



## INNEHÅLL

Redaktionellt	1
<i>Fallbeskrivning</i>	1
Ny bestyrelse i DSKK	2
Klinisk-kemisk bestämning av kollagenomsättning	3
Fra byrette til DNA-teknologi	9
<i>Fallbeskrivning</i>	15
Kurser	16
Sjukhuskemisterna och deras utbildning i Finland	17
Projektarbete	21
<i>Fallbeskrivning</i>	22

## Redaktionskommitté för KLINISK KEMI I NORDEN

- NFKK** Docent T. Veigar Gudmundsson  
Klinisk-kemiska laboratoriet, Landsspítalinn  
IS-101 Reykavík  
Island  
Telefon: Int. +354 1 60 19 71  
Telefax: Int. +354 1 60 15 19
- Island** Cand. Pharm. Leifur Franzson  
Dept of Clinical Chemistry  
Borgarspítalinn Fossvogi  
IS-108 Reykjavík  
Island  
Telefon: Int. + 354 1 69 66 00  
Telefax: Int. +354 1 69 63 63
- Nordkem** Bitr. sekretariatschef Arno Nyberg  
Nordiskt samprojekt för klinisk kemi  
Stengårds sjukhus  
Norra Hesperigatan 23 A  
SF-00260 Helsingfors  
Finland  
Telefon: Int. + 358 0 40 91 78  
Telefax: Int. +358 0 44 25 91
- Norge** Overlege Tor-Arne Hagve  
Klinisk-kjemisk avdeling  
Rikshospitalet  
Pilestedet 32  
N-0027 Oslo 1  
Norge  
Telefon: Int. + 47 2 86 70 10  
Telefax: Int. +47 2 86 70 29
- Danmark** Overlæge Palle Wang  
Klinisk-kemisk afdeling  
Odense Sygehus  
DK-5000 Odense C  
Danmark  
Telefon: Int. +45 66 11 33 33 lokal 2839  
Telefax: Int. +45 66 13 28 54
- Sverige** Docent Kristoffer Hellsing  
Avdelningen för klinisk kemi  
Akademiska sjukhuset  
S-751 85 Uppsala  
Sverige  
Telefon: Int. +46 18 66 42 67  
Telefax: Int. +46 18 54 96 23
- Finland** Professor Ilkka Penttilä  
Avdelningen för klinisk kemi  
Kuopio universitetscentralsjukhus  
SF-702 10 Kuopio  
Finland  
Telefon: Int. +358 71 17 31 50  
Telefax: Int. + 358 71 17 32 00



# Klinisk kemi i Norden

Årgång 3, Nummer 5, 1991

## REDAKTIONELLT

Göran Lindstedt fortsätter "Fallbeskrivning" tillsammans med medarbetare. Kom gärna med synpunkter och hjälp gärna till med fall från ditt eget erfarenhetsområde.

Det är viktigt, att också de rent professionella, kliniskt kemiska kunskapsaspekterna har en framträdande plats i KKN. Makarna Ristell från Uleåborg, specialister inom kollagenets biokemi och kliniska kemi, sammanfattar.

Turen har nu kommit till Rikshospitalets kliniskt kemiska avdelning och institution i Oslo.

Det är svårt att sia... speciellt om framtiden.

Artikeln om klinisk kemi inför 90-talet i Finland (KKN nr 2) ogillades av styrelsen för FKKF, vilket den skrev om i förra numret (KKN nr 3). Nu har det kommit ytterligare en artikel om specialistutbildning i Finland, denna gång gällande sjukhuskemister.

Det genomförs många mindre studier vid våra laboratorier, sådana som är viktiga för vår verksamhet, som håller hög klass, men som kanske inte hittar vägen till internationella tidskrifter. Inom redaktionskommittén har vi beslutat, att de skall kunna publiceras i KKN. I detta nummer finns en sådan artikel. Tänk på den möjligheten, nästa gång du avslutat ett projekt vid ditt laboratorium.

Nu är det dags! Behövs KKN?

Enligt tidigare beslut skall KKN utges på prov (KKN 1989;1:1). Utvärdering skall göras vid Reykjavikmötet i augusti 1992. I enlighet med redaktionskommitténs förslag skall en enkät genomföras under hösten 1991. Fyrtio personer från vardera landet har blivit tillfrågade om sin uppfattning om tidskriften. Du som fått förfrågan: svara, är du snäll!

Bästa hälsningar *Kristoffer Hellsing*

## Fallbeskrivning: Diabetesfall med "oförklarliga känningar"

GÖRAN LINDSTEDT<sup>1</sup>, PER-ARNE LUNDBERG<sup>1</sup>, LENNART WELIN<sup>2</sup>, ANNIKA ADLERBERTH<sup>2</sup> och BENGT-ÅKE BENGTS-SON<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institutionen för Klinisk kemi, <sup>2</sup>Medicinska kliniken, Östra sjukhuset; <sup>3</sup>Sektionen för endokrinologi vid Medicinska kliniken, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborgs Universitet, 413 45 GÖTEBORG

Patienten är en medelålders kvinna med långvarig insulinkrävande diabetes mellitus. Sedan flera år har patienten fått tilltagande besvär av vad som

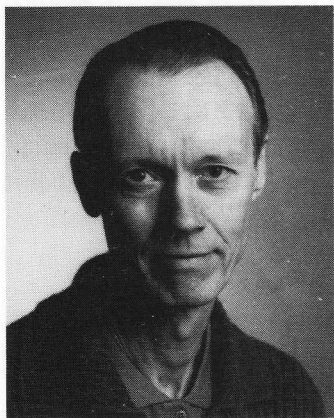
tolkas som hypoglykemiattacker, "känningar". Förbryllande har bland annat varit en laboratorierapport om normal blodglukoshalt vid ett tillfälle då patienten svårt medtagen sökt akutintag. Detta fynd föranledde utredning. Bidragande till svårigheterna att klarlägga patientens symptom under lång tid härförrinnan har varit hennes psykiska besvär, samt oklarhet över patientens tidigare sjukhistoria med en lång rad besök, polikliniska kontroller såväl som akuta besök vid flera skilda kliniker.

*Vilka laboratorieanalyser skule kunna vara vägledande vid utredningen av diabetespatienter med "känningar"?*

forts sid 15

# Ny bestyrelse i Dansk Selskab for Klinisk Kemi

## *Bestyrelse:*



Overlæge René Dybkær (formand)  
Klinisk-Kemisk Afdeling  
Frederiksberg Hospital  
Nordre Fasanvej 57  
DK-2000 Frederiksberg  
tlf. +45 38 34 77 11, lokal 4416/4400  
fax +45 38 34 77 55---6685

Ingeniør Stig Askaa  
Centrallaboratoriet  
Centralsygehuset  
DK-4200 Slagelse  
tlf. +45 53 52 19 00, l. 2131  
fax +45 53 52 94 28 (hospitalet)

1. Reservelæge Poul Bjerrum  
Klinisk-Kemisk Afdeling  
Københavns Amts Sygehus i Herlev  
Herlev Ringvej 75  
DK-2730 Herlev  
tlf. +45 44 53 53 00, lokal 3293  
fax +45 44 94 41 67

Overlæge, dr.med. Ivan Brandslund  
Klinisk-Kemisk Afdeling  
Vejle Sygehus  
DK-7100 Vejle

tlf. +45 75 72 72 44-32 43 el  
+45 75 72 72 33  
fax: +45 75 82 18 14

Lic.pharm. Niels Anker Klitgaard  
(Viceformand)  
Klinisk-Kemisk Afdeling  
Odense Sygehus  
DK-5000 Odense C  
tlf. +45 66 11 33 33  
fax: +45 66 13 28 54

Professor dr.med. Ebba Nexø  
Klinisk-Kemisk Afdeling  
Århus Kommunehospital  
DK-8000 Århus C.  
tlf. +45 86 12 22 33, lokal 3305  
fax +45 86 12 22 33---3347

*Akademisk Sekretær*  
Reservelæge Peter Schwartz  
Klinisk-Kemisk Afdeling  
Hvidovre Hospital  
Kettegaard Allé 30  
DK-2650 Hvidovre  
tlf. +45 36 32 23 63  
fax +45 31 75 09 77

*Sekretariatet*  
Dansk Selskab for Klinisk Kemi  
Att. Inger Danielsen  
Klinisk-Kemisk Afdeling  
Frederiksberg Hospital  
Nordre Fasanvej 57,  
DK-2000 Frederiksberg  
Tlf +45 38 34 77 11, lokal 4416/4400  
fax +45 38 34 77 55---6685



# Klinisk-kemisk bestämning av kollagenomsättningen

LEILA RISTELI OCH JUHA RISTELI

*Institutionerna för medicinsk biokemi och klinisk kemi, Uleåborgs universitet, Uleåborg, Finland*

## Allmänt

Kollagen är den kvantitativt viktigaste beståndsdel av stödjevvnaderna och svarar för deras hållfasthet. Tidigare föreställning om en metaboliskt inaktiv strukturkomponent har visat sig felaktig: I den mänskliga organismen blir ständigt både nytt kollagen uppbyggt och gammalt nedbrutet, och förändringar i dessa processer hör till patogenesen av ett spektrum av medicinska problem, som sträcker sig från levercirros till osteoporos.

Bestämning av hydroxiprolinutsöndring är den äldsta testen för kollagenomsättning. Under de senaste tio åren har mera specifika analyser utvecklats, som gör det möjligt att separat bestämma syntes och nedbrytning av en viss typ

av de för närvarande kända mer än tio genetiskt skilda typer av kollagenproteiner (1,2). Finsk klinisk kemi har spelat en betydande roll i utvecklandet av dessa metoder, som nu också börjar vara allmänt tillgängliga.

## Markörer för kollagensyntesen

De fibrillära kollagentyperna I — III syntetiseras i form av större proteiner, s.k. prokollagen, som har relativt stora propeptiddelar (molekylvikt från ca. 30 till ca. 100 kDa) på båda ändarna. Dessa måste i flesta fall avspjälkas, innan kollagenmolekylen kan vara funktionell, och bjuder alltså en bra möjlighet att bestämma synteshastigheten av en viss kollagentyp, i analogi med C-peptidens användning som index för endogen insulinproduktion (Fig. 1). Två sådana

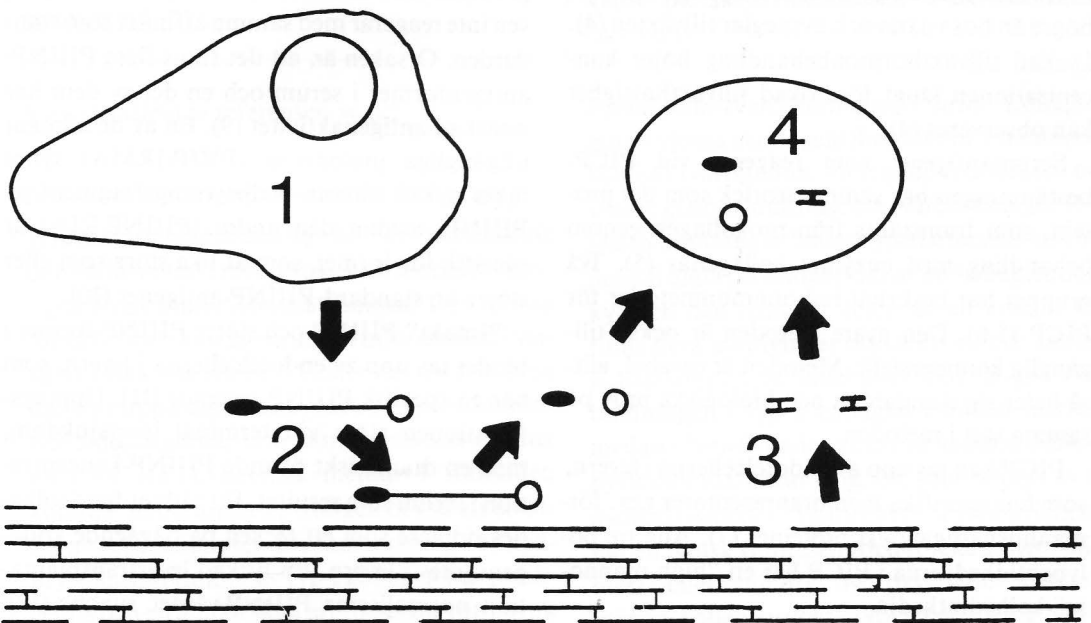


Fig. 1. Grundidéen bakom bestämningarna i serum. Kollagen syntetiseras i form av ett större protein, prokollagen (1). Avspjälkning av relativt stora propeptiddelar från båda ändarna av kollagenmolekylen äger rum i extracellulärutrymme och är en förutsättning för normal kollagenfiberbild-

ning. Propeptiderna, som förekommer i blodet (4), avspeglar kollagendeponeringens hastighet. Vid nedbrytningen av kollagenfibrer uppstår små, men ändå immunologiskt aktiva fragment (3), vilkas koncentration i blodet (4) avspeglar nedbrytningshastigheten.

metoder finns nuförtiden i allmänt bruk: de radioimmunologiska bestämningarna för den karboxyterminala propeptiden av typ I prokollagen (PICP) och för den aminoterminala propeptiden av typ III prokollagen (PIIINP).

