



# 아미노말단 쏫뇌나트륨이노펩티드 현장 검사 장비 'Samsung LABGEO PA CHF Test'의 성능 평가

## Performance Evaluation of a Point-of-care Test, 'Samsung LABGEO PA CHF Test', for the Amino-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide

김만진<sup>1,2</sup> · 이경훈<sup>1,3</sup> · 전선화<sup>3</sup> · 송상훈<sup>1,2</sup> · 송운흥<sup>4</sup> · 송정환<sup>1,3</sup>

Man Jin Kim, M.D.<sup>1,2</sup>, Kyunghoon Lee, M.D.<sup>1,3</sup>, Sun-Hee Jun, M.T.<sup>3</sup>, Sang Hoon Song, M.D.<sup>1,2</sup>, Woon Heung Song, Ph.D.<sup>4</sup>, Junghan Song, M.D.<sup>1,3</sup>

서울대학교 의과대학 검사의학교실<sup>1</sup>, 서울대학교병원 진단검사의학과<sup>2</sup>, 분당서울대학교병원 진단검사의학과<sup>3</sup>, 신한대학교 보건과학대학 임상병리학과<sup>4</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Seoul National University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Seoul National University Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; Department of Biomedical Laboratory Science<sup>4</sup>, Shinhan University, Uijeongbu, Korea

**Background:** The amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is a useful biomarker for the diagnosis of acute congestive heart failure. A point-of-care test (POCT) could rapidly detect the presence of NT-proBNP during emergencies. We evaluated the analytical performance of the new Samsung LABGEO PA CHF Test (Samsung Electronics, Korea).

**Methods:** Based on the guidelines of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), we compared the precision, linearity, and method with those of the E170 (Roche Diagnostics, Switzerland). Matrix comparison between the NT-proBNP values in whole blood and plasma was also performed, and the reference interval was determined using residual samples from healthy adults selected based on the evaluation criteria.

**Results:** The Samsung LABGEO PA CHF Test provided results in approximately 18 min. The coefficient of variation (CV) of within-laboratory precision was below 6.8%. A desirable linearity was observed in the range of 0–10,000 pg/mL, with  $R^2=0.99$ . The correlation with E170 was also excellent ( $N=108$ ,  $r=0.96$ ). NT-proBNP values in the whole blood were correlated with those in the plasma ( $N=36$ ,  $r=0.99$ ). The reference interval for the circulating NT-proBNP concentration was determined in 118 plasma samples from healthy subjects (26–75 yr of age). The 97.5th percentile was found to be 58.3 pg/mL.

**Conclusions:** The Samsung LABGEO PA CHF Test demonstrated a good analytical performance. It could be a powerful tool as a POCT for clinical practice, particularly during emergencies.

**Key Words:** NT-proBNP, Point-of-care testing, Performance evaluation

## 서론

심부전은 미국에서 매년 50만 명 이상 새로 진단되고, 매년 30만 명 이상 사망하는 중요한 질환이며, 우리나라에서도 인구 고령화

**Corresponding author:** Junghan Song

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea  
Tel: +82-31-787-7691, Fax: +82-31-787-4015, E-mail: songjhcp@snu.ac.kr

Received: October 5, 2016

Revision received: October 27, 2016

Accepted: October 28, 2016

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2017, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

와 함께 유병률이 증가하고 있어 2015년에는 1.6%에서 2040년에는 3.35%로 2배 이상 늘어날 것으로 예측된다[1]. 월혈성 심부전의 증상은 비특이적인 경우가 많아, 정확한 진단에 어려움이 있다[2]. 또한, 호흡 곤란으로 응급실에 내원한 환자의 경우, 급성 심근경색 등 다른 심장 및 폐질환과의 신속한 감별 진단이 환자 예후에 많은 영향을 미친다[3]. 뇌나트륨이노펩티드(Brain natriuretic peptide, BNP)는 심실의 압력과 과부하에 반응하여 심근에서 분비되는 물질로 민감하고 특이한 심부전 표지자로 알려져 있다[4]. BNP는 32개의 아미노산으로 구성된 단백질로 심근 세포에서 합성된 전구물질인 proBNP에서 N-terminal fragment (아미노말단 쏫뇌나트륨이노펩티드, NT-proBNP)와 함께 분비된다[5]. NT-proBNP는 생물학적으로 불활성이지만 BNP보다 반감기가 훨씬 길어 안정된 생물학적 표지자로 사용될 수 있다[4].

