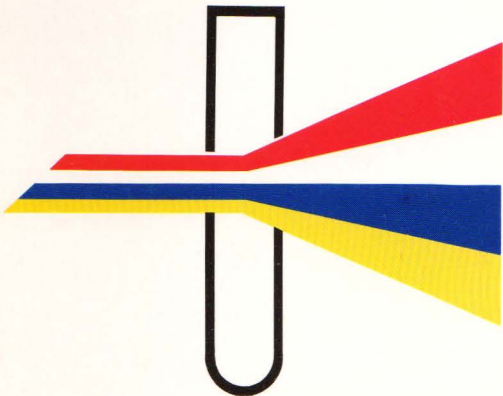


Klinisk Kemi i Norden

Tidskrift för Nordisk Förening för Klinisk Kemi



**Nr 3, vol. 5
oktober
1993**

INNEHÅLL

- 3 Fallbeskrivning
- 4 2:a Baltiska kongressen
- 5 Nordiske artikler og tidskrifter i SCI
- 10 SJCLI – hvor står vi og hvor går vi?
- 14 Styret i Norsk Selskap
- 15 Bokanmälan
- 18 Islandske Forening
- 19 Klinisk kjemi på Ullevål sykehus
- 27 Analys av genetisk variation av apolipoprotein E

Redaktionskommitté för KLINISK KEMI I NORDEN

NFKK Docent Peter Nilsson-Ehle
Klin kem inst, Lasarettet
221 85 Lund
Sverige
Telefon: Int. +46 46 17 34 52,
46 17 34 49
Telefax: Int. +46 46 18 91 14

Danmark Overlæge Palle Wang
Klinisk-kemisk afdeling
Odense Sygehus
DK-5000 Odense C
Danmark
Telefon: Int. + 45 65 41 28 39
Telefax: Int. + 45 66 13 28 54

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

Island Cand. Pharm. Leifur Franzson
Dept of Clinical Chemistry
Borgarspítalinn Fossvogi
IS-108 Reykjavik
Island
Telefon: Int. + 354 1 69 66 00
Telefax: Int. +354 1 69 63 63

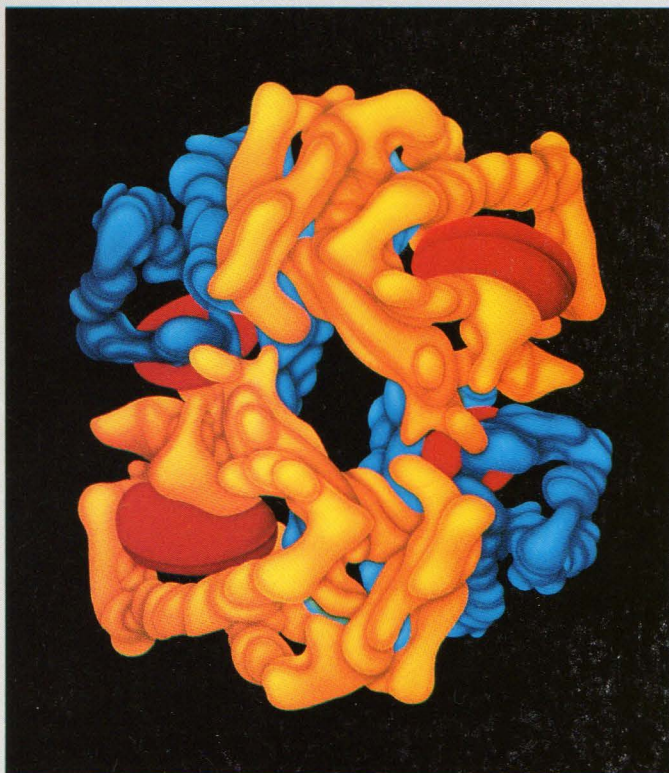
Norge Overlege Tor-Arne Hagve
Klinisk-kjemisk avdeling
Rikshospitalet
Pilestedet 32
N-0027 Oslo 1
Norge
Telefon: Int. + 47 22 86 70 10
Telefax: Int. +47 22 86 70 29

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



DAKO

Glycated Haemoglobin



Computer graphic representation of the haemoglobin molecule

Thinking of
changing your
method?

DAKO HbA_{1c}
could improve
your glycated
haemoglobin
service!

Designed for the routine laboratory, DAKO HbA_{1c} is a microplate enzyme immunoassay for the quantitative measurement of glycated haemoglobin in whole blood

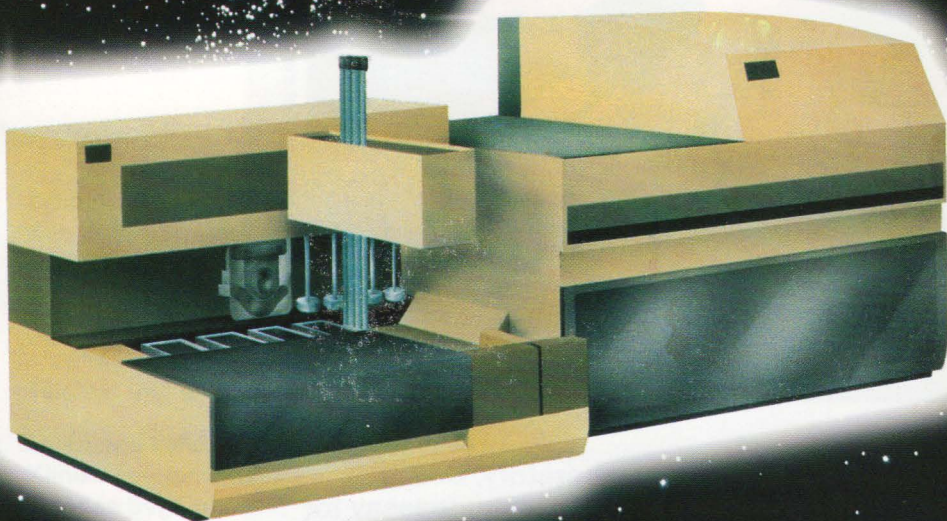
- Specific assay based on a monoclonal antibody that directly detects the structural change resulting from glycation. Gives high quality and precise results, every time.
- Easily automated on a wide range of non-dedicated ELISA equipment, with packages to suit the laboratory's needs
- High throughput assay, clearing workloads quickly with less technician time, with the flexibility to run both large and small batches of samples
- Unaffected by many of the factors that interfere with conventional methods

For more information please contact your
local DAKO subsidiary or distributor.
(Code No. K 6300)

DAKO A/S, Denmark
Tel. +45 44 92 00 44
DAKO Diagnostika GmbH, Germany
Tel. 040 6 93 70 26
DAKO S.A., France
Tel. (1) 30 50 00 50
DAKO S.p.A., Italy
Tel. 02 50 60 211
DAKOPATTS AB, Sweden
Tel. 08 99 60 00
DAKO Ltd, United Kingdom
Tel. 0494 452016

Distributors in more than 40 countries

AutoDELFLA™



Det kostnadseffektiva alternativet

Finland
Wallac OY
Box 10
SF-20 101 Turku

Danmark
Wallac Danmark A/S
Gydevang 21
DK-3450 Allerød

Norge
Wallac Norge AS
Gjerdumsvei 10A
N-0486 Oslo 4

Sverige
Wallac Sverige AB
Box 776
S-191 27 Sollentuna

wallac

Klinisk Kemi i Norden

Nummer 3, volym 5 1993

REDAKTIONELLT.

Förslaget om NFKK:s framtida struktur, som beskrevs i förra numret av KKN (nr 2/93, sid. 5-9) har diskuterats och kommenterats. Styrelsen för NFKK beslöt i princip att anta det vid sitt möte 17/9. Vidare beslöt man att anta nya stadgar. Dessa kommer att ratificeras i de olika föreningarnas styrelser och därefter gälla.

För KKN:s del innebär omstruktureringen att KKN kommer att få en starkare ställning som NFKK:s medlemstidskrift. Det innebär också att kopplingen till Nordkem, som bl.a. visat sig i form av att en av redaktörerna utsetts av Nordkem, upphör. Genom ett sådant agerande har man gemensamt uppnått att arbetsfördelningen mellan Nordkem och NFKK blivit tydligare.

KKN har ju tidigare gått ur sin projektfas och in i en permanent fas. En grupp har utarbetat riktlinjer för KKN. Dessa antogs vid styrelsemötet och kommer att publiceras i nästkommande nummer.

Detta nummer innehåller bl.a. artiklar om hur vetenskapliga artiklar författade av nordiska forskare publiceras. Intressant och visar att vi nordbor gärna skriver. Detta gäller i lika hög grad till KKN. Välkomna alltså med era manuskript.

Nästkommande nummer, decemhernumret, kommer bl.a. att innehålla artiklar om övergången i Norden till den nya IFCC/BCR/CAP-proteinstandard CRM 470.

Kristoffer Hellsing

Fallbeskrivning: 58-årig kvinna med osteoporos. Utredning inför reoperation av höftledsprotes

GÖRAN LINDSTEDT¹, DAN MELLSTRÖM², PETER HERBERTS³, HENRIK MALCHAU³, ANDERS LINDGREN⁴, ERNST NYSTRÖM⁴

Institutionerna för ¹Klinisk kemi, ²Geriatrisk och långvårdsmedicin, ³Ortopedi och ⁴Medicin vid Göteborgs Universitet, Sahlgrenska sjukhuset (1, 3, 4) resp. Vasa sjukhus (2).

Patienten har en högersidig kongenital höftledsluxation vilken orsakat artros med måttliga besvär. Hon har också haft betydande besvär från sin vänstra höftled, där man konstaterat artros sannolikt som följd av dysplasi. Detta föranledde för 8 år sedan en höftledsplastik med en ocementerad protes. Man har därefter planerat plastik även av den andra höftleden, men konstaterat osteolys kring den vänstersidiga protesens femurkomponent, varför revisionsplastik blivit aktuell. Ställningsstagande till behandling kommer att ske under den närmaste tiden (revisionsplastik vänster sida? primär

plastik höger sida?).

Som led i en prospektiv studie av benmineralmassan hos kvinnor med tidig höftartros (<60 år) undersöktes patienten med sk DEXA-teknik varvid man fann en generell och påtaglig nedsättning av bentätheten. Erfarenhetsmässigt kunde denna uttalade reduktion knappast förklaras som sedvanlig postmenopausal osteoporos. Ej heller kunde man se den som ett uttryck för den nedsättning av den fysiska aktiviteten som artrospatienter tvingas till; det är t o m så att man vid idiopatisk höftledsartros, där man således inte har en predisponerad faktor som kongenital luxation, nekros efter höftfraktur el dyl, finner en tendens till ökad benmineralmassa.

Det fanns alltså starka skäl till att utreda orsak(er) till osteoporos hos denna 58-åriga kvinna.

Vilka biokemiska undersökningar kan vara aktuella vid utredningen?

Forts sid 4

2:a Baltiska Kongressen i Vilnius, Litauen

I februari 1992 anordnades den första Baltiska Kongressen i Laboratoriemedicin i Tartu i Estland. Deltagandet den gången var i storleksordningen 150 personer från Estland, Lettland och Litauen. Dessutom hade ett trettiotal kollegor från främst Finland och Sverige men också Danmark och Norge uppmärksammat konferensen. De kontakter som knöts i Tartu har varit synnerligen befruktande i båda riktningarna och utbygge av idéer och kunskap har kommit till stånd. I en del fall har även överförandet av hårdvara framför allt analysinstrument kunnat ske.

Nu stundar den andra Baltiska Kongressen i Laboratoriemedicin. Den kommer att äga rum i Vilnius, Litauen från 5-6 maj 1994. Kongressen anordnas av den Litauiska Föreningen för Laboratoriemedicin under ledning av den dynamiska professorn Zita Kucinskiene. Arbetet med att organisera konferensen pågår för fullt och en

lokal organisationskommitté och en programkommitté med deltagande från Danmark, Finland, Island, Norge och Sverige arbetar per korrespondens.

Laboratoriemedicin liksom all medicinsk och social verksamhet i dessa länder arbetar under mycket knappa förhållanden. Enstaka individer och grupper har gjort stora insatser för att öka kunskapsöverförandet. Framför allt de finska och svenska föreningarna för klinisk kemi har organiserade program för Estland och Lettland. Ett EG-projekt "Tempus-projekt" pågår i ett samarbete mellan Danmark, Storbritannien och Estland.

Reservera den 5-6 maj för ett deltagande i den 2:a Baltiska Kongressen i Laboratoriemedicin. Sätt gärna av några dagar före och efter för att bekanta Dig med våra närmaste grannar i öster och fördjupa kontaktnätet.

Med vänliga hälsningar,
Anders Kallner

Fallbeskrivning: 58-årig kvinna med osteoporos. Utredning inför reoperation av höftledsprotes

Forts från sid 3

Utredningsgången vid osteoporos har diskuterats i en översiktsartikel i denna tidskrift (1). Det är givetvis viktigt att man vid planläggningen av utredningen bl a tar hänsyn till en rad anamnestiska detaljer. Det visade sig att patientens menstruationer, som varit oregelbundna sedan 15-års åldern, upphörde när patienten var 30 år. Hon hade då sökt läkare, som menat att orsaken sannolikt varit en reaktion inför en svår psykisk påfrestning, nämligen det s k Surteraset nära hennes hem med ett stort jordskred invid Göta-älvstranden.

Patienten har sedan flera år haft svår huvudvärk för vilken hon sökt läkare utan att någon orsak kunnat fastställas. Hon har bl a haft några episoder

då huvudvärken varit ytterligt uttalad, och efterföljts av illamående, kräkningar och trötthet.

Patienten hade för något år sedan en period med svåra diarréer. Hon röker ett måttligt antal cigaretter dagligen sedan barndomen. Hon har inte haft några skelettfrakturer. Patientens vikt och längd.

Utredningen bör således bl a kartlägga orsaken till patientens sekundärmenorré som debuterade i 30-årsåldern.

Vilka analyser rekommenderar Du i första hand?

Forts sid 9

Nordiske artikler og tidsskrifter i *Science Citation Index*

GUNNAR SIVERTSEN

NAVF's Utredningsinstitutt, Norges Forskningsråd, Munthes gate 29, N-0260 Oslo, Norge

Hvert år registreres mer enn 17 000 vitenskapelige tidsskriftsartikler fra Norden i *Science Citation Index (SCI)*. Dette er kun fire prosent av verdenstotalen, men i forhold til innbyggertallene er det flere nordiske artikler i denne amerikanske databasen enn det er fra USA og Storbritannia.