**PICP.** PICP avspjälkas från typ I prokollagen efter att detta har utsöndrats från cellerna. Eftersom största delen av typ I kollagen, som är organismens vanligaste, förekommer i mineraliserad benvävnad, avspeglar PICP i blodet huvudsakligen kollagendeponeringen i skelettet. För detta finns två slags bevis. För det första: I lymfan som dräneras via ductus thoracicus är PICP-koncentrationen inte högre än i blodet och blodets koncentration ändras inte om lymfaflödet stoppas eller startas igen (3). För det andra: Det finns en positiv korrelation mellan PICP-koncentrationen i serum och den histomorfometriskt bestämda eller från kalciumkinetiken beräknade benbildningshastigheten vid metaboliska bensjukdomar (EF Eriksen et al, skall publiceras).

Hos barn är PICP-koncentrationen avsevärt högre än hos vuxna och avspeglar tillväxten (4). Lyckad tillväxthormonbehandling höjer koncentrationen långt före ökad tillväxthastighet kan observeras (4).

Serumantigenet som reagerar vid PICP-bestämningen har samma storlek som det protein, som framställts från prokollagen genom behandling med enzymet kollagenas (5). Två grupper har beskrivit radioimmunmetoder för PICP (5,6). Den nyare metoden är också tillgänglig kommersiellt. Metoden är titrabel, alltså betar sig standarden och biologiska prov på samma sätt i metoden.

PICP kan tas upp av endotelcellerna i levern, som har specifika membranreceptorer t.ex. förmannoshaltiga glykoproteiner (7). Alla tre polypeptidkedjorna i PICP bär en "high-mannose" kolhydratkedja.

Användningsområden för PICP-bestämning ges i Tabell 1.

**PIIINP.** Den aminoterminala propeptiden av typ III prokollagen kan frigöras under syntesen

Tabell 1. Indikationer för PICP-bestämning i serum

- tillväxthormonbehandling (4)
- metaboliska bensjukdomar (18)
- PICP avspeglar benbildningshastigheten, t ex vid systemisk kortikosteroidbehandling (Oikarinen et al., skall publiceras)
- osteoplastiska metastaser (Elomaa et al., skall publiceras)

av typ III kollagen, just som förhållandet är för PICP. Den tycks dock stanna kvar i en viss del av typ III kollagenmolekyler. Sådana molekyler finns på yttre ytan av typ III kollagenfibrer och kan reglera deras tillväxt (8). Detta betyder, att PIIINP i blodet i princip kan härstamma från både syntes och nedbrytning av typ III kollagen. Troligen varierar andelen av dessa processer i olika kliniska situationer.

Flera radioimmunmetoder för PIIINP har publicerats (2); för närvarande säljs kit av två diagnostika-firmor. Det har varit ett allmänt problem vid PIIINP-metoderna, att serumproven inte reagerar med samma affinitet som standarden. Orsaken är, att det finns flera PIIINP-antigenformer i serum och en del av dem har minskad antigenaktivitet (9). En av de allmänt tillgängliga metoderna (PIIIP-IRMA) synes mäta också sådana nedbrytningsfragment av PIIINP, medan den andra (PIIINP-RIA) är specifik för former, som är lika stora som eller större än standard-PIIINP-antigenet (10).

"Intakt" PIIINP och större PIIINP-former i blodet tas upp av endotelcellerna i levern, som bär en specifik PIIINP-receptor (11). Upptagsfunktionen störs vid terminal leversjukdom, med en dramatiskt ökande PIIINP-koncentration i serum som resultat. Ett sådant fynd tolkades tidigare som ett tecken på pågående kollagensyntes i levern. En lyckad levertransplantation normaliserar PIIINP-värdet snabbt (12). De små PIIINP-relaterade fragment som några metoder också mäter elimineras från blodet av njurarna (13).

Typ III kollagen förekommer, vanligen tillsammans med typ I, i den extracellulära matrix-



en av mjuka vävnader och anses typiskt för de tidiga stadierna av en fibroproliferativ reaktion. I tumörer pågår aktiv växelverkan mellan maligna celler och matrixen; långtidsuppföljning av olika tumörer (Tabell 2) utgör ett viktigt och sannolikt ökande indikationsområde för PIIINP-metoden. PIIINP-analysen tycks vara särskilt känslig för tumörer som förorsakar ascitesproduktion. PIIINP-koncentrationen i lymfan från ductus thoracicus är också normalt ca. tio gånger högre än nivån i serum (3).

Tabell 2. Indikationer för PIIINP-bestämning i serum\*

- tillväxthormonbehandling (19)
- leversjukdomar
  - primär biliär cirros (20)
  - kronisk aktiv vs. kronisk persisterande hepatit (21)
- myeloproliferativa sjukdomar (22)
- äggstockscarcinom (23)
- primära bentumörer (Elomaa et al., skall publiceras)

\* för detaljerade referenser, se (2)

#### Markörer för nedbrytningen av kollagenet

Hydroxiprolinbestämning är för närvarande den enda metod i rutinbruk, som avspeglar hastigheten av bindvävsomsättningen. Den är inte idealisk, men kan ge värdefull information i vissa kliniska situationer. Under de senaste åren har stor uppmärksamhet väckts av pyridinolin-tvärbindingarna, som kan kvantiteras i urinet med en HPLC-baserad metod. I framtiden kommer dessa analyser troligen också att ersättas av serumanalyser. En sådan metod för nedbrytningsprodukter av typ I kollagen har publicerats och en annan skall erbjudas för rutinbruk inom ett år.

*Hydroxiprolin i urin.* Hydroxiprolin (4-hydroxiprolin) bildas genom enzymatisk reaktion

av peptidbunden prolin i kollagen, elastin, komplementkomponenten C1q m fl proteiner, och frisätts vid deras nedbrytning. Av dessa proteiner är kollagenet det mest betydande både till sin hydroxiprolininhalt och totalmängd. Trots detta kan t ex en mycket aktiv omsättning av C1q höja hydroxiprolinutsöndringen vid inflammatoriska tillstånd (14). Iminosyran kan också absorberas från kosten — gelatin är ju denaturerat kollagen.

Det utsöndrade hydroxiprolinet utgör bara ca. 10 % av det totala. En betydande del kan också härstamma från syntesen av nytt kollagen, för de aminoterminala propeptiderna av prokollagen innehåller en kollagen-liknande, helikalisk del med hydroxiprolinrester.

I allmänhet varierar hydroxiprolinutsöndringen med aktiviteten av individens kollagenomsättning. Sålunda är den normerade utsöndringen (per kvadratmeter kroppsytta) störst hos barn (15). Vid metaboliska bensjukdomar korrelerar värdet till kalciumkinetiskt bestämd bennedbrytning (16). Hos patienter med cancer tycks hydroxiprolin vara en ganska känslig indikator på skelettmetastaser, t ex vid bröstcancer.

*Pyridinolin-tvärbindingar i urin.* Kollagenmolekylerna i kollagenfibrerna blir småningom kemiskt tvärbundna, först genom divalenta och senare genom multivalenta tvärbindingar (14). Dessa bindingar bildas typiskt mellan en icke-helikala ända (sk telopeptid) av en kollagenmolekyl och den helikala delen av en annan. Det finns flera möjligheter också för en och samma kollagentyp: t ex innehåller den mogna tvärbindingen i typ I kollagen i huden histidin, medan i benvävnaden finns på samma ställe en pyridinolinstruktur (Fig. 3), som bildats av tre hydroxylisiner eller lysinrester. Pyridinolinerna har en typisk fluoresens och förekommer i olika mera eller mindre hydroxilerade former många kollagentyper. Typ I kollagen i ben är rikt på dehydroformer av pyridinolin, medan typ II kollagen i broskvävnad karakteriseras av tvärbindingens hydroxilerade former (14). Trots att sådana skillnader finns, kan ingen py-

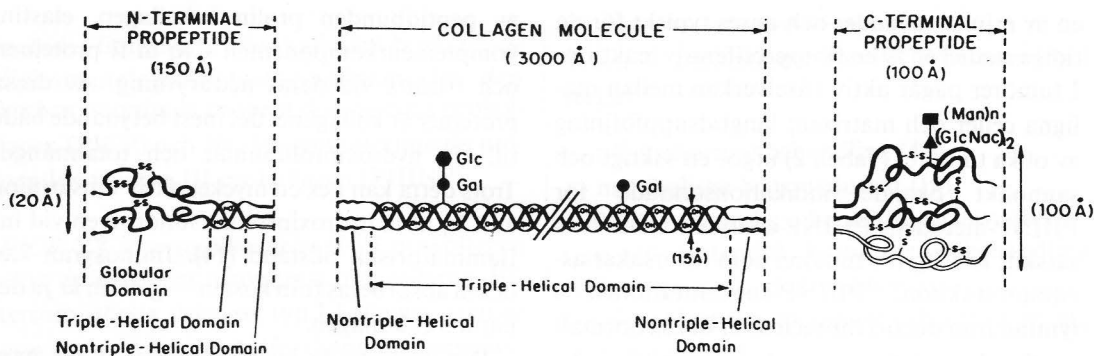


Fig. 2. Typ I prokollagen med sina amino- och karboxiterminala propeptider. Reproducerats, med tillstånd, från (24).

