierna, som inkluderade mer än 5000 patienter, var de två metoderna lika i 7 fall, medan regression gav bättre

resultat i en studie. Sargent spekulerade att orsaken kan vara snedvriden publicering: bara om patientmaterialet är stort nog kan resultat där neurala nätverk inte övervinna regression publiceras. Inom urologi hade både regressionsanalys och neurala nätverk använts samtidigt i 14 studier före maj 2001.¹² I tre studier gav neurala nätverk bättre precision och i en studie sämre precision än regressionsanalys. I fyra studier fungerade metoderna lika bra, medan sex studier rapporterade att det neurala nätverket var bättre än regressionsanalys utan att testa detta statistiskt. Teoretiskt sett borde neurala nätverk alltid ge minst lika god diagnostisk precision som regressionsmetoder. Om de två metoderna klarar sig lika bra tyder det på att datamängden inte innehåller sådana komplexa relationer som regressionsmetoden inte kan identifiera. Om det neurala nätverket ger sämre precision än regressionsmetoden är det skäl att misstänka överträning.

Kvalitetsproblem – varför fungerar algoritmen inte?

Det faktum att diagnostiska algoritmer fortfarande inte har slagit igenom antyder att algoritmerna inte fungerar tillfredställande. En orsak kan vara att den omgivning där algoritmen tillämpas skiljer sig väsentligt från träningsomgivningen. Den patientpopulation som används för optimering av diagnostiska algoritmer bör så långt som möjligt motsvara de patienter vars information kommer att matas in i de färdiga algoritmerna. Olika faktorer som plats, tid och klinisk praxis kan göra att distributionen för en del av de diagnostiska variablerna förändras. Ett exempel är att algoritmen optimeras på patienter som är mellan 40 och 50 år gamla, och tillämpas på äldre patienter. Det kan påverka balansen mellan specificitet och sensitivitet, och det kan också ändra algoritmernas diagnostiska precision. Innan en algoritm tas i bruk är det nödvändigt att försäkra sig om att den fungerar som förväntat i den nya omgivningen.

Neurala nätverk kunde tidigare konstrueras enbart av programmeringskunniga. I dag finns det många rätt användarvänliga program, som gör att det går att skapa neurala nätverk utan desto mer bakgrundskunskaper. Det här kan sänka kvaliteten på algoritmerna. Schwarzer och medarbetare har kritiskt granskat neurala nätverk inom onkologi och urologi.^{13,14} Så gott som alla studier var behäftade med olika analysfel. Många av studierna var gjorda

redan i början av 1990-talet så felen kan inte bara skyllas på allt för användarvänliga program. Det kanske vanligaste felet var att konstruera orimliga funktioner, genom att använda ett för stort parameterantal i förhållande till antalet patienter. Det var också vanligt att neurala nätverks precision i förhållande till regressionsmetoder överdrevs och att nätverkens struktur inte beskrevs tillräckligt noga. Analys- och rapporteringsfel kan leda till att de neurala nätverken inte fungerar när de appliceras i praktiken.

Hur ser en bra diagnostisk algoritm ut? Det viktigaste är att algoritmen ger bättre precision än enskilda diagnostiska test. Algoritmen ska också vara kostnadseffektiv och inte kräva inmatning av onödiga variabler, som inte tillför diagnostisk information. Algoritmen ska helst ge en exakt sannolikhet för en viss diagnos. Algoritmen måste vara väldokumenterad och validerad och dessutom lättillgänglig, t.ex. via webben. Algoritmer som uppfyller de här kriterierna har alla förutsättningar att komma i utbrett kliniskt bruk. Även om en algoritm fungerar bra till en början gör den knappast det för alltid, t.ex. på grund av att klinisk praxis ändras eller nya diagnostiska metoder utvecklas. Diagnostiska algoritmer behöver fortsatt validering och uppdatering med jämna mellanrum.

Referenser

1. Finne P, Finne R, Auvinen A, et al: Predicting the outcome of prostate biopsy in screen-positive men by a multilayer perceptron network. *Urology* 56:418-422, 2000
2. Finne P, Auvinen A, Aro J, et al: Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination. *Eur Urol* 41:619-626, 2002
3. Djavan B, Remzi M, Zlotta A, et al: Novel artificial neural network for early detection of prostate cancer. *J Clin Oncol* 20:921-929, 2002
4. Stephan C, Jung K, Cammann H, et al: An artificial neural network considerably improves the diagnostic power of percent free prostate-specific antigen in prostate cancer diagnosis: results of a 5-year investigation. *Int J Cancer* 99:466-473, 2002
5. Hosmer DW, Lemeshow S: *Applied Logistic Regression* (ed 2). New York, John Wiley & Sons, 2000
6. Määttänen L, Auvinen A, Stenman UH, et al: Three-year results of the Finnish prostate cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* 93:552-553, 2001
7. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al: Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 297:883-887, 1988
8. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al: Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 338:955-961, 1998
9. Rosenblatt F: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological Review* 65:386-408, 1958
10. Foresee FD, Hagan MT: Gauss-Newton approximation to Bayesian Regularization, Proceedings of the 1997 International Joint Conference on Neural Networks. Houston, TX, IEEE, 1997, pp 1930-35
11. Sargent DJ: Comparison of artificial neural networks with other statistical approaches. *Cancer* 91:1636-42, 2001
12. Finne P, Finne R, Stenman UH: Neural network analysis of clinicopathological factors in urological disease: a critical evaluation of available techniques. *BJU Int* 88:825-825, 2001
13. Schwarzer G, Vach W, Schumacher M: On the misuses of artificial neural networks for prognostic and diagnostic classification in oncology. *Stat Med* 19:541-561, 2000
14. Schwarzer G, Schumacher M: Artificial neural networks for diagnosis and prognosis in prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 20:89-95, 2002



Reflektion. Foto: Henrik Alfthan.

U.E.M.S. Medical Biopathology – Europaunionens organisation för specialistläkare inom laboratoriemedicin

Elvar Theodorsson, IBK/Klinisk kemi, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping, Sverige
E-post: elvar.theodorsson@ibk.liu.se



U.E.M.S. Medical Biopathology (<http://nc.ibk.liu.se/uems>) är Europaunionens organisation för läkare inom laboratoriemedicin. Den är en underavdelning under U.E.M.S. (<http://www.uems.be>, <http://www.uems.net>) som är en paraplyorganisation för samtliga spe-

cialistläkare inom Europaunionen. U.E.M.S. Medical Biopathology inkluderar alla de laboratoriemedicinska specialiteterna utom de morfologiska (Cytologi & Patologi). Förutom de specialiteter vi i Norden känner väl till finns inom U.E.M.S. Medical Biopathology en stor grupp av s k polyvalenta specialister, d v s kollegor som har en bred kunskap inom hela det laboratoriemedicinska området.

Historik

European Union of Medical Specialists (U.E.M.S.) startade år 1958 – bara ett år efter att Europaunionens sk. Romtraktat undertecknades. Den franske gynekologen Jacques Courtois, som var föreningens första ordförande, skapade mycket tidigt de kopplingar som finns mellan U.E.M.S. och Europaunionens politiska ledning.

Under slutet av 1990- talet ägde två avgörande steg i utvecklingen av U.E.M.S. rum. European Boards etablerades inom samtliga specialiteter för att ansvara för specialistexamen och utfärdandet av intyg om specialistbehörighet samt bildandet av European Accreditation Council for Continuing Medical Education EACCME® (<http://www.uems.be/eaccme.htm>) med tillhörande avtal med Amerikanska läkarorganisationen (AMA) om ömsesidigt erkännande av varandras credit points inom fortbildningen av specialister. Vi i de nordiska länderna har varit mycket tidiga i att använda denna möjlighet. Således var den 2002- års Nordiska konferens i Klinisk kemi i Reykjavik, Island den första laborato-

riemedicinska konferensen i Europa som godkändes för credit points på båda sidor av Atlanten.

Specialiteterna inom laboratoriemedicin var med i U.E.M.S. redan från det man i 1962 indelade mötesverksamheterna specialitetsvis. Samverkan mellan specialiteterna inom U.E.M.S. Medical Biopathology var dock från början inte alldeles enkel. Flera orsaker bidrog:

- **Specialiteterna har mycket olika verksamhetsstruktur och förutsättningar i olika delar av Europa.** Den ena extremen – Klinisk patologi och klinisk cytologi – har mycket liknande historik, förutsättningar, verksamheter och struktur inom hela kontinenten. Den andra extremen – Klinisk kemi hade och har oerhört olika förutsättningar längs en nord- sydlig och öst- västlig axel.
- **Utbildningstraditionerna inom laboratoriemedicin i Europa varierade mycket.** Det kunde skilja mellan en utbildningstid på 3 år till 6 år. Både curriculum och det sätt som utbildningen i praktiken genomfördes på var så olika i de olika länderna att det var oerhört svårt att komma till enighet och harmonisering.
- **Polyvalent laboratoriemedicin (se nedan) – den "laboratoriemedicinska allmänläkaren" –** är i antal specialister räknat den största laboratoriemedicinska specialiteten inom Europa. Denna specialitet innehåller delar av kunskapsområdet inom alla andra laboratoriemedicinska specialiteter, och kämpade inte bara med gränsdragningen till andra laboratoriemedicinska specialiteter utan också med gränsdragningen till andra yrkeskategorier inom laboratoriemedicin. Detta medförde att denna specialitet under många år tog stor andel av den tillgängliga tiden och arbetsenergin inom föreningen i anspråk.
- **Namnfrågan** avseende sektionen var svår att enas om. För oss i norra Europa kan det tyckas naturligt att använda begreppet laboratorieme-

dicin, men så är inte fallet i södra Europa. Till sist enades man om namnet Medical Biopathology. "Pathology" refererar till att det handlar om en läkarspecialitet och "bio" refererar till "biologist" – det begrepp som används speciellt i kontinentens södra delar för specialist i laboratoriemedicin.

De många specialiteterna med deras olika behov och förutsättningar gjorde att problemlösning inom de svåraste områdena fick högre prioritet än framtidsriktande arbete i allas intresse. Detta ledde så småningom till missnöje, speciellt inom de områden som hade förutsättningar och beredskap för att gå vidare på kort sikt. Bristande förmåga att hantera dessa problem ledde till att specialiteterna Klinisk patologi och klinisk cytologi skilde sig från U.E.M.S. Medical Biopathology 1988 och bildade en egen förening inom U.E.M.S. (<http://www.uems.be/pat-hol.htm>). Efter detta har patologi och cytologi varit bland de specialistföreningar inom U.E.M.S. som har varit mest aktiva och framgångsrika.

Äsiktsskillnaderna och problemen inom U.E.M.S. Medical Biopathology har sakta men säkert blivit lösta. Bland de viktigaste bland lösningarna var att skapa sk "Commissions" inom föreningen. Varje specialitet har sin egen Commission som har ett eget möte och ordförande. De frågor som kommer upp vid de generella mötena är därför i huvudsak av gemensam karaktär och av intresse för alla.

Polyvalent laboratoriemedicin

Polyvalent laboratoriemedicin är den vanligaste laboratoriemedicinska specialiteten i ett europaperspektiv. Detta är därför en viktig och speciellt inflytelserik grupp inom U.E.M.S. Specialister inom detta område har breda kunskaper inom de olika laboratoriemedicinska specialiteterna, och koncentrerar sig i huvudsak på att stötta läkare inom den öppna vården/primärvården i den laboratoriediagnostik som de behöver.

En mycket viktig stötesten inom U.E.M.S. Medical Biopathology har varit att specialister inom polyvalent laboratoriemedicin fram till bara för 3 år sedan har krävt att alla specialister inom laboratoriemedicin skall ha ett block om ca 1 år inom sin utbildning där de får insyn- och träning i alla grundläggande laboratoriediscipliner – "common trunk". Med den 1 års träning i internmedicin och

besläktade specialiteter som samtliga laboratoriemedicinare i Europa förväntas ha, blev den tid på ca 2 år som skulle ägnas åt annan träning än träning i den egna specialiteten hela 2 år av en total utbildningstid på 5 år. Detta var för lång tid för den rådande uppfattningen inom majoriteten av de övriga "monovalenta" specialiteterna. Lösningen på problemet kom i samband med att samtliga specialiteter utarbetade ett curriculum för den egna specialiteten. Den polyvalenta specialiteten fick i uppdrag att beskriva ett gemensamt kunskapsområde ("common trunk") i sitt curriculum. Övriga specialiteter har tagit med större eller mindre delar av detta gemensamma kunskapsområde i sina curricula, men man har dag inte tvingande krav på tjänstgöring inom breda områden inom laboratoriemedicin om man inte primärt satsar på polyvalent laboratoriemedicin.

I den utredning om svenska medicinska specialiteter som Gudmar Lundquist för tiden ansvarar för, har han speciellt uppmärksammat de mindre sjukhusens och primärvårdens behov av laboratoriemedicinsk service. Även om etablerandet av en polyvalent laboratoriemedicinsk specialitet inte direkt har varit uppe på dagordningen, har det tydligt påpekats att laboratoriemedicinare borde kunna ansvara för bredare kunskapsområden än det som nu är fallet, speciell för att kunna tjänstgöra optimalt inom sjukvården utanför universitetssjukhusen. I Sverige finns redan ett inarbetat samarbete, kompetensöverföring och ömsesidig respekt mellan Kliniska kemister och Transfusionsmedicinare. Det finns i min uppfattning all anledning till att dra lärdom av de erfarenheter som våra kollegor i södra delen av Europa har. Det är väl möjligt att lösningen med en generalist i laboratoriemedicin ([se http://nc.ibk.liu.se/uemsboard/Fellowship%20of-%20the%20Board,2001.pdf](http://nc.ibk.liu.se/uemsboard/Fellowship%20of-%20the%20Board,2001.pdf)) skulle kunna passa oss i Norden.