SCI dekker omkring 3 200 vitenskapelige tidsskrifter i medisin, naturvitenskap og medisin. Blant disse har 71 tidsskrifter med redaksjonsadresse i Norden vært med i databasen hvert år 1982—92. De fleste av dem er medisinske. Samlet publiserer de nordiske tidsskriftene vel 7 000 artikler pr. år. I 1982 var 62 prosent av artiklene i de nordiske tidsskriftene skrevet av nordiske forskere. I 1992 var denne andelen redusert til 45 prosent (Fig. 1).

Mens nordiske forskere oftere publiserer utenfor Norden, publiserer de nordiske tidsskriftene til gjengjeld flere ikke-nordiske artikler. De nordiske tidsskriftene mister noe av sin betydning som kanaler for nordisk forskning, samtidig som de antar en mer internasjonal profil.

De fleste av de nordiske tidsskriftene har for lengst opparbeidet et godt internasjonalt renommé og en solid utbredelse verden over. Dette skyldes delvis at de har publisert mange nordiske forskningsbidrag med stor internasjonal gjennomslagskraft. Nå går antakelig slike artikler oftere til internasjonale tidsskrifter utenfor Norden.

Som vi skal se, har Norden en særlig styrke i medisinsk forskning. Det aktuelle spørsmål er om nordisk medisin framover vil kunne danne basis for gode *internasjonale* tidsskrifter med redaksjon i Norden.

Medisin i Nordens forskningsprofil

I tidsrommet 1973—86 ble det laget oversikter basert på *Science Citation Index* for det amerikanske forskningsrådet National Science Foundation, som bl a viste antall artikler pr. disiplin, fagfelt og nasjon. Desverre finnes ikke nyere oversikter, men de hovedtrekk som her skal omtales var nokså konstante i hele perioden 1973—86 og endrer seg neppe raskt (1).

Omtrent halvparten av alle artikler som registreres i *Science Citation Index (SCI)* er publisert i medisinske tidsskrifter. Blant de nordiske SCI-artiklene er imidlertid hele 70 prosent publisert i medisinske tidsskrifter. Norden har altså en særegen publiseringsprofil med stor vekt på medisin. Japan er et eksempel på en annen publiseringsprofil. Her er 41 prosent av artiklene medisinske. Landet har relativt høye andeler av sine artikler i tidsskrifter som publiserer industrirettet forskning i fysikk og kjemi.

Særlig *klinisk medisin* veier tungt i Nordens publiseringsprofil. Her har Norden en verdensandel på 6 prosent av alle SCI-artikler (Tab. 1).

Tab. 1. Prosentandel av verdens SCI-artikler i klinisk medisin 1981-86, sammenlignet med folketall (1983). Kilde: Computer Horizons, Inc.

	% av verdens artikler	Millioner innbyggere
USA	40,8 %	237,0
Storbritannia	10,0 %	56,5
Norden samlet	6,1 %	22,5
Tyskland	6,0 %	61,2
Japan	5,7 %	120,0
Frankrike	4,7 %	54,9
Canada	3,8 %	25,0

Nordiske artikler i nordiske tidsskrift

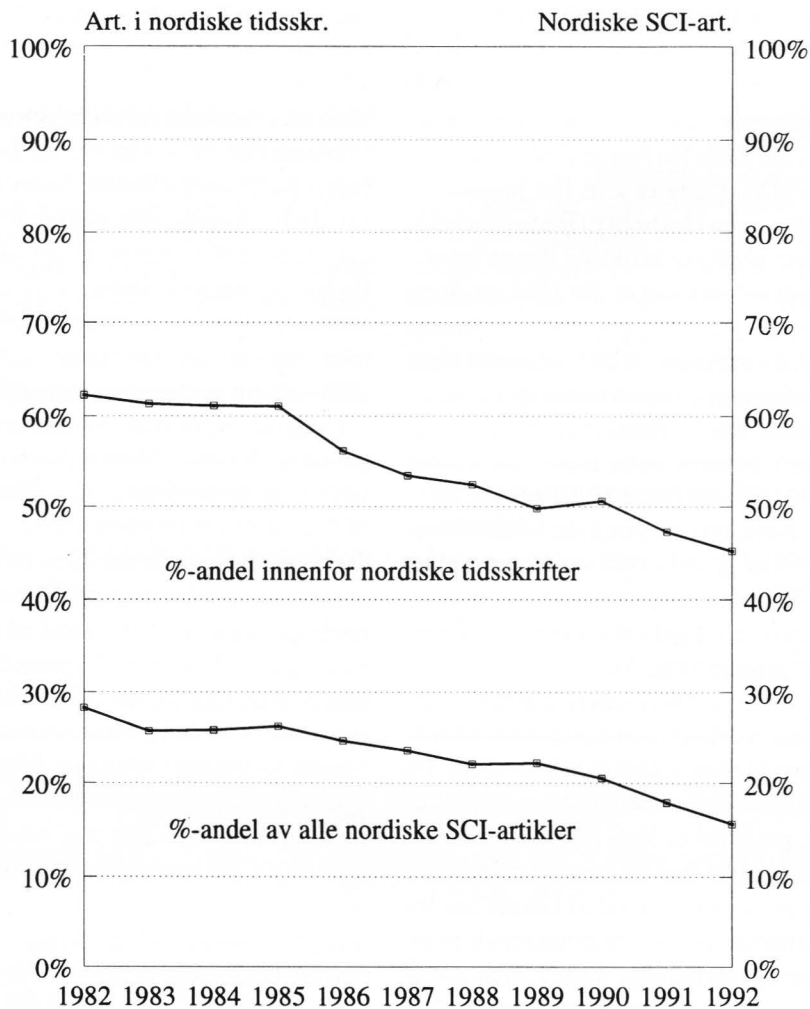


Fig. 1. Nordiske artikler i nordiske SCI-tidsskrifter 1982-92.

- 1) Prosent av alle artikler i tidsskriftene (N = ca 7 000 pr år).
- 2) Prosent av alle nordiske SCI-artikler (N = ca. 17 000 pr år).

USA har 41 prosent av artiklene og Storbritannia 10 prosent, mens både Tyskland, Japan, Frankrike, Italia og Canada har lavere prosentandeler (eksempelvis gastroenterologi, gynekologi, øre-nese-hals og ortopedi) er hver tiende SCI-artikkel fra Norden.

Sverige har flest artikler per capita

Sverige er det landet i verden som satser mest på forskning i forhold til innbyggertallet og bruttonasjonalproduktet (2). I de øvrige nordiske land er innsatsen på et middels nivå blant OECD-land. Sverige er også det landet som har flest artikler i forhold til innbyggertallet i *Science Citation Index* (1). Det er særlig den medisinske forskningen som bidrar til dette. Hele 72 prosent (den høyeste andel blant alle OECD-land) av Sveriges artikler publiseres i *medisinske* tidsskrifter.

Sverige rangerer dermed langt foran de øvrige store OECD-land i antall *medisinske* SCI-artikler per capita (Fig. 2). Deretter følger Danmark, Sveits og Finland. Norge har færre artikler i forhold til innbyggertallet, men er likevel på nivå med engelsk-talende land som USA, Storbritannia og Canada.

Hvis vi holder basalmedisin utenfor og avgrenser til klinisk medisin, rangerer følgende fem land fremst: Sverige, Danmark, Sveits, Finland og Norge.

Vi kan konstatere at Norden har en meget høy internasjonal publiseringsaktivitet i medisin. Sverige er "rygggraden" med nesten halvparten av Nordens medisinske artikler.

Nordiske tidsskrifter endrer profil

Acta Medica Scandinavica ble startet i 1863 som det første fellesnordiske vitenskapelige tidsskriftet. Deretter kan man følge disiplindannelsen i nordisk medisin gjennom etableringen av flere *Acta*-tidsskrifter (i etterkrigstiden oftere kalt *Scandinavian Journals*), inntil 36 slike tidsskrifter var etablert sent på 1980-tallet (3). Da har vi kun medregnet *samnordiske* engelskspråklige tidsskrifter, og ikke et 20-talls medisinske tidsskrifter med nordisk redaktør

oppnevnt av internasjonale foreninger eller forlag.

I 1989 ble *Acta Medica Scandinavica* relansert som *Journal of Internal Medicine* med en ny internasjonal redaksjonell politikk og organisasjon. Og i 1990, hundre år etter første utgivelse, publiserte *Acta Physiologica Scandinavica* en Editorial med følgende programformulering (4).

From this year *Acta* will change this policy (a strictly Scandinavian journal) and become an international journal accepting papers from all over the world in honourable contest for scientific papers of excellence.

Slike signaler om endringer i redaksjonell politikk har de senere år forekommet i en rekke av de samnordiske medisinske tidsskriftene. Omleggingen innebærer at nordiske og ikke-nordiske artikler vurderes for publisering på lik linje i tidsskriftene. Flere tidsskrifter har utvidet redaksjonen med medarbeidere utenfor Norden — i enkelte tilfeller har tidsskriftene fått ny hovedredaksjon utenfor Norden. Noen tidsskrifter har også forandret tittel. Et eksempel er *Acta Chirurgica Scandinavica*, som først sløyfet ordet "Scandinavica", og deretter endret tittelen helt til *European Journal of Surgery*. Samarbeid med andre lands forskerforeninger om utgivelsen blir også mer vanlig blant tidsskriftene, særlig med foreninger i mindre ikke-engelsk-talende land som Nederland, Sveits og Østerrike.

"The impact of impact factors"

En undersøkelse som vi gjorde av de samnordiske medisinske tidsskriftene i 1988—90 (3) viste at 36 slike tidsskrifter mottar omkring 10 000 manuskripter pr. år, hvorav 52 prosent blir publisert. Alle manuskripter sendes til referees i og utenfor Norden. De ikke-nordiske artiklene som ble trykt 1988—90 kom fra 92 ulike nasjoner, de fleste fra USA, Storbritannia, Japan, Tyskland, Italia, Nederland og Frankrike — antallsvis i denne rekkefølgen.

Som en del av undersøkelsen ble et utvalg tidsskriftredaktører intervjuet. Flere av disse var opptatt av det positive i den internasjonali-

Medisinske SCI-artikler per capita

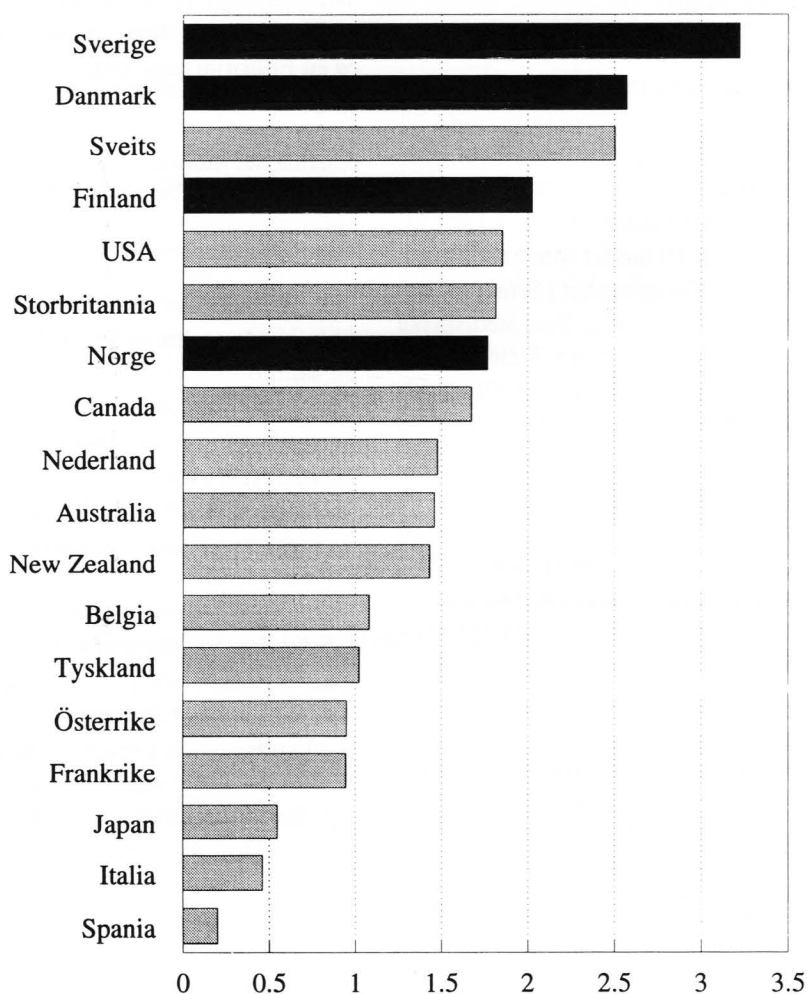


Fig. 2. Antall artikler pr. 1000 innbyggere publisert i medisinske SCI-tidsskrifter 1981-86. Kilde: Computer Horizons, Inc.

seringsprosessen som er beskrevet ovenfor, men enkelte uttrykte også bekymring for manuskripttilgangen fra nordiske forskere. De sa at tidsskriftet hadde større prestisje utenfor Nor-

den enn innenfor, og de var urolige for at nordiske forskere i økende grad velger publiseringskanal etter tidsskriftenes siteringshyppighet ("Impact Factor").

Det finns imidlertid ikke grunnlag for å gå ut fra at nordiske tidsskrifter som sådan blir mindre sitert enn ikke-nordiske (3). Et tidsskrifts *Impact Factor* er heller ingen objektiv indikator som gjør det mulig å sammenligne tidsskrifter i ulike disipliner eller land. Dessuten forekommer høyt siterte artikler i lavt siterte tidsskrifter, og omvendt. Man oppnår m.a.o. ikke dobbelt så mange siteringer ved å publisere i et tidsskrift med dobbelt så høy *Impact Factor*. De vitenskapelige undersøkelser som viser dette (5), innebærer et meget alvorlig ankepunkt mot bruk av *Impact Factors*, både i evaluering av forskning og ved valg av publiseringskanal.

Forskere bør velge den optimale publiseringskanal ut fra hvilke lesere de henvender seg til i artikkelen, og ut fra kvaliteten og effektiviteten i tidsskriftets redaksjonelle rutiner og refereeordning. Dette valget bør skje uavhengig av om tidsskriftet har nordisk redaksjonsadresse eller ikke.

Konklusjoner

Norden har en meget høy medisinsk forskningsaktivitet, landenes størrelse tatt i betraktning.

Nordiske forskere deltar i høy grad internasjonalt, både i prosjektsamarbeid og ved publisering.

