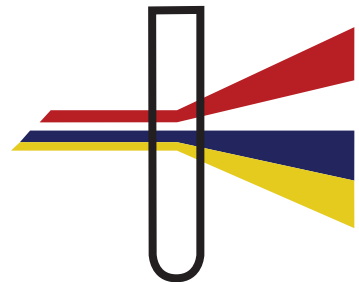


Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 2, vol. 20, 2008

"Behövs verkligen ytterligare en tidskrift? Jag anser det"	4
<i>Palle Wang</i>	
Nytt från NFKK.	6
<i>Jakko Ihalainen</i>	
Referanseintervaller – en praktisk veiledning.	8
<i>Johan Bjerner, Elvar Theodorsson, Ragnhild Wergeland og Lars Mørkrid</i>	
The Report from "The Arctic Experience" How to Write a Scientific Article in Four Days	16
<i>Jens-Jacob Lauterlein, Jonna Pelanti and Mie Hessellund Samson</i>	
Rapport - IUPAC:s 41:a kongress.	24
<i>Gunnar Nordin, Ivan Bruunshuus, René Dybkær, Jarkko Ihalainen, Ulla Magdal och Henrik Olesen</i>	
Den vandrande vetenskapsmannen	26
<i>Per Simonsson</i>	
Kort rapport från SC-C-NPU mötet 2008.	28
<i>Gunnar Nordin</i>	
Nordfond: Ansökningsfrist 1. September 2008	30
<i>NFKK</i>	
ProCNP – ny markør for knoglevækst	32
<i>Søren Junge Nielsen</i>	
SKUP: Ascenzia Breeze2 Glucose Freestyle <i>Lite</i> Glucose	38
<i>Grete Monsen</i>	
IFCC News.	40
<i>Päivi Laitinen</i>	

Forsidebilledet: Kristoffer Hellsing-prisen 2007 går til Tor-Arne Hagve, og består af "Gavflaben", en skulptur af den danske kunstner Steffan Herrik.

Life is about making decisions ...



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.

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 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.

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

"Behövs verkligen ytterligare en tidskrift? Jag anser det ..."



...och tänker förklara varför.

Sådan skrev Kristoffer Hellsing i det første nummer af *Klinisk Kemi i Norden*, som kom i december 1989.

Kristoffer Hellsing grundlagde bladet og var en idérig og inspirerende hovedredaktør frem til sin død i 2000.

Vi mindes hvert år Kristoffer Hellsing med uddeelingen af den pris, der har fået hans navn. I 2008 går den til Tor-Arne Hagve for hans gennemgang af vores andel i hæmatologiens historie i no. 2, 2007: *Fra mikroskop til flowcelle*. Prisen består af et kunstværk, som kan ses på dette blads forside.

Nu, hvor *Klinisk Biokemi i Norden* er i sin 20. årgang, må vi konstatere, at Kristoffer Hellsing havde ret i sit udsagn fra 1989. *Klinisk Biokemi i Norden* lever og har det godt og vil for fremtiden bo i Malmø, når Per Simonsson overtager posten som hovedredaktør. Per er en blændende skribent og et musiksk menneske, levende interesseret i vort fag – og i meget andet.

Ny dansk redaktør bliver overlæge Linda Hilsted, *Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet*, der kommer med stor erfaring og et godt nordisk netværk fra snart fire år som formand for *Dansk Selskab for Klinisk Biokemi*.

Per Simonsson var initiativtager til de to fine "Helenekurser", hvor yngre under uddannelse i specialiet er blevet undervist i – og underviste hinanden – i eksternt og intern kommunikation og drøftede den kliniske biokemikers professionelle rolle.

Årets tema d. 28. – 31. august er specialiets fremtid og visioner, som drøftes i flere korte sessioner og arbejdsgrupper. Der bliver også mulighed for at sætte sejl og stryge dem igen, prøve sine evner til at holde ret kurs (væsentligt for en leder). Der er stadig pladser – meld jer til! Mattias Aldrimer tager mod

tilmeldinger på mattias.aldrimer@ltdalarne.se. Yngre biokemikere, speciallæger og nyudnævnte overlæger er også velkomne.

På sidste "Helenekursus" dukkede et gammelt spøgelse op i samtalen – identiteten. Hvad er en klinisk biokemiker egentligt? Samme diskussion foregik også for 35 år siden, da jeg fik min første ansættelse i klinisk kemi.

Grunden til denne diskussion om identitet er måske, at det er komplekst at definere en klinisk biokemikers kompetenceområde. For vi har først og fremmest en klinisk funktion, hvor vi skal være bredt orienteret om de kliniske specialers diagnostik og behandlingskontrol og især i de muligheder, der ligger for at forbedre den gennem nye videnskabelige landvindinger.

Klinisk biokemi er et forskningstungt speciale og vores træning som forskere er central for vores arbejde. Vi skal også støtte de kliniske kollegers forskning på alle niveauer – lige fra en aftale om at udføre en række analyser til en integreret deltagelse i et projekt fra hypotesegenerering, projektbeskrivelse, udførelse, resultatvurdering til publikation. Vi har her ofte en pædagogisk funktion, som må udøves med en vis takt.

Vi skal uddanne nye speciallæger og vi ender næsten alle sammen som ledere af en stor og kompleks afdeling, en opgave som vi kun i begrænset omfang er uddannet til.

Så identiteten er sammensat – klinisk vidensperson, forsker, vejleder/pædagog og leder.

Henrik Nordbrandts digt fra samlingen "Håndens skælven i november" (Brøndums forlag, 1986) beskriver godt livet som forsker - og som klinisk biokemiker.

*Bosæt dig aldrig mellem bjergene og havet
Men løb frem og tilbage mellem dem hver dag
Du vil alligevel savne det ene sted på det andet
Og således hver gang undgå døden på halvvejen*

Palle Wang



How to improve
workflow efficiency?

Siemens Healthcare Diagnostics powers up your lab with a comprehensive portfolio of hemostasis products.

Our wide range of hemostasis analyzers and assays is perfectly aligned to improve operational efficiency in the laboratory. Our coagulation systems **BCS XP**, **CA-7000**, **CA-1500** and the **CA-500** series all meet the ongoing demand of everyday laboratory work and ensure the accuracy of the defined parameters with regard to the clinical significance.

www.siemens.com/diagnostics

Siemens Healthcare Diagnostics

Answers for life.

SIEMENS

Nytt från NFKK

Jarkko Ihalainen



When this article reaches readers Nordic Congress of Clinical Chemistry in Helsinki is over. I do not know if I will have survived the crescendo and final of the long and heavy symphony of organising this meeting but I certainly do not regret. Many thanks to all colleagues near and far away who came and made the congress!

The official list of thanks will be long and I can't estimate it in *toto*. However, I do know that without the help of some key persons during the last months the congress would not have taken place. Thank You Tuula Metso, Gunnel Sievers, Henrik Alftan and of course Ulf-Håkan Stenman!

Organising a congress with a turnover of several hundreds of thousands euros and collecting hundreds of experts from all over the world is a very demanding hobby. Normally the main responsibility is carried out by busy professionals having other full time affiliations and limited previous experience. Professional congress organisers provide essential help but they do not work without detailed contracts and direction.

We have received a lot of information from previous organisers in Malmö and Copenhagen and I want to thank them for this. Despite this experience sharing I think that NFKK could provide a more formal "organiser's package" to support the country taking the torch for the next congress. We will discuss this suggestion in the NFKK board.

Besides being a meeting point of Nordic professionals, our biannual congress also summarises the state of the projects of NFKK. At this point these summaries are still to be heard but we have very exciting titles in the congress programme. An announcement for Nordford support to new projects is published in this issue of KBN. Let's keep the caravan going and set goals for the next Nordic Congress in Oslo 2010!!

NFKK håller sitt styrelsemöte i Helsingfors just innan kongressen börjar och vi kommer att hålla ett annat hösten 2008. Vi har fått två nya kolleger till gruppen. Jag välkomnar varmt Tuula Metso som blir Finlands nationella representant samt Johan Bjerner som ansluter sig till styrelsen i egenskap av ny ordförande för Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi. Jag tackar de avgående Päivi Laitinen och Kristian Bjerve för deras stora insats för vårt nordiska samarbete.

Just före kongressen fick vi inom NFKK veta att vår nyligen avlidna och saknade emerituskollega Lorentz Eldjarn med hustru har i sina testament lämnat en mycket märkbar summa pengar till NFKK i syfte att främja nordisk publikation i SJCLI. Vi återkommer till Lorentz Eldjarn och priset i KBN i framtida nummer. Naturligtvis är Lorentz och Torunn Eldjarn att tacka för stödet till nordisk vetenskap! Vi på NFKK är nu förpliktigade att göra vårt bästa för att använda de här resurserna så effektivt som möjligt.



Foto: Henrik Alftan. Island.

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



Referanseintervaller – en praktisk veiledning

Johan Bjerner^a, Elvar Theodorsson^b, Ragnhild Wergeland^a og Lars Mørkrid^a

a) Avdeling for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet, Oslo

b) Avdeling för klinisk kemi, Institutionen för klinisk och experimentell medicin,
Linköpings Universitet, Linköping

E-post: johan.bjerner@radiumhospitalet.no

Denne artikkelen vil gi en kortfattet beskrivelse av referanseintervaller på godt norsk og uten bruk av vanskelige formler. Den interesserte finner videre lesning i Tietz [1].

Generelle forutsetninger

For hver analyse må vi etablere referanseintervall og kjenne den biologiske variasjonen:

Referansegrenser. Om en analyse kun skal brukes til diagnostikk av én sykdomstilstand kan kanskje en beslutningsgrense basert kun på måleresultater ved sykdomstilstanden være motivert, for eksempel en beslutningsgrense for troponin T basert på konsentrasjoner ved hjerteinfarkt. Men troponin T kan øke i en rekke situasjoner. Skal analysen brukes til diagnostikk av flere sykdomstilstander, må vi vite hvilke verdier vi generelt kan forvente hos friske individer. Referansegrenser er også en kortfattet beskrivelse av våre analysesvar, som gjør

det mulig å få en enkel oppfatning om hvordan et svar fra et laboratorium skal sammenliknes med et svar fra et annet laboratorium.

Biologisk variasjon. Forandringer i målte konsentrasjoner hos en pasient over tid kan først tolkes når vi vet hvordan målte konsentrasjoner varierer over tid hos normalindivider (intraindividuell biologisk variasjon – ikke omhandlet her). Slik biologisk variasjon er kompleks, den varierer med tiden mellom observasjonene, er større i kantene av populasjonen og er ofte forskjellig mellom friske og syke, kanskje også unge og gamle. Hentes biologisk variasjon fra litteraturen, er forsøksoppsettet kritisk – ble det brukt kun repeterte morgenprøver, eller ble også døgnvariasjonen inkludert?

For å gjøre kommunikasjonen standardisert, brukes tosidige referanseintervaller, hvor den nedre grensen er 2,5-persentilen og den øvre grensen 97,5-persentilen. Ensidige grenser er egnet for markører hvor patologiske verdier kun forekommer på en side av fordelingen. Teoretisk kan en her bruke en 95-persentil (denne varianten brukes ofte i forskningsartikler). I rutineanalyser anbefales dog 97,5-persentilen også i disse tilfellene. Noen har argumentert for 99-persentiler, hvilket resulterer i færre falske positive prøvesvar. Usikkerheten i referansegrensen øker dog med avstanden fra medianen på grunn av færre måleverdier, og usikkerheten i 99-persentilen er derfor betydelig større enn for 97,5-persentilen [2]. En annen faktor som taler mot bruk av 99-persentiler er at referanseintervaller påvirkes av analytisk bias og analytisk upresisjon. Analytisk bias vil påvirke alle persentiler likt, men analytisk presisjon vil påvirke persentilene mer i halene av fordelingen, slik at en



99-persentil vil være mer avhengig av analytisk upresisjon enn en 97,5-persentil.

