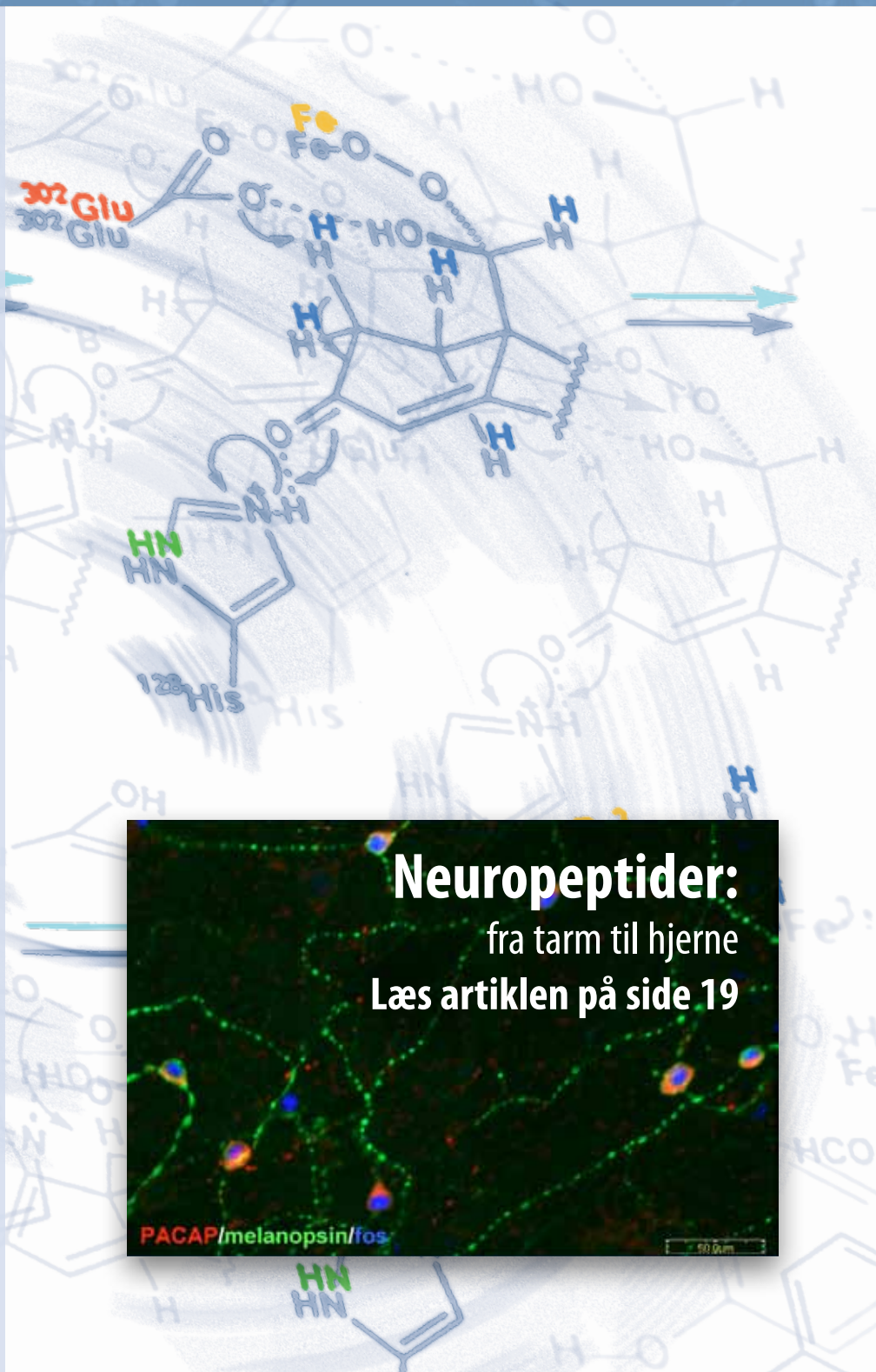


Indhold:

- » Nyt fra Bestyrelsen
- » Indkaldelse til ordinær generalforsamling i DSKB d.28/3 2012 i Torvehallerne, Vejle
- » Formandens beretning for perioden april 2011 – marts 2012
- » Androgenstatus – metode og klinisk anvendelse
- » Har du lyst til at være med i et kemikerforum?
- » NPU-terminologien – Den danske indsats
- » Neuropeptider: fra tarm til hjerne
- » Nyt om NPU terminologien, november 2011
- » Ny indgang til laboratoriesvar
- » Anbefaling vedrørende diagnostik af diabetes mellitus type II med HbA1c
- » Nyt om Navne
- » Mødekalender
- » 19th International Symposium on Regulatory Peptides, Copenhagen, Denmark, August 2012



Neuropeptider:
fra tarm til hjerne
Læs artiklen på side 19

Ordinær generalforsamling den 28. marts 2012

Beckman Coulter Nyheder



Nye kemi instrumenter med op til 9800 test/time



Præanalytisk båndsystem med 4 baner
som håndterer op til 1200 rør/time.

**Automatisering
Kemi**
Immunkemi
Hæmatologi
Proteinkemi

Beckman Coulter Danmark
Email : Denmarkcustomersupport@beckman.com
Tlf. 7022 8816



Kolofon

DSKB-Nyt nr. 1/2012

Udgiver:

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Ansvarlig redaktør:

Emil Daniel Bartels

Layout og redaktionel tilrettelæggelse:

Tuen-media as

Bladet udgives 4 gange årligt

Indlæg til DSKB-Nyt

Se bagerst i bladet

Denne og tidligere udgaver kan downloades fra **www.dskb.dk**



DSKB Bestyrelse

Nete Hornung

e-mail: netehorn@rm.dk

Lars Ødum

e-mail: laod@regionsjaelland.dk

Stig E. Bojesen

e-mail: stebo@heh.regionh.dk

Carsten Højskov

e-mail: carshoej@rm.dk

Emil Daniel Bartels

e-mail: emil.daniel.bartels@rh.regionh.dk

Erik Dalsgaard Lund

e-mail: erik.dalsgaard.lund@slb.regionsyddanmark.dk

Lars Melholt Rasmussen

e-mail: lars.melholt.rasmussen@ouh.regionsyddanmark.dk



Emil D. Bartels

Nyt fra Bestyrelsen

Årets første nummer indeholder en buket af spændende artikler fra forskellige grene af specialet. Specielt skal fremhæves artiklen om de danske bidrag til NPU-systemet, som er en interessant indføring i den historiske baggrund for NPU-systemets udvikling set med danske briller. Det er også muligt at blive klogere på diagnosticeringen af forstyrrelser i androgenhormon balancen i artiklen af Trine Holm Johansen og kolleger fra Afdelingen for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet.

Bestyrelsen har siden slutningen af sidste år arbejdet på at forberede forårsmødet med generalforsamling, foredragskonkurrence og en faglig session om cancer og klinisk biokemi. Forårsmødet vil igen blive afholdt i Torvehallerne i Vejle, og bestyrelsen håber på et stort fremmøde fra hele landet.

Dagen begynder med foredragskonkurrencen for de yngre medlemmer af selskabet. Den vil igen i år blive afgjort af de tilstedeværende, og alle kvalificerede opfordres til at sende et abstrakt, så vi endnu en gang kan få en spændende konkurrence af høj faglig kvalitet. Regler for deltagelse er uddybet på side 4.

Som forberedelse til den efterfølgende generalforsamling kan formandens beretning fra det forgangne år i bestyrelsen læses andetsteds i bladet, og regnskabet kan ses på www.dskb.dk før generalforsamlingen.

Til den faglige session er det blandt andet lykkedes at få Professor, Dr. med Klaus Pantel fra Hamburg-Eppendorf Universitetshospital til at komme og tale om detektion af cirkulerende tumorceller i plasma som et led i cancerdiagnostik – et område med stort udviklingspotentiale for klinisk biokemi. Professor Klaus Pantel er en af de førende i verden på dette felt.

Udover forårsmødet er der en række andre opgaver, som kommer til at fylde i bestyrelsesarbejdet i 2012. På opfordring fra bestyrelsen i Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK) har de nationale selskaber været involveret i en revision og opdatering af vedtægterne for det fælles nordiske selskab, herunder et eftersyn af de formelle bånd mellem NFKK og Klinisk Kemi i Norden (KBN). De reviderede vedtægter skal endeligt vedtages under den nordiske kongres i klinisk biokemi, som bliver afholdt i juni måned i Reykjavik, Island.

Det skal også nævnes, at der er udarbejdet retningslinjer for medlemskab af uddannelsesudvalg 2, så de nu følger de samme retningslinjer, der allerede er gældende for uddannelsesudvalg 1.

Det kommende år kommer nationalt til at byde på en ajourføring af guidelines vedrørende monitorering af nyrefunktion, og der arbejdes ihærdigt på at få etableret et samarbejde med hepatologerne i Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi vedrørende udarbejdelse af en klaringsrapport om diagnosticering og monitorering af leversygdom.

Endelig skal der lyde en stor tak til Lise Bathum og Linda Hilsted, som efter mange års tro tjeneste for DSKB-Nyt nu bliver afløst af Aase Handberg og Jørgen Hjelm Poulsen i DSKB-Nyts redaktionsgruppe. Vi takker for samarbejdet, og håber at redaktionen lejlighedsvis må trække på jeres store ekspertise.

Indkaldelse til ordinær generalforsamling i DSKB og møde nr. 406 d.28/3 2012 i Torvehallerne, Vejle

9.00-9.30 – Registrering og morgenmad

9.30-11.00 – Foredragskonkurrence

11.00-12.15 – Generalforsamling med nedenstående dagsorden iht. selskabets love:

1. Valg af dirigent
2. Forelæggelse af formandens beretning
3. Meddelelser fra udvalg, dannet i henhold til §§ 7-9
4. Meddelelser fra repræsentanter, valgt i henhold til § 6
5. Forelæggelse af det reviderede regnskab
6. Fastlæggelse af kontingenter
7. Valg af formand: Ikke på valg
8. Valg af bestyrelsesmedlemmer og -suppleanter: Ingen på valg
9. Valg af to revisorer
10. Eventuelt valg i henhold til § 6: Ikke på valg
11. Eventuelt

12.15-13.15 – Frokost

13.15-13.30 – Præmieoverrækkelse

13.30-15.30 – Videnskabelig Session, Cancer (Pause 14.30-14.45)

- Klaus Pantel fra Hamburg-Eppendorff (Circulating Tumor Cells)
- Stig Bojesen fra Herlev Hospital (200.000 SNPs on 200.000 Individuals to Find New Cancer Risk Loci)
- Sune F Nielsen fra Herlev Hospital (National Cancer Register Studies)
- Boe Sandahl Sørensen fra Århus Universitetshospital (Plasma Markers for Targeted Cancer Treatment)

15.30 – Slut

Tilmelding sker til Claus Brasen på clausbrasen@dadlnet.dk senest 19. marts.

Regler for foredragskonkurrencen:

Deltagerkvalifikationerne til foredragskonkurrencen er blot, at man er ordinært medlem af selskabet og højst er 40 år gammel. I det tilfælde, at der er flere end 6 tilmeldte foredrag, vil abstrakts blive vurderet på en skala fra 1-5 (5 er bedst og 1 er dårligst) ud fra følgende kriterier: videnskabelig kvalitet, biologisk relevans, og klinisk relevans. De bedste 6 vil blive udvalgt til præsentation. Præsentationerne skal være af 8 minutters varighed + 2 minutter til besvarelse af spørgsmål. Alle tilstedeværende vil få udleveret en liste over de tilmeldte foredrag, som skal bedømmes efter følgende kriterier: Videnskabeligt indhold, mundtlig fremstilling, kvalitet af AV-midler, overholdelse af taletid og besvarelse af spørgsmål. Efter foredragene indsamles listerne, og den deltager, som har flest points, modtager legatet. Ved lige antal points deles prisen. Vinderen offentliggøres på mødet og vil modtage et legat på 15.000 kr. til brug for forskning, videreuddannelse eller fagrelevante rejser. Pengene kommer fra en konto, som DSKB tidligere har besluttet at øremærke til forskning. Endvidere vil en dommerkomite, hvis der er baggrund for det, uddele en Spirepris til en særlig lovende, ung forsker. Vinderen af foredragskonkurrencen og Spireprisen får muligheden for at skrive et indlæg til DSKB-Nyt om deres forskning.

Dansk abstrakt på maks. 250 ord uden figurer sendes til Akademisk sekretær Emil Daniel Bartels (e-mail: emil.daniel.bartels@rh.regionh.dk) senest mandag d. 12. marts kl.16.00, 2012.



Formandens beretning

for perioden april 2011 – marts 2012

Generalforsamlingen blev i 2011 afholdt d. 24. maj i forbindelse med den Danske Kongres i Ålborg. Bestyrelsens daværende sekretær Mads Nybo, kasserer Jan Borg Rasmussen og Else Marie Vestergaard var på valg, tre nye bestyrelsesmedlemmer blev valgt. Den nye bestyrelse konstituerede sig i august 2011 med de nye medlemmer: Erik Dalgaard Lund (Kasserer), Emil Daniel Bartels (Sekretær) og Lars Melholt Rasmussen.

At Generalforsamlingen blev afholdt i forbindelse med kongressen betød, at de mødedeltagere, som også var tilmeldt kongressen, kunne fortsætte mere eller mindre direkte til kongressens åbnings-get-together på Hotel Hvide Hus. Antallet af mødedeltagere var væsentlig større end normalt, og bestyrelsen vil derfor også benytte denne mulighed fremover. Det giver ikke blot et større antal deltagere til Generalforsamlingen med flere interessante meningsstilkendigelser, men det er jo også resursebesparende i både tid og transport-økonomi. Udover de faste dagsordenpunkter med status fra repræsentanter fra diverse udvalg blev bestyrelsens arbejde med vision og overordnet strategi præsenteret på generalforsamlingen. Specielt blev det præsenteret, hvilke tanker der lå bag visionen og den overordnede strategi samt hvilke områder, der skulle arbejdes med. Flere medlemmer har efterfølgende har udtrykt støtte - både til visionen, de overordnede strategier og det arbejde det ligger op til. Tak for det.