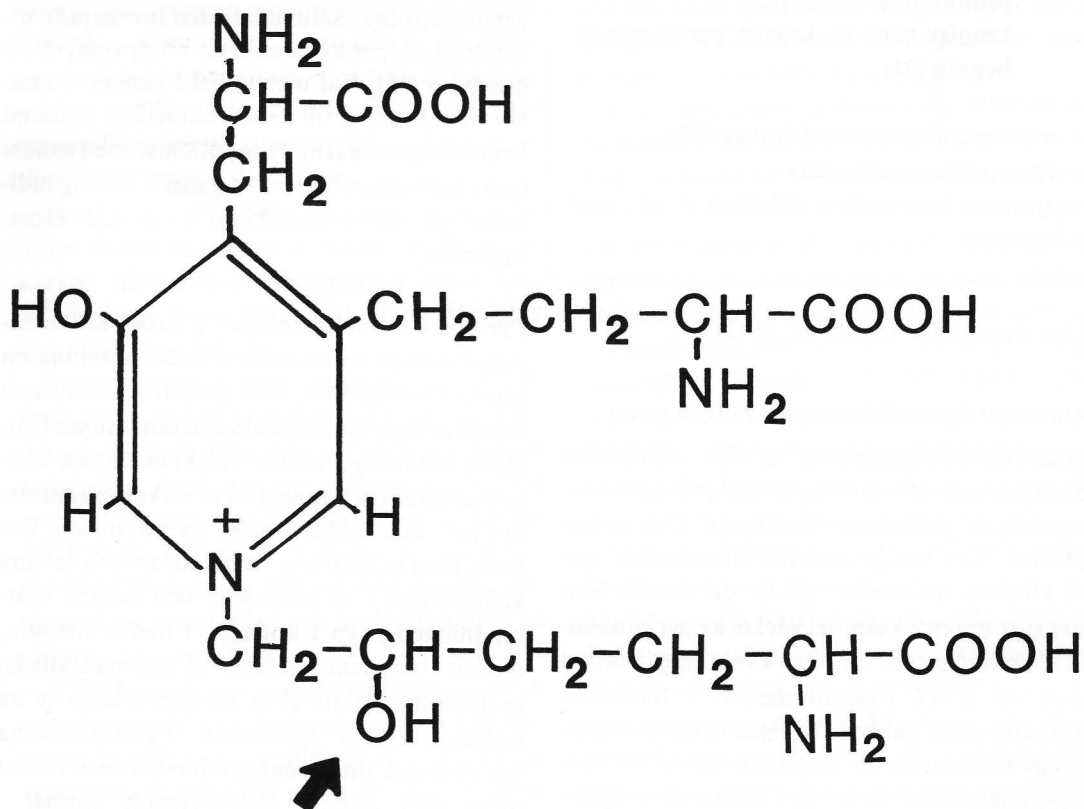


Fig. 3. Strukturen av pyridinolin-tvårbindingar i kollagen. Pyridinolin är sammansatt av hydroxylsyrin- eller lysinrester i tre olika polypeptidkedjor. I en annan variant fattas hydroxylgruppen (pilen).



ridinolinvariant betraktas som specifik för en viss vävnad — det handlar ju om aminosyrederivat, som bildas posttranslationellt och vilkas hydroxyleringsgrad kan fysiologiskt varieras.

Pyridinolinerna bestäms i de flesta fall med HPLC-metodiken. Vanligen hydrolyseras urinprovet för att frisätta tvärbindingen från peptider, men ett alternativ är att bara mäta den fria fraktionen, som utgör ca 30 %.

I praktiken har förändringarna visat sig ganska obetydliga. En ytterligare svårighet är att urinbestämningarna i allmänhet inte är noggranna.

*Serummarkörer för nedbrytningen av typ I kollagen.* I modern klinisk kemi föredras serumanalyser framför urinalyser. Immunologiska bestämningar av nedbrytningsfragment av kollagen i serum skulle också kunna utvecklas för att ge information beträffande kollagentypen. Franska forskare har nyss beskrivit en radioimmunmetod, där nästan hela typ I kollagenmolekyler utnyttjas som antigen och antikropparna är riktade mot kollagenmolekylens helikala delar (17).

I mänskligt serum finns två slags antigener som reagerar i denna metod: en mindre del har samma storlek som standardkollagenet, medan största delen finns i form av små nedbrytnings-

fragment. Detta fenomen gör också metoden icke titrabel. Stökiometrin mellan nedbrutna kollagenmolekyler och bestämda fragment är inte klar — åtminstone i princip kan nämligen flera små helikala antigen bildas genom nedbrytningen av en helikal kollagenmolekyl. Denna test har kliniskt bara använts vid leversjukdomar: patienter med cirros hade höjda värden (17).

Vår egen grupp har nyligen utvecklat en immunmetod för den karboxiterminala telopeptiden av typ I kollagen (ICTP); metoden kommer att bli allmänt tillgänglig i början av året 1992. I metoden bestäms sådana tvärbundna kollagenfragment som bildats under nedbrytningen av kollagenfibrer och som ännu innehåller den icke-helikala telopeptiddelen (J Risteli et al, skall publiceras). I princip bildas bara ett sådant fragment av en molekyl typ I kollagen.

I serum finns ICTP-antigen med låg molekylvikt. Metoden är titrabel, och enligt våra preliminära resultat korrelerar ICTP-värdet bra till både kalciumkinetiskt och histomorfometriskt bestämd bennedbrytning i metaboliska ben-sjukdomar (Eriksen et al, skall publiceras). I Tabell 3 anges möjliga indikationer och andra användningsmöjligheter för ICTP-testen. Hos patienter med prostatacarcinom och lytiska metastaser kan mycket höga koncentrationer

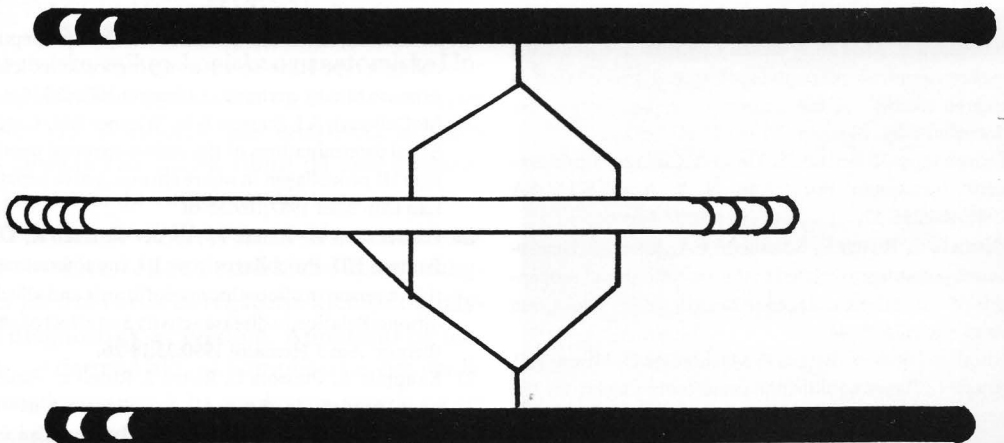


Fig. 4. Antigenet för ICTP-bestämning. Det tvärbundna fragmentet av typ I kollagenfibrer innehåller material från de karboxiterminala telopeptiddelarna från två polypeptid-

kedjor (svart) och från den helikala delen av en tredje polypeptidkedja (vit).

förekomma. Om metastaserna är osteoblastiska, ökar däremot PICP-koncentrationen (Kylmälä et al., skall publiceras).

### Tabell 3. Möjliga indikationer för ICTP-bestämning i serum

- metaboliska benskjukdomar
- osteolytiska benmetastaser
- reumatoid artrit
- multipel myelom
- kataboliska tillstånd (immobilisation m fl)

### LITTERATUR

1. Risteli L, Risteli J. Analysis of extracellular matrix proteins in biological fluids [Översiktsartikel]. *Methods Enzymol* 1987;145:381-411.
2. Risteli L, Risteli J. Noninvasive methods for detection of organ fibrosis [Översiktsartikel]. I boken *Connective Tissue in Health and Disease* (red. M Rojkind), CRC Press, Boca Raton, 1990; 61-98.
3. Jensen LT, Olesen HP, Risteli J, Lorenzen I. External thoracic duct-venous shunt in conscious pigs for long-term studies of connective tissue metabolites in lymph. *Lab Anim Sci* 1990;40:620-4.
4. Trivedi P, Risteli J, Risteli L, Hindmarsh PC, Brook CGD, Mowat AP. Serum concentrations of the type I and III procollagen propeptides as biochemical markers of growth velocity in healthy infants and children and in children with disorders of growth. *Pediatr Res* 1991 (i tryck)
5. Melkko J, Niemi S, Risteli L, Risteli J. Radioimmunoassay of the carboxyterminal propeptide of human type I procollagen. *Clin Chem* 1990;36:1328-32.
6. Taubman MB, Goldberg B, Sherr CJ. Radioimmunoassay for human procollagen. *Science* 1974;186:1115-7.
7. Smedsrød B, Melkko J, Risteli L, Risteli J. Circulating carboxyterminal propeptide of type I procollagen is cleared mainly via the mannose receptor in liver endothelial cells. *Biochem J* 1990;271:345-50.
8. Fleischmajer R, Perlish JS, Timpl R. Collagen fibrillogenesis in human skin. *Ann N Y Acad Sci USA* 1985;460:246-57.
9. Niemelä O, Risteli L, Sotaniemi EA, Risteli J. Heterogeneity of antigens related to the aminoterminal propeptide of type III procollagen in human serum. *Clin Chim Acta* 1982;124:39-44.
10. Risteli J, Niemi S, Trivedi P, Mäentausta O, Mowat AP, Risteli L. Rapid equilibrium radioimmunoassay for the amino-terminal propeptide of human type III procollagen. *Clin Chem* 1988;34:715-8.
11. Smedsrød B. Aminoterminal propeptide of type III procollagen is cleared from the circulation by receptor-mediated endocytosis in liver endothelial cells. *Collagen Relat Res* 1988;8:375-88.
12. Höckerstedt K, Risteli L, Salmela K, Risteli J. Serum type III procollagen as a marker in liver transplantation. *Transplant Proc* 1990;22:1574-5.
13. Bentsen KD, Hendriksen JH, Bendtsen F, Hørslev-Petersen K, Lorenzen I. Splanchnic and renal extraction of circulating type III procollagen aminoterminal propeptide in patients with normal liver function and in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1990;11:957-63.
14. Robins SP. Turnover and cross-linking of collagen [Översiktsartikel]. I boken *Collagen in Health and Disease* (red. JB Weiss, MIV Jayson), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982, s. 160-78.
15. Kivirikko KI. Urinary excretion of hydroxyproline in health and disease [Översiktsartikel]. *Int Rev Connect Tissue Res* 1970;5:93-163.
16. Charles P, Poser JW, Mosekilde L, Jensen FT. Estimation of bone turnover evaluated by <sup>47</sup>Ca-kinetics. Efficiency of serum bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein, serum alkaline phosphatase, and urinary hydroxyproline excretion. *J Clin Invest* 1985;76:2254-8.
17. Hartmann DJ, Trinchet J-C, Ricard-Blum S, Beauprand M, Callard P, Ville G. Radioimmunoassay of type I collagen that mainly detects degradation products in serum: application to patients with liver disease. *Clin Chem* 1990;36:421-8.
18. Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM. Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res* 1987;2:427-36.
19. Tapanainen P, Risteli L, Knip M, Käär M-L, Risteli J. Serum aminoterminal propeptide of type III procollagen: a potential predictor of the response to growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1244-9.
20. Eriksson S, Zettervall O. The N-terminal propeptide of collagen type III in serum as a prognostic indicator in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1986;2:370-8.
21. McCullough AJ, Stassen WN, Wiesner RH, Czaja AJ. Serial determinations of the amino-terminal peptide of type III procollagen in severe chronic active hepatitis. *J Lab Clin Med* 1987;109:55-61.
22. Hasselbalch H, Junker P, Hørslev-Petersen K, Lisse I, Bentsen KD. Procollagen type III aminoterminal peptide in serum in idiopathic myelofibrosis and allied conditions: Relation to disease activity and effect of chemotherapy. *Am J Hematol* 1990;33:18-26.
23. Kauppila A, Puistola U, Risteli J, Risteli L. Aminoterminal propeptide of type III procollagen: A new prognosis indicator in human ovarian cancer. *Cancer Res* 1989;49:1885-9.
24. Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA. The biosynthesis of collagen and its disorders. *N Engl J Med* 1979;301:13-23,77-85.



# Fra byrette til DNA-teknologi

Klinisk kjemi og klinisk biokjemi på Rikshospitalet i Oslo

TOR-ARNE HAGVE OG ODDVAR STOKKE

*Klinisk-Kjemisk Avdeling og Institutt for Klinisk Biokjemi, Rikshospitalet, Oslo*

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

## KLINISK-KJEMISK AVDELING

### *Historien*

I 1818 ble det besluttet at det i Christiania skulle bygges et statlig hospital for hele landet, som også skulle være senter for utdanning av leger. "Rigets Hospital" ble opprettet i 1826, og har siden 1883 hatt nåværende plassering. I 1858 ble bevilget penger til en "prosector og laboratoriechef" hvis instruks blandt annet var å "utføre de chemiske, mikroskopiske og anatomiske Undersøgelser som Sygepleien og Undervisningen kræver"(1). Analysene ble etterhvert utført i små laboratorier spredt rundt på hele hospitalet, knyttet til de kliniske avdelinger.

