

Klinisk Biokemi i Norden

(121) Numb. 106.

**PHILOSOPHICAL
TRANSACTIONS.**

For the Months of *August* and *September*.

Septemb. 21. 1674.

The CONTENTS.

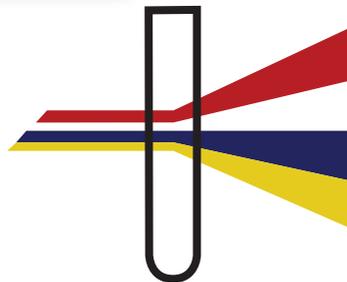
Microscopical Observations from Mr. Leeuwenhoeck, about Blood, Milk, Bones, the Brain, Spittle, Cuticula, Sweat, Fatt, Teares; communicated in two Letters to the Publisher. An Account of a notable Cafe of a Dropsy, mistaken for Gravitation in a young Woman; imparted by a Learned Physician in Holland. An Account of three Books: I. DE SECRETIONE ANIMALI Cogitata, Auth. Guil. Cole, M. D. II. Erasmi Bartbolini SELECTA GEOMETRICA. III. LOGICA, five Ars Cogitandi; ex Gallico in Latinum Sermonem versa. Some Animadversions upon the Latin Version, made by C. S. of the Phil. Transactions of A. 1665. 1666. 1667. 1668 :

Microscopical Observations from M. Leeuwenhoeck, concerning Blood, Milk, Bones, the Brain, Spittle, and Cuticula, &c. communicated by the said Observer to the Publisher in a Letter, dated June 1. 1674.

Sir,
Yours of 24th of April last was very welcome to me, Whence I understood with great contentment, that my Microscopical Communications had not been unacceptable to you and your Philosophical Friends; which hath encouraged me

R
me

Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 2, vol. 19, 2007

Hvornår giver to forskellige analysemetoder samme resultat? 4
Palle Wang

Nytt från NFKK..... 6
Jarkko Ihalainen

Fra mikroskop til flowcelle 8
Tor-Arne Hagve

Förslag till riktlinjer för användning och tolkning av plasmamätning
 av BNP och NT-proBNP vid hjärtsvikt och akut kranskärlssjukdom. 18
Per Venge

The Arctic Experience: Course in Scientific Writing and Publishing..... 22
Tor-Arne Hagve

Vårmöte i Sverige: Folkligt, Festligt, Fullsatt 24
Per Simonsson

Akkreditering av differensialtellingar..... 28
Heidi Eilertsen

Anmeldelse: Hæmoglobinopatier er også blevet nordiske sygdomme..... 32
Anne-Mette Hvas

IFCC News..... 34
Päivi Laitinen

Klinisk Biokemi i Nordens rejsestipendium..... 35
Redaktionen

NORDFOND..... 36

RefVal 4.0: Tips om ett användbart program
 för beräkning av referensintervall. 38
Anders Larsson

Errata 39

Anmeldelse: Klinisk biokemi og fysiologi.
 Oddvar Stokke, Tor-Arne Hagve (red.) 40
Elvar Theodorsson

SKUP: Precision Xtra Plus (G3c) glucose 42
Grete Monsen

Disputats: HLA-G in human reproduction: aspects of genetics,
 function and pregnancy complications..... 48
Thomas Vauvert Faurschou Hviid

Forsidebilledet: Forsiden til Philosophical Transactions fra 1674 hvor Antonij van Leevenhoeck publicerte sine første observasjoner av blodceller og bakterier i mikroskop.

Klinisk Biokemi i Norden er medlemsblad for Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Why make compromises when you can have it all!

Let us help you when it comes to workstation consolidation.

You may already have one or more of Beckman Coulter's successful UniCel® instruments in your lab or on your wish list to meet your clinical chemistry or immunoassay testing needs – such as the UniCel DxC 800 Synchron® Clinical System or the UniCel DxI 800 Access® Immunoassay System.



the highest immunoassay throughput in a consolidated workstation, which accelerates results reporting to physicians. Its onboard test menu – 120 assays – is the widest in the industry, eliminating the need for frequent reagent reloading.

But just plug in the radically innovative UniCel CTA* and you'll be able to link both systems – performing chemistry and immunoassay testing simultaneously from a single point of sample entry. The UniCel DxC 880i* will be the only system of its kind offering closed-tube sampling. By eliminating the de-capping and re-capping steps in the laboratory process, you will increase laboratory efficiency and enhance operator safety. Plus, the UniCel DxC 880i* has

The design architecture of the UniCel family of systems enables existing owners of UniCel chemistry and immunoassay systems an easy upgrade to the most powerful and complete workstation with zero compromises.

Make the right decision now and immediately benefit from our unique solution !**

To learn more contact your Beckman Coulter representative or visit us at www.beckmancoulter.com/dxc880i_eu

* Under development
 ** UniCel DxC 800 and UniCel DxI 800 available now



Hvornår giver to forskellige analysemetoder samme resultat?

Af *Palle Wang*



Jo ældre man bliver, jo flere omveje tager man før man når frem til des Pudels Kern. Utålmodige læsere må derfor springe over mellemstykket og gå ned til baggrunden for spørgsmålet nederst på siden.

I begyndelsen af dette århundrede meddelte Hewlett Packard, at man fra 1. november 2005 ikke længere ville understøtte HP 1000. Denne meget robuste computer er kernen i laboratorieinformationssystemet Labka, som fra en spæd begyndelse i 1970'erne er vokset til at dække 3/4 af Danmarks klinisk biokemiske afdelinger.

Rygterne vil vide, at HP 1000 sad i spidsen på de krydsermissiler, som amerikanerne anvendte under bombardementet af Bagdad i den første Golfkrig. I denne første rigtige mediekrig kunne vi på CNN følge missilernes uhyggelige præcision når de styrede ind gennem et vindue på tredje sal i et nærmere udpeget hus. At man så ikke viste de mange gange de ramte forkert er en anden sag – og fejlskudene skyldtes næppe HP 1000. Men en mulig forklaring på, at supporten ophørte i 2005 er, at de fleste krydsermissiler af den model blev brændt af i Golfkrigen og så var der jo ikke så mange penge i at opretholde reservedelslager og ekspertise for Hewlett Packard. Afdelingsledelser rundt om i landet skrev så pligtskyldig på deres apparaturansøgning: "For øvrigt skal vi da bruge 15-20 millioner til et nyt laboratorieinformationssystem", men det vandt ikke større gehør i forvaltningerne, før man begyndte at skrive breve med noget større bogstaver.

I Vejle Amt blev beslutningen om investering truffet i 2004 nogenlunde samtidig med regeringens strukturreform, som nedlagde amterne og indførte fem regioner fra den 1. januar 2007. De klinisk biokemiske afdelinger i de øvrige amter i det kommende Region Syddanmark indså hurtigt, at

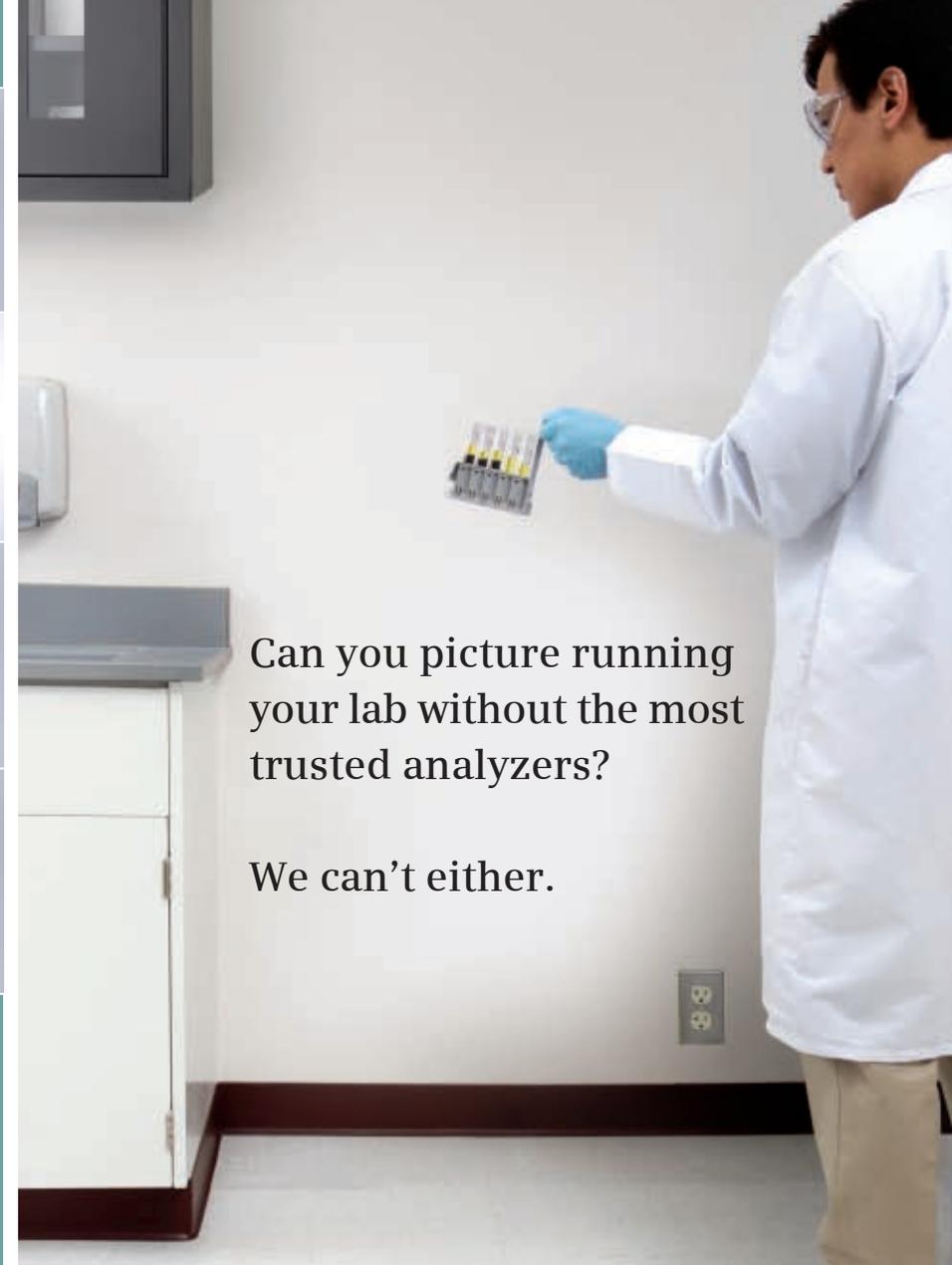
det ville være en stor fordel at have samme laboratorieinformationssystem i hele regionen og tanken vandt gehør både i amternes forvaltning og i den kommende Region Syddanmarks foreløbige administration. Vi udarbejdede derfor i fællesskab en kravspecifikation og beslutningen om anskaffelse blev truffet i november 2005.

I den kommende Region Syddanmark var der seks sygehusenheder, hvoraf flere omfattede både små og store sygehuse og tre forskellige laboratorieinformationssystemer. Og enhver kunne indse, at jo færre komponentnavne, referenceintervaller og måder at rekvirere på der var, jo nemmere var det at implementere og vedligeholde det nye system, så der begyndte et stort harmoniseringsarbejde på tværs af amtsgrænserne. Som eksempel på arbejdets omfang kan nævnes, at glukose i regionen kan rekvireres på 236 forskellige måder!

Arbejdet er gået over al forventning godt, og læger, kemikere og bioanalytikere har ydet en stor indsats.

Og nu kommer vi så endelig til baggrunden for det indledende spørgsmål: Vi ved alle, at analyser udført på forskellige instrumenter med producentens reagenser kan have forskellig analysevariation og måske endda en vis bias i forhold til referencemetoden. Når vi nu udstyrer en komponent med samme navn, samme referenceinterval (hjulpet af NORIP) og måske endda ender med at ensrette både den interne og den eksterne kvalitetskontrol, er analyseresultater fra den ene ende af regionen så direkte sammenlignelige med resultater udført i den anden ende af regionen? Er analyser udført med en analysevariation på 2 % det ene sted, på 4 % et andet sted og måske på 6 % og en lille bias det tredje sted direkte sammenlignelige eller fører vi vore klinikere på vildspor?

Det ser vi på i en kommende artikel i Klinisk Biokemi i Norden.



Can you picture running your lab without the most trusted analyzers?

We can't either.

Proven Outcomes in Advancing Diagnostics.

ADVIA®, IMMULITE®, VERSANT™, and CLINITEK®, the most trusted analyzers in diagnostics today, are now part of Siemens Medical Solutions Diagnostics' core portfolio of innovative instruments and assays. What's more, by combining the strengths of Bayer and DPC, along with Siemens' IT and imaging expertise, we're in the unique position to support early, specific, and more efficient diagnostic solutions to advance personalized healthcare. So, if you're wondering about our vision for diagnostics, let us fill you in. We're quite sure you'll like the picture.

www.siemens.com/diagnostics

Siemens Medical Solutions Diagnostics

SIEMENS
medical

Nytt från NFKK

Jarkko Ihalainen



Nordisk forskning i klinisk kemi och Nordfond

NFKK har ärvt från tidigare generationer inte bara en hedersfull vetenskaplig historia utan också tillgångar för att stödja nordiskt forskningsarbete. Varje år erbjuder vi flera tiotusentals kronor till samarbetsprojekt. De här pengarna bär

namnet Nordfond och härstammar från Nordkem-samarbetet, som tog slut i mitten av 1990-talet.

Nordkem-historian, redigerad av Erkki Leskinen, finns på NFKK:s hemsida och ger oss något att tänka på nu när allt större samarbetsnätverk behärskar molekylär medicin – även Nobel-priset lär i fortsättningen delas till grupper i stället för individer. Borde vi ta gamla idéer från naftalinpåsen och försöka återuppliva dem?

Sök pengar från Nordfond!

Ansökningsinformationen till Nordfond publiceras i KBN och den finns också på internet (på NFKK:s hemsida). Innan nya samarbetsorgan planeras skulle det vara skönt att se flera sunda samarbetsprojekt som vi till viss mån kunde stöda från Nordfond. Under de senaste åren har antalet goda initiativ inte varit häpnadsväckande högt.

Nordiskt samarbete är mindre resurskrävande jämfört t.ex. med tvärlantisk forskning. Därför har man antagligen inte lika stort behov av pengar här i Norden. Det finns dock många fall där vi kunde lära oss från grannar mera än från vänner längre borta.

SJCLI som publikationsforum

Antalet manuskript insända till vår nordiska vetenskapliga tidskrift har ökat. Det fick jag lära mig under NFKKs styrelsemöte i april av redaktören Tor-Arne Hagve. Till viss mån bekymrande är att antalet nordiska manuskript minskar. Vi hoppas att det är på grund av ökat publikationsintresse i ännu mer höggraderade vetenskapliga tidskrifter som Clinical Chemistry eller Nature. Tyvärr kan vi inte

helt utesluta möjligheten att intresset eller möjligheterna till vetenskaplig verksamhet i klinisk kemi har minskat i Norden.

Vi på NFKKs styrelse utvärderar möjligheter att få ett bättre bild av vetenskapens trender i Norden. Samtidigt vill vi uppmuntra nordiska forskare att publicera resultaten från sin forskning i vår egen tidskrift.

Uppdateringar på webbsidan

NFKK:s internet-sida på <http://nc.ibk.liu.se/nfkk/> har efter ett litet paus uppdaterats med ny information. Vi tar gärna emot förslag till fortsatta tekniska, konstnärliga eller innehållsmässiga förändringar som skulle göra sidorna mera användbara för nordiska kliniska kemister och andra laboratoriesakkunniga.



Foto: Henrik Alftan

OLYMPUS

Your Vision, Our Future

Sample Sorting

OLA2500

OLA makes your life easier

- tailored pre-analysis to fit laboratory workflow

- Intelligent sample sorting to any rack type
- De-capping for selected analysis
- Aliquoting in up to seven additional tubes
- Easy sample tracking
- Automatic archiving
- Unsurpassed speed



Contact OLYMPUS Diagnostica: kontakt@olympus.dk • www.olympus.com

Fra mikroskop til flowcelle

Tor-Arne Hagve

Avdeling for medisinsk biokjemi Rikshospitalet–Radiumhospitalet HF Oslo.

E-post: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no



Det begynte med van Leeuwenhoek og mikroskopet

Det hele startet med Antonj van Leeuwenhoek og mikroskopet han konstruerte i 1674. Ulike linser var nok tidligere satt sammen for å gi forstørrelse, men disse var aldri i nærheten av den forstørrelse og kvalitet som er nødvendig for å se blodceller. Med sitt mikroskop beskrev van Leeuwenhoek for første gang røde blodlegemer. Han målte endog diameteren på disse med stor nøyaktighet uten at vi i dag vet hvordan. Han beskrev også for første gang bakterier, og skilte mellom kokker og staver. Disse funnene ble publisert i Philosophical Transactions, et av de aller første vitenskapelige tidsskrift (*forsidebilletet*). van Leeuwenhoek publiserte 375 artikler i Philosophical Transactions de neste 50 år.