Bestyrelsens arbejde har i det forløbne år på mange måder taget afsæt i de konkrete fokusområder. Eksempelvis er der taget kontakt til andre videnskabelige selskaber med henblik på etablering af fagligt samarbejde a la tidligere og aktuelle succesfyldte samarbejder på tværs af specialerne. I øjeblikket er bestyrelsen ved at etablere et samarbejde med Hepatologisk Selskab med henblik på anbefalinger i udredning af leverfunktion.

Derudover har bestyrelsen haft et konkret samarbejde med Dansk Endokrinologisk

Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) i udarbejdelsen af et høringssvar til Sundhedsstyrelsen vedrørende HbA1c jævnfør WHO-rapporten 'Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus'. Høringsvaret var baseret på en rapport udarbejdet af VUK - efter en dybdegående og ekstrem hurtig indsats med overlæge Peter Felding som drivkraft og skribent. DSKB's svar indgik i et samlet svar fra DES, DSAM. Det var til bestyrelsen store tilfredsstillelse, at de tre selskaber kunne afgive et fælles og enigt høringssvar i brugen af HbA1c til diagnostik af diabetes. Alt skal have sin tid til at modnes, og det er bestyrelsens holdning at HbA1c skal indgå som første test i udredningen af Diabetes. Dette er netop også en udmeldt anbefaling fra SST. Stor tak til VUK for deres store og effektive arbejde i dette forløb.

Et andet område har været en vurdering af behovet for uddannelsesstillinger og en tilbagemelding til Sundhedsstyrelsen vedrørende dimensionering af speciallægeuddannelsen for perioden 2013-2017. Der skulle tages udgangspunkt i tal fra SST vedr. antallet af speciallæger og samtidig svares på specifikke spørgsmål vedrørende udbud og efterspørgsel af speciallæger. Som tidligere kunne DSKB svare, at der ikke er fuldendt harmoni mellem udbud og efterspørgsel på landsplan, om end med geografiske forskelle, og at der anbefales en mindre øgning af antallet af uddannelsesstillinger på landsplan, hvilket Sundhedsstyrelsen har godkendt.

Videnskabelige møder og kongresser i 2011

Den 10. Danske Kongres i Klinisk Biokemi blev afholdt d. 27.-29. maj på Hotel Hvide Hus i Ålborg, hvor Søren Risom Kristensen stod i spidsen for kongreskomiteen. Kongressen fandt sted i gode lokaler med en travl og velbesøgt udstilling fra diagnostika-industrien. Kongressen var tilrettelagt med mange spændende og inspirerende



Nete Hornung

foredrag, fra nye forsknings- og udviklingsområder til mere driftsrelaterede områder til mere eller mindre direkte anvendelse "hjemme på laboratorierne".

Og som altid er det en fornøjelse at være sammen med kolleger og venner i den sociale del af kongressen, som denne gang var med dans og levende musik leveret af Panik-orkestret. Bestyrelsen vil gerne takke arrangørerne for deres store indsats, velvidende at der ikke er nogen genveje til et sådant arrangement. Det er et kæmpe arbejde, og DSKB er afhængig af frivillige, der vil påtage dette arbejde. Så mange tak for det. Det er derfor også med stor respekt og interesse at DSKB følger planlægningen af næste danske kongres på Sjælland. Bestyrelsen er bekendt med at Lise Bathum allerede er i fuld gang med planlægningen.

DSKB's efterårsmøde 2011 blev afholdt d. 26. oktober på Quality Park Hotel i Middelfart. Det var første gang et medlemsmøde blev afholdt her, og det var et udmærket mødested, med praktisk beliggenhed tæt på banegården. Der var 69 tilmeldte deltagere, og bestyrelsen har vurderet at stedet også fremover er et muligt mødested, dog ikke til møder med flere deltagere end til det pågældende møde. Emnet for formiddagens session var "Nye markører – fra laboratoriet til klinikken" med Mads Nybo og Lars Melholt Rasmussen som mødeledere. Der var spændende foredrag fra Fibulin-1 henover sCD-163 og YKL-40 til AMH "the body clock". Selvom det ikke var helt "mundrette" navne, så fik man et klart billede af hvor lang vejen kan være fra laboratoriet til klinikken, og at de præsenterede markører var på forskelligt stadie på vejen til klinikken. Eftermiddagens emne var Sundheds-it med Stig Bojesen som mødeleder. Emnet var i tråd med ét af DSKB's fokusområder, og omfattede forskellige foredrag med den laboratoriemæssige, den politiske og den brugermæssige vinkel.

DSKB vil gerne takke mødearrangører, alle foredragsholderne og selvfølgelig sponsorer og mødedeltagere for deres bidrag til at gøre mødet til en succes.

DSKB-NYT og DSKB's hjemmeside

Redaktionsgruppen for DSKB-Nyt har afholdt to møder i det forgangne år og planlagt rammerne for årets udgivelser og langt hen ad vejen også de konkrete indlæg til bladet. Der vil i løbet af foråret ske en udskiftning af redaktionsgruppens medlemmer, da Linda Hilsted og Lise Bathum går ud af redaktionsgruppen. De har ydet en meget stor indsats i DSKB-Nyt's historie i sin nuværende form, og har gennem tiden sat mange fingeraftryk i bladet, både som skribenter og som redaktører. Stor tak til dem begge. Til gengæld træder Aase Handberg og Jørgen Hjelm Poulsen ind i redaktionsgruppen, så der er fortsat mange stærke kræfter at trække på. Redaktionsgruppen består derudover af chefredaktør Emil Daniel Bartels (som DSKB's sekretær), Niels Tørring, Torben Breindahl, Mads Nybo og undertegnede (som DSKB's formand). Et mål er at give DSKB-Nyt et designmæssigt løft, så det vil den nye redaktionsgruppe kigge på i det kommende år.

Hjemmesiden

I maj 2011 tilkøbte bestyrelsen en ny funktionalitet på hjemmesiden, hvor der løbende præsenteres nyheder indenfor klinisk biokemi. Der sker således en daglig screening indenfor fagområdet klinisk biokemi, og hvis der findes noget relevant, sørger Emil Bartels for at nyheden annonceres på hjemmesiden. Vi forsøger hele tiden at holde hjemmesiden opdateret, og vil derfor gerne opfordre alle til at kontakte et medlem enten fra bestyrelsen, eller fra redaktionsgruppen, hvis der findes fejl, eller hvis der kunne oprettes nyttige links, billeder eller nyheder på hjemmesiden. Henrik Jørgensen fungerer fortsat som DSKB's webmaster, og er altid hurtig til at rette og opdatere hjemmesiden, når der skal ændres noget.

Uddannelsesudvalg 1 (UU1) og

Uddannelsesudvalg 2 (UU2)

I 2011 har været afholdt to kurser i regi af både UU1 og UU2 nemlig i Trombose og Hæmostase, på Aalborg Sygehus med

Anna-Marie Bloch Münster som kursusleder og i Immunologi og Inflammation i Vejle med Holger Jon Møller og Peter Nissen kursusledere. Til begge kurser har der været god tilslutning.

UU1

I UU1 har det længe været planlagt at foretage en grundig gennemgang af kurserne, både hvad angår indhold, relevans, omfang og rammer. UU1 formand Holger Jon Møller indkaldte derfor til et møde i UU1, hvor kurserne skulle igennem en kritisk gennemgang. Skulle de bestå som de var, skulle de udgå, skulle de ændres, skulle der oprettes nye. På mødet var intet forbudt, alle ideer blev taget alvorligt. Og der skulle under alle omstændigheder iværksættes et arbejde, som efterfølgende skulle formulere et udkast til et indhold. På næste UU1 møde vil der blive kigget på gruppernes arbejde, og nye kurser vil måske blive født. Det vil ske i løbet af 2012. Et af de fremtidige tiltag, der allerede kan løftes sløret for, er et speciallægekursus, hvor blandt andet metodevalidering vil indgå. I NFKK-regi er der desuden taget initiativ til at undersøge, om der med fordel kan etableres fælles nordiske kurser for også at styrke det fællesnordiske samarbejde i specialet. Planlægningen vil foregå i et samarbejde mellem de nordiske landes "UU1 formænd", og metodevalidering og projektledelse er sandsynligvis et af de emner, der vil blive kigget på i nordisk sammenhæng.

UU2

Der blev afholdt et decideret UU2 kursus i Hæmatologi og Anæmi på Hotel Haraldskær ved Vejle. Kursusansvarlige var Søren Ladefoged og Tina Parkner. Kurset har været anmeldt i DSKB-Nyt og beskrives af deltagerne som et spændende kursus med foredrag på et højt fagligt niveau.

Principper for afvikling af kurser

I 2011 udarbejdede bestyrelsen en vejledning til kursusarrangørerne i den økonomiske afvikling af UU1 – og især UU2 kurser.

I den forbindelse udarbejdede bestyrelsen også en vejledning vedrørende orienteringspligten overfor Nævnet for Selvjustits på Lægemeddelområdet (NSL) ved ansøgning af sponsering. Nævnet blev imidlertid nedlagt næsten i samme sekund som retningslinjen var taget i brug, og orienteringspligten ophørte dermed. Det der nu gælder, er de anbefalinger som Lægeforeningen har formuleret, og som afløste orienteringspligten til det nu nedlagte NSL. DSKB anbefaler at man følger Lægeforeningens "Gode råd ved faglige arrangementer med Lægemeddelvirksomheder". Alt det er beskrevet i DSKB's vejledning til kursusarrangører, som derfor er revideret i det forløbne år. Den kan læses på DSKB's hjemmeside.

UU2 medlemmer

Et sidste område som bestyrelsen har taget fat på i relation til UU2 er sammensætningen af udvalgets medlemmer. Der har hidtil ikke været fastlagt principper for hvor længe man kunne være medlem af UU2, så for at sikre en vis rotation og fornyelse i udvalget, har bestyrelsen taget initiativ til at udarbejde en beskrivelse af hvor længe, man kan være medlem af udvalget, og hvordan der findes nye medlemmer til UU2. Det har været stærkt inspireret af principperne for medlemskab af UU1, og er sket i samarbejde med nuværende UU2 medlemmer. Principperne kan læses på DSKB's hjemmeside.

Specialefunktioner

Fordelingen af specialefunktioner indenfor klinisk biokemi fortsatte i det forløbne år med de tre uafklarede områder, som blev endeligt tildelt ansøgerne (regionerne og private ansøgere) i juni 2011, præcist et år efter de første funktioner var blevet fordelt. Efter en høringsperiode sommeren over blev de endeligt fordelt. Bestyrelsen vil igen gerne takke Ebba Nexø for sin rolle i processen med fordelingen af sidste tre områder. Er der ønske om at varetage nye specialefunktioner, som ikke er blevet tildelt i første omgang, skal det foregå via ledelsessystemet.

NFKK

I NFKK er der to nye medlemmer: Tor-Arne Hagve som er national repræsentant fra Norge og Lena Norlund som er ny formand i Svensk Selskab for Klinisk Kemi. Arbejdet i NFKK har været centreret om Den XXXII Nordiske kongres i klinisk kemi på Island juni 2012. Der er fastlagt et flot program, og DSKB håber, at mange danske medlemmer vil få mulighed for at deltage i kongressen med vore nordiske kolleger.

NFKK har besluttet at samle Klinisk Biokemi Norden (KBN) og NFKK's hjemmeside på én adresse. Tanken er at hjemmesiden skal indeholde KBN i pdf format med søgefunktion samt diverse relevante links, og udgiften skal deles mellem KBN og NFKK. Etablering og vedligeholdelse af hjemmesiden er uafklaret, men der søges aktuelt efter webmaster til at varetage denne opgave.

NFKK's vedtægter er desuden blevet gennemskrevet og oversat til engelsk. Udkastet forventes godkendt på næste møde i forbindelse med den nordiske kongres.

Økonomi

KBN fungerer med to årlige møder i redaktionskomiteen. Der trykkes 2200 eksemplarer af hvert nummer hvoraf ca. 100 eksemplarer gemmes. KBN's økonomi er stabil, idet der aktuelt tjenes mere end der bruges, og formuen er i øjeblikket 407.000 Dkr. NFKK's formue var ca 300.000 Dkr i 2011. Eftersom medlemskontingentet ikke var blevet justeret siden 2000, og en fremskrivning af økonomien viste et behov for en øgning i NFKK's indtægter, blev det besluttet, at øge de nationale selskabers kontingent fra 4€ per nationalt medlem til 6€. Derudover er der ca 225.000 Dkr i Nordfond og ca. 1.7 millioner Dkr i Eldjarn fonden. Det populære Finsekursus i "Scientific writing and publishing" afholdes i skrivende stund med støtte fra både NFKK og SICLI.

Medlemstal og økonomi

Antallet af medlemmer har været stabilt i 2011 med en lille stigning totalt set. Selska-

bet har 394 medlemmer hvoraf de 307 er stemmeberettigede. Et mindre antal medlemmer har kontingentrestance på mere end to år. Bestyrelsen har besluttet automatisk at udmelde disse medlemmer, som, selvom det er et lille antal, dog betyder en del administration for kasserer og sekretær. Økonomisk har der været balance i driftsregnskabet, dog med en ekstraordinær indtægt fra den danske kongres på ca. 90.000 kr. I driftsregnskabet er der medregnet et pænt aktieudbytte i det forløbne år. Af nøgleposter kan nævnes annonceindtægterne fra DSKB-Nyt og hjemmesiden, som er steget i 2011 og som netop dækker udgifterne til blad og hjemmeside.

