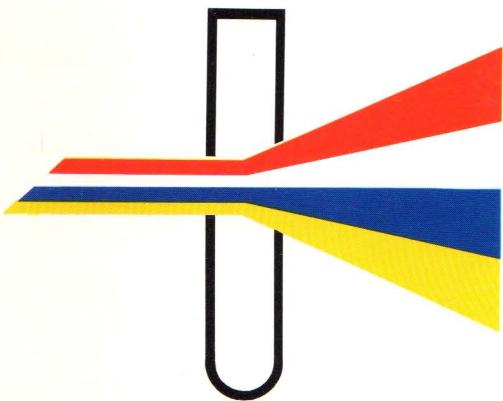


Klinisk Kemi i Norden

Tidskrift för Nordisk Förening för Klinisk Kemi



Nr 2, vol. 7
juni
1995

INNEHÅLL

- 39 Nordkem er død - leve Nordlab?
41 NFKK:s styrelsemöte 950510
43 Klinisk biokjemi – eller Klinisk laboratoriemedisin?
47 Synthetic peptides in antibody production and standardization of clinical assays
53 Kemoterapiresistent förhöjning av α -fetoproteinkoncentrationen i serum efter operation för testikelcancer
58 XXV Nordiske kongres i klinisk kemi Torshavn 23.06.96-27.06.96
59 Siteringer og tidsskrift-impakt som kvalitetsmål for klinisk forskning
64 Drug effects in clinical chemistry 1995
65 Nordiske doktorgrader
68 The Astrup prize 1996
69 Produknyt

Redaktionskommitté för KLINISK KEMI I NORDEN

Huvudredaktör: Kristoffer Hellsing, adress nedan.

Manuskript sändes till huvudredaktör eller det egna landets redaktör.

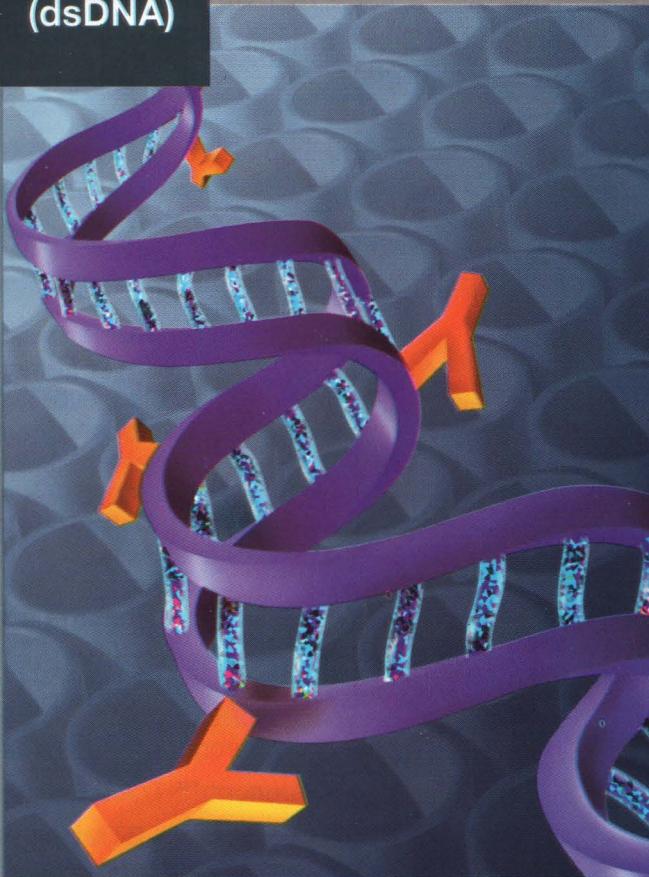
NFKK	Docent Peter Nilsson-Ehle Klin kem inst, Lasarettet 221 85 Lund Sverige Telefon: Int. +46 46 17 34 52, 46 17 34 49 Telefax: Int. +46 46 13 00 64	Island	Cand. Pharm. Leifur Franzson Dept of Clinical Chemistry Borgarspítalinn Fossvogi IS-108 Reykjavík Island Telefon: Int. +354 5 69 66 00 Telefax: Int. +354 5 69 65 78
Danmark	Overlæge Palle Wang Klinisk-kemisk afdeling Odense Sygehus DK-5000 Odense C Danmark Telefon: Int. + 45 65 41 28 39 Telefax: Int. + 45 65 41 19 11	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
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	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

Omslaget: Parti fra Torshavn Havn

New ELISA kit
for quanti-
tation of IgG
antibodies to
double-
stranded DNA
(dsDNA)

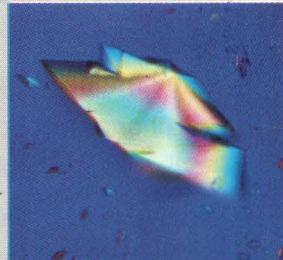


DAKO



- Particularly developed for detection of high-avidity antibodies characteristic of systemic lupus erythematosus (SLE) patients
- Calibrated against the WHO dsDNA antibody standard
- Excellent clinical performance data
- Well-suited for routine laboratories

DAKO has a broad range of antibodies and ELISA kits for clinical chemistry laboratories. New in our diabetes panel are markers of β -cell function - Insulin and C-Peptide.



Anti-dsDNA ELISA Kit

An important test in the diagnosis of SLE

Please contact your nearest regional office for the name of your local distributor:

Head Office: DAKO A/S, Produktionsvej 42, 2600 Glostrup, Denmark, Tel. +45 44 92 00 44, Fax +45 42 84 18 22.
Regional Offices: DAKO S.A., France, Tel. (1) 30 50 00 50. DAKO Diagnostika GmbH, Germany, Tel. 040/636947-0. DAKO S.p.A., Italy, Tel. (02) 5060211. DAKO Japan Co., Ltd, Tel. 075 211 3655. DAKOPATTS AB, Sweden, Tel. 08 99 60 00. DAKO Diagnostics AG, Switzerland, Tel. 042-32 11 66. DAKO Ltd., United Kingdom, Tel. 01494 452016. DAKO Corporation, USA, Tel. 805 566 6655.

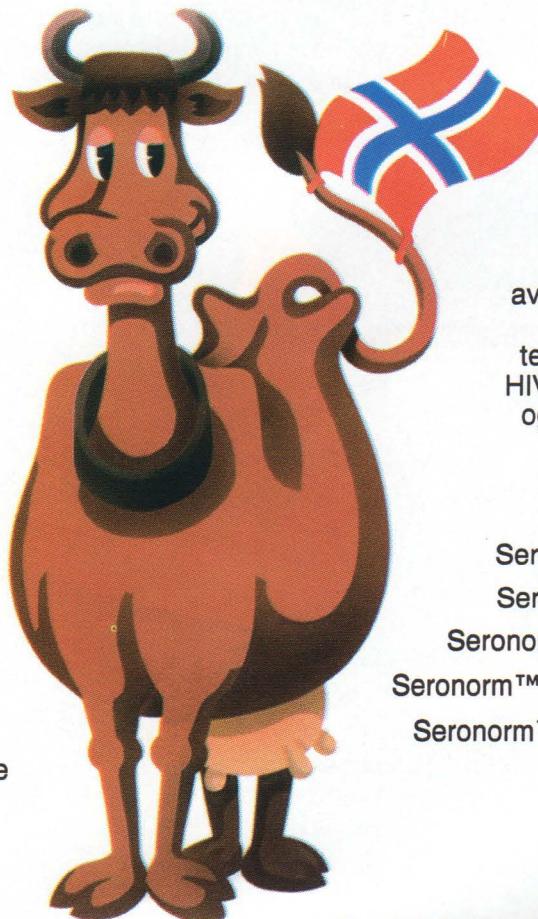
Uncompromising reliability in diagnostics

Hvor kommer kontrollene fra?