Dersom nordiske forskere ikke forneker de nordiske tidsskriftene, men støtter opp om den internasjonaliseringsprosessen som tidsskriftene er inne i, vil nordisk medisin framover kunne danne basis for utgivelsen av gode *internasjonale* tidsskrifter.

Referanser

1. Sivertsen G. *Norsk forskning på den internasjonale arena*. En sammenligning av 18 OECD-lands artikler og siteringer i Science Citation Index 1973-86. Rapport 1(91). Oslo: NAVFs utredningsinstitutt 1991.
2. Wiig O. *Forskning og utviklingsarbeid i Norge og andre OECD-land*. Rapport 7/90. Oslo: NAVFs utredningsinstitutt 1990.
3. Sivertsen G. *Internationalization via Journals — scientific and scholarly journals edited in the Nordic countries*. Nord 1991;49. Copenhagen: Nordic Council of Ministers 1991.
4. Editorial. *Acta Physiologica Scandinavica* 1990;81(1).
5. Seglen PO. Evaluering av forskningskvalitet ved hjelp av siteringsanalyse og andre bibliometriske metoder. *Nordisk Medisin* 1989;104:331-342.

Fallbeskrivning: 58-årig kvinne med osteoporos. Utredning inför reoperation av höftledsprotes

Forts från sid 4

Initialt gjordes följande utredning av denna postmenopausala osteoporotiska kvinna med amenorré sedan 30-års åldern:

<i>Frågeställning</i>	<i>Analysresultat</i>
Primär eller sekundär hypogonadism?	S-FSH (RIA) 4,6 IU/L (ref > 50, 2nd IRP HMG) S-LH (IRMA) 0,26 IU/L (10.8 — 61, 1st IRP 68/40)
Hyperprolaktinemi?	S-Prolaktin (RIA) 26 500 mIU/L (<300)
Hypertyreos?	S-Fritt tyroxin 10,0 pmol/L (10.8-23) S-Fritt trijodtyronin 5,4 pmol/L (3,3-8,2) S-TSH (ICMA) 2,0 mU/L (0,4-4,0)
Tillväxthormonbrist?	S-IGF-1 142 ug/L (129-377)
Mb Cushing?	tU-Kortisol 350 nmol/24 h (90-350) S-Kortisol 180, 330 nmol/L i två morgonprover

Hur tolkar Du resultaten?

Forts sid 18

SJCLI - hvor står vi og hvor går vi?

SJCLI i nordisk og internasjonal sammenheng

Tor-Arne Hagve, Oddvar Stokke

Hovedredaksjonen, Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, Institutt for Klinisk Biokjemi, Rikshospitalet, 0027 Oslo

SJCLI, "Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation", er organ for Nordisk Forening for Klinisk Kjemi. Redaktørgruppen velges av de nasjonale foreninger i Danmark, Finland, Norge og Sverige med to redaktører fra hver. SJCLI har siden starten i 1949 vært en samlende faktor for nordisk klinisk kjemi. En viktig oppgave har vært å formidle nordiske vitenskapelige arbeider av høy standard. Tidsskriftet er nordisk laboratoriemedisins ansikt utad, samtidig som det bidrar til det nordiske samhold innen fagområdet. Likeledes har SJCLI vært en sentral og viktig støttespiller i veiledning og utdanning av unge, nordiske forskere.

I løpet av de 5-10 siste årene har det skjedd en endring innen medisinsk publisering, spesielt i form av økende "internasjonalisering" (1) og mer interesse for, og fokusering på de store, faglige tunge og prestisjefulle tidsskrifter. Den viktigste årsak til dette er nok at de økonomiske ressursene som tildeles forskning generelt reduseres, og at det derfor har blitt viktigere å dokumentere kvalitet ved for eksempel å publisere i prestisjefylte tidsskrifter. I noen forskningsmiljøer brukes endog tidsskrifters "impact factor" som et mål på de enkelte manuskripters faglige kvalitet og betydning (impact). Bruken av "impact factor" som mål på kvalitet på videnskap er imidlertid kontroversiell (1,2).

Den økende internasjonalisering, det økende antall tidsskrifter, den økende konkurranse om gode manuskripter og fokuseringen på "impact factor" har selvsagt hatt innvirkning på de mindre tidsskriftene, både når det gjelder abonnentantall, manuskripttilgang, økonomi og faglig innflytelse. Dette har igjen påvirket de fagmiljøer tidsskriftene utgår fra.

I Norden har det de siste femti årene bygget seg opp en rekke, etterhvert svært anerkjente og

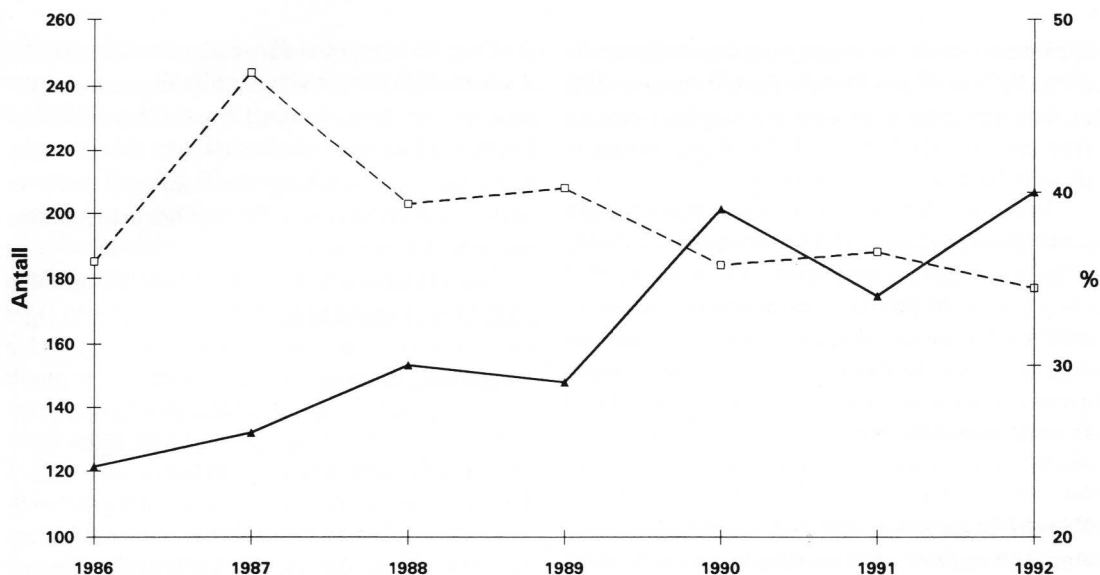
prestisjefylte medisinske tidsskrifter. Det dreier seg da om internasjonale tidsskrifter med redaksjon i Norden/Skandinavia ("Scandinavian Journal of...", og "Acta Scandinavica..."). Disse tidsskriftene har helt klart vært blant de viktigste forutsetninger for det nordiske samhold og samarbeid innen de forskjellige medisinske fagområder.

Vi forutser at en svekkelse av de nordiske tidsskrifters anseelse vil føre til en generell svekkelse av de nordiske forskningsmiljøer. Vi vil med denne artikkelen fokusere på de aktuelle problemer og understreke at det er bidragene fra de forskjellige laboratoriemedisinske forskningsmiljøene som er tidsskriftet og at ansvaret for SJCLI's faglige kvalitet derfor i stor grad hviler på den enkelte forsker. Formelle forhold som har med manuskripters behandlingstid, trykktid og lay-out er redaksjonens ansvar. Vi vil i denne artikkelen redegjøre for SJCLI's utvikling de siste år, hva vi opplever som problematisk, og de tiltak som allerede er satt i gang for å bedre den redaksjonelle manuskriptbehandling, for å møte den økende internasjonalisering. Vi har tidligere i Klinisk Kjemi i Norden beskrevet SJCLI i tall, samt redaksjonens sammensetning, interesseområde og rutiner for manuskriptbehandling (3).

Manuskript-tilgang, refusjonsprosent

Figur I viser at det i løpet av de siste 6 år har vært en liten og jevn reduksjon i antall manuskripter som er mottatt til vurdering for publisering i SJCLI. Denne utviklingen er temmelig lik den som er observert for andre nordiske tidsskrift (1). Figuren viser også at andelen manuskripter fra Norden er blitt noe mindre, mens andelen fra andre land øker.

Figur II viser at reduksjonen i totalt antall manuskripter fra Norden hovedsakelig skyldes redusert bidrag fra Danmark. Det er ingen store



Figur I

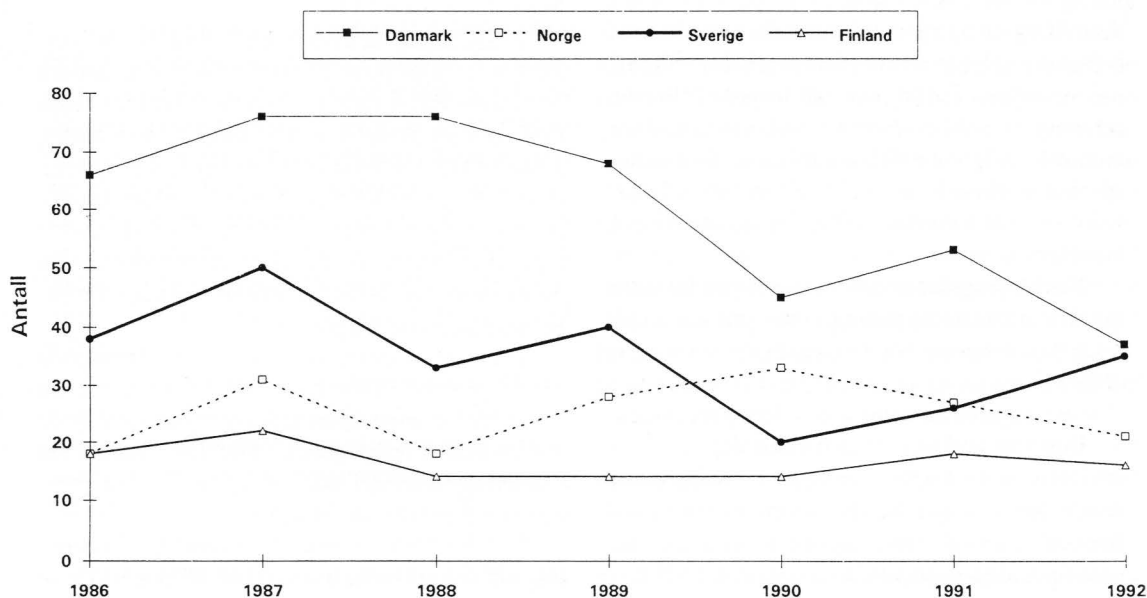
Antall manuskripter innsendt til vurdering i SJCLI.

Totalt antall manuskripter/år er angitt (-----). Andelen manuskripter fra ikke-Nordiske land er angitt i prosent. ().

endringer i antall manuskripter fra Finland, Norge og Sverige. Det er nærliggende å antyde at den reduserte manuskript-tilgang fra Danmark kan skyldes at kolleger der i større grad enn i resten av

Norden/Skandinavia påvirkes av de store, internasjonale tidsskrifter, særlig med tanke på medlemskapet i EF (EG)?

Refusjonsprosenten (antall manuskript refusert



Figur II

Manuskripter til SJCLi fordelt på hvert av de nordiske land.

Antall manuskripter/år er angitt.

i prosent av totalt) har steget jevnt de siste årene, fra 35% i 1985 til 43% i 1992. Dette kan være en følge av den antydningssvise økning i manuskripter fra ikke-nordiske land (hvor SJCLI ikke er det første tidsskriftet manuskriptet sendes til).

Vi er altså i den situasjon at manuskript-tilgangen viser tendens til færre innsendte manuskripter mens refusjonsprosenten er stigende. Det er åpenbart at disse to forhold ikke lar seg forene over mange år. SJCLI's buffer av aksepterte manuskripter som ikke ennå er trykket er fortsatt stor, og det er ingen grunn til umiddelbar bekymring. Men, vi bør likevel ta tendensene alvorlig.

Behandlingstid

Behandlingstiden for et manuskript er den tiden det tar fra det mottas i hovedredaksjonen til det er akseptert (eller refusert). Behandlingstiden kan deles opp i følgende faser:

1. Evalueringsfasen
2. Revideringsfasen
3. Beslutningsfasen

Evalueringsfasen er den tiden det tar fra manuskriptet er mottatt i hovedredaksjonen til det foreligger referee-uttalelser. Den viktigste faktor for at evalueringsperioden skal være så kort som mulig vil være referees effektivitet, som også er den viktigste og mest tidkrevende periode i hele behandlingsprosessen. Ansvar for effektiv manuskriptbehandling vil i all hovedsak ligge på referees. Det er imidlertid tidsskriftredaksjonens ansvar å velge ut effektive referees. Evalueringsperioden vil også være avhengig av hvor effektive redaksjonens formelle rutiner for registrering og korrespondanse er.

Revideringsfasen er den tiden det tar for forfatter å revidere et manuskript etter primær evaluering hos referees. Våre statistikker viser at vel 40% av den totale behandlingstid (mottakelse til aksept) utgjøres av nettopp revideringsperioden.

Beslutningsfasen er den tiden det tar fra det reviderte manuskriptet foreligger i redaksjonen til den endelige avgjørelse om aksept foreligger. I de fleste tilfeller blir den reviderte versjonen av manuskriptet ikke sendt tilbake til referees. I SJCLI er det fagredaktør som gir råd om aksept til hovedredaktør, som så tar den endelige avgjørelse. Beslutningsfasen er som regel kort sammenlignet med evalueringsfasen og revideringsfasen.

Oversikt over behandlingstiden for manuskripter vurdert i SJCLI de siste år viser tilfeldige svingninger og ingen tendens, bortsett fra at tiden i 1992 er lavere (132 dager) enn den har vært de senere år. Dette kan være tilfeldig, men kan også være et utslag av at redaksjonen har lagt om behandlingsrutinene det siste året.