Bruksområdet for analysen er viktig:

- Komponent A skal brukes for oppfølging av hjertesvikt, en ikke uvanlig tilstand hos individer over 70 år.
- Komponent B skal brukes som en markør for risikosvangerskap.

For Komponent A må vi vite hva som er normale verdier for individer over 70 år og for Komponent B vite hva som er normalt for kvinner med normale graviditeter. Vårt planlagte referanseintervallstudium må dekke disse relevante populasjonene. Mangelen på slike studier er heller regelen enn unntaket.

Justere for kovariater

Referansegrenser er ofte avhengige av egenskaper hos de studerte individene (kovariater)

- Kontinuerlige kovariater : Alder, BMI (lengdejustert kroppsmasse).
- Kategoriske kovariater (av typen ja/nei eller kvinne/mann): Kjønn, menopause, røyking, alkoholforbruk.
- Andre kovariater kan ha et syklisk forløp, f.eks menstruasjonsyklus eller tid på døgnet for prøvetaking.

Dersom det finnes kategoriske kovariater av betydning, bør en splitte referansegrensene [3] – f.eks separate referansegrenser for thyreoidea-stimulerende hormon i serum for menn og kvinner. Dersom kovariatene er kontinuerlige, er det teoretisk riktig å lage en sammenhengskurve mellom komponenten og denne kovariatene [4]. Et eksempel på en sterk aldersavhengighet ses for mange komponenter hos barn [5]. De fleste brukere foretrekker dog faste grenser og velger derfor å splitte referansegrensene også for kontinuerlige kovariater, f.eks separate referansegrenser for serum-gamma-GT for kvinner under 40 år og over 40 år. Referansegrensene blir da trappelformede. Noen ganger lages disse sprangene så store at de virker meningsløse for klinikerne.

Sykliske forløp som menstruasjonsyklus kan studeres på to måter. Enten brukes mange individer fordelt over forskjellige faser av menstruasjonsyklus, eller få individer, hvor hvert individ bidrar med

repeterte prøver, spredt over menstruasjonsyklus. Repeterte prøver anbefales hvis en ikke har tilgang til en stor populasjonsstudie.

Hvis det ikke finnes tilgjengelige referansegrenser, dersom en analyse for første gang skal settes ut i rutinebruk, eller referanseintervaller fra litteraturen åpenbart ikke kan brukes til den aktuelle metoden eller populasjonen, må en lage referanseintervaller selv. En trenger da:

- Tilstrekkelig antall forsøkspersoner som dekker det tiltenkte analyseområdet med et riktig spektrum av kovariater. Det har tidligere vært anbefalt minst 121 personer i en homogen gruppe [6].
- Kriterier for å utelukke personer fra studiet. Det kan være kriterier som meget høyt alkoholinntak, tidligere malign sykdom, inntak av enkelte medikamenter, jernstatus eller blodsukker. Andre faktorer skal kanskje ikke føre til utelukkelse fra studiet, men de bør kanskje kontrolleres, slik at vi i vår studiegruppe får en fordeling som er representativ for befolkningen. Dette kan være p-pillebruk, bruk av østrogener etter menopause, røyking eller overvekt. Å velge ut forsøkspersoner på grunnlag av faktorer/kovariater kalles stratifisering.
- For Komponent C vet vi at premenopausale kvinner, postmenopausale kvinner og menn alle viser forskjellige nivåer. Vi trenger her tre grupper med ca 121 personer i hver gruppe. (Hvis hver gruppe har formlige fordelinger, kan dog matematiske modeller redusere totalantallet betraktelig.)
- Størrelsen på utvalget er også avhengig av om tilsvarende forsøk er gjort tidligere. Det kan finnes overraskelser, som f.eks en liten gruppe i populasjonen med avvikende verdier. Om 5% av en frisk populasjon er bærere av en mutasjon som gir 40% høyere konsentrasjoner av Komponent A, tilhører ca 3 til 9 av 121 undersøkte individer i ditt studium denne gruppen. Er dette nok observasjoner for å identifisere en slik gruppe, eller må det til flere observasjoner? For Komponent D hvor det tidligere er gjort flere store populasjonsstudier som har vist en veldefinert fordeling uten heterogene grupper, kan antallet observasjoner reduseres.
- For enkelte biokjemiske variabler som thyroideahormoner, blodsukker, blodlipider, rheumatoid faktor og ferritin, har mange i befolkningen måleverdier som er forenlig med sykdom eller forhøyet

(Fortsætter side 10)

(Fortsat fra side 9)

sykdomsrisiko. En må enten lage referanseintervaller for hele befolkningen som viser intervallene slik de faktisk er, eller en må innføre en arbitrær grense for "syke" individer, en terskelgrense/beslutningsgrense.

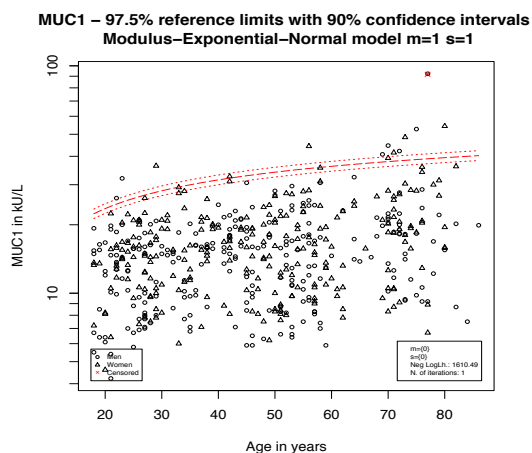
- Før vi legger i vei må vi tenke oss godt om! Har vi kapasitet og penger til dette?

Viktige preanalytiske og analytiske forutsetninger

Analysen må være godt innkjørt når en skal lage referanseintervaller. En må ha meget god kontroll over bias (systematiske forskjeller) og ha dokumentasjon over hvordan analysen ligger i forhold til eksterne kvalitetskontroller og internasjonale referansesmaterialer. Hvilke metoder og referansegrenser bruker mine nabolaboratorier? Fortløpende kontroll over bias i analysen er også viktig etter at referanseintervallene er tatt i bruk. Arbeidet blir ellers fort bortkastet allerede etter neste kalibratorskifte. Et laboratorium kan ha brukt store ressurser på en populasjonsstudie i 2004, men aner i dag ikke hvordan rutineanalysen ligger i forhold til referansestudiet.

Analysepresisjonen påvirker også bredden av referanseintervallene, men er ikke vanligvis like kritisk som bias.

Alle prøver bør lagres godt etter studiet, gjerne i -70°C. Hvis prøvene er stabile under lagring, kan tidligere innsamlede prøver brukes til kontroll av bias etter et kalibratorskifte.



Rekruttere forsøkspersoner

Finnes det etiske regler eller annet lovverk som regulerer slike forsøk? Rekruttering av forsøkspersoner/referansepersoner krever ettertanke og planlegging.

- Friske og relevante forsøkspersoner (360 stk for Komponent C, med jevn aldersfordeling) lar seg vanskelig rekruttere blant medisinstudenter. Det beste er forsøkspersoner rekruttert fra bedriftsleger, trimsentre m.m. A benytte blodgivere er praktisk, men ikke optimalt. En biobank, eller prøver samlet inn til andre formål er også et realistisk alternativ til nye prøver.
- Relevante data, som røyking, BMI, alkohol, etnisitet, medisiner og sykdommer m.m. skal samles inn fra forsøkspersonene. Spørsmålene må være detaljerte, fordi tilstander som å være født med kun et fungerende nyre ikke oppleves som sykdom, heller ikke alltid behandling for høyt serumkolesterol.
- Systematiske forskjeller kan forekomme mellom prøver/pasienter i referanseintervallstudiet og prøver/pasienter ved rutinebruk av analysen:
 - Blodgivere er vanligvis ikke-fastende, rutineprøver er tatt fastende
 - Blodgivere har lavere BMI enn normalbefolkningen og røyker mindre.
 - Prøver fra referansepopulasjonen er fryst/tint før analyse, men rutineanalysen bruker ferske prøver?
 - P-piller?
 - Røyking eller alkoholforbruk?
- En forutsetning for senere statistisk analyse er at "alle observasjoner skal ha lik innflytelse/vekt". Er det noen av forsøkspersonene som stikker ut, f.eks ved meget høyt alkoholforbruk kombinert med røyking og høy BMI slik at du allerede på forhånd kan forvente et avvikende resultat fra individet? Er det grupper i befolkningen som ikke er representert eller underrepresentert, slik at observasjonene i materialet faktisk vil ha forskjellig vekt?

Analysing av måledataene

Dokumenter analysen nøye (reagenslot, interne kontroller med lotnummer, eksterne kvalitetskontroll)! Dokumentasjonen er grunnlaget for hvor lenge referanseintervallene er gyldige for ditt laboratorium og hvorvidt de kan brukes i andre laboratorier. Det finnes regler for hvor mye bias og hvor store endringer i analysens presisjon en senere kan tillate i analysen før referanseintervallene blir ugyldige [7].

Hvis studiet har krevd en betydelig arbeidsinnsats, bør andre få glede av dette, for eksempel i form av en publikasjon eller poster. Andre må da kunne sjekke data og konklusjoner fra studiet mot sin egen analyse. Kommersielt tilgjengelige kontroller eller liknende materialer bør derfor inkluderes i studiet, og sporbarhet mot referansestandarder må finnes for både metoden med kalibratorer og mot interne kvalitetskontroller hvis mulig.

Første del av dataanalysen er en grov undersøkelse av rådata fra studiepopulasjonen. Har alkoholfor-

bruk, røyking og kroppsmasse betydning? Egnede statistiske verktøy må brukes, for eksempel logistisk regresjon, hvilket forutsetter en dedikert statistisk programpakke.

Er antallet observasjoner tilstrekkelig stort? Antallet går ikke å tallfeste, selv om 121 observasjoner ofte er nevnt som det minste antallet individer for å kunne beregne referansegrenser med 90% konfidensintervaller med ikke-parametriske metoder. Antallet er dog også avhengig av hvorvidt overraskelser kan utelukkes (se over) og også av fordelingen av målere-

(Fortsætter side 12)

Illustrasjonseksempel på parametrisk metode

Transformasjon til normalfordeling. Vi begynner med å fjerne slengere, fordi de vil påvirke alle senere beregninger. Det ble her fjernet en slenger, merket med rødt kryss i plottet (Illustrasjon 2). Både gjennomsnitt og standardavvik for MUC1 er avhengig av en kovariat (alder) og fordelingen er heller ikke normalfordelt. Innflytelsen av kovariatet på gjennomsnitt (μ) og standardavvik (σ) korrigeres først. Deretter transformeres det alderskorrigerede resultatet x i en to-trinns transformasjon til et normalfordelt resultat z med gjennomsnitt 0 og standardavvik 1.

$$\mu = -4,61 + 4,31 \times \ln(\text{Alder})$$

$$\sigma = -2,14 + 3,82 \times \ln(\text{Alder})$$

$$Z_i = \frac{(e^{-0,67x_i} - 1) / -0,67}{(e^{-0,67x_i} - 1) / -0,67} \left[\frac{((e^{-0,67x_i} - 1) / -0,67 + 1) - 1}{2,50} \right]$$

For MUC1 ser vi til venstre alder, deretter de opprinnelige, uttransformerte verdiene, og til høyre verdiene etter transformasjon til normalfordeling:

64	17.3	0.142
44	21.3	0.842
56	13.1	-0.243
39	15.7	0.236
51	7.6	-1.540
52	16.9	0.205
45	8.4	-1.162
52	14.7	-0.018
18	6.7	-1.070
27	14.6	0.351
44	21.1	0.818
42	17.1	0.358
64	25.3	0.986
37	20.6	0.9112
28	9.6	-0.463
27	8.2	-0.839
46	8.3	-1.211
18	19.3	1.606

Etter transformasjonen lager vi et normalfordelingsplott (Illustrasjon 1), for å sjekke at transformasjonen er vellykket. Siden vi nå skal beregne referansegrenser tilsvarende 97,5% persentilen, bør plottet være rettlinjet ut til 2 standardavvik. Plottet er tilnærmet rettlinjet og transformasjonen derfor gyldig. Vi beregner nå referansegrenser og transformerer deretter disse tilbake til opprinnelig måleskala. Til sist lager vi et plott (Illustrasjon 2) over øvre referansegrense med konfidensintervaller (beregning av konfidensintervaller er forholdsvis komplisert og utelatt med vilje).