Kanskje kan man si at mikroskopet var en viktig faktor for at biologisk og medisinsk forskning i større grad ble basert på saklig observasjon. Tre store disipliner innen dagens medisin har sin hovedbasis i mikroskopet; hematologi, bakteriologi og patologi.

van Leeuwenhoek arbeidet som teppeselger og vaktmester og hadde ingen formell utdanning. Det er kanskje et tankekors at et av de store fremskritt innen biologisk vitenskap og medisin ble gjort av en mann uten akademisk bakgrunn. På den annen side viser det også at det tidligere så lukkede og hypotesefokuserte vitenskapelige miljø nå åpnet seg, viste større toleranse og la mer vekt på objektivitet og fakta.

De neste 200 år

I løpet av de påfølgende 200 år kom det lite ny viten om blodceller og bruken av celletelling i diagnostisk medisin. Hovedårsaken er sannsynligvis at man ikke klarte å gjøre kvantitative tellinger eller målinger. En annen årsak var at man kjente lite til sammenhengen mellom blodcellenes morfologi og antall i forhold til sykdom. Man sluttet endog å tro på det man så i mikroskopet. William Hewson, "hematologiens far", skrev i 1773 at "Some have gone so far as to assert that no credit could be given to microscopes, that they deceive us by representing objects different from what they really are". Endog Goethe hadde en mening om verdien av mikroskopet og skrev i 1829 at "Microscope and telescope confuse in reality the pure judgement". Dette er nok et eksempel på at vitenskapen i noen grad ikke var observasjons-basert, men heller hypotese-orientert og preget av mystisisme.

Karl Vierordt tallet 5000 celler i hver prøve

Den aller første kvantitative telling av erytrocytter er kreditert Karl Vierordt. I 1851 publiserte han en metode hvor et kjent volum fortynnet blod, målt i et glasskapillær med kalibrert diameter og målt lengde, ble applisert på et dekkglass. Deretter ble hele prøven tallet i mikroskop med hjelp av et rutenett i okularet. I hver prøve ble det tallet ca 5000 celler og det tok i størrelsesorden 3-4 timer å telle en prøve. Vierordt gjorde i løpet av flere måneder tellinger i blod fra seg selv. Tar vi hensyn til biologisk variasjon, var den analytiske variasjonen for hans metode i størrelsesorden 4-5 % hvilket er nært det vi i dag har på de moderne helautomatiske celletellere. Men Vierordts metode fikk ingen stor utbredelse, fordi det tok lang tid, og fordi det ennå ikke var etablert "referanseområder" eller noen sikker sammenheng mellom antall erytrocytter i blod

og sykdom. Anemier var kun definert som primære og sekundære hvilket i virkeligheten betydde et skille mellom alvorlige tilfeller av pernisiøs anemi og andre anemiformer. Paul Ehrlich beskrev i 1891 store kjerneholdige røde blodlegemer (megaloblaste) i benmarg som karakteristisk for pernisiøs anemi. Klassifisering av anemier i forhold til antall erytrocytter, størrelse og farging ble først beskrevet 70 år senere.

Historien om pernisiøs anemi er et godt eksempel på hvordan laboratorieteknisk diagnose av en sykdom ligger foran den enkleste forståelse av patogenese og behandling. Det var bortimot 40 år etter Ehrlichs beskrivelse av megaloblaste at George Whipple i 1926 fant at tilskudd av leverekstrakt var effektiv som behandling av pernisiøs anemi. At det var folsyre og vit B12 som var de aktive komponentene ble ikke vist før i 1942.

Paul Ehrlich og farging av blodutstryk

Paul Ehrlich var 23 år da han som student beskrev den første brukbare metode for farging av blodutstryk hvor det var mulig å skille mellom kjerne, cytoplasma og andre strukturer i leukocytt. Med en forbedret farge-metode beskrev han i 1879 på basis av morfologi og granula de fem klasser leukocytt som vi i dag fortsatt holder oss til ved differensialtelling. Fargevæsken besto hovedsakelig av metylenblått og fuchsin, og var svært lik de fargevæskene vi bruker i dag. Ehrlichs fargemetode fikk etter hvert stor utbredelse og bare kort tid etter at den var publisert ble den oppfattet som standardprosedyre for differensialtelling. Og det har den vært i 120 år.

Man kan undre seg over hva som skal til for å finne en fargemetode for de forskjelligartede celler som er i blod. Riktignok var Ehrlich en fremragende kjemiker som fikk Nobelpris i 1908, men var det med bakgrunn i kjemiske prinsipper at fargevæskene ble utviklet, eller var det prøving og feiling? Eller tilfeldighet? Man må vel tro at kjemiske funderinger var utgangspunktet, men det synes også åpenbart at både prøving og feiling og tilfeldighet spilte en ikke liten rolle. Følgende historie er

eksempel på det. Ehrlich hadde uten å lykkes prøvd å farge et utstryk av sputum fra en pasient med tuberkulose. I sitt for øvrig rotete arbeidsrom hadde han plassert et par utstryk på vedovnen til tørking. I mellomtiden fyrte tjeneren opp ovnen og da Ehrlich neste dag undersøkte de varmede utstrykene fant han perfekt fargede tuberkelbakterier. Metoden var standardprosedyre i mange tiår fremover

Standardisering var fortsatt et problem til begynnelsen av 1930-åra

Med fargemetodene og standardiserte tellekammer (Bürker-kammeret kom i 1905) kom også et stort antall arbeider som klart viste sammenhengen mellom endringer i blodcellers antall og morfologi ved ulike patologiske tilstander. Men fortsatt var standardisering et problem. Det første dokumenterte forsøk på å lage et referanseområde for telling av erytrocytter var så sent som i 1922 og baserte seg på prøver fra seks personer.

Et annet eksempel på manglende standardisering er måling og tolkning av hemoglobin. En metode for bestemmelse av hemoglobin ble første gang publisert i Lancet i 1887. Denne baserte seg på visuell bedømming av farge i forhold til en standardrekke og var helt klart for grov til å gi brukbar informasjon. Bestemmelse av hemoglobin spektrofotometrisk som cyanhemoglobin ble første gang beskrevet av Stahe i 1920 og har senere vært internasjonalt akseptert (ICSH 1978) som referansemetode. Metoden var god nok, men svaret ble gitt ut i prosent av normal. Det tok imidlertid mange år før det ble laget en referanse for hva som var normalt. Etter hvert kom det dedikerte instrumenter til bestemmelse av hemoglobin. Sahli's hemometer baserte seg på fortynning med en HCl-løsning inntil fargelighet med væsken i et standardglass. Denne metoden ble brukt på legekontorer så sent som i 50-åra. Senere kom Zeiss-Ikon apparatet som også var et håndholdt instrument basert på fargesammenligning av et fortynnet hemolysat og en standard. I Sicca-hemometeret brukte man uforynnet, hemolysert blod som ble anbragt under en glasskile laget slik at blodtykkelsen varierende jevnt i kilens lengde. Bæreglasset med prøven under kilen ble forskjøvet sidelengs til fargelighet med en standard.

(Fortsætter side 10)

(Fortsat fra side 9)

Problemet med manglende standardisering endret seg langsomt etter hvert som forståelsen økte for at nøyaktige og reproducerbare analyser var viktig for sikker diagnose av sykdom.

Sannsynligvis kom hematologiske tellinger tidligere i bruk i klinisk rutine enn kjemiske og fysiologiske analyser for øvrig. Det samme gjelder standardisering av metoder og etablering av referanseområder. Dette kan ha å gjøre med at det er enklere å forholde seg til noe man ser, celler, enn substanser som måles i molare enheter med kjemiske metoder.

Den engelske fysiolog John Haldane var sannsynligvis den første som etablerte en "normalverdi" innen hematologi. Han beregnet at 100% hemoglobin skulle svare til 12.8 gramprosent. Tallet var basert på et normalmateriale på 10 studenter. Ved senere kontroll av de målinger som ble gjort skal det være påvist en regnefeil. Verdien skulle egentlig vært 13.8, men 12.8 var i mange år "normaltallet" og det ble vanlig for menn å ha hemoglobin på 110-120%.

Behovet for automatisering melder seg

I 1940 - 50 åra var man i den situasjonen at den kliniske nytte av komplett celledelling, inkludert differensialtelling, var etablert. Testene ble etterhvert rekvirert rutinemessig på et stort antall pasienter. I prinsippet ble alle tellinger utført manuelt; teknologien hadde ikke klart å følge den etter hvert raske utviklingen innen klinisk medisin og det økende behov for laboratorieanalyser. Problemet kan belyses enkelt med situasjonen på Rikshospitalet i Oslo. Så sent som i 1987 ble alle differensialtelling av leucocytter utført manuelt med farget blodutstryk. Det var da ikke bare snakk om prøver fra pasienter med hematologiske sykdommer men også fra et stort antall pasienter under utredning og behandling for andre lidelser. Disse tellingene ble utført med en metode som i prinsippet var godt og vel 100 år gammel, og særdeles tidkrevende. Manuell differensialtelling var ikke tilpasset for å gjøres i stor skala på et stort og høyspesialisert sykehus, men passet for den enkelte lege og et lite antall pasienter. Dette gjaldt også alle andre celledellinger. Et annet viktig forhold var at det i en stor organisasjon som en

sykehusavdeling kan være vanskelig å opprettholde kompetansen hos alle de som med jevne mellomrom og samtidig med andre aktiviteter skal utføre manuelle tellinger. Det handler da om kvalitet. I det hele tatt – det var tid for automatisering av hematologiske analyser generelt og celledellinger spesielt.

Utviklingen går nå inn i en fase med fokus på nye og effektive tekniske løsninger for bestemmelse av veletablerte parametere. I løpet av de neste 20-30 år skjer en betydelig teknisk utvikling uten at det beskrives nye celler eller nye parametere. Det er i denne perioden begrepet og fagområdet analytisk hematologi etableres, der viktige stikkord er automatisering, høyteknologi, effektivitet, og kvalitetssikring

Moldavan og det første forsøk på å lage en automatisk celledeller

På første del av 1900-tallet ble det med bakgrunn i fremskritt innen både elektronikk og elektro-optikk gjort forsøk på å forenkle telling av blodceller. Det første kjente og reelle forsøk på å automatisere telling av celler i suspensjon ble gjort av Moldavan i 1934. Fortynnet blod ble sendt gjennom et glasskapillær som var montert i et mikroskop og hvor cellene ble registrert av en fotoelektrisk detektor plassert i okularet. Det fungerte ikke, hovedsakelig fordi det var vanskelig å opprettholde en jevn væskestrøm og på grunn av tilstopping av kapillæret.

Moldavans instrument må kunne oppfattes som forløper til de moderne flowcytometre som i all sin kompleksitet hovedsakelig består av en flow-celle (kapillær) og en detektor (okular). I de moderne instrumentene er problemet med jevn væskestrøm løst med "laminar sheat flow" teknologi.

Etter at Pope og Healey 1938 beskrev sammenhengen mellom lysspredning (light scatter) og antall partikler i en løsning, ble det rundt 1945 konstruert instrumenter som bestemte celledellinger ved turbidimetri uten å telle enkeltceller. Disse ble ingen stor suksess på grunn av hyppige kalibreringer og problem med å finne brukbare kalibreringsstandarder. I samme periode kom instrumenter (deriblant Casella-teller) hvor erythrocytter i et blodutstryk ble tallet med en

foto-elektrisk enhet og hvor tellekammeret beveget seg med hjelp av motor. Heller ikke denne teknologien var brukbar i en rutinesammenheng. I det hele tatt var ingen forsøk på automatisering av celledelling vellykket før Coulter.

Coulter-prinsippet – elektrisk impedans

H. Wallace Coulter søkte i 1949 om patent med tittel: "Means for Counting Particles Suspended in a Fluid". Det har ikke vært mulig å skaffe mer detaljer om hva dette dreiet seg om annet enn hva tittelen sier. Den ubekreftede historie sier imidlertid at Wallace Coulter under krigen, og som del av forskning innen våpenindustrien, deltok i et prosjekt hvor telling av partikler generelt var fokus. En må da regne med at det i utgangspunktet ikke dreiet seg om telling av celler, og at celledelling kom opp som applikasjon etter at teknologien var kjent og beskrevet. Da Modell A ble markedsført i 1956 beskrev Wallace Coulter det som senere ble hetende "Coulter-prinsippet" på følgende måte: "The instrument employs a non-optical scanning system providing a counting rate in excess of 6000 individual cells per second with a counting interval of 15 seconds. A suspension of blood cells is passed through a small orifice simultaneously with an electric current. The individual blood cells passing through the orifice induce an impedance change in the orifice determined by the size of the cell. The system counts the individual cells and provides cell size distribution. The number of cells counted per sample is approximately 100 times greater than the usual microscope count to reduce the statistical error by a factor of approximately 10 times".



Coulter Modell A, den første automatiske celledeller som ble brukt i rutinelaboratorier (1956)

Modell A var en enkanaler celledeller som nok kan sies å være startskuddet for den betydelige automatisering vi har sett de siste tiår. Model A var spesiell også fordi det kunne bestemme størrelse på erythrocytter. Inntil Winthrobe i 1929 publiserte sitt arbeid om nytte av hematokritt, var erythrocyttvolum gjenstand for en subjektiv visuell vurdering. Direkte måling av MCV samtidig med telling av erythrocytter var et stort fremskritt.

Coulter var åpenbart enerådende på markedet i bortimot 10 år.

Ljungbergs Celloscop.

Eller kanskje ikke. Et lite svensk firma "AB Lars Ljungberg & Co" markedsførte også celledellere helt i begynnelsen av 60-åra. Firmaet ble startet i 1955 og var basert på konstruksjon og produksjon av et fotoelektrisk kolorimeter som i hovedsak ble brukt til bestemmelse av hemoglobin og blodsukker. Senere ble det utviklet dilutere og sentrifuger. Nedenfor gir Lars Ljungberg sin egen beskrivelse av historien om celloscopet:

"Vi hade länge funderat på olika idéer för räkning av blodkroppar, då vi fick höra talas om at The American Navy hade presenterat en lösning där t.ex. röda blodkroppar sögs igenom ett kapillärhål genom vilket en svag likström samtidig passerade. Blodkropparna är icke ledande och modulerar därför strömmen. Dessa "avbrott" räknas på ett enkelt mekaniskt räkneverk. Vi spädde blodet i fysiologisk koksaltlösning och räknade både erythrocyter och leucocyter samtidig eftersom antalet leucocyter ju inte påverkade resultatet mer än med ca 1/1000000.

Vid räkning av leucocyter hemolyserade vi med saponin i samma prov som vi räknat samtliga blodkropparna. Vad vi fick kvar att räkna var då leucocyternas kärnor. För räkning av trombocyter bytte vi til et mindre kapillärhål.

Vi började sälja Celloscopet i början på 60-talet. Vad vi då inte visste var att en viss Mr. H.W. Coulter i Chicago hade sökt och fått patent på principen, som jag beskrivit. Långa och många förhandlingar följde, som var "tuffa" och inte saknade sina poänger. Coulter hade patent i USA och i vissa länder i Europa bl.a. Frankrike, Tyskland och England. Vi var emellid fria att sälja i bl.a. Sverige, Norge, Danmark, Finland, de flesta övriga länder i Europa, dåvarande Sovjetunionen, större delen av Asien och

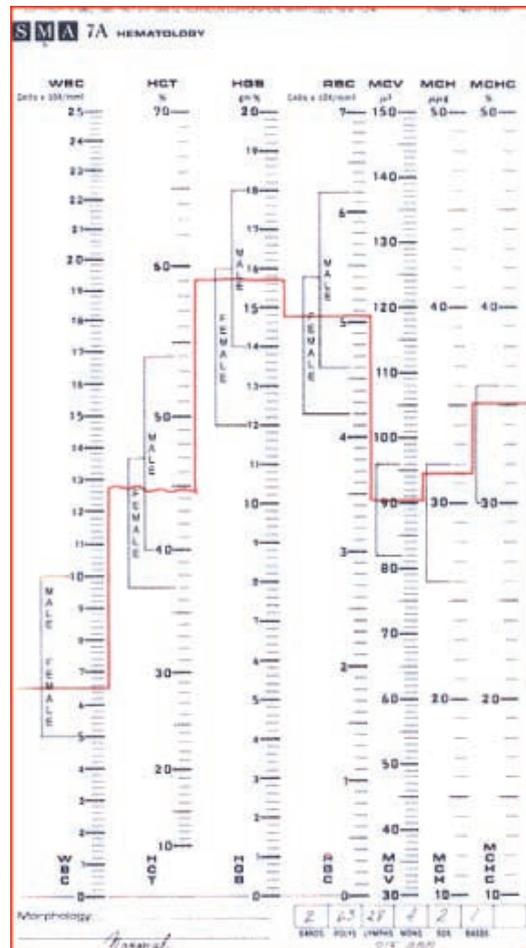
(Fortsætter side 12)

(Fortsat fra side 11)

Indien, Afrika inte att förglömma. Vi träffade så småningom en överenskommelse med Coulter där vi ersatte honom för de försäljningar vi råkade göra i "hans länder". Om Coulter är uppfinnaren vet jag ärligt sagt inte, men han var patentinnehavare (patentet har sedan mera än 25 år upphört). Vi sålde ca 2000 instrumenter till ett styckpris av ca 5000 kronor".