Du vil selvfølgelig kun bruke materialer, du kjenner opprinnelsen til!

Kontrollsera fra NYCOMED er fremstilt av skandinaviske materialer:

Animalske sera
er fremstilt av blod fra norske slaktedyr fri for BSE-virus.



Humane sera
er fremstilt av blod, hvor hver blodporsjon er testet for HbSAg, HIV I Ab, HIV II Ab og Hepatitt C Ab.

Animalske sera:
Seronorm™
Pathonorm™ High
Pathonorm™ Low
Seronorm™ Lipid
Seronorm™ Pharmaca
Seronorm™ Hb/Glucose
Autonorm™

Humane sera:
Seronorm™ Human
Seronorm™ Protein
Seronorm™ Lipoprotein
Seronorm™ Trace Elements
Seronorm™ Bilirubin Paed

Utvikling/produksjon:



Produksjon/markedsføring:



Kontakt oss for ytterligere informasjon.

Danmark
Nycomed DAK A/S
Tlf. 36 77 00 52

Finland
OY Nycomed AB
Tlf. 90 562 3233

Island
Pharmaco
Tlf. 56 58 111

Norge
Nycomed Pharma AS
Tlf. 22 96 36 36

Sverige
Nycomed AB
Tlf. 08 73 12 800

Klinisk Kemi i Norden

Nummer 2, volym 7 1995

REDAKTIONELLT

Så håller du nästa nummer i din hand med en – som jag hoppas – angenäm blandning av artiklar. Här finns alla aspekter belysta: debatt, diskussion, föreningsmeddelande, kemi, klinik, metodologi, publicering.

Samtidigt som du får detta nummer kommer också ett supplement innehållande en del av Carl-Bertil Laurells testamente. Här har han samlat många års erfarenheter gällande analyserande och bedömning av plasmaproteiner. Supplementet har

vi låtit trycka upp i en stor upplaga. Det kommer att finnas drygt 2 000 exemplar kvar efter den primära distributionen. Hör av er om ni vill få ett antal till någon kurs ni arrangerar eller om ni vill placera ut på ert laboratorium.

Nästa nummer är oktober-numret. Vi vill gärna ha ditt manuskript till 1 september för att det säkert skall kunna komma med. Skicka till mig eller till någon av de nationella redaktörerna. Med varma sommarhälsningar!

Kristoffer Hellsing

Debatt

Ansvarig: Kristoffer Hellsing, Uppsala, fax +46 18 54 96 23

Nordkem er død – leve Nordlab?

Sverre Landaas, Klinisk kjemisk avd, Ullevål sykehus, Oslo.

Nordkem opphørte som kjent å eksistere fra 1.1.95. Tross iherdige forsøk fra styret side, lyktes det ikke å få svenske helsemyndigheter til å omgjøre sin beslutning om å si opp avtalen. Fordi Nordkem i avslutningsfasen ikke ville starte nye prosjekter, men kun bevilget penger til å avslutte dem som allerede var i gang, etterlates et ”dødsbo” på ca. 600.000 FIM. På siste styremøte ble det, etter forslag fra Hans Hallander (svensk mikrobiolog med engasjement i bl.a. SEQLA), besluttet at man skulle utrede mulighetene for å få dannet et nytt ”Nordlab”, der samtlige laboratoriefag og helsemyndighetene fra alle de nordiske land var med. Nordkems ”dødsbo” skulle i så fall være startkapital for det nye Nordlab. Hvis man ikke i løpet av året 1995 lyktes i dette forsøket, ved at samtlige nordiske land bevilget penger til drift av

Nordlab for 1996, ville Nordkems restkapital isteden tilfalle NFKK i form av et fond (etter forslag fra undertegnede). Statuttene i dette fondet ville sikre at pengene ble brukt til prosjekter som var i samsvar med Nordkems mål.

Sykehusdirektør Arvo Relander (mangeårig styremedlem av Nordkem) fikk oppdraget med å utrede mulighetene for et Nordlab, og han har i løpet av våren hatt møter med laboratoriespesialister og representanter for helsemyndighetene i de nordiske hovedsteder. Reaksjonene fra helsemyndighetene har vært noe avventende, forholdsvis negative fra norsk side, og det er så langt ikke gitt noen forpliktende signaler om man vil støtte et Nordlab. Saken vil i løpet av høsten bli lagt frem for de nordiske lands helsemyndigheter i form av et forslag. Man kan undres hvis Sverige, som holdt fast på opp-

sigelsen av Nordkem-avtalen til tross for tilbud om å åpne organisasjonen også mot andre laboratoriefag, nå plutselig skulle snu og gå inn for å opprette et Nordlab. Men signalene hittil utelukker ikke at dette kan skje.

Hvilken holdning bør så Nordens klinisk-kjemikere ha til forslaget om et Nordlab? Blant de oppgaver et Nordlab skulle beskjefte seg med har vært foreslått standardisering, kvalitetskontroll, støtte til akkreditering, fremskaffelse av referanse-materialer, etablering av referanselaboratorier, kodeverk for elektronisk kommunikasjon, utdannelseopplegg, utprøving av metoder og utstyr, valg av diagnostiske tester ved ulike sykdommer mm. Det er imidlertid enighet om at siktemålet må avgrenses og konkretiseres, kanskje fortrinnsvis i retning av kvalitetssikring, standardisering og utdannelse. Man tenker seg et styre på ca. 20 personer, men det er ikke tatt stilling til hvordan disse skal representere 4-6 laboratoriefag, helsemyndigheter og sykehuseiere fra 5 land.

NFKKs styre diskuterte saken på sitt møte i Oslo den 10. mai. Prosjektet ble oppfattet som interessant, men kanskje ikke særlig realistisk. Hvis det lot seg gjennomføre, kunne det bl.a. ha følgende positive implikasjoner:

1. Man kunne få mer kontakt og samarbeid mellom de ulike laboratoriefag. Det er i dag tendenser i alle de nordiske land, og kanskje særlig i resten av Europa, til at laboratoriefagene sees mer i sammenheng, både organisatorisk og faglig.

2. Man ville i større grad ansvarliggjøre landenes helsemyndigheter når det gjelder viktige området av helsevesenet som burde være deres ansvar, men som i dag ivaretas på frivillig basis av profesjonene.

3. Man kunne oppnå å styrke samarbeidet mellom de nordiske land og dermed også deres innflytelse i europeisk sammenheng.

4. Man kunne få tilført ressurser til oppgaver som er viktige og som det ville falle dyrere å løse for hvert nordisk land alene.