Klinisk kemi

Klinisk kemi drivs på ett otroligt olika sätt i Europas olika delar. Den tydliga roll som Klinisk kemi har i de Nordiska länderna utgör undantag, snarare än regel. I södra Europa sköts majoriteten av kliniska laboratorier av apotekare, kemister och andra

(Fortsätter side 16)

(Fortsat fra side 15)

naturvetare. Många av dessa är välutbildade och skickliga i sitt yrke. I de länder där dessa är verk-samma, samverkar de med internmedicinare och andra kliniskt- aktiva specialister som upparbetat fördjupade kunskaper och erfarenheter av hur labo-ratorieresultat skall användas i kliniskt perspektiv. I dessa länder finns således inga påtagliga krav på att skapa en speciell specialitet i Klinisk kemi. Det skul-le för visso kunna leda till oönskade konflikter mel-lan professioner. I vissa länder har medicinska spe-cialister i Klinisk kemi och specialister som inte har medicinsk skolning hittat konstruktiva samverkans-former t ex i Storbritannien och i Finland. I Stor-britannien är antalet medicinskt skolade kliniska kemister dock 5-10 gånger lägre än i de Nordiska länderna. Konflikter har dock under senare tid bli-vit uppenbara i länder som Holland och Turkiet. Holland har en stor och stark kår av välutbildade kemister som driver majoriteten av de kliniskt-kemiska laboratorierna. Medicinska specialister i Klinisk kemi i Holland använde under 1970- och 1980- talen allt för liten del av sin tid för att utbil-da läkare till att bli specialister i klinisk kemi. Naturliga pensionsavgångar reducerade antalet medicinska specialister i klinisk kemi från över 100 till ett 20- tal i slutet av 1990- talet. Även om vissa ansträngningar gjordes för att öka utbildningstak-ten under 1990- talet, lyckades man inte vända trenden och år 2000 bestämde sig den Holländska staten sig för att ta bort klinisk kemi ur registret över medicinska specialiteter. Detta innebär at tin-gen kan längre utbilda sig eller få specialistintyg inom den medicinska specialiteten klinisk kemi i Holland. Det fanns inga protester mot detta beslut från de icke- medicinskt skolade kemisterna som i allt större utsträckning fick ta över arbetet. I Turkiet pågår en liknande dragkamp som fortfarande inte har hunnit gå lika långt.

Klinisk kemi är således i ett Europaperspektiv en specialitet som fortfarande söker en gemensam europeisk identitet och optimala samverkansformer med andra professioner.

Representanterna

inom U.E.M.S. Medical Biopathology

Representanterna inom U.E.M.S. Medical Biopatho-logy har olika bakgrund. Det är de nationella Läkär-

förbunden som utser de nationella representanterna och det nationella förbundets förtroende för sina representanter är därför avgörande. Represen-tanterna utgör en blandning laboratoriemedicinare med olika bakgrund. Vissa kommer från primärt akademiska miljöer, men en övervägande andel är chefer för mindre eller större privata eller offentliga laboratorier. De flesta är således mycket upptagna, och har svårt för att sätta av längre tid för omfat-tande arbete inom föreningen.

Gemensamt för majoriteten är att de har varit med i arbetet i 5 år eller mer. Detta långvariga engage-mang är av avgörande betydelse. Det förtroende som en långvarig gemenskap på möten, middagar, turer etc. ger betyder att stora och avgörande beslut nu kan fattas som knappast några formalistiska arbetsmetoder hade gjort möjligt. Här har jag som nordbo verkligen fått mig en handfast lektion i att det finns andra minst lika effektiva arbetssätt än de som vi i vår världsdel är mest vana vid. Man byg-ger informell förtroendeskapande gemenskap som långsiktigt leder till gemensamma mål och till att man finner vägar att nå dessa mål trots det faktum at man i ursprungsläget stod inför oöverstiglga skillnader.

Egen erfarenhet av arbete

inom U.E.M.S. Medical Biopathology

Jag har haft förmånen att representera svensk labo-ratoriemedicin inom U.E.M.S. Medical Biopathology sedan våren 1995, och varit dess ordförande de senaste 4 åren. Allt sedan början har jag haft gläd-jen att ingå i en nordisk klinisk kemisk gemenskap inom organisationen, först och främst bestående av Ove Lauritsen, Danmark och Raimo Tehnunen, Finland. När jag och Raimo kom in i arbetet 1995 hade Ove Lauritsen redan ett mångårigt arbete bakom sig inom organisationen och delade villigt med sig av sina erfarenheter. Hans klokskap, smi-dighet och stillsamma humor uppskattades mycket av alla. Han hade varit med om ett mångårigt och mödosamt arbete som gick långsamt – plågsamt långsamt. Å andra sidan hade man undvikit att fatta kontraproduktiva beslut. Alla dessa år och till synes fruktlösa möten hade sakta men säkert byggt grunden för gemensam förståelse och tillit mellan representanterna som med tiden skulle göra mer handfast arbete möjligt.

Arbetet inom U.E.M.S. Medical Biopathology har sammanfattningsvis varit oerhört givande för mig personligen. Det att de viktigaste mötena inom organisationen hålls vår och höst i olika delar av Europa har medfört att man som representant har haft förmånen att bekanta sig med de olika sätt som laboriemedicin bedrivs på inom kontinenten och att träffa många kollegor och deras familjer. Många av dessa har med tiden blivit mycket goda personliga vänner.

Member of the European Board of Medical Biopathology

Detta är den europeiska specialistexamen. De krav som finns och ansökningshandlingarna finns detaljerade på föreningens hemsida http://nc.ibk.liu.se/-uems_board/. I dag görs i första hand en bedömning av den utbildning man har fått i sitt hemland i relation till det fastställda europagemensamma curriculum. Det att man har varit och är aktiv inom den egna specialiteten spelar också en viktig roll. U.E.M.S. Medical Biopathology fäster stor vikt vid den kunskap om kandidaten man har på nationell nivå som de förmedlar genom respektive nationella representanter.

Formell muntlig eller skriftlig examen tillgriper man enbart i de fall då det förekommer osäkerhet om en kandidat uppfyller kunskaps- och kompetenskraven.

Europeisk specialistexamen har ingen juridiskt fastställd status på politisk nivå inom Europaunionen. I dag gäller automatiskt ömsesidigt erkännande av specialistintyg mellan länderna. Europeisk specialistexamen innebär att man har genomgått sameuropeisk kollegial granskning i relation till ett gemensamt europeisk curriculum, och detta hoppas vi och tror skall ytterligare underlätta för kollegor att få arbete i andra europeiska länder.

Mål för U.E.M.S. Medical Biopathology de senaste 4 åren

Under min ordförandeperiod har målsättningarna primärt varit de följande:

1. To harmonize the curricula and training in Medical Biopathology and its sub-specialities in the member countries
2. To initiate and make the procedures for appointing Fellows of the European Board of Medical

Biopathology work thoroughly, smoothly, efficiently and at a minimal cost for the applicants.

3. To further increase the full active participation of all countries on the European Continent in the work of the Section of Medical Biopathology.
4. Facilitate a fruitful collaboration between Medical Biopathologists and other professionals in Medical Laboratories.
5. To stimulate different centres of learning to make available courses useful in the specialist training to become Medical Biopathologists and to make these courses known to the trainees.
6. To stimulate different centres of learning to make available courses, meetings and conferences in programs of Continued Medical Development.

Målsättningarna #1 och #2 har uppnåtts. Det finns nu målbeskrivningar för samtliga specialiteter. Transfusionsmedicin inkluderas dock fortfarande inom gruppen hematologi, men en arbetsgrupp om 4 personer arbetar nu med att ta fram ett förslag till en speciell målbeskrivning för transfusionsmedicin. Vi har etablerat ett kontor i Lissabon i lokalerna till den portugisiska läkarorden. Alla ansökningshandlingar sparas där. När handlingarna kommer in skannas de in och omvandlas till elektroniskt format som lagras på en server jag ansvarar för på universitetet i Linköping (<http://nc.ibk.liu.se/uems>). Där kan alla som ansvarar för att granska handlingarna hämta dessa i en lösenordskyddad del av servern. Detta bidrar till att minimera kostnaderna med att ansöka om europeisk specialistexamen, t ex genom att minimera portokostnader. Hösten 2002 delades de första europeiska specialistexamina (Membership of the Board och Medical Biopathology) ut. Vi räknar med ett speciellt intresse för dessa från kollegor i centrala och östra delen av Europa som med dessa ser en möjlighet att få sin kompetens bedömd i ett paneuropeiskt perspektiv.

Mål #3 har också uppnåtts. Allt fler länder och kollegor deltar i sektionens arbete. Vi var t ex 35 deltagare i Bologna även om stort sätt samtliga kliniska kemister var i Japan på Kyoto-kongressen i Klinisk kemi som tyvärr kolliderade tidsmässigt med U.E.M.S. mötet.

(Fortsätter side 18)

(Fortsat fra side 17)

Mål #4 har partielt oppnått. Vi har etablert et spesielt bra samarbeid med E.S.C.M.I.D. som er en vitenskapelig forening innen Mikrobiologi. Med dem har vi et en felles komité for å granske og gi poeng for utdanningsaktiviteter innen Klinisk mikrobiologi. Samarbeidet med våre venner innen EC4 har ennå ikke lett til like konkrete og konstruktive resultater. Ett avgjørende hinder på veien er at EC4 ikke anser at det skal være noen forskjell i ansvar og befogenheter mellom en lege-utdannet person med 5 års spesialistutdanning og en person med en grunnleggende teknisk utdanning og 4 års videreutdanning på et klinisk laboratorium. U.E.M.S. er av naturlige grunner bekymret for at legeres ansvar og befogenheter å stille medisinske diagnoser og å ordinere behandlinger respekteres.

Mål #5 og #6 har fortsatt ikke blitt realisert.

U.E.M.S. Seksjon og Board møter to ganger årlig på ulike steder i Europa og en mindre arbeids-

gruppe (Working Party of the European Board of Medical Biopathology) møter to ytterligere ganger i Lissabon eller London for å forberede møtene.

Har vi i Norden noen nytte av å være med i U.E.M.S. Medical Biopathology?

En viktig spørsmål er om vi i Norden har noen nytte av å være med i samarbeidet innen U.E.M.S. Det koster trods alt en del av ressurser for representantene og det koster representantene mye tid og arbeid. Innen nordisk klinisk kemi har vi en langvarig og framgangsrik tradisjon i internasjonalt arbeid. Personlig anser jeg at vi bør fortsette å spille denne aktive rolle. Vi trenger våre europeiske søsken og søstre og de trenger oss. Det er ingen tvil om at kliniske kjemikere fra de Nordiske landene har spilt en avgjørende rolle i utviklingen av et felles europeisk curriculum og prosedyrene rundt en europeisk spesialisteksamen. Det finnes en uerstattelig innvirkende kraft i det alltids mer omfattende samarbeidet på ulike nivåer innen Europaunionen. Jeg håper derfor at vi i Norden fortsetter med en høy aktivitetsnivå innen U.E.M.S. Medical Biopathology.

Ønsker du å abonnere på SJCLI?

Akademiske medlemmer av Nordisk forening for klinisk kjemi (NFKK) har tilbud om medlemsabonnement av SJCLI til en symbolsk pris på 20 €.

De som ennå ikke er registrert som abonnent kan bli dette ved å sende en epost til

marit.thoresen@rikshospitalet.no

med opplysning om navn og privatadresse. Regning, i lokal valuta, vil bli sendt ut ved hvert årsskifte.

Fra håndverk til høyteknologi

50 år med medisinsk biokjemi på Rikshospitalet i Oslo

Tor-Arne Hagve og Oddvar Stokke

Klinisk-kjemisk avdeling og Institutt for klinisk biokjemi, Rikshospitalet, Oslo

Medisinsk biokjemi på Rikshospitalet er i all hovedsak representert ved to store enheter; Klinisk-kjemisk avdeling og Institutt for klinisk biokjemi. Klinisk-kjemisk avdeling med alle sine rutineanalyser er underlagt Rikshospitalet, mens Institutt for klinisk biokjemi, med ansvar for forskning og undervisning, tilhører Universitetet i Oslo. Til tross for adskilt overordnet administrasjon, budsjett og teknisk personale er det et utstrakt samarbeide mellom de to institusjonene, og tre av legestillingene er formelt tilknyttet begge steder.

KLINISK-KJEMISK AVDELING

Den første tiden

I 1818 ble det besluttet at det i Christiania skulle bygges et statlig hospital for hele landet, som også skulle være senter for utdanning av leger. "Rigets Hospital" ble opprettet i 1826. I 1858 ble det bevilget penger til en "prosector og laboratoriechef" hvis instruks blant annet var å "utføre de chemiske, mikroskopiske og anatomiske Undersøgelser som Sygepleien og Un-

dervisningen kræver". Analysene ble etter hvert utført i små laboratorier spredt rundt på hele hospitalet, knyttet til de kliniske avdelinger.