Technicon kommer på banen

Med historiens første øyekast kan man få inntrykk av at Technicon i 1965 plutselig og fra intet kom på markedet med et helt nytt og til da enestående konsept. SMA 4 (Sequential Multiple Analyzer) som må ha blitt oppfattet som en revolusjon av



Resultatutskrift fra SMA 7, med 7 parametere.

brukerne. Den var et virkelig multiparameter og multikanal hematologiinstrument som kunne telle erythrocytter, leukocytter samt bestemme hemoglobin og hematokritt, alt samtidig. SMA 7, som kom like i kjølvannet, kunne også beregne MCV, MCH, MCHC og rapporterte dermed syv parametere. SMA 4 var imidlertid ikke det første instrumentet for celledtelling Technicon markedsførte. En enkanals AutoAnalyzer for hemoglobinmåling kom i 1961, og et par år senere kom en tokanaler som også tellet erythrocytter. Både de tidligste instrumentene og SMA 4/7 var alle basert på prinsippet med "continuous flow". Cellene ble tellet av en fotodetektor når de passerte i en jevn væskestrøm gjennom en flowcelle. SMA 4 og 7 hadde tre separate kanaler; en hvor cellene passerte gjennom flowcellen uten forutgående hemolyse for telling av erythrocytter, en hvor erythrocytter ble hemolysert for telling av leukocytter og en for måling av hemoglobin med cyanmethemoglobin-metode. Instrumentet hadde en kapasitet på 30 prøver i timen. Selv om Technicons SMA serie hadde et til da usedvanlig stort repertoar og stor kapasitet, fikk de tidlige instrumentene angivelig ikke så stor utbredelse som man skulle tro. Hovedårsaken var at teknologien fortsatt ikke var god nok for rutinevirksomhet, ikke minst fordi instrumentene krevde svært hyppig recalibrering og var teknisk krevende å bruke og å vedlikeholde.

Kappløpet mellom Coulter og Technicon

Coulter markedsførte i 1968 Model S, som på alle måter kunne konkurrere med Technicons SMA 4/7. Modell S hadde også et repertoar på syv parametre og dertil en kapasitet på hele 100 prøver i timen. I tillegg var instrumentet brukervennlig og stabilt. Det ble en bestselger. Instrumentet førte til at det i de hematologiske laboratorier ble to arbeidsstasjoner; en for de automatiserte analyser og en for differensialtelling og manuell telling av trombocytter. I 1970 introduserte Technicon Hemalog-8, som i tillegg tellet trombocytter med kapasitet på 60 prøver per time. Trombocytene ble tellet i en separat kanal etter hemolyse av erythrocytter. I 1974 kom en versjon med kapasitet på 90 prøver i timen. Men teknologien var den samme, med behov for hyppige kalibreringer, hvilket begrenset bruken av instrumentet.

(Fortsætter side 14)

XE-5000

Managing your cases!

What to do now?
Increase the dose?

Immediate platelet transfusion
or wait until platelet count
recovers?

Immediate intervention?
Or wait and investigate the cause
of thrombocytopenia the
next morning?

Infectious sepsis
or what's
the matter?

SYSMEX SVERIGE
Marios Gata 13, 43437 Kungälv, Sweden
Phone +46 (300) 567202 · Fax +46 (300) 567203
www.sysmex.se

SYSMEX NORGE
Hvamsvingen 24, 2013 Skjetten, Norway
Phone +47 63 84 01 60 · Fax +47 63 84 31 40
www.sysmex.no

SYSMEX DANMARK
Møsvråvej 23, 6051 Almind, Denmark
Phone +45 70 20 45 01 · Fax +45 70 20 45 41
www.sysmex.dk

Sysmex

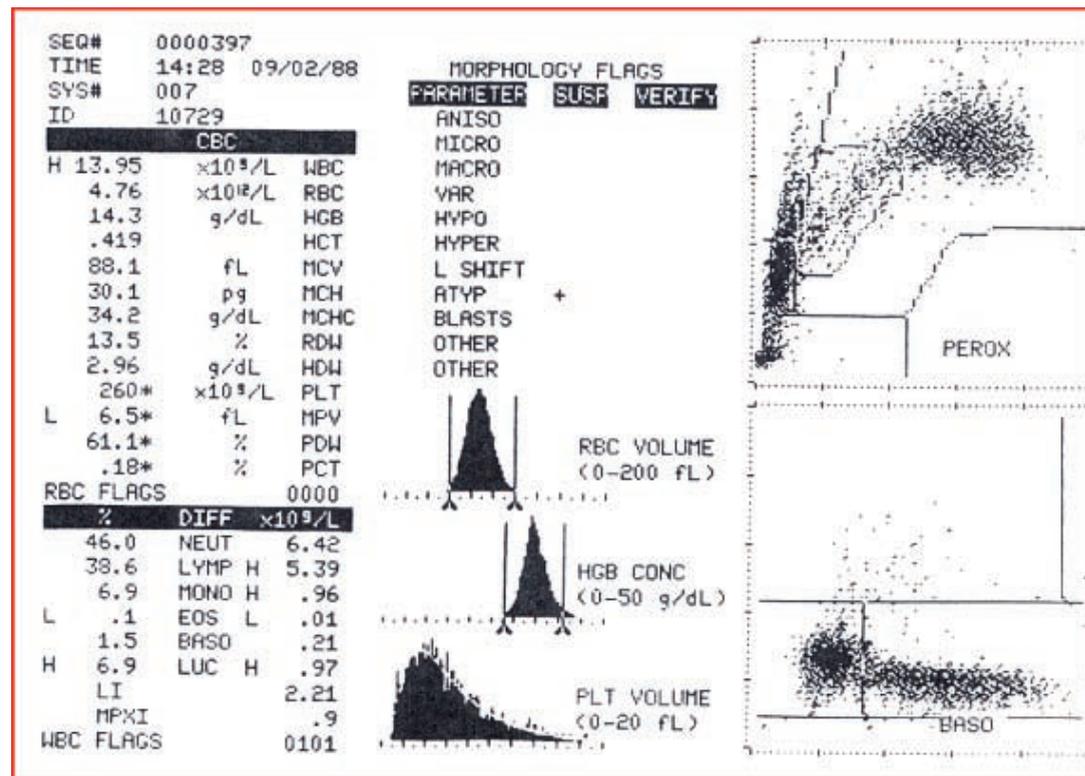
(Fortsat fra side 12)

I 1980 kom Coulter med en ny serie instrumenter, Model S Plus, som også tallet trombocytter i samme kanal som erytrocytter, basert på ulik celledørrelse. Flere nye parametere ble også introdusert i denne serien; RDW (red cell distribution width) og MPV (mean platelet volume) samt telling av lymfocytter. Prinsippet for lymfocyt-telling var en diskriminering i leukocytkanalen basert på størrelse, hvor de minste cellene ble definert som lymfocytter. I 1983 kom Model Plus IV, som klassifiserte leukocytter i lymfocytter, monocytter og granulocytter (3-part differensialtelling). Den neste epoken innen automatisering av celledellinger handler om automatisert differensialtelling.

Skal man kommentere kappøpet mellom Coulter og Technicon, må det bli at Coulter hadde en teknisk løsning som fungerte svært bra som enkanaler, men som var mindre

egnet til karakterisering av ulike cellyper. Technicon utviklet tekniske løsninger som var mer åpne for differensiering mellom cellyper, men som fungerte dårligere teknisk og var mer uhensiktsmessig i rutinesammenheng. Og det var vel egentlig ingen åpenbar vinner.

Det er sannsynligvis en forenkling å beskrive kappøpet i 60-70 årene bare mellom Coulter og Technicon. Andre produsenter var også på markedet. AB Lars Ljungberg & Co markedsførte celledellere for erytrocytter og leukocytter tidlig på 60 tallet. Sysmex hadde utviklet enkanals celledeller for erytrocytter og leukocytter (CC 1001) i 1963, kun markedsført på det japanske markedet. Celledellere fra Sysmex kom ikke til Europa før i 1972. Sequoia Scientific (senere kjøpt opp av Abbott) utviklet tidlig enkle celledellere ment for legekontorer. Det første instrument fra ABX/Roche kom så sent som i 1983. I midten av 80-åra kom noen av disse og også



Utskrift fra Technicon H*1, det første helautomatiske instrument som utførte vanlige celledellinger, beregnede parametere og differensialtelling.

andre produsenter, med instrumenter som totalt sett var fullt på høyde med samtidige instrumenter fra Coulter og Technicon.

Automatisert differensialtelling – bilde eller flow?

For de som har erfaring med visuell vurdering av blodutstryk i en rutinesammenheng, kan det synes som et mirakel at noe slikt lot seg automatisere. Mangt kan sies om manuell differensialtelling, men de fleste vil sikkert være enige i at: det tar tid, det er ressurskrevende, det er til dels kjedelig (70 til 85 % er normale), presisjonen er dårlig og det kan være vanskelig å opprettholde kompetanse hos det nødvendige antall personer. På begynnelsen av 70-tallet var de fleste vanlige celledellinger automatisert, men ikke differensialtelling.

Dette ble et satsningsområde for produsenter av hematologi-instrumenter, og igjen kan vi se tilbake på et kappøp om teknologi, tid og marked. I utgangspunktet var det et problem at de kjente sammenhenger mellom sykdom og leukocytter kun var basert på cellenes morfologiske karakteristika, og spørsmålet var i hvilken grad et instrument kunne karakterisere cellene akkurat slik som det menneskelige øye. Det er derfor nærmest som ventet at de første forsøk på å automatisere differensialtelling baserte seg på bilde-gjenkjenning (pattern recognition) av celler i et utstryk. Allerede tidlig i 60-åra ble det konstruert instrumenter baserte på at et videokamera tok bilde av enkeltceller i et utstryk, at bildene ble digitalisert, og at en datamaskin sammenlignet bilder av de ulike celler med lagrede bilder. I 1974 kom Coulter Diff-3 og Geometric Data Hematrak på markedet, og noen år senere kom Abbott med ADC 500. Disse instrumentene fikk ingen stor utbredelse, hovedsakelig fordi de var dyre i anskaffelse, de krevde at det ble laget blodutstryk og de hadde liten kapasitet. Presisjonen var dårlig og instrumentene tallet bare 100 celler, som ved manuell differensialtelling. En annen viktig årsak var nok også at de fleste produsenter hadde innsett behovet for å integrere differensialtelling i helautomatiske multiparameter celledellere, og derfor måtte finne andre teknologiske løsninger. Det var da snakk om flow-metoder og ikke unaturlig lå Technicon dermed et hestehode foran de andre produsentene.

Enzym-cytokjemi

Technicon lanserte i 1974 Hemalog-D, et instrument dedikert for differensialtelling med kapasitet på 60 prøver i timen og med høy presisjon fordi instrumentet tallet 10000 celler i hver prøve. Klassifisering av leukocyttklasser var, og er fortsatt, basert på at de ulike subklassene inneholder forskjellig mengde av myeloperoksidase, samt at cellene har ulik størrelse. Som for tidligere Technicon-instrumenter, var det fortsatt behov for hyppige rekalkibreringer. I tillegg viste det seg å være behov for å kontrollere manuelt uforholdsmessig mange prøver. Instrumentet var også dyrt i innkjøp og i drift. Markedet var ikke klar for et slikt instrument. Det var først i 1981 da Hemalog-D, og Hemalog-8 ble slått sammen til det aller første moderne helautomatiske multiparameter-instrument, H6000, at automatisert differensialtelling i stor skala kom inn i rutinelaboratoriene.

Det er interessant at Technicon allerede i 1974 markedsførte et prinsipp for differensialtelling som fortsatt og nærmest i uendret form, brukes i de mest moderne instrumenter. Og at Coulter samme år, og Abbott 4 år senere markedsførte instrumenter basert på bildegjenkjenning, et prinsipp som ble raskt forlatt.

Status 1990

Med H6000, og etterfølgeren H*1 (1985) var Technicon nærmest alene om markedet for helautomatiske hematologi-instrumenter i 7-8 år. Så kom konkurrentene og det var da snakk om instrumenter som i repertoar og kvalitet var sammenlignbare med H*1. Cell Dyn 3000 kom i 1988, Coulter STKS i 1989, Sysmex NE-8000 i 1990 og Roche Argos 5-diff i 1990. Fra 1990 og frem til nå er det med de ulike hematologinstrumenter som med bilmerker; de gjør det samme, men har alle sine mer eller mindre betydningsfulle særegenheter. Produsentene markedsfører ofte særegenhetene som viktige konkurransefortrinn.

For eksempel finnes det på alle nyere instrumenter fra Technicon (senere Bayer og nå Siemens) parametre som LUC og MPXI. LUC (large unstained cells) er som navnet sier store celler uten myeloperoksidase, og som ikke passer inn i de andre

(Fortsætter side 16)

(Fortsat fra side 15)

populasjonene i en 5-part differensialtelling. En kan jo fundere på om LUC i utgangspunktet var et problem som ble løst ved at den ble markedsført som en potensielt nyttig parameter? Det er publisert en rekke studier som viser at LUC ikke har noen praktisk nytte i tillegg til andre vanlige hematologiske parametere. MPXI (mean peroxidase intensity) er et mål på gjennomsnittlig mengde peroksidase i neutrofile granulocytter. Etter at denne parameteren ble lansert har antallet diagnostiserte tilfeller av myeloperoksidase-mangel blitt mangedoblet. På den annen side er dette en tilstand uten symptomer og uten klinisk relevans. Og diagnosen stilles altså bare på laboratorier som har Technicon-instrumenter.

I Technicon-instrumentene blir hemoglobininnhold i hver enkelt erytrocytt bestemt, CHCM (i motsetning til MCHC hvor cellulært hemoglobininnhold er beregnet på basis av B-hemoglobin og B-hematokritt). Dette har vist seg å være en nyttig parameter, ikke minst i forbindelse med lipemi hvor B-hemoglobinmålingen blir unøyaktig. I et slikt tilfelle kan korrekt B-hemoglobin beregnes ut fra CHCM.

Både Coulter, Abbott og Sysmex var tidlig ute med påvisning av kjerneholdige røde blodlegemer, i første omgang som en kommentar og etter hvert kvantitert. Dette er en parameter som det på de fleste laboratorier sannsynligvis er sjelden bruk for, men som nå har blitt en standardparameter på alle de mest moderne instrumenter.

Som en konsekvens av at et stort antall celler blir tallet i hver prøve, har det kommet flere nye parametre som sier noe om fordeling av cellepopulasjoner. RDW (red cell distribution width) er et mål på spredning av erytrocyttvolum. Det har vist seg å være en nyttig parameter ved diagnose og behandling av jernmangel. Det samme gjelder HDW, hemoglobin distribution width. MPV (mean platelet volume) og PDW (platelet distribution width) har betydning ved vurdering av trombocytopeni fordi store plater er mer aktive enn små.

Konsolidering, telling av retikulocytter og immuntyping

Fra 1990 kom et tiår med hovedsakelig konsolidering innen utviklingen av automatiserte hematologi-instrumenter. Det dreiet seg mest om forbedringer

og til dels fokusering på nye særegenheter. Det mest betydningsfulle var automatisering av retikulocyt-tellinger. Manuell telling av retikulocytter er svært unøyaktig, hvilket har vært kjent i alle år. Det er publisert presisjon i størrelsesorden 40-75 % hvilket betyr at manuell telling av retikulocytter nærmest er ubrukelig i en klinisk sammenheng. I 1988 kom Sysmex med det første instrument (R-1000) for telling av retikulocytter, basert på flow-cytometri og farging av RNA. Instrumentet fikk stor utbredelse. I løpet av tiåret kom alle de aktuelle instrumenter (Coulter GEN-S, Abbott Cell Dyn 4000, Sysmex SE-9000, Roche Pentra 120) med kanaler for retikulocyt-telling med presisjon i størrelsesorden 5-6 %. Som del av reticulocyt-telling beregner også noen av dagens instrumenter (Abbott CD 4000/Saphire, Sysmex 2100) blant annet hemoglobininnhold i reticulocytter (CHr) som sammen med en parameter som prosentandelen hypokrome celler (%HYPO) synes å være nyttig ved utredning av jernmangelanemi, ikke minst ved nyresvikt og eritropoietinbehandling.