Styret hadde imidlertid vanskelig for å se at forutsetningene for å kunne få et slikt Nordlab til å fungere var til stede i dag. Hvis Nordlab skal bli noe mer enn en ”byråkratisk snakkelubb”, må den

foruten en betydelig avgrensning og konkretisering av siktemålet, ha en organisatorisk forankring i de enkelte land og de enkelte fagmiljøer. Man kunne bl.a. tenke seg følgenee alternative modeller:

1. Hvert land hadde et laboratorieutvalg med en sammensetning som liknet styret i Nordlab, der alle de viktigste labotariefag var representert gjennom sine nasjonale foreninger, sammen med representeranter for helsemyndigheter og sykehuseiere. Utvalget kunne så velge sine nasjonale representeranter til styret i Nordlab. Et samarbeid mellom de nasjonale utvalgene ville likevel kreves for at alle typer laboratoriefag skulle bli representert i Nordlab. Problemene er imidlertid at slike nasjonale utvalg i dag ikke eksisterer, og en del er også skeptiske til om de bør bli etablert.

2. Den nordiske forening for hvert laboratoriefag utpekte representanter til Nordlab. Det ville da kreves et samarbeid mellom de ulike laboratorieforeninger for å sikre at representasjonen fra de enkelte land samlet sett ble riktig. Men problemet er at det nordiske samarbeid for de øvrige laboratoriefag er meget løst eller overhodet ikke eksisterende. Da Nordkem ble dannet for 17 år siden, hadde NFKK eksistert i over 30 år, og personlige kontaktnett og planer for felles prosjekter lå klare til å realiseres. En slik ”flying start” vil ikke foreligge for de andre laboratoriefag i et Nordlab.

Samlet vurdert fant NFKKs styre at planene om et Nordlab er interessante, men at de først kan la seg realisere på en konstruktiv måte etter at et tverrfaglige og tverrnordiske nettverk er etablert. Dette er ikke gjort over natten, og koblingen med Nordkems ”dødsbo” ansees derfor som lite relevant. Når man vet at Nordkems årlige budsjett var på ca. 1,6 mill. FIM, og at dette bare gjalt klinisk kjemi, vil en startkapital på 0,6 mill være forholdsvis uvesentlig, når alle laboratoriefags behov skal ivaretas over flere år. Det må være langt viktigere å ta seg tid til å legge forutsetningen til rette slik at et eventuelt Nordlab får et innhold og en struktur som gjør den til et viktig og levedyktig tilskudd for nordisk laboratoriemedisin.

Jeg håper denne saken vil bli diskutert i de klinisk-kjemiske miljøer i tiden som kommer, gjerne også i form av innlegg i medlemsbladets spalter.

NFKKs styrelsemöte 950510

NFKKs styrelse hade ett möte på Soria Moria Konferenssenter i Oslo den 10. maj. En stor del av mötet ägnades åt diskussion om Nordkems nedläggning och pågående försök att etablera en ny laboratoriemedicinsk organisation – "Nordlab". Vid sitt sista styrelsemöte i Köbenhavn 941122 fattade Nordkems styrelse följande beslut om användningen av Nordkems överskottsmedel efter avslutning av Nordkems verksamhet 941231: "Arvo Relander uppdrogs att kartlägga förutsättningarna för bildning av en kommitté för nordiskt samarbete

inom laboratoriemedicinen ("Nordlab")... Därest ovanstående icke går att genomföra, överföres Nordkems resterande medel... till Nordisk Förening för Klinisk Kemi". En plan för "Nordlab" ska under 1995 utarbetas och förankras hos de nordiska hälsovårdsmyndigheterna före årets slut. NFKKs styrelse diskuterade "Nordlabs" tänkbara uppgifter, ansvar, organisation, status och ekonomi. Styrelsen var enig om att en sammordnad laboratoriemedicinsk organisation kan vara värdefull inom området kvalitetskontroll, standardisering och an-



NFKK:s styrelse vid sitt möte i Oslo 10 maj 1995

Främre raden från vänster: Elvar Theodorsson, Gunnar Skude, Erkki Seppälä, Ísleifur ólafsson, Gunnel Sievers, Sverre Landaa, Ebba Nexø. Bakre raden från vänster: Leifur Franzson, Tor-Arne Hagve, Arne Lundblad, Peter Nilsson-Ehle och Axel Brock.

vändning av laboratorietester. Däremot anser styrelsen att förutsättningarna för att etablera en sådan organisation saknas för närvarande. NFKKs styrelses förslag om användning av Nordkems överskottsmedel kvarstår, d.v.s. inrättning av forskningsfond i NFKKs regi som ska prioritera forskningsprojekt inom Nordkems inriktnings. Det är viktigt att de nationella föreningarna diskuterar och uttrycker sin åsikt om etablering av en samnordisk laboratoriemedicinsk organisation och om användningen av Nordkems överskottsmedel.

Internationella aktiviteter och NFKKs roll som samrådsorgan för de nationella föreningarna i umgången med internationella föreningar diskuterades. Styrelsen ansåg det viktigt att de internationella kontaktpersonerna som de nordiska föreningarna har samverkar och föreslog att Johan Waldenström ges i uppdrag att organisera nordiskt samråd.

Det vetenskapliga och ekonomiska utfallet av NFKKs kongress i Stockholm diskuterades. NFKKs

styrelse tackar organisationskommittén för ett väl-organiserat möte.

Elvar Theodorsson informerade styrelsen om utbildningskommitténs arbete. Kommittén har lagt ett program för nordiskt samarbete inom specialistutbildningen (se KKN Nr. 1, 1995 sid. 5). Den första samnordiska kursen "Kvalitetssäkring, statistik och informationsteknik i laboratoriemedicin" kommer att hållas i Linköping 24–29 september. Tidsplan för nästa års samnordiska kurser ska vara klar före sommaren. Nästa steg i utbildningskommitténs arbete kommer att bli samnordiska forskarutbildningskurser. Även fortutbildning och efterutbildning diskuterades.

Andra programpunkter på styrelsemötet var information om SJCLI och KKN samt kommande val av NFKKs ordförande.

Isleifur Olafsson, sekreterare

Peter Nilsson-EHle, ordförande

Klinisk biokjemi – eller Klinisk laboratoriemedisin?

MIKAEL FARSTAD

Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland sykehus, N-5021 Bergen

Fremveksten av klinisk biokjemi som spesialitet

Laboratorievirksomhet var en del av den kliniske virksomhet i Norge frem til ca. 1940. Da ble det biokjemiske innslaget så dominerende at klinikerne ikke klarte å holde en tilstrekkelig oversikt ved siden av sin kliniske virksomhet.

Etter hvert ble selvstendige laboratorier etablert, og behovet for en spesialitet som tok vare på den oppsamlede kunnskap om "klinisk biokjemi" eller "medisinsk og fysiologisk kjemi". "Medisinsk biokjemi og fysiologi" ble godkjent som spesialitet i 1946.

Det var økningen i kunnskapsomfanget som var det viktigste grunnlaget for spesialiteten "medisinsk biokjemi og fysiologi". Og det var økningen i kunnskapsomfanget som til slutt "sprengte" den gamle rammen om en felles spesialitet, slik at "klinisk kjemi" ble godkjent som egen spesialitet i 1965. I 1994 vedtok Norsk forbund for klinisk kjemi og klinisk fysiologi å anbefale Legeforeningen å endre spesialitetens navn til "klinisk biokjemi".

"Klinisk fysiologi" som spesialitet er nå nedlagt i Norge, ikke fordi kunnskapsomfanget er blitt mindre, med fordi kunnskapsmassen ble så innvevet i en rekke medisinske spesialiteter, kardiologi, nefrologi, lungemedisin etc. at rammen om spesialiteten ble umulig å opprettholde.