På slutten av 1940-årene hadde nyvinninger innen biokjemi og analytisk kjemi åpnet muligheter for å ta i bruk en rekke nye kjemiske analyser i diagnostikk av sykdom. Apparaturløsning og teknikk var dermed blitt så komplisert at det var lite hensiktsmessig å ha analysene spredt på de forskjellige avdelingslaboratorier knyttet til kliniske avdelinger. Dermed tvang sentrallaboratorie-tankens seg frem. I 1953 ble Asbjørn Følling tilsatt som professor i klinisk kjemi og over-

lege på det nyopprettede Sentrallaboratorium ved Rikshospitalet. Laboratoriene ble plassert i 8. etg. i Kirurgisk blokk i lokaler som var bygget i 1948 og planlagt brukt til sykepleierhybler. I dag legger avdelingen beslag på hele 8. og 9. etasje samt det meste av 7. etasje (Figur 1). Lorentz Eldjarn var avdelingens sjef fra 1959 til 1977. Senere har Oddvar Stokke innehatt sjefsstillingen.

Etterhvert som aktiviteten økte på Sentrallaboratoriet (fra 1970 kalt Klinisk-kjemisk avdeling) kom det en ny yrkesgruppe inn i laboratoriet, fysiokjemikerne, senere omdøpt bioingeniører. Ellen Margrete Berg var oversøster inntil Rigmor Staff overtok som sjefsfysiokjemiker i 1963. Siden 1988 har Unni Færevaaag hatt stillingen som sjefbioingeniør.

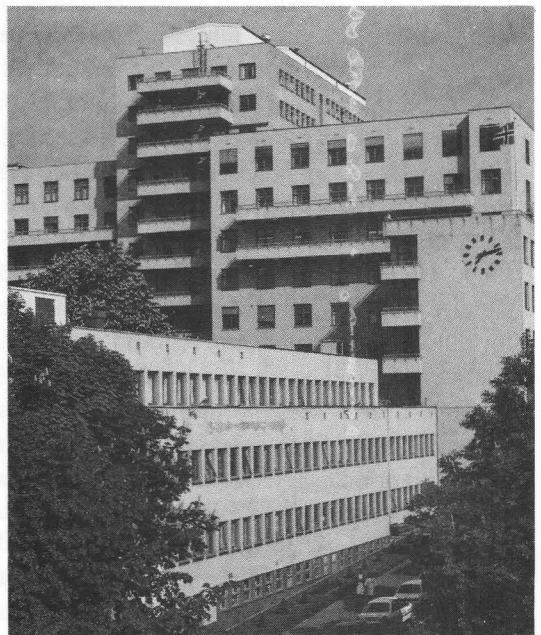


Fig. 1. Klinisk kjemi og biokjemi er lokalisert i 7-11 etasje i Kirurgisk blokk.

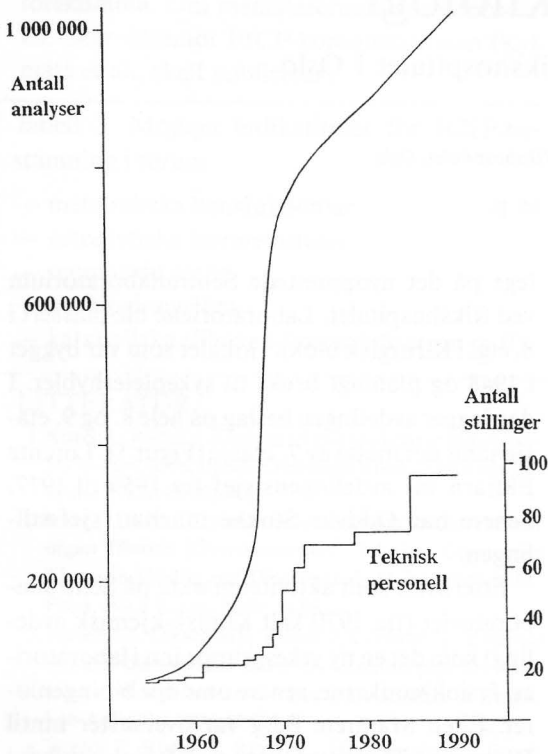


Fig. 2. Utviklingen på Klinisk-kjemisk avdeling de siste 40 år.

Avdelingens utvikling er illustrert i Figur 2, som viser at økningen i antall analyser/år er betydelig større enn økningen i antall teknisk personell. Dette må sees på i lys av at automasjon av klinisk-kjemiske analyser gjorde sitt inntog i laboratoriet på begynnelsen av 1960-tallet. Det var et stort fremskritt da Skandinavias første AutoAnalyser ble installert på avdelingen i 1963. Denne ble etterhvert utbygget til ni-kanaler. Samtidig startet utvikling av systemer for automatisk registrering og rapportering av analyseresultat. Det første egenutviklede EDB-system baserte seg på hull-bånd, som var "punchet" av analyse-maskinen, og som ble lest inn på data-anlegget. Hukommelsen til data-maskinen var 16K. Analyse-resultatene kom ut på daglister og oppdaterte ark, "EDB-produserte laborielister". Avdelingen har selv stått for videreutvikling av laboratedata-systemet frem til dagens versjon (KKLS) som dekker de fleste behov i et moderne laboratorium.

I 1975 ble det anskaffet en SMA-Plus til erstatning for den gamle ni-kanaler. SMA-Plus ble avdelingens arbeidshest frem til 1982 da Clinicons PRISMA ble installert. Med parallelle kanaler som kjøres selektivt har PRISMA en enorm kapasitet (teoretisk opp til 3000 analyser/time) og har stått for ca 50% av den daglige produksjon av analyseresultat. PRISMA krever betydelige tekniske og personellmessige ressurser og skal nå erstattes av mer moderne og rasjonell teknologi.

Nukleærmedisinsk virksomhet ble etablert av Lorentz Eldjarn og S. Chr. Sommerfelt i 1960, som en del av det klinisk-kjemiske repertoar. Det første instrumentet som ble tatt i bruk var en rectilinær scintiscanner av merket American Nuclear. Etter kort tid kom også et skrivende instrument med to stasjonære detektorer i bruk. De første undersøkelser som ble introdusert var jodopptak, måling av radiojodekskresjon i urin, PB  $^{131}\text{J}$  i serum, thyreoideascintigrafi, Schilling test, renografi samt bestemmelse av blodvolum. Det ble også meget tidlig gitt radiojod-behandling.

Overlege Kjell Rootwelt har siden 1968 hatt ansvaret for den faglige driften av nukleærmedisinsk seksjon.

#### STATUS PRAESENS

Avdelingens analyse-repertoaret er i dag på ca. 300 analyseparametere og omfattende en rekke teknisk kompliserte metoder. Totalt utføres det ca. 1,1 mill. analyser år. Som en konsekvens av Rikshospitalets spesialiserte funksjoner og pasientkategorier er andelen øyeblikkelig-hjelp analyser usedvanlig høyt, ca. 30 % av totalt analysetall. Mindre enn 10% er polikliniske prøver. Laboratoriet har landsfunksjon for utredning av medfødte metabolske sykdommer, og for en del høy-spesialiserte nukleærmedisinske undersøkelser (CBF). Avdelingen har også ansvaret for nukleærmagnetisk resonans spektroskopi (MRS) på Rikshospitalets helkropps magnetom.

Avdelingen er delt inn i seksjoner, som igjen er inndelt i arbeids-grupper. Avdelingen har 9 overlegestillinger hvorav 3 har undervisnings-

oppgaver på bioingeniørhøyskolen og 2 er også tilknyttet Institutt for Klinisk Biokjemi. Avdelingen har også 3 stillinger for underordnede leger (B-stillinger). Den tekniske staben er på totalt 98 stillinger, hovedsakelig bioingeniører. De fleste bioingeniører roterer mellom de forskjellige seksjoner og grupper med frekvens 1/2 til 2 år, varierende ut fra arbeidsområde og nødvendig opplæringsstid i gruppene.

Vaktjenesten organiseres av de tillitsvalgte og gjennomføres på frivillig basis, i den betydning at de vaktgående bioingeniører setter seg på liste for ønskede vakter. Dette medfører at de som ønsker vakter kan få det på det tidspunkt som passer, og valgfritt ha vaktfri andre perioder. Vaktgående bioingeniører betrakter ordningen som en vesentlig fordel på grunn av den store fleksibiliteten sammenlignet med et rigid turnussystem.

#### UTDANNING AV SPESIALISTER I KLINISK KJEMI

Klinisk-kjemisk avdeling har i alle år spilt en sentral rolle i utdanning av spesialister i klinisk kjemi. Det er illustrerende at mange som i dag sitter i ledende stillinger på laboratorier i Norge har trått sine klinisk-kjemiske barnesko på Rikshospitalet. Det er også typisk at mange er rekruttert via forsknings-miljøet på Institutt for Klinisk Biokjemi. Spesialistutdanningen med ansvar for rutine-analyser har ofte foregått parallellt med forskningsaktiviteter og doktorgrads-forberedelser. En skal ikke undervurdere de mange frustrasjoner med basis i kollisjon mellom kandidatens klinisk-medisinske utdanning, laboratoriets mangel på pasienter og forskningens mange utfordringer (for sidebilde og Figur 3). Den to-delte utdanningen har imidlertid, nærmest uten unntak, båret frukter både for kandidaten, instituttet og avdelingen.

Avdelingen har i dag et strukturert undervisnings-opplegg som sikrer kandidaten mulighet til å tilegne seg kunnskap og erfaring innen de fleste emneområder i klinisk kjemi.



Fig. 3. Lege, forsker og utdanningskandidati klinisk kjemi.

#### UTDANNING AV BIOINGENJØRER

Som ved andre sykehus hadde også laboratoriene på Rikshospitalet laboratoriesykepleiere som hadde liten formell laboratorie-utdanning. Behovet for spesielt utdannede laboratorieteknikere trengte seg frem da mere kompliserte metoder og instrumenter ble tatt i bruk. På slutten av 50-tallet startet "Sentrallaboratoriet" utdanning av laboratorieteknikere, og i 1970 ble Statens Fysiokjemikerskole opprettet "etter mye mas fra professor Lorentz Eldjarn", som det er formulert i Torolf Elsters bok "Rikets Hospital"(2). I dag utdanner Bioingeniørhøyskolen 25-30 bioingeniører pr. år og gir som eneste skole i landet videreutdanning av ett års varighet til 12 bioingeniører.

På Klinisk-kjemisk avdeling er en halv bioingeniør-stilling dedikert til organisering av intern videre- og etterutdanning av avdelingens bioingeniører. I tillegg til ren faglig undervisning arrangeres det kurs med vinkling mot den enkeltes muligheter for egenutvikling.

Avdelingen sender ca. hver 2. mnd ut et informasjonsblad, "Lab-Nytt", til alle rekvirenter. Det redegjøres der for forandringer i repertoaret



og det presenteres små "artikler" angående bruk og nytte av klinisk-kjemiske analyser.

#### DET SOSIALE LIV I AVDELINGEN

Som i alle store bedrifter foregår det tilfeldige sosiale liv i grupper som naturlig utgår fra de enkelte faglige enheter. Noe mer strukturert arrangeres det gruppevis/seksjonsvis fratid til annen studiereiser og interne seminarier der både faglig-aktivitet og sosial kontakt er viktige ingredienser.

Det er blitt en årvisst tradisjon med høst-fest for alle avdelingens og instituttets ansatte.

Avdelingen har en egen intern vis, "Stikket", som informerer alle ansatte om nye prosedyrer, rutiner og annonserer sosiale begivenheter. "Stikket" er også et forum for nye tanker og ideer angående laboratoriets drift.