(Fortsat fra side 11)

sultatene. Hvis resultatene ikke påvirkes av kovariater som alder, BMI m.m. og viser en pen normalfordeling, trenger en få observasjoner. Dersom det finnes kovariater som påvirker resultatet og/eller dersom fordelingen er skjev trenger en flere observasjoner.

Kombinasjoner av kovariater er vanskelige og kan kreve kontakt med statistiker. Hvis gamma-GT øker både ved økende BMI og ved økende alkoholforbruk, vil effekten bli addert, forsterket eller dempet hvis begge stiger samtidig? (Høyst relevant i nordiske land med stadig økende BMI og alkoholforbruk...)

Etter grovbearbeidelse av måleresultatene følger beregninger av referansegrensene. Valget er mellom en trappefunksjon (som ikke kompenserer for kontinuerlige kovariater) eller en jevn kurve (som kompenserer for kontinuerlige kovariater). For begge tilfellene finnes flere metoder, som kan inndeles i parametriske og ikke-parametriske metoder.

Parametriske metoder krever at måleresultatene er normalfordelte eller kan bli det etter transformasjon. En enkel "transformasjon" er å ta logaritmen av resultatet. For mange komponenter, særlig der måleresultatene varierer over flere dekaner, er logaritmene ofte mer normalfordelt enn det "uttransformerte" resultatet. Dessverre gir sjelden en enklere transformasjon tilstrekkelig normalfordelte resultater, og da trengs en eksponentialtransformasjon eller annen kompleks transformasjon. Komplekse transformasjoner finnes tilgjengelige i en del programpakker som RefVal.

Fremgangsmåten ved bruk av en parametriske metode (som bruker normalfordelingen) blir slik:

- 1.) Fjerne slengere. Her bør en forholde seg til en test, for eksempel Tukeys' test [8].
- 2.) Transformere resultatene til en normalfordeling.
- 3.) Bruk en normalfordelingstest (for eksempel Anderson-Darlings test) for å sjekke at den transformerte fordelingen er statistisk normalfordelt. I tillegg er et normalfordelingsplott (ofte kalt Z-score plot eller QQ-plot i programpakken) viktig for å sjekke i hvilken grad og i hvilke områder transformasjonen er gyldig. De fleste transformasjoner gir best normaltilnærming rundt medianen. Til beregninger av øvre referanseintervaller må transformasjonen også gi linearitet mot en teoretisk normalfordeling ut til 97,5-persentilen.
- 4.) Beregn referanseintervallet med konfidensintervaller for den transformerte fordelingen.

- 5.) Tilbaketransformer referanseintervallene og konfidensintervallene.
- 6.) Lag et plot over resultatene mot den viktigste kovariaten med referanseintervaller og angi slengere. Ser referansegrensene fornuftige ut? Er det tynt med observasjoner noe sted? Er konfidensintervallene fornuftige? Hvor mange observasjoner har jeg egentlig utenfor referanseintervallene og hvor mange observasjoner ligger i konfidensintervallet? Var det riktig å fjerne slengene?

Ikke-parametriske metoder krever ingen kjent fordeling av måleverdiene

- Metodene krever flere observasjoner enn tilsvarende parametriske metoder, men ikke-parametriske metoder er alltid å foretrekke når en først har et stort antall observasjoner, som ved store populasjonsundersøkelser (HUNT eller Tromsøundersøkelsen).
- Metodene baseres ikke på kjente fordelinger, og er derfor mindre følsomme for slengere og avvik fra normalfordeling enn parametriske metoder. Metodene kan derfor også brukes for analyser som i stor utstrekning påvirkes av kun et eller to gener hos individene (et eksempel er CA19.9). Husk at et gen vanligvis gir tre kombinasjoner (AA, Aa og aa) og to gener ni kombinasjoner. Er det flere enn to gener involvert blir resultatene ofte normalfordelt.
- Den enkleste metoden er å legge referansegrensen til 97.5-persentilen, men referansegrensen blir usikker ved få observasjoner. Et sikrere estimat kan en få ved å bruke mer avanserte metoder som bootstrap [9;10] eller Harrell and Davis estimator [11].

Verifisering av referanseintervaller

Kan vi bruke andres referansegrenser, hvis vi finner at vi ikke vil lage egne? Akkrediteringsstandarder krever at et referanseområde hentet fra litteratur eller produsent verifiseres for våre analyser.

Verifikasjon kan gjøres på to måter – fra egne driftsdata eller fra en egen, mindre undersøkelse.

Verifisering fra driftsdata

- Ta ut samtlige resultater fra en relevant tidsperiode. Unngå data fra tiden før nåværende metode ble innført! Med økende tidsperiode for observasjonene, jo mer vil bias i analysen ha variert under perioden. For de fleste analyser er mesteparten av resultatene

(Fortsætter side 14)

You can't do this on a microscope ...

... but you can do it on the **CellaVision® DM96**.

It automatically locates and pre-classifies blood cells in peripheral blood and body fluids—and it allows slides to be reviewed from any location on your network.



NEW

Body Fluids

Now body fluids can be analyzed on the CellaVision DM96 using a standard cytopspin preparation, simplifying one of your lab's most difficult procedures.

Peripheral Blood

Standardize blood film review and make more efficient use of experienced morphologists' time. Viewing pre-classified and sorted cells allows fast confirmation of the CBC analyzer's results.

More news

Digitize an entire slide or a desired sample area of interesting specimens within hematology, pathology and cytology. Save areas of interest, annotate and send over the network.

CELLAVISION



(Fortsat fra side 12)

ikke-patologiske og kan brukes på to måter for å finne referansegrenser:

- Den sentrale porsjonen av de samlede resultatene kan brukes for å finne referansegrenser. Metoden benevnes "Hoffmanns metode", selv om den er blitt modifisert etter hvert [12]. En kan også bruke en annen, mer robust estimator [13].
- Alternativt kan en bruke avansert rensing med data-maskin – d.v.s. luke vekk alt som lukter det minste unormalt ut fra kliniske opplysninger som diagnosekoder og fra relevante måleverdier av andre komponenter som blodsukker [14]. Selv om vi vil studere fordelingen av serum-natrium, utelukker vi alle med forhøyet blodsukker. Vi sitter etter rensingen igjen med en meget liten del av den opprinnelige populasjonen, men siden den opprinnelige populasjonen var så stor vil det fortsatt være tilstrekkelig mange igjen.
- Egne erfaringer tilsier følgende: Datakvaliteten er proporsjonal med antall observasjoner. Analyser i laboratoriet som utføres ofte har oftest høy analytisk presisjon og liten bias, og antallet "friske" individer er stort i forhold til antallet "syke". Analyser som utføres sjeldent, har ofte lavere analytisk presisjon og større bias, samtidig som antallet "syke" individer er relativt høyere. Praktisk er det derfor oftest dårlig datakvalitet og ikke for få observasjoner som er begrensningen for verifisering ut fra driftsdata.

Verifisering fra egen, mindre studie:

- Enkelte laboratorier velger å analysere 40 prøver fra friske. Hvis 4 personer eller flere ligger utenfor refe-



Foto: Henrik Alfthan. Island.

ransegrensene forkastes referansegrensen. Metoden har lav teststyrke. Det skal være grove avvik for at testen sikkert skal avdekke at referansegrensen ligger feil.

- Det er bedre å se på gjennomsnitt og standardavvik hos populasjonen som ble brukt til det oppgitte referanseintervall og gjennomsnitt og standardavvik hos min "minigruppe" for verifikasjon. Husk at både gjennomsnitt og standardavvik må være med, fordi referansegrensen er avhengig av begge to. Gjennomsnitt og standardavvik er ofte ikke direkte proporsjonale. Et eksempel er CEA, hvor $\log(\text{CEA})$ øker proporsjonalt med kvadratroten av alderen. Men standardavviket av $\log(\text{CEA})$ øker lineært! Med økende alder øker øvre referansegrense derfor mer enn medianen, samtidig som nedre referansegrense ligger konstant.
- Hvis det kun er små forskjeller i gjennomsnitt og standardavvik mellom min populasjon og populasjonene andre har studert, så kan referanseintervallene brukes.
- Det siste alternativet er å lage en tilstrekkelig stor studie at en kan beregne konfidensintervaller på vanlig måte. En studie som skal brukes til verifisering må ikke være fullt så stor og nøye planlagt som en fullstendig referanseintervallstudie.

Beslutningsgrenser

Noen ganger er dette ikke mulig, andre ganger ikke fornuftig å gi ut referansegrenser som er satt i forhold til nivåene hos normalbefolkning. En velger da å bruke en beslutningsgrense eller "terskelgrense". En slik grense er normerende, for eksempel serumkolesterol bør være ... eller D-dimer over ... innebærer økt risiko for ... Teorien for terskelgrenser er kompleks, og de fleste laboratorier bruker nok synsing til å fastsette terskelgrensene sine. Et enkelt verktøy for terskelgrenser er ROC-analyse (receiver-operating characteristics). ROC-analyse går ut fra hvordan verdiene fordeler seg hos en relevant frisk og en relevant syk populasjon. ROC-analyse tar dog ikke utgangspunkt i forekomsten (frekvensen) av friske og syke, slik at hvis forekomsten av sykdom er lav vil en analyse som ser egnet ut fra ROC-analyse kunne gi mange falske positive. Oppfølging av testikkelkreft med Plasentært ALP ved Radiumhospitalet ville gi 35 falske varsler om tilbakefall for hvert sant tilbakefall. ROC-analyser håndterer heller ikke å skille flere forskjellige sykdomstilstander fra hverandre. Vi

ønsker å skille lungeemboli fra lungebetennelse og flere andre lungesykdommer med D-dimer. Selv det å bruke troponiner til hjerteinfarktdiagnostikk er ikke ukomplisert, siden kreftpasienter ofte får hjertetoksisk behandling eller kan få cellehenstand av annen årsak. Konsentrasjonene av troponiner i serum hos pasienter uten hjerteinfarkt ved Radiumhospitalet er derfor høyere enn ved andre sykehus.

En bedre metode for terskelgrenser er å bruke Bayes' teorem, hvor en i tillegg til fordelingen av verdier hos to eller flere grupper av individer også må ta forekomstene (hvor hyppig de forekommer) av disse gruppene i betraktning.

Den praktiske konsekvensen ved bruk av Bayes' teorem er at dersom en sykdom er sjelden bør en bruke en høyere terskelgrense for å unngå for mange falske positive [15].

Konklusjoner

Referanseintervaller fra litteratur eller produsent må verifiseres før de blir tatt i bruk. Dersom tilgjengelige referanseintervaller ikke finnes må laboratoriet lage referanseintervaller selv. Dette er både vanskelig og ressurskrevende. Husk at referanseintervaller har stor betydning for brukerne! Noen mener at referanseintervaller ofte tillegges lang større tyngde enn hva som er korrekt.

Takk

Vi takker Torleif Trydal, Enhet for medisinsk biokjemi, Sørlandet Sykehus HF, Kristiansand, for verdifulle kommentarer.

Reference List

- 1 Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 4th edn. Los Angeles, CA: Elsevier Saunders; 2006.
- 2 Linnet K. Two-stage transformation systems for normalization of reference distributions evaluated. *Clin Chem* 1987;33:381-6.
- 3 Lahti A. Partitioning biochemical reference data into subgroups: comparison of existing methods. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:725-33.
- 4 Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 2006;25:127-41.