Kurser og medlemsmøder har alt i alt balanceret økonomisk. Det betyder et mindre underskud på medlemsmødet og et overskud på UU-kurserne i årets løb.

Afslutning

Jeg vil til slut på bestyrelsens vegne sige tak til alle aktive medlemmer, som har bidraget med stort og småt i årets løb. Det skal blive spændende at følge nye og gamle udvalg i deres arbejde, og bestyrelsen ønsker alle ideer til nye tiltag velkomne.

Og en rigtig stor tak til foredragsholdere, mødearrangører og sponsorer, som har bidraget i årets løb.

10. februar 2012

Nete Hornung

Androgenstatus

– metode og klinisk anvendelse



Trine Holm Johannsen, afdelingslæge, ph.d.; Tue Søeborg, kemiker, ph.d.; Hanne Frederiksen, kemiker, ph.d.; Anna-Maria Andersson, forskningsleder, ph.d.; og Anders Juul, professor, dr.med. Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø

Korrespondance:
Afdeling for Vækst og Reproduktion,
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9, 2100 København Ø
Telefonnummer: 35 45 50 64,
faxnummer: 35 45 60 54
E-mail:
trine.holm.johannsen@rh.regionh.dk

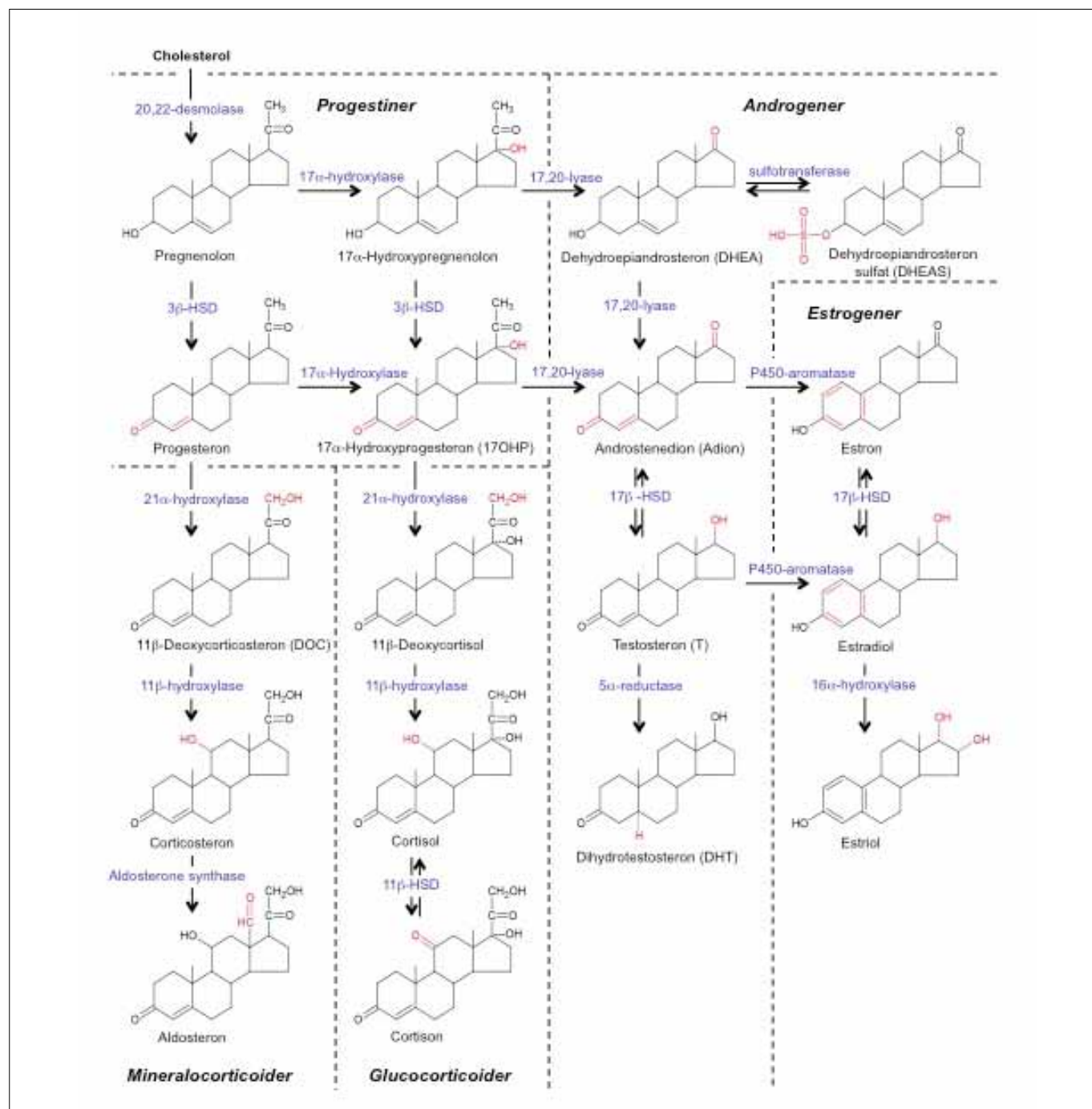
Baggrund

Betegnelsen androgener indbefatter 1) forstadier til testosteron (T) med svag androgenaktivitet (dehydroepiandrosteron [DHEA], DHEA-sulfat [DHEAS]) og androstendion [Adion], samt 2) androgener med kraftig virkning på androgenreceptoren (T og den mere potente metabolit dihydrotestosteron [DHT]), Figur 1. Hovedparten af det cirkulerende T er bundet til seksualhormon-bindende globulin (SHBG) eller albumin, mens frit T er den biologisk aktive form. Frit T kan beregnes ud fra plasmakoncentrationerne af totalt T, SHBG og albumin baseret på T's bindingskonstant til disse plasmaproteiner¹. Et mere simpelt udtryk for frit T fås i frit androgen-indeks (FAI) beregnet som $(T/SHBG) \times 100$. Ved en "androgenstatus" forstås en samlet bestemmelse af plasmakoncentrationen af udvalgte androgener (T, DHT, DHEAS, Adion, 17 α -hydroxyprogesteron [17-OHP]) og SHBG, ligesom den beregnede frie (ikkebundne) T-koncentration indgår. Bestemmelse af androgenstatus anvendes som led i den diagnostiske udredning af forstyrrelser i steroidsyntesen.

Androgener produceres primært i binyrer og gonader. Androgenproduktionen i binyrebarken er afhængig af kortikotropin (ACTH) og finder sted i binyrebarkens zona reticularis, som først udvikles og er synlig (histologisk set) fra 6-års-alderen. Zona reticularis er den eneste zone i binyrebarken med sulfotransferase-aktivitet, og DHEAS er således en god markør for zona reticularis' funktionelle aktivitet. Adrenarken markerer binyrens aktivering et par år før egentlig pubertetsstart og ses hos piger og drenge fra 6-8 års-alderen². Adrenarken indtræder uafhængigt af hormonaktiviteten fra gonader og gonadotropiner, den er karakteriseret ved en gradvis stigning i plasmakoncentrationen af DHEA og DHEAS og giver anledning til pubesbehåring (pubarke), svedtendens og akne. Således kan isoleret

for tidlig pubesbehåring (oftest præmatur adrenarke) optræde uden andre kliniske pubertetstegn. Oftest forløber adrenarken dog parallelt med aktivering af hypofyse-gonade-aksen, og hos flertallet af piger udvikles bryster og pubesbehåring nogenlunde samtidigt. DHEA og DHEAS opnår maksimale plasmaniveauer i 20-års-alderen, hvorefter koncentrationerne falder til meget lave værdier i 70-års-alderen (adrenopause)³. Årsagen til adrenopausen er ikke afklaret, men faldet i plasmaniveauerne af DHEA og DHEAS følges blandt andet af en involution af zona reticularis og en nedsat 17 α -hydroxylase-enzymaktivitet². Binyrernes store produktion af DHEA og DHEAS forekommer udelukkende hos mennesket og højere primater⁴, men betydningen af adrenarke og adrenopause er ukendt. Androgenproduktionen i ovarier og testis er afhængig af luteiniserende hormon (LH). Hos drenge og piger stiger plasmaniveauerne af follikelstimulerende hormon (FSH), LH, T, østradiol og inhibiner markant i 3-måneders alderen (minipuberteten)^{5,6}, men falder herefter til umålelige værdier (med standard-immunoassays) i børneårene indtil hypofyse-gonadeaksen reaktiveres i 11-12 års-alderen. Der er en vis døgnvariation i både LH og T-niveauerne^{7,8}, og særligt i starten af puberteten vil plasma-T - trods tydelige pubertetstegn - således ofte være umålelig i dagtiden. Samhørende måling af LH (ultrasensitiv metode) og T er derfor af stor betydning. T stiger i plasma med stigende pubertetsudvikling, og både detaljerede referenceværdier for børn i forskellige aldre og pubertetstrin baseret på et stort antal raske børn er således påkrævet for at udrede børn med binyre- eller gonadelidelser på korrekt vis⁹. Hvorvidt en patient med hyperandrogenisme har en øget androgensyntese i binyrer eller i gonader kan vurderes ved henholdsvis måling af DHEAS, idet DHEAS primært produceres i binyrerne, eller ved en dexamethason-sup-

Figur 1:



Skematisk oversigt over binyrebarkens steroidsyntese med angivelse af forskel i kemisk opbygning mellem progestiner, androgener og østrogener. Enzymer er angivet med blåt, og strukturelle ændringer i steroider er angivet med rødt. Figur fra (24).

pressionstest hvorved binyrens androgenproduktion hæmmes via ACTH-inhibition, mens gonadernes androgensyntese er relativt upåvirket.

Analysemetode

Hidtil har rutineanalyser for steroidhormoner primært været baseret på kommercielt tilgængelige immunoassays. Ulemper ved immunoassays til bestemmelse af steroider er, at de kan have matrix-effekter, lav antistof-specificitet (krydsreaktivitet til beslægtede steroider) og manglende overensstemmelse med andre metoder og med referencemetode. Desuden bestemmes typisk kun et steroid ad gangen, og sjældne eller ukendte steroider lader sig ikke bestemme på grund af manglende kommercielle immunoanalyser for disse steroider. I dag anses massespektrometri i kombination med gaskromatografi (GC-MS) eller væskrokromatografi (LC-MS), hvor steroider identificeres i forhold til kendte referencestoffer, derfor at være den mest specifikke metode både kvalitativt og kvantitativt til analyse af steroider, f.eks.^{10;11}. Til kvalitativ screening af biologiske prøver for steroider og deres metabolitter har GC-MS traditionelt været foretrukket, blandt andet fordi man ud fra GC-MS-spektra har mulighed for strukturoptklaring ved hjælp af NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library (NIST: National Institute of Standards and Technology, EPA: Environmental Protection Agency, NIH: National Institutes of Health; <http://www.nist.gov/srd/mslist.cfm>). Modsat har LC-MS-baserede metoder været foretrukket til sensitive, kvantitative analyser af kendte steroider, hvor man ved at målrette analysen kan opnå endda meget lave detektionsgrænser.

Væskrokromatografi koblet med tandem massespektrometri (LC-MS/MS) er forbedret i løbet af de seneste år både med hensyn til sensitivitet, specificitet og automatisering og har erstattet immunoassays i flere større rutinelaboratorier i ind- og udland. LC-MS/MS-baserede metoder kører imidlertid endnu ikke rutinemæssigt på automatiserede platforme, og MS/MS-baserede metoder er ofte både tids- og pladskrævende. Derimod er det med disse

metoder muligt at analysere mange steroider i én prøve samtidigt – såkaldte multiple LC-MS/MS-metoder. En del af de anvendte LC-MS/MS-metoder til bestemmelse af androgenmetabolitter er dog stadig upublicerede in-house-metoder. Sammenligning af T-koncentrationer målt med henholdsvis immunoanalyse og LC-MS/MS-metode viser dog utvetydigt, at immunoanalyser har en tendens til at overestimere T i det lave område (dvs. hos børn, kvinder og hos mænd med hypogonadisme) med fejlagtig konklusion af forhøjet T til følge¹¹. En androgenstatus analyseret ved hjælp af LC-MS/MS-teknikken udføres enkelte steder i Danmark, blandt andet på Statens Serum Institut. På Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, er androgenstatus-analysen med isotopfortyndet turboflow-LC-MS/MS ligeledes indført med henblik på etablering af et pædiatrisk normalmateriale baseret på et studium af raske børn og unge^{12;13}. Metoden er baseret på en oprensning af serumprøver, hvor interne standarder (deuterium- eller carbon¹³-mærkede steroider) tilsættes. Ved hjælp af turboflow-LC oprenses og adskilles steroiderne kromatografisk, hvorefter de analyseres ved hjælp af MS/MS. I massespektrometret ioniseres steroiderne, som efterfølgende isoleres på baggrund af deres specifikke molekylmasse igennem flere trin. Ratioen mellem analyt og intern standard sammenholdes med passende standardkurver for de enkelte steroider, og ved hjælp af lineær regressionsanalyse bestemmes koncentrationen af de enkelte steroider i en serumprøve, Figur 2.