På slutten av 1940-årene hadde nyvinninger innen biokjemi og analytisk kjemi åpnet muligheter for å ta i bruk en rekke nye kjemiske analyser i diagnostikk av sykdom. Apparatur og teknikk var dermed blitt så komplisert at det var lite hensiktsmessig å ha analysene spredt på de forskjellige avdelingslaboratorier knyttet til kliniske avdelinger. Dermed tvang sentrallaboratorie-tankens seg frem. I 1953 ble Asbjørn Følling tilsatt som professor i klinisk kjemi og overlege på det nyopprettede Sentrallaboratorium ved Rikshospitalet. Lorentz Eldjarn var avdelingens sjef fra 1959 til 1977. Senere har Oddvar Stokke innehatt sjefsstillingen.

På begynnelsen av 1960-tallet gjorde automasjon sin inntog i laboratoriene. Det var et stort fremskritt da Skandinavias første AutoAnalyzer ble installert på avdelingen i 1963. Denne ble etter hvert utbygget til ni-kanaler. Samtidig startet utviklingen av systemer for automatisk registrering og rapportering av analyseresultater. Det første egenutviklede EDB-system baserte seg på hullbånd, som var "punchet" av analysemaskinen, og som ble lest inn på dataanlegget. Hukommelsen til datamaskinen var 16K. Analyseresultatene kom ut på daglister og oppdaterte ark, "EDB-produserte laboratorielister".

I 1975 ble det anskaffet en SMA-Plus til erstatning for den gamle ni-kanaler. SMA-Plus ble avdelingens arbeidshest frem til 1982, da Clinicons PRIMA ble installert. Med parallelle kanaler hadde PRIMA en enorm kapasitet (teoretisk opp til 3000 analyser/time) og sto for ca 50% av den daglige produksjon av analyseresultater. PRIMA krevde betydelige tekniske og personellmessige ressurser, og ble i 1991 erstattet av moderne Hitachi-instrumenter.

Avdelingen ble i 1997 akkreditert for en stor del av repertoaret.

(Fortsætter side 20)



Hvilken analyse er det tidligere sjefbioingeniør Rigmor Staff holder på med? Bildet er fra begynnelsen av 1960-åra. Premie til den som først sender riktig svar til tor-arne.hagve@rikshospitalet.no

(Fortsat fra side 19)



Analyseinstrument
et PRISMA. Bildet
fra ca 1986.

Nukleærmedisinsk virksomhet ble etablert av Lorentz Eldjarn og S. Chr. Sommerfelt i 1960, som en del av det klinisk-kjemiske repertoar. Det første instrumentet som ble tatt i bruk var en rectiliniær scintiscanner av merket American Nuclear. Etter kort tid kom også et skrivende instrument med to stasjonære detektorer i bruk. De første undersøkelser som ble introdusert var jodopptak, måling av radiojodeksekresjon i urin, thyreoideascintigrafi, Schillings test, renografi samt bestemmelse av blodvolum. Nukleærmedisinsk seksjon ble fra 1/1-03 skilt ut fra Klinisk-kjemisk avdeling og organisert under Radiologisk avdeling.

Våren 2000 flyttet hospitalet fra Oslo sentrum til mer "landlige" omgivelser nord for bykjernen, på Gaustad. Det var etter en utmattende og til dels vanskelig, men også lærerik og interessant planleggings- og byggefase, som varte i ca 10 år. Det nye sykehuset er verd strevet. Klinisk-kjemisk avdeling befinner seg sentralt plassert i nye, funksjonelle og lyse lokaler i et fantastisk sykehuskompleks.

Avdelingen i dag

Avdelingens analyserepertoar er i dag på ca 300 analyseparametre og omfattende en rekke teknisk kompliserte metoder. Totalt utføres det vel 2 mill. analyser/år. Som en konsekvens av Rikshospitalets spesialiserte funksjoner og pasientkategorier er andelen øyeblikkelig-hjelp-analyser usedvanlig høy, ca 30 % av totalt analysetall. Laboratoriet er kompetansesenter for utredning av medfødte metabolske sykdommer, og har landsfunksjon for analyser knyttet til hospitalets transplantasjonsaktivitet. Den faglige utvikling de

siste år er preget av at høyteknologisk utstyr og spesialiserte metoder er tatt i bruk til rutineanalyser (Real-time PCR, MS-MS, HPLC osv), desentralisering av små instrumenter dedikert til spesifikke analyser, samt betydelig automatisering av de mest vanlige analyser.

Avdelingen er organisert i to driftsenheter, en som omfatter de mest vanlige klinisk-kjemiske og hematologiske analyser og en som har ansvar for spesialanalyser. Driftsenhetene er delt inn i seksjoner, som igjen er inndelt i arbeidsgrupper. I tillegg har avdelingen en Informatikk-gruppe og en Kvalitetsgruppe. Avdelingen har 10 overlegestillinger, hvorav to har hovedstilling og en har bistilling ved Universitetet i Oslo. Avdelingen har 4 stillinger for leger under utdanning. Den tekniske staben er på totalt 120 stillinger, hovedsakelig bioingeniører. De fleste bioingeniører roterer mellom de forskjellige seksjoner og grupper, med frekvens varierende ut fra arbeidsområde og nødvendig opplæringsstid i gruppene.

Spesialistutdanning i medisinsk biokjemi

Klinisk-kjemisk avdeling har i alle år spilt en sentral rolle i utdanning av spesialister i klinisk kjemi. Det er illustrerende at mange som i dag sitter i ledende stillinger på laboratorier i Norge, har trådd sine klinisk-kjemiske barnesko på Rikshospitalet. Det er også typisk at mange er rekruttert via forskningsmiljøet på Institutt for klinisk biokjemi. Spesialistutdanningen har ofte foregått parallelt med forskningsaktiviteter og doktorgradsforberedelser.

Avdelingen har i dag et strukturert undervisningsopplegg som sikrer kandidaten mulighet til å tilegne seg



"Det nye" Rikshospitalet på Gaustad.

kunnskap og erfaring innen de fleste emneområder i medisinsk biokjemi.

Utdanning av bioingeniører

Som ved andre sykehus hadde også laboratoriene på Rikshospitalet laboratoriesykepleiere som hadde liten formell laboratorieutdanning. Behovet for spesielt utdannede laboratorie-teknikere trengte seg frem da mer kompliserte metoder og instrumenter ble tatt i bruk. På slutten av 50-tallet startet "Sentrallaboratoriet" utdanning av laboratorieteknikere, og i 1970 ble Statens Fysiokjemikerskole opprettet "etter mye mas fra professor Lorentz Eldjarn", som det er formulert i Torolf Elsters bok "Rikets Hospital". I dag utdanner Høgskolen i Oslo, Bioingeniørutdanningen, 30 – 40 bioingeniører pr. år og gir som eneste skole i landet videreutdanning av ett års varighet til 12 bioingeniører. Både leger og bioingeniører ved Klinisk-kjemisk avdeling er involvert i denne undervisningen.

INSTITUTT FOR KLINISK BIOKJEMI

Historikk

Institutt for klinisk biokjemi ble opprettet av Universitetet i Oslo i 1961, på initiativ av Lorentz Eldjarn. Han kom som professor og overlege til Rikshospitalet i 1959, etter at han i noen år hadde bygget opp klinisk-kjemisk virksomhet ved Det norske Radiumhospital. Han innså klart at klinisk kjemi ved et universitetssykehus måtte omfatte mer enn bare den analytiske virksomhet. Basal biokjemi og biologisk vitenskap var i sterk utvikling og det var behov for en institusjon som kunne være brobygger mellom disse basale fagområdene og klinisk medisin. En slik brobygging kunne bare skje gjennom undervisning av medisinske studenter og leger, og ved aktiv forskning innen biokjemi og klinisk kjemi. Det ville være vanskelig å få til en slik virksomhet innenfor rammen av en travel rutineavdeling, der hovedoppgaven var å produsere analysesvar så raskt og effektivt som mulig. Ved å opprette et separat institutt, knyttet til Universitetet og ikke til hospitalets rutineavdeling, ville imidlertid slike oppgaver kunne løses langt lettere. Samtidig måtte det være nærhet mellom institutt og rutineavdeling. På disse idegrunnlag ble Institutt for klinisk biokjemi etablert og plassert i etasjen over Klinisk-kjemisk avdeling.

Lorentz Eldjarn ble Instituttets første sjef. Hans professorat ble overført fra Klinisk-kjemisk avdeling til Instituttet. Fra 1978 har Oddvar Stokke hatt stillingen som professor I ved instituttet og avdelings-overlege i bistilling ved avdelingen. Jon Bremer kom til Instituttet i 1961 og var i mange år dosent I fram til 1972 da han ble professor ved Institutt for medisinsk biokjemi, Universitetet i Oslo. Egil Jellum overtok dosenturet, som i 1986 ble omgjort til et professorat. Johan Henrik Strømme var dosent i tidsrommet 1971 – 73 etterfulgt av Sverre Skrede som i 1985 fikk et personlig opprykk til professor I, en stilling han hadde inntil sin død i 1987. Bjørn Christophersen har senere innehatt dette professoratet. Eli Anne Kvittingen har siden 1995 hatt en professor I stilling. Det har opp gjennom årene arbeidet en rekke personer, de fleste leger, som universitetsstipendiater og som forskningsstipendiater, lønnet av forskningsråd og forskjellige humanitære organisasjoner.

Undervisningsoppgaver

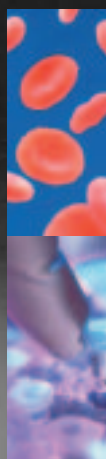
Klinisk biokjemi og fysiologi er et undervisningsfag for medisinske studenter. I undervisningen deltar også leger fra rutinesiden. Instituttet er aktiv i den postgraduale undervisningen ved Universitetet i Oslo. Viktig er også den kontinuerlig interne undervisning, som foregår i vår felles spisepause for alt akademisk personell ved institutt og avdeling. Tre dager i uken er det vitenskapelig program, og de resterende to dager administrativt program eller diskusjon vedrørende rutinevirksomheten. Hele den samlede akademiske stab er med på å dekke programmet for undervisningen. Denne møtevirksomheten har betydd mye for den interne opplæring, for samhold og felles idéskaping, og for rekruttering og utdanning av spesialister i faget medisinsk biokjemi.

Vitenskapelig aktivitet

I alle år instituttet har eksistert, har det foregått en livlig forskningsaktivitet. Hele den akademiske stab har hatt mulighet til å delta aktivt i forskning, enten den formelle tilknytning har vært til institutt eller avdeling. Tilsvarende har rutineforpliktelsene vært fordelt, uavhengig av arbeidssted.

Forskningsaktiviteten har vært sentret rundt bestemte temaer, som har endret seg noe opp gjennom

(Fortsætter side 24)



Roche Diagnostics is the world's leading provider of diagnostic systems and decision-oriented health information.



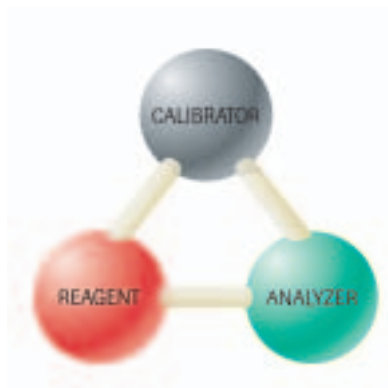
Diagnostics

Roche Diagnostics

Realizing concepts together

Together our fields of expertise can offer comprehensive solutions for healthcare environments. And *together* we will find the best way for you to make use of them.

Our most recent initiative along those lines was the merging of three of our concepts. *Together* Centralised Diagnostics, Near Patient Testing and Molecular Diagnostics form a flexible mass of innovative competence – offering you superior and cost-effective solutions.



Roche Diagnostics
Scandinavia AB
SE-161 26 Bromma
tel +46 8 404 88 00
fax +46 8 98 44 42

Roche a/s, Diagnostics
Industriholmen 59
DK-2650 Hvidovre
tel +45 3639 9999
fax +45 3639 9979

Roche Norge AS
Divisjon Diagnostics
Postboks 6610, Etterstad
NO-0607 Oslo
tel +47 23 37 33 00
fax +47 23 37 33 99

Roche Oy, Diagnostics
Sinimäentie 10B, 4. krs,
P.O. Box 12
FIN-02631 Espoo
tel +358 9 525 331
fax +358 9 525 333 51

(Fortsat fra side 21)

årene. Konsentrering om bestemte forskningsområder har sin grunn i at en for stor spredning lager for små miljøer og vanskeliggjør veiledningsfunksjonene.

Det er i dag utgått vel 2000 vitenskapelige artikler og 40 doktorgrader fra instituttet, altså gjennomsnittlig en doktorgrad hvert år.

Hovedområdene for instituttets forskning har vært følgende: Svovel-biokjemi. Carnitin. CoA. Medfødte stoffskiftesykdommer. Omsetning av fettsyrer. Omsetning av steroler og gallesyrer. Utvikling av avansert separasjonsteknikk og anvendelse på biomedisinske problemer.

Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI).

Siden 1967 har hovedredaksjonen for SJCLI vært knyttet til Institutt for klinisk biokjemi. Lorentz Eldjarn overtok da som hovedredaktør etter Svein L. Sveinsson, og hadde vervet frem til 1980. Deretter var Oddvar Stokke hovedredaktør frem til 2000, da Tor-Arne Hagve tok over redaktørstolen. En rekke

av de yngre forskerne ved instituttet har vært redaksjonssekretærer; Kaare R. Norum, Oddvar Stokke, Magne Aas, Kjell Torgeir Stokke, Kristian S. Bjerve, Sverre Landaas, Jon Norseth, Tor-Arne Hagve, Kristian Bjørø og Gaut Gadeholt.