- 5 Virtanen A, Kairisto V, Irjala K, Rajamaki A, Uusipaikka E. Regression-based reference limits and their reliability: example on hemoglobin during the first year of life. *Clin Chem* 1998;44:327-35.
- 6 Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH). 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.
- 7 Gowans EM, Hyltoft PP, Blaabjerg O, Horder M. Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48:757-64.
- 8 Horn PS, Feng L, Li Y, Pesce AJ. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. *Clin Chem* 2001;47:2137-45.
- 9 Solberg HE. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:710-4.
- 10 Henderson AR. The bootstrap: a technique for data-driven statistics. Using computer-intensive analyses to explore experimental data. *Clin Chim Acta* 2005;359:1-26.
- 11 Harrell FE, Davis CE. A new distribution-free quantile estimator. *Biometrika* 1982;69:635-40.
- 12 Amador E, Hsi BP. Indirect methods for estimating the normal range. *Am J Clin Pathol* 1969;52:538-46.
- 13 Horn PS, Pesce AJ, Copeland BE. A robust approach to reference interval estimation and evaluation. *Clin Chem* 1998;44:622-31.
- 14 Bock BJ, Dolan CT, Miller GC, Fitter WF, Hartsell BD, Crowson AN, et al. The data warehouse as a foundation for population-based reference intervals. *Am J Clin Pathol* 2003;120:662-70.
- 15 MacKay DJ. *Information Theory, Inference & Learning Algorithms*. 1th edn. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2002.

The Report from “The Arctic Experience” –How to Write a Scientific Article in Four Days

¹Jens-Jacob Lauterlein, ²Jonna Pelanti and ³Mie Hessellund Samson

1. Department of Clinical Biochemistry, Vejle County Hospital

2. Department of Clinical Biochemistry, Hospital District of Helsinki and Uusimaa,

3. Department of Clinical Biochemistry, Århus University Hospital

E-post: Jens.Jacob.Lauterlein@vgs.regionsyddanmark.dk

Introduction:

The need for better education of the clinical biochemist when it comes to writing and publishing scientific articles has long been appreciated. Both the Editors of scientific journals as well as the young and inexperienced authors have over the years looked into the sky for help when working with manuscripts produced by these young colleagues. Thanks to the impressive commitment and enthusiasm of the Editorial Board of the Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI) (and the wealth of the Nordic Society of Clinical Chemistry (NFKK)) the first step has now been taken in order to diminish the obstacles one faces when first starting out to write scientific articles.

We here present a study evaluating the first (of hopefully many) Course in Scientific Writing and Publication. The main aim of the course was to increase the awareness of the participants of the importance of scientific writing and publication and to train them in writing a scientific manuscript. Another goal was to initiate team building and networking (i.e. getting new friends) among colleagues in the field of clinical biochemistry. The golden goal was that the participants should write an almost complete manuscript based on a given dataset and literature and the best manuscript would be published. We are thus testing the hypothesis: You can learn to write a scientific article in four days.

Material and methods:

The experiment took place in Finse, Norway from January 29 to February 1, 2008. It was arranged and fully financed by SJCLI and NFKK. The study was neither reported nor approved by the National Committee for Research Ethics.

The participants did not receive any payment except a Swiss Army pocket knife with the initials of SJCLI printed on it.

Study population:

Invitation was announced during the summer and autumn of 2007 in local journals in Denmark, Norway and Sweden as well as bigger Scandinavian journals like “Klinisk Biokemi i Norden”.

Inclusion criteria were:

- Resident in Scandinavian (or “Nordic person”) working in the field of clinical biochemistry in postgraduate specialist training (but seniors could apply)
- Good physical condition or at least clothing that could withstand exposure to arctic conditions.

Exclusion criteria were not defined, but the maximum number of participants was 20.

A cohort of 20 young and healthy persons volunteered and was admitted consecutively until the deadline at November 1 2007. Three persons dropped out before the experiment started and one late enrollment was therefore accepted giving a total of 18 participants.

The nationality of the study population was as follows: Norway: 8, Denmark: 4, Finland: 4 and Sweden: 2. One participant from Denmark and Sweden were originally Lithuanian. The average age was 34.8 years (SD 6.8 years) and 89% was women. Civil status: Married: 10, in relationship: 3, single: 3 and not available: 2 (Read: We don't know if they are available!). Education: Candidate in medicine 14 (13 working in the field of clinical biochemistry), Master of Science (Technology): 1, medical students: 2 and student at the

Faculty of Life Sciences, University of Copenhagen: 1. Seven had published as first author, but only one in more than one article. Ten had produced and presented posters and four of those more than once. Seven of the participants had no prior experience.

Study conditions, food and accommodation

The experiment took place in Finse under arctic conditions in the rough mountains between Oslo and Bergen. Finse is the southernmost part of Europe with an arctic climate and is only accessible by train. At this remote location and car free environment Finse Hotel is located at the railway station and consists of a nearly 100 years old oversized mountain chalet with nice cosy rooms. The kitchen is excellent and during the experiment the participants were feed with a high calorie diet of well prepared food.

The experiment in details

The experiment started at 10.30 am day 1 at the train to Finse where the participants were given the course material of 63 pages including the necessary data for the manuscript as well as background literature. The experiment in Finse was scheduled from 4.30 pm at day 1 to 11.30 am at day 4 with main working days of 12 hours. The experiment consisted of the following disciplines:

Work in Groups:

The participants were divided into 5 groups of 3-4 persons plus a mentor from the SJCLI Editorial Board. Selection was done according to nationality, but not sex, education, prior scientific work or working experience. The first task was to prepare a plan for the manuscript. A total of 685 minutes were scheduled in 7 working sessions. Material and Method: 180 minutes, Results: 190 minutes, Discussion 150 minutes and finally Introduction, Abstract and "last finish" 165 minutes.

Plenary discussion

Five plenary discussions (total duration about 260 minutes) were arranged for the groups to share experiences about the writing process and to present their work.

Structured lectures:

The participants were also exposed to 13 structured lectures. Half of them concerning aspects of the IMRAD structure (Introduction, Methods, Results And Discussion)¹ from a "how to write" or "how to structure" perspective. The rest covered topics like authorship, ethics in scientific publishing, impact factor, literature search and finally what happens when you send in your article to a Journal. The lectures were evaluated regarding content and form using a VAS scale.

(Fortsætter side 18)



(Fortsat fra side 17)

Social activity:

Structured:

To clear the minds structured social activities were placed during the main working days. Day 2 the participants visited the Finse Art Gallery (located at the Finse railway station) and "Rallarmuseet" (located at the Finse railway station). Day 3 all participants went on dog sledge tour.

Not structured:

Finse is a fine place for cross country skiing and the participants were allowed to ski instead of joining the structured social activities. In the evening efforts were made to create a relaxed atmosphere to support networking and exchange of cultural experiences. For this purpose Finse Hotel had plenty of coffee, a bar and a piano. The SJCLI Editorial Board provided songbooks².

Results and Discussion:

Two of the five groups succeeded in presenting a full manuscript at the plenary discussion on the last day. Although not finished every group had a plan for how to finish the manuscript and were given a deadline of February 22. The editorial board of SJCLI judged

the work to be of such high quality based on the oral presentations at the plenary discussions, that they were not able to choose a single winner group. They decided to combine the five contributions into one article and publish (if it could be accepted) with 18 authors (even though this was in some ways in conflict with the teaching about authorship).

In general the groups had worked fine, but had chosen different strategies. The groups which had the most complete manuscripts had divided the paragraphs amongst them, i.e. one writing Material and Method and so on. When creating the groups there had only been selection towards nationality, and some efforts could have been made in order to make the groups more heterogeneous regarding to experience. Because of the drop out some groups became small and more vulnerable to lack of experience. The mentor did in part compensate for that, and most groups were satisfied and had great benefit of their mentor. Almost everyone agreed that there was not enough time for group work and writing and spent some of the social time working in the group. This was not considered a problem, since group work itself is a social act.

The plenary discussions were very inspiring. Every group had an oral presentation about the work and





the working process. Specific problems in the material were discussed and misunderstandings cleared.

The mean duration time of the structured lectures was 24 minutes and 28 seconds. Most of the topics were found to be relevant judged by the fact that most of the participants stayed awake –and some even asked questions! This could be biased by the fact that there was plenty of coffee. As we are writing now the result of the evaluation is not known, but may possibly be mentioned in a secondary publication.

A total of 370 minutes were reserved for planned social activities. “Rallarmuseet” was a railway museum showing that building a mountain railway can be even more challenging than writing a scientific paper. The dog sledge tour took place on a frozen lake. The participants had to ride the dog sledge themselves, which means stepping on the brakes because the dogs just keep running even if the sledge in front of you stops. Some of the participants had close contact with the ice. Afterwards the participants were rewarded with the famous Norwegian Linie Aquavit and highly seasoned minced meat from an elk (or reindeer?) stuffed in casings (also known as sausage). The authors find that the goal of team building was fulfilled by the structured social activities.

Regarding the not structured social activities some of the participants from the southern part of Scandinavian (two of the authors) went on cross country ski for the first time with the experienced mountain guide Sverre Sandberg. According to the climate in other parts of Scandinavia it was a snowstorm. It was impossible to see more than a few meters ahead but according to the guide the weather was fine. Still he had to use the GPS quite often. Some of the participants now wonder what bad weather is like in Norway!

In the evening there was mainly focus on networking. After dinner the participants continued with supplies from the bar or coffee machine. Some participants revealed a musical talent and the songbooks were frequently used accompanied by guitar and piano. New colleagues were introduced to the strong singing tradition in the field of clinical biochemistry in Scandinavia. When the songbook ran out of songs the participant’s continued with cultural exchange including a Finnish lullaby presented a capella (with English translation) and the Danish poet Benny Andersen was recited claiming that the Danes originally are Swedish and therefore shouldn’t be sorry when they are beaten by themselves in football! Finally some found the old

(Fortsætter side 20)

(Fortsat fra side 19)



Beatles classical “Norwegian wood” would be suitable, even though Finse is above tree level. Unfortunately no one could remember the text beside “isn’t it good? Norwegian wood!”

As one may notice, there was a strong selection bias according to sex (women) and civil status (married or in relationship). Regarding the fact that the population of clinical biochemist in Scandinavia is a threatened species it might be wise to take advantage of the opportunities that arise when putting equal numbers of both sexes together in a remote location. It works in Reality shows (e.g. Big Brother or Paradise Hotel) and could be considered in the recruitment and maintenance of the population of doctors working within clinical biochemistry.

Conclusion:

We often hear the sentence “publish or perish”. But if there is not anyone to publish, we will perish anyway. The secondary aim of the course (team building and networking) was more than fulfilled. In a small specialty it is important that we know each other and have a “good chemistry”. A course like this encourages young colleges to continue specialist training in the field of clinical biochemistry.

The golden goal was to write an almost complete

article. This was only fulfilled in two of five cases, but everybody produced a complete manuscript before deadline. Based on the oral evaluation it was clear that the participants had become more familiar with scientific writing. The lectures were of great value, but most important was writing with peers and getting inspired in plenary discussions and by the mentors. The idea of a course like this is unique in the scientific world and offers a great potential in future training in scientific writing. Therefore the authors hope that the concept will be copied by colleagues in other scientific fields, since the challenges in writing a scientific article is universal. Even though the participants were more than satisfied, one must remember that the long term effects of this experiment are not known. Further studies are needed in order to determine this. While we are still waiting for the article from Finse to be accepted for publication, we can answer the question: “Can you learn to write a scientific article in four days?”. The answer is yes and some can even do it in three!