De nyere instrumenter baserer tellinger i mer eller mindre grad på flow-cytometri. Det har derfor vært flere forsøk på å etablere typing av celler merket med antistoff mot karakteristiske membranproteiner. Technicon markedsførte så tidlig som i 1986 et kit for typing av CD4 og CD8 positive lymfocytter på H*1. Dette var i en periode med betydelig fokus på kontroll av HIV-positive pasienter, hvor CD4/CD8 er en viktig parameter og prognostisk faktor. Applikasjonen fikk ingen stor utbredelse, sannsynligvis fordi det var dyrt og temmelig tid- og ressurskrevende. Kitet ble i løpet av få år trukket tilbake. Coulter utviklet og annonserte i perioden 1997-98 en applikasjon for typing av CD4/CD8-celler på Gen-S. Dette ble åpenbart aldri markedsført. Cell Dyn 4000 kom i 1999-2000 med telling av trombocytter basert på CD 61, fluorescens og flow-cytometri. Abbott markedsførte i 2003 applikasjon for typing av CD3, CD4 og CD8 positive celler.

Man må anta at alle produsenter av helautomatiske hematologiinstrumenter er i ferd med å utvikle metode for immuntyping av celler og at dette vil være et prioritert utviklingsområde i kommende år.

Det er interessant hvor parallell og samtidig utviklingen av ny teknologi og etableringen av nye analyser har vært for de ulike pro-

duserter. En ny parameter lanseres nærmest samtidig på de ulike instrumenter. Kanskje har dette noe å gjøre med at ekspertisen ofte hopper fra et firma til et annet. ABX (kjøpt opp av Roche i 1990) ble etablert i 1983 av tre personer som tidligere hadde jobbet hos henholdsvis Technicon og Coulter. Cell Dyns MAPPS-teknologi ble utviklet av en person som mange år tidligere var sentral i utvikling av Technicons hematologiinstrumenter.

Instrument versus mikroskop

I alle år har et viktig spørsmålet vært om instrumentene er gode nok og på høyde med manuelle metoder. Dette har nok særlig vært et tema for kliniske hematologer hvis viktigste arbeidsredskap er øyet og mikroskopet. I dag gjøres telling av erytrocytter, leukocytter, trombocytter og retikulocytter stort sett bare automatisert, ikke minst på grunn av høy kvalitet, høy effektivitet og lite ressursbehov. Når det gjelder differensialtelling er svaret mer komplekst. For å sitere overlege Liv Theodorsen (DNR) som var den mest aktive i Norge innen automatisering av celletellinger i 70-90 åra; *instrumentene er gode nok ved telling av normale prøver, men har betydelige begrensninger ved patologi.* Det er naturlig at det er slik. De fleste hematologiske tilstander er fra tidligere karakterisert ved morfologiske endringer i cellene som er helt forskjellige fra de kriterier de ulike instrumentene baserer seg på ved for eksempel differensialtelling. Et eksempel er FAB-systemet for klassifisering av leukemier. Et instrument vil aldri kunne karakterisere celler svarende til FAB-systemet. På den andre side synes det også å være enighet om at instrumentene med sine mange varslinger om at noe er uvanlige er gode nok til å rapportere *at det er patologi*, men altså *ikke hvilken patologi*. En del prøver må da vurderes visuelt, men antallet er i de fleste laboratorier for analytisk hematologi såpass lite at det ikke er noe problem. Sysmex markedsførte allerede i 1990 en linje instrumenter (koblet sammen) som automatisk lager blodutstryk når det meldes patologi etter automatisert differensialtelling. Et slikt oppsett hører sannsynligvis bare hjemme i de svært store laboratorier. En annen trend er at andre karakteristika enn morfologi får økende betydning ved diagnose av hemaotologiske sykdommer. Ved klassifisering av leukemier er subtyping av leukocytter og pato-

logiske celler nå rutine. Til dette brukes stort sett tradisjonell flow-cytometri. Det er ikke vanskelig å tro at dette er analyser som i løpet av få år vil bli automatisert, kanskje endog på de vanlige helautomatiske hematologiinstrumenter.

Hva skjer i morgen?

Det tok 230 år fra Leewenhoeck for første gang så blodlegemer til man manuelt kunne telle celler på en rimelig sikker måte. Det tok deretter 50 år å konstruere et instrument som kunne telle celler. Det tok så 30 år før man kunne immuntype celler og ytterligere 10 år før helautomatisering av celler var mulig. Den teknologiske utviklingen de siste 5-10 år har gitt uventet lite nytt. Ryktene fra industrien sier at vi nærmer oss tiden for "the end of conventional hematology" ved at det i løpet av få år kommer instrumenter som baserer seg på helt ny teknologi, for eksempel tredimensjonal høyoppløselig bildegjenkjenning? Det skal bli spennende å se hva eventuell ny teknologi medfører av nye diagnostiske muligheter.

Litteratur

Kildene til denne artikkelen er for det meste skriftlig informasjon fra de ulike produsenter og distributører i form av brosjyrer og artikler publisert i produsentenes egne trykksaker, artikler publisert i ordinære tidsskrifter, og lærebøker innen medisinsk teknologi, medisinsk biokjemi og hematologi. Informasjon om kilder kan fåes hos forfatteren.



Foto: Henrik Alfthan

Förslag till riktlinjer för användning och tolkning av plasmamätning av BNP och NT-proBNP vid hjärtsvikt och akut kranskärslsjukdom

Per Venge

Institutionen för medicinska vetenskaper, klinisk kemi

Uppsala universitet, Uppsala och Avdelningen klinisk kemi och farmakologi,

Akademiska sjukhuset, Uppsala, Sverige

E-post: per.venge@akademiska.se



I april 2006 publicerade vi i Läkartidningen (1) en sammanfattning av den tidens kunskap om plasmamätning av de natriuretiska peptiderna och deras kliniska användning som prognostiska och diagnostiska verktyg vid hjärtsvikt och kranskärslsjukdom. Konsensusaktiviteten utmynnade i rekommendationer för klinisk

användning och tolkning av plasmamätningar av BNP och NT-proBNP som framgår av tabell 1. Vi identifierade också olika faktorer förutom hjärtsjukdom, som kan ge ändringar i plasmanivåerna av BNP och NT-proBNP (tabell 2) och som man måste ta hänsyn till i sin tolkning. Under året som förflutit sedan vår sammanställning har ytterligare ca 800 artiklar publicerats, som på olika sätt bidrar till att öka vår kunskap om de natriuretiska peptidernas kliniska användbarhet. I tidigare nummer av Klinisk biokemi i Norden har också nyligen flera intressanta bidrag om BNP publicerats. Flera av de frågetecken och osäkerheter, som vi gav uttryck för i vår sammanställning har delvis fått sina svar i alla dessa nya publikationer. Vi har också lärt oss att mätningar av BNP och NT-proBNP inte alltid är vad de synes vara, eftersom det även finns andra molekylära former av B-typen av de natriuretiska peptiderna än dessa två i cirkulationen. Hittills har det antagits att pro-formen av BNP, proBNP, spjälkas i två delar dvs BNP och NT-proBNP, innan dessa dyker upp i cirkulationen och att proBNP enbart förekommer intracellulärt. Det har dock nyligen visats från flera håll att även

proBNP, och kanske även andra former av BNP, cirkulerar och reagerar i de kommersiella assays som finns tillgängliga idag(2;3). Vilken betydelse detta har för den kliniska tolkningen av förändringar i plasma av BNP och NT-proBNP är inte klarlagt, men kan vara en anledning till de rapporter som visar viss diskrepans mellan BNP och NT-proBNP resultaten i speciella kliniska situationer.

För mer information om de natriuretiska peptiderna, deras fysiologi och patofysiologi samt sammanfattning av tidigare kliniska studier hänvisas till vår artikel i Läkartidningen, tidigare artiklar i Klinisk biokemi i Norden samt till det stora antal översikter, som idag finns i den internationella litteraturen. Syftet med denna rapport är enbart att ge underlag för en uppdatering av de rekommendationer och riktlinjer som vi gav uttryck för i vår konsensusrapport våren 2006.

Beslutsgränser

Som anges i tabell 1 så anses mätning av BNP och NT-proBNP ha sitt största värde i att utesluta hjärtsvikt (rule-out), eftersom nivåer för BNP <100 ng/L och NT-proBNP <300 ng/L mycket starkt talar emot hjärtsvikt(4). Mätning av de natriuretiska peptiderna kan emellertid också användas för diagnostik av hjärtsvikt (rule-in). Således talar nivåer för BNP >400 ng/L hos patienter med akut dyspné mycket starkt för hjärtsvikt, medan nivåer mellan 100-400 ng/L bör föranleda ytterligare utredning. För NT-proBNP är nivåer >450 ng/L hos yngre individer dvs <50 år, starkt talande för hjärtsvikt och för individer mellan 50-75 år är motsvarande gräns >900

ng/L. För individer >75 år är rule-in gränsen >1800 ng/L. Det skall betonas att dessa beslutsgränser endast är relativa och alltid bör värderas tillsammans med annan klinisk information. Det skall också betonas att dessa gränser fram för allt gäller diagnostik av hjärtsvikt hos patienter med akut dyspné. Som prediktor för död gäller helt andra och lägre gränser. Ett stort antal studier har visat att förhöjningar av plasmanivåerna av BNP och NT-proBNP över referensgränserna för respektive peptid är starkt kopplade till ökad risk för kardio-vaskulär och "all cause" död. I en nyligen publicerad studie från Linköping(5) fann man ökad mortalitet hos en äldre population med hjärtsvikt vid BNP nivåer från intervallet 138-173 ng/L och vid NT-proBNP nivåer från intervallet 677-1015 ng/L och högre. I en frisk kontrollpopulation med samma åldersfördelning var övre referensgränsen för BNP 97 ng/L och för NT-proBNP 540 ng/L.

Vi kan se fram emot ett kraftigt ökat användande av BNP och NT-proBNP i öppenvården, dels för att det är på denna vårdnivå, som de flesta patienter med hjärtsvikt och misstänkt hjärtsvikt omhändertas och dels för att diagnostikföretagen inom det närmaste året kommer att erbjuda många nya enkla och bra POCT-utrustningar för mätning av BNP och NT-proBNP. Huruvida beslutsgränserna som skisserats ovan även bör gälla i öppenvården är fortfarande något oklart, eftersom goda studier ännu saknas. Min egen tolkning av den information som föreligger idag är att gränserna för rule-out är giltiga för alla vårdssituationer medan rule-in gränserna sannolikt kommer att sättas något lägre. Utan ett tillfredsställande beslutsunderlag rekommenderar jag dock att man följer riktlinjerna för akut dyspné och riktar särskild uppmärksamhet mot de patienter som har misstänkt hjärtsvikt och BNP eller NT-proBNP i gråzonsintervallet.

Behandlingsmonitorering

Det är mycket sannolikt att BNP och NT-proBNP kan användas för behandlingsuppföljning av patienter med hjärtsvikt. Ett problem är dock den relativt stora intra-individa variationen i plasmanivåerna av BNP och NT-proBNP. Sannolikt är dock en förändring >30% av klinisk betydelse(4). Den kanske mest övertygande studien som visar betydelsen av plasmamätning av BNP har genomförts av Jourdain et al.(6) I denna studie hade man två grupper med klinisk hjärtsvikt, en som behandlades enligt konventio-

nella kliniska kriterier och en som behandlades med målsättningen att reducera BNP till <100 ng/L. I början av studien hade 16% av patienterna BNP <100 ng/L och i slutet av studien ett drygt år senare hade 33% BNP nivåer <100 ng/L. BNP-gruppen behandlades mycket mera aktivt med ACE-hämmare och Beta-blockare. Slutresultatet blev att BNP-gruppen hade en kraftig reduktion av oplannerad hospitalisering och död på grund av hjärtsvikt, 24% jämfört med 52% i den konventionellt behandlade gruppen. Det finns idag också flera studier som visar att användandet av BNP eller NT-proBNP vid bedömning av patientens hjärtsvikt ger betydande hälsoekonomiska vinster, med kortare hospitaliseringstid och mindre utnyttjande av ultraljudsundersökningar mm(7).

Konklusion

Det kan förväntas att plasmaanalys av BNP eller NT-proBNP kommer att öka mycket kraftigt under de kommande åren, eftersom resultaten av analysen i hög grad bidrar till att förbättra diagnostik och det kliniska omhändertagandet av misstänkt hjärtsvikt. Analys av BNP eller NT-proBNP bör ske hos alla patienter med akut dyspné för rule-in – rule-out beslut, men även hos andra stora patientgrupper, såsom patienter med det akuta koronarsyndromet, eftersom BNP och NT-proBNP är en ovanligt kraftfull prediktor av för tidig hjärtdöd. I tabell 3 har jag givit förslag på revision av de rekommendationer som konsensusgruppen publicerade i Läkartidningen 2006. Det finns numera visat i flera studier att analys av BNP och NT-proBNP är kostnadseffektivt för sjukvården. Som kliniska kemister har vi därför all anledning att medverka till en ökad användning av dessa analyser hos patienter med misstänkt hjärtsvikt. Huruvida man väljer att analysera BNP eller NT-proBNP för detta ändamål får ske utifrån andra överväganden än de medicinska, eftersom den medicinska information som analysresultatet ger är likvärdig för de två peptiderna.

Jag har i denna artikel givit mitt förslag på de rekommendationer, som vi idag kan ge våra kliniker för att optimalt utnyttja BNP och NT-proBNP analyserna. Detta är en stor fråga för oss kliniska kemister och jag är därför mycket intresserad av synpunkter på rekommendationerna för att vi så småningom skall kunna utveckla en gemensam nordisk syn på sådana rekommendationer.

(Fortsätter side 20)

Tabell 1. Rekommendationer för användning och tolkning av plasmanivåer av BNP och NT-proBNP enligt den svenska konsensusgruppen 2006

Diagnostik vid misstänkt hjärtsvikt

- Användandet av BNP eller NT-proBNP förbättrar diagnostiken vid misstanke om hjärtsvikt jämfört med idag tillämpad klinisk diagnostik
- BNP och NT-proBNP ska inte användas ensamt, utan tillsammans med klinisk bedömning enligt rådande rekommendationer
- Det största diagnostiska värdet av BNP och NT-proBNP ses hos patienter med obehandlad misstänkt hjärtsvikt och hos dessa har BNP och NT-proBNP ett högt negativt prediktivt värde och den diagnostiska nyttan av analysen är därför att utesluta hjärtsvikt.
- Lämpliga beslutsgränser för att utesluta hjärtsvikt på akutmottagningen
 - BNP < 100 ng/L talar starkt emot hjärtsvikt
 - NT-proBNP < 300 ng/L talar starkt emot hjärtsvikt
- I öppenvården bör övre referensvärdena i den friska populationen användas som beslutsgränser – ett värde som är lägre än de övre referensvärdet talar starkt emot hjärtsvikt.

Screening hos icke-symptomatiska

- Beslutsgränser med acceptabel sensitivitet ger för låg specificitet
- Screening av icke-symptomatiska kan i dagsläget inte rekommenderas

Prognostik vid hjärtsvikt

- BNP och NT-proBNP är starka och oberoende prognostiska markörer hos patienter med såväl mild, måttlig som svår hjärtsvikt. Risken ökar påtagligt för sjukhuskrävande vård och död med ökande nivåer

Monitorering och behandlingsstyrning vid hjärtsvikt

- Nivåerna av BNP och NT-proBNP sjunker vid framgångsrik behandling, men tillräckligt vetenskapligt underlag för rutinmässigt användande av BNP och NT-proBNP för monitorering och behandlingsstyrning saknas i dagsläget.

Akut kranskärslsjukdom

- Nivåer av BNP och NT-proBNP är starkt associerade till mortalitet och framtida risk för hjärtsvikt hos patienter med akut koronart syndrom. Risken för död ökar med ökande värden. Normala värden är förenade med låg mortalitet på kort och lång sikt
- Underlag för val av behandling utifrån förhöjda BNP och NT-proBNP värden saknas.