Klinisk anvendelse

En androgenstatus anvendes hyppigst ved udredning og behandling af følgende kliniske tilstande i binyrer og gonader:

1. Pubertas præcox og varianter heraf (præmatur adrenarke)
2. Enzymdefekter i binyrerne (AGS)
3. Androgenproducerende tumor i binyrer eller ovarier
4. Hyperandrogenisme hos piger og kvinder (hirsutisme, polycystisk ovariesyndrom [PCOS])
5. Hypogonadisme hos mænd

Pubertas præcox

For tidlig pubertet (pubertas præcox, PP) er defineret som udvikling af sekundære køns karakterer før 8-års-alderen hos piger og før 9-års-alderen hos drenge¹⁴. Central PP (CPP) er forårsaget af en præmatur aktivering af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen, og årsagen hertil er oftest ukendt (idiopatisk PP), men kan ses sekundært til eksempelvis strukturelle cerebrale forandringer inkl. tumorer eller forhøjet intrakranielt tryk¹⁵. Androgenstatus er ikke absolut nødvendig i udredningen af børn med klassisk CPP, men væsentlig ved perifer PP (også benævnt pseudo-PP) som er en sjælden tilstand forårsaget af gonadotropin-uafhængig kønshormonproduktion. Årsagen hertil kan være eksempelvis adrenogenitalt syndrom, McCune-Albrights syndrom, eller binyre- eller gonadetumor¹⁵, se nedenfor. Det kan også blot skyldes præmatur adrenarke, hvilken imidlertid er en udelukkelsesdiagnose.

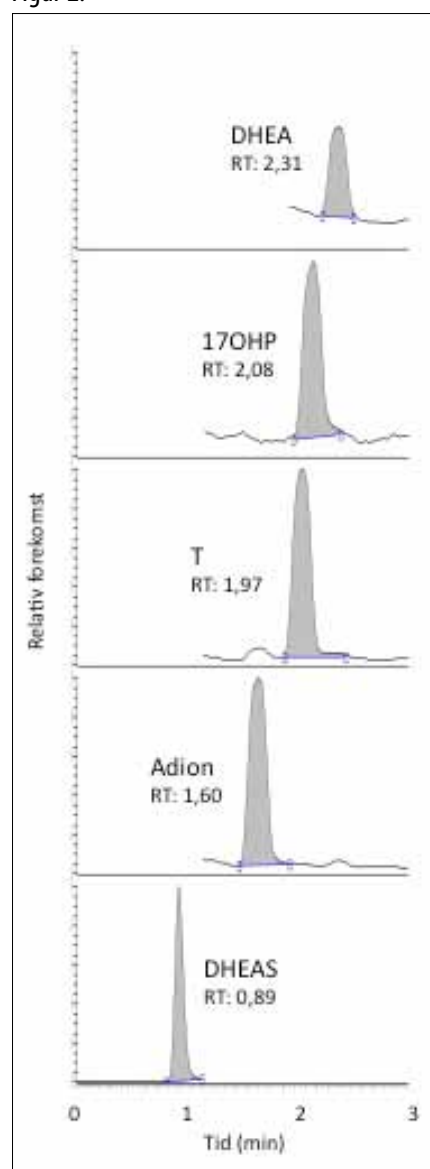
Enzymdefekter i binyrerne

Enzymdefekter i binyrernes steroidsyntese resulterer i akkumulering af substrat og tab af produkt svarende til det enzymatiske trin i syntesen. I steroidsyntesen kan et substrat omdannes til flere produkter (f.eks. omdannes pregnenolon både til progesteron via 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD) og til 17 α -hydroxypregnenolon via 17 α -hydroxylase, Figur 1), hvorfor en specifik enzymdefekt kan afficere hele binyrens steroidprofil. De gener, som koder for steroidsyntesens enzymer i binyrerne, er også ansvarlige for steroidsyntesen i gonaderne, og mutationer medfører derfor ikke kun tab af enzymaktivitet i binyrer, men også i gonader.

Adrenogenitalt syndrom (AGS) er ved screening af nyfødte børn rapporteret med henholdsvis en incidens på 1:14,199 og en bærerstatus på 1:60¹⁶. AGS er således den hyppigste genetiske defekt i binyrernes steroidsyntese og langt oftest forårsaget af en mutation i CYP21A2, som medfører reduceret enzymaktivitet af 21 α -hydroxylase med blokade i omdannelsen af henholdsvis progesteron til 11 β -deoxycorticosteron og 17-OHP til 11 β -deoxycortisol (Figur 1).

Resultatet er en stigning i plasmakoncentrationen af ACTH, 17-OHP, DHEA og Adion. Endvidere ses stimulation af renin-angiotensin-systemet på grund af blokeret aldosteronsyntese. Det kliniske billede ved AGS varierer afhængigt af sværhedsgraden af enzymmanglen og den deraf følgende glu-

Figur 2:



Selected Reaction Monitoring (SRM) massespektra af dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), androstendion (Adion), testosteron (T), 17 α -hydroxyprogesteron (17-OHP) og dehydroepiandrosteron (DHEA) i serum. RT: retentionstid.

kokortikoid- og mineralokortikoidmangel¹⁷. Det fænotypiske spektrum strækker sig derfor fra svært salttabende AGS kendetegnet ved udvikling af tvetydige kønsorganer ved fødslen (såkaldt *disorders of sex development*, DSD) med risiko for livstruende binyrebarkkrise i 1.-2. leveår, over late-onset AGS med pubertetsforstyrrelser med tidlig pubarke, sved- og aknetendens, til milde former for AGS med infertilitet og/eller oligomenoré. Fænotypen kan således ved debut i barndommen være svær at skelne klinisk fra den normale adrenarke, og korrekt diagnostik indebærer bestemmelse af en androgenprofil. Til diagnostik af 21 α -hydroxylasemangel anvendes måling af 17-OHP, hvilken har været en del af neonatalscreeningen i Danmark siden 2009.

Androgenproducerende tumor i binyrebark eller ovarier

Dette er sjældne tilstande, hvor neoplasierne generelt er kendetegnede ved kraftig stigning i de cirkulerende niveauer af både T og Adion. Ved binyretumorerne er DHEAS oftest stærkt forhøjet, og tumoren kan eventuelt også producere andre binyrebarkhormoner, mens DHEAS-koncentrationen oftest er normal ved ovarietumorerne.

Hyperandrogenisme (piger og kvinder)

Hyperandrogenisme hos kvinder er en tilstand karakteriseret ved excessiv androgenproduktion og kan medføre kliniske billeder som hirsutisme, PCOS, menstruationsforstyrrelser og infertilitet. Hirsutisme defineres som behåring af mandlig type hos kvinder og er rapporteret med en prævalens på 2-8% blandt kvinder i den reproduktive alder¹⁸. Årsagen kan i omkring halvdelen af tilfældene forklares ved hyperandrogenisme, men dog med en lav korrelation mellem androgenniveauet og sværhedsgraden af hirsutisme¹⁹. PCOS er en kompleks, heterogen tilstand, som er rapporteret med en prævalens på 6.6% blandt præmenopausale kvinder og derfor regnes som en af de hyppigste endokrine sygdomstilstande hos kvinden²⁰. For at stille diagnosen PCOS skal mindst to af følgende kliniske kriterier være opfyldt: 1) Oligo- eller anovulation, 2) kliniske og/eller

biokemiske tegn på hyperandrogenisme og 3) polycystiske ovarier og eksklusion af anden ætiologi hertil (AGS, androgenproducerende tumor, Cushings syndrom m.fl.)²¹. Forhøjede plasmaniveauer af androgener er observeret hos 60-80% af PCOS-patienter²².

Hypogonadisme (mænd)

Ved hypogonadisme forstås nedsat hormonproduktion fra gonaderne i forhold til alderen. Hypergonadotrop hypogonadisme er en primær gonadeinsufficiens kendetegnet ved forhøjede plasmaniveauer af FSH og LH og nedsat plasma-T. Årsager hertil omfatter blandt andet Klinefelters syndrom, tidligere kemoterapi og testisbestråling, kryptorkisme og anarki²³. Ved hypogonadotrop hypogonadisme, som er en primær hypothalamus/hypofyse-defekt, ses lave præpubertale plasmaniveauer af FSH, LH og T, og årsager hertil omfatter blandt andet Kallmanns syndrom, malnutrition, samt tidligere cerebrale tumorer, kranietraumer eller kraniel bestråling²³. Pubertas tarda (forsinket pubertet), defineret som udebleven pubertet hos drenge over 14 år, kan være svær at adskille fra hypogonadotrop hypogonadisme. Til diagnostik af mandlig gonadeinsufficiens kan foretages test med humant chorion gonadotropin (hCG), som har LH-lignende effekt og derfor stimulerer til T-produktion. Måling af androgenmetabolitter (T, Adion og DHT) før og efter hCG-stimulation muliggør vurdering af tilstedeværelse af testes og testiklens evne til at danne T i Leydigcellerne, men kan samtidig bidrage til vurdering af om steroidsyntesen er intakt, eller om patienten har sjældne enzymdefekter som f.eks. 5 α -reduktasemangel.

Sammenfatning

Frem for enkeltsteroidanalyser kan en kombination af androgener, 17-OHP og SHBG målt i plasma udnyttes til at afdække defekter i binyrernes og gonadernes steroidsyntese. Gas- eller væskkromatografi kombineret med massespektrometri anses for at være den mest specifikke metode både kvalitativt og kvantitativt til diagnostik af patienter med disse tilstande.

Referencer

1. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM 1999 A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3666-3672.
2. Hughes IA, Chatterjee VK 2006 Adrenarche and adrenopause. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2417-2424
3. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, Gomez J-L, Candas B 1997 Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2396-2402
4. Martel C, Melner MH, Gagné D, Simard J, Labrie F 1994 Widespread tissue distribution of steroid sulfatase, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ 5- Δ 4 isomerase (3 β -HSD), 17 β -HSD 5 α -reductase and aromatase activities in the rhesus monkey. *Mol Cell Endocrinol* 104:103-111
5. Andersson A-M, Toppari J, Haavisto A-M, Petersen JH, Simell T, Simell O, Skakkebaek NE 1998 Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: Peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 83:675-681
6. Chellakooty M, Schmidt IM, Haavisto A-M, Boisen KA, Damgaard IN, Mau C, Petersen JH, Juul A, Skakkebaek NE, Main KM 2003 Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3515-3520
7. Carlsen E, Olsson C, Petersen JH, Andersson A-M, Skakkebaek NE 1999 Diurnal rhythm in serum levels of inhibin B in normal men: Relation to testicular steroids and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1664-1669
8. Jensen RB, Vielwerth S, Larsen T, Greisen G, Veldhuis J, Juul A 2007 Pituitary-gonadal function in adolescent males born appropriate or small for gestational age with or without intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1353-1357
9. Andersson A-M, Juul A, Petersen JH, Müller J, Groome NP, Skakkebaek NE 1997 Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: Relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3976-3981
10. Wudy SA, Hartmann MF 2004 Gas chromatography-mass spectrometry profiling of steroids in times of molecular biology. *Horm Metab Res* 36:415-422
11. Fanelli F, Belluomo I, Di Lallo VD, Cuomo G, De lasio R, Baccini M, Casadio E, Casetta B, Vicennati V, Gambineri A, Grossi G, Pasquali R, Pagotto U 2011 Serum steroid profiling by isotopic dilution-liquid chromatography-mass spectrometry: Comparison with current immunoassays and reference intervals in healthy adults. *Steroids* 76:244-253
12. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A 2009 Recent decline in age at breast development: The Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 123:e932-e939
13. Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Juul A 2010 Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: Associations with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 95:263-270
14. Carel J-C, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR 2009 Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 123:e752-e762
15. Nathan BM, Palmert MR 2005 Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34:617-641
16. Pang S, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon ICT, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S 1988 Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 81:866-874
17. White PC, Speiser PW 2000 Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 21:245-291
18. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R 1998 Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078-3082
19. Rosenfield RL 2005 Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 353:2578-2588
20. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO 2004 The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2745-2749
21. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19-25
22. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF 2006 Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4237-4245
23. Skakkebaek NE, Juul A, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E 2004 Andrologisk endokrinologi. In: Hansen NE, Haunsø S, Schaffalitzky de Muckadell OB, eds. *Medicinsk Kompendium*, 16. udg. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck A/S; 2188-2213
24. Juul A, Hagen C, Aksglaede L, Sørensen K, Mouritsen A, Frederiksen H, Main KM, Mogensen SS, Pedersen AT 2012 Endocrine evaluation of reproductive function in girls during infancy, childhood and adolescence. In: Sultan C, ed. *Pediatric and Adolescent Gynecology. Evidence-based Clinical Practice*. 2nd ed. Endocr Dev Basel: Karger; 22:1-16

Har du lyst til at være med i et kemikerforum ?

I forbindelse med NML kongres - DEKS brugermøde september 2011 mødtes en gruppe kemikere mhp at diskutere etableringen af en "kemikerklub" for hospitalsansatte biokemikere (farmaceuter/ingeniører/magistre).

Der blev aftalt en forventet mødefrekvens på 2 gange årligt, sandsynligvis ifb. med DSKB møderne. Undertegnede samt Thor Skovsted, Klinisk Biokemisk Afd., Frederiksberg Hospital påtog sig tovholderopgaven for første periode.

Har du lyst til at være med til at skabe en åben diskussion om faglige såvel som organisatoriske temaer med øje for nye muligheder så send en mail til Linda.Oestervig.Henriksen@vest.rm.dk.

Med dette fagforum kan samarbejdet inden for faggruppen styrkes, og der vil i begrænset omfang kunne søges støtte fra Dansk Magisterforening (DM) til afholdelse af faglige arrangementer. Via DM er der oprettet en fagcelle med titlen "Hospitalsansatte biokemikere", som klubbens medlemmer kan anvende interaktivt efter tilmelding.

Linda Henriksen, Klinisk Biokemisk Afd., Hospitalsenheden Vest.

Overlæge Johan Boserup og Lise Boserups legat

Til støtte for lægevidenskabelig forskning, udelukkende til laboranthjælp inden for det klinisk biokemiske område kan søges legatportioner på op til ca. kr. 300.000,00. Beløbene uddeles i én eller flere portioner ultimo april. Ansøgninger må indeholde fyldestgørende redegørelse for det projekt, hvortil der søges støtte, samt oplysninger om ansøgerens videnskabelige kvalifikationer, ligesom det ønskes oplyst, om projektstøtte er søgt andetsteds. Der er ikke ansøgningsskema. Ansøgningen med bilag i 1 eksemplar skal indsendes inden den 10. marts 2012 til legatet ved Bestyrelsesformand Lotte Hebel Andersen, c/o Advokatfirmaet Svendsen, Jernbanegade 24, 4690 Haslev.