¹ Day RA, Gastel B. How to Write and Publish a Scientific Paper. Cambridge University Press, 2006 (Sixth Edition), ISBN 0-521-67167-1

² Kristoffer Hellsings sångbok för kliniska kemister, Supplement 2002

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 63840160 · Fax +47 63843140
www.sysmex.no

SYSMEX DANMARK

Møsvråvej 23, 6051 Almind, Denmark
Phone +45 70204501 · Fax +45 70204541
www.sysmex.dk

Sysmex

cobas[®]

Life needs answers



The cobas[®] way

Reagent preparation: One unique way to handle more



Diagnostics

than 170 applications

cobas[®]
Life needs answers

Rapport

IUPAC:s 41:a kongress, Turin, Italien, augusti 2007

Gunnar Nordin^a (GN), Ivan Bruunshuus^b (IB), René Dybkær^c (RD), Jarkko Ihalainen^d (JI)
Ulla Magdal^e (UM) och Henrik Olesen^f (HO)

^a EQUALIS, Uppsala, Sverige.

^b Sundhedsstyrelsen, Köpenhamn, Danmark.

^c Frederiksberg Hospital, Köpenhamn, Danmark.

^d Medex Laboratories, Espoo, Finland.

^e Sundhedsstyrelsen, Köpenhamn, Danmark.

^f Emeritus-medlem, Köpenhamn, Danmark.

Författarna är medlemmar av *Subcommittee on Nomenclature, Properties, and Units in Laboratory Medicine (SC-NPU)* i IUPAC's Division VII, *Chemistry and Human Health*, och tillika medlemmar av motsvarande kommitté inom IFCC.

Introduktion

Laboratorier i Danmark och delar av Sverige använder NPU-koder för att entydigt definiera vad det är för bestämning man gjort och för vilket man rapporterar ett resultat till klinikern. I båda länderna pågår arbete med implementering och anpassning av kodsyste- met till lokala förhållanden. De avgörande principella besluten om hur kodsyste- met ska utvecklas fattas i NPU-kommittén, som egentligen är en kommitté ”med två kostymer”; dels en kommitté inom IFCC, dels en subkommitté inom IUPAC. I augusti 2007 samlades kommittén i anslutning till IUPAC:s 44:e *General Assembly* och den samtidigt arrangerade den 41:a IUPAC-kongressen.

Den gamla Fiat-fabriken i Turin har numera för- vandlats av Renzo Pianos arkitektbyrå till ett kombine- rat kongress- och köpcenter, *The Lingotto Conference Center*. En gigantisk byggnad, med spiralramper i båda gaveländarna, där bilarna tidigare kördes upp för prov- körning på testbanan på taket. I möteslokalerna under taket arbetade under 1 – 10 augusti 2007 cirka 400 kemister från mer än 40 länder i alla de kommittéer och arbetsgrupper som utgör grundstommen i IUPAC, och som träffas vartannat år när det kallas till *General Assembly* – och i vissa fall med tätare mellanrum när uppgifterna så kräver och ekonomin tillåter.

Klinisk kemisk nomenklatur

I mötet med SC-NPU, som tillkom redan 1968, deltog de 6 ovan nämnda författarna från Norden. Françoise Pontet, Paris, Frankrike, är kommitténs nuvarande ordförande. Härutöver deltog bl a Gunther Schadow, Regenstrief Institute, Indianapolis, USA, i kommitténs arbete.

Kommitténs centrala uppdrag är att arbeta för att kliniska laboratoriers terminologi för egenskaper som undersöks stämmer överens med internationella normer och riktlinjer, så som dessa beslutas av IUPAC m.fl. orga- nisationer (vilkas förkortningar endast de invigda känner till: BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAP, OIML).

Sedan 1989 har SC-NPU byggt upp en databas med kodvärde och tillhörande *definiendum* för egenskaper som undersöks vid kliniska laboratorier. Databasen omfattar idag cirka 15 000 poster.

Det finns ett kontinuerligt behov av att utveckla sys- temet med NPU-koder för nya specialiteter och inom områden som ursprungligen inte ingick. Några exempel på sådana nya områden är CD-markörer, resultat från histologiska undersökningar, karyotypbestämningar och olika funktionsundersökningar.

Enskilda egenskaper som orsakat lokal diskussion i samband med de nationella implementeringarna i Danmark och Sverige, hänskjuts också till kommitténs

möten. Vid det här mötet diskuterades bl a hur man bäst ska beskriva fynd av monoklonala proteiner, spårbarheten för mätning av reumatoid faktor, vad egenskapen 'kapillär fragilitet' egentligen består av och vad som mäts med det klassiska ^{51}Tl uptake test.

Begreppet 'arbiträr enhet' diskuterades ingående under mötet. Slutsatsen blev, att 'procedurdefinierad enhet' nog är en bättre term för en i kodsystemet icke definierad enhet.

NPU-systemet är utarbetat och ägs av IUPAC och IFCC tillsammans. Den praktiska administrationen av den elektroniska databasen har sedan 2001 utförts av Sundhedsstyrelsen (<http://www.labinfo.dk>). Dessutom finns delar av systemet tillgängligt på tre andra internet-adresser, bl a på svenska på <http://www.equalis.se>. Men någon egentlig fast hemvist för underhåll och vidareutveckling av databasen saknas, bland annat i avsaknad av finansiering. Som en tänkbar finansieringskälla nämndes under diskussionerna EU:s 7:e ramverksprogram.

Databasen är nu tillgänglig via internet på svenska, danska och engelska; översättningar till franska, portugisiska och tyska är nästan avslutade. Möjligheter att översätta till andra språk (t ex arabiska, vilket HO arbetat med) som särskilda IUPAC-projekt, för att främja legitimiteten av systemet, kommer att diskuteras med IUPAC:s Division VII.

Rapporter från andra grupper

På mötet gavs också rapporter från *Joint Committee on Guides in Metrology*, som ansvarar för *Guide to the expression of uncertainty in measurement*, eller "GUM" i populär form. Bl a berättades om användning av Monte Carlo-simuleringar som alternativ metod för uppskattning av mätsäkerhet.

Från den parallella grupp, som arbetar med den 3:e utgåvan av "VIM" (*Vocabulaire International de Métrologie*), berättades att det nu endast återstår några få korrekturrättningar före publiceringen. För kliniska laboratorier vore ett tillägg om terminologi för nominala egenskaper önskvärt.

René Dybkærs avhandling *An ontology on property for physical, chemical and biological systems* (som försvarades december 2004) kommer att publiceras på IUPAC:s och IFCC:s hemsidor som pdf-fil, efter viss redigering för att uppnå överensstämmelse med VIM 3 och några nyligen uppdaterade ISO-dokument.

Revisionen av *The Silver Book* [2] pågår, liksom arbete med ett par manuskript till den nämnda databasen, kring speciella ämnesområden.

SNOMED-CT

SNOMED-CT är ett allmänt terminologi-system för sjukvården som det internationella konsortiet IHTSDO[1], med ledning i Danmark, nyligen tagit ansvar för. Sverige är ett av medlemsländerna i konsortiet. En "mapping" mellan NPU-kodernas definitioner och begreppen i SNOMED-CT har påbörjats.

IUPAC kongressen

Till den 41:a IUPAC-kongressen hade NPU-kommittén äran att ansvara för en av de vetenskapliga sessionerna. RD höll en "keynote-lecture" om bakgrunden till det nomenklatursystem som SC-NPU nu arbetar med, medan UM fick möjlighet att presentera hur systemet används i Danmark och GN presenterade förslaget till ny systematisk beskrivning av HbA_{1c} så som det bestäms med IFCC:s reference metod.

Nästa NPU-möte kommer att hållas i anslutning till IFCC:s General Assembly i Antalya, Turkiet, april 2008.

Referenser

- [1] International Health Terminology Standards Development Organisation (IHTSDO) www.ihtsdo.org/.
- [2] *Compendium of Terminology and Nomenclature of Properties in Clinical Laboratory Sciences, IUPAC Recommendations 1995 (The Silver Book)* [J.C. Rigg, S.S. Brown, R. Dybkær and H. Olesen; Blackwell Science 1995].



Den vandrande vetenskapsmannen

Hotell brukar inte stå högst på min planeringslista inför kongresser. Mina kriterier är 1) billigt, 2) inom promenadavstånd. Men det finns undantag, som t ex vid kongressen i Reykjavik 2002 då jag kom på idén att hyra en segelbåt att bo ombord på. Ett billigt alternativ om det gick att klämma in ett halvdussin kollegor i kojerna. Tyckte jag i alla fall. Och Island verkade ju perfekt, med hela Atlanten runt omkring. Islands turistbyrå ställde sig dock undrande inför min fråga. Efter ett ha kopplats runt på huvudkontoret i Reykjavik några gånger kom jag slutligen till chefen. Hon meddelade att hon inte kunde hjälpa mig. Och att hon under sin långa karriär inom turistnäringen aldrig förr fått denna fråga.

Nej, som alla kliniska kemister vet är inte alla kreativa idéer bra, än mindre genomförbara. Men de duger att prövas.

Men en sak är säker: Ibland måste den nordiske biokemister lämna sin koja i norrskenet ljus för att ge sig ut på vandringståg i den stora världen. Så har det alltid varit, sedan kollegan Carl von Linné vandrade mellan de botaniska trädgårdarna i Leyden and elsewhere. Och skickade sina doktorander på globala kamikazeuppdrag.

Nu kan vandringarna ske under mindre självmordslika förhållanden. Klinisk Biokemi i Norden vill underlätta och stimulera vandrarlusten ytterligare – och inte bara via resestipendium – genom att under rubriken *Den Vandrande Vetenskapsmannen* ge tips för den vagabonderande kollegan. Var bor den bereste, beläste och belevade biokemisten? Vad göra av den där föreläsningfria eftermiddagen? Hålet-i-väggen i Firenze man bara inte får missa?

Så bidrag gärna med tips om kultur, äventyr, från när och fjärran!

PS. Den vandrande Vetenskapsmannen är en fri översättning av reseguiden *The Scientific Traveller: A Guide to the People, Places and Institutions of Europe* av Charles Tanford och Jacqueline Reynolds (Wiley Science Editions). Rekommenderas för den vetgirige resenären. Innehåller många tips om turer till de stora hjältarnas lab och lekplatser. T ex den nordiske forskaren Tycho Brahe och hans observatorium på Ven i Öresund.

Per Simonsson



Foto: Ingunn Torsteinsdottir. Island.

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

Kort rapport från SC-C-NPU mötet i Antalya 2008

Delar av IUPAC's Subcommittee on Nomenclature, Properties and Units (SC-NPU) och IFCC's Committee on Nomenclature, Properties and Units (C-NPU) träffades i anslutning till IFCC's General Conference i Kerner utanför Antalya i Turkiet. Eftersom det inte var helt enkelt att resa till Kerner, och på grund av en mycket begränsad budget för NPU-arbetet, kunde dessvärre inte hela gruppen träffas. Mötesdeltagarna inskränkte sig därför till Ivan Bruunshuus Petersen (Danmark), Xavier Fuentes-Arderiu (Spanien), Ulla Magdal Petersen (Danmark), Françoise Pontet (Frankrike) och undertecknad Gunnar Nordin (Sverige).

På agendan stod uppföljning av frågorna som diskuterades vid mötet i Turin och inte minst ett möte med IFCC för att diskutera hur NPU-koderna ska kunna publiceras på IFCC's web-plats. Dessutom ingick arbetsmöte för ett par pågående projekt.

För att marknadsföra systemet med NPU-koder är det angeläget att arbetet görs tillgängligt via IFCCs hemsida. IFCC rekonstruerar för närvarande sin web-site med ambitionen att det därefter också ska finnas möjligheter att presentera NPU-arbetet bättre än idag.

Ett första möte hölls också i Kerner med den projektgrupp, som just nu håller på att konstitueras, med uppgift att revidera 1995 års utgåva av *"Compendium of Terminology and Nomenclature of Properties in Clinical Laboratory Sciences, IUPAC Recommendations"*, vanligen kallad "Silverboken". Françoise Pontet kommer att vara projektledare tillsammans med George Ferárd, Frankrike. Gruppen kommer vidare att innehålla deltagare från Europa, Asien och Nordamerika.