I Norge er "nuklearmedisin" et område som trekker i en egen retning, og ønsker å bli egen spesialitet eller subspesialitet. Men tilhørigheten til en av de nåværende spesialiteter klinisk biokjemi eller radiologi er ikke avklart.

Denne utvikling demonstrerer bare at opprettelse av spesialiteter er en hensiktsmessig måte å samle og vedlikeholde eller videreutvikle medisinske kunnskapsområder. Vesentlige forandringer i disse kunnskapsområdene vil fullstendig kunne endre, skape eller nedlegge spesialiteter.

Forandringer

I løpet av de siste 30 år er det skjedd en nærmest fullstendig forandring av laboratorieoverlegenenes arbeidsområder. I 1965-70 var de både "biingeniører" og "reparatører", de etablerte selv nye metoder, reparerte instrumenter og hadde den personlige styring med kvalitetskontroll. I denne perioden ble både interessen for, og virksomheten sterkt knyttet til arbeidet med kvalitetskontroll. Systemet med den nåværende kvalitetskontroll/kvalitetssikring er i hovedsak basert på samme prinsippet, men betydelig utvidet og forandret siden den tid, både i omfang og bredde.

Så kom en lang periode der laboratorielegene i hovedsak var opptatt av å etablere ulike systemer for automasjon av den rutinemessige laboratorievirksomhet og etablering av styring og overføring av laboratoriedata ved hjelp av EDB. I automasjonsperioden spurte en kvinnelig australsk klinisk kjemiker meg på en kongress i København - "are you automated or not automated".

Sentrallaboratorietanken, slik den ble presentert bl.a. i "Aril-symposiet" for å organisere klinikkjemiske avdelinger, var i 1960 årene en revolusjonerende tanke. Ekspertisen i klinisk biokjemi kunne på denne måten samles i grupper som "akutt-medisin", "enzymologi", "hematologi" o.s.v. Denne utviklingen førte til en form for "subspesialisering", en utvikling som passet best på de store universitetssykehusene.

Industrien overtar

Etter hvert som utviklingen av nye tekniske løsninger i form av nye multi-multi analysatorer gjorde rask og pålitelig produksjonen av analysedata mulig uten særlig medvirkning fra laboratorielegens side, begynte enkelte kliniske kjemikere å føle seg faglig isolerte, særlig på mindre sykehus. Men med de

rimelige og etter hvert pålitelige "minianalysatorer" som så å si kan tas med til sykesengen i primærhelse-tjenesten eller på visittrunder på de kliniske avdelingene, er tiden muligens allerede i ferd med å løpe fra den nåværende form for organisering av klinisk kjemi.

Fra omtrent 1960 begynte store internasjonale industribedrifter å spesialkonstruere analyse-maskiner for å kunne utføre raskt og effektivt klinisk-kjemiske analyser. Navn som Technicon, Hitachi, Coulter, Kodak vekker umiddelbart assosiasjoner med systemer som har påvirket laboratorielegens hverdag. Denne tendensen har øket klar de siste årene.

Den nye tendensen er **"de svarte boksene"** som i stigende antall spres over landene.

De mest avanserte av slike instrumenter er fullstendig lukkede systemer som både er selvjusterende, selvvedlikeholdende og der selv avfallet kastes samtidig med at en ny "driftsenhet" installeres. Perkutan overvåkning av blodgass omsetning er en annen teknologi som indikerer betydelige endringer i laboratorievirksomheten. Strimmelkjemi eller tørrkjemi, tilpasset slike "svarte bokser" vil føre til en helt annen form for laboratoriediagnostikk der "pasientnærhet" blir viktigere enn presisjon og nøyaktighet. Slike, "yet not available", pålitelige pasientnære metoder vil f. eks. kunne forbedre infarktdiagnostikken ved å gi en rimelig sikker diagnose etter få timer i sykehuset, slik det nylig ble uttrykt i en lederartikkel i Clinical Chemistry. Etter hvert som den diagnostiske pålitelighet av slike instrumenter øker, og legene - både allmennpraktikere og sykehusleger - blir vante med raske "pasientnære" svar, vil denne tendens temmelig sikkert øke. Dette vil i seg selv føre til at laboratorielegens hverdag blir forandret. Istedet for å stå ansvarlig for svaret, at det er "riktig" og at det kommer frem til "rett tid" vil laboratoielegens oppgave bli å vurdere mulighetene for en medisinsk meningsfull bruk av slike undersøkelsesmetoder. Det blir i så fall lite igjen av den tradisjonelle analytiske virksomheten.

I denne forbindelse er det er kanskje symptomatisk at et av hovedemnene ved det norske etterutdanningskurset i klinisk kjemi i 1995 er **"Mot total automatisering - preanalytisk/analytisk/postanalytisk - visjoner og virkelighet"**.

Medarbeiderutdanning og kunnskapsoverføring

Fra en forsiktig kursvirksomhet rundt 1950 er den nåværende bioingeniørutdanning i Norge en 3-årig høgskoleutdanning med egen autorisasjon. Denne utdanningen har overført en stor mengde kunnskap om "analytisk klinisk kjemi" til denne gruppen. Et viktig eksempel er at bioingeniørene nå for en stor del administrerer kvalitetskontrollen (og i fremtiden kvalitetssikringen?). Laboratorielegene har på denne måten frigjort seg fra arbeid som ikke lenger kanskje synes utfordrende nok, men de har samtidig "gitt fra seg" deler av fagområdet. Overføring av kunnskap fører gjerne til overføring av ansvar, og kanskje myndighet? Lovgivningen er i ferd med å gi bioingeniørene et "selvstendig ansvar", slik at en form for løsrivelse fra den kliniske biokjemi som medisinsk spesialitet er en mulighet man sannsynligvis må ta stilling til i fremtiden. At dette i det lange løp vil "fremmedgjøre" laboratorielegen i et system som langt på vei har en virksomhetsinnretning mot ren analysering, synes nærliggende. Også slike tendenser vil føre laboratorielegen inn i en økende grad av vektlegging på *relevansen* i det analytiske arbeidet med en medisinsk vurdering av nytte/kostnad av den totale virksomheten. Det betyr at laboratorielegen må søke til "kildene", dvs. den medisinske forskning, for å kunne sette resultatene inn i en klinisk sammenheng.

Anbudsordninger for analysevirksomhet og andre ukjente muligheter vil kunne svekke den nåværende stilling for klinisk biokjemi, bla. fordi andre kan starte og drive rene "analyselaboratorier".

Er analyseringen i rutinevirksomheten det mest utfordrende ?

Klinisk biokjemi har vært en sterkt forskningsorientert spesialitet. Av de ca. 100 medlemmer av NFKK har over halvparten en medisinsk doktorgrad, halvparten er ansatt som overlege ved region- eller universitetssykehus, og hver fjerde medlem er ansatt (eller har vært ansatt) i professorater eller amanuensisstillinger! Dette forteller at de kliniske kjemikere finner seg vel tilrette i den vitenskapsnære sfære ved universitetskliniklene, og at forskning og utvikling er to hovedinteresseområder for spesialiteten.