Tabell 2. Några faktorer utöver hjärtsvikt som påverkar plasmanivåerna av BNP och NT-proBNP

Faktorer som ger höjda koncentrationer

- Stigande ålder
- Kvinnligt kön
- Annan hjärtsjukdom
 - Akut kranskärslsjukdom
 - Takyarytmier, inkl. förmaksflimmer
 - Klafffel, t.ex aortastenosis, mitralisinsufficiens
 - Cardiomyopati
 - Vänsterkammahypertrofi
- Hypertoni
- Lungsjukdom, lungembolism, pulmonell hypertension
- Njurinsufficiens
- "Critical illness"
- Thyreotoxikos

Faktorer som ger sänkta koncentrationer

- ACE-hämmare, Angiotensin II-blockerare
- Betablockerare (på lång sikt)
- Diuretika
- Obesitas

Tabell 3. Förslag till reviderade rekommendationer för användning och tolkning av plasmanivåer av BNP och NT-proBNP

Diagnostik vid misstänkt hjärtsvikt

- BNP och NT-proBNP ska inte användas ensamt, utan alltid tillsammans med klinisk bedömning där man övervägt alternativa orsaker till förhöjt BNP eller NT-proBNP

- Användandet av BNP eller NT-proBNP förbättrar diagnostiken vid misstanke om hjärtsvikt jämfört med idag tillämpad klinisk diagnostik och bör analyseras hos alla patienter med akut dyspné
- Lämpliga beslutsgränser för att utesluta (rule-out) hjärtsvikt på akutmottagningen
 - BNP < 100 ng/L
 - NT-proBNP < 300 ng/L
- Lämpliga beslutsgränser för att diagnosticera (rule-in) hjärtsvikt på akutmottagningen
 - BNP >400 ng/L
 - NT-proBNP <50 år >450 ng/L
 - 50-75 år >900 ng/L
 - >75 år >1800 ng/L
- I öppenvården bör de övre referensvärdena i den friska populationen användas som beslutsgränser för att utesluta (rule-out) hjärtsvikt. I avvaktan på bättre underlag rekommenderas ovan gränser för diagnostik (rule-in) av hjärtsvikt

Screening hos icke-symptomatiska

- Beslutsgränser med acceptabel sensitivitet ger för låg specificitet
- Screening av icke-symptomatiska kan i dagsläget inte rekommenderas

Prognostik vid hjärtsvikt

- BNP och NT-proBNP är starka och oberoende prognostiska markörer hos patienter med såväl mild, måttlig som svår hjärtsvikt. Risken ökar påtagligt för sjukhuskrävande vård och död med ökande nivåer

Monitorering och behandlingsstyrning vid hjärtsvikt

- Nivåerna av BNP och NT-proBNP sjunker vid framgångsrik behandling. Det börjar finnas ett visst vetenskapligt stöd för rutinmässigt användande av BNP och NT-proBNP för monitorering och behandlingsstyrning

Akut kranskärslsjukdom

- Nivåer av BNP och NT-proBNP är starkt associerade till mortalitet och framtida risk för hjärtsvikt hos patienter med akut koronart syndrom. Risken för död ökar med ökande värden. Normala värden är förenade med låg mortalitet på kort och lång sikt
- Underlag för val av behandling utifrån förhöjda BNP och NT-proBNP värden saknas.

Referenser

- (1) Jernberg T, Boman K, James S, Lindahl B, Stridsberg M, Swedberg K, Venge P. [BNP or NT-proBNP should be analyzed in suspected heart failure. Guidelines for analysis and interpretation]. Lakartidningen 2006 Apr 26;103(17):1289-92, 1295.
- (2) Seferian KR, Tamm NN, Semenov AG, Mukharyamova KS, Tolstaya AA, Koshkina EV, Kara AN, Krasnoselsky MI, Apple FS, Esakova TV, Filatov VL, Katrukha AG. The Brain Natriuretic Peptide (BNP) Precursor Is the Major Immunoreactive Form of BNP in Patients with Heart Failure. Clin Chem 2007 May;53(5):866-73.
- (3) Lam CS, Burnett JC, Jr., Costello-Boerrigter L, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. J Am Coll Cardiol 2007 Mar 20;49(11):1193-202.
- (4) Mueller C, Breidhardt T, Laule-Kilian K, Christ M, Perruchoud AP. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. Swiss Med Wkly 2007 Jan 13;137(1-2):4-12.
- (5) Alehagen U, Goetze JP, Dahlstrom U. Reference intervals and decision limits for B-type natriuretic peptide (BNP) and its precursor (Nt-proBNP) in the elderly. Clin Chim Acta 2007 Mar 14.
- (6) Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le HA, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. J Am Coll Cardiol 2007 Apr 24;49(16):1733-9.
- (7) Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Christ M, Perruchoud AP. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. Arch Intern Med 2006 May 22;166(10):1081-7.

“The Arctic Experience”

Course in Scientific Writing and Publishing
January 29 – February 1 2008
Finse 1222, Norway

Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI) and Nordic Society of Clinical Chemistry (NFKK) hereby invite colleagues from the Scandinavian countries to participate in an extensive course in scientific writing and publishing. The Editorial Board of SJCLI (ten Editors) will be responsible for the programme, as well as giving most of the lectures.

The aim of the course is to increase the awareness of the participants of the importance of scientific writing and to train them in writing a scientific manuscript.

The course will deal with the publication process from the perspective of both the author and the editor, focussing on

- how to submit manuscript
- how to select the most appropriate Journal
- authorship
- the science citation index
- impact factor
- the peer-review system
- the handling of submitted manuscripts by the Journal
- editorship
- the structure of a scientific manuscript
- use of graphics and tables
- search for literature and citations
- presentation of statistics
- scientific fraud

The course will be organized in both structured lectures and in groups of participants writing a scientific manuscript based on given data and literature.

The course and housing will be in Finse, located at the southernmost part of Europe with an arctic climate. Finse is 1222 meter above the sea level and only accessible by train from either Bergen or Oslo (www.finse1222.no and www.finse.com)

This remote location has been selected in order to find the necessary calm and tranquillity for maximal focus on the activities during the course as well as for team-building and net-work forming. Additionally, the participants will have the unique opportunity for great adventures and dramatic experiences in one of the most wild and beautiful parts of the Norwegian mountains, especially in winter time. It is probably not to exaggerate that this may be an once-in-a-lifetime experience for many participants.

The course is open for Scandinavian/Nordic colleagues within the field of medical biochemistry/clinical biochemistry/clinical chemistry primarily for those in postgraduate specialist training, but seniors may also apply.

The maximum numbers of participants is 20. The official language is English or a language understandable for all participants.

The course will be fully financed by SJCLI and NFKK.

Registration before Oktober 1st, 2007 to Managing Editor Tor-Arne Hagve, SJCLI, Institute of Clinical Biochemistry, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, 0027 Oslo, Norway.

E-mail: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no.

Phone: +47-23071071.



Klinisk Biokemi i Norden



Can you picture critical care testing without the most trusted products?

We can't either.

Proven Outcomes in Advancing Diagnostics.

RAPIDSystems™, CLINITEK®, and Multistix®, the most trusted products in critical care testing today, are now part of Siemens Medical Solutions Diagnostics' core portfolio of innovative instruments and assays. What's more, by combining the strengths of Bayer and DPC, along with Siemens' IT and imaging expertise, we're in the unique position to support early, specific, and more efficient diagnostic solutions to advance personalized healthcare. So, if you're wondering about our vision for diagnostics, let us fill you in. We're quite sure you'll like the picture.

www.siemens.com/diagnostics

Siemens Medical Solutions Diagnostics

SIEMENS
medical

cobas[®]

Life needs answers



Diagnostics



The cobas[®] way

Reagent preparation: One unique way to handle more than 170 applications

cobas[®]

Life needs answers

Vårnöte i Sverige: Folkligt, Festligt, Fullsatt

Per Simonsson

Laboratoriemedicin, UMAS Malmö

E-post: per.simonsson@med.lu.se



De nordiska länderna är vidsträckt ödemarker i vilka civilisationen utposter är slumpmässigt fördelade. Det gäller i allra högsta grad Sverige. I detta Selma Lagerlöfs hemland har av naturliga skäl Nils Holgersson blivit en förebild. Så också inom Klinisk kemi. I den kliniska kemistens bildning ingår deltagande i vårmöten som en viktig del. Under en karriär kan man räkna med att få en geografkurs som täcker riket, helt i Nils Holgerssons anda.

Mer är 500 deltagare

De svenska vårmötena har förändrats under det senaste decenniet. Från att ha varit ganska familjära samlingar av läkare och kemister har det nu blivit kongresser med mer än 500 deltagare. Forskarseminariet har blivit stora sessioner med

färgsprakande Power Point. Det har blivit "Folkligt, Festligt, Fullsatt" för att citera Lennart Nordström, tidigare ordförande i Svensk Förening för Klinisk kemi.

Det finns flera orsaker till denna utveckling. Först var det SFKK som stod som ensam värddorganisation. Nu är det ett samarbete mellan intresseorganisationen för biomedicinska analytiker, kemister, ingenjörer och industrin. I Borås 2007 stod nio organisationer, inklusive ett landsting, som arrangör. Intressenterna har helt enkelt blivit fler. Därmed också antalet intresserade deltagare. Det har nästan blivit en tävling mellan arrangörerna att fånga flest deltagare. Årets värdar – Per Hansson och medarbetare i Borås – leder med 605 kongressdeltagare. Ett sådant arrangemang är en stor utmanande uppgift

för ett lab men det innebär också möjlighet att sätta sitt lokala lab på den biokemiska Sverigekartan.

Vem kommer på vårmötet?

Den stora förändringen är att vårmötena blivit ett viktigt utbildningsalternativ för BMA. Majoritet av deltagarna är nu BMA. Vissa kommer bara på en av mötets tre dagar. Det lokala laboratoriet och dess grannar får en mycket god utbildningschans. Ofta är detta enda möjligheten för BMA att delta i en kongress. Industrin sluter också till och den avspända atmosfären innebär ett bra forum för relationsbaserad marknadsföring.

Riksstämman minskar

Vårmötenas expansion har haft effekter på klinisk kemis engagemang i Sveriges Läkaresällskaps Riksstämman. Allt färre kliniska kemister kommer nu till detta möte som hålls i november. SFKKs årsmöte flyttades också för några år sedan från Riksstämman (som vänder sig enbart till läkare) till det bredare vårmötet. SFKKs aktiviteter vid Riksstämman har fokuserats på att ordna tvärdisciplinära symposium i andra medicinska specialiteter. Samma trend att tona ner Riksstämman och prioritera ett eget årsmöte ses också inom andra medicinska specialiteter som t ex kirurgi och gynekologi.

Vilka är nackdelarna?

Vårmötena har blivit just vad som avsågs: En bred utbildningsinsats inom klinik labmedicin, med något för alla, men utan subspecialiserad fördjupning. Vad som minskat mest är forskningens inflytande. Det gäller framförallt om arrangerande lab ligger utanför universitetsstäderna. Sveriges professorer i klinisk kemi syns sällan på mötena och många läkare prioriterar mer specialiserade kongresser, eller de stora internationella konferenserna som erbjuder större djup och bredd. Detta är beklagligt för vi läkare på lab behöver träffas, diskutera och ha det trevligt tillsammans.

De svenska vårmötenas tilltagande storlek gör att det närmast liknar ett mindre nordiskt möte. Det kan också innebära problem. Mötet blir varken tillräckligt stort för att hålla den sortens kvalitet, eller så litet att det stimulerar till nya kontakter.

Nordiska skillnader?

Jag har ingen större erfarenhet av övriga nordiska

föreningars årliga "Gatherings of the tribe" men från ett besök på norska sällskapets vårmöte för några år sedan fick jag en helt annan erfarenhet. Här var deltagandet under 100, och nästan bara läkare och kemister. Därtill var akademien väl representerad. Doktoranderna fick plats och kunde ge lägesrapport. Formatet var mindre, mer familjärt, mer medicinskt och mer forskningsinriktat.

Danska sällskapet har också en kongress som hålls vartannat år och som enligt uppgift attraherar 300 deltagare. Här försöker man nu pröva nya former genom att ha två endagsmöten varje år på ett visst tema.

Industrin uppskattar mötena

Den diagnostiska industrin uppskattar de kliniska kemisternas vårmöten. Problemet i Sverige är att det finns många andra labmedicinska specialiteter som alla har sina årsmöten. Flera av dessa sammanföll under samma vecka i år. Att bevaka alla dessa möten är dyrt för industrin och det finns en önskan att samla krafterna vid större gemensamma möten. Detta har diskuterats länge och försök gjordes 2005 att samla flera vårmöten i Stockholm. De olika föreningarna har dock varit tveksamma. Alla specialiteter vill hålla ihop sina medlemmar i relativt intima former. Man vill från de mindre specialiteterna inte försvinna i en stor kongress. Med rätta är man ute efter "the gathering of the tribe", en av vårmötenas målsättningar. Denna går förlopad i de stora kongressanläggningarnas hangarer och utställningshallar.

Hur ser framtiden ut?

Möten behövs. Och de behövs förändras efter nya behov. Flera olika, delvis motstridiga, behov finns: Relationer, vetenskaplig kraft, utbildning, diskussion, industriell marknadsföring. Kanske skall olika nya former testas? NFKKs nordiska kongresser har blivit allt bättre och allt större. Kanske skall vi låta på de nationella möten visa mer experimentlusta. Det behöver inte vara som kongresser. Det kan vara enkla workshops, low budget, som kan komplettera de stora mötena. Kanske under enkla internatsformer där diskussioner och relationer betonas. Ett tema i taget skulle kunna belysas. Kanske i naturskön miljö, för goda diskussioner spirar lättare i en skidbacke än i en mörklagd kongressaula, fylld med storögda betraktande, men ack så tysta deltagare.

Akkreditering av differensialtelling

Heidi Eilertsen

Avdeling for klinisk kjemi og nukleærmedisin

Akershus universitetssykehus

E-post: heei@ahus.no



Avdeling for klinisk kjemi og nukleærmedisin ved Akershus universitetssykehus akkrediterte i 2005 analysene manuell og instrumentell telling av lymfocytter, monocytter, nøytrofile-, eosinofile- og basofile granulocytter. Å akkreditere differensialtelling av leukocytter ble en faglig utfordring blant annet

fordi instrumententleverandøren ikke tilbød kommersiell kalibratorer for kalibrering av disse celletellingene, men viste til manuelle tellinger og NCCLS Dokument H20-A (1) når de oppga sporbarhet for tellingene. Manuelle differensialtelling måtte derfor innlemmes i akkrediteringsomfanget.

Manuell differensialtelling av leukocytter:

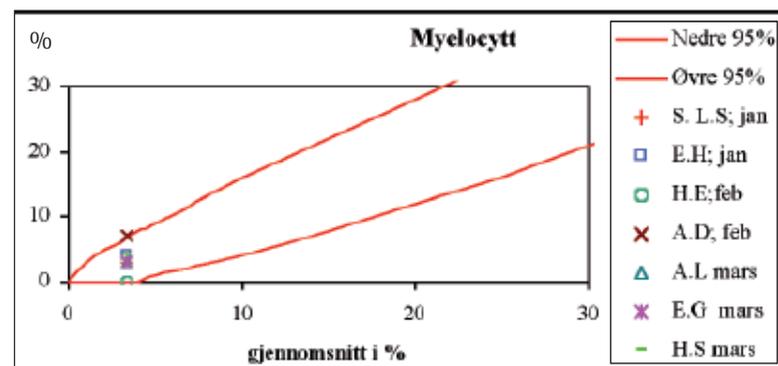
Prosedyrer for tillaging, farging, mikroskopering, vurdering, svarrapportering og arkivering av blodutstryk ble skrevet og i tillegg ble det utarbeidet systemer for kvalitetssikring, kvalitetskontroll og opplæring og godkjenning av bioingeniører (1,2,3).

Alle prosedyrene ble lagt inn sykehusets dokumentstyringssystem for å være lett tilgjengelige for alle brukere.

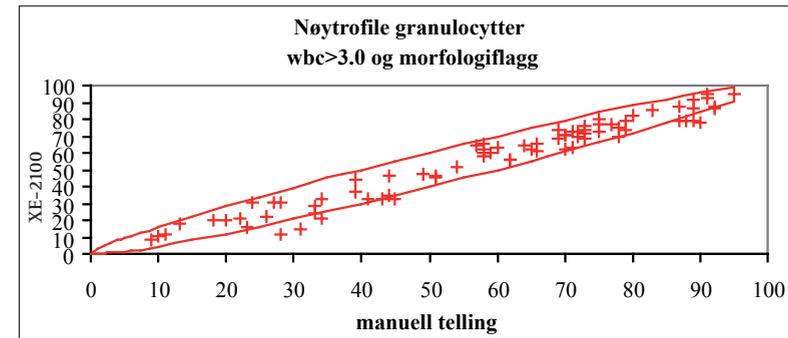
Opplæring av bedømmere

Manuell metode stiller særlige krav til bedømmerens kompetanse fordi det i tillegg til celletellingene også skal gjøres vurderinger av cellene. Kompetanse etableres gjennom en kombinasjon av veiledet undervisning og selvstudium, der undervisningen gis av bioingeniører med spesialkompetanse. For å harmonisere oppfattelsen og karakteriseringen av cellene og for å lette opplæringen, ble det utarbeidet et atlas der ulike celler, cellerekker og typiske blodbilder beskrives med ord og bilder. Kompetansen bygges i to nivåer og til hvert nivå er det laget opplæringsplan og flere sett med opplæringskassetter som inneholder representative utstryk.