For å få en oversikt hvor lang behandlingstiden i SJCLI er i forhold til andre tidsskrifter har vi laget en oversikt som viser tiden fra mottakelse (submitted) til aksept (accepted) slik det er angitt for hver artikkel i de aktuelle tidsskrifter. Oversikten omfatter alle regulære artikler (ikke oversiktsartikler, letters osv.) publisert i hele 1992. I Tabell I presenterer vi gjennomsnittlig behandlingstid for noen tidsskrifter som er sammenlignbare med SJCLI når det gjelder interesseområde og/eller størrelse. Noen tidsskrifter var i utgangspunktet utelukket fra oversikten fordi de aktuelle datoer ikke er angitt. Tabellen viser at SJCLI har lengre gjennomsnittlig behandlingstid enn "Scandinavian Journal of Immunology" og "Scandinavian Journal of Gastroenterology", men kortere enn "Clinical Chemistry" og "European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry". Uten å diskutere forholdene i andre redaksjoner mener vi at følgende faktorer er viktig når det gjelder behandlingstiden i SJCLI:

1. SJCLI har en tredelt behandlingsrutine: manuskriptet registreres i hovedredaksjonen, sendes til en fagredaktør som så videresender det til to eller flere referees. Dette er uvanlig fordi de fleste andre, sammenlignbare tidsskrifter har et todelt system, uten "obligatorisk" fagredaktør mellom hovedredaksjon og referees. Hensikten med en tredelt behandlingsprosess er å gi alle manuskript en bedre og sikere faglig vurdering. Prisen er at manuskriptbehandling tar lengre tid.

2. I noen av de tidsskrifter (ikke nødvendigvis de som er angitt i Tabell I) vi har gått gjennom er en stor andel manuskripter akseptert samme dag de var mottatt i redaksjonen. Det har sikkert sin forklaring, men det slår veldig ut for den gjennomsnittlige behandlingstid.

3. I SJCLI er den gjennomsnittlige behandlingstid for refuserte manuskript 80 dager. Disse manuskriptene har bare vært gjennom evalueringsfasen og forskjellen i forhold til den gjennomsnittlige totale behandlingstid for aksepterte manuskripter viser at revideringsfasen er på 52 dager (gjennom-

snittlig). Dette betyr at en rekke forfattere har brukt såpass lang tid på å revidere sine manuskripter at det burde gis ny mottagelses-dato. Dette ville bety mye for den gjennomsnittlige behandlingstid som angitt i Tabell I. Vi mener imidlertid at mottakelses-dato er viktig ved publisering av primære forskningsdata og har derfor vært avventende med å gi ny mottagelse-dato.

Tabell I

Gjennomsnittlig behandlingstid for manuskripter
Tallene representerer gjennomsnittlig behandlingstid (dager) beregnet ut fra "mottat-dato" og "aksept-dato" for alle vanlige artikler publisert i 1992.

Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation	132
Clinical Chemistry	200
European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry	148
Scandinavian Journal of Immunology	73
Scandinavian Journal of Gastroenterology	115

4. Den viktigste fasen i manuskript-behandling er helt klart evalueringsfasen. Forfattere forventer, og har nærmest krav på en rimelig rask og effektiv evaluering av sine arbeider. Det er viktig at forfattere får en rask primær tilbakemelding i form av referee-uttalelser. Som nevnt tidligere er det hovedsakelig referees effektivitet som avgjør lengden av evalueringsfasen. I tillegg vil evalueringsfasen styres av redaksjonens oppfølgings- og purrings-rutiner. I svært mange tilfeller må det purres på referees.

Til tross for at den gjennomsnittlige behandlingstid i SJCLI er rimelig kort, er det likevel et faktum at vi for noen få manuskripter (hvert år) bruker alt for lang tid på behandlingen. Dette er beklagelig. Vår gjennomgang viser at det også er slik i en rekke andre tidsskrifter. Årsaken er sannsynligvis en blandning av de forhold vi har diskutert ovenfor: referees som ikke responderer og for dårlige oppfølgingsrutiner. I SJCLI's redaksjon har vi nå lagt om noen av de tidligere rutinene og satt i gang tiltak som skal gardere oss

mot at noen manuskripter faller utenfor de tidsfrister vi ønsker å holde oss til. Men, fortsatt vil mye av ansvaret ligge på referee's tids-ressurser og samarbeidsvilje.

Trykktid

Med trykktid menes tidsrommet fra akseptering til manuskriptet finnes ferdig trykket i et hefte. Trykktiden vil være avhengig av hvor ofte tidsskriftet kommer ut, antall sider i hvert hefte, manuskript-tilgang og refusjonsprosent. Særlig de to siste forhold er med på å bestemme størrelsen på manuskriptbufferen. Som nevnt tidligere er manuskript-tilgangen varierende og det er derfor nødvendig å til enhver tid ha en manuskriptbuffer. Når denne blir for stor kan dette reguleres med å utvide sidetallet i ett eller flere hefter. Dette er imidlertid uforholdsmessig dyrt i forhold til den økonomiske avtale tidsskriftet har med forlaget. Trykktiden vil derfor variere og kan i noen tilfeller bli for lang.

I noen tidsskrifter blir manuskripter trykket med prioritet vurdert ut fra faglige vurderinger. Dette praktiseres ikke i SJCLI, hvor manuskriptene stort sett trykkes i rekkefølge som følger aksept-dato.

Sluttkommentar

Det er en tendens til at det publiseres en mindre andel av de nordiske manuskripter i nordiske medisinske tidsskrifter. Dette vil sannsynligvis medføre en svekkelse av det nordiske samarbeid innen medisinsk forskning. For å motvirke denne tendensen må kolleger motiveres til å bruke nordiske tidsskrifter for primær presentering av sine forskningsresultater. Tidsskriftene må da ta ansvaret for en høy faglig kvalitet på vurderingen av arbeider, og den formelle manuskriptbehandling må være rask og effektiv. For å få til dette er tidsskriftredaksjonene avhengige av faglig kvalifiserte og raske referees og av effektive rutiner for det redaksjonelle arbeidet

Referanser

1. Sivertsen G. Nordiske artikler i tidsskrifter i Science Citation Index. *Klinisk Kjemi i Norden* 1993; 2: x-y
2. Seglen PO. Evaluering av forskningskvalitet ved hjelp av siteringsanalyse og andre bibliometriske metoder. *Nordisk Medisin* 1989; 104:331-42.
3. Hagve TA, Stokke O. SJCLI - 40 år og fortsatt frisk og aktiv. *Klinisk Kjemi i Norden* 1990; 2: 16

Styret i "Norsk Selskap for Klinisk Kjemi og Klinisk Fysiologi" (juni 1993-juni 1994)

Formann:

Tor-Arne Hagve, Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, 0027 Oslo
Tlf. 22867052, Fax 22867029

Sekretær:

Erik Christensen, Klinisk-kjemisk avdeling, Ullevål Sykehus, 0407 Oslo
Tlf 22119642, Fax 22118189

Nestformann:

Trine Bjørø, Homonlaboratoriet, Aker sykehus, 0514 Oslo
Tlf 22894666, Fax 22158796

Styremedlem:

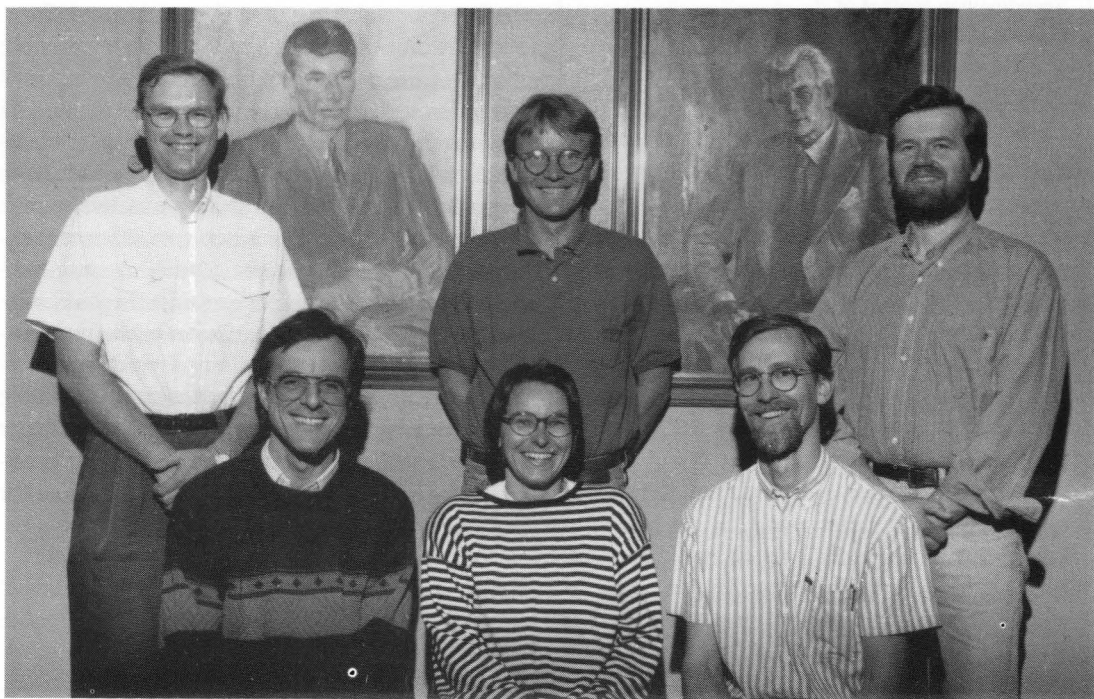
Geir Christensen, Institutt for eksperimentell medisinsk forskning, Ullevål Sykehus, 0407 Oslo
Tlf 22600390, Fax 22600393

Kasserer:

Jan G. Fjeld, Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, 0027 Oslo
Tlf. 22867051, Fax 22867029

Styremedlem:

Kristian Fougner, Avdeling for klinisk kjemi, Regionsykehuset i Trondheim, 7006 Trondheim
Tlf 07998571, Fax 07997967



Styret i NSKKKF 93/94

Foran fra venstre: Erik Christensen, Trine Bjørø, Kristian Fougner, bak fra venstre: Geir Christensen, Tor-Arne Hagve, Jan G. Fjeld. Portrettene på veggen er av de to første professorer i klinisk biokjemi i Norge, Asbjørn Følling og Lorentz Eldjarn.

Bokpresentasjon



Herbert Palmer: Utviklingen av den kliniske kjemi i Norge

Fra denne boken kom det et kort utdrag i aprilnummeret av *Klinisk Kemi i Norden*. Den er nå trykket i sin helhet. Boken omfatter ialt 460 sider, og er utgitt av Norsk Selskap for Klinisk Kjemi og Klinisk Fysiologi.

Herbert Palmer er pensjonert overlege fra Sentrallaboratoriet ved Buskerud sentralsykehus i Drammen. Han har spilt en sentral rolle i norsk klinisk kjemi fra tidlig i 1940-årene, og har således de beste forutsetninger for nettopp å kunne nedtegne historien om den kliniske kjemis utvikling i Norge. Det er et formidabelt arbeid som er gjort etter at han i 1987 aksepterte anmodningen fra "Selskapet" om å gå igang med oppgaven. For å sitere forordet: "...historikk kan ikke bygge på erindring, subjektive inntrykk, formodninger etc. De må foreligge facts som lar seg kontrollere". Problemer med å finne fram til kildene gjorde arbeidet langt mere tidkrevende og vanskelig enn antatt - korrespondanser, møtereferater, notater etc. er opphav til mye av det tidligste stoffet mens protokoller har vært kilde for skildringen fra nyere tid. Det ble også sendt spørreskjemaer til samtlige norske sykehus- og frittstilte laboratorier, og i mange tilfelle var det nødvendig med purringer eller supplerede forespørsler.

Relativt sent kom det fram ønske om å få med illustrasjoner - dette krevde ytterligere kildesøking og korrespondanse.

Boken starter med en generell del, der den kliniske kjemi i verdenssammenheng blir fulgt fra røttene i oldtiden fram til "atomalder, romalder og data-alder".

Deretter kommer ett hovedavsnitt om utviklingen av den kliniske kjemi i Norge, fra "begynnelsen til begynnelsen", konferer det foran nevnte utdrag i *Klinisk Kemi i Norden*, til dagens situasjon. Etableringen av laboratorier, arbeidet med å få godkjent klinisk kjemi som egen spesialitet, forløperne til og etableringen av "Selskapet", de vanskelige krigsårene 1940-45, etableringen av

nordisk samarbeid innen klinisk fysiologi og klinisk kjemi m.m.

Det neste hovedavsnitt omhandler spesielle fagområder; nukleærmedisin, kvalitetskontroll, klinisk kjemi i psykiatrien, historien om EDB i faget, kirurgisk patofysiologi, utviklingen av laboratorie-apparatur og reagenser.

Et lengre avsnitt omhandler utdanning av medisinerstudenter og legespesialister innen klinisk kjemi, utdanning av de øvrige personellgrupper innen faget, m.m. Innen foregående og dette hovedavsnittet har Palmer engasjert i alt åtte kolleger til å skrive kapitler om emner som disse har spesielt kjennskap til.

En hoveddel i boken utgjøres av egenberetninger fra norske klinisk-kjemiske laboratorier. Beretningene er i en viss utstrekning laget over en felles mal.

De følgende kapitler omhandler *The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, gaver fra USA til laboratorier i Norge etter 2. verdenskrig og en epilog - "Tanker om den kliniske kjemi før, nå og videre frem".

Boken avsluttes med oversikter; fonds, godkjente spesialister i klinisk kjemi, æresmedlemmer av "Selskapet", navneregister og litteraturliste.

Undertegnede har som tidligere formann i Norsk Selskap for Klinisk kjemi og Klinisk fysiologi et så nært forhold til det foreliggende verk at det ville være unaturlig å anmelde boken. Det er imidlertid uten tvil en stor begivenhet for norsk klinisk kjemi at den nå foreligger. Vi er Herbert Palmer stor takk skyldig for det kjempeløft som er gjort. Boken sendes i disse dager ut til alle medlemmer av det norske "Selskapet". Boken har imidlertid både tverrfaglig og skandinavisk vinkling, og bør derfor være av interesse også utenom vår krets. Den kan fåes heftet for NKR 300 ved henvendelse til "Selskapets" kasserer, overlege Jan G. Fjeld, Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, 0027 Oslo 1, Norge, tlf 22867051, fax 22867029.

Ludvig N.W. Daae

Roche

A REFRESHING CHANGE



E IN ...

... TEST GROUP CONSOLIDATION

Imagine a system so advanced that one standard operating procedure runs all your clinical chemistry. Classical and special chemistries, electrolytes, therapeutic drug monitoring, specific proteins, drug abuse testing and thyroids - all from a single sample. Imagine you can access any sample in any order, using combinations of different tube sizes, while prioritizing STATs and automatically ensuring positive patient I.D..

Now, imagine that the same system offers a menu of 72 tests, up to 68 different reagent cassettes on-board 24 hours a day, load-and-forget reagent handling, minimal sample handling, auto-sample typing, and object-oriented software with one-click mouse control.

This system is not imaginary. It is in the final stages of development by Roche Diagnostic Systems and it is going to revolutionize laboratory workflow efficiency.