현장 검사의 장점 중의 하나인 신속한 결과보고는 심폐기계 중

환자실에 입원기간을 줄여 불필요한 비용 발생을 막고 응급실 입원 기간을 단축시키며 전체 병원비를 감소시키는 것으로 보고되었다[3, 6].

현재 NT-proBNP를 측정하는 현장 검사 장비로 Alere Triage NT-proBNP (Alere, San Diego, CA, USA)와 PATHFAST™ NT-proBNP (Mitsubishi Kagaku Iatron Inc, Tokyo, Japan) 등이 쓰이고 있다. 언급한 키트는 전혈을 사용할 수 있지만 검체 종류에 따른 결과값의 변동이 컸다[7]. 새로 개발된 Samsung LABGEO PA CHF Test (Samsung Electronics, Suwon, Korea)는 원심방식 임상화학자동분석장치로서, 전혈을 사용하여 울혈성 심부전 표지자인 NT-proBNP 측정용 디스크로 빠른 시간 내에 안정적으로 측정값을 정량적으로 알 수 있어, 상기 질환을 초기에 진단하는 데에 도움을 줄 수 있는 현장 검사 장비이다. 따라서 본 연구에서는 Samsung LABGEO PA CHF Test의 NT-proBNP에 대한 검사 분석능을 평가하고 중앙 검사실 장비와 비교하여 진단적 유용성을 확인하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 검체

분당서울대학교병원 진단검사의학과로 NT-proBNP 검사가 진행된 후 남아 있는 혈장 잔여검체와 동일인의 전혈 잔여검체, 제조사의 전용 정도관리 물질을 사용하였다. 본 연구는 분당서울대학교 병원 임상시험심사위원회(IRB) 승인을 얻었다(B-1203/147-301).

### 2. 대상 장비

Samsung LABGEO PA CHF Test는 원심방식을 사용하는 임상화학자동분석 현장 검사 장비로서 전처리 과정 없이 전혈 검체를 사용하여 형광면역측정법(fluorescence immunoassay)으로 NT-proBNP를 20분 안에 정량적으로 분석할 수 있는 장비이다. 총 2대 기기와 동일 로트 카트리지(173-210-01)를 사용하여 모든 평가를 진행하였으며, 상관성 평가를 위해 현재 검사실에서 사용하고 있는 E170 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)와 비교 평가하였다.

### 3. 평가 방법

#### 1) 정밀도 평가

제조사에서 제공한 두 종류의 정도관리 물질(153 pg/mL, 1,500 pg/mL)을 이용하여 Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) EP05-A3 지침[8]에 따라 각 농도당 20일간 오전과 오후 2회 검사하였고, 매 검사마다 2회씩 반복 측정하여 총 80회 측정하였다. 이 결과를 바탕으로 반복정밀도 및 검사실내 비정밀도를 구하였다.

#### 2) 직선성 평가

직선성의 평가를 위해 잔여검체 중 낮게 나온 검체와 높게 나온 검체를 이용하여 CLSI EP6-A 지침[9]에 따라 저농도(L), 0.75L+0.25H, 0.50L+0.50H, 0.25L+0.75H, 고농도(H)로 희석하여 5개 농도의 검체를 제조하여 각 농도별 검체에 대하여 5번 반복 측정하여 총 25회 검사하였다. 선형회귀분석 및 다항회귀분석을 시행하였으며, non-linearity 허용 정도는 10%이었다.

#### 3) 상관성 평가

상관성 평가는 CLSI EP9-A3 지침[10]에 따라 동일한 날에 E170과 Samsung LABGEO PA CHF Test에서 각각 2번 측정한 결과 값을 비교하였다. E170의 분석측정범위(5–35,000 pg/mL) 안에 들어가는 기보고된 값을 기준으로 하여 300 pg/mL 미만의 값을 가지는 36개 검체, 300–1,000 pg/mL 값을 가지는 36개 검체, 1,000–5,000 pg/mL 값을 가지는 36개 검체로 총 108개 잔여검체를 사용하였다.

#### 4) 검체별 비교 평가

검체 종류별 결과를 비교하기 위하여 36명의 환자에서 채혈한 lithium-heparin tube에서 전혈 검체를 검사 진행하고, 잔여검체를 원심분리하여(2,330 g, 7분) 얻은 혈장을 검사에 사용하였다. 검체 종류별로 2번 측정하였다.