Nivå 1 er grunnopplæring hvor det gis opplæring i metode og basal morfologi som kvalitativ/kvantitativ vurdering av erytrocytter, trombocytter og leukocytter. Opplæringen omfatter også cellerek-



Figur 1. Individuelle telleresultater av myelocytter fra ulike bedømmere i ulike kontrollpreparater fra samme prøve i forhold til gjennomsnittsverdien av kontrollresultatene (x). 95% konfidensintervall for manuell differensialtelling (100 celler) er angitt.



Figur 2. Sammenligning av manuell differensialtelling (100 celler)(x) med instrumentell differensialtelling XE-2100 (y). 95% konfidensintervall for manuell differensialtelling (100celler) er angitt.

keutvikling av den myelogene rekke. Etter endt opplæring skal medarbeiderne kunne beskrive og differensialtelle "normale" utstryk, samt gjenkjenne patologiske blodbilder og identifisere kronisk lymfatiske leukemier, bakterie-/virusinfeksjon og jernmangelanemi.

Nivå 2 er en påbygging hvor det gis utvidet opplæring i erytrocytt-/leukocyttemorfologi og utvidet identifisering av patologiske celler. Medarbeiderne skal etter å ha gjennomført trinn 2 også kunne identifisere patologiske blodbilder som akutte leukemier, myelo-/lymfoproliferative sykdommer, anemier osv.

Godkjenning av bedømmere

Begge opplæringstrinnene avsluttes med en test. Det er til hvert nivå utarbeidet fem identiske testkassetter, som inneholder ti ulike, representative preparater. Utstrykene i testkassetten er anonymisert og de telles, vurderes og beskrives individuelt. Testresultatene bearbejdes, vurderes og dokumenteres av seksjonsansvarlig bioingeniør i samarbeid med spesialbioingeniør i morfologi. Kvalitetsmålet for differensialtellingen er at en testpersons individuelle celletelling ikke skal avvike mer enn

innenfor 95% konfidensintervallet (4) fra gjennomsnittsverdien for hver celletype. Viktige funn skal angis for alle utstrykene. Ved utilfredsstillende resultater må ytterligere opplæring gis og ny test gjennomføres før eventuell godkjenning.

Kvalitetskontroll

Til internkontrollprogrammet lages det nye blodutstryk til hvert nivå hver tredje måned. Det lages ett preparat til hver godkjent bedømmer. En tredel av bedømmerne differensialteller og vurderer preparatet per måned slik at hver bedømmer deltar i programmet fire ganger per år. Blodbildet varieres fra gang til gang og resultatene bearbejdes, vurderes og dokumenteres av seksjonsansvarlig bioingeniør i samarbeid med spesialbioingeniør i morfologi. Kontrollsystemet dokumenterer kompetanse og baserer seg på at individuelle celletelling ikke avviker mer enn innenfor 95% konfidensintervallet fra gjennomsnittsverdien for hver celletype (fig 1) og at viktige funn angis for alle utstrykene.

Laboratoriet deltar i eksternt kontrollprogram fra Labquality. Labquality sender ut utstryk to ganger per år, tre utstryk hver gang. Resultatene fra hver utsendelsesomgang vurderes og dokumenteres.

(Forsætter side 30)

	CV _{total} 100 celler 1 blodutstryk	CV _{total} 200 celler 1 blodutstryk	CV _{total} 200 celler 2 blodutstryk
Nøytrofile	9,3	7,6	6,8
Lymfocytter	17,4	14,1	12,5
Monocytter	33,4	26,4	26,5
Eosinofile	68,1	53,9	51,3
Basofile	131,4	107,5	107,1

Tabell 1. Total variasjonskoeffisient i % når det er talt 100 celler og 200 celler i ett blodutstryk og 200 celler fordelt på 2 utstryk.

(Fortsat fra side 29)

Vedlikehold av kompetanse

Kompetansen opprettholdes og vedlikeholdes ved at godkjent personell rutinemessig vurderer utstryk og ved at bedømmerne deltar i intern- / eksterntkontrollprogrammet.

Rutinemetode

Rutinemetoden for manuell telling utføres forenklet i henhold til NCCLS dokument H20-A. En person teller hundre celler i ett utstryk. Variansanalyse (5) viser at forbedring av analysekvaliteten, CVtotal, ved å øke antall celler som telles fra 100 til 200 i ett eventuelt to utstryk, er relativt liten (tab.1). Manuelle tellinger er særdeles personell- og tidkrevende, så forenklingen er også gjort ut fra et kostnad/nytte synspunkt. Erfaringsmessig er det godt samsvar mellom manuell og instrumentell differensialtelling (fig 2)

Instrumentell differensialtelling av leukocyter:

Det ble skrevet prosedyrer for analysene, godkjenning av prøvesvar, kvalitetskontroll og for bruk og

vedlikehold av instrumentene og det ble utarbeidet prosedyrer og systemer for kvalitetssikring og opplæring og godkjenning av bioingeniører/teknisk personell.

Sammenligning av manuell og instrumentell differensialtelling

Metodesammenligning (tab 2) ble brukt for å verifisere den instrumentelle differensialtellings sporbarhet. Passing Bablok regresjon ble benyttet som statistisk metode.

Flagg/meldinger

Instrumentene kan i liten grad kvantifisere morfologisk avvikende eller umodne celleformer, men de rapporterer flagg og "scatterplott". Disse flaggene og plottene må vurderes og tolkes, og laboratoriet har satt kriterier og grenser for når det er ønskelig å følge opp en instrumentell differensialtelling med manuell vurdering i blodutstryk (tab 3). Kriteriene og grensene er satt på bakgrunn av instrument flaggene/plottene og funnene i blodutstryk. Tabell 4 viser hvordan instrumentene rapporterte flagget Blast? og funn i blodutstryk i 62 prøver fra leukemipasienter.

	normale prøver	Antall (n)
Nøytrofile	$y=1,00x-0,84$	30
Lymfocytter	$y=0,99x+1,00$	30
Monocytter	$y=0,80x+1,38$	30
Eosinofile	$y=1,03x+0,08$	30
NRBC	$y=0,88x-0,33$	89

Tabell 2. Sammenligning av manuell diff (100 celler) (x) med XE-2100 (y).

WBC+DIFF+NRBC m/ suspectflags og Abn. flags	Alarmgrense/Qflag	Hvilke resultat skal holdes tilbake	Hva gjøres
Blasts?	Qflag \geq 100	Diff	Lag alltid utstryk.
Imm Gran?	WBC \leq 3,0: Qflag \geq 100 WBC \geq 3,1: Qflag \geq 200		Gi ut svar på diff, men lag og bestill utstryk. UNNTAK: Pasienter fra N3POL, S11POL, S11 og tilhørende DNR trenger man ikke å lage utstryk på. På disse pasientene er det viktigst å få vite svar på nøytrofile pga cytotstatikabehandling.
	Lymfocytter > Nøytrofile	Diff	Lag utstryk. Se mer informasjon under regel 13, her står unntakene.

Tabell 3. Utdrag fra prosedyren "Regler for godkjenning av prøvesvar på XE-2100".

Analysekvalitet

Moderne hematologiinstrumenter er effektive og teller et stort antall celler av hver type. Dette gir raskere og mer presise analyseresultater enn manuell telling (tab 5). En vinn/vinn situasjon oppnås når bestilling av differensialtelling/blodutstryk oftest besvares med instrumentell differensialtelling og med manuell klassifisering og vurdering når det er ønskelig og nødvendig.

Kvalitetskontroll

Tre kvalitetskontrollsystemer anvendes daglig til intern kontroll av instrumentene. Ordinær kommersiell kontroll analyseres og resultatene vurderes i forhold til oppgitte grenser. Tre humane prøver analyseres for å overvåke at forskjellen mellom analyseresultater oppnådd på to instrumenter ikke overskrider tillatt avvik. I tillegg benyttes instrumentenes kontrollsystem basert på Bulls algoritme som sammenligner beregnet vektet gjennomsnitt av batcher av analyseresultater. Kontrollgrensene er delvis hentet fra litteraturen (6) og delvis basert på erfaring.

Vi har ikke funnet et kommersielt tilgjengelig eksternt kvalitetskontrollprogram for instrumentell telling av erytroblaster og har derfor selv etablert et program der vi sender humane prøver til eksterne samarbeidende laboratorier 4 ganger per år. For øvrig deltar laboratoriet i hematologiprogrammet til NOKLUS.

Laboratoriet ble akkreditert for differensialtellinger

	Funn av blaster/-promyelocytter i blodutstryk	Ikke funn av blaster/-promyelocytter i blodutstryk
Blasts?	36	9
- Blast? (meldingen Blast? ikke uttrykt)	17	0

Tabell 4. Instrumentflagget Blast? og funn i blodutstryk i 62 prøver fra leukemipasienter.

Celletype	Instrumentell metode (XE-2100)		Manuell metode	
	Konsentrasjonsnivå	variasjonskoeffisient CVa %	Konsentrasjon	variasjonskoeffisient CVa %
nøytrofile	ca. 3*10 ⁹ /L	5	ca. 4*10 ⁹ /L	9
lymfocytter	ca. 2*10 ⁹ /L	4	ca. 2*10 ⁹ /L	18
monocytter	ca. 1*10 ⁹ /L	6	ca. 0,6*10 ⁹ /L	33

Tabell 5. Analysevariasjonen for noen celletyper ved instrumentell og manuell telling.

i 2005. Veien har vært lang, ressurskrevende og utfordrende. Prosessene har til tider vært frustrerende, men også veldig morsomme og lærerike. Kanskje kan dette gi andre laboratorier lyst til å prøve?

Referanser

- 1) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Leukocyte Differential Count (Proportional) and Evaluation of Instrumental Methods. NCCLS Document H-20A, vol.12, No1, Approved Standard 1992, Villanova, PA, USA.
- 2) Equalis, "Rekommenderad rutinmetod för standardiserad morfologisk klassificering och bedömning av celler i blodutstryk". versjon 1,0, 2000.
- 3) Birgitta Swolin, "Ackreditering av morfologisk klassifisering och bedömning av celler i blodutstryk". Swedac.
- 4) Cartwright GE. Diagnostic laboratory haematology. New York, Grune & Stratton, 1968.
- 5) Skjøtt GM, Mossing B, Kleven R, Bråten K, Helgesen I. "Kvalitetssikring/akkreditering av maskinell og manuell diff". Prosjektoppgave HIO 2002-2004.
- 6) Lunetzky ES, Cembrowski GS. Performance characteristics of Bulls's multirule algorithm for quality control of multichannel haematology analysers. Am J Clin Path 1987; 88: 634-638.

Hæmoglobinopatier er også blevet nordiske sygdomme

Anmeldelse af særnummeret: The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation 2007;67(1).

Anne-Mette Hvas

Klinisk Biokemisk Afdeling, Center for Hæmofili og Trombose,
Aarhus Universitetshospital, Skejby.

E-post: am.hvas@dadlnet.dk



I begyndelsen af 2007 udkom The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation (SJCLI) med et særnummer vedrørende hæmoglobinopatier, hvor fremtrædende forfattere bidrager med meget af den viden, der er i dag indenfor arvelige hæmoglobinsygdomme, hæmoglobinopatier.

Hæmoglobinopatierne er de hyppigste monogene sygdomme. Cirka 5 % af jordens befolkning bærer et gen for en alvorlig hæmoglobinopati, og det er derfor et meget stort globalt problem. Da mange flygtninge/indvandrere kommer til Skandinavien fra dele af verden, hvor hæmoglobinopatier er hyppige, er det ikke længere sjældne sygdomme her. I følge Modell et al. er den store udfordring at synliggøre, at vi i Nordeuropa har et sundhedsproblem, som vi bliver nødt til at forholde os til, og i dette særnummer af SJCLI ses hæmoglobinopatierne i nordeuropæisk perspektiv.

Særnummeret indeholder flere artikler, som giver en grundig og velskrevet gennemgang af biokemi, klinik og behandlingsmuligheder med særlig vægt på hæmoglobinopatierne thalassaemi og seglcelleanæmi samt glucose-6-phosphat dehydrogenasemangel. Artiklerne giver et klart indtryk af, at det drejer sig om sygdomme, som har stor fænotypisk variabilitet, særligt for seglcelleanæmi, hvilket kan gøre entydig rådgivning om håndtering af sygdommene vanskelig.

På trods af at WHO anbefaler screening af yngre personer af relevant etnisk oprindelse for hæmoglobinopati før en planlagt graviditet eller tidligt i graviditeten (1,2), har vi i Europa ikke en fælles politik for etablering af screeningsprogrammer eller

diagnostiske metoder. Modell et al. har i dette særnummer skrevet en meget omfattende og detaljeret oversigt over epidemiologien af hæmoglobinopatier i Nordeuropa, og lægger op til, at vi i Europa får en fælles politik for, hvordan vi skal håndtere udredning inklusive eventuel screening samt behandling af disse sygdomme. Som det fremgår af artiklen, er der en meget heterogen geografisk fordeling af hæmoglobinopatierne. Denne uensartede fordeling medfører, at vi på tværs af og indenfor de forskellige landegrænser må målrette et eventuelt program alt efter, om det er et høj- eller lav-prævalent område.

JM Old bidrager med en beskrivelse af de screeningsprogrammer, der nyligt er blevet implementeret i England. Det drejer sig dels om screening for seglcelleanæmi af nyfødte, hvor man har valgt to forskellige strategier, og dernæst om undersøgelse for hæmoglobinopatier tidligt i graviditeten hos kvinder af relevant etnisk oprindelse. Derudover gennemgår JM Old implementeringen af genetisk diagnostik i England.

Som anført af DJ Weatherall i sin editorial er dette særnummer et bidrag til at fremme udviklingen af det internationale samarbejde omkring hæmoglobinopatier og et opråb med et ønske om at få tilført området yderligere forskningsmæssig energi.

Alt i alt er dette særnummer af SJCLI anbefalelsesværdigt læsestof både til dem, som ikke tidligere har arbejdet med hæmoglobinopatier og til dem, der gerne vil vide mere.

1. WHO hereditary Disease Programme. Guidelines for the control of haemoglobin disorders. Geneva: World Health Organisation, 1994.
2. Guideline, the laboratory diagnosis of haemoglobinopathies. Br J Haematol 1998;101:783-92.

ÖPPNA ÖGONEN FÖR EN NY VÄRLD AV MÖJLIGHETER



SafirLIS Deltrix

MÖJLIGHETERNAS LABSYSTEM

Ett ÄKTA multidisciplinärt labdatasystem!

Vill Ni veta mer, gå in på vår hemsida:

www.profdoc.se

profdoc®

Profdoc Lab AB
Borganäs v. 34
784 33 Borlänge
Telefon: +46 243 21 76 00
Fax: +46 243 21 76 01

Profdoc Norge AS
Postboks 163
1325 Lysaker
Telefon: +47 21 93 63 00
Faks: +47 21 93 63 01

Profdoc Danmark A/S
Hejrevej 43
2400 København NV
Telefon: +45 7080 8216
Faks: +45 3819 1255

IFCC News

Päivi Laitinen

E-post: paivi.h.laitinen@ppshp.fi



I have started my every IFCC columns with weather reports. It is mid May when I am writing this column and it is raining. The snow has already melted, but the temperature has been below +10C for a few weeks now. Luckily last weekend the weather was a bit warmer at least in Southern Finland. On

Saturday night the Eurovision Song Contest was held in the Helsinki Arena. This was the first time ever this Contest was in Finland, after the last year's victory of the Finnish monsters Lordi. I

was very proud to be a Finn when watching this spectacular show on TV on Saturday evening. The reason the weather conditions were important is that there was a huge TV screen in the Senate Square in Helsinki and about 25 000 people had gathered there to watch the Contest. I hope you all saw that fantastic show. And if I can say my opinion of the songs I still think that the first performer was the best, and it was the last year's winner Lordi!

17th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine EuroMedLab is at hand, it will be in Amsterdam on June 3-7, 2007. This congress is this year's most important



Foto: Henrik Alfthan

IFCC event. I hope to see you all there. The scientific program looks very interesting.