Denne tendens vil sannsynligvis forsterkes i fremtiden, bl.a. fordi den medisinske forskning er

så aktiv og fører til stadig nye diagnostiske og kontrollmuligheter for medikamentell og annen behandling som f.eks. nye cytostatika. Etter hvert som nye områder utvikles, kanskje i særlig grad molekylärmedisinske undersøkelser, vil forskning og utvikling av praktiske undersøkelsesmetoder egnet for pasientutredninger få en "ny" dimensjon. Dersom genterapi og andre behandlingsformer som i dag synes "science fiction"-pregede blir alminneliggjort, vil det øke behovet for molekylärmedisinsk kompetanse i fremtiden.

Hva med andre laboratoriemedisinske spesialiteter ?

Mens rekrutteringen til klinisk kjemi har vært tilfredsstillende ved regionssykehusene i Norge, har rekruttering til fylkenes sentralsykehus vært varierende. Andre spesialiteter som immunhematologi og mikrobiologi har hatt tildels større rekrutteringsproblemer. Det er derfor grunn til å spørre om rekrutteringsproblemer vil føre til behov for et større felleskap mellom laboratoriespesialitetene ?

I 1972 slo Lorentz Eldjarn til lyd for en felles laboratoriemedisinsk spesialitet med en felles "grunnutdanning" og med "grensespesialisering" i en av de eksisterende spesialitetene. Senere er også klinisk farmakologi blitt egen spesialitet. Tanken ble igjen tatt opp i Generalplanen for klinisk kjemi i 1980. Begge ganger strandet forsøkene pga. motvilje blant immunhematologene.

Freitiden - er det behov for et paradigmeskifte?

Allerede i 1975 uttrykte Poul Astrup bekymring for at "The departments to a certain degree more and more seem to resemble "supermarkets"". Hans forslag var at de kliniske kjemikere skulle "think of them selves as belonging primarily to the biological/medical sphere". Klinisk kjemi har således tildels tenkt i slike baner i mer enn 20 år uten at det har skjedd dramatiske forandringer med fagområdet. Det er vel sannsynlig at også andre laboratoriespesialiteter kan oppleve at en nyorientering trenger seg frem fordi den analytiske virksomheten endrer karakter.

Det synes åpenbart at spesialiteten står foran viktige veivalg. Sentrallaboratoriene tid kan være forbi i løpet av et decennium. Enkle, pasientnære

analyseinstrumenter kan gjøre den nåværende organisasjon med centraliserte prøvemottak og analyseering av store datamengder overflødig. Nye personellgrupper banker på døren og vil kreve "sin del" av kaken. Lignende utviklingstendenser kan skje i nærliggende spesialiteter som mikrobiologi og immunologi, klinisk farmakologi og delvis i blodbankvirksomheten. I patologi vil en slik eventuell utvikling ligge lenger fremme i tid, men langt på vei kan nok celleseparasjons- og veskestrom-cytometriske teknikker erstatte mye av det mikroskopiske arbeid dagens patologer utfører.

Laboratoriespesialitetene må selvfølgelig hver for seg vurdere sin egen fremtid.

For klinisk biokjemi synes flere hovedretninger å foreligge:

- spesialiteten kan "ofre" rutinevirksomheten til faggrupper som nettopp søker en varig fremtid i rent analytisk virksomhet, og bruke sin tid og sine krefter på det nærmere samarbeid med primærhelsetjenesten og kliniske avdelinger med tolking, veiledning og "cost/benefit" analyser.

- spesialiteten kan i større grad konsentrasjon om regions- og universitetsklinikks funksjonene og bruke ressursene i forskning og utvikling, undervisning i medisinsk grunnutdanning og i videre- og etterutdanning, og forskerutdanning

- spesialiteten kan inngå som en grensespesialitet i en større laboratoriemedisinsk spesialitet sammen med f. eks. mikrobiologi, immunologi/hematologi, klinisk farmakologi, biokjemisk endokrinologi, klinisk molekylärmedisin, medisinsk genetikk

- spesialiteten kan inngå som grensesesialitet i en klinisk spesialitet ved å lage nye konstellasjoner f. eks. med intensivmedisin, indremedisin eller andre

- spesialiteten kan mer eller mindre fullstendig gå over i molekylärmedisin og genetisk diagnostikk

- spesialiteten kan fortsette uendret med hovedbase i sentrallaboratorietenkningen, uten å foreta noen dyptgripende analyse av fremtidsmulighetene.

Paradigmeskifte - hvordan ?

Med de ulike aspektene som synes å foreligge, er det en reell mulighet for at klinisk biokjemi som "frittstående" spesialitet kan forsvinne, ihvert fall på sentralsykehusnivå. Den samme skjebne kan selvfølgelig de andre "små" laboratoriespesialitetene få.

Det viktigste er å sikre rekruttering. Vil hver enkelt av de nåværende laboratoriespesialiteter være attraktive nok for unge leger som orienterer seg i valg av spesialitet?

Med den utvikling som kan anes i retning av automasjon og overføring av oppgaver til andre yrkeskategorier, ny instrumentteknologi o.a., er det en reell fare for at bredden i de enkelte av disse spesialitetene kan oppleves som alt for snever.

Etter min vurdering er det i realiteten to viktige valgmuligheter for en fremtidig utvikling av klinisk biokjemi

- *enten* en konsentrert ved region/universitetssykehusene med hovedvekt på forskning og utvikling og undervisning på grunn-, videre-, etter- og forskernivå

- *eller* utvikling av en "flerdimensjonal", bred laboratoriespesialitet

En forsknings- og undervisningsbasert utvikling krever for så vidt ingen "ny" organisering. Endringene vil komme mer eller mindre av seg selv ved naturlig avgang av overleger, og ved nyrekruttering.

Etablering av en laboratoriemedisinsk spesialitet burde være relativt enkel. Som foreslått av Eldjarn kan utdanningskandidatene i de nåværende utdanningsstillinger rottere f. eks. i 2 eller 3 år, og så

bygge på med en grensespesialitet i 3 eller 2 år. Omlegging av de strukturerte utdanningsprogrammene synes unødvendig fordi mye allerede er felles fagstoff, og mer felles vil det bli. F. eks. må man hensyn til at antibiotika sannsynligvis vil bli kvantifisert ved hjelp av "farmakologiske" metoder, at forskjellene mellom proteinkjemi i klinisk kjemi og immunologi for lengst er utvist, at blodtyping utføres med metoder som nærmer seg identitet med klinisk-biokjemisk-hematologiske metoder, at transfusjonsaktivitet i stigende grad blir avhengig av biokjemiske kunnskaper om blodplatemetabolisme, o.s.v., o.s.v.

Klinisk biokjemi og biokjemisk endokrinologi har lenge vært i mer eller mindre frivillig samliv, og klinisk farmakologi og klinisk biokjemi er både metodologisk og i klinisk bruk nærbeslektede.

Det burde ikke være tvil om at en utvikling som er forenlig med slike tanker vil kunne utvide fagområdet og forhåpentlig gjøre laboratoriemedisin til et større og attraktivt kunnskapsområde, og langt på vei frigjøre de ulike fagområdene fra en relativ isolasjon og stadig sterkere press fra yrkesgrupper som ønsker, og overveiende sannsynlig vil få, sin "egen plass i solen".