#### 5) 참고범위 설정

건강검진을 받은 사람 중 심장 또는 신장과 연관된 질환을 진단 받은 적이 없고, 심전도 정상, 혈청 크레아티닌 농도가 1.5 mg/dL 미만인 26세에서 75세 사이의 총 120명의 정상인을 대상으로 NT-proBNP 값을 Samsung LABGEO PA CHF Test로 측정하여 첨도와 왜도를 계산하여 정규분포 여부를 확인하고, Z score 값을 계산하여 이상치를 구분한 후 상위 97.5 백분위수 값을 참고범위로 설정하였다.

#### 6) 통계분석

통계분석에는 SPSS version 22 (IBM Co., Armonk, NY, USA)와 Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) 과 Analyse-it version 2.30 (Analyse-it Software, Ltd., Leeds, UK), MedCalc Statistical Software version 16.4.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgium)을 이용하였다. 직선성 평가에서 선형회귀분석을 통해 회귀방정식과 결정계수( $R^2$ )를 구하였으며, 다항회귀분석도 시행하였다. 기기간, 검체간 상관성 평가에는 Passing-Bablok 회귀분석을 통하여 상관계수( $r$ )를 구하였고, Bland-Altman 도표로 표현하였다.

## 결 과

### 1. 정밀도

정밀도 평가 결과에서 낮은 농도(153 pg/mL)와 높은 농도(1,500 pg/mL) 정도관리물질의 검사 중 반복정밀도는 각각 5.55%, 6.61%였으며, 검사실 내 비정밀도는 6.68%, 6.73%였다(Table 1).

### 2. 직선성

직선성 평가를 위한 회귀분석 결과 0~10,000 pg/mL 범위에서 결정계수  $R^2$ 가 0.99이었으며(Fig. 1), 측정치를 가장 잘 반영하는 방정식은 1차 함수로 좋은 직선성을 보였다.

### 3. 상관성 평가

현재 검사실에서 사용하고 있는 E170에 대한 Samsung LABGEO PA CHF Test의 NT-proBNP 상관성 평가결과 상관계수( $r$ )은 0.93이며, 결과값 차이의 평균은 -3.9%이었다(Fig. 2).

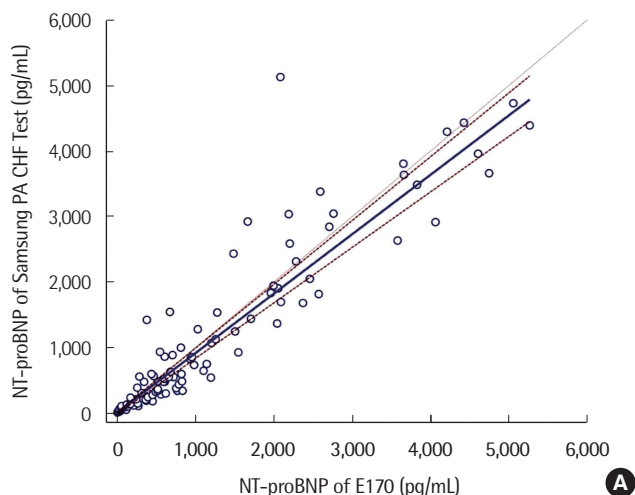
### 4. 검체별 비교 평가

동일한 환자의 전혈과 혈장 검체를 이용하여 NT-proBNP검사 결과를 비교 분석한 결과 상관계수( $r$ )은 0.99이며, Bland-Altman 분석결과 두 검체의 결과값 차이의 평균은 5.9%이었다(Fig. 3).

Table 1. Coefficients of variation (CVs) for NT-proBNP

Imprecision (CV %)	Low level (153 pg/mL)	High level (1,500 pg/mL)
Repeatability	5.55	6.61
Within-laboratory	6.68	6.73

Abbreviations: NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.



### 5. 참고범위 설정

총 120명의 정상인의 NT-proBNP 결과값이 비정규분포를 형성하고 있어서 Z score값을 계산하였다. 모든 결과값의 Z score 절대값이 3 미만이었어서 제거해야 할 이상치는 없었다. 97.5 백분위수 값은 58.3 pg/mL이었다. 따라서 NT-proBNP의 참고 범위를 58.3 pg/mL 미만으로 설정하였다.