NPU-terminologien

– Den danske indsats



Ulla Magdal, René Dybkær
og Henrik Olesen

Sidste efterår blev den internationale NPU-terminologi og dens brug i Danmark gennem de seneste 10 år præsenteret i DSKB-Nyt. Her blev fortalt om dens basis i internationalt arbejde og internationale standarder og rekommandationer. Men standarder og rekommandationer for nomenklatur og terminologi opstår ikke af sig selv. I denne artikel vil vi se på de danske bidrag til terminologiens baggrund og indhold, der i mere end et halvt århundrede har haft dansk faglighed og engagement som drivende kræfter i udviklingsarbejdet. Antallet af klinisk relevante undersøgelser, der kunne udføres på de kliniske laboratorier, voksede eksplosivt fra 1950'erne. Den videnskabelige og teknologiske udvikling førte til en voldsom vækst ikke bare i art, men også i analysekvalitet, og i den rå mængde af kemiske laboratoriesvar der blev produceret. Der blev behov for at sætte fysik, kemi, og biokemi ind i en medicinsk sammenhæng, og metrologi og terminologi blev relevante faglige områder. Det var derfor naturligt at klinisk kemi og laboratorieteknik, senere klinisk biokemi, var blevet et medicinsk speciale i 1947, og at der blev oprettet en videnskabelig forening i 1956, 'Dansk Selskab for Klinisk kemi og Klinisk Fysiologi', senere 'Dansk Selskab for Klinisk kemi' og nu 'Dansk Selskab for Klinisk Biokemi'.

De basale begreber – Kvantitet og måling

Det begyndte med enheder, og en interesse for kemi. I 1954 besluttede den 10. Conférence générale des poids et mesures (CGPM) at definere et praktisk system af måleenheder til internationalt brug, med seks (senere syv) basale enheder. Dette blev i 1960 døbt *Système international d'unités* (SI).

For bedre at forstå de biologiske processer begyndte de i 1951 nyslåede læger René Dybkær og Kjeld Jørgensen at studere biokemi, organisk kemi, og især fysisk kemi under E. Güntelberg på Københavns Universitets Fysisk-kemiske Institut. Herunder

opstod ønsket om at indføre et udvalg af SI-systemet i en generel ensretning af laboratorieresultaters præsentation. Disse tanker kom Manuel Sanz fra Genève for øre under et besøg i København, og han spredte dem i internationale laboratoriekredse. I 1957 foretog René Dybkær om "Standardisering af enhedsbetegnelser i klinisk-kemisk laboratoriearbejde" for Dansk Selskab for Klinisk Kemi og Klinisk Fysiologi. Foredraget blev publiceret i 1960 i *Nordisk Medicin* [1] og samtidigt udgav selskabet et forslag 'Units in clinical chemistry' til brug i internationale forsamlinger.

Den første internationale komité på laboratorieområdet – IUPAC Commission on Clinical 'Chemistry' – blev nedsat i 1952. Den forestod udarbejdelsen af en IUPAC-IFCC Recommendation 1966 om Quantities and Units in Clinical Chemistry, der blev inkorporeret i en monografi af René Dybkær og Kjeld Jørgensen (1967) [2]. Titlen viser at det ikke blot var enheder der trængte til ensretning, men også kvantitetsarter, som specificeret af IUPAC's Commission on Physicochemical Symbols, Terminology and Units og ISO's tekniske komité TC12, Quantities, units, symbols, conversion factors. En IUPAC Subcommission for Standards and Units in Clinical Chemistry, nedsat i 1965, havde to danske medlemmer, René Dybkær og Per Lous. Et samarbejde mellem IUPAC og IFCC blev etableret omtrent samtidigt, i komitéer med vekslende navne, og resulterede i en lang række rekommandationer som behandlede nomenklatur og metrologiske begreber, der blev centrale for det senere NPU-arbejde. Teknologi for Hospitalslaboranter (1965, og senere udgaver) beskrev tingenes tilstand i et kapitel, forfattet af René Dybkær.

Fra 1968 til 1997 hed komitéen Commission on Quantities and Units in Clinical Chemistry (C-QU(C)). René Dybkær var dens første formand (1968-75) og Henrik Olesen var formand i årene 1989-95. Interesserede kan stadig finde en reference til komitéen i mange af MedComs kommunikationsstan-

darder, hvor angivelsen "CQU" betyder at den efterfølgende kode er en NPU kode.

Fra 1997 blev C-QU(CC) til den nuværende IFCC-IUPAC Committee-SubCommittee on Nomenclature for Properties and Units (C-SC-NPU), som i dag forestår udvikling af nomenklatur inden for laboratorieområdet – og som stadig har danske medlemmer: René Dybkær, Ivan Bruunshuus, Ulla Magdal, og Helle Johannessen.

I 1995 udkom 'The Silver Book': 'IUPAC-IFCC Compendium of Terminology and Nomenclature of Properties in Clinical Laboratory Sciences', som én i IUPAC's serie af 'farve-bøger', der er rekommandationer om kemisk nomenklatur. Forfatterne var J.C. Rigg, S.S. Brown, R. Dybkær, og H. Olesen. Den har med sit væld af kvantitetsarter og enheder været grundlag for alt arbejde med NPU-terminologien. En ny udgave ventes at komme i 2013.

Et konsortium af fire internationale organisationer (BIPM, IEC, ISO, OIML) udgav i 1984 'International vocabulary of basic and general terms in metrology'. Den definerede og gav termer til begreber vedrørende kvantiteter (kvantitetsarter), målinger, måleresultater, måleinstrumenter og deres karakteristika, og målestandarder. René Dybkær var bidragsyder til anden udgave fra syv organisationer, inklusive IFCC, IUPAC, og IUPAP (1993), og især til tredje væsentligt ændrede udgave (nu også med ILAC): JCGM 200:2008 'International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM)' [3]. Arbejdet med en mere omfattende tekst, der inkluderer nominale egenskaber, er startet med henblik på en fjerde udgave om ti år.

I regi af European Standardisation Committee (CEN) blev i 1990 oprettet en teknisk komité for Medical Informatics (TC251). Sundhedsministeriet, ved kontorchef Vagn Nielsen, opfordrede Henrik Olesen til at deltage. Han blev indkaldt til arbejdsgruppe 2 (WG2) vedrørende medicinsk terminologi, med deltagelse af René Dyb-

kær og J.C. Rigg. TC251's mange møder på Rigshospitalet i København blev finansieret af Sundhedsministeriet. Væsentlige CEN udgivelser om kvantiteter og enheder fra dette arbejde var ENV 1614:1995 'Health informatics – Representation of dedicated kinds of property in laboratory medicine' og ENV 12435:1999 'Health informatics – Expression of results of measurements in health sciences'. Begge blev europæiske standarder, og de har haft status som danske standarder siden 2006 (hhv. DS/EN 1614:2006[4] og DS/EN 12435:2006[5]).

Harmonisering og kodesystem for egenskaber og enheder

I 1979 udgav F.A.D.L.s forlag 'Klinisk-kemisk kompendium' redigeret af Henrik Olesen, Knud Kjeldsen og Inge Ibsen. De enkelte afsnit blev forfattet af specialkyndige og indeholdt nøgleoplysninger om betegnelser, referenceintervaller, betydning, synonymer mm. Sigtet var at harmonisere de forskellige klinisk-kemiske afdelingers plethora af udtryk, der var til gene ved kommunikation mellem sygehusene, og for læger som skiftede sygehusansættelse. De basale begreber der på det tidspunkt var definerede i internationalt regi, blev indarbejdede i de enkelte afsnit. Kompendiet blev, med støtte fra firmaer med relation til specialt klinisk kemi, sendt til Danmarks godt 16 000 læger og blev vel modtaget; om end der lokalt hyppigt blev udtrykt utilfredshed med betegnelser og/eller stavemåde.

I 1988 udkom 'Kompendium i Laboratoriemedicin' i regi af Amdrætsforeningen og Foreningen af Speciallæger. Hovedredaktør var Henrik Olesen og redaktionskomiteen omfattede Lars Bolund (Dansk Selskab for Medicinsk Genetik), Axel Brock (Klinisk Kemi), Ebbe Dickmeiss (Klinisk Immunologi), Niels Høiby (Klinisk Mikrobiologi), Knud Kjeldsen (Klinisk Kemi), Bent Weeke (Allergologi), og Uffe Worsaae (Klinisk Kemi). Tekstredigering og koordinering ved Inge Ibsen.

Sigtet var som i kompendiet fra 1979 men omfattede udover klinisk kemi: klinisk allergologi, klinisk immunologi, klinisk mikrobiologi og medicinsk genetik. I alt ca. 760 afsnit forfattet af specialekyndige og med både systematiske termer, synonymer, og trivialnavne. Også dette kompendium udsendtes til danske læger.

Omkring 1995 forelå således et sammenhængende rammeværk af standarder og rekommandationer inden for metrologi og terminologi, som blev fulgt tæt i de danske skrifter. Ud over VIM var nogle af de væsentligste engelsksprogede udgivelser IFCC-IUPAC's Silver Book, og de første dele af IFCC-IUPAC-serien 'Properties and Units in the Clinical Laboratory Sciences'[6]. Det var rekommandationer udarbejdet af C-SC-NPU, som beskrev de principper og den struktur, der blev basis for udarbejdelsen af "NPU kodesystemet".

- I. Syntax and semantic rules (1995)
- II. Kinds-of-property (1997)
- III. Elements (of properties) and their code values (1997)

Visionen for kodesystemet var Henrik Olesens, og han var den drivende kraft i arbejdet. Rekommandationerne fastlagde den stringente opbygning, som stadig kendetegner NPU kodesystemet, og som giver det præcision og stabilitet:

- Patientorientering frem for procesorientering
- Strukturerede (modulopbyggede) definitioner
- Baseret på internationale standarder og referencer

Systemet understøttede med sin logik udviklingen inden for sundhedsinformatik i 1990'erne, hvor klinisk information måtte klassificeres og struktureres for at kunne håndteres elektronisk.

Det videre arbejde med udvikling af NPU-terminologien foregik i internationale projektgrupper i regi af C-SC-NPU. Her

blev der med udgangspunkt i de generelle standarder udarbejdet principper for NPU-koder inden for en lang række specifikke laboratoriefaglige områder: allergologi, (bio)kemi, immunologi, mikrobiologi, farmakologi, genetik, fertilitet, og koagulation/hæmostase.

Det blev til de næste dele af IFCC-IUPAC's serie af tekniske rapporter om 'Properties and Units in the Clinical Laboratory Sciences' [6], som udkom løbende i årene 1994-2012:

- IV. Properties and their code values (1997)
- V. Properties and units in thrombosis and haemostasis (1994-97)
- VI. Properties and units in IOC-prohibited drugs (1996-97)
- VIII. Properties and units in clinical microbiology (1999-2000)
- IX. Properties and units in trace elements (1997)
- X. Properties and units in general clinical chemistry (1999-2000)
- XI. Coding systems: structure and guidelines (1997)
- XII. Properties and units in clinical pharmacology and toxicology (1999-2000)
- XIII. Properties and units in reproduction and fertility (1997-98)
- XVI. Properties and units in clinical allergology (1999-2000)
- XVIII. Nomenclature, properties and units in clinical molecular biology (2004)
- XIX. Properties and units for transfusion medicine and immunohematology (2003)
- XX. Properties and units in clinical and environmental human toxicology (2003-07)
- XXIII. The NPU terminology, principles, and implementation: A user's guide (2012)

Henrik Olesen var ene-, første-, eller medforfatter til alle publikationerne på nær to;

uden hans indsats gennem årtier var NPU-terminologien slet ikke blevet til.

Der var andre danske deltagere i arbejdsgrupperne: S. Bojesen, I. Bruunshuus, R. Dybkær, W. Frederiksen, I. Ibsen, K. Jørgensen, K. Klempel, U.M. Petersen, L.K. Poulsen, M. Rohde, S. Thorsen, K. Varming.

Etablering af NPU-terminologiens indhold

"Udfyldningsarbejdet" ved disse tekniske rapporter – registrering af tusindvis af NPU-koder til brug for de forskellige specialer – blev primært udført i Danmark i årene 1996-2001. Der var dansk interesse for og politisk og økonomisk vilje til at få NPU-kodesystemet færdiggjort og oversat til brug i Danmark. De første år foregik arbejdet i lokalt regi på Rigshospitalets Klinisk Farmakologiske Afdeling, hvor Henrik Olesen var overlæge i årene 1990-98. Fra 1998-2001 var en dansk arbejdsgruppe på fire personer placeret på Rigshospitalet, under betegnelsen "Kontor for Laboratorieinformatik". Sigtet var dels at få udarbejdet NPU-koder der dækkede det danske behov inden for klinisk biokemi og klinisk mikrobiologi, dels at udarbejde en ny udgave af 'Kompendium i Laboratiemedicin' (med NPU-koder til de enkelte afsnit), der omfattede et flertal af de danske laboratoriespecialer. Gruppen fik støtte fra Sundhedsministeriet, gennem daværende kontorchef Vagn Nielsen, og fra Sundhedsstyrelsen, Amdtsrådsforeningen, Foreningen af Speciallæger, og Rigshospitalet. Henrik Olesen var projektleder, og gruppen bestod derudover af Ivan Bruunshuus, som udviklede den første internationale NPU-database, Inge Ibsen, som varetog alle administrative opgaver i forbindelse med CEN-arbejdet og den tekniske produktion af 'Silver Book' med de utallige specialtegn, samt Ulla Magdal, som forestod udviklingen af den danske 'LabInfo'-publikationsdatabase og -hjemmeside. Gennem de 3 år fra 1998 til 2001 besøgte Henrik Olesen de fleste kliniske laboratorier i Danmark og indsamlede oplysninger om deres analyserepertoarer. Oplysningerne

blev så omsat til NPU-koder og definitioner, og godkendt af laboratoriernes ledelser som valide for de forskellige dedicerede egenskabsarter.