Synthetic Peptides in Antibody Production and Standardization of Clinical Assays

1) I. Kuronen, 1) M. Parviaainen, 2) H. Kokko, 1) K. Savolainen and 1) I. Mononen Departments of
1) Clinical Chemistry and 2) Biochemistry and Biotechnology, University of Kuopio, Finland

Abstract

Purification of native proteins to homogeneity in large quantities is usually laborious and expensive. For the most immunization schemes at least 200 µg of the homogeneous antigen is needed. Even more highly purified protein is needed for standardization of assays. Development of the methods for synthesizing large peptides has offered feasible opportunities to produce highly specific antigens for antibody production and assay standardization. At moderate expenses large amounts (≥ 100 mg) of homogeneous peptides are available from many commercial sources. In this article, we discuss the problems and advances of this technology in construction of immunometric systems for clinical use.

Problems with native antigens

For diagnostic immunometric assay systems, milligrams of highly purified proteins are required for antibody production and assay standardization. In many cases, especially with antigens of human origin, purification of native proteins at required extent is difficult, tedious or even impossible, and the antigen of interest is present in nature in very small amounts. Purified proteins may also be vulnerable to enzymatic degradation leading to their limited usefulness as antigens.

Synthetic peptides as antigens and standard

Synthetic proteins and small peptides to detect the native protein of interest can be used for antibody production and standardization of an assay system. The optimal length of the synthetic protein is dependent on the epitope localization and accessibility of the generated antibodies to the epitope of the native proteins. Therefore, the length and the position of the synthetic antigen in the

native sequence must be carefully designed before the synthesis. According to some authors, the minimum length of a peptide to be used as an immunogen in rabbits and mice is around eight amino acid residues (Stern 1991; Jameson and Wolf 1988; Hopp and Woods 1981). The maximum length of a linear synthetic protein at present is around 100 amino acids. The purity of the commercially available peptide preparations varies usually from 50% to 100% depending on the purification steps required by the customer. In many cases, purification with HPLC using C14 or C18 columns produces almost homogenous peptides.

Antigenicity of the synthetic peptides

Small antigens like haptens and short amino acid sequences elicit weak or no response in animals. The reason for the "missing epitope" is mostly a consequence of lacking T-suppressor cell activity of the antigen in the immune system causing inappropriate antigen presentation to the B-cells. This can be overcome by giving a T-cell stimulus by coupling the peptide to a suitable carrier protein like bovine serum albumin, key hole limpet haemocyanin or ovalbumin. Applicable coupling procedures are available in most of immunochemical handbooks. As a general rule, one should bear in mind that if antibodies against N-terminus are needed, the coupling must be done through the C-terminus of the peptide in order to leave the N-terminus free, and vice versa.

A complex protein folding may result in formation of hidden epitopes that are located inside the three dimensional structure of the protein and cause a sterical hindrance for binding of the antibody to its epitope. This may result in poor cross reactivity of the antibodies raised against the synthetic sequences and the native protein. Therefore, the

more complex the native protein is, the more difficult it is to find a good antigenic site that could be recognized by the antibodies raised against the sequence.

Prediction of good antigenic sites from the amino acid sequence

The physical and biochemical characters featuring an antigenic site along the amino acid sequence (Table 1) are quite well understood (Maksyutov

number and potential location of the alfa- and beta turns, and the probability at the sequence to be recognized as an antigen. Fig 1 shows the outcome of a typical analysis applied to human osteocalcin. The antigenic index in this case is calculated according to the Jameson and Wolf (Jameson and Wolf 1988) algorithm. The analysis indicates the possibly surface-oriented antigenic sites offering feasible sequences for antibody production. The amino acid sequence in this case was obtained from

Table 1: Evaluation of the methods available to predict antigenicity

Method	Advantages	Shortcomings
Hydropathicity	uses sequence	not a determinant of antigenicity
Surface topography	well correlated	need three dimensional protein structure
Secondary structure	uses sequence	not reliable
Mobility	well correlated	need three dimensional protein structure
Antigenicity	uses sequence	poorly correlated
Combined protocols	improvement over individual methods	
Amphipaticity	useful for T-cell antigens	limited use

and Zagrebelnya 1993; Stern 1991; Wolf and Modrow 1988; Westhof et al 1988; Hop and Woods 1981). The orientation of the amino acid chain to the internal (hydrophobicity) or external (hydrophilicity) parts of the mature protein can be approximated by the means of hydrophobicity index. The more hydrophilic the sequence, the more probably it is oriented towards the external part of the protein. On the contrary, the hydrophobic sequences are probably found from the internal parts of the protein. Using these characteristics combined to the experimental data on good antigenic sites, algorithms predicting antigenic sites from amino acid sequence have been constructed. Table 2 summarizes the currently available computer programs, which can be used in calculation of antigenic indexes and the physical parameters. The computer analysis usually plots the probability of the orientation of a given amino acid sequence to internal or external parts of the native protein, the

the Swiss-Prot data service bank and the program was run in the Unix computing system of Ministry of Education, Finland.

Table 2. Programmes available for predicting antigenic sites

author	name	language
Hopp and Woods	Hydro	HP-Basic
Hopp	Hydro4	HP-Basic
Jameson and Wolf	Protcalc	VAX/Fortran
Kyte and Doolite	SOAP	C
Karplus and Schulz	Flexplot	Fortran
Maksyutov and	ADEPT	
Zagrebelnaya		

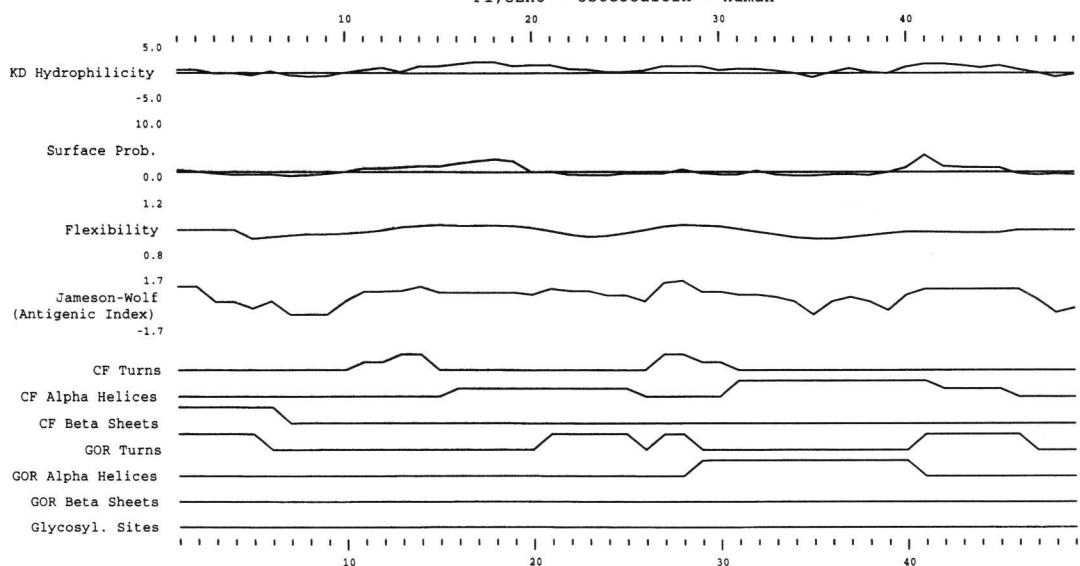


Fig 1. Plot structure of human osteocalcin 1-49 sequence featuring the protein conformation, flexibility of the amino acid chain, surface orientation and antigenicity according to Jameson and Wolf algorithm (Jameson and Wolf 1988). As indicated by the probability index, the N- and Cterminus of the protein are likely to be recognized as good epitopes (high antigenic index). Also, the hydrophilicity and surface probability seem to correlate well with one another characterizing attainability of the epitope in the native antigen. The values of the parameters in the plots are arbitrary units. The greater the value, the more probably the indicated sequence is recognized as antigenic and oriented towards surface.