Laboratoriene og analyse-arbeidet har skiftet karakter i løpet av avdelingens vel 30-årige historie. Gassbluss er blitt borte, manuelt volumetrisk glass-utstyr brukes lite og det samme gjelder byretter. Nye metode-prinsipper er i ferd med å gjøre sitt inntog, med DNA-teknologi i forreste rekke. Det er imidlertid viktig å huske at grunnlaget for de nye, grenseprengende metodene er opparbeidet gjennom mange år. I den sammenheng vil vi gjerne hedre en av pionerene i norsk og skandinavisk klinisk kjemi, Søren Christian Sommerfelt som i år har gått av for aldersgrensen fra sin stilling som assisterende avdelingsoverlege ved Klinisk-kjemisk avdeling, en stilling som assisterende avdelingsoverlege ved Klinisk-kjemisk avdeling, en stilling han har hatt i 30 år. Fra en lang og mangfoldig karriere kan nevnes at han fikk den første AutoAnalyzer til Skandinavia, han etablerte proteinelektroforese som rutineanalyse i Norge, var en foregangsmann innen bruk av EDB i laboratoriet, og var med på å innføre nuklærmedisin som en del av det klinisk-kjemiske repertoar.

#### INSTITUTT FOR KLINISK BOKJEMI

##### *Historikk*

Institutt for Klinisk biokjemi ble opprettet av Universitetet i Oslo i 1961, på initiativ av Lorentz Eldjarn. Han kom som professor og over-

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

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

### *Undervisningsoppgaver*

Klinisk biokjemi og fysiologi er et undervisningsfag for medisinske studenter, med skriftlig eksamen. Undervisningen foregår i 4 av studiets 17 terminer og Instituttet har ansvaret for klinisk biokjemi i 3 av disse. I undervisningen deltar også leger fra rutinesiden. Instituttet er aktivt i den postgradual undervisning ved Universitetet i Oslo. Viktig er også den kontinuerlig interne undervisning som foregår i vår felles spisepause for alt akademisk personell ved institutt og avdeling. Tre dager i uken er det vitenskapelig program, og de resterende to dager administrativt program eller diskusjon vedrørende rutinevirksomheten. Hele den samlede akademiske stab er med på å dekke programmet for undervisningen. Denne møtevirkosomheten har betydd mye for den interne opplæring, for samhold og felles idéskapning, og for rekruttering og utdanning av spesialister i faget klinisk kjemi.

### *Vitenskapelig aktivitet*

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

Forskningsaktiviteten har vært sentret rundt bestemte temaer, som har endret seg noe opp gjennom årene. Konsentrering om bestemte forskningsområder har sin grunn i at en for stor spredning lager for små miljøer og vanskeliggjør veiledningsfunksjonene.

Det er i dag utgått vel 1300 vitenskapelige artikler og 33 doktorgrader fra instituttet, altså gjennomsnittlig en doktorgrad hvert år.

*Svovelforbindelsers biokjemi.* I den første tiden var svovelforbindelsers biokjemi et viktig felt på instituttet. Lorentz Eldjarn spilte en viktig rolle i dette feltet og flere doktorgradsarbeider og andre viktige bidrag ble levert.

*Medfødt stoffskiftesykdommer.* Allerede i 1965 startet interessen for medfødte stoffskiftesyk-

dommer, et tema som siden har stått sentralt i Instituttets historie. Initiativet ble tatt av Lorentz Eldjarn med arbeid for å avklare den biokjemiske svikt ved Refsums sykdom. I samarbeid med Egil Jellum og Oddvar Stokke etablerte han et bredt analytisk system for å diagnostisere medfødt stoffskiftesykdommer. I årenes løp har dette resultert i oppdagelsen av 6 tidligere ukjente sykdommer, samt at systemet kan diagnostisere vel hundre av de vel 200 sykdommene man allerede kjenner. Ut av denne virksomheten, som ligger i grenseland mellom forskning og rutinediagnostikk, er det kommet en rekke doktorgrader og vitenskapelige artikler, først under veiledning av Lorentz Eldjarn, og senere under Egil Jellum og Oddvar Stokke. Som et kuriosum kan nevnes at instituttet i 1967 fikk anskaffet det første gasskromatografi-massepektrometri instrument i verden dedisert til rutinediagnostikk av sykdommer. Dette instrumentet befinner seg i dag på Teknisk Museum i Oslo.

Utviklingen tilsier at DNA-teknologiske metoder i økende omfang vil bli brukt i diagnostikk av medfødte stoffskiftesykdommer. Ved Instituttet er det nylig startet et prosjekt for kartlegging av molekylærgenetiske defekter ved hereditær tyrosinemi, under ledelse av Eli Anne Kvittingen. Gjennom dette prosjektet etableres ulike DNA-teknologiske metoder for bruk i andre forskningsprosjekter og i rutinediagnostikk ved Klinisk-kjemisk avdeling. Et eksempel er "mitokondrielle sykdommer", som dreier seg om defekter i respirasjonskjedens enzymkomplekser og er et nokså nytt felt innen fagområdet stoffskiftesykdommer. Sykdommene, som er relativt hyppige, diagnostiseres ved enzymmålinger og ved påvisning av defekter i mitokondrielt DNA. Instituttet er i ferd med å etablere disse metodene både for rutine-diagnostikk og i forskningsøyemed.

*Omsetning av fettsyrer.* Et sentralt tema i den første halvpart av instituttets historie var regulering av intracellulær transport av fettsyrer, og særlig avklaring av carnitinets rolle i denne sammenheng. Jon Bremer var en dyktig leder

for denne gruppen, og en rekke stipendiater fikk sine doktorgrader under hans veiledning. Dette arbeidet har i de senere år blitt videreført på instituttet av professor Bjørn Christopher- sen og hans "fettsyre-gruppe". Arbeidet har vært sentrert rundt omsetning av lange, fler- umettede fettsyrer i isolerte cellystemer som hepatocytter, fibroblaster og lymfocytter. Ut fra dette arbeidet er det kommet en rekke viktige re- sultater som belyser hormonell og diettær regu- lering av desaturering, kjedeforlenging, forest- ring i komplekse lipider, og mitochondriell- og spesielt peroxisomal beta-oxidasjon. Gruppen ble tildelt Astrup-pris i 1988.

*Omsetning av steroler og gallesyrer.* Metabolis- men av steroler og gallesyrer var et sentralt inter- ressefelt for Sverre Skrede, og flere doktorgrads- arbeider og viktige vitenskapelige resultat kom ut under ledelse og veiledning av ham. Sverre Skrede hadde en betydelig vitenskapelig kon- taktflate til både inn- og utland. Han samarbei- det bl.a. nært med professor Ingemar Bjørkhem i Stockholm, og sammen har de hatt æren av å skrive oversiktskapittelet innen sterol/gallesyre- feltet i standardverket "Metabolic Basis of In- herited Disease". Samarbeidet ble belønnet med Astrup-pris i 1985.

#### *Utvikling av avansert separasjonsteknikk og anvendelse på biomedisinske problemer*

Dette er et område som Egil Jellum spesielt har interessert seg for. Det dreier seg om gasskroma- tografi og massespektrometri, HPLC, 2-dimen- sjonale protein elektroforese og kapillærelek- troforese. 2D-elektroforese kan separere et tu- sentalls proteiner i celler, og har vist seg å være en nyttig teknikk til å kartlegge kreftcellers pro- teinmønster. Kapillær-elektroforese åpner nå for muligheter til å studere celler og biopsier helt ned på enkelt-celle nivå. De nevnte teknik- ker er blitt anvendt på en rekke problemer blandt annet til studier av metabolske sykdom- mer, ulike typer kreftceller, bakterier, serum fra Janus-prosjektet, revmatoid-artritt og til miljø- toksikologiske studier. Arbeidene har resultert i

flere forskningspriser: Tswett Medal (USA), Maritn Award (UK) og Medinnova-prisen.

Ved instituttets 25-årsjubileum i 1986 ble det laget et eget Supplement-bind til SJCLI, der de- ler av instituttets vitenskapelige aktiviteter er mer utførlig beskrevet(3).

#### *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI)*

Siden 1967 har hovedredaksjonen for SJCLI vært knyttet til Institutt for Klinisk Biokjemi. Lorentz Eldjarn overtok da som hovedredaktør etter Svein L. Sveinsson, og hadde vervet frem til 1980. Senere har Oddvar Stokke vært hoved- redaktør. En rekke av de yngre forskerne ved in- stituttet har vært redaksjonssekretærer; Kaare R. Norum, Oddvar Stokke, Magne Aas, Kjell Torgeir Stokke, Kristian S. Bjerve, Sverre Lan- daas, Jon Norseth, Tor-Arne Hagve og Kristian Bjøro.

Tidskriftet kommer ut med 8 hefter med til- sammen vel 100 artikler årlig. Refusjonsprosen- ten er ca. 40% og antall abonnenter er vel 1200, hovedsakelig i USA. SJCLI er tidligere beskrevet i Klinisk Kjemi i Norden(4).

#### *30 år med klinisk kjemi og biokjemisk forskning*

Institutt for Klinisk Biokjemi har i år 30-års ju- bileum. Et universitets-instituttets verdi må vur- deres på grunnlag av dets vitenskapelige pro- duksjon. Men, for de ansatte vil det også være andre, ikke så lett målbare faktorer som er like viktige; faglig stimulering, mulighet for egen- utvikling og medbestemmelse. En indikasjon på at miljøet har lyktes på disse områdene er det faktum at de som sitter i faste stillinger på insti- tutt og avdeling har alle sin spesialistutdanning og forskningsbakgrunn fra de samme institu- sjoner. Syv av ni overleger er første generasjon klinisk-kjemikere og har vært tilknttet insti- tutt/avdeling i mer enn 25 år. Blant instituttets tekniske personale på 10 personer, har 3 arbei- det der i mer enn 20 år, og 4 i 15—20 år. Når det så er et ubestridt faktum at det er de ansatte som skaper miljøet på en arbeidsplass burde det sta-



bile personale boge for en optimistisk fremtid for klinisk kjemi på Rikshospitalet.

På arkitekt-tegningene for Rikshospitalet anno 1883 er overskriften "Det nye Righospitals Anlæg". Nå, 112 år senere foreligger det nok en gang tegninger over et Nytt Rikshospital, som forventes å stå ferdig i 1996. Det betyr nye utfordringer og nye muligheter.

## Referanser

- 1) Palmer H. Begynnelsen til begynnelsen av den kliniske kjemi i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 1991;8:956-8
- 2) Elster T. Rikets Hospital. Rikshospitalet/Aschehoug forlag, 1990.
- 3) Stokke O, Skrede S, Jellum E (eds). 25th Anniversary of Institute of Clinical Biochemistry. Scand J Clin Lab Invest 1986; 46 Suppl 184.
- 4) Hagve TA, Stokke O. SJCLI — 40 år og fortsatt frisk og aktiv. Klinisk Kjemi i Norden 1990;2:16.

## Fallbeskrivning: Diabetesfall med "uförklarliga känningar"

Innan vi går in på laboratorieutredningen vill vi återigen framhålla att patienten har en lång och svårpenetrerad sjukhistoria. Vad angår diabetes-sjukdomen vet man att den debuterade för ca 20 år sedan, varvid man inledde insulinbehandling. Det föreföll som om patienten hade svårt att följa kost- och behandlingsföreskrifter. Med tanke härpå, och på de upprepade hypoglykemiattackerna, har man efter hand sänkt insulindosen till att vara tämligen låg.