Kodernes struktur og terminologiske referencer, og deres betegnelser på dansk og engelsk, blev registreret. De blev publiceret, dels i form af hele NPU-databasen på CD, dels i form af MS Excel filer med næsten samme indhold som de downloadfiler, der publiceres i dag. Fra 2000 blev de udgivet via LabInfo-hjemmesiden med mulighed for søgning direkte i databasen.

Den nye udgave af 'Kompendium i Laboratiemedicin' blev også webbaseret. "Kompendium 2000", som det kom til at hedde, blev etableret med faglige bidrag fra speciallæger over hele landet, og kunne vedligeholdes online af forfatterne. Kompendiet blev frem til 2008 udgivet fra LabInfo-databasen sammen med den danske udgave af NPU-koderne. I 2001 var der 11 000 NPU-koder og definitioner i terminologien, og det var tilstrækkeligt til at anbefale den til brug i Danmark. Sundhedsstyrelsen overtog ansvaret for database og hjemmeside fra 2002. Ivan Bruunshuus (med LabInfo-webserveren i favnen) og Ulla Magdal flyttede fra Rigshospitalet til Sundhedsstyrelsen. Dermed var NPU-terminologien formelt i drift i Danmark. Sundhedsstyrelsen varetager i dag opgaven som dansk Release Center for den internationale NPU-terminologi, og forestår oversættelse og formidling af den danske version. Dette sker i nært samarbejde med C-SC-NPU, idet Ivan Bruunshuus, Ulla Magdal, og Helle Johannessen (som afløste Ivan Bruunshuus i Sundhedsstyrelsen) er medlemmer af komitéen.

Drift og konsolidering

Registreringsarbejdet i årene 1998-2001 havde givet danske biokemiske laboratorier en god start på brugen af NPU-koderne, idet deres repertoarer allerede i stort omfang var NPU-kodet i samarbejde med Kontor for Laboratorieinformatik. MedCom-udviklingen havde samtidig gjort det muligt at formidle elektroniske svar fra laboratorierne

til primærsektoren, så der var en praktisk anvendelse for koderne.

Der var imidlertid ingen erfaringer med formidling af laboratoriesvar uden for lokalt regi, eller kendskab til internationale standarder. Brugen af NPU-koderne var på mange måder stadig et udviklingsprojekt. I de næste år var der derfor behov for flere NPU-koder i takt med den teknologiske og faglige udvikling. Der var også et stort behov for problemløsning og formidling omkring den praktiske anvendelse af terminologien. Den drivende kraft i dette arbejde har været Ulla Magdal, som gennem 10 år har rådgivet de danske laboratorier, hjulpet nye brugere med kodning af repertoarer, udarbejdet den danske brugervejledning, og formidlet de danske behov i det internationale udviklingsarbejde. I dag er NPU-koderne en integreret del af de fleste kliniske laboratoriers kommunikation. Hvert år formidles i Danmark mere end 100 millioner måleværdier identificeret med NPU-koder, og efterspørgslen efter nye NPU-koder er konstant stigende, i takt med den faglige og teknologiske udvikling på laboratorieområdet.

Disse praktiske danske erfaringer har så gavn timer det internationale arbejde med NPU-terminologien. I 2006 blev der etableret et projekt i C-SC-NPU med henblik på fornyelse og konsolidering af NPU-terminologiens informationsstruktur og arbejdsprincipper. Den udarbejdede informationsmodel stod sin prøve som basis for den nye danske database "LabTerm", som erstattede den gamle "LabInfo"-projekt-database i 2008.

Den danske brugervejledning har også i stort omfang givet input til den nyeste udgivelse i IFCC-IUPAC-serien om 'Properties and Units', 'A user's guide' fra januar 2012 – med Ulla Magdal, René Dybkær, og Henrik Olesen som forfattere.

Der er stadig dansk deltagelse i international udvikling af terminologi for undersøgte (patient)egenskaber, idet René Dybkær deltager i arbejdet med terminologi for nominale egenskaber (VIN), et supplement

til VIM, og som nævnt i revision af Silver Book og VIM.

Skandinavisk indflydelse

Ikke bare Danmark, men hele Skandinavien har bidraget til NPU-terminologien, og gør det stadig. Der har været mange svenske bidrag til IFCC-IUPAC's serie om 'Properties and Units', og der er i dag 3 svenske medlemmer i C-SC-NPU. Gunnar Nordin fra EQUALIS (det svenske modstykke til DEKS) er sekretær for komitéen, deltager i arbejdet med VIN, og forestår det svenske Release Center.

Indflydelse på andre kodesystemer for området

Arbejdet, der førte til NPU-terminologien, har påvirket andre internationale terminologier. Amerikanske LOINC® er blandt andet påvirket af Henrik Olesen og arbejdet i C-QU(CC). På det seneste har et pilotprojekt om koordinering af både LOINC® og NPU-koder med SNOMED CT-begreber bidraget til udvikling af en SNOMED CT's begrebsmodel for 'Observable entities', som har mange træk fælles med NPU-terminologien. Der er kontakt med IHTSDO om eventuel harmonisering mellem NPU og SNOMED CT's 'Observable entities'. Det vil også blive med dansk deltagelse.

Fremtiden

Det er nu afgjort at IFCC og IUPAC har det intellektuelle ejerskab af den internationale version af NPU-terminologien. Det er stadig ikke afklaret, i hvilket regi den internationale version videreføres, men der forhandles mellem IFCC, IUPAC, og de skandinaviske lande om en løsning.

Referencer

1. Dybkær R. Standardisering af enhedsbetegnelser i klinisk-kemisk laboratoriearbejde. Nord Med 1960;63:26
2. Dybkær R, Jørgensen K. Quantities and Units in Clinical Chemistry. Including Recommendation 1966 of Commission on Clinical Chemistry of IUPAC and IFCC. København: Munksgaard; 1967.
3. JCGM 200:2008 International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM). http://www.bipm.org/utis/common/documents/jcgm/JCGM_200_2008.pdf Corrigendum 2010 : http://www.bipm.org/utis/common/documents/jcgm/JCGM_200_2008_Corrigendum.pdf
4. EN (European Standard). Healthcare informatics – Structure for nomenclature, classification, and coding of properties in clinical laboratory sciences, EN1614:2006. CEN, Brussels (2006).
5. EN (European Standard). Healthcare informatics – Expression of results of measurements in health sciences, EN 12435:2006, CEN, Brussels (2006).
6. IUPAC-IFCC. Properties and units in the clinical laboratory sciences. I – XXIII. Serie af udgivelser 1994-2012 med parallel publication i Pure and Applied Chemistry (PAC). og Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). Alle udgivelserne foreligger elektronisk og kan tilgås via links på siden http://www.sst.dk/Indberetning%20og%20statistik/Terminologi/NPU/NPU_litteratur/IFCC_IUPAC.aspx

Er du klar til ultra-integrering?



Vi giver dig én patientprøve, ét rør og ét system.

Med Dimension Vista® får du ultra-integrering med 4 analyseprincipper i ét og samme system, der arbejder simultant og uafhængigt af hinanden. Fotometri/Turbidimetri, Nefelometri, V-LYTE® (ISE) og LOCI® (Luminiscence Oxygen Channeling Immunoassay). Skal Dimension Vista være din fremtidssikrede partner? Læs mere på www.siemens.dk/diagnostics.

Answers for life.

SIEMENS

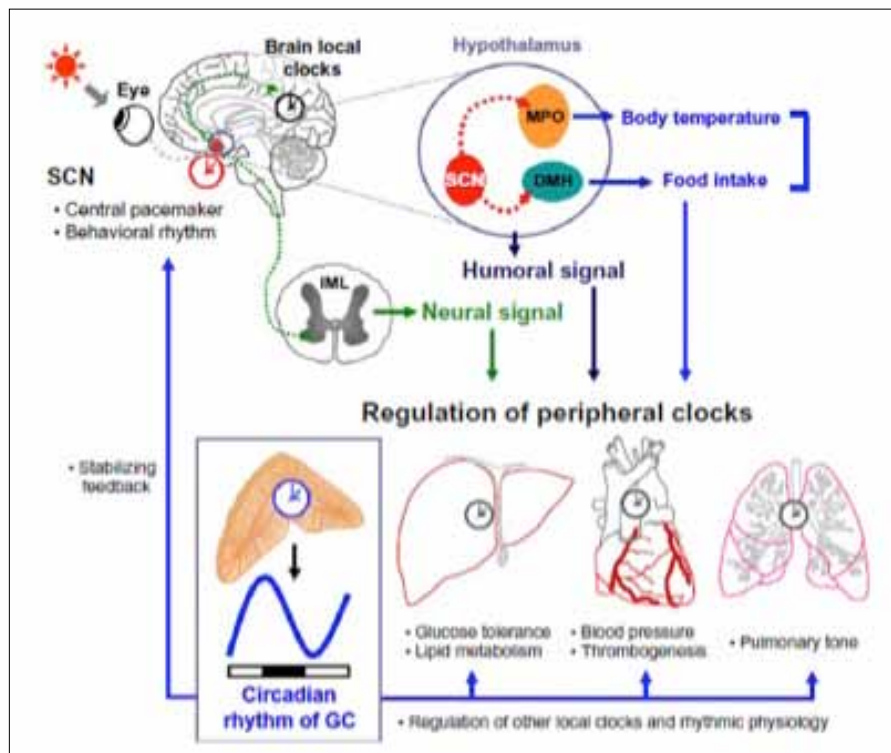
Neuropeptider: fra tarm til hjerne

I første halvdel af 1970'erne var vi på Klinisk biokemisk afdeling, Bispebjerg Hospital en gruppe yngre læger, som undersøgte forekomst og funktion af peptidhormoner, som nyligt var isoleret fra mavetarmkanalen. I et opsigtsvækkende arbejde publiceret i 1976 viste vi imidlertid, at et af disse peptider, vasoaktivt intestinallyt polypeptid (VIP), var lokaliseret til nerveceller (neuroner), og siden da har mit forskningsområde været forekomst og funktion af neuropeptider og neuropeptidreceptorer samt deres patobiokemiske betydning i neuropsykiatriske sygdomme (klinisk neurokemi). Forskningen har gennem alle årene været centreret omkring VIP og senere identificeret medlemmer af denne peptidfamilie,

herunder det i 1989 isolerede pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP), som udøver sin virkning via 3 receptortypen (PAC1, VPAC1 og VPAC2), hvoraf de to sidstnævnte er fælles for VIP og PACAP. Studierne har favnet bredt fra molekylær- og cellebiologi, in vitro modeller og dyreeksperimenter til kliniske studier. I en lang række arbejder klarlagde vi VIP's funktion som neurotransmitter i den autonome nervøse kontrol af motilitet og blodflow i fordøjelseskanalen og urogenitaltraktus. Et vigtigt fund var påvisningen af VIP som transmitter i den mandlige erektionsmekanisme, hvilket førte til udviklingen af et lægemiddel til behandling af erektil dysfunktion. VIP påvises også at



Jan Fahrenkrug,
ledende overlæge,
professor, dr.med.
Klinisk biokemisk afdeling
Bispebjerg Hospital

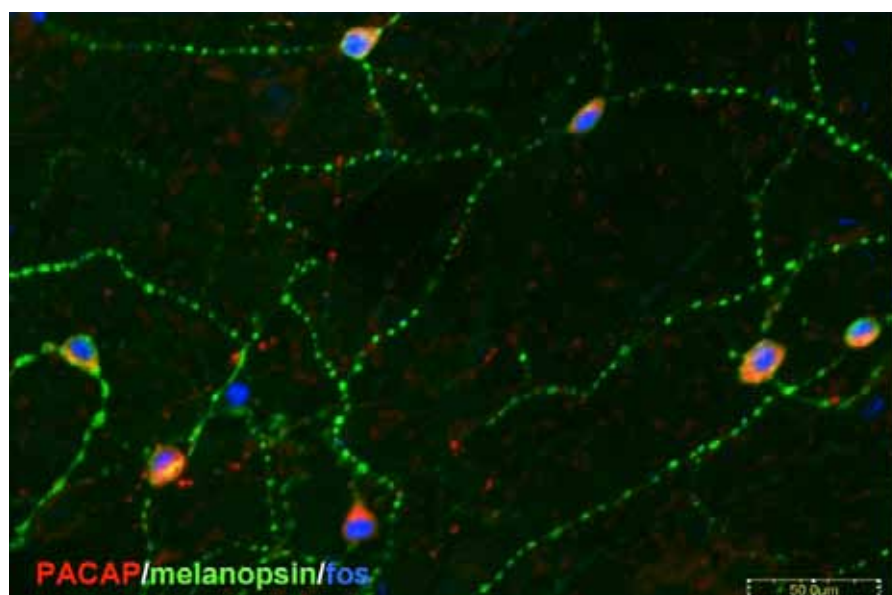


Figur 1: Organisation af det circadiane døgnrytmegenererende system. Hjernens biologiske ur i den suprachiasmatiske kerne (SCN) i hypothalamus fungerer som central pacemaker ansvarlig for koordineringen af multiple urnetværk i kroppen. Hjernens ur i SCN justeres dagligt af omgivelsernes lys via lysfølsomme nerveceller i retina, som indeholder fotoreceptoren melanopsin og neurotransmitterpeptidet PACAP. Urfunktionen i SCN opretholdes af neuropeptidet VIP via signalering over VPAC2 receptoren. Hjernens ur kommunikerer med og synkroniserer perifere ure i andre hjerneregioner samt ure i perifere organer. De perifere ure styrer vævsspecifikke fysiologiske outputs. Særligt uret i binyrerne spiller en kritisk rolle for at genere en daglig rytme i corticosterons (GC) syntese og sekretion, som har betydning for synkronisering af andre perifere ure og regulering af rytmisk fysiologi, metabolisme og adfærd. Binyrerytmen kan også signalere tilbage til uret i SCN via indirekte mekanismer. (From Son et al., Front Neuroendocrinol 2011; 32:451-465).

spille en vigtig rolle som neurotransmitter i den endokrine og exokrine kirtelsekretion, sidstnævnte i samspil med den klassiske transmitter acetylcholin. VIP's forekomst og funktion i det centrale nervesystem er også i et vist omfang blevet belyst, og ændringer i VIP's ekspresion i specifikke hjerneområder eller i spinalvæske blev påvist hos patienter med en række neurologiske og psykiatriske sygdomme. I en række arbejder har min gruppe karakteriseret VIP receptorer og ydet et bidrag til forståelsen af den molekylære interaktion mellem VIP og dets receptorer, og det er lykkedes at udvikle selektive agonister og antagonist. Overproduktion af VIP fandtes at foreligge ved en subtype af neuroendokrine tumorer, som giver anledning til et karakteristisk klinisk syndrom. Koncentrationsbestemmelse af VIP i plasma indgår i landsdækkende diagnostik og behandlingskontrol.