Den tredje upplagan av *"Vocabulaire international des termes fondamentaux et généraux de métrologie"*, eller "VIM", har nyligen publicerats av ISO. VIM behandlar och definierar termer som har med mätningar att göra, dvs sådana laboratorieundersökningar som ger upphov till kvantitativa resultat. Motsvarande grundläggande definitioner saknas däremot för laboratorieundersökningar som resulterar i klassifikationer, dvs "examinationer" med resultat på nominalskalan. Ett NPU-projekt har därför startats med syfte att definiera termerna som har med observationer, eller

"icke kvantitativa resultat", att göra. Det återstår en hel del arbete innan förslaget är klart för publicering.

Diskussionerna från Turinmötet om vad en "arbiträr måttenhet" egentligen är för någonting fortsatte i Kerner. Förslaget från Turin, nämligen att ersätta uttrycket "arbiträr måttenhet" med "måttenhet definierad i metoden" ("Procedure defined unit"), löser egentligen inte det fundamentala problemet att en måttenhet måste definieras innan det är möjligt att definiera en entydig NPU-kod. En lösning för laboratorierna vore att enbart arbeta med lokala koder (alltså inga NPU-koder) så länge man arbetar med sådana arbiträra måttenheter som inte är definierade av internationella organisationer. Tyvärr innebär en sådan lösning en inskränkning i kodernas globala giltighet. Frågan kommer därför att fortsätta att diskuteras.

Nästa möte med C-SC-NPU kommer att arrangeras i Uppsala, Sverige, preliminärt 22 – 26 oktober, 2008.

Gunnar Nordin



Foto: Henrik Alfthan. Grönland.

VITROS®

Do More. For Life.

Your job is about to get easier



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.

For more information contact:

Danmark: Bregnerødvej 133, 3460 Birkerød, tlf.: +45 4594 8219
Norge: Nesbruveien 75, N-1396 Billingstad, tlf.: +47 66 98 1030
Sverige: Staffans Väg 2, S-191 84 Sollentuna, tlf.: +46 (0)8-626 22 00

Ortho Clinical Diagnostics
a *Johnson & Johnson* company

NORDFOND

Ansökningsfrist 1. september 2008

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 ansökningen innehålla?

Ansökningen 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 2008 kan fonden dela ut totalt ca 100 000 DKK.

Vem skall ha ansökningen?

Ansökningar skickas till ordförande i NFKK:

Jarkko Ihalainen

OY Medix Ab.

Knektbroen 1

Fin-02630 Espo, Finland

Ansökningsfristen är 1 september 2008.

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 2008.

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 2010. Eventuella resterande medel betalas tillbaka till NORDFOND.

När skall projektet rapporteras?

Projektet skall rapporteras till NFKK senast 1 januari 2010 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/>



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

ProCNP – ny markør for knoglevækst

Søren Junge Nielsen

Klinisk Biokemisk Afdeling

Rigshospitalet, København

E-post: soerenjunge@gmail.com

Introduktion

C-type natriuretisk peptid (CNP) er strukturelt nært beslægtet med de hjertederiverede natriuretiske peptider, atrialt natriuretisk peptid (ANP) og B-type natriuretisk peptid (BNP) (Fig. 1). Navnet indikerer ikke – hvad man kunne tro – at CNP syntetiseres i nævneværdigt omfang i hjertet, men skyldes alfabetisk systematik i navngivningen af de natriuretiske peptider. I modsætning til ANP og BNP virker CNP ikke natriuretisk, og plasma koncentrationen er i sammenligning med disse to relativt lav (1-3 pmol/L). CNP blev ligesom BNP initialt isoleret fra svinehjerter, og er det af de natriuretiske peptider, der har den højeste koncentration i CNS (1). Peptidet forekommer herudover i en lang række væv bl.a. kar-endothel (2-4), epifyseskiver (5-7) og genitalia masculina (8;9). CNP's virkninger udøves lokalt (autokrint og parakrint). I kar virker peptidet vasodilaterende, antithrombotisk og antimitogent. I epifyseskiverne er CNP altafgørende for normal enchondral ossifikation (10-12). CNP knockout mus har en distinkt dværgfænotype med korte lemmer, og mennesker med loss of function mutationer i *Npr-2* genet, der koder for CNP's receptor, NPR-B, lider af dværgvæksten, acrosomic dysplasia, Maroteaux type



(AMDM) (5;13-16). Vævskoncentrationen af CNP og aminoterminalt proCNP er meget høj i epididymis, vesicula seminalis og prostata, hvor det syntetiseres i det glandulære epithel (17;18). Peptidet secernerer til sæd-væske, hvor koncentrationen er flere hundrede gange højere end i blod plasma (19;20). I genitalia feminina, som ikke syntetiserer CNP i nær samme omfang som epididymis, vesiculae og prostata, udtrykkes NPR-B cyklus-afhængigt (9;21), hvilket taler for, at CNP kan have en rolle i forbindelse med reproduktion.

Aminosyresekvensen af proCNP er fylogenetisk særdeles velbevaret (Fig. 2), og peptidet synes at være det ældste af de natriuretiske peptider, hvorfra ANP og BNP er udviklet ved gen-duplikation (22;23). Den posttranslationelle processering er endnu ikke fuldstændig afklaret, men enzymet furin synes at være ansvarligt for afspaltningen af det biologisk aktive CNP-53 fra proCNP (1-103) (Fig. 3) (24).

Måling

Måling af CNP i blodplasma har været særdeles vanskelig, da koncentrationen som nævnt er meget lav. Endvidere har den strukturelle homologi med ANP og BNP i høj grad sat spørgsmålstegn ved specificiteten af de hidtil anvendte CNP assays (25). Krydsreaktivitetsproblemer er især tydelige ved måling i prøver, hvor koncentrationen af BNP er høj – typisk blodplasma fra patienter hjertesvigt eller ekstrakter af hjertevæv. Semikvantitativ kvantificering af CNP mRNA v.h.a. RT-PCR eller Northern blotting kunne være et alternativ, men dette har i praksis vist sig vanskeligt, da mRNA-mængden i de fleste væv er særdeles begrænset og ikke umiddelbart afspejler peptid-koncentrationen (17). Kvantificering af proCNP's aminoterminal del har vist sig at rumme flere analytiske fordele. For det første er sekvensen af proCNP aminoterminalt helt forskellig fra de to øvrige natriuretiske propeptider, hvorfor krydsreaktivitet overfor disse ikke

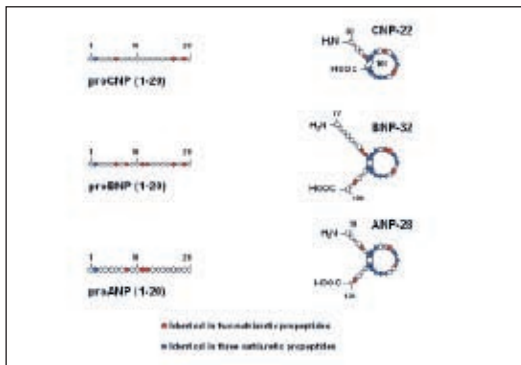


Fig. 1

forekommer (Fig. 1). For det andet har aminoterminalt proCNP en langt højere plasmakoncentration end CNP, hvilket gør det muligt at benytte assays med lavere følsomhed. På universitetshospitalet i Christchurch, New Zealand og på Rigshospitalet i København har man uafhængigt af hinanden udviklet radioimmunoassays til måling af aminoterminalt proCNP (20;26), endvidere er der nyligt fremkommet et kommercielt ELISA (Biomedica), der kvantificerer proCNP (1-50).

CNP som markør for knoglevækst

På baggrund af resultaterne fra CNP knock outs og mus deficiente for NPR-B har den new zealandske gruppe undersøgt, hvorledes proCNP-deriverede peptider er relateret til (knogle)vækst i får og mennesker (6). Kvantificering af det bioaktive peptid CNP *in vivo* har været vanskeliggjort af peptidets parakrine virkning og lave plasmakoncentration. Ved i stedet at benytte aminoterminalt proCNP som markør for CNP ekspresionen i væv har man i lam og mennesker kunnet påvise, at plasma aminoterminalt proCNP er stærkt korreleret til længdevækst af knogler og kendte biokemiske markører for knogledannelse (basisk fosfatase og type 1 kollagen C-telopeptid (CTX)) (6). Endvidere nedsættes plasma aminoterminalt proCNP reversibelt af katabole stimuli som glukokortikoider og kalorierestriktion. Derimod ses en øget plasma koncentrationen ved behandling af væksthæmmede børn (væksthormon-mangel, idiopatisk nedsat længdevækst eller pubertas tarda) med væksthormon og/eller testosteron (27).

Perspektiver

Grundet vanskelighederne ved kvantificering af CNP er peptidets biologiske roller først nu ved at blive

Human	1	MHLSQLLACA	LLL7LLSLRP	SEAEFGAFFK	VFR7PPGEEEL
Pig	1	MHLSQLLACA	LLL7LLSLRP	SEAEFGAFFK	VFR7PPGEEV
Sheep	1	MHLSQLLACA	LLL7LLSLRP	SEAEFGAFFK	VFR7PPGEEV
Cow	1	MHLSQLLACA	LLL7LLSLRP	SEAEFGAFFK	VFR7PPGEEV
Rat	1	MHLSQLLACA	LLL7LLSLRP	SEAEFGAFFK	VFR7PPGEEEL
Mouse	1	MHLSQLLACA	LLL7LLSLRP	SEAEFGAFFK	VFR7PPGEEEL
Human	41	AEPCAGGGQ	EKGDRTPGG	GAHLKQDRSR	LLRDLRVDTK
Pig	41	AEPCAGGGQ	EKGDRTPGG	GAHLKQDRSR	LLRDLRVDTK
Sheep	41	AEPCAGGGQ	EKGDRTPGG	GAHLKQDRSR	LLRDLRVDTK
Cow	41	AEPCAGGGQ	EKGDRTPGG	GAHLKQDRSR	LLRDLRVDTK
Rat	41	AEPCAGGGQ	EKGDRTPGG	GAHLKQDRSR	LLRDLRVDTK
Mouse	41	AEPCAGGGQ	EKGDRTPGG	GAHLKQDRSR	LLRDLRVDTK
Human	81	SRAANARLLD	ENPHARYKYG	DSKKGLESGC	FQLKLDRIQS
Pig	81	SRAANARLLH	ENPHARYKYG	DSKKGLESGC	FQLKLDRIQS
Sheep	81	SRAANARLLH	ENPHARYKYG	DSKKGLESGC	FQLKLDRIQS
Cow	81	SRAANARLLH	ENPHARYKYG	DSKKGLESGC	FQLKLDRIQS
Rat	81	SRAANARLLH	ENPHARYKYG	DSKKGLESGC	FQLKLDRIQS
Mouse	81	SRAANARLLH	ENPHARYKYG	DSKKGLESGC	FQLKLDRIQS

Fig. 2

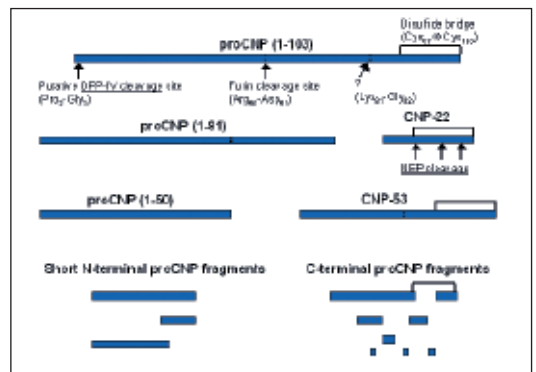


Fig. 3

klarløst. Det er oplagt, at aminoterminalt proCNP vil kunne finde anvendelse som markør for knoglevækst. CNP's rolle i forbindelse med reproduktion og sygdomme i de mandlige genitalier er endnu kun i sin begyndelse (17;18), men kombinationen af høj koncentration af proCNP-deriverede peptider i seminalplasma og cyklusafhængig ekspresion af NPR-B i genitalia feminina fordrer nærmere udforskning.