There are also important meetings during the Amsterdam Congress. One of those important meetings is the General Assembly of EFCC (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) which is formed as a the result of the merger of FESCC and EC4. EFCC will be officially formed in that General Assembly, the Executive Board of the new Federation will be elected and the Statutes of EFCC will be approved. I hope that all the Scandinavian Societies are present in that meeting to ensure that there will be Nordic representation in the EFCC Executive Board.

IFCC has another important meeting coming next year. The IFCC General Conference will be held in Antalya, Turkey on April 13-15, 2008. Representatives of the National Societies will be invited to the meeting. The purpose of the General Conference is to present to all the participants the IFCC achievements of the past triennium and the programs for the future. This allows the members of the various functional units of the IFCC to hear about all the activities carried out within the IFCC, and to understand how their efforts fit in with the other components of the IFCC.

General Conference is also an occasion where IFCC officials and representatives of the National Societies will have a chance to meet and exchange opinions on different issues. Executive Board is planning a special program for the National Representatives. The IFCC officials wish that all the National Representatives will attend the General Conference.

The hot topic of this spring has been the discussion on the new name and unitage of HbA1c. IFCC Scientific Division organized a voting on the new name and unitage of HbA1c, which were approved by the vast majority of the National Societies. Only two societies voted against the recommendation.

The new name and unitage of HbA1c have caused a lot of concern among the clinicians and the diabetes associations. In the beginning of May 2007, IFCC had a meeting with the representatives of the diabetes associations and a consensus statement was signed as a result. This consensus statement will be published in Clinical Chemistry's July issue. Basically all parties agreed that HbA1c should be standardized worldwide, including the

reference method and results reporting, and that the IFCC reference system is the only valid system to be used. Parties also agreed that HbA1c assay results be reported worldwide in IFCC units (mmol/mol) and derived NGSP units (%), using the IFCC-NGSP master equation. They also recommend that all clinical guidelines should be expressed in IFCC units, derived NGSP units, and average plasma glucose (APG). If the results of the ongoing "average plasma glucose study" are valid, an HbA1c-derived average plasma glucose (APG) value should also be reported as an interpretation of the HbA1c result.

HbA1c is a very good example of the collaboration between clinical chemists and clinicians; ultimately this cooperation benefits the patients.

I wish you all a warm and sunny summer!

Klinisk Biokemi i Nordens rejsestipendium

Klinisk Biokemi i Norden kom ikke ud til forventet tid i flere lande. Vi udsætter derfor ansøgningsfristen til 1. september 2007. Betingelserne for at få rejsestipendiet er beskrevet i nr. 1/2007 p. 8.

Ansøgningen skal indeholde:

- En kort beskrivelse af formålet med rejsen og opholdet
- En bekræftelse fra lederen af laboratoriet i udlandet, at man kan komme som gæsteforsker
- Et budget for opholdet

Det forventes af modtageren af stipendiet, at han/hun skriver en artikel til Klinisk Biokemi i Norden, om hvad der kom ud af rejsen.

Ansøgningen sendes til; Palle Wang, Klinisk Biokemi, Vejle Sygehus, Kappeltoft 25, DK-7100 Vejle. E-post palle.wang@vgs.regionsyddanmark.dk

NORDFOND

Ansökningsfrist 1. september 2007

Vad är fondens syfte?

Fondens syfte är att främja utveckling av klinisk kemi och andra laboratoriespecialiteter i Norden. Resultat som uppnåtts via projekt som stöds av fonden skall förmedlas till laboratorier i Norden, helst via Klinisk Biokemi i Norden.

Vem kan söka?

Medel kan sökas till projekt som uppfyller fondens syfte och som utförs i samarbete mellan minst två nordiska länder.

Vilka utgiftsposter kan täckas?

NORDFOND-medel skall i första hand täcka utgifter för mötesverksamhet, men kan i viss omfattning också täcka driftsutgifter och andra utgifter.

Vad skall ansökningsinnehållningen innehålla?

Ansökningsinnehållningen skall innehålla:

- En kort resumé
- Projektbeskrivning (max 5 sidor)
- Upplysning om deltagare och deras acceptans för deltagande
- Budget med upplysning om eventuell medfinansiering från andra källor

Hur mycket kan delas ut?

Under år 2007 kan fonden dela ut totalt ca 100 000 DKK.

Vem skall ha ansökningsinnehållningen?

Ansökningar skickas till ordförande i NFKK:

Jarkko Ihalainen

OY Medix Ab.

Knektbroen 1

Fin-02630 Espo, Finland

Ansökningsfristen är 1. september 2007

Vad lägger man vikten på vid behandling av ansökningar?

- Att det rör sig om ett projekt av god kvalite
- Att det är ett samarbete mellan flera nordiska länder
- Att projektet har betydelse för klinisk kemi och/eller andra laboratorieområden.

När får man svar?

Ansökningarna behandlas av NFKK:s styrelse och svar sänds ut före 1. december 2007

När och hur utbetalas pengarna?

Medlen utbetalas från NORDFOND till sökande.

Ta kontakt med:

Palle Wang

Klinisk Biokemi

Vejle Sygehus

DK-7100 Vejle

Lämna uppgift om till vilket konto pengarna skall överföras. Kontot skall tillhöra den institution dit sökande är knuten.

När skall pengarna användas?

Pengarna skall användas före 1. januari 2009. Eventuella resterande medel betalas tillbaka till NORDFOND.

När skall projektet rapporteras?

Projektet skall rapporteras till NFKK senast 1. januari 2009 och omfatta avslutade räkenskaper och en kort resumé om projektet, eventuellt i form av en artikel, tryckt eller insänd till Klinisk Biokemi i Norden.

Var kan man få ytterligare upplysningar?

Ytterligare upplysningar kan fås av styrelsemedlemmar i NFKK. Namn och adresser finns i *Klinisk Biokemi i Norden* eller på NFKK:s websida: <http://nc.ibk.liu.se/nfkk>

Bilirubin

Electrolytes

Metabolites

Full oximetry

Blood gas

 **Creatinine**

Add creatinine to your checklist. Now.

Get reliable results at the point of care



Fast

Results in just 90 seconds



Easy

Automated sample handling and measuring



Reliable

Superior analytical performance with accurate results

ABL800 FLEX with creatinine:
Increased clinical value
at the point of care

Go to www.radiometer.com/crea for more information or schedule a live demo today by calling your local Radiometer representative.



RADIOMETER
COPENHAGEN 

Denmark
Radiometer Danmark
Åkandevej 21
DK-2700 Brønshøj
Tel: +45 38 27 28 29
Fax: +45 38 27 27 12
www.radiometer.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
Åbäcksgatan 6, 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
FI-20520 TURKU
Puh.: +358 201 226 600
Fax: +358 201 226 601
www.triolab.fi

RefVal 4.0

Tips om ett användbart program för beräkning av referensintervall

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

E-post: anders.larsson@akademiska.se

Beräkning av referensintervall är ett återkommande arbete för alla oss som arbetar på laboratorier. När man har analyserat sina prover och börjar titta på resultaten så uppstår i regel frågan om materialet är normalfördelat eller inte och vilken metod man skall använda för att beräkna referensintervallen. Är det tillräckligt många prover för att använda sig av icke-parametriska beräkningareller kan vi använda oss av beräkningar som bygger på att materialet är normalfördelat. Jag misstänker att många laboratorier i likhet med oss inte har några

exakta gränser för hur "normalfördelat" ett referensmaterial skall vara för att kallas normalfördelat. Ett sätt att komma runt detta är att använda ett dataprogram för beräkning av referensintervallen som även gör bedömningen av fördelningen inom materialet.

Jag har under de senaste åren använt mig av RefVal (senaste versionen är RefVal 4.11 som är Windowsbaserad) för beräkning av referensintervall. Det är ett program som utvecklats av Helge Erik Solberg och som bland annat använts



Foto: Henrik Alfthan

för beräkningar av referensintervall för en del av analyserna i NORIP materialet (<http://www.furst.no/norip/reports/elektro/electroreport.html>). Beräkningarna i programmet sker i överensstämmelse med IFCCs kriterier för beräkning av referensintervall.

Programmet är enkelt att arbeta med. Ofta har vi våra resultat i ett Excel dokument. Man kan utgå från en Excel kolumn som man sparar ned som en .txt fil som RefVal sedan kan bearbeta. Enda nackdelen verkar vara att jag måste se till att det inte finns tomma rader i .txt filen för då får jag felmeddelanden, men det är löst i den senaste versionen av RefVal. Programmet gör sedan transformeringar för att åstadkomma en normalfördelat distribution (för den parametriska beräkningen av referensintervall) av referensintervallet, kontrollerar om fördelningen uppfyller kraven på en normalfördelat distribution och beräknar referensintervall med konfidensintervall (konfidensintervallet kan man lätt bestämma själv men jag använder förinställningen på 90%). Programmet beräknar normalt referensintervallet med tre olika metoder: parametrisk beräkning, icke-parametrisk beräkning och bootstrap beräkning. Det krävs >119 individer om man använder sig av traditionellt ickeparametriskt test, men den ickeparametriska bootstrap beräkningen kan göras på färre individer. Man får också en redovisning av hur programmet har transformerat värdena och plottar på transformerad och icke-transformerad fördelning. I programmet finns det en funktion för att eliminera outlayers om man så önskar.

Normalt använder jag mig av bootstrap beräkningarna (baserat på 500 beräkningar) för att beskriva referensintervallet då det skall vara den bästa av de tre metoderna, men i regel är det en god överensstämmelse mellan de olika beräkningsmodellerna. Genom att många av parametrarna i programmet är förinställda och anpassade för att just beräkna referensintervall så är programmet mycket mer lättarbetat än traditionella statistikprogram.

Det finns ej någon firma som säljer RefVal men det går att beställa programmet direkt från Helge Erik Solberg via nedanstående mailadress.

Helge Erik Solberg, e-mail: hecsolbe@online.no

Referencer

- Harris EK, Boyd JC. Statistical bases of reference values in laboratory medicine. New York: Marcel Dekker, 1995:23–39.
- International Federation of Clinical Chemistry. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:645–56.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. NCCLS Document C28-A (ISBN 1-56238-269-1). Villanova, PA: NCCLS, 1995;15:1–59.
- Shultz EK, Willard KE, Rich SS, Connelly DP, Critchfield GC. Improved reference interval estimation. Clin Chem 1985;31:1974–8.
- Solberg HE, Grasbeck R. Reference values. Adv Clin Chem 1989;27:1–79.
- Solberg HE. RefVal: a program implementing the recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry on the statistical treatment of reference values. Comput Methods Programs Biomed 1995;48:247–56.
- Solberg HE. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. Clin Chem Lab Med. 2004;42(7):710–4.
- Solberg HE, Lahti A. Detection of outliers in reference distributions: performance of Horn's algorithm. Clin Chem 2005;51:2326–2332.

Errata

Under omtalen af Kristoffer Hellsing-prisen 2006 i Klinisk Biokemi nr. 1, 2007 p. 30 har der desværre indsneget sig nogle fejl. Kristoffer Hellsing døde i marts 2000, ikke som anført i 2004. SEQLA-projektet som var forgængeren for EQUALIS indledtes i 1992. EQUALIS blev grundlagt i 1995. Tak til Gunnar Nordin for korrektionen.

Palle Wang

Oddvar Stokke, Tor-Arne Hagve (red.)

Klinisk biokjemi og fysiologi

Gyldendal Norsk Forlag AS, 2006

403 sidor, ISBN-13-978-82-05-35176-9

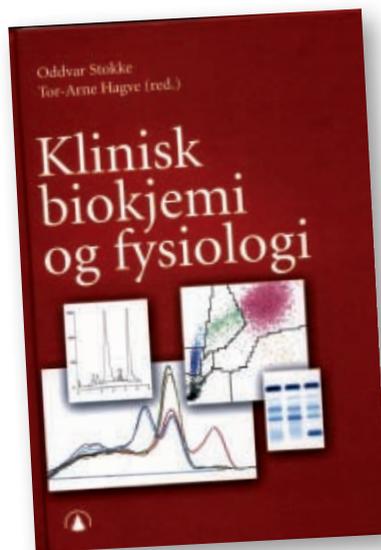


Klinisk biokjemi og fysiologi är en synnerligen välkommen ny version av en väletablerad och populär norsk lärobok för medicinstudenter. Den är tryckt i fyrfärg med god kvalitet i papper, tryck och inbindning. En speciell och imponerande förbättring är det lyckade arbetet med att ta fram nya välgjorda illustrationer

som förstärker förståelsen och kompletterar texten på ett utmärkt sätt. Boken innehåller även ett stort antal sjukhistorier som belyser kunskapsområden i klinisk kontext. Detta är speciellt viktigt, eftersom allt fler Universitet inför mer eller mindre inslag av case- eller problembaserad pedagogik.

En av de tydliga fördelarna med Klinisk biokjemi og fysiologi är att den har en tydlig målgrupp, nämligen medicinstudenter under utbildning. Med ett så tydligt mål i sikte, är det lättare att träffa rätt. En jämförbar Nordisk lärobok i Klinisk kemi är läroboken som bär CB Laurells namn och utvecklas under Peter Nilsson Ehles redaktörskap. Denna bok är mer omfattande och har sedan länge målsättningen att fungera både som lärobok och som uppslagsbok. Många uppskattar denna bredd och djup, men risken finns – som engelsmännen säger – att bli "jack of all trades, master of none".

Klinisk biokjemi og fysiologi har många författare. Kapitlen är ojämna och når mycket olika ämnesdjup. Det är bokens viktigaste svagheter. De



kunskaper som medicinstudenter har att förvärva är så omfattande att relativt ytlig minnesinriktad kunskap inte fungerar fullt ut. Grundlig förståelse av sammanhang rörande fysiologiska och patofysiologiska mekanismer etc., är avgörande för den djupförståelse som leder till genomgripande och livslång medicinsk kompetens. Grundlig förståelse förutsätter både översikt och ett tillräckligt ämnesdjup i de läromedel studenten använder. Vissa studenter föredrar att ha en huvudlärobok som inte är allt för omfattande för att kunna repetera under rimlig tid inför tentamen. Dessa kompletterar vanligen sin inläring med annan och mer omfattande litteratur under terminen. Andra föredrar mer omfattande grundlitteratur som kan användas under terminens olika skeden. Flera av kapitlen i Klinisk biokjemi og fysiologi har tillräckligt ämnesdjup, men andra förutsätter kompletterande inläring.

Norge har sedan länge etablerat en avundsvärd tradition av samarbete mellan de laboriemedicinskt inriktade specialiteterna. I andra länder, inklusive Sverige, har Klinisk fysiologi fått starkare anknytning till Bildmedicin/Radiologi än till Laboriemedicin. Boken Klinisk biokjemi og fysiologi visar tydligt att de kunskaper om fysiologi og patofysiologi som odlas inom Klinisk fysiologi (t ex. kapitlen om hjärta, cirkulation, njurar och lungor) berikar och fördjupar motsvarande kunskapsområden inom Klinisk kemi. Kapitel 19 om gastrointestinaltraktus har dock, i min uppfattning, en för stor slagsida mot klinik och

funktionella studier och saknar tillräcklig fördjupning i genomgången av vanliga Klinisk-kemiska analyser.

Läroboksbranschen genomgår sedan några år dramatiska förändringar som bl a visar sig i sammanslagning av mindre förlag till stora förlagskonglomerat. Utvecklingen tvingas fram bl a av förbättrad teknik för att framställa, trycka och sprida trycksaker, och av stark prispress på tryckkostnaderna från utvecklingsländer. Denna organisatoriska och tekniska utveckling gör att läroboksmarknaden lever under starkt konkurrenstryck. Det sker även en ännu viktigare utveckling avseende lärobokspedagogiken, speciellt avseende illustrationer och kopplingen mellan illustrationerna och själva texten. Ett speciellt tydligt exempel på detta är boken Medical Physiology av Boron & Boulpaep (Saunders, 0-7216-3256-4, år 2003), som i min uppfattning har skapat ett paradigmskifte i medicinsk läroboksutgivning genom sin oerhört fina vetenskapliga och grafiska kvalitet i illustrationerna, och den grundligt genomtänkta kopplingen mellan text och illustrationer. Dessutom har redaktörerna och författarna förmått att samarbeta – som det verkar – mycket prestigelöst och innovativt med texten, genom att huvudredaktörerna har skrivit om grundmanuskripten i flera omgångar i syfte att skapa ett flöde och enhetlighet i texten som annars inte är möjligt att uppnå i en bok skriven av många författare. Denna bok och andra som genom konkurrens tvingas följa i dess fotspår kommer att göra studenterna mycket stor tjänst.