Påvisning af VIP og PACAP i nerveceller i vigtige komponenter af det døgnrytmegenerende system har medført, at vi det seneste årti har fokuseret på at klarlægge de to peptiders funktion i dette system. Hovedkomponenten i det døgnrytmegenerende system er hjernens biologiske ur, lokaliseret i den suprachiasmatiske kerne (SCN) i hypothalamus hvis døgnrytmiske ekspresion af såkaldte klokkegener i neuronerne udgør den molekylære mekanisme bag uret. SCN fungerer som pacemaker og koordinerer neurale outputs til andre områder af hjernen, resulterende i oscillering over døgnets 24 timer af en lang række fysiologiske parametre så som søvn, aktivitet, hjerterytme, blodtryk, appetit, hormonel sekretion og temperatur (Fig. 1). Også koglekirtlen, corpus pineale, som danner og frigør nathormonet melatonin til blodbanen, er kontrolleret af hjernens ur via en nerveforbindelse. Inden for de seneste år er det blevet vist, at celler i de

fleste perifere organer også har et biologisk ur, som styrer lokale fysiologiske processer via regulering af specifikke gener. Op til 10-20% af kroppens gener udviser døgnrytmevariation i deres ekspresion. Samtlige ure indgår i et komplekst og koordineret samspil, som på nuværende tidspunkt er sparsomt belyst. Det biologiske ur i hjernen har en indre autonom døgnrytme (circadian rytme), som afviger noget fra døgnets 24 timer, hvilket nødvendiggør daglig justering (entrainment) af uret til omgivelsernes lys/mørke. Lysinformationen til hjernens ur i SCN medieres af en subpopulation af gangliaceller i øjets nethinde uafhængigt af stave og tappe. I en række banebrydende arbejder omkring årtusindskiftet viste vi, at PACAP er lokaliseret i denne nerveforbindelse, og at disse PACAP-holdige nerveceller i nethinden aktiveres af lys (Fig. 2). Vi viste endvidere, at de PACAP-holdige retinale gangliaceller er udstyret med deres egen lysfølsomme receptor, melanopsin, som er en G-proteinkoblet 7-transmembran receptor, som indgår i opsin-familien af fotopigmenter. De lysfølsomme melanopsin/PACAP-holdige retinale gangliacellers axoner innervierer VIP-holdige neuroner i hjernens ur, hvis funktion reguleres af PACAP-signaler via deres ekspresion af receptor subtypen PAC1. I en række arbejder har vi klarlagt, hvordan PACAP regulerer hjernens biologiske ur, og i de seneste studier på PAC1 receptor deficiente mus har vi vist, at de har ændret følsomhed for lys i det circadiane system, visende sig ved nedsat evne til at justere deres døgnrytmeaktivitet til lys, mest udtalt ved lav lysintensitet. VIP udtrykkes som nævnt i neuroner i den del af SCN, som modtager lysinformation, og VIP neuronerne projicerer både inden for SCN og til andre hjerneområder. VIP signalering via receptor subtypen VPAC2 er væsentlig for opretholdelse af SCN neuronernes circadiane rytme, og synkronisering af cellerne medfører koordinerede outputs til andre hjerneområder. I overensstemmelse hermed har vi vist,

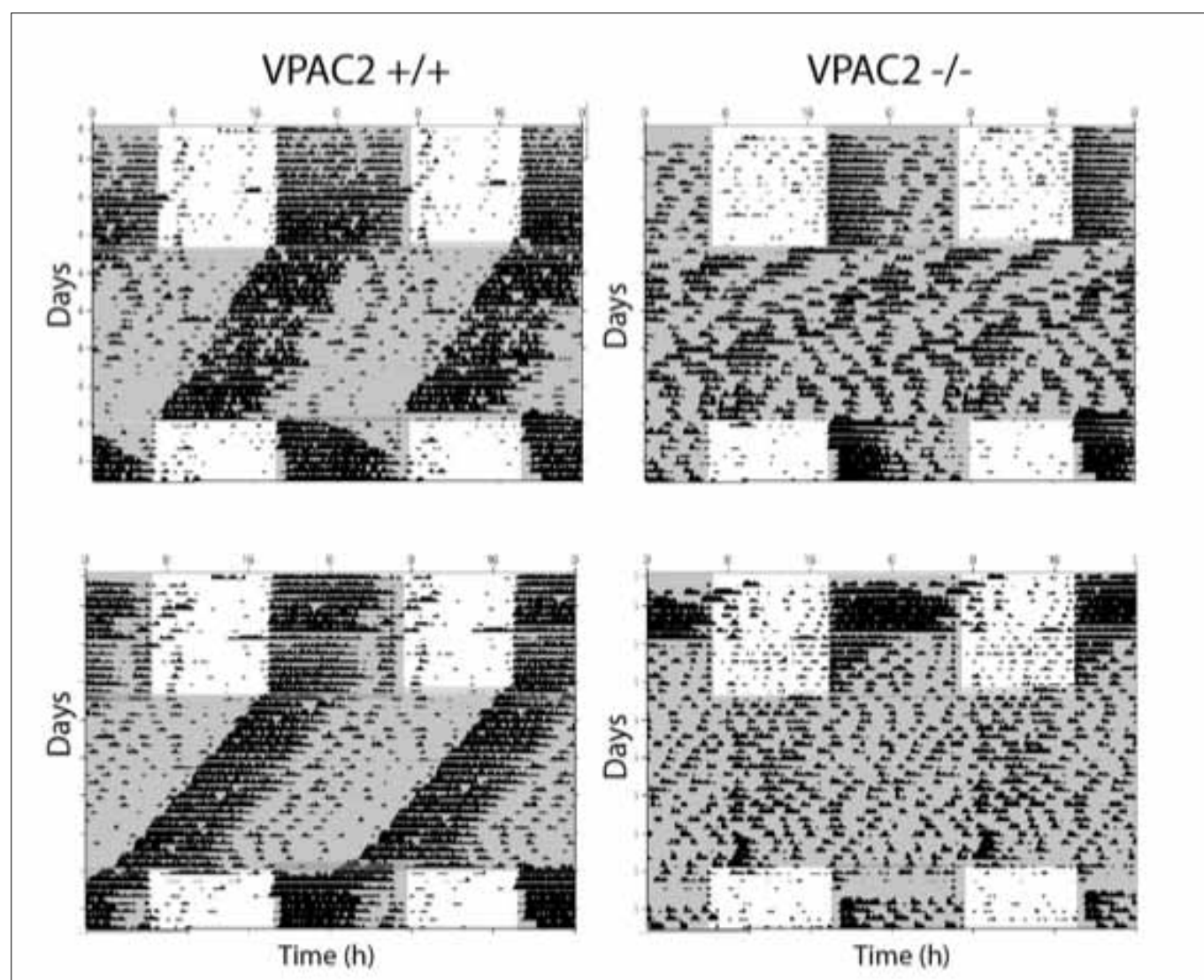


Figur 2: Melanopsinholdige nerveceller i nethinden (grøn). Nervecellernes lange forgrenede udløbere (dendritter) udgør et lysfølsomt netværk. Cellerne indeholder neuropeptidtransmitteren PACAP (rød) og er blevet aktiveret af lys vist ved den neuronale aktivitetsmarkør, cFos, i cellekernen (blå).

at VPAC2 receptor deficiente mus ændrer deres lokomotoriske aktivitet, således at de bliver arytmiske, når de overføres til konstant mørke (Fig. 3). Endvidere har vi vist, at VPAC2 receptordeficiente mus har abnorm temperatur og corticosteronrytme.

Sammenfattende spiller VIP en central rolle for normal funktion af hjernens biologiske ur, mens PACAP er vigtig formidler af lysinformation til uret og stiller det. En dybere forståelse af neuropeptidernes rolle i hjernens ur og dets regulering forventes at

kunne føre til afhjælpning af tilstande, hvor de biologiske rytmer ikke er synkroniseret med de ydre omgivelser, f.eks. jetlag, skiftedoldsgener, visse søvnforstyrrelser og psykiatriske sygdomme forårsaget af dysfunktion i det døgnrytme-genererende system, f.eks. vinterdepression.



Figur 3: Lokomotorisk aktivitet (højden af de sorte spor) hos to vildtypemus (til venstre) og to VPAC2 receptordeficiente mus (til højre). Dyrene går først i en 12:12 timers lys/mørkecyklus (øverste del af hver figur) og overføres til total mørke (det helt grå område). I mørke opretholder vildtypemusene deres forskel på dag/nataktivitet, mens VPAC2 receptor knockout musene bliver arytmiske, tydende på manglende urfunktion.

Nyt om NPU terminologien, november 2011

Helle Møller Johannessen og
Ulla Magdal Petersen
Sundhedsinformatikere
7222 7871 (direkte)

Opdateringer til NPU kodesystemet, publiceret november 2011, kan nu downloades fra www.LabTerm.dk

Nationale kortnavne (NKN)

Der er denne måned autoriseret og udgivet nye NKN indenfor området klinisk genetik og molekylærbiologi. Der vil komme flere fremover.

Der er også gennemført en del konsistensrettelser, blandt andet inden for syre-base området.

Der kommer stadig mange ønsker på nye NKN og der foregår stadigvæk en del rettelser af eksisterende NKN, så der kan forventes udvidelser og ændringer af NKN samlingen fremover.

Ændring af skrivemåde

På det sidst afholdte møde i den internationale C-NPU komite (Committee on Nomenclature, Properties and Units in Laboratory Medicine), blev det besluttet fremover at skrive symbolet for 'liter' som 'L' i stedet for 'l' i alle enheder.

Samtidig blev det besluttet at følge WHO's anbefaling og ændre forkortelsen for 'international unit per litre' fra 'int. unit/l' til 'IU/L'.

Disse ændringer vil blive gennemført i den engelsksprogede udgave af NPU terminologien på et tidspunkt i 2012.

Det planlægges at ændringerne også gennemføres i de danske oversættelser, således at den danske forkortelse 'int.enh./l' følger den internationale angivelse og forkortes 'IU/L', og at symbolet for 'liter' alle steder skrives 'L'. Af tekniske grunde vil vi helst gennemføre ændringerne samtidig i den engelske og den danske version.

Vi beder om tilbagemelding om eventuelle konsekvenser og problemer der kan forventes i forbindelse med denne ændring.

Ny indgang til laboratoriesvar

Siden 2003 er der arbejdet på løbende at udvikle og forbedre mulighederne for at tilgå laboratoriesvar på sundhed.dk. Nu er seneste skud på stammen, Laboratoriesvarportalen, tilgængelig.

I den oprindelige etableringskontrakt for sundhed.dk står, at der skal integreres til laboratoriesystemer. Det arbejde gennemførte Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium (KPLL) og sundhed.dk i 2004 ved først at definere en web-service for udvekslingen af data på sundhedsdatanettet.

Herefter var KPLL det første laboratorium i Danmark, der udstillede biokemiske patientdata. Århus, Vejle og Viborg fulgte efter som de første amter, og dermed var grunden lagt for udrulning til øvrige laboratorier. Samtidig blev Patologibanken og Statens Serums Institut koblet på.

Nu er en ny laboratoriesvarportal tilgængelig på sundhed.dk. Laboratoriesvarportalen er lavet i samarbejde med MedCom, og web-services baseres nu på XRPT-standarderne, som samler prøvesvarende i en samlet visning. Denne visning gør det lettere at få overblik over patientens tidligere prøveresultater.

Adgang til mikrobiologisvar

På Laboratoriesvarportalen kan læger, sygeplejersker, lægesekretærer og bioanalytikere, efter samtykke med patienten, slå laboratoriesvar op. Den nye Laboratorieportal har samlet adgang til biokemiske, patologiske og, som noget nyt, nu også mikrobiologiske svar fra Mikrobiologibanken. Laboratorieportalen har derudover:

- Stor skærmbredde
- Ensartet visning og navngivning
- Mulighed for at definere faste filtre, der fremhæver baggrundsoplysninger til konsultationer, som fx svar i forbindelse med graviditetsbesøg
- Visning af producent og normalområde, og oftest link til den vejledning, som gjaldt, da prøven blev taget.

Nyt sundhed.dk

Sundhed.dk har skiftet til nyt design. Det betyder, at det er blevet lettere og mere intuitivt at finde rundt på portalen. Fremover arbejdes der desuden på at etablere en såkaldt sundhedsjournal, hvor alle løsninger – herunder Laboratorieportalen – vises samlet.

Support

MedCom står for support af Laboratorieportalen. Kontakt hotline@medcom.dk.