Roche Diagnostic Systems
a division of F. Hoffmann-La Roche Ltd.,

Den Islandske Forening for Klinisk Kemi, Hematologi og Klinisk Fysiologi

Formand:

Leifur Franzson. Cand. pharm.
Rannsóknadeild Borgarspítalans
Borgarspítalinn v. Sléttuveg. 108 Reykjavík
Telefon +354 1 696 600, Fax: +354 1 696 277

Sekretær:

Elín Ólafsdóttir. M.D.
Rannsóknadeild Landspítalans
Landspítalanum. 101 Reykjavík
Telefon +354 1 601 000, Fax: +354 1 601 810

Kassemester:

Kristinn Sigurjónsson. Civ. ing.
Rannsóknadeild Landakotsspítala
Landakotsspítali Túngötu. 101 Reykjavík
Telefon +354 1 604 300, Fax: +354 1 625 422

Revisor:

Dr. Haraldur Briem. M.D., Ph.D.
Rannsóknadeild Borgarspítalans
Borgarspítalinn v. Sléttuveg, 108 Reykjavík
Telefon +354 1 696 600, Fax: +354 1 696 277

IFCC repr:

Dr. Thorvaldur Veigar Gudmundsson, M.D., Ph.D.
Rannsóknadeild Landspítalans
Landspítalanum, 101 Reykjavík
Telefon +354 1 601 000, Fax: +354 1 601 810

Fallbeskrivning: 58-årig kvinna med osteoporos. Utredning inför reoperation av höftledsprotes

Forts från sid 9

Slutsats från den initiala utredningen: Sannolikt föreligger ett prolaktinom som givit upphov till gonadotropinbrist följt av östrogenbrist, dvs sekundär gonadinsufficiens. Möjligheten att sekundär hypotyreoos föreligger kan inte uteslutas, däremot föreligger inte hypertyreoos som orsak till osteoporosen. Inga hållpunkter för tillväxthormonbrist.

Vidare utredning: Patienten återkallades för klinisk bedömning och utredning rörande hypofys-hypotalamuspåverkan. Anamnestiskt och vid klinisk undersökning framkom inga tecken till hypofysinsufficiens, hypotyreoos, synpåverkan eller galaktorré (patienten är 0-gravida). Perimetri kunde bekräfta avsaknaden av synfältspåverkan. Datortomografi och röntgenundersökning visade påverkan på sella turcica, förenligt med hypofystumör, och vidare undersökning kommer att ske med MR-teknik.

Mag-tarmutredning, innefattande gastroduo-

denoskopi med biopsi av slemhinnor samt bestämning av S-Gastrin och S-Pepsinogen-1, har inte givit hållpunkt för specifik sjukdom. Det kan i detta sammanhang framhållas att patienten för sina ledbesvär intagit läkemedel med risk för påverkan på ventrikelslemhinnan.

Kalcium-parathormonaxeln har ännu inte undersökts, ej heller alkaliska fosfataser, osteocalcin eller kollagenrelaterade peptider i serum. Beroende på utgången av utredningen kommer man att diskutera behandling med prolaktinhämmare (bromergokryptin) samt substitution med östrogener före den fortsatta ortopedisk-kirurgiska behandlingen, möjligen även D-vitaminbehandling inklusive ökad kalciumtillförsel.

Vid utredningen av osteoporos och proteslossning ingår som regel uteslutande av infektion, myelom och annan hematologisk malignitet, men detta är fn inte indicerat i det aktuella fallet.

Forts sid 26

Klinisk kjemi på Ullevål sykehus

Odd Brørs, Ludvig Daae, Peter Kierulf, Sverre Landaas, Johan H. Strømme, Petter Urdal.

Klinisk kjemisk avdeling, Ullevål sykehus, Oslo

AVDELINGENS UTVIKLING

Historikk

Ullevål sykehus feiret sitt 100-årsjubileum i 1987. Det startet som lokalsykehus for Oslo by, men har hele tiden også vært universitetssykehus med forskning og undervisning av medisinske studenter. I dag har Ullevål lokalsykehusfunksjon for halve Oslo by (ca. 250.000 innbyggere), sentralsykehusfunksjon for hele byen, regionsfunksjon for Helseregion I (Oslo, Hedmark og Oppland fylker, ca. 900.000 innbyggere) og landsfunksjon på enkelte områder.

Ullevål sykehus dekker et areal på hele 300

dekar. Plan- og bygningsmessig ble Ullevål utviklet etter modell av særlig tyske sykehus. Det startet med spredte paviljonger i forbindelse med epidemiske sykdommer. Etterhvert kom det til avdelinger innen de fleste medisinske spesialiteter. En lang periode var Ullevål det største sykehus i Nord-Europa, med opp mot 2500 senger. I dag er driften lagt om i retning av mer kortvarige og intense sykehusopphold, samt poliklinisk utredning og behandling, og sykehuset har bare i underkant av 1000 senger.

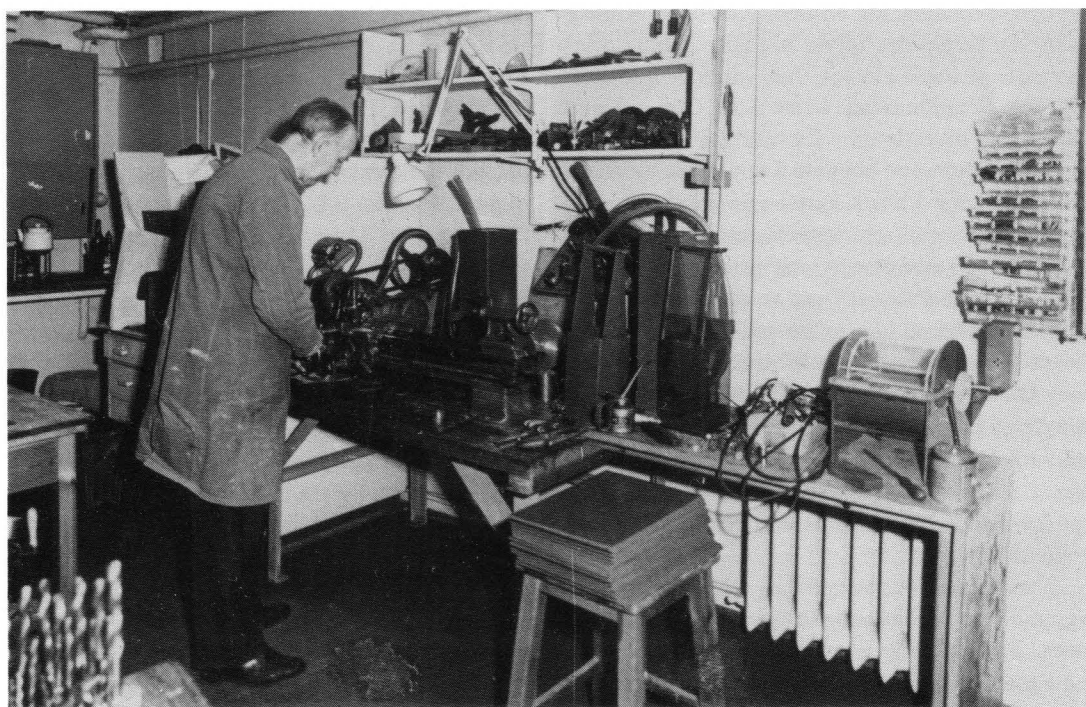


Fig. 1:

- Sentrallaboratoriet var tidlig ute med å etablere mekanisk/elektronisk verksted for egen utvikling av laboratorieapparat. Bildet er fra tidlig i 50-årene og viser avdelingens instrumentmaker ved dreiebenken.

I likhet med andre norske sykehus, foregikk laboratorievirksomheten spredt på de enkelte kliniske avdelinger, inntil de indremedisinske overleger i 1931 gikk inn for et felles laboratorium. Sykehusutvalget anbefalte året etter at det ble tillatt anvendt et beløp på kr 1.800 til kjemisk assistanse, idet «man hadde en analysevekt, man kunne der anbringe en mann som ville kunne lage normalvæsker, reagenser m.v., hvorved det burde kunne innspares et ikke ubetydelig beløp». «Mannen», en kjemiker, ble først ansatt i 1937. Lokalene lå i kjelleren i en av de psykiatriske bygninger, og var stilt til rådighet av overlege Sæthre som var interessert i å få bestemt bromid i serum hos sine psykiatriske pasienter. Legen Svein Lunde Sveinsson (1906-1988) ble ansatt som laboratoriesjef i 1943 og overlege i 1951. Det lille laboratoriet fikk betegnelsen Sentrallaboratoriet fra 1945. Sveinsson var på mange måter med på å prege utviklingen innen sykehusets, Norges og Nordens kliniske kjemi: Han var av de første som ble godkjent spesialist i «medisinsk biokjemi og fysiologi» (1946); han var den første formann for Nordisk Forening for Klinisk Kjemi og Klinisk Fysiologi (etter det første nordiske laboratorielegemøte på Finse i 1946); han var hovedredaktør for *The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* fra starten i 1948 og helt til 1967. Sveinsson begynte å undervise medisinske studenter i klinisk kjemi i 1946, da han ble utnevnt til dosent (senere professor).

I 1950- og 60-årene bygget instrumentmakeren ved Sentrallaboratoriet flere av de apparater som ble brukt i rutinen; bl.a. automatiske dispensere for reagenser, en halvautomatisk titrator for kalsium som bare trengte 0,1 ml serum, kloridmeter, integrator for beregning av enzymaktivitet osv. I 1965 tok laboratoriet i bruk et selvkonstruert hullkortsystem, bygget på IBM's hullkortmaskiner, og var den første helseinstitusjon i Norge som tok i bruk slik teknikk.

Foruten endogene stoffer, ble stadig flere legemidler og toksiner bestemt ved Sentrallaboratoriet. Særlig ble det fremgang i dette fra 1972, da Per Knut Lunde ble ansatt i landets første dosentur (nå omgjort til professorat) i klinisk farmakologi.

Etter en midlertidig flytting fikk laboratoriet i 1971 sin nåværende og hensiktsmessige plassering i 5. og 6. etasje i Midtblokken, et moderne servicebygg som knytter de medisinske og kirurgiske

avdelinger sammen. I 1977 tiltrådte Johan H. Strømme som avdelingsoverlege, avløst i 1990 av Sverre Landaas. Ved reorganisering av sykehuset i klinikker i 1990 (se senere) skiftet avdelingen navn fra Sentrallaboratoriet til Klinisk kjemisk avdeling.

Sentralisering av virksomheten

Rutinelaboratoriene ved sykehusets kliniske avdelinger (ca. 20 ialt) ble i perioden 1960-1985 gradvis overtatt av Klinisk kjemisk avdeling. Etter gjentatte sammenslåinger av mindre avdelingslaboratorier, satt man igjen med tre relativt store enheter - ved Kirurgisk avdeling, Medisinsk avdeling og Barneavdelingen. Disse sto for all prøvetaking og utførte de vanligste analyser innen hematologi/koagulasjon, blodgasser og urin ved sine respektive avdelinger. Siden såvel Kirurgisk som Medisinsk storavdeling alene var på størrelse med et middels norsk sykehus, oppnådde man imidlertid ingen utpreget geografisk eller personlig nærhet gjennom avdelingslaboratoriene. Samtidig hadde man problemer med dublering av utstyrs-parken og rasjonell utnyttelse av et personale som var så spredt. Våren 1992 gikk avdelingen derfor til det skritt å sentralisere all virksomhet til Midtblokken. Dette var en dristig avgjørelse på et sykehus av Ullevåls størrelse og helt motsatt den rådende trend til desentralisering. Total sentralisering hadde heller ikke vært mulig hvis det ikke var for to forhold: Laboratoriedatasystemet var like i forveien blitt koblet i nettverk med det pasientadministrative system, slik at laboratorieresultatene fortløpende fremkom på skjermene og skriverne ved de enkelte poster og overvåkingsskuer. Samtidig var det blitt bygget opp et effektivt rørpostsystem for prøvetransport fra avdelingene.

Sentraliseringen medførte en overføring av 45 personer og ca. 700.000 analyser til hovedlaboratoriet i Midtblokken. Lokalene her ble derfor utvidet med 250 kvm (ca. 15%), og det meste av avdelingen ominnredet og oppusset. Også organisatorisk ble det gjort vesentlige endringer.

Felles laboratoriemedisinsk klinikk

Ullevål sykehus gjennomførte i 1989/90 en omorganisering som innebar at sykehuset ble delt i 8 administrative enheter («klinikker») med betydelig grad av desentralisert økonomisk/administrativt ansvar. Sykehuset stod foran store økonomiske



Fig. 2:

- Utsnitt av Ullevål sykehus med Medisinsk blokk til venstre, Kirurgisk blokk til høyre og Midtblokken i sentrum med Klinisk kjemisk avdeling lokalisert i 4.-7. etasje. Store deler av parken er fjernet dette året for å gi plass til en ny mottakelse/operasjons/intensivfløy som vil binde komplekset tettere sammen. (Foto: Fototeknisk avdeling.)

innstrammingsoppgaver, og man ønsket en mer handlekraftig og effektiv lederstruktur for bl.a. gjennomføringen av nødvendige innstrammings-tiltak. Fagpersonell bestående av en klinikkoverlege og en klinikkoversykepleier/overbioingeniør ble satt i ledelsen etter en såkalt «todelt enhetlig» modell. Sykehusets fire store spesiallaboratorier, Klinisk kjemisk avdeling, Patologisk anatomisk avdeling, Mikrobiologisk avdeling og Blodbank og immunologisk avdeling, ble samlet i Laboratoriemedisinsk klinikk med Johan H. Strømme som klinikkoverlege. Med hensyn på bedre økonomistyring og ressursutnytting har klinikkorganiseringen vært vellykket. Den nære kontakt mellom laboratoriespesialitetene som klinikkstrukturen forårsaker, har gitt mulighet for et utvidet tverrfaglig samarbeid, og for bedre å utnytte laboratoriemedisinens samlede potensiale. En viss begrensning ligger i sykehusets geografi, men man har allerede hatt en klar gevinst med å samarbeide om bl.a. felles innsats på EDB-siden og når det gjelder laboratorienes service overfor rekvirenter utenfor sykehuset.