## 고 찰

본 연구에서는 심근표지자 중 NT-proBNP 검사가 의뢰된 검체를 이용하여 새롭게 개발된 Samsung LABGEO PA CHF Test 검사

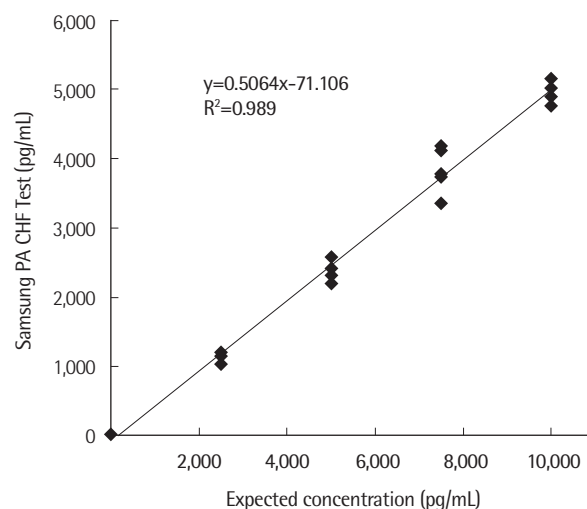


Fig. 1. Linearity curves of measured values vs. expected values for NT-proBNP.

Abbreviation: NT-proBNP, amino-terminal pro-brain natriuretic peptide.

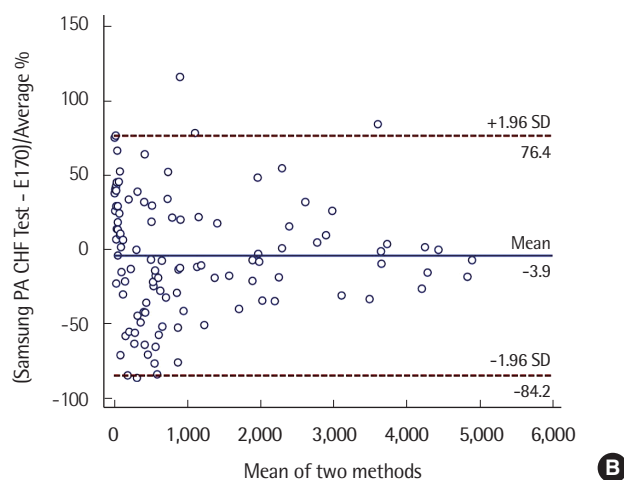


Fig. 2. Comparison between results from E170 and Samsung LABGEO PA CHF Test. (A) Passing and Bablok regression,  $y = 6.5653 + 0.9196x$  ( $r = 0.96$ ), (B) Bland-Altman plots for the two methods.

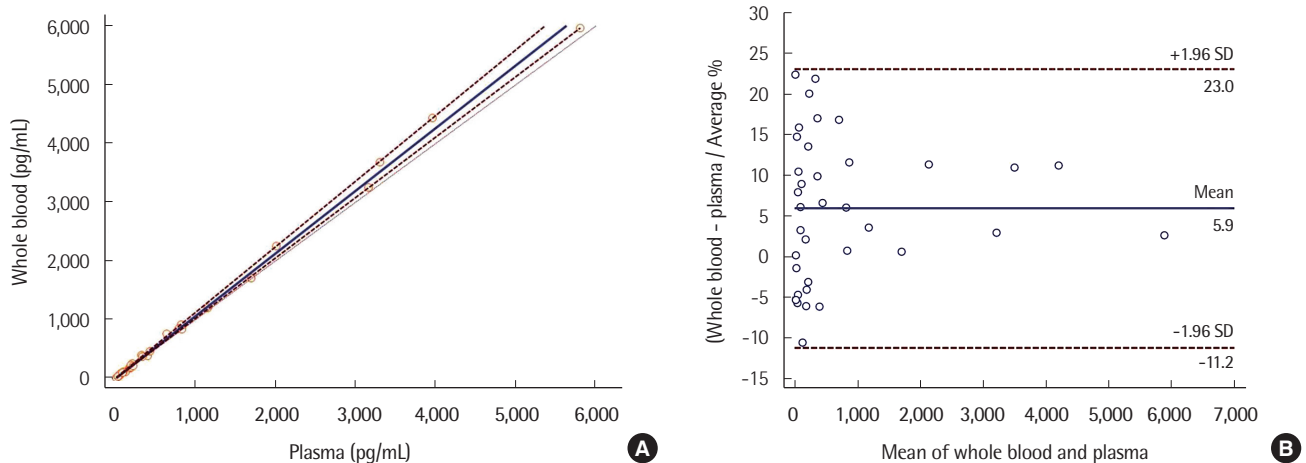


Fig. 3. Bland-Altman plots for whole blood and plasma specimens. (A) Passing and Bablok regression,  $y = -3.5451 + 1.0770x$  ( $r = 0.99$ ), (B) Bland-Altman plots for whole blood and plasma specimens.