Jens Rastrup Andersen,
projektmedarbejder Sundhed.dk



Anbefaling vedrørende diagnostik af diabetes mellitus type II med HbA1c

Sundhedsstyrelsen udsendte i februar nedenstående anbefaling om Hæmoglobin A1c (HbA1c) til diagnostik af type 2 diabetes. HbA1c skal være førstevalg, dog med visse undtagelser, og her nævnes graviditet som eksempel. Bestyrelsen er tilfreds med anbefalingen om HbA1c, og det er første skridt på vejen til en bedre og sikrere diagnostik af type 2 diabetes. Næste skridt bliver, at den orale glucosetolerancetest (OGTT) helt udgår ved diagnostik af type 2 diabetes til fordel for bedre analyser.

I Sundhedsstyrelsens anbefaling savnes imidlertid en konkret stillingtagen til nødvendig analysekvalitet, da selv mindre ændringer i CV% kan få vidtrækkende konsekvenser for antal diagnostiserede (VUK's rapport på www.DSKB.dk). Endvidere er det ærgerligt, at SST ikke angiver grænseværdien i mmol/mol (≥ 48 mmol/mol). Så klinisk biokemi har stadig vigtige opgaver indenfor dette område:

- Sikre den nødvendige analysekvalitet
- Formidling af HbA1c i mmol/mol
- Formidling af begrænsningerne ved anvendelse af HbA1c.

Nete Hornung



ANBEFALING VEDRØRENDE DIAGNOSTIK AF DIABETES MELLITUS TYPE II MED HB A1C

31. januar 2012
j.nr. /4-1611-2/1

Sundhedsstyrelsen anbefaler efter drøftelser i Diabetesstyregruppen og høring i de relevante videnskabelige selskaber, at HbA1c fremover anvendes til diagnosticering af diabetes mellitus type II i overensstemmelse med anbefalinger fra WHO og EASD.

HbA1c angiver et gennemsnitligt niveau for plasma glukose i blodet over en periode på mellem otte og tolv uger og udviser ikke døgnvariation. Det betyder, at man i modsætning til den tidligere anvendte metode med måling af fasteglukose eller en glukose-belastning undgår, at den undersøgte person skal være fastende. Desuden vil der være mindre variation i resultaterne.

Der er enkelte situationer, hvor HbA1c ikke kan anvendes til diagnostik. Det gælder ved patienter med mistanke om gestationel diabetes, patienter med nyreinsufficiens, personer med hæmoglobinpatier og patienter med hæmatologiske sygdomme, der påvirker erythrocytlevetiden. I sådanne situationer skal den hidtidige metode fortsat anvendes.

HbA1c skal desuden tolkes med varsomhed ved akut opstået sygdom hos såvel voksne som børn.

Fremover, vil en værdi af HbA1c på eller over 6,5 % være den diagnostiske grænse for diabetes. Der bør ved en diagnostisk undersøgelse foretages to målinger, for at udelukke forbytninger af blodprøver.

Hvis HbA1c ligger i intervallet 6-6,4 % bør målingen gentages én gang om året.

For yderligere informationer, henvises til WHO's rapport, *Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus*.

Med venlig hilsen

Jean Hald
Enhedschef

Det Borgmære Sundhedsvæsen

Tlf. 74 22 74 00
Fax 74 22 74 11
E-post info@sst.dk



Science connects the dots.
Great science connects minds.

Making the connections requires a unified view. With Abbott Diagnostics, it's easy for you to link leading edge instruments and reliable results with education and services that help support your team. It all ties to a quality of testing and medical knowledge that elevates your lab's impact throughout the entire hospital. By eliminating everyday frustrations, together we can advance everyday science. Ask your Abbott representative about our growing portfolio or visit abbottdiagnostics.com.

Put science on your side.

Abbott
Diagnostics

Become best practice in cell morphology



Using manual microscopy for cell differentials is time-consuming and inconsistent. And when a consultation is needed, your answer may be days away.

These drawbacks can be quickly eliminated by a CellaVision® DM digital cell morphology system that pre-classifies cells and displays them in sharp focus ready for analysis or real-time consultation with your expert.

Invest in CellaVision® digital cell morphology and:

- Compensate for labor you may not have in the future
- Create a lab full of experts
- Reduce patient waiting time

Take a step to becoming best practice in cell morphology by downloading our free CellAtlas Smartphone App for your iPhone or Android.



CELLAVISION 

CellaVision AB Lund, Sweden
Phone: +46 46 286 44 00
info@cellavision.com, blog.cellavision.com

Mødekalendar

2012

Nationale møder

28. marts DSKB forårsmøde nr. 406 med generalforsamling, foredragskonkurrence og videnskabelig session om cancer, Torvehallerne, Vejle.

20. – 23. august 2012 - 19th International Symposium on Regulatory Peptides - Copenhagen, Denmark.

12. – 13. september 2012 - DEKS Brugermøde, Comwell Kolding

31. oktober 2012 – DSKB møde nr. 407

Internationale møder

17. – 19. marts, 2012 - EFCC Symposium "Education in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine" - Prague, Czech Rep. www.education2012efcc.cz

12. – 15. juni 2012 - XXXIII Nordic Congress in Clinical Chemistry - Reykjavík, Iceland - www.nfkk2012.is

15. – 19. juli 2012 - AACC Annual meeting, Los Angeles, California

18. – 22. august 2012 - The 30th World Congress of Biomedical Laboratory Science, Berlin, Germany

1. – 2. oktober 2012 - Clinical Chemistry Conference on "Impact of Biomarkers in Cardiovascular Disease" American Association for Clinical Chemistry, Singapore <http://www.aacc.org/events/meetings/Pages/6809.aspx>

10. – 13. oktober 2012 - 2nd EFCC-UEMS European Joint Congress - Laboratory Medicine at the Clinical Interface - Dubrovnik, Croatia www.dubrovnik2012.com

2013

19. – 23. maj 2013 - 20th IFCC-EFCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, EuromedLab, Milano

28. juli – 1. august 2013 - AACC Annual meeting, Huston, Texas

2014

22. – 26. juni 2014 - WorldLab 2014 - 22nd International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine <http://www.istanbul2014.org>

27. – 31. juli - AACC Annual meeting, Chicago, IL.

2015

7. – 11. juni 2015 - EuroMedLab 2015 Paris - 21th IFCC-EFCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine <http://www.sfbc.asso.fr>, Paris, France.



En **stærk** kombination til måling af akutparametre

AQT90 FLEX

- Analyse af hjerte-, koagulations-, infektions- og graviditetsmarkører fra en enkelt prøve
- Alle prøver bliver udført parallelt – op til 30 prøver i timen
- Overlegen analytisk præcision
- Måler på fuldblood eller plasma – ingen prøveforberedelse
- Automatiseret opblanding og måling
- Ingen kontakt med blod eller affald
- Fuld dataudveksling

ABL90 FLEX

- 17 målte parametre inklusiv laktat og bilirubin
- Op til 30 prøver i timen
- Måler på kun 65 µl blod
- Prøveresultat på bare 35 sekunder
- 2 forbrugsvarer, ingen rutinemæssig vedligeholdelse
- Maksimal opetid - altid klar
- Fuld dataudveksling
- Fuld remote support i POC

Simpler, faster, better

19th INTERNATIONAL
SYMPOSIUM ON
REGULATORY
PEPTIDES
COPENHAGEN
DENMARK AUGUST 2012



Dear colleagues and friends,

It is time to submit your abstract and register for the symposium! On behalf of the local organizing committee, it is a pleasure to invite you to the 19th International Symposium on Regulatory Peptides in Copenhagen, Denmark. The symposium also offers a PhD course for young researchers in connection to the main venue itself. Please register, submit abstracts and sign up for the PhD course using the society webpage: <http://www.regpep-society.com/>

The focus of the symposium is regulatory peptides and their receptors. The programme includes state-of-the art plenary lectures as well as oral and poster presentations selected from the submitted abstracts. Deadline for abstract submission is **23 March 2012**.

The symposium is based upon the following themes on regulatory peptides and their receptors:

Cardiovascular physiology and disease (invited speaker John Burnett Jr, USA)
Neuroendocrine tumors (invited speaker Jean Claude Reubi, SUI)
Biosynthesis and peptidomics (invited speaker Iris Lindberg, USA)
Obesity and nutrition (invited speakers Sir Stephen Bloom, UK, and Arne Astrup, DK)
Gut physiology and disease (invited speaker Fiona Gribble, UK)
Diabetes and metabolism (invited speakers Jens J. Holst and Jens F. Rehfeld, DK)
Evolutionary genomics (invited speaker Nancy Sherwood, CAN)
Peptides in clinical measurement (invited speaker Nils Morgenthaler, DE)
Chronobiology and CNS (invited speaker Hugh Piggins, UK)

In addition, the committee is proud to announce that the honorable Professor **Donald Steiner**, USA, has agreed to give a talk at the symposium.

The symposium will open with a reception on Monday evening, 20 August, and end on Thursday afternoon, 23 August. The venue will take place at the Faculty of Life Sciences (LIFE), Copenhagen University. We look forward to seeing you soon in Copenhagen!

On behalf of the organizing committee
Jens Peter Goetze (chair)

Nyt om navne

Ved Aase Handberg

Nyansættelser

Marianne Benn er ansat som overlæge på Klinisk Biokemisk Afdeling, Gentofte Sygehus. Marianne kommer fra en afdelingslægestilling på Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Hospital.

Shoaib Afzal tiltræder 1.maj en hoveduddannelsesstilling fordelt mellem Klinisk biokemisk Afdeling, Herlev Hospital og Næstved Sygehus.

Sidsel Rødgaard-Hansen er ansat i et kombineret ph.d. - hoveduddannelsesforløb på Århus Universitetshospital og Regionshospitalet Randers.

Peter Plomgaard er ansat 1.marts i hoveduddannelsesforløb fordelt mellem Klinisk Biokemisk Afdeling Rigshospitalet og Herlev Hospital.

Pia Kamstrup er ansat som afdelingslæge d. 1.maj på Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Hospital.

Morten Dahl er ansat som afdelingslæge 1.marts på Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet.

Alexandra Wimmer tiltræder 1. april en introduktionsstilling på FBE Klinisk Biokemi Syd, Aalborg Sygehus.

Henriette Sennels er ansat som overlæge på Klinisk Biokemisk Afdeling, Glostrup Sygehus. Henriette kommer fra Klinisk Biokemisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

Birgitte Brock tiltræder 1. marts som overlæge på Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital. Birgitte er speciallæge i Klinisk Farmakologi.

Lennart Friis-Hansen er 1. januar ansat som afdelingslæge i Enhed for Genomisk Medicin ved Rigshospitalet.

Sara Matzen er ansat 1. februar som sygehuskemiker ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Roskilde Sygehus.

Palle Bratholm er ansat som sygehuskemiker ved Klinisk Biokemisk Afdeling, Holbæk Sygehus.

Nyudnævnelser

Pr 1. januar 2012 har overlæge, ph.d. **Anne-Mette Hvas** afløst professor, overlæge, dr.med. **Ebba Nexø** som leder af forskeruddannelsesprogrammet (LabMed) "From Biomarker to Diagnostic Tests and clinical implications".

Det er et forskeruddannelsesprogram ved Forskerskolen Health, Aarhus Universitet, bl.a. med det formål at styrke kombinerede speciallægeuddannelses- og ph.d.-forløb. Programmet er landsdækkende, og studerende fra Syddansk Universitet og Københavns Universitet kan således også indskrives.

Reservelæge **Morten Mørk** (FBE Klinisk Biokemi Syd, Aalborg Sygehus) og reservelæge **Maria Rossing** (Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet) er nyudpegede DSKB YL repræsentanter i ansættelsesudvalgene i hhv. uddannelsesregionerne Nord og Øst.

Mads Nybo er optaget som "Full Member of the EFCC WG-Pre-analytical Phase".

Nye ordinære medlemmer:

Line Rode, introduktionsreservelæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Hospital.

Tina Mose, ph.d., Farmaceut, Klinisk Biokemisk Afdeling, Svendborg Sygehus.

Martin Jensen, Reservelæge, Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitets Hospital.

Sara Matzen, Kemiker, ph.d., Klinisk Biokemisk Afdeling, Roskilde Sygehus, Region Sjælland.

Bidrag til 'Nyt om navne' kan sendes til Aase Handberg, e-mail: aaha@rn.dk

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi www.dskb.dk

Ansvarshavende redaktører for bladets sektioner:



Cases
Jørgen Hjelm Poulsen
joergen.hjelm.poulsen@hvh.regionh.dk



DSKB informerer
Nete Hornung
netehorn@rm.dk



Nyt om navne
Aase Handberg
aaha@rn.dk



Kalender
Niels Tørring
nieltoer@rm.dk



Rundt i klinisk biokemi
Torben Breindahl
torben.breindahl@rn.dk



Quiz
Mads Nybo
mads.nybo@ouh.regionsyddanmark.dk



Redaktør
Emil Daniel Bartels
emil.daniel.bartels@rh.regionh.dk

Annoncebestilling og yderligere information:

1.reservelæge, ph.d. Emil Daniel Bartels
Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Tlf: 35453946, Fax: 35452524
e-mail: emil.daniel.bartels@rh.regionh.dk



cobas b 123 POC system

Blodgas – så let som 1, 2, 3

Det nye **cobas b 123** POC system er et fleksibelt blodgasinstrument, designet til dig, som har brug for svar i en fart. Systemet kræver minimum oplæring og har maksimum opetid, så du kan bruge tiden på det, der er vigtigt for dig.

...tænk hvis alt var så let som 1, 2, 3.



COBAS and LIFE NEEDS ANSWERS
are trademarks of Roche.
© 2011 Roche

Roche Diagnostics A/S
Industriholmen 59
2650 Hvidovre
Tlf. 36 39 99 52
www.cobas.com

cobas[®]
Life needs answers