STATUS PRESENS

Organisering og ressurser

Klinisk kjemisk avdeling har idag 141 stillinger, inkl. universitetsansatte. Av disse er 9 legestillinger (pluss p.t. 3 stipendiater) og 4 har matematisk-naturvitenskapelig bakgrunn. Driftsbudsjettet er på 45 mill. kr. Avdelingen utførte i 1992 1,75 mill. analyser, hvorav ca. 40% var polikliniske. Organisatorisk er analysevirksomheten (innen klinisk kjemi, hematologi og farmakologi) fordelt på fem seksjoner på basis av faglige og utstyrmessige forhold. De «tyngste» analyseinstrumentene på rutinesiden er p.t. tre Hitachi 737, to Technicon H2 og fire Cobas Bio/Fara. Av mer «håndarbeidsmessige» analyser kan nevnes elektroforetisk separasjon av isoenzymer (CK, LD, ALP og amylase), der laboratoriet til dels har landsfunksjon, samt påvisning av hemoglobinopatii og thalassemier v.h.j.a. isoelektrisk fokusering (med stadig flere positive funn pga. økningen av innvandrere og flyktninger).

Avdelingen har landets største klinisk-

farmakologiske seksjon. Seksjonen ivaretar sykehusets behov for service angående bestemmelse av legemidler og toksiner i rutine og forskning, samt veiledning med hensyn til valg og bruk av medikamenter (bl.a. gjennom sykehusets legemiddelkomité). De senere årene har vært preget av voksende repertoar av analyser innenfor terapeutisk legemiddelmonitorering (dosejustering basert på konsentrasjonsmåling), diagnostikk og oppfølging av intoksikasjoner, samt rusmiddel- og narkoscreening. Karakteristisk for seksjonen er et stort repertoar av kromatografiske analyser som tillater kvantitering av både modersubstans og metabolitter for en rekke legemidler, først og fremst antidepressiva, neuroleptika og benzodiazepiner. Analysesikkerheten ved påvisning av rusmidler har vært viet stadig større oppmerksomhet, og konfirmerende metoder, inkludert GC/MS, er nå tatt i bruk.

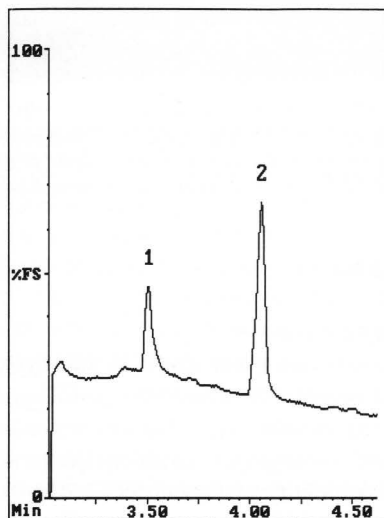


Fig. 3:

- Bruk av gasskromatografi og massespektrometri (GC/MS) i konfirmering av positive narkoscreening-prøver. En pasienturin som var positiv på amfetamin ved screening med to immunologiske metoder (EMIT, Cobas Fara og FPIA, Abbot-ADX) ble analysert videre med GC/MS-metodikk. Kromatogram av prøven viste to topper (1 og 2 på figuren) i det aktuelle området. Topp nr. 2 hadde retensjonstid svært nær retensjonstiden for amfetamin (4,05 min). Massespektret viste imidlertid at denne toppen i pasientprøven ikke var amfetamin. Dette illustrerer at kombinert gasskromatografi og massespektrometri i visse tilfelle er nødvendig for å unngå feilaktig konklusjon om inntak av narkotiske stoffer.

Det er dessuten en egen seksjon for prøvetaking, -rekvirering og -fordeling, én for EDB-tjenester (avdelingen har driftsansvar for egne datamaskiner med terminaler), én for utadrettet virksomhet (for rekvirenter utenom Ullevål) og én for forskning og utvikling. En svært stor del av avdelingens ressurser går med til blodprøvetaking og døgkontinuerlig vaktberedskap. Avdelingen har ansvaret for all blodprøvetaking av sykehusets innlagte og polikliniske pasienter, også for analyser som sendes til andre laboratorier. Dessuten henvises en del pasienter bare for prøvetaking. Dette gjelder bl.a. små barn, hvor behovet for erfarne prøvetakere er særlig stort. Analyser kan rekvireres som «rutine», «svar i dag» eller «øyeblikkelig hjelp». Over 30% er nå «øyeblikkelig hjelp», hvilket er meget ressurskrevende, og det arbeides for tiden med å redusere denne andelen. Sykehusets store akuttmedisinske belastning gjør også at Klinisk kjemisk avdeling må ha stor bemanning om kvelden og natten. Omtrent hver tredje prøve tas nå utenom ordinær arbeidstid.

Samarbeid med helsetjenesten utenom sykehus

Helt siden 1982 har Klinisk kjemisk avdeling, i henhold til en handlingsplan vedtatt av Oslo kommune, vært tillagt et spesielt ansvar for å yte service til helsetjenesten utenom sykehus i Oslo. Det ble raskt etablert et system for biltransport av blodprøver, og besvarelsesrutinene ble forsøkt tilpasset primærhelsetjenestens behov. Disse er nylig blitt ytterligere forbedret ved elektronisk overføring av laboratoriesvarene direkte inn i primærlegenes pasientjournaler. Den offentlige del av primærhelsetjenesten, sykehjemmene og mindre sykehus har dessuten vært tilbudt spesialist-service og assistanse til sin egen laboratorievirksomhet. Dette har bl.a. innbefattet rådgiving om valg av utstyr og metoder, utarbeidelse av prosedyrebeskrivelser, deltagelse i ekstern kvalitetskontroll og besøk ved metodologiske problemer. Klinisk kjemisk avdeling har også regelmessig holdt kurs for hjelpepersonell ved legekantorene mhp. prøvetaking og utførelse av de vanligste laboratorieanalyser. For primærlegene er det blitt arrangert mer teoretiske kurs. Denne utadrettede virksomhet blir nå utvidet til også å omfatte de privatpraktiserende leger, som ledd i det landsomfattende prosjekt «Kvalitetssikring av laboratorie-virksomhet i

legepraksis». Klinisk kjemisk avdeling på Ullevål er her oppnevnt som «ansvarlig fylkeslaboratorium» for Oslo.

Studentundervisning

Avdelingen har hatt undervisning av medisinske studenter i klinisk kjemi (sammen med Rikshospitalets klinisk-kjemiske avdeling) fra begynnelsen av 60-årene og i klinisk farmakologi fra begynnelsen av 70-årene.

Målet med den klinisk kjemiske undervisning er å lære studentene riktig og rasjonell bruk av klinisk kjemiske undersøkelser mhp. diagnostikk og behandling av pasienter, først og fremst i allmennpraksis. Undervisningen i klinisk kjemi ved Ullevål sykehus gis relativt tidlig i den kliniske delen av studiet. Den foregår dels som forelesninger og kliniske konferanser, dels i form av praktiske laboratoriekurs i blodprøvetaking, prøvebehandling og enklere blod- og urinundersøkelser. Klinisk kjemi har vært eget eksamensfag (5 timer skriftlig) helt siden 60-årene.

Målsetningen med undervisningen i klinisk farmakologi er å gi studentene et generelt grunnlag for rasjonell legemiddelbehandling. Undervisningen bygger videre på grunnlaget i basal farmakologi fra tidligere i studiet, og gis av farmakolog og kliniker i fellesskap i de mest sentrale emner gjennom flere kliniske terminer.

Avdelingen deltar også i utdannelsen av medisinsk laboratorieteknisk personell (bioingeniører), en utdanning som fra 1985 har vært felles for alle laboratoriefagene. Skolen ved Ullevål sykehus ble startet 1961 som en to-årig utdanning. Denne er nå en tre-årig høyskole, slått sammen med tilsvarende skole ved Rikshospitalet og har delvis flyttet ut av sykehusområdet.

Forskningsaktivitet

Ullevål sykehus har tradisjonelt lagt størst vekt på pasientrettet forskning. For Klinisk kjemisk avdeling har forskningsaktiviteten for en stor del bestått av samarbeidsprosjekter med de forskjellige kliniske avdelinger. Det har vært en bevisst politikk fra laboratoriets side å stille ressurser og faglig ekspertise til rådighet for slike prosjekter. Denne forskningen har spredt seg over et stort fagområde og bl. a. resultert i et stort antall doktor-

grader der avdelingen har vært en aktiv medspiller.

I de siste 15-20 år har avdelingen i økende grad vært initiativtaker til mer eksperimentelt pregede forskningsprosjekter, og en rekke doktorgrader fra avdelingens egne forskere er kommet i løpet av denne perioden. En professor i hovedstilling (Peter Kierulf) har hatt et særlig ansvar for å lede og koordinere den eksperimentelle virksomheten. Forskningen har vært konsentrert om følgende hovedområder: Klinisk enzymologi, risikoprobematikk i relasjon til hjerte-karsykdom med spesiell vekt på lipidene og cellulærbiologi i relasjon til koagulasjon og fibrinolyse, samt områder innen klinisk farmakologi.

Klinisk enzymologi. Det er blitt utført metodologiske arbeider med sikte på optimering og standardisering av målemetoder for enzymaktiviteter i serum. Gamma-glutamyltransferase har særlig vært fokusert, og arbeidene har hatt betydning for standardiseringsvedtak i såvel Nordisk enzymkomité som IFCC's ekspertpanel på enzymer. Avdelingen var også tidlig ute med å etablere en høygradig spesifikk og følsom RIA-teknikk for bestemmelse av CK-BB i blod. Metoden baserte seg på funnet av naturlig forekommende CK-BB-bindende antistoffer hos pasienter med makrokreatinkinasemi. Den er bl. a. blitt anvendt til utredning av CK-BB i blod, sammenholdt med CK-BB i spinalvæske, som diagnostisk og prognostisk parameter ved hjerneskade av ulike årsaker.

Hyperlipidemi ved hjerte/karsykdommer. Helt siden Carl Müller, overlege ved medisinsk avdeling på Ullevål sykehus, i 1939 beskrev sykdommen familiær hyperkolesterolemi (Müller-Harbitz sykdom), har det på Ullevål og i Oslo-regionen forøvrig vært drevet forskning knyttet til lipider og sykелighet. Ved de fleste av studiene har Klinisk kjemisk avdeling hatt ansvaret for lipidanalysene. Blant disse kan nevnes Paul Lerens undersøkelser fra 1966 som viste at endret kosthold hos infarktpasienter kan forbedre prognosen, og "Oslo-undersøkelsen" fra 1981 hvor man gjennom endring i kostholdet hos friske menn med høyt serumkolesterol fikk et markert fall både i kolesterol og i risiko for utvikling av hjerte-karsykdom.

Med Oslo-undersøkelsen som modell har Statens Helseundersøkelser organisert en kardiovaskulær masseundersøkelse av alle 40 åringer i de fleste norske fylker. Undersøkelsen, som foregår i

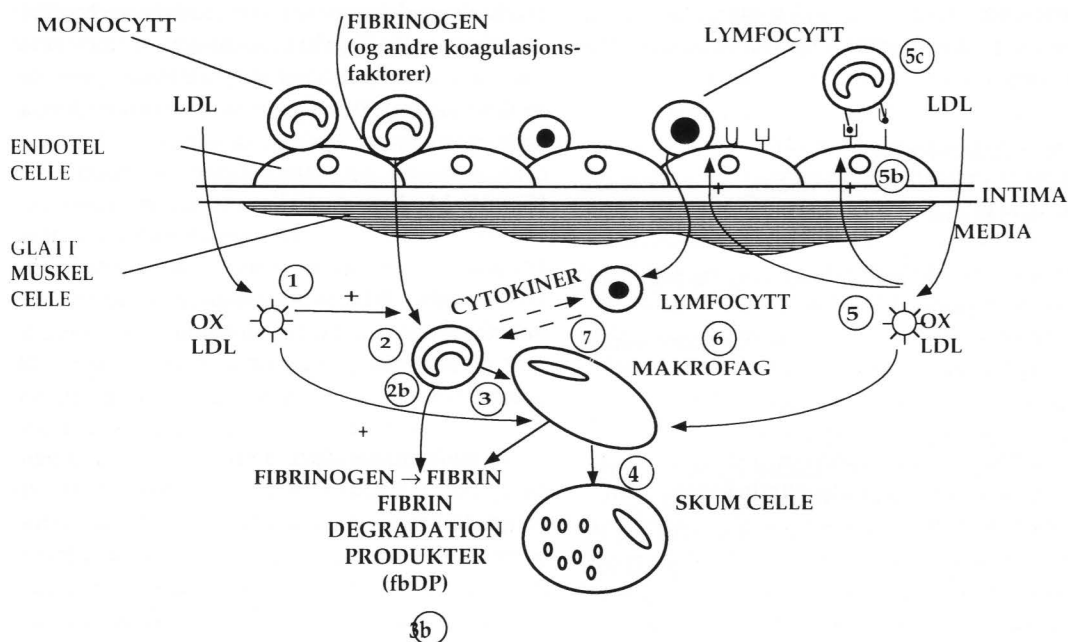


Fig. 4:

- Samspillet mellom low density lipoprotein (LDL) og monocyter/makrofager. LDL, fibrinogen og andre koagulasjonsfaktorer trenger ned mellom endotelceller og glatt muskulatur, og disse celler katalyserer oksydasjon av LDL [OX-LDL, (1)]. OX-LDL kan rekruttere monocyter ned i det sub-intimale vev (2), og dette kan lede til oppregulering av prokoagulant aktivitet i monocytene, slik at fibrindannelse kan finne sted (2b). OX-LDL tas opp av monocytt-deriverede makrofager (3), slik at disse gradvis utvikles til skumceller (4). Makrofagene kan modulere fibrindeponeringen ved å bryte fibrin ned til fibrindegradasjonsprodukter (3b). I tillegg kan OX-LDL utøve cytotoxisk effekt på endotelceller slik at disse blir aktivert (5b), og slik at endotelceller uttrykker adhesjonsmolekyler med leucocyttilhefting (5c). Lymfocytter rekrutteres til subintima, og lymfocytter og monocyter kommuniserer der bl.a. ved hjelp av cytokiner (7), noe som leder til en kronisk «inflammatorisk aterogen tilstand».

samarbeid med helsetjenesten i det enkelte fylke, startet i 1974 med tre fylker og har fra 1985 blitt utvidet til å gjelde 16 av landets 19 fylker. I løpet av disse år har hittil 500.000 personer blitt undersøkt og fått målt kolesterol og triglycider ved Klinisk kjemisk avdeling på Ullevål. Siden fremmøteprosenten har vært meget høy, og det analytiske nivå på lipidanalysene har vært overåket nøyte, kan vi nå dokumentere hvordan kolesterol-konsentrasjonen hos 40-åringer i Norge har endret seg i løpet av disse årene. Samlet har det i perioden 1974-1992 i gruppen av 40-åringer som helhet kommet et fall i serumkolesterol på 0.6-0.8 mmol/l, hvilket tilsvarer en nedgang i koronar risiko på 20-30%.