Boron & Boulpaeps bok har ett stort ämnesdjup, men som lärare märker man att studenter som använder den som ensam lärobok riskerar att missa övergripande sammanhang och de stora praktiska vardagsperspektiven – att "knappt se skogen för träden". Boken Klinisk biokjemi og fysiologi lyckas speciellt väl med att göra enkla men didaktiskt slagkraftiga illustrationer och patientfall kopplade till texten. I fråga om motsvarande kunskapsnivåer, går boken i allmänhet inte lika djupt och är inte lika heltäckande som t ex Boron & Boulpaep. Å andra sidan ger boken Klinisk biokjemi og fysiologi vanligen en god ämnesöversikt, och det är inom de breda, översiktliga perspektiven den har sin mest betydande styrka.

Att skriva i allmänhet, och att skriva läroböcker i synnerhet är en mödosam och tidskrävande process

som kräver både god ämneskompetens, akademisk miljö och samarbete mellan många författare för att få ett gott slutresultat. Boken Klinisk biokjemi og fysiologi är ett kvitto på att den Norska professionella miljön för Klinisk kemi og Klinisk fysiologi besitter de nödvändiga kvaliteterna. De diagnostiska rekommendationerna i boken befinner sig också i mittfåran av en gemensam Nordisk praxis.

Boken Klinisk biokjemi og fysiologi rekommenderas för medicinstudenter i hela Skandinavien, som borde kunna tillgodogöra sig dess i allmänhet lättlästa Norska prosa. Även studenter inom andra biomedicinska kunskapsområden kommer att ha stor nytta av den.

Elvar Theodorsson

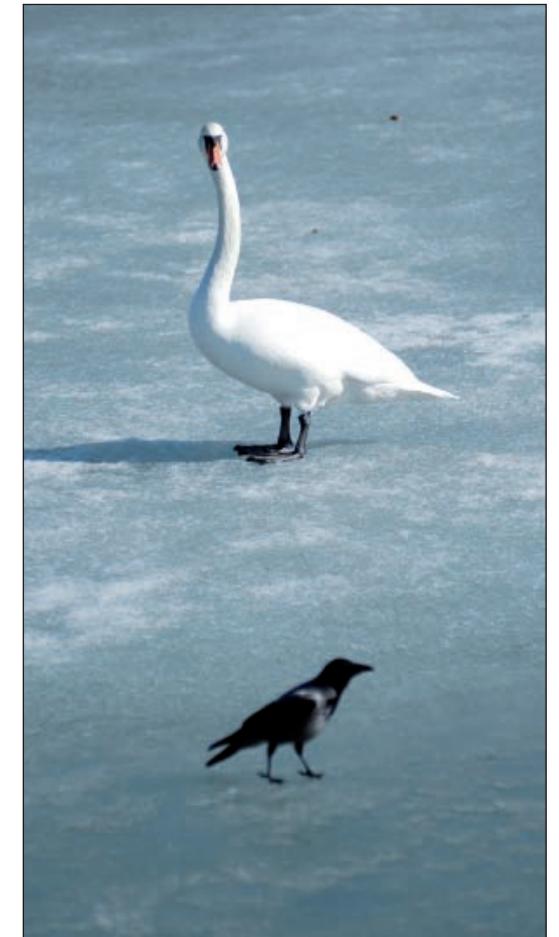


Foto: Henrik Alfthan

Precision Xtra Plus (G3c) glucose

Grete Monsen, SKUP (grete.monsen@noklus.no)

Summary of an evaluation organised by SKUP

Report SKUP/2006/49

The complete report, with comments from Abbott, is available at www.skup.nu



Background for the evaluation

The Precision-system from Abbott is designed for glucose self-measurements by diabetics. The Precision Xtra Plus (G3c) is the third generation test strip from Abbott with "True Measure Technology". In this evaluation the test strip was used together with the Precision Xceed meter. The G3c test strip was launched onto the Norwegian market in February 2007.

In order to give reimbursement for glucose test strips in Norway, The National Social Insurance Office instructs the companies to carry out an evaluation that includes a user-evaluation among diabetics. The results in the evaluation must meet the quality goals recommended in ISO 15197.

The user-evaluation of Precision Xtra Plus test strip (G3c) was organised by SKUP during the winter of 2005/2006. A supplementary user-evaluation was done during the summer of 2006.

The aim of the evaluation

The aim of the evaluation was to

- reflect the analytical quality under standardised and optimal conditions, performed by trained laboratory staff
- reflect the analytical quality by the users
- compare the analytical quality among diabetics with and without training
- compare the analytical quality among diabetics before and after three weeks of practise
- check the variation between three lots of test strips
- examine if hematocrit interferes with the measurements
- evaluate user-friendliness and the user-manual

Materials and methods

The evaluation of Precision Xtra plus test strip has been performed twice and includes a complete user-evaluation and a supplementary user-evaluation.

Precision Xtra Plus strips are calibrated to the

Yellow Springs Instruments (YSI), while the designated comparison method is a hexokinase based method. According to Abbott Diabetes Care (ADC) the YSI method is known to report lower plasma glucose results than hexokinase based methods. The difference is estimated to be between 4 and 8 %, or even 10 %.

In the first user-evaluation SKUP pointed out a negative bias between 8 and 18 % for Precision Xtra Plus compared to the comparison method. According to the initial response from ADC regarding the preliminary report, the three lots of test strips that were used in the evaluation were amongst the very first batches manufactured, and a drop in the accuracy had been observed in clinical studies as part of ADC's standard Post Market Surveillance Programme. The reported negative bias was reduced by a calibration adjustment applied in manufacturing all subsequent lots. Abbott wanted to have a supplementary user-evaluation performed with three lots of test strips with improved analytical quality.

Analytical quality goals

ISO 15197 recommend the following minimum acceptable accuracy requirement:

Ninety-five percent of the individual glucose results shall fall within $\pm 0,83$ mmol/L of the results of the comparison method at glucose concentrations $< 4,2$ mmol/L and within ± 20 % at glucose concentrations $\geq 4,2$ mmol/L.

This is a quality goal for measurements made by trained laboratory staff. Ideally, the same quality requirements should apply to measurements performed by the diabetics. Previous investigations under the direction of the NOKLUS-project "Diabetes-Self-measurements" showed that few of the self-monitoring glucose meters tested at the

(Fortsætter side 44)

VITROS®

Do More. For Life.



Dear Competitors -
sorry for stealing
all the attention

AGAIN

We know it's irritatingly visionary, but it is time to set new standards for consolidation - and that's exactly what we think we have done.

Did you miss the unveiling at the IFCC in Amsterdam?

Contact your local office, we will be more than happy to take you behind the curtain and show you the laboratory's future with our new Vitros Fusion Integrated System.

(Fortsat fra side 42)

time met the ISO-requirements. Subsequent SKUP-evaluations confirmed this. As a consequence, the results by the diabetics have been discussed towards a modified goal suggested by NOKLUS, with a total error of ± 25 %. This modified goal has wide, and not ideal, limits. The intention was to tighten up the modified requirements for the diabetics over time, as the meters would hopefully improve due to technological development. More recent evaluations performed by SKUP clearly show that the quality goals set by ISO 15197 now can be achieved also by the diabetics. But for the time being, the quality demands adjusted to the diabetics' self-measurements, still apply.

The evaluation model

77 diabetics took part in the first evaluation and 81 diabetics participated in the supplementary evaluation. In the first evaluation, 40 of the participants had two consultations (the "training group") and the rest had one consultation (the "mail group"). The diabetics in the training group were given a standardised instruction about the Precision-system before they did a finger prick and performed two measurements on the meter. The biomedical laboratory scientist also took samples from a finger capillary of the diabetics and measured twice with the system. In addition, two samples from a finger capillary were taken to a designated comparison method. The diabetics in the mail group received the Precision-system by mail and no training was given. Both groups of diabetics carried out a practice period of approximately three weeks at home, before they were called for a final consultation. The blood glucose sampling and measurement procedures at the first consultation were repeated, and in addition a sample for hematocrit was taken. Three different lots of test strips were used in the evaluation. All the participants finally answered questionnaires about the user-friendliness of Precision Xtra Plus/Precision Xceed and the user-manual of Precision Xceed.

For the supplementary evaluation 48 diabetics were recruited from the first user-evaluation and 33 diabetics were recruited through Sørlandet Hospital. The diabetics in the supplementary evaluation had only one consultation. The measuring procedure was similar to the procedure in the first user-evaluation.

Results

The results from the first user-evaluation are only presented in an attachment to the report.

The results from the supplementary user-evaluation:

- Under standardised and optimal measuring conditions, the repeatability CV of Precision Xtra Plus on Precision Xceed was approximately 6 %. The imprecision was a little higher for glucose concentrations < 7 mmol/L. When measured by the diabetics, the precision was acceptable with a CV of approximately 5 % for glucose concentrations > 7 mmol/L. As a whole the imprecision was not significantly higher than 5 %.
- The Precision Xtra Plus showed slightly higher glucose results than the comparison method. The positive bias was approximately 4 to 5 % for glucose values < 10 mmol/L. The bias is statistical significant, but the deviation from the comparison method is hardly of any importance. The negative bias that was pointed out in the first evaluation was more than compensated.
- Two of the three lots of test strips showed significantly higher values than the comparison method. The deviation was approximately 4 %.
- The quality goal set in the ISO 15197 was achieved under standardised and optimal measuring conditions as well as by the diabetics.
- Glucose measurements at Precision Xtra Plus test strips at Precision Xceed did not seem to be affected by hematocrit values between 35 and 49 %.
- The diabetics summarised the Precision-device as easy to use. The diabetics that had used the user manual were satisfied with the manual.

Conclusion

The imprecision of Precision Xtra Plus test strips at Precision Xceed under standardised and optimal measuring conditions and in use by the diabetics was just above 5 % as a whole. Glucose results at Precision Xtra Plus were approximately 4 to 5 % higher than at the comparison method for glucose values < 10 mmol/L. The quality goal set in the ISO-guide 15197 was achieved under standardised and optimal measuring conditions as well as by the diabetics. The glucose measurements did not seem to be affected by hematocrit-values between 35 and 49 %. The users found the Precision-device easy to use.

EliA™
Excellence in Autoimmunity

ImmunoCAP™
Is it allergy?



EliA™ on ImmunoCAP™ 250

Automation and quality both in allergy and autoimmunity testing

*State of the arts analytes
EliA™ CCP and EliA™ Celikey*

Phadia

Phadia AB
Marknadsbolag Sverige
Box 6460
SE-751 37 Uppsala

Phadia AS
Nydalsveien 33
Postboks 4814, Nydalen
NO-0422 Oslo

Phadia OY
Rajatorpantie 41 C
FIN-01640 Vantaa

Phadia Aps
Gydevang 33
DK-3450 Allerød

Disputats

HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications

Disputats

Overlæge, ph.d. Thomas Vauvert Faurschou Hviid,
Klinisk Biokemisk Afdeling, Roskilde Sygehus, Sygehus Øst, Region Sjælland
E-post: hviid@dadlnet.dk



Undersøgelserne, der ligger til grund for disputatsen, blev udført på de klinisk biokemiske afdelinger på H:S Rigshospitalet og H:S Hvidovre Hospital. Afhandlingen beskriver en række undersøgelser af Humant Leukocyt-Antigen (HLA) klasse Ib vævstypen, HLA-G, der specielt udtrykkes i placenta under graviditet. Trofoblastcellerne udtrykker ikke de meget polymorfe HLA klasse Ia vævstyper, men i stedet de stort set monomorfe HLA klasse Ib molekyler, HLA-E, -F og -G; derudover HLA-C. Formentlig på denne baggrund undgår trofoblastcellerne cellelyse som følge af Natural Killer (NK) celleaktivitet. Flere studier tyder på, at HLA-G har en immun-modulerende funktion.

I en del af afhandlingen klarlægges HLA-G-genets polymorfi. Specielt blev en polymorfi i den 3'-utranslaterede region af HLA-G-genet undersøgt, hvor 14 bp i exon 8 er deleteret hos nogle individer. Denne 14-bp-polymorfi fandtes associeret til forskelle i splejsning af HLA-G mRNA i trofoblastceller. Der fandtes et signifikant nedsat niveau i heterozygote trofoblastprøver af HLA-G mRNA for transkripter indeholdende de ekstra 14 bp i forhold til transkripter uden denne sekvens. Der fandtes også sammenhænge mellem såkaldt opløseligt HLA-G, 'soluble' HLA-G (sHLA-G) i serumprøver og +14/+14 bp HLA-G-genotypen.

Studier af lipopolysakkarid (LPS)-aktiverede peri-

ferre mononukleære celler (PBMC) understøttede, at IL-10 kan stimulere produktionen af sHLA-G. Der fandtes et signifikant højere IL-10-niveau i +14/+14 bp LPS-PBMC-kulturer.

En af de mest fremherskende teorier for udviklingen af præeklamsi omhandler immun-maladaptation mellem fosteret og den gravide kvinde. Abnorm HLA-G-ekspression i placenta fra præeklampsitilfælde er beskrevet i flere studier. En sammenhæng mellem HLA-G-genpolymorfi og præeklamsi blev undersøgt. Ved at undersøge familietriader (moder, fader, barn) i et case-control-studie fandtes det, at der ved primipara med svær præeklamsi var en signifikant overrepræsentation hos barnet/fosteret af +14/+14 bp HLA-G-genotypen.

I et delstudie blev der fundet en øget forekomst af +14/+14 bp HLA-G-genotypen hos kvinder med abortus habitualis i forhold til kvinder med normal fertilitet. Samme tendens fandtes i et pilotstudie, hvor kvinder med ≥ 3 mislykkede in vitro fertilisations (IVF)-forsøg havde en øget frekvens af denne genotype i forhold til kvinder, der var blevet gravide med tvillinger ved første IVF-behandling.

Kliniske perspektiver er brugen af HLA-G som en biokemisk markør ved IVF-behandling. Flere studier viser en korrelation mellem detektion af sHLA-G i cellekulturmediet, som præimplantationsembryonet dyrkes i, og succesraten ved IVF. Yderligere studier vil afklare om sHLA-G kan være en nyttig markør for visse graviditetskomplikationer og for prognosen ved visse organtransplantationer.

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: palle.wang@vgs.region
syddanmark.dk

Danmark

Overlæge Ulrik Gerdes
Klinisk Biokemisk Laboratorium
Århus Universitetshospital, Risskov
Skovagervej 2
DK-8240 Risskov
Telefon: +45 7789 3521
E-post: ulrik.gerdes@dadlnet.dk

Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentral-
sjukhus, HUSLAB
Kvinnokliniken
Haartmansgatan 2
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
Telefax: +358 9 471 74806
E-post: henrik.alfthan@hus.fi

Finland

NFKK: Medicinsk direktør
Jarkko Ihalainen
Oy Medix Laboratorier Ab
Knäktbrogränden 1
FIN-02630 Esbo
Telefon: +358 9 5256259
Telefax: +358 9 5256255
E-post: jarkko.ihalainen@medix.fi

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

Sverige

Professor Anders Larsson
Avdelningen för klinisk kemi
Akademiska sjukhuset
S-751 85 Uppsala
Telefon: +46 18 6114271
Telefax: +46 18 552562
E-post: anders.larsson@akademiska.se

Island

Överläkare Ingunn Torsteinsdóttir
Department of Clinical
Biochemistry Landspítali - University
Hospital Hringbraut
IS-101 Reykjavik
Telefon: +354 543 5033
Telefax: +354 543 5539
E-post: ingunnth@landspitali.is

Sverige

Docent Per Simonsson
Klinisk kemi
Universitetssjukhuset MAS
5205 02 Malmö
Telefon: +46 4033 1459
E-post: per.simonsson@med.lu.se

Til manuskriptforfattere

Bidrag til Klinisk Biokemi i Norden sendes i 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.

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 Linda Hilsted (København), Holger Jon Møller (Århus), Päivi Laitinen (Oulu), Jarkko Ihalainen (Helsinki), Isleifur Olafsson (Reykjavik), Ingunn Thorsteinsdóttir (Reykjavik), Bjørn Bolann (Bergen), Kristian Bjerve (Trondheim), Per Simonsson (Malmö), Hans Wallinder (Stockholm).
Ordførende: Jarkko Ihalainen. Sekretærer: Pamela Edgren (Helsinki).



From innovations to insights,
Siemens now gives you the
whole picture.

Proven Outcomes to Redefine Healthcare.

Introducing Siemens Medical Solutions Diagnostics. Combining the strengths of **Diagnostic Products Corporation** and **Bayer Diagnostics**, along with a comprehensive portfolio of industry-leading imaging and IT products, Siemens Medical Solutions becomes the world's first full-service diagnostic company. Now we can provide more customized and innovative solutions for your diagnostic needs. Together, we're taking you closer than ever to personalized healthcare. In a way that only Siemens can.

www.siemens.com/diagnostics

SIEMENS
medical