의 분석능 및 기존의 검사방법(E170)과의 비교 분석을 실시하였다. 검사실내 비정밀도는 6.8% 미만으로 Ricos 등[11]이 생물학적 변이 계수를 이용하여 계산하여 제시한 정밀도는 5.0%로 약간 높았다. 기존 POCT 장비의 검사실내 비정밀도의 범위는 대략 6.0~10.7%로 검사실 내 비정밀도는 기존의 POCT 장비와 비슷하거나 조금 더 나은 것으로 판단되었다[7, 12, 13]. 여기서 사용한 검체가 일치되지 않았지만 Samsung LABGEO PA CHF Test의 검사실 내 비정밀도는 충분히 임상적으로 유용성이 있는 범위로 판단된다.

직선성 평가에서 구한 회귀방정식  $y = -71.106 + 0.5064x$ 와 상관성 평가에서 구한 회귀방정식  $y = 6.5653 + 0.9196x$ 과 기울기와 y 절편의 값이 차이가 상당하였다. 직선성 평가에서는 2개 잔여 검체를 이용하였지만 상관성 평가에서는 108개의 잔여 검체를 이용하였으므로, 상관성 평가에 대해서 구한 회귀방정식이 보다 두 방법 간의 관계를 보다 정확하게 반영한다고 생각을 할 수 있다. 이렇게 직선성 평가에서 상당한 차이를 보이는 것에 대한 원인 분석을 위하여 세분화된 검체 농도로 추가적인 평가를 하지 못한 것이 이 연구의 제한점 중 하나이다.

두 방법의 결과를 비교하였을 때 평균적으로 E170의 결과값보다 3.9% 정도 낮게 나왔다. 심부전의 임상적 cut-off를 문헌에 따라 연령에 관계없는 의학적 의사 결정농도(medical decision level)인 300 pg/mL [14]에서 구한 회귀방정식을 적용하면 Samsung LABGEO PA CHF Test 검사의 값이 300 pg/mL일 경우 E170의 값은 319 pg/mL가 나온다. Ricos 등[11]이 생물학적 변이 계수를 이용하여 계산하여 제시한 총 허용오차(total allowable error)는 13%와 바이어스(bias) 4.7%를 적용하면 E170의 값은 6.3%가 되기 때문에 제시하는 bias보다는 크지만 총 허용오차보다는 작다는 것을 확인할 수 있었다. 그리고, 검체 종류별 비교에서도 계산한 회귀방정식

을 사용하면, 전혈검체의 결과값이 의학적 의사 결정농도인 300 pg/mL일 때 혈장검체의 결과값은 282 pg/mL이며, 이 값은 6.1%가 되기 때문에 Ricos 등[11]이 제시한 바이어스보다는 크지만 총 허용오차보다 작다는 것을 확인할 수 있었다. 상관성 평가에서 2번 측정된 값을 사용하여 총 허용오차보다는 바이어스를 적용하여 평가하는 것이 보다 정확하지만 총 허용오차의 기준으로 볼 때에는 크게 다르지 않다고 평가를 할 수가 있다.

본 연구의 제한점 중의 하나는 앞에서 제시한 기준으로 정상인의 검체를 구하기가 쉽지 않았기 때문에 75세 미만의 연령대의 그룹만으로 구하였다는 점이다. 참고범위는 보고문헌과 검사 방법에 따라 차이가 있지만 대개, 정상 NT-proBNP 농도는 100 - 120 pg/mL 미만으로 제시하고 있다[15, 16]. 본 연구에서는 성인의 경우 58.3 pg/mL로 외국의 다른 참고범위에 비해 낮은 값을 보였다. 그리고 Wolber 등[17]이 지적한 것처럼 정상 성인 중에 심장 질환이 진행 중인 사람이 포함될 수 있어 정상치 산정에 주의를 기울일 필요가 있다. 또한, 정상인 각각 혹은 정상인 간에도 NT-proBNP의 생리적 차이가 비교적 크게 나타나 참고 범위 설정을 위해 추가 연구가 필요하다[18].