About reliability of the prediction

As mentioned earlier, linear small polypeptides offer the easiest model for the antigenic predictions; the three dimensional structure of larger proteins tends to form sterical hindrance for the binding of antibodies to the epitopes. Consequently, the antibodies raised against randomly designed linear amino acid sequences prefer to recognize unfolded protein structures under denatured conditions. In our experiments, we have produced antipeptide monoclonal and polyclonal antibodies against a large variety of computer-designed synthetic protein antigens. In the case of small polypeptides like osteocalcin and parathyroid hormone, almost all of the antibodies produced reacted against their native antigen. The affinity of the antibodies in these cases was so high that they could be used for development of sensitive ELISA for detection of these proteins (Kuronen et al 1994; Parviainen et al 1994; Kuronen et al 1993). In the case of larger complex proteins like human glycosylasparaginase, only one out of the four predicted antigenic sequence produced

antibodies reactive against the native protein, but all of them reacted against the denatured antigen (unpublished data).

According to the increasing number of publications, carefully designed antigenic sequences may produce reactive antibodies against native proteins, and the number of immunometric assays in diagnostic use utilizing antibodies against synthetic peptides is rapidly increasing (Kuronen et al 1993; Parviainen et al 1994; Galen et al 1987; Simmen et al 1992; Hosoda et al 1992).

Synthetic proteins as standards

The complexity in generation of immunometric methods for protein antigens is related also to assay standardization. Ideally, a standard should fulfill such requirements as homogeneity, stability and it should be available in fairly large amounts. These requirements are not easily fulfilled, since purification of proteins from biological sources normally results in quantities of the order of micrograms rather than milligrams. Depending on

the assay format, the standard should cover at least the sequence for the epitope used for immunization. It is also possible to produce synthetically the whole sequence of the protein (up to 100 amino acids). In any case, the synthetic proteins do not necessarily have exactly the same folding, configuration or posttranslational modifications as the native proteins causing differences in the affinity of antibodies between native and synthetic proteins. For this reason, the analytical level must be corrected with the aid of the native protein or an assay system using the native protein as a standard. Benefits of synthetic proteins include that they are commercially available at reasonable cost in large amounts and highly purified forms.

ELISA for intact osteocalcin as a model for the use of synthetic peptides in antibody production and assay standardization

We used the novel technology described above for production of antibodies for an immunometric assay of intact human osteocalcin (Parviaainen et al 1994; Kuronen et al 1993). The epitope analysis of the protein sequence of osteocalcin produced a blot shown in Fig 1. Human osteocalcin is composed of 49 amino acids, and it contains several potential antigenic determinants (the Jameson and Wolf index is high), which are surface-oriented in the native protein. These sequences are good candidates for successful antibody production. After synthesis of the most promising peptides and coupling them to a carrier protein, the immunization was carried out following the normal scheme in mice and hens. Development of the antibody titer in the immunized animals was followed by an antigen-coupled enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). As expected, the antibody titer (the highest dilution giving a positive reaction in ELISA) in mice was higher than 1 to 12000 and in hens 1 to 10000. For assay system, we established mouse hybridomas producing antibodies against the osteocalcin sequences using routine techniques for hybridoma production. We purified polyclonal antibodies recognizing osteocalcin from hen egg yolks with the method reported by Akita and Nakai (1992). The hybridoma medium and hen IgY preparations were further purified with antigen-coupled Sepharose CL 4B. At this stage, we evaluated the monoclonal and polyclonal antibody preparations for their suitability for the two-site ELISA format. The best

combination of antibodies gave the standard profile shown in Fig 2 with synthetic osteocalcin as a

A405

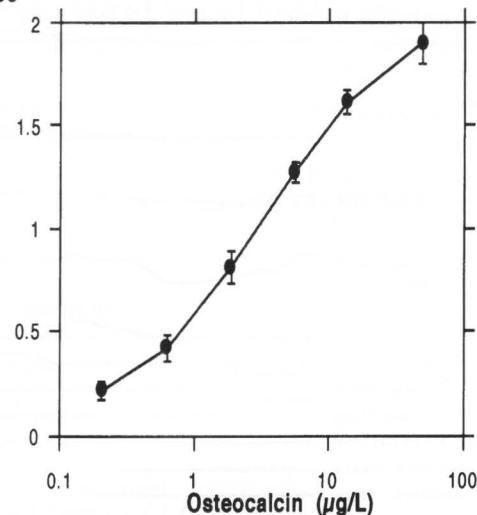


Fig 2. Typical standard profile of the two-site ELISA assay for intact osteocalcin in human serum. Each point is a mean of three analyses.

standard. The tracer was arranged by coupling the detection antibody to horse raddish peroxidase (HRP) via its carbohydrate moieties. This con-

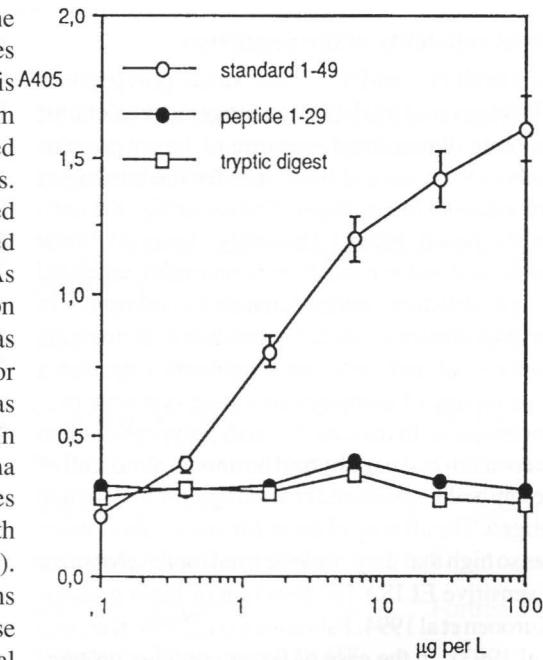


Fig 3. Effect of tryptic digestion of osteocalcin protein and a synthetic sequence 1-29 on assay results. Each point is a mean of three determinations.

figuration produced an assay, which could be used for measurement of osteocalcin content in serum within 5 hours. According to our strategy, this assay was supposed to give a positive result only against intact or almost intact osteocalcin. This approach was tested with synthetic osteocalcin peptide 1-29 and tryptic digestion fragments of the intact osteocalcin and no positive reaction was detected with any of those as shown in Fig 3. Another indication for the reactivity of the assay only against intact osteocalcin was

the rapid reduction of the assay results after a short storage of the serum samples at room temperature (Fig 4). A rapid proteolytic degradation of osteocalcin in serum has been reported also by other authors. Table 3 characterizes the major features of our osteocalcin ELISA compared to some other osteocalcin assays available.