Taksigelser

Jeg er taknemlig overfor Tim Yandle og Tim Prickett i Christchurch, som gjorde mit ophold dér givende både på det menneskelige og videnskabelige plan, og overfor *Klinisk Biokemi i Norden*, hvis støtte muliggjorde det hele.

"Research today...

...clinical tests tomorrow

(Skilt ved indgangen til laboratoriet i Christchurch)

(Fortsætter side 34)

(Fortsat fra side 33)



Foto: Søren Junge Nielsen. New Zealand.

Referencer

1. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863-70.
2. Casco VH, Veinot JB, Kuroski de Bold ML, Masters RG, Stevenson MM, de Bold AJ. Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries. *J Histochem Cytochem* 2002;50:799-809.
3. Heublein DM, Clavell AL, Stingo AJ, Lerman A, Wold L, Burnett JC, Jr. C-type natriuretic peptide immunoreactivity in human breast vascular endothelial cells. *Peptides* 1992;13:1017-9.
4. Kelsall CJ, Chester AH, Sarathchandra P, Singer DR. Expression and localization of C-type natriuretic peptide in human vascular smooth muscle cells. *Vascul Pharmacol* 2006.
5. Chusho H, Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, Suda M, Miyazawa T et al. Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4016-21.
6. Prickett TC, Lynn AM, Barrell GK, Darlow BA, Cameron VA, Espiner EA et al. Amino-terminal proCNP: a putative marker of cartilage activity in postnatal growth. *Pediatr Res* 2005;58:334-40.
7. Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, Miyazawa T, Ozasa A, Miura M et al. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. *Nat Med* 2004;10:80-6.
8. Chrisman TD, Schulz S, Potter LR, Garbers DL. Seminal plasma factors that cause large elevations in cellular cyclic GMP are C-type natriuretic peptides. *J Biol Chem* 1993;268:3698-703.

(Fortsætter side 32)

✓ 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 

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

9. Jankowski M, Reis AM, Mukaddam-Daher S, Dam TV, Farookhi R, Gutkowska J. C-type natriuretic peptide and the guanylyl cyclase receptors in the rat ovary are modulated by the estrous cycle. *Biol Reprod* 1997;56:59-66.
10. Mericq V, Uyeda JA, Barnes KM, De Luca F, Baron J. Regulation of fetal rat bone growth by C-type natriuretic peptide and cGMP. *Pediatr Res* 2000;47:189-93.
11. Suda M, Tanaka K, Fukushima M, Natsui K, Yasoda A, Komatsu Y et al. C-type natriuretic peptide as an autocrine/paracrine regulator of osteoblast. Evidence for possible presence of bone natriuretic peptide system. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;223:1-6.
12. Suda M, Tanaka K, Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, Miura M et al. C-type natriuretic peptide/guanylate cyclase B system in ATDC5 cells, a chondrogenic cell line. *J Bone Miner Metab* 2002;20:136-41.
13. Bartels CF, Bukulmez H, Padayatti P, Rhee DK, Ravenswaaij-Arts C, Pauli RM et al. Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. *Am J Hum Genet* 2004;75:27-34.
14. Ianakiev P, Kilpatrick MW, Daly MJ, Zolindaki A, Bagley D, Beighton G et al. Localization of an acromesomelic dysplasia on chromosome 9 by homozygosity mapping. *Clin Genet* 2000;57:278-83.
15. Komatsu Y, Chusho H, Tamura N, Yasoda A, Miyazawa T, Suda M et al. Significance of C-type natriuretic peptide (CNP) in endochondral ossification: analysis of CNP knockout mice. *J Bone Miner Metab* 2002;20:331-6.
16. Tsuji T, Kunieda T. A Loss-of-Function Mutation in Natriuretic Peptide Receptor 2 (Npr2) Gene Is Responsible for Disproportionate Dwarfism in *cn/cn* Mouse. *J Biol Chem* 2005;280:14288-92.
17. Nielsen SJ, Gotze JP, Jensen HL, Rehfeld JF. ProCNP and CNP are expressed primarily in male genital organs. *Regul Pept* 2007;146:204-12.
18. Nielsen, S. J., Iversen, P., Rehfeld, J. F., Jensen, H. L., and Goetze, J. P. C-type natriuretic peptide in prostate cancer. 2008. Ref Type: Unpublished Work
19. Chrisman TD, Perkins DT, Garbers DL. Identification of a potent serum factor that causes desensitization of the receptor for C-Type natriuretic peptide. *Cell Commun Signal* 2003;1:4.
20. Nielsen SJ, Rehfeld JF, Pedersen F, Kastrop J, Videbaek R, Goetze JP. Measurement of pro-C-type natriuretic peptide in plasma. *Clin Chem* 2005;51:2173-6.
21. Reis AM, Jankowski M, Mukaddam-Daher S, Tremblay J, Dam TV, Gutkowska J. Regulation of the natriuretic peptide system in rat uterus during the estrous cycle. *J Endocrinol* 1997;153:345-55.
22. Inoue A, Hiruma Y, Hirose S, Yamaguchi A, Furuya M, Tanaka S, Hagiwara H. Stimulation by C-type natriuretic peptide of the differentiation of clonal osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:703-7.
23. Scotland RS, Ahluwalia A, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacol Ther* 2005;105:85-93.
24. Wu C, Wu F, Pan J, Morser J, Wu Q. Furin-mediated processing of Pro-C-type natriuretic peptide. *J Biol Chem* 2003;278:25847-52.
25. Nielsen SJ, Rehfeld JF, Goetze JP. Mismeasure of C-type natriuretic Peptide. *Clin Chem* 2008;54:225-7.
26. Prickett TC, Yandle TG, Nicholls MG, Espiner EA, Richards AM. Identification of amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;286:513-7.
27. Olney RC, Prickett TC, Yandle TG, Espiner EA, Han JC, Mauras N. Amino-Terminal Propeptide of C-Type Natriuretic Peptide and Linear Growth in Children: Effects of Puberty, Testosterone and Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007.

IDS Nordic a/s

Bone, Growth and Cartilage Diagnostics



Immunoassays

Bone Markers

25-Hydroxy Vitamin D
1,25-Dihydroxy Vitamin D
Intact PTH (1-84)
OSTASE® BAP
CrossLaps® (CTX-I)
N-MID™ Osteocalcin
BoneTRAP® (TRACP 5b human)

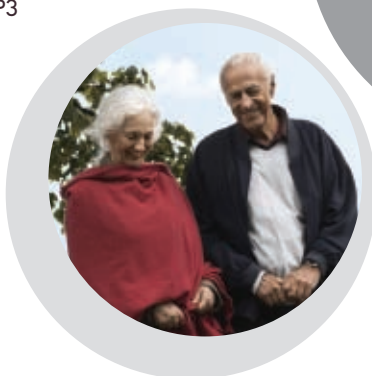
Cartilage Markers

Urine CartiLaps® (CTX-II)
Total Aggrecan

Growth Disorders

hGH
IGF-I
IGF-BP3

Please ask for our pre-clinical markers and full product catalogue



Thank you
for visiting our
booth at LabMed
in Helsinki

Fully Automated Speciality Analyser

Assay menu in development

Calcitropic Hormones

25-Hydroxy Vitamin D
1,25-Dihydroxy Vitamin D
Intact PTH
Bioactive PTH (1-84)

Bone Turnover

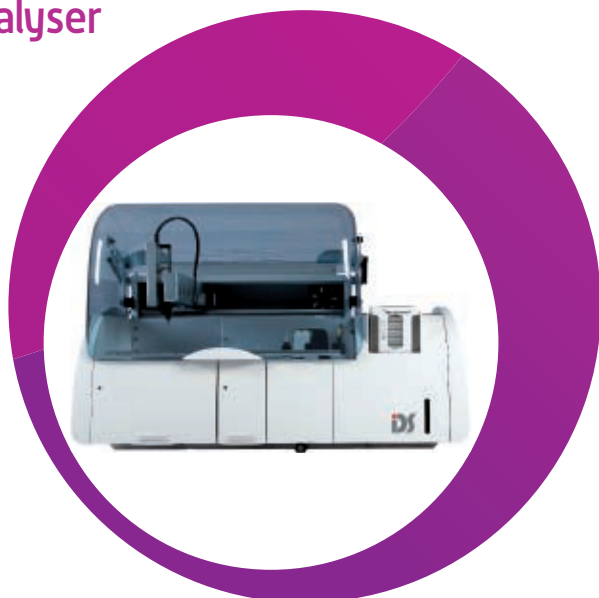
Serum CrossLaps® (CTX-I)
BoneTRAP® (TRACP 5b)
N-MID™ Osteocalcin
Ostase® BAP

Growth Disorders

hGH
IGF-I
IGF-BP3

Hypertension

Renin
Aldosterone



Immunodiagnostic Systems Nordic a/s (IDS Nordic)
Herlev Hovedgade 207,
2730 Herlev, Denmark
Tel: +45 4454 7777
Fax: +45 4454 8888
Email: info@idsnordic.com
www.idsnordic.com

Visit www.idsltd.com for a list of world-wide distributors

Ascensia BREEZE2 Glucose FreeStyle *Lite* Glucose

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



Summary of two evaluations organised by SKUP Report SKUP/2007/59 and SKUP/2007/64

Background

In order to give reimbursement for glucose test strips in Norway, the Norwegian Labour and Welfare Organisation (NAV) requires from the companies to carry out an evaluation that includes a user-evaluation among diabetes patients. The results of the evaluation must fulfil the quality goals set in ISO 15197 (TE within $\pm 20\%$).

Ascensia BREEZE2 and FreeStyle *Lite* are meters designed for glucose self-measurements by diabetes patients. Ascensia BREEZE2 is produced by Bayer HealthCare and supplied in Scandinavia by Bayer. FreeStyle *Lite* is produced by Abbott Diabetes Care Inc. and supplied in Scandinavia by Abbott. Ascensia BREEZE2 and FreeStyle *Lite* were launched onto the Norwegian market in October 2007. The evaluation of Ascensia BREEZE2 was carried out during the autumn of 2006, and the evaluation of FreeStyle *Lite* during spring 2007.

The aim of the evaluations

The aim of the evaluations is to

- reflect the analytical quality under standardised and optimal conditions, performed by biomedical laboratory scientists in a hospital environment
- reflect the analytical quality achieved by the intended users (approximately 160 diabetes patients participated in the two evaluations)
- compare the analytical quality among trained and un-trained diabetes patients
- compare the analytical quality among diabetes patients before and after three weeks of practice
- check the variation between three lots of test strips

- examine if hematocrit interferes with the glucose measurements
- evaluate the user-friendliness of the device
- evaluate the user guide

Materials and methods

Approximately 80 diabetes patients took part in each evaluation. Half of the diabetes patients had two consultations (the “training group”) and the rest of them had one consultation (the “mail group”). At the first consultation the diabetes patients in the “training group” were given a standardised instruction about the device before they did a finger prick and performed two measurements on the meter. The biomedical laboratory scientist also collected capillary samples from the diabetes patients and measured twice on the device. In addition, two capillary samples were taken for measurements with a designated comparison method. The diabetes patients in the “mail group” received the device by mail and no training was given. Both groups of diabetes patients used the equipment for 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 answered questionnaires about the user-friendliness and the user guide.

Results, Ascensia BREEZE2

The precision of Ascensia BREEZE2 was good. The repeatability CV was approximately 3 % under stan-

standardised and optimal measuring conditions and between 3 and 5 % when the measurements were performed by the diabetes patients.

The agreement with a designated comparison method was good. The quality goal set in ISO 15197 was achieved under standardised and optimal measuring conditions. When handled by the diabetes patients, Ascensia BREEZE2 also showed accurate results. These results were within an “adjusted ISO-goal” (TE within $\pm 25\%$) and also within the quality goal set in ISO 15197 (Fig. 1).