Tidsskriftet kommer ut med 8 hefter med til sammen ca 100 artikler årlig. Refusjonsprosenten er ca 40 % og antall abonnenter er vel 1200, hovedsakelig i USA.

TIL SLUTT

Laboratoriet og analysearbeidet har skiftet karakter i løpet av avdelingens 50-årige historie. Gassbluss er blitt borte, manuelt volumetrisk glassutstyr brukes lite og det samme gjelder byretter. Det lukter ikke lengre "kjemi" og vann er det vanligste løsemiddel. Nye metodeprinsipper er i ferd med å gjøre sitt inntog, med høyteknologisk utstyr, ikke minst innen gen-teknologi. Det er imidlertid viktig å huske at grunnlaget for de nye, grensesprengende metodene er opparbeidet gjennom mange år og gjennom pliktoppfyllende og kreativ innsats fra en rekke kolleger. For avdelingens vedkommende gjelder det gjennom 50 aktive og spennende år.



Moln. Foto: Henrik Alfthan.

Debat

Ansvarlig: Tor-Arne Hagve (tor-arne.hagve@rikshospitalet.no)

Er GUM gavnlig? - En replik

René Dybkær¹ & Lars Nielsen²

¹Afdeling for Standardisering i Laboratiemedicin, H:S Frederiksberg Hospital, Nordre Fasanvej 57, DK-2000 Frederiksberg; Fax +45 38 16 38 79 · ²Dansk Fundamental Metrologi (DFM) B307, Matematiktorvet, DK-2800 Lyngby, e-mail LN@dfm.dtu.dk

På redaktionens opfordring skal hermed kommenteres et indlæg af Hyltoft Petersen et al. (1) – herefter kaldet 'forfatterne' – om effekten af at anvende Guide to the Expression of uncertainty in measurement (GUM) (2) i medicinske laboratorier.

Emnet er vigtigt, dels fordi et komplet kvantitetsresultat ifølge VIM inkluderer en angivelse af måleusikkerhed (3-3.1), og dels fordi den generelle akkrediteringsstandard ISO 17025 (4) og den medicinske specifikke ISO 15189 (5) begge nævner usikkerhedsestimater med reference til GUM. Hertil kommer, at resultaternes metrologiske sporbarhed per definition nødvendiggør usikkerhedsestimater.

Indlæggets syv Skandinaviske forfattere er erfarne og fremtrædende aktører i udviklingen af de medicinske laboratoriers kvalitetstiltag, og deres udsagn er derfor af kendelig betydning for meningsdannelsen om et nyt og vanskeligt emne.

Titlen, 'Er GUM skadelig? – eller blot overflødig?', levner ikke mulighed for, at rutinelaboratoriet kunne have gavn af usikkerhedsbudgetter, og konklusionen er da også 'direkte skadelig'. Hvis det er rigtigt, bør en række organisationer snarest sadle om. Det gælder i områderne

- fundamental metrologi (BIPM, Nationale Metrologiske Institutter),
- standardisering (ISO, IEC, CEN, OIML, nationale standardiseringsorganisationer),
- akkreditering (ILAC, EA, nationale),
- professionel videnskabelig udvikling af rutinelaboratorier (IFCC, IUPAC, IUPAP, Eurachem), og
- fremtidige supplement til GUM (fra JCGM).

Yderligere bør de industrielle brugere, som angiveligt finder fordele ved at anvende GUM, vurdere om de har misforstået noget.

Gum filosofien

For et kvart århundrede siden blev det klarlagt, at metrologiske laboratoriers usikkerhedsangivelser blev beregnet på vidt forskellig måde og derfor var usammenlignelige. Det samme gjaldt for rutinelaboratorier. Med GUM:1993 fik man endelig en metode til estimering af et universelt, internt konsistent, og kombinerbart udtryk for den usikkerhed, der er knyttet til enhver målestørrelses værdi. De enkelte bidrag til usikkerheden opnås enten ved klassisk statistik på gentagne målinger (Type A evaluering) eller 'importeres' fra egen eller andres erfaring og data såsom et professionelt skøn, kalibratortifikater, og publikationer (Type B evaluering). I alle tilfælde antager man en eller anden fordeling for et bidrags mulige værdier og udtrykker spredningen som en standardafvigelse. Alle bidrag opstilles i et usikkerhedsbudget, og den kombinerede standardusikkerhed fås endelig som kvadratroden af en summering af varianser (og om nødven-

BIPM	International Bureau of Weights and Measures
CEN	European Committee for Standardization
CITAC	Co-Operation on International Traceability in Analytical Chemistry
DS	Dansk Standard
EA	European co-operation for Accreditation
EN	European Standard, CEN
IEC	International Electrotechnical Commission
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
ILAC	International Laboratory Accreditation Cooperation
ISO	International Organization for Standardization
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
IUPAP	International Union of Pure and Applied Physics
JCGM	Joint Committee for Guides in Metrology
OIML	International Organization of Legal Metrology

(Fortsætter side 26)

(Fortsat fra side 25)

digte kovarianser) der direkte kan sammenlignes eller kombineres med estimater i andre resultater. Det forudsættes sædvanligvis, at der korrigeres for alle erkendte væsentlige, systematiske effekter (med tilføjelse af de respektive korrektionsusikkerheder til budgettet).

Er det virkelig, som anført, blot et 'smart trick' at erstatte separate udtryk for bias og præcision eller forskellige kombinationer heraf med et 'standardiseret' propagerbart udtryk for måleusikkerhed?

Forfatterens tese Ad 1: Systemet er tungt og baseres på mange teoretiske bidrag.

Ved komplicerede kemiske procedurer kan usikkerhedsbudgettet blive omfattende, hvis man skal ud i alle et fiskebensdiagrams fineste grene, som det kan kræves i et højmetrologisk laboratorium. Eurachem (6) og, som det nævnes, Jesper Kristiansen (7) har derfor vist, hvorledes man forenkler beregningerne.

Hvis det forfatterne kalder 'teoretiske bidrag' refererer til Type B evaluering, er de ikke mindre reelle end Type A.

En stor fordel ved et usikkerhedsbudget, hvad enten det er detaljeret eller 'klumpvis', er at en sammenligning af bidragene viser, hvor det om nødvendigt kan betale sig at ofre ressourcer på at forbedre elementer i målingen.

Iøvrigt hævder erfarne kemikere, at man for en forelagt eller skitseret procedure kan grovestimere et budget ud fra et kendskab til de anvendte remedier og derpå vælge, hvor supplerende eksperimenter gavner.

(Forfatterne anfører, at GUM skulle påberåbe sig 'nyskabelse' af variansanalyse og fiskebensdiagram. Det ses ikke.)

Forfatterens tese Ad 2: Vi har mistet et dynamisk redskab til at skelne mellem forskellige former for fejl og variation ved den aktuelle analyse.

Først skal erindres, at fejl og usikkerhed er helt forskellige begreber. En fejl har en enkelt (omend ukendt) værdi, mens usikkerhed relaterer til et uundgåeligt værdiinterval forårsaget af tvivl, som vil eksistere selv efter korrektioner.

Tesen synes at hævde, at med introduktion af usikkerhed på en målt værdi har man automatisk

mistet de løbende aktuelle oplysninger fra et internt kontrolsystem. I praksis er begge nødvendige og med forskellige funktioner.

Samtidig med fastlæggelse og validering af en måleprocedure og det tilhørende acceptable usikkerhedsestimater konstrueres et mere eller mindre sofistikeret kontrolsystem, der kan afsløre en uventet opførsel af målesystemet. Når alarmen lyder, kan den forventede usikkerhed ikke længere garanteres. Derefter går man på jagt efter kilden, som kan have en systematisk eller tilfældig effekt; hvis kilden ikke kan fjernes, må usikkerheden reestimeres. I rutinelaboratoriet opstiller man sædvanligvis ikke separate usikkerhedsbudgetter for hver måling, men tror på en fast usikkerhed så længe målingerne er i statistisk kontrol. (Naturligvis kan serien bestå af en ukendt prøve.)

Der er således ikke tale om 'et utal af korrektioner hver eneste dag' eller accept af en stadig voksende usikkerhed. Hvis kontrolkortintervallerne viser sig at være for vide, bør man endog revurdere usikkerhedsbudgettet; rutinen kan vise sig bedre end valideringsdata.

Forfatterens tese Ad 3: GUM kalder alt for usikkerhed, og det er ikke korrekt.

En læsning af GUM afslører imidlertid et noget mere differentieret vokabular, men specielt skal man huske at en måleprocedure, et instrument, eller en måling ikke har en usikkerhed – det har kun en måleværdi.

Eksemplet med terningspil, opdelt i rystning af terning i raflebæger (beskrevet som usikkerhed), udfald dækket af bæger (ukendskab), og afdækket terning (kendskab) er forhåbentlig ikke analogt med en måling, men der kan skrives en procedure, hvorefter foretages en handlingsserie og aflæses en værdi, der strengt taget kan have en aflæseusikkerhed, som afhænger af, om underlag og terningslid tillader skråstilling, samt af belysningen og aflæserens syn og eventuelle stofpåvirkning.

Hvorfor eksemplet skulle illustrere en sporbarhedskæde, der går fra resultat til angiven reference (ikke omvendt, som forfatterne antager) er uklart. En sporbarhedskæde kræver i princippet et forud etableret kalibreringshierarki fra angiven reference, over en serie af kalibratorer og målesystemer styret af procedurer, til resultatet.

At GUM's principper kun har relevans for kvanti-

teter der er sporbare til en SI enhed, er en misforståelse; man kan også opstille usikkerhedsbudgetter for værdier, der refererer til en anden angiven reference, dvs. en anden type enhed, en referenceprocedure, og/eller en kalibrator. De såkaldte matrixproblemer, forårsaget af analytisk uspecifikke procedurer og/eller utilstrækkeligt kommutable kalibratorer, må afdækkes, men den affødte korrektion bryder ikke sporbarhedskæden.

Forfatterne spørger, hvad man gør ved et påvist bias, og svaret er givet. Hvis størrelsen er væsentlig korrigeres herfor, og den tilhørende usikkerhed indføjes i usikkerhedsbudgettet. Det er prisen for at kunne sammenligne resultater over tid og sted og for at kunne propagere usikkerheden.

Forfatternes tese Ad 4: 'GUM giver sig ud for at være den eneste model til kombination af bias og impræcision (systematiske og tilfældige afvigelser)'.

Som beskrevet, kombinerer GUM ikke systematiske og tilfældige effekter, men korrigerer for de første i det omfang de er kendte. Det er sandt, at andre modeller på forskellig vis foretager en kombination. Denne forskellighed var netop baggrunden for udarbejdelsen af GUM (se GUM filosofien).

Eksempel I: INR

Når bias for et batch er estimeret med en referenceprocedure, og standardusikkerheden på biasværdien er kendelig i forhold til andre bidrag på usikkerhedsbudgettet for INRværdien, bør der korrigeres for bias – som således ikke skjules – og dens usikkerhed tilføjes i budgettet.

Eksempel II: Bias for S-Cholesterol; stofkoncentration

Den fremlagte konklusion giver et smukt argument for nødvendigheden af at korrigere for bias.

Eksempel III: 'Usikkerheden for B-glucose'

Den citerede artikel nævner ikke, at data skulle referere til B-Glucose, stofkoncentration, men det kunne være tilfældet.

Teksten er en udmærket almen illustration af, hvordan GUM kan appliceres og hjælpe til at vise, hvor det betaler sig at forbedre proceduren (her kalibreringen) snarere end et bud på en kombineret standardusikkerhed for rutineværdier. I al fald kan den opnåede usikkerheds størrelse ikke bruges som et argument mod principperne i GUM; værdien

kanne jo være rimelig, fordi der var taget hensyn til kilder, som vanligvis negligeres. Derimod bør man checke, om algoritmen er korrekt og de estimerede standardusikkerheder er underbyggede.

Eksempel IV: Usikkerhed for S-Glucose; stofkoncentration

Den citerede artikel beror på rutinedata for et enkelt laboratorium og viser i det mindste, at indregning af intraindividuel biologisk variation giver det væsentligste bidrag i budgettet. En sammenligning af relativ ekspanderet usikkerhed mellem Eksempel III og IV er næppe relevant således som data i Eksempel III er opnåede.