Patienten har följts regelbundet på polikliniken, men har även vid ett flertal tillfällen sökt akutintaget på grund av hypoglykemi med mer eller mindre svår medvetanderubbning. Emellertid uppmättes B-glukos 12 mmol/L vid ett tillfälle, då patienten hade påtaglig cerebral påverkan och feber (38,5 °C) utan hållpunkter för infektionsfokus. Prov togs därför bland annat för S-kortisol; i två prover (kl 24 och kl 08) erhöles koncentrationen 25 resp 37 nmol/L, dvs mycket låga värden i ljuset av patientens kliniska tillstånd. Diagnosen binjurebarksinsufficiens var därmed sannolik. Vidare kan nämnas att koncentrationen av S-Na<sup>+</sup> var lätt sänkt (129 mmol/L); S-K<sup>+</sup> övre gränsvärde, 4,9 mmol/L. Patienten uppvisade inga hudpigmenteringar.

### *Hur bör vidare utredning ske?*

I första hand undersöktes patientens kortisolinsöndring och dess påverkan av tetrakosaktid (Synacten®). Efter 7 h hade koncentrationen av S-kortisol stigit till 640 nmol/L, talande för att binjurebarksinsufficiensen var sekundär. Man gick därför in mer i detalj på patientens sjukhistoria. Det visade sig att patienten efter senaste förlossningen för 20 år sedan fick svår huvudvärk, vilket föranledde intagning vid infektionsklinik på grund av förmodad meningit. I ljuset av att patientens menstruationer ej återkom och att amningen aldrig kom igång blir diagnosen Sheehan's syndrom sannolik.

### *Vilka övriga analyser kan bidra till att klarlägga patientens hypofysfunktion, speciellt med tanke på hypoglykemiattackerna?*

forts sid 22

# Kurser

## **Hematologi med hovedvekt på morfologien.**

Kurset skal gi deltagerne innføring i fremgangsmåte og øvelse i tolkning av blod- og benmargstutstryk ved primære blodsykdommer, og tilstander med sekundære blodforandringer.

Tid: 9-13 mars 1992

Sted: Rikshospitalet, Oslo

Påmeldingsfrist: 1/2-92

## **Separasjon av proteiner**

Kurset skal gi deltagerne en innføring i preparativ og analytisk separasjon av proteiner.

Tid: 16-20 mars 1992

Sted: Folkehelse, Oslo

Påmeldingsfrist: 10/2-92

## **Medisinsk elektronikk.**

Kurset skal gi en innføring i elementære elektronikkbegreper av betydning for medisinske prosedyrer.

Tid: 16-19 mars 1992

Sted: Rikshospitalet, Oslo

Påmeldingsfrist: 1/2-92

## **Grunnkurs i endokrinologi.**

Kurset skal gi kjennskap til de mest alminnelige endokrinologiske problemer og hvordan disse skal håndteres.

Tid: 23-28 mars 1992

Sted: Aker sykehus, Oslo

Påmeldingsfrist: 10/1-92

## **Celleseparering og subcellulær fraksjonering.**

Tid: 30 mars-2 april 1992

Sted: Institutt for Ernæringsforskning, Oslo

Påmeldingsfrist: 1/3-92

## **Bruk av flow cytometri i medisinsk forskning og diagnostikk.**

Kurset omfatter innføring i prinsippene for flowmetri, bruk av flowcytometer, praktisk opplæring og preparering og farging av celleprøver.

Tid: 7-9 april 1992

Sted: Det Norske Radiumhospital, Oslo

Påmeldingsfrist: 1/3-92

## **Medisinsk immunologi. Praktisk immunologisk diagnostikk.**

Tid: 5-8 oktober 1992

Sted: Oslo Sanitetsforenings Reumatismesykehus, Oslo

Påmeldingsfrist: 10/9-92

## **Nordisk kurs i transplantasjonsimmunologi.**

Kurset skal gi en innføring i transplantasjonsimmunologi, samt praktisk opplæring i en del laboratoriemetoder som brukes innen fagområdet.

Tid: 12-16 oktober 1992

Sted: Rikshospitalet, Oslo

Påmeldingsfrist: 7/9-92

## **Nukleærmedisin. Endokrinologi, skjelett, onkologi, gastroenterologi og renal diagnostikk.**

Tid: 2-4 november 1992

Sted: Haukeland sykehus, Bergen

Påmeldingsfrist: 1/10-92

## **Blodsykdommer.**

Teoretisk gjennomgang av blodsykdommer særlig med henblikk på diagnostikk og vurdering av blod- og benmargstutstryk.

Tid: 28-30 oktober 1992

Sted: Haukeland sykehus, Bergen

Påmeldingsfrist: 1/9-92

## **Genteknologiske metoder for medisinsk laboratoriediagnostikk.**

Kurset er beregnet på spesialistkandidater i laboratoriemedisinske fag.

Tid: 16-20 mars 1992

Sted: Universitetet i Trondheim, Trondheim

Påmeldingsfrist: 10/2-92

## **Hematologisk diagnostikk og behandling.**

Kurset er beregnet på indremedisinsere, onkologer, pediater, immunologer klinisk kjemikere, patologer og reumatologer.

Tid: 16-19 november 1992

Sted: Regionssykehuset i Trondheim, Trondheim

Påmeldingsfrist: 15/10-92

## **Pediatrik hematologi.**

Kurset er beregnet på indremedisinsere, onkologer, pediater, immunologer klinisk kjemikere, patologer og reumatologer.

Tid: 7-11 desember 1992

Sted: Regionssykehuset i Trondheim, Trondheim

Påmeldingsfrist: 1/8-92

## **Blodsykdommer — problemer og ny erkjennelse.**

Kurset er beregnet på almenpraktikere, indremedisinsere og barenleger.

Tid: 19-20 mars 1992

Sted: Regionssykehuset i Tromsø, Tromsø

Påmeldingsfrist: 3/2-92

## **Medisinske aspekter ved bruk av kjernefysisk teknologi — sivilt og militært.**

Biologiske, medisinske, psykologiske og sosiologiske konsekvenser av bruk av atombomber.

Tid: 8-10 april 1992

Sted: Universitetet i Tromsø, Tromsø

Påmeldingsfrist: 1/2-92

# Sjukhuskemisterna och deras utbildning i Finland

ILKKA PENTTILÄ<sup>1</sup> prof., Avdelningen för klinisk kemi, Kuopio universitet  
NILS-ERIK SARIS<sup>2</sup>, prof Institutionen för medicinsk kemi, Helsingfors universitet

I Finland verkar ett stort antal personer med biokemisk eller kemisk akademisk grundutbildning inom klinisk kemi — sjukhuskemisterna — i motsats till de andra nordiska länderna, där laboratorieläkarna kvantitativt är den dominerande gruppen. I Sverige finns i stället en yrkeskår, som saknas i Finland, laboratorieingenjörerna, medan i Danmark de kliniska laboratorierna har ett betydande antal personer med farmaceutisk grundutbildning. Internationellt sett är det ju vanligt, att det inom klinisk kemi verkar kliniska laboratoriespecialister med olika grundutbildning, men vanligen en fortbildning, som strävar att ge den specialkunskap, som behövs, samt ett certifikatsystem, som kontrollerar, att de behövliga kunskaperna och färdigheterna besitts. Sålunda har vi i Amerika "Clinical Chemists" med kemisk grundutbildning, i Storbritannien och Australien "Clinical Biochemists" och i Frankrike "kliniska biologer". Vi ger här den historiska bakgrunden till situationen i Finland samt för specialskolningen.

Sjukhuskemisten som yrkesbenämning är icke helt lyckad, då personer med denna utbildning verkar även inom privata laboratorier och forskningsanstalter. Klinisk kemist har reserverats för laboratorieläkare med specialitet inom klinisk kemi, medan klinisk biokemist bäst skulle beskriva sjukhuskemisternas yrkeskår, där det övervägande flertalet är biokemister.

## HISTORIK

Sedan biokemin blivit ett självständigt ämne dröjde det ej länge förrän en klinisk-analytisk

linje inrättades, först vid Helsingfors universitet år 1957. I denna infördes föreläsningar i klinisk biokemi och klinisk-kemiska laborationer i studiernas slutskede. I kursfordringarna ingick även praktik på sjukhuslaboratorium och helst skulle specialarbetet (då ett sex månaders forskningsprojekt) och pro gradu avhandlingen göras inom klinisk biokemi. Skillnaderna mellan de olika biokemiska linjerna var dock rätt små. En mer grundläggande planering av en examen lämplig för en blivande sjukhuskemist gjordes i början på 70-talet vid Kuopio universitet, som ju profilerade sig som ett universitet för utbildning av högre sjukvårdspersonal.

Av stor betydelse för den kommande utvecklingen blev en kommitté tillsatt av Social- och Hälsovårdsministeriet under ordförandeskap av fil. doktor Väinö Taipale med uppgift att komma med förslag om den akademiska personalen på sjukvårdssektorns laboratorier och dess skolning. Enligt dess betänkande år 1955 skulle kemistbefattningarna i analogi med laboratorieläkarna vara av tre slag, överkemister, kemister och biträdande kemister. De senare skulle vara tidsbegränsade skolningstjänster, medan överkemisttjänsten, för vilken behörigheten omfattade docentkompetens, skulle verka som handledare i skolningen. Kommittén föreslog även, att innan detta skolningssystem hunnit få effekt, ett antal sjukhuskemister skulle få utbildning utomlands. Så skedde också och mellan 1955 och 1965 fick många sjukhuskemister skolning på sjukhuslaboratorier främst i England och i Skandinavien.

Kemistförbundet i Finland tillsatte år 1966 en



Kompetensnämnd för att övervaka och ge rekommendationer för specialskolningen av sjukhuskemisterna. Dess första ordförande var doktor Taipale. Till nämnden kallas medlemmar dels från undervisningssektorn, d.v.s. professorer i biokemi och klinisk kemi, dels från arbetsgivarsidan, d.v.s. Sjukhusförbundet i Finland och Medicinalstyrelsen, en del representerar facket, vanligen en överkemist eller ordföranden från Avdelningen för sjukhuskemister i Kemistförbundet i Finland. En liknande kompetensnämnd skapades för sjukhusfysikerna och efterhand för andra kategorier av akademiker i sjukhusvärlden; psykologer, mikrobiologer etc. Man bör dock märka, att medan läkarnas specialisering och specialisträttigheter är lagstadgande, så existerar ingen lagstiftning för övriga akademiker. Dock har Medicinalstyrelsen fört register över personer, som avlagt sjukhuskemistexamen, och den har accepterats som behörighet för kemist- och överkemistbefattningar.

## MÅLSÄTTNINGEN

För specialistutbildningen är målsättningen att ge den teoretiska kunskap och de praktiska färdigheter, som en framgångsrik verksamhet som kemist på sjukhuslaboratorium förutsätter. Härvid har man haft i tankarna verksamhet vid mindre sjukhuslaboratorium, där andra laboratoriespecialister eventuellt saknas.

## ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Till utbildningen, som fordras för erhållandet av sjukhuskemistkompetens, hör:

1. Specialutbildning
2. Godkänt avläggande av tentamen i säkerhetsföreskrifter anordnad av Strålsäkerhetscentralen, samt
3. Godkänt avläggande av skriftlig tentamen anordnad av Sjukhuskemisternas Kompetensnämnd.

## GRUNDEXAMEN

Behörighet att inleda specialutbildning är avlagd filosofie kandidatexamen med kemi eller biokemi som huvudämne eller diplomeringen

jörsexamen från kemiska avdelningen i teknisk högskola eller kemisk-teknisk fakultet.