울혈성 심부전을 진단하는데 있어 혈중 NT-proBNP가 가장 중요한 지표로 알려짐에 따라 이를 정확히 측정할 수 있는 진단시약의 필요성이 증가하고 있다. 또한, 다른 심폐기계 질환과의 빠른 감별을 위해 현장 검사 장비로 혈중 NT-proBNP를 측정하는 것은 그 임상적 유용성이 클 것으로 예상된다[19]. Samsung LABGEO PA CHF Test를 평가한 정밀도, 직선성, 기존검사방법과의 비교, 검체 간 비교, 참고치를 고려하여 볼 때 Samsung LABGEO PA CHF Test는 유용하게 사용될 수 있을 것이다.



## 요 약

**배경:** 아미노말단 끝뇌나트륨이노펩티드(amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)는 급성 심부전의 치료와 예후 평가에 중요한 생물표지자이다. 현장 장비 검사는 NT-proBNP를 응급실 등에서 빠르게 검출할 수 있다. 우리는 새로운 NT-proBNP 검사 장비인 Samsung LABGEO PA CHF Test의 분석능을 평가하였다.

**방법:** Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 가이드라인에 따라 정밀도, 직선성, 검사 간 비교가 수행되었다. 전혈과 혈장 간의 NT-proBNP 값을 구해 검체 종류별 비교를 시행하였다. 정해진 기준에 따라 선별된 건강한 성인의 잔여 검체로 참고 범위를 설정하였다.

**결과:** Samsung LABGEO PA CHF Test 검사 결과는 약 18분 이내에 나왔다. 검사실 내 비정밀도는 6.8%보다 작았다. 0-10,000 pg/mL 농도 범위에서 우수한 직선성을 보였으며 결정 계수는 0.99였다. E170 장비와의 상관성은 상관계수 0.96으로 우수하였고 전혈과 혈장으로 시행한 검체 종류별 비교에서도 상관계수 0.99로 좋은 상관성을 보였다. 참고치 설정은 26세에서 75세 사이의 건강한 120명의 검체를 분석하여 975 백분위에서 58.3 pg/mL로 정했다.

**결론:** 본 연구에서, Samsung LABGEO PA CHF Test는 우수한 분석능을 보여주었다. Samsung LABGEO PA CHF Test는 현장 장비 검사로서 특히 응급실에서 임상적으로 유용하게 사용될 것으로 보인다.

## 감사의 글

본 논문은 분당서울대학교병원 위탁연구비(06-2012-090) 지원에 의해 이루어진 것임.

## REFERENCES

- Lee JH, Lim NK, Cho MC, Park HY. Epidemiology of heart failure in Korea: present and future. *Korean Circ J* 2016;46:658-64.
- Back KK, Jeon ES, Rhee IL, Kim SH, Kim JS, Song PS, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in acute coronary syndrome. *Korean Circ J* 2004;34:1070-81.
- Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-18.
- Kim HN and Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011;123:2015-9.
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Kra-

- user DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
- Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003;89:150-4.
- Zaninotto M, Mion MM, Di Serio F, Caputo M, Ottomano C, Plebani M. PATHFAST NT-proBNP (N-terminal-pro B type natriuretic peptide): a multicenter evaluation of a new point-of-care assay. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1029-34.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision of quantitative measurement procedures; approved guideline. EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach; approved guideline. EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline - 2nd ed (interim revision). EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
- Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. *Westgard QC*. Retrieved from <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>, 2014.
- Khezri BS, Carlsson L, arsson A. Evaluation of the Alere NT-proBNP test for point of care testing. *J Clin Lab Anal* 2016;30:290-2.
- Gils C, Ramanathan R, Breindahl T, Brokner M, Christiansen AL, Eng O, et al. NT-proBNP on Cobas h 232 in point-of-care testing: Performance in the primary health care versus in the hospital laboratory. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;75:602-9.
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330-7.
- Shi X, Xu G, Xia T, Song Y, Lin Q. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): reference range for Chinese apparently healthy people and clinical performance in Chinese elderly patients with heart failure. *Clin Chim Acta* 2005;360:122-7.
- Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the nor-

- mal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005; 26:2269-76.
17. Wolber T and Maeder M. Normal range of N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a note of caution. *Eur Heart J* 2006;27:622; author reply 622-3.
18. Wu AH, Smith A, Wieczorek S, Mather JF, Duncan B, White CM, et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:628-31.
19. Zugck C, Nelles M, Katus HA, Collinson PO, Gaze DC, Dikkeschei B, et al. Multicentre evaluation of a new point-of-care test for the determination of NT-proBNP in whole blood. *Clin Chem Lab Med* 2006;44: 1269-77.
18. Wu AH, Smith A, Wieczorek S, Mather JF, Duncan B, White CM, et al.