A. Monitorering

Hvis målingen af en størrelse x foretages på et instrument, hvis visning I har en tilfældig variation, som beskrives ved en standardusikkerhed $u(I)$, og som har en systematisk visningsfejl B (bias) fundet ved kalibrering med standardusikkerhed $u(B)$, så vil x være givet ved

$$x = I - B$$

med standardusikkerheden $u(x)$ givet ved

$$u^2(x) = u^2(I) + u^2(B).$$

Foretages der en måling af to størrelser x_1 og x_2 med samme instrument (som giver visningerne I_1 og I_2), er forskellen mellem de to størrelser givet ved:

$$\Delta x = x_2 - x_1 = (I_1 - B) - (I_2 - B) = I_1 - I_2.$$

Bias har, som anført af forfatterne, ingen indflydelse på ændringen i størrelsen x såfremt bias er *helt ens* i de to målinger. Under samme forudsætning er usikkerheden på ændringen Δx uafhængig af bias B og dens usikkerhed $u(B)$:

$$u^2(x\Delta) = u^2(I_1) + u^2(I_2) = 2u^2(I).$$

Ovennævnte beregninger, som er udført helt i overensstemmelse med GUM, viser at konstant bias ikke udgør et problem ved monitorering af patienter. Den af forfatterne anførte "Reference Change Value" RCV = $1,96 \sqrt{2}$ CV (hvor CV angiveligt er synonym med

(Fortsætter side 28)

standardusikkerheden $u(x)$, og $k = 1,96$ er dækningsfaktoren svarende til en dækningssandsynlighed $p = 95\%$ er baseret på en antagelse af, at de to størrelser x_1 og x_2 er uafhængige, således at

$$u^2(\Delta x) = u^2(x_2 - x_1) = u^2(x_2) + u^2(x_1) = 2u^2(x).$$

Denne antagelse holder ikke, da både x_1 og x_2 afhænger af bias B . Ifølge GUM er *kovariansen* $u(x_1, x_2)$ mellem de to resultater x_1 og x_2 givet ved:

$$u(x_1, x_2) = \frac{\partial x_1}{\partial B} \frac{\partial x_2}{\partial B} u^2(B) = (-1)(-1)u^2(B) = u^2(B).$$

Hvis man, som GUM foreskriver, tager hensyn til signifikante kovarianser, finder man:

$$\begin{aligned} u^2(\Delta x) &= u^2(x_2 - x_1) = u^2(x_2) + u^2(x_1) - 2u(x_1, x_2) \\ &= (u^2(I_1) + u^2(B)) + (u^2(I_2) + u^2(B)) - 2u^2(B) = 2u^2(I) \end{aligned}$$

Korrekt anvendelse af GUM giver således også i dette tilfælde usikkerheder, der er i fin overensstemmelse med sund fornuft. Det kræver blot, at man tager al information i betragtning. Hvis man ikke ved, at bias B_1 ved den første måling er lig bias B_2 ved den anden måling, så bliver usikkerheden på differencen Dx naturligvis større. Måske bliver usikkerheden på grund af manglende information så stor, at målingerne bliver ubrugelige til monitorering, men det er ikke GUM's skyld.

Ovenstående betragtninger er baseret på en meget simpel målemodel. Mere realistiske og mere komplicerede målemodeller vil naturligvis lede frem til samme konklusion.

B. Diagnostik

Dette eksempel er tilsyneladende baseret på en antagelse om, at P-glucoseværdien X for mænd over 60 år med BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ er normalfordelt med middelværdi $\mu = 5,930 \text{ mmol/L}$ og spredning $\sigma = 0,447 \text{ mmol/L}$ ($\sigma/\mu = 7,5\%$). I hvert fald kan man ud fra denne antagelse reproducere resultaterne i tabel 1 og derigennem prøve at forstå, hvad det er forfatterne forsøger at overbevise læserne om. Et resultat af sådanne overvejelser er som følger.

På basis af den antagne normalfordeling er procentdelen af mænd med $X > 7,000 \text{ mmol/L}$ i denne gruppe lig med 0,8 % som anført af forfatterne i tabel 1, række 2.

Hvis målingen udføres med et instrument med bias B og en tilfældig effekt e , da vil instrumentets visning I kunne beskrives ved modellen

$$I = X + B + e.$$

Hvis X er normalfordelt med middelværdi μ og spredning σ , og hvis bias B er en kendt konstant, mens den tilfældige effekt e er negligerbar, da vil I være normalfordelt med middelværdi $\mu + B$ og spredning σ . Sandsynligheden $P(I > 7,000 \text{ mmol/L})$ vil derfor være lig med 4,2 % for $B = 0,05\mu$ henholdsvis 14,3 % for $B = 0,10\mu$, som anført af forfatterne i tabel 1, kolonne 4. Men hvad kan man bruge det til? Man er vel ikke interesseret i, hvad et givent instrument viser, når man måler på forskellige mænd. Man er snarere interesseret i at vide, hvad P-glucoseværdien X for en given mand er.

Hvis bias B er negligerbar, mens den tilfældige effekt e er normalfordelt med middelværdi 0 og spredning σ_{rep} , da er I normalfordelt med middelværdi μ og varians $\sigma^2 + \sigma_{\text{rep}}^2$. Sandsynligheden $P(I > 7,000 \text{ mmol/L})$ vil derfor være lig med 1,2 % for $B = 0,05\mu$ henholdsvis 2,3 % for $B = 0,10\mu$ som anført af forfatterne i tabel 1, kolonne 2. Igen kan man spørge: Hvad kan man bruge det til?

I tabel 1, kolonne 3 (som bærer titlen "Udelukkende bias ifølge GUM") har forfatterne igen beregnet sandsynligheden $P(I > 7,000 \text{ mmol/L})$ under forudsætning af at bias B er en kendt konstant, mens den tilfældige effekt e er negligerbar. Men denne gang anvendes $B = 0,05\mu\sqrt{3/2}$ henholdsvis $B = 0,10\mu\sqrt{3/2}$. Det skulle efter forfatternes mening være sådan, at en ukendt bias håndteres ifølge GUM. Det er naturligvis ikke korrekt. Bias kan ikke være både kendt og ukendt på samme tid.

Hvis vi ikke har anden information om bias B , end at den ligger i intervallet $B_{\min} < B < B_{\max}$, da er sandsynligheden for at B ligger uden for intervallet lig 0, og ingen værdier i intervallet kan tillægges større sandsynlighed end andre. I overensstemmelse med principperne i GUM tillægges bias B derfor en rektangulær (uniform) fordeling med nedre grænse $B_{\min}$ og øvre grænse $B_{\max}$. Fordelingen for instrumentets visning I (hvis nogen skulle være interesseret i den) vil derfor være foldningen af normalfordelingen for X , den rektangulære fordeling for B og normalfordelingen for e . Ud fra fordelingen af I kan sandsynligheden $P(I > 7,000 \text{ mmol/L})$ herefter

beregnes. Det skal understreges, at denne sandsynlighed ikke kan tolkes som den procentsats af mænd i den pågældende gruppe, som vil få konstateret visningen $I > 7,000$ mmol/L. Det vil kun være tilfældet, hvis variationen i B fra det ene instrument til det andet og fra den ene måling til den anden vitterlig er rektangulært fordelt i det pågældende interval, og det er der vist ingen belæg for at tro.

Det spørgsmål, som er relevant at stille i forbindelse med måling af P-glucoseværdien X hos en given mand i den pågældende gruppe, er vel: Hvad er sandsynligheden for at $X > 7,000$ mmol/L, under hensyntagen til den information vi har om instrumentets bias B og instrumentets visning I ? Hvis det antages at målingen kan beskrives ved modellen

$$X=I-B,$$

og B antages at være rektangulært fordelt i intervallet $B_{\min} < B < B_{\max}$, mens I antages at være normalfordelt med spredningen σ_{rep} og med den observerede visning $\bar{I}$ som middelværdi, da vil fordelingen af X fremkomme ved foldningen af normalfordelingen og den rektangulære fordeling. Herefter kan sandsynligheden $P(X > 7,000 \text{ mmol/L})$ udregnes. Hvis man udregner middelværdien og variansen af den fundne fordeling, vil man finde at

$$E(X)=E(I)-E(B)=\bar{I}-\frac{B_{\min}+B_{\max}}{2},$$

og at

$$V(X)=V(I)+V(B)=\sigma_{\text{rep}}^2 + \left(\frac{B_{\min}-B_{\max}}{2\sqrt{3}} \right)^2.$$

Det, som GUM foreskriver, er at anvende middelværdien $E(X)$ som det bedste estimat af P-glucoseværdien for den pågældende mand og kvadratroden af $V(X)$ som den tilhørende standardusikkerhed. Dette synes at lyde meget fornuftigt.

Konklusion

Forfatterne sammenfatter i overensstemmelse med de fire teser, som ovenfor er søgt usandsynliggjorte.

Problemerne synes at være noget afvigende nomenklatur, opfattelse af bias som et usikkerhedsbidrag, samt sammenblanding af usikkerhed med brug af kontrolsystem. Det er operationelt nødven-

digt, at det sidste søger at skelne mellem systematiske og tilfældige effekter, for at laboratoriet kan søge kilden og holde målingerne i statistisk kontrol. For slutbrugeren af resultater – kliniker eller patient – er sådanne hensyn ret beset uinteressante. Et enkelt mål for usikkerheden af en bestemt måleværdi giver et interval til afgørelse af, om den er signifikant forskellig fra eller essentielt lig med en fastlagt grænse, eller om forskellen er usikker. Når måleværdier bruges til monitorering, er det dog nyttigt at undersøge i hvilken udstrækning måleværdierne er korrelerede; kovariansen kan være afgørende, for om usikkerheden på forskellen mellem to måleværdier er lille nok til, at monitoreringen giver mening.

Forfatterne har naturligvis ganske ret i at 'Det er altså muligt, at få både for store og for små urealistiske usikkerhedsberegninger (udført efter de bedste intentioner og metoder).' Et værktøj kan anvendes uhensigtsmæssigt. Derfor er der god grund til at sætte sig ind i vejledningen og udveksle erfaringer med kolleger, gerne på national og nordisk basis – især da GUM ikke synes at gå sin vej.

Referencer:

1. Petersen PH, Jørgensen L, Jensen E, Kynde K, Brandslund I, Sandberg S, Stahl M. Er GUM skadelig? – eller blot overflødig? *Klin Biokemi i Norden* 2003; 15(2): 27-31.
2. BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML. Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM). Geneva: ISO, 1995.
3. BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML. International vocabulary of basic and general terms in metrology (VIM). Geneva: ISO, 1993.
4. Dansk Standard. Generelle krav til prøvnings- og kalibreringslaboratoriernes kompetence. DS/EN ISO/IEC 17025. København: Dansk Standard, 2000.
5. ISO. Medical laboratories – Particular requirements for quality and competence. ISO 15189. Geneva: ISO, 2003.
6. EURACHEM, CITAC. Guide. Quantifying uncertainty in analytical measurement. 2nd ed. 2000.
7. Kristiansen J. Description of a generally applicable model for the evaluation of uncertainty of measurement in clinical chemistry. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(10):920-31.

Debat

Ansvarlig: Tor-Arne Hagve (tor-arne.hagve@rikshospitalet.no)

Noen bemerkninger om GUM

Helge Erik Solberg · Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, Oslo

Epost: helge.erik.solberg@rikshospitalet.no

Jeg har med stor interesse lest debattinnlegget *Er GUM skadelig? – eller blot overflødig?* [1]. Det forundrer meg at man i Danmark legger så stor vekt på GUM ved akkreditering i klinisk biokjemi. Etter noen års erfaring som bedømmer for Norsk Akkreditering etter EN 45001, ISO/IEC Guide 25 og EN ISO/IEC 17025, er det mitt inntrykk at man i Norge har et mer avslappet forhold til måleusikkerhet. La meg derfor komme med noen synspunkter om dette.

Aller først er det viktig å presisere at man i akkreditering ikke kan eller skal forlange mer eller mindre enn det akkrediteringsstandarden krever. Det kan hende at man på faglig grunnlag er uenig med standardens krav – man kan mene at den krever for lite eller for meget. Dette er imidlertid irrelevant når man bedømmer om et laboratorium tilfredsstiller kravene; standarden gjelder, ikke ens personlige synspunkter.

Det er ikke korrekt at [...] i standarden ISO-15189 er det direkte påkrævet at applicere GUM i form af et usikkerhedsbudget på akkrediterede kvantiteter [1]:

- For det første er GUM [2] ikke et normativt dokument for EN/ISO 15189 [3]. Man finner derfor ikke GUM i kapitlet 2 *Normative references*, men bare som en alminnelig litteraturreferanse.
- Standarden [3] krever i 5.6.2 at *The laboratory shall determine the uncertainty of results, where relevant and possible. Uncertainty components which are of importance shall be taken into account*. Imidlertid står det ikke eksplisitt noe sted i standarden at dette innebærer at man skal etablere et usikkerhetsbudsjett slik GUM beskriver.

- Heller ikke 17025-standardens [4] – som er en normativ referanse for ISO 15189 – krever dette, og 17025 har ikke GUM som normativ referanse.

Noen har ment å kunne lese GUM-krav inn i disse to standardenes kravformuleringer. Da er det viktig å se hva offisielle veiledningsdokumenter sier.

ILAC – den internasjonale samarbeidsorganisasjonen for akkreditering av laboratorier – utgav i 2002 en veiledning vedrørende måleusikkerhet [5]. Dokumentet relaterer seg egentlig til 17025-standardens [4], men siden denne standarden er et normativt dokument for 15189, gjelder veiledningen også for sistnevnte standard. ILAC skriver i punktene 4 og 5 i avsnitt 5. *Guidance on implementation*:

4. *The basic requirement should be either an estimation of the overall uncertainty, or identification of the major components followed by an attempt to estimate their size and the size of the combined uncertainty;*
5. *The basis for the estimation of uncertainty of measurement is to use existing knowledge. Existing experimental data should be used (quality control charts, validation, round robin tests, PT, CRM, handbooks etc.);*

Det er verd å merke seg at *an estimation of the overall uncertainty* (pkt. 4) nevnes først. Deretter henvises det til en prosedyre som kan tolkes som etableringen av et usikkerhetsbudsjett. Veiledningen antyder at det kan være vanskelig (kfr. *an attempt*) å bestemme delkomponentenes kvantitative bidrag til den kombinerte usikkerheten.