## 1. UTBILDNINGSBESTÄMMELSER

### 1.1. SPECIALUTBILDNINGEN

1.1.1. Skolningstiden. Denna anses begynda vid tillträdande till skolningstjänst — biträdande kemistbefattning — eller till lägre tjänstförordnande att ha sådan. Som huvudregel gäller, att utbildningstiden är fyra år. Dock är tjänstgöringstiden vid skolningstjänst i praktiken kortare genom att tidigare verksamhet vid laboratorium och vetenskapliga meriter till en viss del kan beaktas. Sålunda kan avlagd examen i biokemi nedsätta tiden med ett halvt år, t.o.m. med ett år om det är fråga om den klinisk-analytiska linjen. Tjänstgöring vid andra laboratorier inom hälsovårdsområdet eller i forskningsinstitut kan av Kompetensnämnden bedömas vara relevant och nedsätta specialiseringstiden med ett år eller högst två år, då det är fråga om person, som avlagt licentiat- eller doktorsexamen vid universitet eller teknisk högskola i biokemi eller kemi. På grund av de rätt invecklade bestämmelserna ger Kompetensnämnden på ansökan av person, som inlett sin specialskolning, utlånade om hur lång skolningstid, som ännu återstår. I varje fall bör två år av specialskolningen fullgöras vid laboratorium med fulla utbildningsrättigheter.

1.1.2. Skolningslaboratorier. Skolningen görs som biträdande kemist vid laboratorium med fulla eller partiella skolningsrättigheter. Dessa beviljas av Kompetensnämnden på anhållan. Av denna bör framgå laboratoriets repertoar, utbildningsprogram samt vem, som handleder och är ansvarig för skolningen. Kompetensnämnden väntar sig en planerad skolning, i vilken ingår förutom ett regelbundet seminarieprogram, handledning på olika avdelningar, såsom egentlig klinisk kemi, enzymologi, hematologi, toxikologi, endokrinologi, isotoplaboratorium, automation och databehandling, etc. För att bli medveten om vad det hela går ut på, bör också gärna besök på klinisk avdelning samt deltagande i klinikermöten ingå. Utbild-

arna bör vara av hög kompetens, vanligen överkemi med doktorsexamen och sjukhuskemistkompetens, eller ifall detta icke helt är för handen, biträdd av klinisk kemist med docentkompetens och avlagt specialistexamen. Fulla skolningsrättigheter beviljas universitetssjukhuslaboratorier, medan andra stora sjukhuslaboratorier och stora privata laboratorier kan er hålla partiella skolningsrättigheter.

1.1.3. Deltagande i kurser. Som komplement till skolningen å skolningslaboratorium bör kemisten delta i kurser av relevans för den framtida verksamheten. Kursarrangörerna anhåller av Kompetensnämnden att dess kurs måste kunna räknas till godo för ett visst antal timmar. För erhållande av sjukhuskemistkompetens bör minst 45 kurstimmar ha fullgjorts.

1.1.4. Den administrativa utbildningen. Minst tjugo timmar systematisk skolning i hälsovårdens administration bör ha avlagts, antingen i form av kurser eller som deltagande i laboratoriets administrativa möten och planering.

1.1.5. Sjukhuskemisten bör känna till farorna med "öppna" strålningskällor, samt känna till förordningar om dessa och arbetsskyddsbestämmelser. Detta ådagaläggs för Strålnings skyddscentralen i en skild tentamen. Detta håller dock på att ändras, då motsvarande kunskap ingår i grundexamen.

1.1.6. Tentamen kan avläggas efter minst två års specialskolning. Kompetensnämnden utser årligen två tentatorer, som i samråd ställer skriftliga frågor och var för sig bedömer svaren. Förhör föranstaltas två gånger årligen, ofta i samband med nationella förhör för medicinska specialiteter.

#### A) Handböcker i klinisk kemi:

Henry/Todd-Sanford-Davidsohn: *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, I and II*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, den sista upplagan (17th edition 1984)

Tietz: *Fundamentals of Clinical Chemistry*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 3rd edition.

Som bredvidläsning: Curtius & Roth: *Clinical Biochemistry, Principles and Methods, I and II*, Walter De Gruyter, Berlin, New York, den sista upplagan (1987).

Som bredvidläsning: Laurell, Lund & Nosselin: *Klinisk Kemi i praktisk medicin, Studentlitteratur, Lund, 1986* fjärde upplagan.

B) Kliniskt-kemiska teman, som har behandlats i följande tidskrifter under tre sista kalenderår:

Adv. Clin. Chem.

Clin. Chem.

Clin. Chim. Acta

Duodecim

J. Clin. Chem. Clin. Biochem. (Z. Klin. Chem.)

Scand. J. Clin. Lab. Invest.

C) Närliggande områden genom monografier på något av följande områden:

Enzymologi

Endokrinologi

Immunologi

Läkemedelsanalyser inom klinisk kemi

Användning av statistik inom klinisk kemi

1.1.7. Diverse bestämmelser.

Skolningstiden förkortas ej av sjuk- eller moderskapsledighet som varat en månad per år eller mindre. Som skolningstid kan av den ansvariga utbildaren accepteras högst en månads tjänstledighet per år för kurser eller motsvarande tjänstgöring utomlands.

DIPLOM över avlagd examen enligt punkterna ovan ges av Kompetensnämnden. Medicinalstyrelsen håller register över personer, som avlagt examen.

#### FRAMTIDSUTSIKTER

Sjukhuskemisterna har gjort en pionjärinsats i att utveckla och höja kvaliteten på sjukhuslaboratoriernas verksamhet i Finland. Hittills har 187 kemister eller biokemister haft kompetensdiplomen över sjukhuskemin. En stor del av tjänsten härför kan tillskrivas ansträngningarna att utveckla undervisningen både för grund-

examen och den postgraduala undervisningen att motsvara behoven på fältet. Initiativet för sjukhuskemistexamen kom från kemisternas fackförbund, men dess målsättning var ej en direkt intressebevakning, utan att höja kårens fackkunskaper, som är grunden för kårens anseende och på sikt även för en positiv utveckling av förtjänstnivån.

I arbetet att utveckla den kliniska kemin och sjukhuslaboratoriernas verksamhet har sjukhuskemisterna och de kliniska kemisterna samarbetat väl både i Föreningen för klinisk kemi i Finland och på arbetsplatsen. I dag kan man se en differentiering av laborativverksamheten och den kliniska kemin, som lett till behovet av en subspecialisering även av den kliniskt-kemiska specialiteten. Detta gäller också sjukhuskemisterna. Sålunda har under det senaste året en subkompetens i analogi med den kliniska kemin införts och de första 25 sjukhuskemisterna erhållit en subkompetens på områdena klinisk-kemisk automation och ADB, hormon- och proteinanalytik, läkemedelsanalytik och toxicologi samt analytik vid metaboliska och ärftliga sjukdomar. För detta bör dock sjukhuskemistkompetens redan ha erhållits. Såsom för själva sjukhuskemistkompetensexamen har modellen tagits från läkarnas specialisering- och subspecialitetsbestämmelser, om än i blygsammare skala. En annan, bekymmersam utveckling, är tendensen att den kliniska kemin huvudsakligen blir en analysfabrikteknologi. Karrikerat tas ett en gång fastställt provsortiment, fås insatta i en analyseringsautomat — en svart låda — som ger resultaten färdigt uträknade och relevansutvärderade på avdelningen. Det analytiska kunnandet har satts på undantag, och man har svårt att få reda på vad som satts i framställarens färdiga reagenser, kalibreringsvätskor, kontrollprov, och som faktorer i dataprocessorn. En sådan utveckling sätter laborativspecialisten på undantag och minskar områdets attraktivitet både för den blivande kliniska kemisten och sjukhuskemisten, trots att en utveckling av arsenalen av specialundersökningar fortfarande har ökats. Tyvärr hade senaste nummer av *Klinisk Kemi i Norden* en artikel av

en arbetsgrupp från Läkareförbundets Underavdelning för Klinisk Kemi, som väl inspirerats av frustrationer över denna utveckling, och där denna teknologi var det enda, där sjukhuskemisterna kunde tänkas vara användbara. I värsta fall kan artikeln medverka till att minska intresset bland unga biokemister att ägna sitt liv åt den kliniska kemin, samt väcka protester bland verksamma sjukhuskemister och negativt påverka förtroendet mellan två grupper av laborativspecialister med olika grundutbildning men med det gemensamma intresset — att arbeta för utvecklandet av den kliniska kemin.

#### SAMMANDRAG

Utbildningssystemet av sjukhuskemister har vunnit erkänsla för insatsen att utbilda sjukhuskemister för sjukvårdens behov. De kompetenta sjukhuskemisterna har inte haft några svårigheter att finna arbetstjänster i Finland eller i andra länder. Deras insats har gjort laborativarbetet mångsidigare inom klinisk kemi liksom i andra laborativområden. Många av dem har fortsatt sina studier till filosofielicentiat- eller doktorexamen vid universiteten. Till exempel har alla finska överkemister disputerat för doktorsgraden och de flesta av dem undervisar som docenter vid respektive universitet.

Den senaste tiden har sett införandet av en specialisering inom sjukhuskemin. Sedan i fjol har 25 sjukhuskemister erhållit subkompetensen i följande fyra begränsade områden: Klinisk-kemisk automation och laborativ databehandling, hormon- och proteinanalytik, läkemedelsanalytik och toxicologi, och analytiken vid metaboliska och ärftliga sjukdomar.

#### REFERENSER

Saris, N.-E.: Utvecklingen av skolningen av sjukhuskemister. *Kemisti/Kemisten* 1985;31/7:8-10 (mest på finska).

Skolningsbestämmelser och kompetenskrav för sjukhuskemister (på finska) *Kemisti/Kemisten* 1986;32/5:16-17.

Nya böcker för sjukhuskemistexamen (på finska) *Kemisti/Kemisten* 1988;34/1:12.

Den kliniska kemin i Finland på 1990-talet. *Klinisk Kemi i Norden*. 1991;3/2:7-14.

1. Medlem av Sjukhuskemisternas Kompetensnämnd
2. Ordförande av Sjukhuskemisternas Kompetensnämnd



# Projektarbeite:

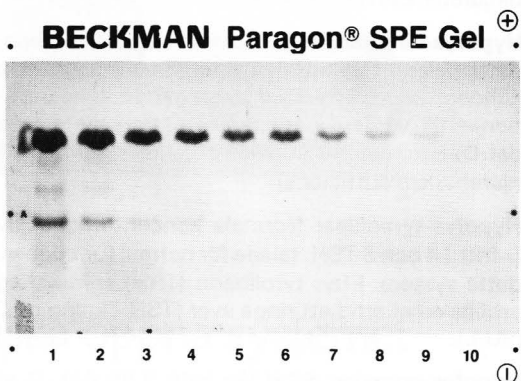
## Proteinelektroforese uten forutgående konsentrering av urin

HEIDI SMEE\*, HANNE LØVBERG\*, KJERSTIN PEDERSEN\*, TORIL FURUSET\*\* og TOR-ARNE HAGVE\*, \*\*.

\*Bioingeniørhøyskolen, \*\*Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, 0027 Oslo

Den kliniske nytte av proteinelektroforese av urin er først og fremst påvisning av Bence-Jones protein ved mistanke om myelomatose, men analysen brukes også ved vurdering av nyreskade. I de fleste urinprøver er protein-konsentrasjonen så lav at det før elektroforese må gjøres en oppkonsentrering av proteinene, hvilket er en tidkrevende, forsinkende (minst 24 timer) og dyr prosedyre. På Nordisk Kongress i Klinisk Kjemi i 1990 ble det presentert en metode for proteinelektroforese uten forutgående konsentrering av urin-prøven (Protur HiSi, Analis S.A./Beckmann) (1). Hensikten med denne prosjektoppgaven var å sammenligne Protur HiSi med elektroforese på agarose med konsentrert urin (Minicon B 15 Consentrator, 0.05% agarose, farget med amidosvart). Det ble undersøkt 50 uriner hvor det var rekvirert elektroforese. I 10 prøver (med proteinkonsentrasjon i området 0.16-3.8 g/l) viste elektroforese på agarose etter konsentrering velavgrensede bånd (i  $\gamma$ - eller  $\beta$ -fraksjonen) som ga mistanke om monoklonal komponent. For 2 av disse prøvene (proteinkonsentrasjon 0.16 g/l og 0.26 g/l) var det ikke mulig å se de aktuelle monoklonale bånd med Protur HiSi.