The three lots of test strips used in this evaluation all gave glucose results in agreement with the comparison method. No significant difference was pointed out.

Glucose measurements on Ascensia BREEZE2 seemed to be affected by hematocrit. The range of hematocrit-values in the samples was 33 – 50 %.

The diabetes patients summarised the Ascensia BREEZE2 device as easy to use. Most of them were pleased with the device. The diabetes patients that had used the user guide were satisfied with the guide.

Results, FreeStyle Lite

The precision of FreeStyle Lite was good. The repeatability CV was between 2 and 3 % under standardised and optimal measuring conditions and approximately 4 % when the measurements were performed by the diabetes patients.

The agreement with a designated comparison method was good. The quality goals set in ISO 15197 was

achieved under standardised and optimal measuring conditions. When handled by the diabetes patients, FreeStyle Lite also showed accurate results. These results were within the “adjusted ISO-goal” and also within the quality goal set in ISO 15197 (Fig. 2).

Two of the three lots of test strips used in this evaluation gave lower values than the comparison method. The third lot of test strips gave higher values than the comparison method. The deviations were small, but statistically significant.

Glucose measurements on FreeStyle Lite did not seem to be affected by hematocrit. The range of hematocrit-values in the samples was 31 – 48 %.

The diabetes patients summarised the FreeStyle Lite device as easy to use. Most of them were pleased with the device. Most of the diabetes patients that had used the user guide were satisfied with the guide.

Conclusion

The precision of Ascensia BREEZE2 and FreeStyle Lite was good. The accuracy was also good and the results were within the quality goal set in ISO 15197. Glucose measurements on Ascensia BREEZE2 seemed to be affected by hematocrit, while the glucose measurements on FreeStyle Lite did not seem to be affected by hematocrit. The users found the devices easy to use and were quite satisfied with the devices and the user guides.

The complete evaluation reports are available at www.skup.nu

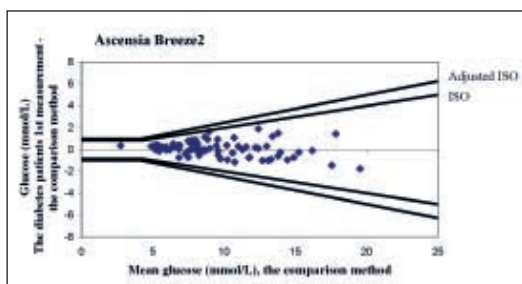


Figure 1. Accuracy. The diabetes patients' self-measurements at the final consultation. Three lots of test strips. The x-axis represents the mean value of the duplicate results on the comparison method. The y-axis shows the difference between the first measurement on Ascensia BREEZE2 and the mean value of the duplicate results on the comparison method, $n = 75$.

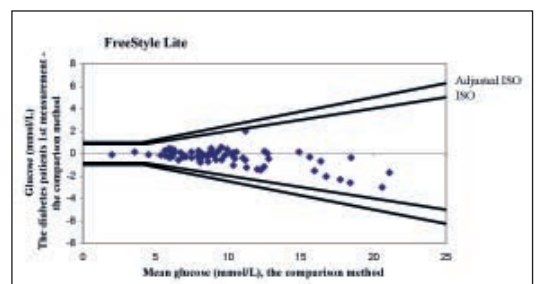


Figure 2. Accuracy. The diabetes patients' self-measurements at the final consultation. Three lots of test strips. The x-axis represents the mean value of the duplicate results on the comparison method. The y-axis shows the difference between the first measurement on FreeStyle Lite and the mean value of the duplicate results on the comparison method, $n = 76$.

IFCC NEWS

Päivi Laitinen

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



This year I am experiencing spring twice. The first spring I enjoyed in Antalya, Turkey in mid-April during the IFCC General Conference. In Southern Turkey the spring was beautiful, the trees had fresh green leaves, the tulips and other flowers were blooming and it was comfortably warm.

Upon returning home we were happy to have the warmest 1st of May for decades, it was real spring for a couple of days. But now in mid-May the spring is progressing very slowly in Northern Finland. The night temperatures are close to zero or below and we have occasional snow falls. In Lapland the skiing season is at its best.

IFCC General Conference is held in every three years, usually during the second year of the three-year cycle of the IFCC. The participants of this Conference are members of all the IFCC functional units: The Executive Board, Division Executive Committees, Divisional Committees, and possibly some Working Groups. The purpose of the General Conference is to present to all the participants the achievements of the past triennium and the programs for the future. This allows the members of the various functional units 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. The General Conference is also an opportunity for IFCC officers to meet with each other and discuss their activities.

National Representatives and Corporate Members are also invited to the General Conference. This is a unique opportunity for them to learn of the IFCC activities and to meet with each other and the IFCC officers.

The General Conference in Antalya was a success with more than 230 participants. Most of the participants were members of the IFCC Divisions, Committees and Working Groups, but about half of the National Societies were also represented. During the first two

days of the conference Executive Board and Division Executive Committees had their meetings. The official opening ceremonies were on the third day of the conference and the National Representatives and Corporate Members were present. This day was the day of reports of the IFCC officers. The President Jocelyn Hicks and the Treasurer Ghassan Shannan, the Divisional Chairs Mauro Panteghini (Scientific Division), Janet Smith (Education and Management Division), Ellis Jacobs (Communication and Publication Division) and Norbert Madry (Corporate Member in the Executive Board) gave their reports.

There were also three reports on special Task Forces of the IFCC. Past President Mathias Müller gave a report on the Integrated IFCC projects. This is a new Task Force established to improve and maintain the multidisciplinary and international leadership of IFCC in standardisation activities. The Scientific Division and the Education and Management Divisions are involved in various interesting and important projects in standardisation and in the area of training, continuous education and management. Executive Board has recognized that interaction between these two Divisions as well as with Communication and Publications Division lacking. It is quite evident that the Scientific Division's standardisation projects have a significant impact on clinical medicine, but unfortunately in most cases this important work has been neglected. The same is true for Education and Management Division's projects related to quality of diagnosis, which is influenced by analytical quality and standardisation. Several projects already reflect the multidisciplinary character and orientation towards the patient; cardiac markers, HbA1c, GFR are good examples. Standardisation will harmonise patient results. Linking these projects to evidence-based medicine and to clinical guidelines is very important for the acceptability of IFCC's status among medical organisations.

IFCC Executive Board decided to form a special Task Force on Integrated IFCC Projects in its meeting

in Antalya. Task Force is chaired by Mathias Müller and the members are the Division Chairs and maybe a few other invited persons. Clinicians should be involved in the Task Force. The idea is to integrate Scientific Division's work on standardization and reference systems, Education and Management Division's work on writing guidelines for implementation and education of Scientific Divisions work, which are then published and promoted by Communication and Publication Division. Finally Committee on Congresses and Conferences will organize symposia in congresses on these topics. The first two Integrated IFCC Projects are Pharmacogenomics and screening for chronic kidney disease.

The Chair of Task Force on Pediatric Laboratory Medicine, Klaus Kohse reported that this task force was formed because children are a special group of patients. Children are not small adults, which fact is often forgotten. The main aim of the Task Force is to coordinate activities worldwide directed towards the establishment of reference ranges for laboratory test results in pediatric patients of all age groups. There are several projects going on in different regions, also in the Nordic countries, and they all are encouraged to participate this Task Force. The Task Force also tries to create a world wide network of scientists working in laboratories specialized in Pediatric Medicine.

The Chair of Global Campaign of Diabetes Mellitus, Sverre Sandberg, reported on the activities of this Task Force. The terms of reference of this Task Force are to examine the best diagnostic strategy for diagnosing diabetes mellitus, review and study the current use of laboratory test, and educate doctors and patients in interpretation of laboratory tests used in diagnosing and monitoring of diabetes mellitus, provide quality specifications for analytes used to diagnose and monitor diabetes mellitus, give recommendations on self-monitoring of blood glucose and try to associate with other groups or persons (including manufacturers) who will co-operate on the work to be done. This Task Force has worked on the post-analytical quality of patient results. Questionnaires have been sent to general practitioners in different countries and they have been asked to analyze patient's status based on given background information and laboratory test results. The results of these surveys have been previously published in several journals.

The fourth day of the General Conference was reserved for the National and Corporate Representatives totally. They were all divided into five discussion groups chaired by the Past Presidents of the IFCC. The topics for the discussion Groups were the following: The mission and future of Lab Medicine, Educational

(Fortsætter side 42)



(Fortsat fra side 41)

programs and training needs, especially in developing countries, The laboratory's role in improving the quality of patient care, Linking IFCC activities with clinical associations, Developing diagnostic guidelines. The Discussion Groups spent a couple of hours discussing their topics and they also prepared a presentation of their discussions. These were presented to all the participants in the afternoon.

The main message of the discussion groups was that the IFCC has to collaborate more with the International Clinical Associations as well as with the National Societies and this has to be two-way communication. One of the groups recognized the fact that it is important for our field that we collaborate with the clinicians in our hospitals. We also need to make the public aware of the value of lab medicine to overall cost savings vs. perception of lab as cost center. Without this interaction our profession will die because the laboratories become more automated and advanced.

The collaboration has to be increased in the areas like consultation for interpretation of laboratory testing – when, what, how to order and then what do results mean, especially concerning areas such as genetics, cytokines, proteomics, metabolomics.

Another important topic was the developing countries. The Groups recognized that IFCC has to focus more on helping the developing countries by developing guidelines on topics like HIV, hepatitis, prenatal and neonatal screening. Harmonisation of curricula for training of the specialists for clinical chemistry is also important for developing countries, as well as training in quality issues.

For those interested all these presentations are available on the IFCC website (www.ifcc.org).

The General Conference was not only hard work, but often informal discussions over a cup of coffee are the most important for the delegates. Despite the tight and busy schedule there were a lot of opportunities to meet with each other and make new friends.

XXXII Nordic Congress
in Medical Biochemistry
1 - 4 June 2010, Oslo, Norway

LabMed
2010

Organizing Committee
Tor-Arne Hagve, Chairman
Olav Klingenberg
Sverre Landaas
Kristian Bjerve
Kari Löhne

We look forward to seeing you in Oslo in 2010 focusing on the future of Medical Biochemistry

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

Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentral-
sjukhus, HUSLAB
Kvinnokliniken
Haartmangsgatan 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
Avdeling for medisinsk biokjemi
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 Reykjavík
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/vancouv.htm>). Meddelelser og korte innlegg skrives fortløpende, mens lengre artikler med fordel bør inndeles i avsnitt med en kort overskrift. Tabeller skrives på eget ark sammen med en tekst som gjør tabellen selvforklarende.

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

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

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

Det faglige innhold i de innsendte manuskripter vil ikke bli vurdert med referee-system. Redaksjonskomiteen vurderer 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), Lennart Friis-Hansen, Päivi Laitinen (Oulu), Jarkko Ihalainen (Helsinki), Isleifur Olafsson (Reykjavik), Ingunn Thorsteinsdottir (Reykjavik), Bjørn Bolann (Bergen), Kristian Bjerve (Trondheim), Per Simonsson (Malmö), Ingvar Rydén.

Ordførende: Jarkko Ihalainen. Sekretærer: Pamela Edgren (Helsinki).

Ready for greater workflow efficiency?

Ready to improve patient care?



Ready for the future?

Siemens Healthcare Diagnostics and Dade Behring have joined together to help you take diagnostic testing to new heights.

Siemens is the industry's first fully integrated diagnostics company. By combining the strengths of Diagnostic Products Corporation, Bayer HealthCare Diagnostics and now Dade Behring, Siemens can offer you the broadest and most capable portfolio of clinical diagnostic solutions available. Today, more than ever, you can count on one partner to streamline your workflow and help you deliver enhanced patient care. It's an extraordinary opportunity, and we're ready:

www.siemens.com/diagnostics

Siemens Healthcare Diagnostics

Answers for life.

SIEMENS