(Fortsætter side 32)

**AutoDELFIATM
kits for Thyroid
Diagnostics**

- TSH Ultra
- T3
- T4
- FT3
- FT4
- TBG
- TPOAb
- hTgAb



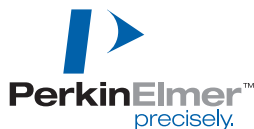
wallac



AutoDELFIATM -autoantibody kits for **thyroid** diagnostics

For the sake of completeness, and to support future strategies in the diagnosis of thyroid disorders, our comprehensive DELFIA® thyroid panel now includes autoantibody kits.

AutoDELFIATM TPOAb allows measurement of autoantibodies against thyroid peroxidase (TPO), while AutoDELFIATM hTgAb is intended for measurement of autoantibodies against thyroglobulin (hTg). Part of a complete and fully automated assay system, the new kits provide all of the performance advantages associated with the proven DELFIA technology.



World Headquarters: PerkinElmer Life and Analytical Sciences, 549 Albany Street, Boston, MA 02118, USA, Telephone: 800-551-2121 or 617-482-9595, Fax: 617-482-1380

Distributor in Finland: Wallac Finland Oy, P.O. 20101 Turku, Finland, Telephone: +358-2-2678 111, Fax: +358 2-2678 305

• Sweden, Tel: 020 79 07 35 • Norway, Tel: 800 11 947 • Denmark, Tel: 80 88 3477

DELFIATM is a registered trademark and AutoDELFIATM, Wallac and PerkinElmer are trademarks of PerkinElmer, Inc.

www.perkinelmer.com

Norsk Akkreditering har også laget en veiledning til applisering av 17025-standarden i klinisk biokjemi (NA Dok. 48a) [6]. Der står det (pkt. 5.5): *Helst bør man beregne den totale måleusikkerheten ut fra usikkerheten i alle enkeltelementene. Innen klinisk kjemi kan det være vanskelig, fordi man ikke nødvendigvis kjenner alle elementene og/eller mangler nøyaktige estimat av usikkerhetene i alle elementene. I slike tilfeller bør laboratoriet som et utgangspunkt empirisk bestemme måleusikkerheten ut fra repeterbarhets- og reproducerbarhetsundersøkelser, og i tillegg så langt det er mulig, gjøre forsøk på å estimere de viktigste bidragene til den totale usikkerheten.*

Etter min mening, har ILAC og Norsk Akkreditering realistiske holdninger til spørsmålet om måleusikkerhet. En rigorøs applisering av GUM er ikke nødvendig.

Referanser

1. Petersen PH, Jørgensen L, Jensen E, Kynde K, Brandslund I, Sandberg S, Stahl M. Er GUM skadelig? – eller blot overflødig? Klin Biokem i Norden 2003; 15: 27-31.
2. Guide to expression of uncertainty in measurement. ISO: Geneva 1995.
3. EN/ISO 15189:2003. Medical laboratories – Particular requirements for quality and competence. ISO: Geneva 2003.
4. EN ISO/IEC 17025:1999. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. ISO: Geneva 1999.
5. ILAC-G17:2002. Introducing the Concept of Uncertainty of Measurement in Testing in Association with the application of the Standard ISO/IEC 17025. ILAC: Rhodes (Australia) 2002.
6. NA Dok. 48a. Klinisk kjemi. Norsk Akkreditering: Kjeller (Norge) 2001. Finnes på www.justervese-net.no.

Prosjektarbeide

Ansvarlig: Sverre Sandberg, fax +47 5558 6710, E-post:sverre.sandberg@isf.uib.no

U-Albumin med HemoCue® Urine Albumin

Arne Mårtensson (Arne.Martensson@EQUALIS.se)



Sammanfattnig av en utprøvnig i regi av SKUP, rapport SKUP/2002/18

Beskrivning av HemoCue Urine Albumin (HemoCue UA)

HemoCue UA är ett mätsystem för bestämning av albumin i urin på låg konzentrationnivå. Bestämningen görs för att upptäcka tidiga tecken på kärlskada på patienter med diabetes och/eller hypertoni. Systemet är avsett för patientnära screening och uppföljning av lågradig albuminuri (även kallat mikroalbuminuri). Mätsystemet består av HemoCue UA-mikrokuvetter och HemoCue UA-fotometer som är en speciellt anpassad fotometer.

När man mäter med HemoCue UA fyller man kyvetten med urin med hjälp av kapillärkraften. Provvolymen är 15 µL. Kyvetten placeras sedan i fotometern. I kyvetten blandas prov och reagens genom att

kyvetten vibrerar kraftigt. Albumin från provet binds till antikroppar mot albumin från reagenset. De bildade albuminantikroppskomplexen orsakar en grumling (turbiditet). Turbiditeten orsakar en absorbans som är proportionell mot albuminkonzentrationen i provet. Absorbansen mäts vid 610 nm. Inom 90 sekunder visas U-Albumin-konzentrationen i fotometerns sifferfönster. Mätintervallet är 10 – 150 mg/L. Lägre konzentrationer visas med "LLL" och högre visas med "HHH" i sifferfönstret.

Metod

HemoCue UA-resultaten har i denna utprøvnig jämförts med dem som fås med två olika sjukhusmetoder, Roches turbidimetriska metod på mångkanalsanalysatorn Roche Modular och Beckmans nefelometriska metod på instrumentet Beckman Image. Båda metoderna är ackrediterade och godkända av den ameri-

kanska myndigheten "Food and Drug Administration" (FDA). Den praktiska delen av utprövningen har gjorts på laboratorier tillhörande Karolinska Laboratoriet.

Utprövningens resultat har värderats utifrån analytiska kvalitetsmål som kan härledas från biologisk variation för U-Albumin. Det analytiska kvalitetsmålet har i denna utprövning satts till tillåtet-totalt-fel på ± 8 mg/L vid resultat med jämförelsemetoden under 18 mg/L och till ± 45 % inom resten av mätområdet. 95 % av alla mätningar ska falla inom toleransgränserna.

Resultat

Inomserieimprecisionen varierade för sjukhuslaboratoriet och för primärvårdslaboratorierna mellan 4,2 och 8,6 CV % med de högre siffrorna för låga koncentrationer.

Mellandagsimprecisionen mättes för internkontrollen på sjukhuslaboratoriet och på primärvårdslaboratorierna samt för patientproverna på sjukhuslaboratoriet. Den varierade mellan 4,3 och 11,9 % CV med de högre siffrorna för låga koncentrationer.

Dessa siffror kan jämföras med utprövningens analytiska kvalitetsmål som tillåter imprecisionen 18 % CV. Även det alternativa kvalitetsmålet CV = 15 % liksom HemoCue AB:s egna specifikationer uppfylls. HemoCue UA uppvisar alltså låg imprecision och precisionen bedöms som bra.

Jämförelse med Roches metod

Den linjära regressionen för resultaten med HemoCue UA (y) och Roche (x) ger en riktningskoefficient som inte är signifikant skild från 1, och ett intercept som inte är signifikant skilt från 0 mg/L. Den linjära korrelationen är acceptabel med $R^2 = 0,94$.

HemoCue-resultaten uppmätta på sjukhuslaboratoriet visar bara små medelavvikelser i förhållande till Roche-resultaten och någon statistiskt signifikant medelavvikelse har inte påvisats på någon koncentrationnivå.

När effekten av både systematisk avvikelse och slumpmässiga fel med HemoCue UA bedömdes på resultaten från sjukhuslaboratoriet visade det sig att dessa resultat uppfyller de analytiska kvalitetsmålen. Mätresultaten på primärvårdslaboratorierna liknar de på sjukhuslaboratoriet men andelen avvikande värden i det låga koncentrationsintervallet är större.

Jämförelse med Beckmans metod

Den linjära regressionen mellan HemoCue UA (y) och Beckman (x) ger riktningskoefficienten 1,16, som är signifikant skild från 1, och interceptet -2 mg/L, som inte är signifikant skilt från 0 mg/L. Den linjära korrelationen är acceptabel med $R^2 = 0,94$.

HemoCue UA-resultaten uppmätta på sjukhuslaboratoriet visar liten medelavvikelse i förhållande till Beckman-resultaten på låg nivå. På mellan och hög nivå ger HemoCue signifikant högre mätvärden än Beckman.

När effekten av både systematisk avvikelse och slumpmässiga fel med HemoCue UA bedömdes med resultaten från sjukhuslaboratoriet visade det sig att dessa resultat uppfyller de analytiska kvalitetsmålen. Mätresultaten på primärvårdslaboratorierna liknar de på sjukhuslaboratoriet men andelen avvikande värden i det låga koncentrationsintervallet är större.

Erfarenheter från de båda jämförelserna med Roches och Beckmans metoder

Resultaten från de två metodjämförelserna som ingår i denna SKUP-rapport kan förenklat uttryckas så att de tre metoderna, HemoCue, Roche och Beckman, ger överensstämmande medelvärden inom koncentrationsintervallet 0 – 40 mg/L. Vid koncentrationer över detta intervall ger Beckman signifikant lägre resultat än HemoCue och Roche.

I det låga koncentrationsintervallet, 10 – 30 mg/L, är medelavvikelserna för HemoCue UA i förhållande till jämförelsemetoderna acceptabla. Resultaten på enskilda prov avviker dock från jämförelsemetodernas resultat. HemoCue UA-metoden tycks vara känsligare för provets grumlighet eller annan så kallad matriseffekt än vad jämförelsemetoderna är. De prov som mättes vid primärvårdslaboratorierna hade en större andel prov med låg koncentration jämfört med sjukhuslaboratoriet. Detta förklarar att det är en större andel avvikande resultat vid primärvårdslaboratorierna.

Praktiska synpunkter

De som deltagit i utprövningen sammanfattar sina synpunkter med att HemoCue UA-instrumentet är lätt att förstå och arbeta med.

(Fortsätter side 34)

(Fortsat fra side 33)

Slutsats

HemoCue Urine Albumin är ett mätsystem för bestämning av albumin i urin som är lämpligt att använda i primärvården. Utprövningen, både i primärvården och på ett sjukhuslaboratorium, visar att systemet har bra precision och att avvikelserna från

sjukhusmetoderna i stort sett är inom de krav som satts upp i denna utprövning. Mätsystemet är lätt att förstå och arbeta med.

Den fullständiga utprövningsrapporten

finns tillgänglig på SKUP:s sidor på Internet: <http://www.uib.no/isf/noklus/skup/#rapport>

Tromsø lockade med midnattssol och spännande program

Birgitta Alemo · birgitta.alemo@skane.se · Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Eva Mauritzson · eva.mauritzson@skane.se · Universitetssjukhuset MAS, Malmö



Drygt 500 biomedicinska analytiker från våra nordiska länder mötte upp i Tromsø 13 – 16 juni för att söka ny kunskap och knyta kontakter både nationellt och utanför sina egna lands gränser. Kongressen anordnades

av Bioingenjörfaglig institutt (BFI) NITO, vilket är motsvarigheten till vårt IBL, på uppdrag av Nordisk Medisinsk Laboratoriegrupp (NML).

Akademiker eller praktiker?

Första dagens plenumföreläsning var *"Professionsutveckling i ett nordiskt perspektiv"*. Michel Silvestri, ordförande i IBL, och Gry Andersen, ordförande i BFI, lyfte fram viktiga och svåra frågor angående framtidens biomedicinska analytiker. Vad är vår unika kompetens? Akademiseringen, vad är vinst och vad är förlust? Är utbildningen i fas med behovet på marknaden? Delade meningar och mycket arbete pågår för att få svar på dessa frågor. Föreläsarna var dock överens om att biomedicinsk analytiker är ett yrke för framtiden.

Patientnära laborerande

Sverre Sandberg, som är professor i Bergen och engagerad i patientnära analyserade, talade om *"Vilka analyser bör utföras patientnära och hur säkra god preanalytisk, analytisk och postanalytisk kvalitet?"*

Sverre började med att ge sin bild på framtidens lab. Det är automation, patientnära analyser och

specialfunktioner som gäller. Dessutom lyfte han upp vikten av god kommunikation och forskningen.

När det gäller patientnära analyserande menade han att studier visar att det ofta inte har någon effekt på det akuta mottagandet. Däremot ändrar POCT (Point Of Care Test) flödet av patienter. Han talade om TTAT (Terapeutisk Turn Around Time).

Han menade även att kraven på den analytiska kvaliteten är andra än de vi har på lab. Man ska inte bara överföra de rutiner vi har på lab för kvalitetskontroll till patientnära analyser.

Vi skall inte heller vänta på bevis på ekonomisk vinst innan patientnära analyser införs. Han vill att lab ska ha formellt ansvar, både ekonomiskt och analytiskt. Vi håller med om det mesta men vi tror att ett gott samarbete kan vara väl så fruktbart som ett formellt ansvar.

När det gäller den postanalytiska fasen så är det viktigt hur vi rapporterar våra svar. Och han menade att läkarna vill ha tolkningshjälp från oss på lab. Vilket även är vår erfarenhet.

Vi fick även höra Sverre Sandberg tala om egenanalys av glukos. Enligt honom finns det inga bevis för att egenanalys av glukos förbättrar patientens tillstånd. Han menar att det är labs ansvar att lära upp patienterna. Här är vi inte helt överens med honom. Med ett gott samarbete med diabetes-sjuksköterskorna tror vi att upplärningen sköts väl så bra av dem då de har den kontinuerliga kontakten med sina patienter.