I disse større undersøkelser har laboratoriet analysert tradisjonelle komponenter som kolesterol, triglycider og HDL kolesterol, og i mer avgrensede prosjekter også glukose, thiocyanat og

apolipoproteiner. I de senere år har laboratoriet i tillegg tatt opp celledyrkningsmetoder, slik at man nå kan se på biokjemiske forandringer i celler tatt fra forskjellige pasientgrupper. Her kan man studere hvordan celler fra dyslipidemiske pasienter har fått sin metabolisme endret, både når det gjelder lipidstoffsiftet og andre deler av stoffsiftet. Laboratoriet er dessuten i ferd med å etablere en flow-cytometrisk metode for måling av LDL-receptor aktivitet på lymfocytter til bruk for å diagnostisere heterozygoter med familiær hyperkolesterolemi. Slike spesialundersøkelser på cellulært plan vil kunne supplere de større befolkningsundersøkelser som laboratoriet fortsatt vil delta i.

Cellekultur-studier av monocyter ved hjerte-karsykdom. For å forstå samvirket mellom lipoproteiner, koagulasjon og fibrinolyse som viktige faktorer i atherosklosesykdommene,

startet avdelingen i midten av 80-årene arbeidet med å bygge opp cellebiologisk kompetanse. Dette ble innledningsvis knyttet til monocytten som målcelle, fordi denne celle har fått økende oppmerksomhet i atheroskleroseprosessen, og fordi den besitter såvel koagulasjons- som fibrinolyseegenskaper. Innledningsvis etablerte man systemer for å fremstille monocytter med høy grad av renhet (elutriator-sentrifugering), og som et ledd i standardiseringen også teknikker for bioviabel nedfrysning. Dette har muliggjort nedfrysning av et stort antall ampuller med standard monocytter fra enkeltgiver, og også muliggjort fremstilling og oppbevaring av celler fra pasienter. Ved denne tilnærming er det i modellforsøk blitt mulig å studere hvorledes monocytten, når den uttrykker sin koagulasjonsevne, kan omdanne plasma-fibrinogen til fibrin, og hvorledes monocytten, når den videreutvikles til makrofag i in vitro kulturer, har evne til å oppregulere sitt fibrin nedbrytningspotensial. Teknikkene er også blitt brukt til å undersøke monocytter fra pasienter som inngår i behandlingsforsøk for hjerte-karsykdom, blant annet hvorledes tilførsel av ASA, Omega-3 fettsyrer m.m. påvirker cellene. Slike studier har blant annet vist at visse pasienter er "high responders", andre "low responders".

Parallelt med undersøkelser av disse cellers prokoagulante og fibrinolytiske potensiale har laboratoriet etablert teknikker til å måle cellenes cytokinproduksjon, så vel ustimulert som stimulert i cellekultur. Det har vist seg at monocytter isolert fra personer med høyt, respektive lavt HDL-kolesterol, har forskjellig cytokin-, fibrinolyse- og koagulasjons responsprofiler. Arbeid pågår nå for å prøve å forstå sammenhengen mellom den beskyttende effekt som høyt HDL-kolesterol har på hjerte-karsykdom og de endringer man finner i de nevnte responsparametre hos personer med forskjellig HDL-konsentrasjon.

Tilgangen på standardisert fremstilte og oppbevarte monocytter og lymfocytter har muliggjort in vitro studier med monocytter under forhold hvor de kommer i kontakt med strømmende blod. I samarbeid med Bioreg (Nycomed) har man funnet at monocytter har minst like uttalte prokoagulante egenskaper som endotel og blottlagt kollagen.

Siden slutten av 1980-årene har laboratoriet etablert genteknologiske metoder, blant annet

polymerase chain reaction (PCR), til kvalitativ og gradvis kvantitativ måling av mRNA. Dette gjelder spesielt for koagulasjons-, fibrinolyse- og cytokinfaktorer. Preliminære data viser bl.a. at monocytter som er isolert fra pasienter med meningokokk-sepsis, har endret cytokin-mRNA mønster i forhold til friske kontrollpersoner.

Klinisk farmakologi og toksikologi. Flere doktorgradsprosjekter ble gjennomført i 1970- og 80-årene for å klargjøre hvordan variasjon i serumproteinbinding av medikamenter kan bidra til forskjeller mellom individer i farmakokinetikk og biologiske effekter. Disse viste bl.a. at basiske legemidler som kinidin i stor utstrekning bindes til akutfaseproteiner (f.eks. orosomucoid). Endringer i proteinkonsentrasjonen kan derved bidra til betydelige forskjeller i forholdet mellom målt medikament-konsentrasjon og biologisk effekt. I terapeutiske serumkonsentrasjoner viste f.eks. arytmi midlet disopyramid metningskinetikk i sin binding til orosomucoid, med klare konsekvenser for vurderingen av målte konsentrasjoner. Tilsvarende ble det funnet at albumin, orosomucoid og lipoproteiner påvirket effekten av sure, nøytrale og basiske legemidler gjennom binding. Arbeid med definerte døgndoser for legemidler førte til at dette begrepet fikk bred anvendelse som mål for bruk og salg av legemidler. Innenfor toksikologi ble det særlig gjort studier av intoksikasjoner med antidepressiva, metanol og etylenglycol, i samarbeid med sykehusets kliniske avdelinger.

Fra de seneste års forskning bør spesielt nevnes studiet av organiske nitraters farmakokinetikk (i samarbeid med medisinsk avdeling), og en studie av sederende behandling av kritisk syke pasienter (i samarbeid med intensiv-avdelingen). Dessuten er det igangsatt et cellebiologisk prosjekt med farmakologisk regulering av hjertets funksjon via membranreseptorer og ionekanaler. Isolering og korttidsdyrking av enkeltmuskelceller fra rottehjerte er tatt i bruk til dette formål, og et doktorgradsprosjekt over regulering av kalsiumkanaler i hjertet nærmer seg avslutning.

FREMTIDEN

Virkningene av sentraliseringen av avdelingen (kfr. tidligere) vil bli fulgt nøye fremover. Så langt synes det som den har vært forholdsvis vellykket. Den har medført en effektivisering og kapa-

sitetsøkning som var helt nødvendig i sykehusets økonomiske situasjon, og kvaliteten har kunnet bedres gjennom anskaffelse av større og mer tidsmessige utstyrsenheter. Den forlengede avstand til brukerne forsøkes kompensert ved at bestemte leger og bioingeniører har ansvaret for jevnlig kontakt med hver enkelt avdeling mhp. laboratorie-service og samarbeidsformer. Det største problem er å tilfredsstille ønskene om raske nok svar på øyeblikkelig-hjelp prøver. Dette krever både gode rutiner i laboratoriet og disiplinering av rekvirentene. Kravene til svarhastighet ved enkelte poster og pasientmottak kan kanskje gjøre det nødvendig at enkelte analyser igjen må desentraliseres. Men dette vil da skje direkte til sykesengen, operasjonsstuen o.l., - ikke ved å gjenskape store avdelingslaboratorie-enheter.

Selv om avdelingen i mange år har hatt en sentral posisjon innen tradisjonell kvalitetskontroll, stilles man nå overfor nye ønsker og krav om en utvidet kvalitetssikring. Avdelingen er derfor i ferd med å gjennomføre et kvalitetssikringsprosjekt som skal munne ut i en kvalitetshåndbok og kanskje akkreditering på et senere tidspunkt. Interessen for dette er svært positiv, men den stadig strammere

ressurssituasjonen kan gjøre det vanskelig å oppnå den fremdrift som er ønskelig.

Metodologisk er det i de senere år skjedd en tilnærming mellom de enkelte medisinske laboratoriefag, og dette kan åpne for et utvidet samarbeid. På Ullevål burde organiseringen i en felles laboratoriemedisinsk klinikk gjøre dette enklere enn mange andre steder, og antagelig vil bl.a. bruk av felles utstyr og samordning av vaktberedskap tilta i årene som kommer. Også et sterkere faglig samarbeid mhp. utvikling av nye funksjoner og forskningsprosjekter, bør kunne vokse fram.

Den kanskje største utfordring man står overfor er hvordan man skal utvikle, introdusere og fortløpende evaluere nye tester når ressursene stadig blir mindre. En forutsetning for å lykkes er at unødvendig, sjablongmessig rekvirering av tradisjonelle tester blir vesentlig redusert. Både for å oppnå dette og for å evaluere nye undersøkelser, vil et nært samarbeid med rekvirerende klinikere og almenpraktikere være nødvendig. Fagets fremtid, ikke bare på Ullevål, avhenger av hvor godt klinisk kjemikere vil lykkes i denne sammenheng.

Fallbeskrivning: 58-årig kvinne med osteoporos. Utredning inför reoperation av höftledsprotes

Forts från sid 18

Sammanfattningsvis är alltså hypogonadism och östrogenbrist som en följd av prolaktinom sannolikt en väsentlig bidragande orsak till patientens osteoporos (2). Hyperprolaktinemi hos normalt menstruerande kvinnor förefaller däremot inte påverka benmineralmassan (3). Behandling av hyperprolaktinemi med prolaktinohämmare leder till ökning av den sänkta benmineralmassan hos patienter med prolaktinom (4).

Kommentar

Fallet illustrerar betydelsen av en adekvat biokemisk utredning av alla fall av sekundär amenorré samt betydelsen av behandling av gonadinsufficiens med substitutionsterapi bl a med tanke på benmineralmassan. Behandling av prolaktinom, viktig vid fertilitetsönskemål, bör i första hand ske medicinskt. Kanske är det också viktigt att man vid osteolys av oklar anledning, ex. efter protesoperationer i skelettet, klarlägger om det föreligger några defekter vad avser benmetabolismen och framför allt gäller detta om man finner generell osteoporos.

Litteratur

1. Lindstedt G, Mellström D, Johansson C, Bengtsson B-Å, Kilander A, Nyström E, Romanus B, Johnell O. Hur bör man utreda "benskörhet"? *Klinisk Kemi i Norden* 1992;**4**(2):7-14
2. Klibanski A, Biller BM, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, Saxe V. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;**67**:124-30.
3. Nyström E, Leman J, Lundberg P-A, Lindqvist O, Hansson T, Bengtsson C, Rybo G, Lindstedt G. Bone mineral content in normally menstruating women with hyperprolactinaemia. *Hormone Res* 1988;**29**:214-7.
4. Törring O, Isberg B, Sjöberg H E, Bucht E, Hulting AL. Plasma calcitonin, IGF-I levels and vertebral bone mineral density in hyperprolactinemic women during bromocriptine treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;**128**:423-7.

Analys av genetisk variation av apolipoprotein E – kliniskt betydelsefullt vid riskvärdering av hjärt-kärlsjukdom?

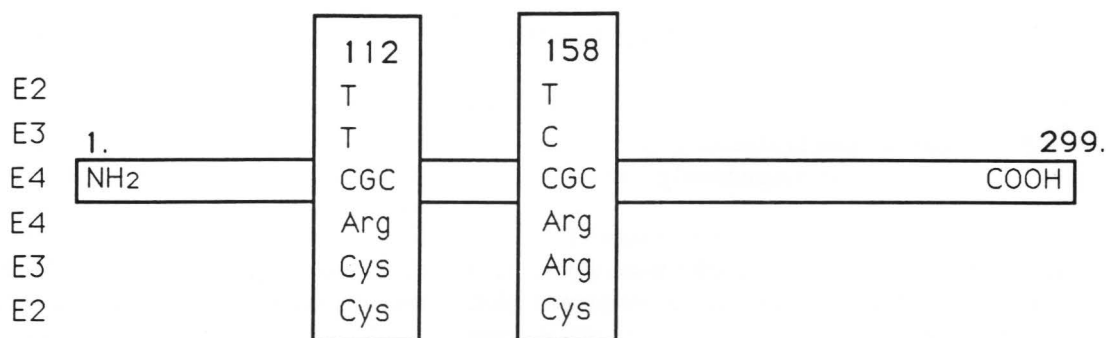
Lars Berglund¹, Gösta Eggertsen¹ och Tor Arne Hagve²

Kliniskt kemiska laboratorierna Huddinge Sjukhus, Huddinge, Sverige¹ och Rikshospitalet, Oslo, Norge²

Apolipoproteiner utgör proteindelen av lipoproteiner och under de senaste åren har kunskapen ökat markant om dessa och flertalet olika apolipoproteiner har nu karakteriserats i detalj. Apolipoproteinernas främsta funktioner är att verka som ligander till olika lipoproteinreceptorer, kofaktorer till enzymer inblandade i lipoproteinomsättningen samt som strukturproteiner. Ett av de viktigaste apolipoproteiner trots en relativt låg plasmakoncentration (cirka 50 mg/L) är apolipoprotein E (apo E), ett glykoprotein med molekylvikt 34,000 bestående av 299 aminosyror. Apo E fungerar som en ligand till såväl den s.k. kylomikronremnantreceptorn (eller apo E-receptorn), som förmedlar upptaget av resterna av de tarmderiverade kylomikronerna i levern, som till den klassiska LDL-receptorn (apo B,E-receptorn)(1). Apo E, som ingår i flera olika lipoproteinfraktioner, redistribueras mellan dessa under omsättningen av lipoproteinerna och är sannolikt mycket viktigt för metabolismen främst av de triglyceridrika lipoproteinerna VLDL och kylomikroner(2).