For om mulig å måle følsomheten til systemet, ble det laget fortynninger av samme urinprøve (selektiv proteinuri) med protein-konsentrasjon varierende fra 2.4 g/l (spor 1, Fig. 1) til 0.01 g/l (spor 10). Konsentrasjonen av de forskjellige fraksjoner ble beregnet på basis av totalprotein og densimetri av fraksjonene. Albu-



min (spor 9) og transferrin (spor 6) var begge synlig ned til 0.01 g/l. Konklusjonen er at muligheten til å overse lavkonsentrerte monoklonale komponenter et tilstede med Protur HiSi, men at systemet bør være et akseptabelt alternativ ved kontroll av myelomatose og ved vurdering av proteinlekkasje. Metoden gir også mulighet for å kvantitere lette immunoglobulin-kjeder i urin, enten med intern standard eller med utgangspunkt i urinprotein konsentrasjon. Metoden er raskere, mindre ressurskrevende og billigere enn elektroforese med forutgående konsentrering.

Vi takker ABK-tek, Norge, for Protur HiSi-kits.

1. Chevigne R, Pourignau F.A new method for analysis of urinary proteins by electrophoresis without concentration. Scand J Clin Lab Invest 1990; suppl. 202, vol 50: 196

# Fallbeskrivning: Diabetesfall med "oförklarliga känningar"

forts från sid 15

I första hand redogör vi för några av de analyser som utfördes vid den fortsatta utredningen. Av särskild betydelse för glukoshomeostasen var fynden rörande tillväxthormon och hypofysbinjurebarksaxeln.

**Hypofys-binjuror:** S-Kortisol före och vid upprepade tillfällen efter tetrakosaktid visade initialt låg koncentration, efterföljd av stigande koncentrationer till värden inom referensintervallets övre del. Detta utesluter Addison's sjukdom (primär binjurebarksinsufficiens).

**Hypofys-tyreoidea:** Normala koncentrationer av S-fritt T4 och S-TSH, talade för normal funktion av detta system. Efter tyroliberin (TRH) stimulering erhöles emellertid ett ringa svar (TSH-ökning ca 2 mU/L).

**Hypofys-gonader:** S-LH låg halt, 0.96 IU/L (1 st IRP 68/40; ref > 11 IU/L) och S-FSH 13 IU/L (2nd IRP-HMG; ref > 50 IU/L), angivna referensvärden gällande för icke-menstruerande kvinnor över 50 års ålder. Patienten har således otvetydig gonadotropinbrist.

**Prolaktin:** Basal koncentration 65 IU/L (normal < 300 IU/L), dvs ej förhöjd halt. Ringa svar på tyroliberinstimulering talande för ringa förmåga att insöndra prolaktin.

**Tillväxthormon:** En dygnsprofil (48 prover/24/h) visade basal koncentration ca 0.5 mU/L med tre ringa sekretionstoppar (max 1.6 mU/L och 1.2 mU/L kl 02, 06 och 13), dvs mycket låg tillväxthormoninsöndring.

Analys av IFG-I (somatomedin C) gjordes med tre skilda metoder: Direktanalys (radioimmunoassay) av EDTA-plasma visade 0.24 och 0.38 kU/L (ref 0.45-2.2 kU/L) dvs låg koncentration (metoden tillåter inte bestämning av mycket låga värden). Analys med två immunoradiometrisk metod visade icke-detekterbar halt med en metod samt 2 och 14 µg/L med den andra metoden (ref > 100 µg/L). Resultaten talar för uttalad tillväxthormonbrist.

*Föreslå förstahandsanalyser vid utredningen av hypofysinsufficiens!*

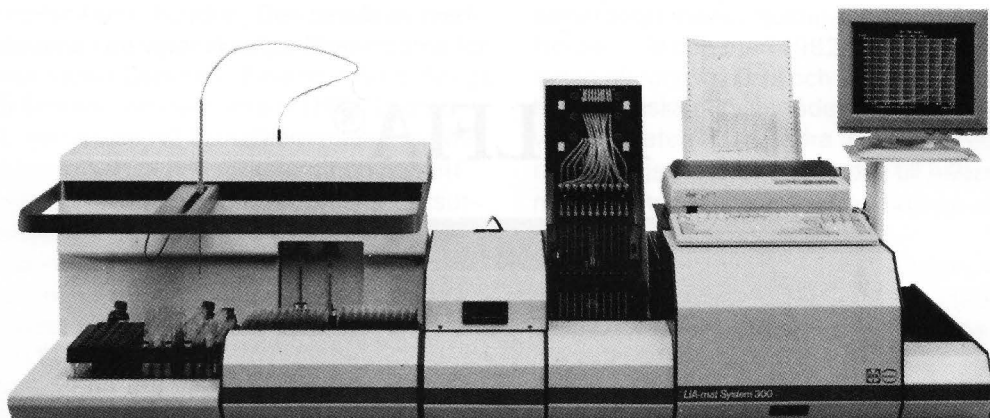
Fallet illustrerar några analyser som på senare tid blivit allmänt tillgängliga för utredningen av hypofysinsufficiens, nämligen LH och IGF-1.

*Förstahandsanalyser bör vara:*

- tU-Kortisol (24 h); S-kortisol före och efter tetrakosaktid;
- S-Fritt T4 eller T4 samt TSH;
- S-LH med immunometrisk metod (och S-Testosteron hos en man);
- S-Prolaktin
- S-IGF-1

Analysen av IGF-1, alternativt S-tillväxthormon (upprepade analyser) eller S-IGF-1 bindande protein 3 (ännu ej tillgänglig) tilldrar sig härvidlag särskilt stort intresse. Behandling med tillväxthormon vid tillväxthormonbrist hos vuxna har visat sig kunna ge betydande effekter bl a på livskvalitet och arbetsförmåga. Prevalensen av tillväxthormonbrist hos vuxna är idag ofullständigt känd, och undersökning av detta tillstånd hos medelålders och äldre ter sig som ett spännande "nytt" område inom medicinen. IGF-1 analysen bör alltså utföras som led vid hypofysutredningar, men dess övriga indikationsställningar är idag oklara. Hur kommer analysen in vid utredningen av oklar benskörhet? I vilka fall av kronisk trötthet och initiativlöshet bör analysen utföras? Man måste ju hålla i åtanke att sänkt IGF-1 insöndring kan vara en metabol adaptation till annan sjukdom och till svält. Vad slutligen angår vår patient: rimligen är framför allt hennes hypoglykemiattacker, men kanske även de upprepade episoderna med mer oklar klinik och oklara utlösande moment följder av bristfällig kapacitet för insöndring av tillväxthormon och kortisol. Patienten erhåller nu sedvanlig kortisolsubstitutionsbehandling, och hon kommer att bli kandidat för tillväxthormonbehandling. I så fall kan möjligen tyroxinbehandling också bli aktuell.

# LIA – nu helautomatiskt!



## LIA-mat<sup>®</sup> System 300 – det första helautomatiska öppna systemet för Luminiscens Immuno Analys

- Automatiserat från pipettering av patientprov till utvärdering av resultat.
- Integrerat system: moduler, vilka även kan användas separat, för pipettering, inkubering, tvätt och mätning.
- Utvärdering av resultat med hjälp av lagrad standardkurva.
- Öppet system: analyter från olika tillverkare kan användas.
- Hög kapacitet: 140 primärrör kan ställas direkt i apparatens rackar.
- Flexibelt analysprogram: 300 rör för fyra olika analyter.
- Ett mycket brett analytsortiment.

### Tumörmarkörer

TPA            hCG  
CEA            AFP  
CA 15-3        NSE\*  
CA 19-9        PSA\*  
CA 125        Ferritin\*

### Thyroida

TSH  
T4  
T3  
Thyroglobulin  
FT4\*  
FT3\*

### Fertilitet

Prolaktin  
LH  
FSH  
AFP  
hCG

\*Tillgänglig inom kort





# DELFLIA®



- Det ledande alternativet till RIA
- Hög känslighet
- Breda mätområden

 **Pharmacia**  
Wallac Oy

**SVERIGE:** Pharmacia Diagnostika Norden,  
751 82 Uppsala  
Tel. 018 - 16 30 00

**NORGE:** Pharmacia Diagnostics,  
Gjerdrumsvei 108, N - 0486 Oslo 4,  
tel. 2 - 18 10 00

**DANMARK:** Pharmacia Biosystems AS  
Gydevang 21, DK - 3400 Allerød,  
tel. 48 - 14 10 00

**FINLAND:** Wallac Oy  
P.O. Box 10, SF - 20101 Turku  
tel. 921 - 67 81 11



## Nordisk Förening för Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som syfte att verka för utvecklingen av klinisk kemi i Norden. Den består av medlemmarna i de vetenskapliga föreningarna för klinisk kemi i Danmark, Finland, Island, Norge och Sverige. Verksamheten i NFKK bedrivs bl.a. genom de två huvudkommittéerna, Metodkommittén och Klinikkommittén och ett antal arbetsgrupper. Föreningen står dessutom för arrangerandet av de nordiska kongresserna i klinisk kemi.

Styrelsen består av från: **Danmark:** René Dybkaer, Egil Raabo, Sten Stender; **Finland:** Aimo Ruokonen, Reijo Vihko, Lasse Viinikka; **Island:** Leifur Franzson (sekreterare), Eggert Johansson, Veigar Gudmundsson (ordförande); **Norge:** Ludvig Daae, Sverre Landaas, Inge Romslo; **Sverige:** Peter Nilsson-Ehle, Arne Hamfelt, Carl-Henric de Verdier.

## TILL MANUSKRIPTFÖRFATTARE

Bidrag till KLINISK KEMI I NORDEN sändes i två exemplar till den nationella redaktören, som finns angiven på omslagets andra sida. Manuskripten skall vara maskinskrivna och följa de instruktioner som angetts i Vancouver-avtalet (Nordisk Medicin 1988; 103:93—6). Språket skall vara nordiskt.

Meddelanden och korta inlägg skrives helst fortlöpande, medan längre artiklar med fördel delas i avsnitt med en kort överskrift.

Tabeller skrives på särskilda ark tillsammans med en text, som gör tabellen självförklarande.

Figurer måste vara av tekniskt god kvalitet med text och symboler tillräckligt stora för att tåla förminskning. Till varje figur skrives en förklarande text.

## Nordiskt Samprojekt för Klinisk Kemi (Nordkem)

Nordkem inrättades år 1977 i syfte att främja samarbetet mellan sjukhuslaboratorierna i Norden. Till och med 1982 bedrevs verksamheten på försöksbasis och med finansiering från Nordiska ministerrådet. Därefter övergick verksamheten till reguljära former, varvid finansieringsansvaret överfördes till hälsovårdsmyndigheter och sjukvårdshuvudmän i de fem länderna.

Nordkems högsta beslutande organ, dess styrelse, är trepartsammansatt och består år 1991 av: för **hälsovårdsmyndigheterna:** Erik Magid (DK), Jarmo Pikkarainen (SF), Eggert Johansson (IS), Sverre Landaas (N), Kurt Roos (S); för **laboratoriemedicinen:** Mogens Hørder (DK, vice ordförande), Raimo Tenhunen (SF), Veigar Gudmundsson (IS), Inge Romslo (N), Carl-Henric de Verdier (S); för **sjukvårdshuvudmännen:** Johanne Louise Dithmer (DK), Arvo Relander (SF), Per Roland (N), Thorsten Thor (S, Ordförande).

Sekretariat: Erkki Leskinen, Arno Nyberg, Sinikka Savolainen. För adress: se omslagets sida 2.

Litteraturhänvisningar numreras i den ordning de anges i texten och skrives som i följande exempel.

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

Innehållet i de insända artiklarna kommer inte att genomgå vanlig granskning med referee-system. Redaktionskommittén kommer emellertid att värdera alla manuskript innehållsmässigt och redaktionellt och eventuellt föreslå ändringar.