Slutligen menade Sverre Sandberg att det viktigaste för lab med patientnära analyserande var:

UT UR LABORATORIERNA! Vilket vi helhjärtat instämmer i.

"Drömledaren"

Vi lyssnade därefter till representanter från våra fem nordiska länder. De berättade om hur deras "Drömledare" såg ut. Egenskaper som nämndes var: visioner, mod och humor samt kunna se, lyssna och kommunicera. Förmåga att se två sidor, medarbetarna och omvärlden, är viktigt. Men för att få en ledare att bli en "Drömledare" måste du själv som medarbetare hjälpa till. Som en slutkläm citerar vi följande:

"Ledarskapet är till för att andra ska lyckas och lyckas andra så lyckas du själv som ledare".

Svaga ledare i sjukvården

Av Hans Petter Fundingsrud, barnläkare och verksamhetschef vid Barnkliniken i Tromsø, fick vi veta ännu mer om ledarskap. Han menade att norska sjukhus har svaga ledartraditioner då läkarna saknat intresse för ledarskap och sjuksköterskorna har administrerat mer än att leda. Säkert något som även gäller för Sverige. Då moderna sjukhus är komplexa med omfattande logistik och många nya yrkesgrupper kommer det att ställas helt andra krav på de nya ledarna. Framför allt, **ledarna måste veta vad de vill!** Dessutom ska de ha en positiv människosyn, vara historieberättare, kulturbyggare, vägledare, inspiratör och generalist. Lite magi skadar inte heller.

Viktigt för ledaren är att fokusera på efterväxten (låt andra bli bättre än du själv medan du själv är kvar) och lösningar (du kan inte lösa ett problem med samma tanke som skapade det).

Hans Petter menade att ledning är att utöva risk-sport med eller utan säkerhetsnät.

Platta organisationer

Kjell Arne Røvik, professor vid Universitetet i Tromsø, berättade om nya trender inom organisation- och ledningstänkande vid tusenårsskiftet.



Han menade att platta organisationer är idag världsomfattande. Han talade om "The knowing-doing gap" (från prat till praktik) när en ny organisation ska införas.

Vi fick veta att vi lever i "hybridtider" och att komplexa organisationer växer fram.

NPM (New Public Management) innebär att offentlig verksamhet börjar ta efter den privata genom att fokusera mer på resultat.

Han menade även att kvalitet och målstyrning egentligen är som eld och vatten. Men vi upplever det inte som motsägande då det är idéer och idéer kan vi göra vad vi vill med. En sanning med modifikation tror vi.

Posters och utställning

Drygt ett 50-tal postrar fanns att beskåda som omfattade områden som ledning och utbildning, molekylärbiologi, medicinsk biokemi, patientnära analyserande, medicinsk mikrobiologi, hematologi/transfusionsmedicin och etik.

Industrin var representerad med 14 utställare. Inte många tycker vi med tanke på att det var en nordisk kongress. Inte heller några direkta nyheter.

Förutom ännu en patientmätare för glukos (suck) som ännu inte blivit lanserad i Sverige.

Vi njöt av trevliga sociala aktiviteter och havets läckerheter.

Tyvärr fick vi inte se midnattssolen då vädrets makter inte var på bästa humör.



Makros. Foto: Henrik Alfthan.

Eosinophil Apoptosis

Kristina Seton, Medicinska Vetenskaper, Klinisk Kemi
Uppsala Universitet, Uppsala Kristina.Seton@medsci.uu.se



Den eosinofila granulocyten spelar en viktig roll vid såväl inflammatoriska sjukdomar som virus- och bakterieinfektioner och parasitangrepp, men tycks också vara viktig i andra sammanhang, t.ex. cancer. Dess granulinnehåll av basis-

ka proteiner gör att eosinofilen är en potentiellt destruktiv cell, även för den egna vävnaden och kan orsaka vävnadsskador. Eftersom eosinofilen är potentiellt skadlig är det av extra vikt att den omhändertas när den inte längre behövs.

Cellernas omsättning i kroppen är lika beroende av celldöd som av nybildning och den vanligaste formen av celldöd är apoptos. Apoptos innebär en kontrollerad process i vilken cellen stänger av sin metabolism och sluter in sig bakom ett intakt cellmembran. Då apoptos Erbjuder ett sätt för kroppen att bli av med oönskade celler utan att riskera spill av toxiska cellkomponenter eller granula proteiner, är apoptos det enda sättet att döda en cell utan att riskera skador på omgivande vävnad och uppkomst av inflammation. Hur apoptosignalerna ser ut, skiljer sig mycket mellan olika cellslag och är ofta ännu okänt. Men, när väl signalen gått fram, sker apoptosprocessen på liknande sätt i de flesta celler.

Under den apoptotiska processen degraderas kromatinet och kärnan löses upp i fragment. Det fragmenterade kromatinet används ofta som en markör för apoptos. Även på cellytan sker förändringar, fosfatidylserin (PS), en fosfolipid som vanligen sitter på cellmembranets insida, skiftar nu plats i och med en omstrukturering av kolesterolbalansen i membranet och hamnar på utsidan. PS binder med hög affinitet till Annexin V och denna mycket specifika bindning till apoptotiska celler används också som markör eller för att skilja ut de apoptotiska cellerna in vitro. Om bindningen av PS till Annexin V har någon biologisk betydelse är ännu oklart.

Genom att studera eosinofila granulocyters receptoruttryck och utseende före, under och efter apoptos, erhålles information om de signaler och mekanismer som styr apoptosen hos normala, friska eosinofiler. Den huvudsakliga metoden i samtliga arbeten i avhandlingen har varit flödescytometri, men även metoder för mätning av frisättning och adhesion har använts, samt vanlig ljusmikroskopi. Användning av elektronmikroskopi visar de små skillnaderna i bl.a. kärnans struktur vid apoptos men har även påvisat ett flertal andra intressanta fynd.

För att studera eosinofil apoptos, utvecklades en metod baserad på flödescytometri (1). Eosinofiler isolerades ur perifert blod från friska frivilliga kontrollpersoner och odlades i odlingsmedium. Cellerna undersöktes efter 24, 48 och 72 timmar (h) med avseende på forward- och side-scatter (FS-SCC) mönster, samt infärgning med fluorescein-di-acetat (FDA), propidiumjodid (PI) och anti-CD95 antikroppar. Cellerna undersöktes även i ljusmikroskop. Flödesanalys av eosinofiler efter odling i mer än 24 h delade in cellerna i två populationer, refererade till som population A och B på grund av olika FS-SCC-mönster. Population A innehöll levande, FDA-positiva celler. Population B hade ett lägre FS än de levande cellerna och färgade inte in med FDA. PI-infärgningen indikerade närvaron av degraderat DNA. Anti-CD95 färgade signifikant in cellerna i population B efter 48 h odling. Cellerna sorterades med hjälp av en FACS-Scan Cell Sorter och magnetiska mikrokulor, belagda med Annexin V för att underlätta separat undersökning av population B. DNA elektrofores och ljusmikroskopi bekräftar att det är möjligt att skilja apoptotiska och levande celler åt, med hjälp av FS-SCC och PI-infärgningsmönstret i flödescytometern.

Egenskaper och karaktäristika hos apoptotiska eosinofiler

Frisättning av granula proteiner tillhör en av eosinofilens huvudfunktioner. Huvudparten av granula-

proteinerna är starkt basiska och cytotoxiska, varför okontrollerad frisättning kan orsaka vävnadsskador. Efter odling separerades apoptotiska eosinofiler från de levande och deras respektive frisättning av ECP och EPX som svar på specifika stimuli var fokus i en studie. De stimuli som användes var serumopsoniserade Sephadex-partiklar och PMA. Cellernas strukturella förändringar undersöktes med elektronmikroskop samt antikroppar mot β 1- och β 2-integriner i flödescytometern. Resultaten visar att frisättningen av ECP och EPX från de apoptotiska eosinofilerna är större än från de levande, emedan uttrycket av β 1- och β 2-integriner var nedreglerat. Elektronmikroskopet visade att de apoptotiska cellernas granula hade translokerats till cellens periferi och låg i direkt anslutning till cellmembranet. En av delstudierna visar att apoptotiska eosinofiler har en ökad benägenhet att frisätta sina toxiska granula proteiner, förmodligen på grund av omstruktureringen av granula till cellperiferin. Detta indikerar att apoptotiska eosinofiler är potentiellt destruktiva eftersom de kan svara på specifika extracellulära stimuli. Dessa fynd pekar på helt nya, oväntade konsekvenser av eosinofil apoptos.

Adhesion är en förutsättning för att eosinofiler ska kunna frisätta sina granulaproteiner. I en delstudie lät vi apoptotiska och levande eosinofiler adherera till fibroblaster transfekterade till att uttrycka adhesionsreceptorerna ICAM-1, VCAM-1 och E-selectin. Adhesion till laminin mättes också. Adhensionsstudierna korrelerades med ytreceptorstudier. Resultaten visar att apoptotiska celler har ett ökat uttryck av lamininreceptorn CD49f och en korrelerande ökad förmåga att adherera till en lamininyta. De övriga adhesionsmolekylerna som undersöktes visade inte samma ökning i vare sig uttryck eller funktion. Resultaten indikerar att apoptotiska eosinofiler har förmågan att interagera med sin omgivning.

IL-2 och IL-2-receptorn associeras vanligen med lymfocyter och proliferering av T-celler. Även de co-stimulatoriska molekylerna CD28, CD86 och CD40 associeras till lymfocyter och antigenprocessning. I vissa sammanhang kan dock även eosinofiler uttrycka dessa receptorer. Vi har visat att dessa receptoruttryck är unika för apoptotiska eosinofiler. Eosinofilerna odlades upp till 72 h och inkuberades därefter med monoklonala antikroppar mot ytantigen. Cellerna analyserades i en flödescytometer.

Efter odling uppvisade apoptotiska eosinofiler signifikanta uttryck av CD25, CD122, CD28 och CD86, emedan de levande cellerna saknade detta uttryck. CD9 är en vanlig eosinofilmarkör och bibehöll ett stabilt uttryck på de levande cellerna men var frånvarande på de apoptotiska cellerna. Tillsats av IL-2 i odlingen påverkade inte överlevnaden på eosinofilerna. Våra data visar att apoptotiska eosinofiler har ett unikt receptoruttryck och har möjlighet att fungera i helt andra funktioner och sammanhang än vad levande eosinofiler gör. Närvaron av dessa ytmärkörer på apoptotiska eosinofiler indikerar en kommunikation mellan lymfocyter och antigenpresterande celler och apoptotiska eosinofiler.

En jämförelse av överlevnaden hos eosinofiler från friska kontroll personer och allergiska patienter under en pollen säsong och efter pollen provokation visade att eosinofilerna från de allergiska patienterna inte hade högre överlevnad under pollen säsong, jämfört med eosinofilerna från friska kontroller men däremot var överlevnaden hos både eosinofiler från friska och patienter förhöjd efter en pollen provokation. Detta visar att även immunsystemet hos friska individer reagerar på exponering av pollen i höga doser, trots att dessa individer inte utvecklar några symtom. Att effekten endast kan ses efter provokation och inte under säsong beror troligen på en adaptation av immunsystemet där den kontinuerliga exponeringen av pollen under flera veckors tid ger en anpassning av systemet hos både patienter och friska.

En elektronisk version av avhandlingen finns på: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-3427>

Reference List

- (1) Sandstrom K, Hakansson L, Lukinius A, Venge P. A method to study apoptosis in eosinophils by flow cytometry. *J Immunol Methods* 2000; 240(1-2):55-68.