Det är väl känt att såväl genetiska som posttranslationella variationer finns av apo E och dessa variationer kan kraftigt påverka interaktionen mellan apo E och lipoproteinreceptorerna (3,4). Vad gäller de genetiska varianterna uttrycks apo E av tre kodominanta alleller (E2, 3 och 4) resulterande i sex olika fenotyper eller proteinisoformer (E 2/2, 2/3, 2/4, 3/3, 3/4 och 4/4). Interaktionen mellan apo E och lipoproteinreceptorerna synes förmedlas av den centrala delen av apo E-molekylen och där har i modellförsök visats att utbyten endast av några få aminosyror i nyckelpositioner kan kraftigt påverka bindningsegenskaperna hos apo E(5). Skillnaden

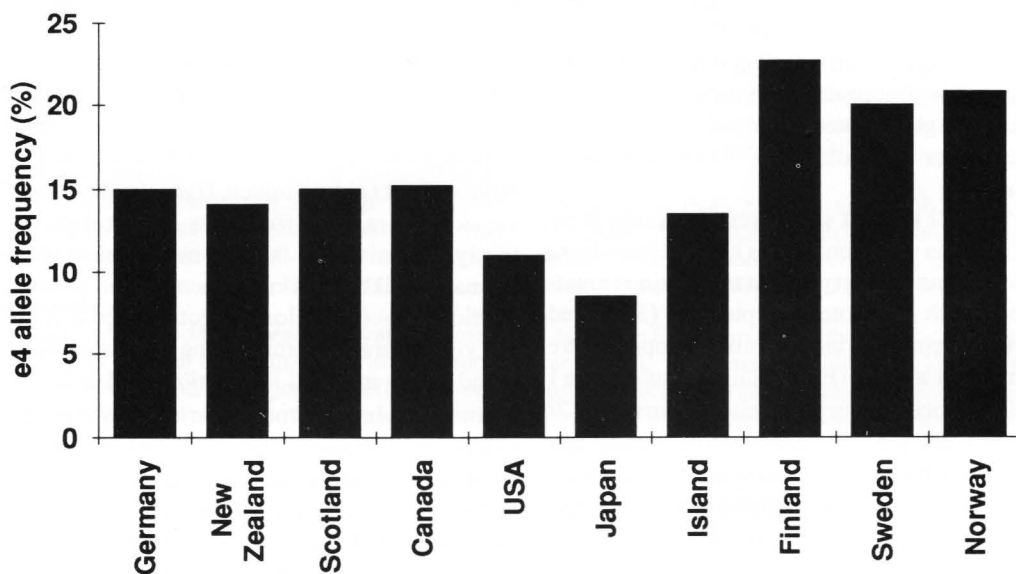
mellan E2, E3 och E4 utgörs i klassiska fall av skiftet mellan cystein och arginin på två aminosyra-positioner (112 och 158). Hos E 2 finns cystein i båda positionerna och hos E 4 arginin i båda positionerna (Fig 1). Dessa utbyten påverkar den tredimensionella strukturen av apo E och resulterar även i en laddningsskillnad mellan de olika formerna. Som ett resultat av detta uppvisar de olika formerna av apo E en varierande grad av interaktion med lipoproteinreceptorerna och i flera stora populationsstudier har man funnit att apo E4 korrelerar med höga och apo E 2 med låga serum- och LDL-kolesterolnivåer(6,7). Då variation av apo E, i motsats till exempelvis anlaget för familjär hyperkolesterolemi, finns representerat i hela befolkningen får denna variation ett relativt stort inflytande på kolesterolnivåerna i populationen, och cirka 4-8 % av den totala serumkolesterolvariationen i den normala befolkningen kan förklaras av variation av apo E(6). Vidare har apo E-mönstret mycket stor betydelse för uppkomsten av hyperlipidemi typ III, med ackumulering av kylomikronrester i cirkulationen. Hyperlipidemi typ III karakteriseras av förhöjda kolesterol- och triglyceridnivåer, xanthom, förekomst av remnantpartiklar i cirkulationen och en prematur arterioskleros (2,8). Homozygoti för apo E 2/2 har där visats vara en förutsättning (9), sannolikt på grund av en minskad interaktion mellan apo E i kylomikronremnantpartiklarna och den s.k. kylomikronremnantreceptorn. Dock krävs närvaro av ytterligare någon komplicerande faktor (t ex diabetes, obesitas) för att framkalla sjukdomen. Därav följer att E 2/2 homozygoti i sig inte automatiskt behöver medföra en hyperlipidemi.



Figur 1. Modell av apolipoprotein E isoformer med typiska aminosyrasubstitutioner.

Frekvensen av apo E typer har studerats i ett flertal olika populationer(6,7). I den västerländska befolkningen har mönstret varit relativt likartat. Dock avviker frekvensen av apo E alleller i Finland, Sverige och Norge kraftigt från övriga Europa, även Island (10-13). De nordiska populationer som undersökts har en klart högre frekvens av apo E 4 allellen (cirka 20 %) jämfört med övriga Europa (cirka 13-16 %) (Fig. 2). Detta har föreslagits vara av betydelse för den högre serumkolesterollnivå som kännetecknar den nordiska befolkningen. Ett annat intressant fynd är en påtaglig ålders-

variation av apo E typerna. I en nyligen genomförd studie av en frisk svensk population visades att E 4-allelfrekvensen var signifikant lägre över 60 års ålder (cirka 1,5 %), talande för att apo E kan utgöra en riskfaktor(11). Lägre E 4-frekvenser i den äldre befolkningen har tidigare även rapporterats från Kanada(14). Någon mekanistisk förklaring till denna variation finnes ännu inte, men tesen om E 4 som en riskfaktor för prematur hjärt-kärlsjukdom stöds av den nyligen rapporterade överrepresentationen av E 4-allellen hos unga infarkt-patienter(15).

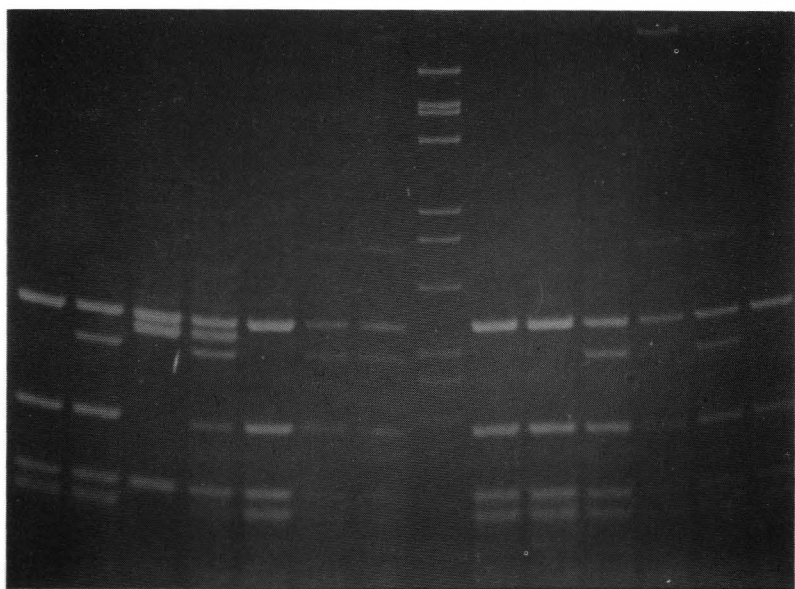


Figur 2. Frekvensen av apo E 4-allellen i olika populationer.

Apo E är ett vitt spritt apolipoprotein och torde ha ett flertal funktioner utanför lipoproteinomsättningen. Ett exempel på detta är att apo E synes vara inblandat i läkningsprocessen efter vävnadsskador, och även rapporterats ha betydelse för immunoreglering och modulering av celltillväxt och celldifferentiering(16). Apo E syntetiseras i nervsystemet, och man har spekulerat i att det kan ha funktioner vid nervskada och nervregeneration. En intressant iakttagelse i detta sammanhang är att E 4 nyligen visats vara överrepresenterat hos patienter med Alzheimers sjukdom(17). Det kan därför inte uteslutas att genetisk variation av apo E kan ha betydelse även för andra funktioner än lipoproteinmetabolismen.

Mot denna bakgrund har ett ökande kliniskt intresse för apo E-typningar noterats. Metodologiskt kan detta göras såväl med analys av proteinisoformer av apo E (s k fenotypning) eller med DNA-analys (s k genotypning). Vid *fenotypning* separeras de olika apo E-isoformerna med isoelektrisk fokusering, utnyttjande laddningsskillnaderna mellan de olika apo E-varianterna. Vanligtvis görs detta direkt från plasma med hjälp av dubbel antikropps- teknik(12,13). Detta fungerar efter viss vana mycket

väl men enligt vår erfarenhet är det närmast oundgängligt att använda en E 2/2-homozyot som markör. Vid *genotypning* undersöks vanligen det centrala partiet av apo E-genen som innehåller de vanligaste mutationerna. En mycket användbar teknik för detta är PCR-amplifiering av det centrala fragmentet av apo E-genen åtföljt av digestion med restriktionsenzym(18). Man kan då detektera alla olika isoformer med hjälp av restriktionsfragmentmönstret (se exempel i **Fig. 3**). Vanligtvis ger dessa tekniker identiskt svar, men i speciella fall med mutationer utanför den centrala apo E-genen som samtidigt resulterar i laddningsskillnader kan skillnader i resultaten erhållas. Vi har såväl vid Klin kem lab, Huddinge Sjukhus som vid Klinisk kemisk avdelning vid Rikshospitalet erfarenhet av dessa metoder och sedan något år ingår de i laboratoriernas arsenal främst för utredning av hyperlipidemier. Vi vill dock betona att analysen kan ha ett växande intresse även utanför detta traditionella område, inte minst mot bakgrund av den mycket starka ålderspåverkan på frekvenserna av apo E-isoformerna samt de relativt färskta fynd som finns om inverkan av apo E-variation även på andra sjukdomar.



3/3 4/3 2/2 4/2 3/3 4/3 4/3 ST 3/3 3/3 4/3 3/3 4/3 3/3

Apo E genotype

Figur 3. Typiskt resultat från genotypning med restriktionsfragmentmönster.

Litteratur:

1. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein receptors in the liver: control signals for plasma cholesterol traffic. *J. Clin. Invest.* 1983; 72:743-7.
2. Mahley RW, Rall SC Jr. Type III hyper-lipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): The role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. I: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, red. *The metabolic basis of inherited disease*. 6 ed. New York: Mc Graw Hill 1989, 1195-1213.
3. Zannis VI, Breslow JL. Human very low density apolipoprotein E isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and post-translational modification. *Biochemistry* 1981; 20: 1033-41.
4. Mahley RW, Innerarity TL. Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis. *Biochem. Biophys. Acta* 1983; 737: 197-222.
5. Mahley RW, Innerarity TL, Weisgraber, Rall SC Jr, Weisgraber KH, Taylor JM. Apolipoprotein E: genetic variants provide insights into its structure and function. *Curr. Opin. Lipidol.* 1990; 1: 87-95.
6. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis 1988; 8 1-21.
7. Hallman DM, Boerwinkle E, Saha N, Sandholzer C, Menzel HJ, Császár A, Utermann G. The apolipoprotein E polymorphism: A comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am. J. Hum. Genet.* 1991; 49: 338-49.
8. Utermann G, Hess M, Steinmetz A. Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dyslipoproteinemia in man. *Nature (London)* 1977; 269: 604-7.
9. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: Apolipo-protein structure and function. *J. Lipid Res.* 1984; 25:1277-94.
10. Ehnholm C, Lukka M, Kuusi T, Nikkilä EA, Utermann G. Apolipoprotein E polymorphism in the Finnish population: gene frequencies and relation to lipoprotein concentrations. *J. Lipid Res.* 1986; 27: 227-35.
11. Eggertsen G, Tegelman R, Ericsson S, Angelin B, Berglund L. Apolipoprotein E polymorphism in a healthy Swedish population: Variation of allele frequency with age and relation to serum lipid levels. *Clin. Chem.* 1993; in press.
12. Berglund L, Wiklund O, Eggertsen G, Olofsson SO, Eriksson M, Lindén T, Bondjers G, Angelin B. Apolipoprotein E phenotypes in familial hypercholesterolaemia: importance for expression of disease and response to therapy. *J. Intern. Med.* 1993; 233: 173-8.
13. Hagve TA, Furuset T, Christophersen B, Ose L. Apolipoprotein E-phenotyping - nyttig ved utredning av hyperlipoproteinemi type III. *Tidsskr. Nor. Lægeforen.* 1993; 113: 853-6.
14. Davignon J, Bouthillier D, Nestruck AC, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis: Insight from a study in octogenarians. *Trans. Am. Clin. Climatol. Ass.* 1987; 99: 100-10.
15. van Bockxmeer FM, Mamotte DCS. Apolipoprotein epsilon 4 homozygosity in young men with coronary heart disease. *Lancet* 1992; 340: 879-80.
16. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988; 240: 622-30.
17. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD. Apolipoprotein E: High-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90: 1977-81.
18. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by amplification and cleavage with Hha I, *J. Lipid Res.* 1990; 31: 545-8.

**Presisjon og tillit
kan være forskjellen
på liv og død.**



Seronorm™ 30 år i Norden (1963-1993)!

Tiden går; Seronorm består!

* 30 års erfaring med produksjon og utvikling
av kontrollsera borger for kvalitet.

* Vi ønsker å tilfredsstille dine ønsker som
en uavhengig leverandør av kontroller.

NYHET 1993:
Seronorm™ Hb/Glucose.

Kontakt oss for ytterligere informasjon.

Danmark
Nycomed DAK AS
Tlf. 36 77 00 52

Finland
OY Nycomed AB
Tlf. 90 562 3233

Island
Pharmaco
Tlf. 91 67 86 11

Norge
Nycomed Pharma AS
Tlf. 22 96 36 36

Sverige
Nycomed AB
Tlf. 08 765 29 30

Utvikling/produksjon:



Produksjon/markedsføring:





Orion Diagnostica

QuikRead[®] *CRP*



*It's really easy.
And quick.
And it's quantitative.*

Orion Diagnostica
P.O. Box 83
SF-02101 Espoo
Tel. +358-0-4291

Orion Diagnostica AB
Rådhuset
S-619 00 Trosa
Tel. +46-156-132 60

Orion Diagnostica as
P.O. Box 321
N-1371 Asker
Tel. +47-66904675

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 arrangeman- det av de nordiska kongresserna i klinisk kemi.

Styrelsen består av från: **Danmark:** Axel Brock, Egil Raabo, Sten Stender; **Finland:** Ulla-Maj Björnses, Gunnel Sievers, Lasse Viinikka; **Island:** Leifur Franzson, Veigar Gudmundsson; **Norge:** Tor-Arne Hagve, Sverre Landaas, Inge Romslo; **Sverige:** Peter Nilsson-Ehle (ordförande), Arne Hamfelt, Carl-Henric de Verdier.

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 1993 av: för **hälsovårdsmyndigheterna:** Erik Magid (DK), Leena Palotie (SF), Sverre Landaas (N, vice ordförande), Kurt Roos (S); för **laboratoriemedicinen:** Ebba Nexø (DK), Raimo Tenhunen (SF), Veigar Gudmundsson (IS), Inge Romslo (N), Carl-Henric de Verdier (S); för **sjukvårdshuvudmännen:** Torben Stentoft (DK), Arvo Relander (SF), Per Roland (N), Thorsten Thor (S, Ordförande).

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

TILL MANUSKRIFTFÖRFATTARE

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.

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.