Möteskalender

Ansvarig: Ilkka Penttilä, Kuopio, Finland, tel: +358,40,5825564, fax: +358,17,2884488, E-mail: ilkka.penttila@pp.inet.fi

Danmark

24.9. – 25.9. 2003

DEKS Brugermøde: Kvalitetssikring for laboratorier i Sundhedssektoren, Odense Congress Center, Odense.
Information: <http://www.deks.dk>

6.10. – 10.10. 2003

PhD-course of Preventive Cardiovascular Medicine, the Department for Preventive Cardiovascular Medicine, University of Southern Denmark, Esbjerg.
Information: hkrasmussen@health.sdu.dk

11.10. – 14.10. 2003

PhysPharm 2002, Scandinavian Congress of Physiology and Pharmacology, Odense, Denmark
Information: <http://www.physpharm.sdu.dk>

23.10. – 25.10. 2003

6. Danske kongres i Klinisk Biokemi 2003, Holmen, København.
Information: www.dskbkongres2003.dk

Finland

9.10. – 10.10. 2003

Dagarna för endokrinologi (Endo-päivät), Kongresshotell Meripuisto, Esbo
Information: paivi.vanha-aho@duodecim.fi;
<http://www.terveysportti.fi/endokrinologiyhdistys/SEY.home>

09.10. – 10.10. 2003

Laboratoriemedicin 2003, Marina Congress Center, Helsingfors
Information: paivi.heino@bioanalytikkoliitto.fi

11.11. – 13.11. 2003

Kemian Päivät/Kemidagarna 2003, Mässcentrum, Helsingfors.
Påliggheten av mätningar, Programgruppen för klinisk kemi mm.
Information: toimisto@kemianseura.fi;
<http://www.kemianseura.fi/>

6.11. – 28.11. 2003

Skeppsmötet 2003 från Helsingfors
Information: jaana.toivanen@lpshp.fi;
<http://www.kliinlabehti.fi/>

12.02. – 14.02. 2004

Laaduntarkkailupäivät/Labquality Days (English section 13.02. – 14.02.2004), Marina Congress Center, Helsingfors.
Information: aino.siukola@labquality.fi;
<http://www.labquality.fi/>

Norge

14.9. – 19.9. 2003

8 th International Conference on the Medical Aspects of Telemedicine, Tromsø.
Information: <http://www.telemed.no/index.php?cat=7075&language=no&>

22.9 – 25.9. 2003

Immunologiske, genteknologiske, molekylærbiologiske og mikroskopiske metoder for laboratoriespesialiteter, Rikshospitalet, Oslo.
Påmelding: koordinatorkontoret.oslo@legeforeningen.no

09.10. – 11.10. 2003

Høstmøtet i Norsk Forening for Medisinsk Biokjemi, Hurtigruten, Trondheim-Tromsø.
Information: j.p.berg@ioks.uio.no

23.10 – 24.10. 2003

"NKK-møtet", Norsk klinisk kjemisk kvalitetssikring, Gardermoen.
Information: j.p.berg@ioks.uio.no

27.10. – 30.10. 2003

Endokrinologi grunnkurs. Haukeland universitetssykehus, Bergen.
Påmelding: koordinatorkontoret.oslo@legeforeningen.no

24.11. – 28.11. 2003

Laboratoriekurs i endokrinologi. Aker universitetssykehus, Oslo.
Påmelding: koordinatorkontoret.oslo@legeforeningen.no

12.02. – 13.02. 2004

Kurs i Porfyri og Porfyrisykdommer. Arrangeres av Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer, Haukeland Universitetssykehus, Bergen.
Information: j.p.berg@ioks.uio.no

02.06. – 04.06. 2004

Vår møtet i Norsk Selskap for Klinisk Kjemi og Klinisk Fysiologi, Tromsø.
Information: j.p.berg@ioks.uio.no

Sverige

18.9. – 19.9. 2003

Equalis Användarmöte - Endokrinologi
Information: <http://www.equalis.se/>

2.10. – 3.10. 2003

Electra-Box Immunology Days,
the Globe Hotel, Stockholm.
Information: <http://www.electrabox.com>

02.10. – 3.10. 2003

Equalis Användarmöte – Allmän klinisk kemi
Information: <http://www.equalis.se/>

10.10. 2003

Equalis Användarmöte – Transfusionsmedicin
Information: <http://www.equalis.se/>

20.10. – 23.10 2003

ST-kurs "Endokrinologi och klinisk kemi",
Huddinge sjukhus.
Kurs för läkare under utbildning i klinisk kemi.
Kursen är även öppen för andra kategorier med specialintresse för ämnet. Föreläsningarna är på svenska.
Den 23/10 är gemensam med fortbildningskursen.
Information:
<http://www.svls.se/sektioner/sfkk/utb/endo/endokrin2003.htm>

23.10. – 24.10 2003

Fortbildningskurs "Endokrinologi och klinisk kemi",
Huddinge sjukhus.
Kurs för specialister och läkare under utbildning i klinisk

kemi. Kursen är även öppen för andra kategorier med specialintresse för ämnet. Föreläsningarna är på svenska.
Den 23/10 är gemensam med ST-kursen.

Information:

<http://www.svls.se/sektioner/sfkk/utb/endo/endokrin2003.htm>

23.10. – 24.10. 2003

Equalis Användarmöte – Patientnära analyser
Information: <http://www.equalis.se/>

06.11. – 7.11. 2003

Equalis Användarmöte – Expertgruppskollegium
Information: <http://www.equalis.se/>

13.11. – 14.11. 2003

Equalis Användarmöte – Koagulation
Information: <http://www.equalis.se/>

27.11. – 29.11. 2003

Läkarsällskapets Riksstämma,
Svenska Mässan, Göteborg.
Information: per.bjellerup@hs.se; <http://www.svls.se/sektioner/sfkk/>

24.4. – 27.4. 2004

The XXIX Nordic Congress in Clinical Chemistry, Malmö.
Information: info@desinationoresund.com;
<http://www.nfkk2004.org>

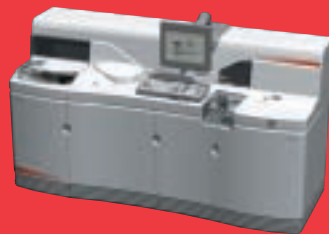
VITROS® Do More. For Life.

VITROS® 5,1 FS Training Manual



THE VITROS® 5,1 FS. SO SIMPLE, YOU CAN USE THE TRAINING

**The VITROS 5,1 FS Chemistry System.
The first in the VITROS Fusion Series.**



Denmark: Ortho-Clinical Diagnostics, c/o Johnson & Johnson, Postboks 280, Blokken 39, DK-3460 Birkerød, Denmark
Tel: + 45 45 94 82 00 Fax: + 45 45 94 82 20

Sweden: Ortho-Clinical Diagnostics, c/o Johnson & Johnson AB, Staffans väg 2, S-191 84 Sollentuna, Sweden
Tel: + 46 8 626 22 00 Fax: + 46 8 626 23 20

Norway: Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Nesbruveien 75, N-1375 Billingstad, Norway
Tel: + 47 66 98 19 00 Fax: + 47 66 98 23 50

www.jnjgateway.com



MANUAL FOR SOMETHING ELSE.

VITROS[®] System
Chemistry 5,1 FS

We asked you what you expected from your next clinical laboratory system. You told us simplicity, simplicity, simplicity. So we designed the VITROS 5,1 FS Chemistry System with the ultimate in ease-of-use, plus the results integrity you can rely on with Intellicheck™ Technology. We also added the broadest accessible test menu in a way that won't compromise your workflow or productivity, and made it expandable to meet your future needs. Best of all, it comes with the security of doing business with Ortho-Clinical Diagnostics.

 Ortho-Clinical Diagnostics
a *Johnson & Johnson* company

* In Development.
VITROS is a registered trademark of Ortho-Clinical Diagnostics.
OCD 2260203



The Deep Picture

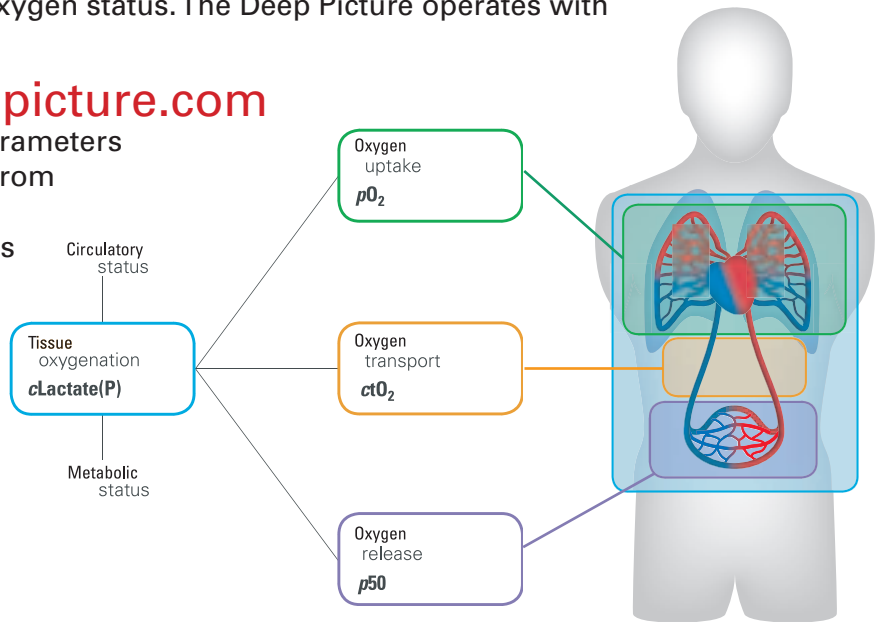
- a new concept to optimize oxygen therapy

There is more to oxygen status than blood gases, sO_2 , and $ctHb$, namely **Lactate**

For a complete evaluation of the oxygen status it is necessary to consider lactate and the full panel of oximetry parameters involved in the oxygen uptake, transport, and release.

The Deep Picture concept is an easy way to interpret and understand the parameters influencing the arterial oxygen status. The Deep Picture operates with four groups;

Go to www.deep-picture.com and learn more about parameters and diagnostic strategy from reference articles, case stories, and other sources of information.



The ABL700 Series

The ABL700 Series is Radiometer's flexible solution for analysis of pH, metabolites, blood gas and oximetry parameters, and electrolytes - get more information on www.radiometer.com.

pH	$AMetHb$	dCa^{2+}
pCO_2	$AMHb$	dCl^-
pO_2	$AMbF$	$dGlucose$
pO_2	dK^+	$dLactate$
FO_2Hb	dNa^+	

Denmark
Radiometer Danmark A/S
Valhøjs Allé 176
DK-2610 Rødovre
Tel: +45 38 27 28 29
Fax: +45 38 27 27 12
www.radiometerdanmark.dk

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

Sweden
TRIOLAB AB
Box 2109
SE-431 02 Mölndal
Tel: +46 31 81 72 00
Fax: +46 31 81 72 28
www.triolab.se

Finland
Triolab Oy
Lemminkäisenkatu 20
FIN-20520 TURKU
Tel: +358 201 226 600
Fax: +358 201 226 601
www.triolab.fi

Redaktionskomiteen for Klinisk Biokemi i Norden:

Hovedredaktør: Palle Wang · Tryk: Clausen Offset

Danmark	Overlæge Palle Wang Klinisk Biokemisk Afdeling Vejle Sygehus DK-7100 Vejle Telefon: +45 7940 6501 Telefax: +45 7940 6871 E-post: pwang@vs.vejleamt.dk	Norge	Overlege Tor-Arne Hagve Klinisk-kjemisk avdeling Rikshospitalet N-0027 Oslo Telefon: +47 2307 1071 Telefax: +47 2307 1080 E-post: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no	Island	Avdelingslækare Ingunn Thorsteinsdóttir Department of Clinical Biochemistry Landspítali - University Hospital Hringbraut IS-101 Reykjavík Telefon: 354 560 1837 Telefax: 354 560 1810 E-post: ingunnth@rsp.is
Danmark	Overlæge Ulrik Gerdes Klinisk Biokemisk Afdeling Århus Amtssygehus 8000 Århus C Telefon: +45 8949 7307 Telefax: +45 8949 7303 E-post: gerdes@aas.auh.dk	Sverige	Överläkare Anders Larsson Avdelningen för klinisk kemi Akademiska sjukhuset S-751 85 Uppsala Telefon: +46 18 6114271 Telefax: +46 1855 2562 E-post: anders.larsson@clm.uas.lul.se	NFKK	Docent Per Simonsson Klinisk kemi Universitetssjukhuset MAS 205 02 Malmö Telefon: +46 4033 1459 E-post: per.simonsson@klkemi.mas.lu.se
Finland	Sjukhuskemist Henrik Alfthan Helsingfors Universitetscentralsjukhus HUCS Laboratoriediagnostik Kvinnokliniken Haartmangsgatan 2 FIN-00290 Helsingfors Telefon: +358-9-471 61457 Telefax: +268-9-4717 4806 E-post: henrik.alfthan@hus.fi				

Se også KBN's hjemmeside: www.kkno.org

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (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 like arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Biokemi i Norden, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styre består av Per Simonsson (leder), Jørgen Hjelm Poulsen (Århus), Holger Jon Møller (Århus), Päivi Laitinen (Oulu), Jarkko Ihalainen (Helsinki), Leifur Franzson (Reykjavik), Ingunn Thorsteinsdóttir (Reykjavik), Bjørn Bolann (Bergen), Kristian Bjerve (Trondheim), Per Simonsson (Malmö), Kerstin G. Andersson (Malmö).

Til manuskriptforfattere

Bidrag til Klinisk Biokemi i Norden sendes i to eksemplarer samt en elektronisk versjon (E-mail eller på diskette) til den nasjonale redaktøren som er angitt ovenfor. Formen på manuskriptet skal være som beskrevet i Vancouver-aftalen (<http://www.etikkom.no/-NEM/REK/vancouver.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 imidlertid alle manuskripter innholdsmessig og redaksjonelt og foreslår eventuelle endringer.

Add Anti-TPO to your thyroid testing

Anti-TPO
TSH

Free T3

Free T4

Total T3

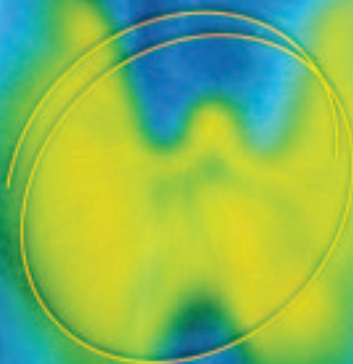
Total T4

TBG

Anti-TG

Thyroglobulin

Thyroid Uptake



Discover your tools.
Let TSH + Anti-TPO be your
first choice in diagnosing
thyroid disorder.



DPC Scandinavia

A company on the move

DPC

Sweden

+46 31 86 64 00
dpcmoelndal@dpc.se

Denmark

+45 70 20 01 45
info@dpcweb.dk

Norway

+47 32 24 32 24
general@dpc.no

Finland

+358 9 3434 960
info@dpconline.fi

Estonia

+372 606 27 50
info@dpc.ee

Latvia

+371 7840 255
info@dpc.lv

Lithuania

+370 52343 665
info@dpc.lt