Osteocalcin concentration (μg per L)

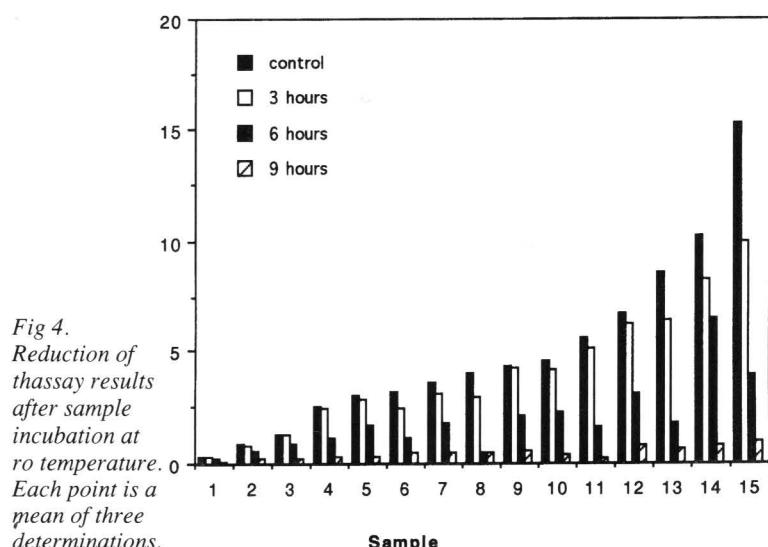


Fig 4.
Reduction of assay results after sample incubation at room temperature.
Each point is a mean of three determinations.

measurements are based on polyclonal or monoclonal antibodies detecting also proteolytic fragments of osteocalcin circulating in blood. The two-site technique for an intact protein has been established to overcome these problems. As demonstrated by us and the other authors, the results obtained with the methods detecting only

Table 3. Characterization of some osteocalcin assays

method	principle	assay volume μl	linearity μg per L	detection limit μg per L	procedure duration hours	normal range μg per L
1	RIA	50	1.0-60.0	0.6	25	2.0-12.0
2	RIA	50	0.3-40.0	0.2	25	1.0-10.0
3	RIA	50	0.65-21.0	0.2	25	1.8-6.6
4	ELISA	100	0.40-40.0	0.2	4	1.0-10.5
1)	Osteocalcin RIA, Diagnostic System Laboratories Inc.					
2)	Oscatest Osteocalcin RIA, Henning Berlin GmbH					
3)	Osteocalcin RIA, Incstar Corporation					
4)	Osteocalcin ELISA, Eritelab Ltd					

Variation of the results on the osteocalcin concentration in serum between different methods clearly exists. This variation may be explained by differences in sample materials, antibody recognition in the different assay systems and heterogeneity of the circulating protein (Deftos et al 1992). Many of the methods used for osteocalcin

intact protein differ considerably from those reacting also against circulating fragments (Deftos et al 1992; Hosoda et al 1992; Tracey et al 1990).

References

Akita E.M. and Nakai S. Immunoglobulins from egg yolk: Isolation and purification. J Food Sci, 1992, 13:

Devereux, Haeberli and Smithies. A comparative set of sequence analysis programs for the VAX. Nucleic Acids Research, 1984, 12; 387-395.

Deftos L. J., Wolfert R. L., Hill G. S. and Burton D.W.(1992) Two-site assays of Gla protein (osteocalcin) demonstrate immunochemical heterogeneity of the intact molecule. Clin Chem, 38; 2318-2321.

Galen F. X., Evin G., Carelli C., Bouhnic J., Michel J. B., Ferhenz J. A., D. Le N'Gyuen., Seyer R., Carlson W. D. and Haber E. Production and characterization of human renin antibodies prepared with synthetic immunogens. J Hypertens Suppl, 1987, 5:11-4.

Hopp T. P. and Woods K. R. Prediction of protein antigenic determinants from amino acid sequences. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1981, 78; 3824-3828.

Hosoda K., Egushi H., Nakamoto T., Kubota T., Honda H., Jindai S., Hasegawa R., Kiyoki M., Ymaji T and Shiraki M. Sandwich immunoassay for intact human osteocalcin. Clin Chem, 1992, 38; 2233-2238.

Jameson B.A. and Wolf H. The antigenic index: a novel algorithm for predicting antigenic determinants. CABIOS, 1988, 4: 181-186.

Kuronen I., Kokko H. and Parviainen M. Two-site enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for intact human parathyroid hormone in human serum. Abstract in XXIV Nordiska Kongressen i Klinisk Kemi, Stockholm 9-12 Augusti 1994.

Kuronen I., Kokko H. and Parviainen M. Production of monoclonal and polyclonal antibodies against human osteocalcin and development of a novel two-site ELISA for intact human osteocalcin. J Immunol Meth, 1993, 163: 23340.

Maksyutov A.Z. and Zagrebelnya E.S. ACCEPT; a computer program for prediction of protein antigenic determinants. Comput Appl Biosci, 1993, 9:291-7.

Parviainen M., Kuronen I., Kokko H., Lakaniemi M., Savolainen K and Mononen I. (1993) Two-site immunoassay for measuring intact human osteocalcin in serum. J Bone and Mineral Res, 1994, 9: 347-53.

Stern P. S. Predicting antigenic sites on protein. Tibtech, 1991, 9: 163-169.

Simmen R.C., Michel F.J., Fliss A.E., Smith L.C. and Fliss M.F. Ontogeny, immunocytochemical localization, and biochemical properties of the pregnancy associated uterine elastase/cathepsin -G protease inhibitor, antileucoproteinase (ALP): monospecific antibodies to a synthetic peptide recognize native ALP. Endocrinol, 1992, 130: 1957-65.

Tracy R. P., Andrianorvio A., Riggs B. L., and Mann K. G. (1990) Comparison of monoclonal and polyclonal antibodybased immunoassays for osteocalcin: A study of sources of variation in assay results. J Bone and Mineral Res, 5: 451 - 461.

Welling G.W., Weijer J.W., van der Zee R. and Welling Wester S. Prediction of sequential antigenic regions in proteins. FEBS Lett, 1985, 188:215-8.

Westhof E., Altschuh D., Moras D., Bloomer A. C., Mondragon A., Klug A. and Van Regenmortel M. H. V. Correlation between segmental mobility and the location of antigenic determinants in proteins. Nature, 1988, 311; 123-126.

Wolf H., Modrow S., Motz M., Jameson B.A., Hermann G. and Fortsch B. An intergral family of amino acid sequence analysis programs. Comput Appl Biosci, 1988, 4: 187-91.

Zegers N.D., Classen E., Neelen C., Mulder E., van Laar J.H., Voorhorst M.M., Berrevoets C.A., Brinkmann A.O., van der Kwast T.H. and Ruizeveld de Winter J.A. Epitope prediction and conformation of the human androgen receptor: generation of monoclonal antibodies for multi-assay performance following synthetic peptide strategy. Biochim Biophys Acta, 1991, 1073: 23-32.

Fallbeskrivning

Ansvarig: Göran Lindstedt, Göteborg, fax +46 31 41 89 94

Kemoterapiresistent förhöjning av α -fetoproteinkoncentrationen i serum efter operation för testikelcancer

ULRIKA STIERNER,¹ GÖRAN LINDSTEDT²

¹Institutionen för särskilda specialiteter (Avdelningen för onkologi) och ²Institutionen för laboratoriemedicin (Avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin), Göteborgs Universitet, Sahlgrenska universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg

Sammanfattning: Det rör sig om en ung man, som på grund av falskt förhöjda analysresultat för α -fetoprotein i serum under mer än 1/2 år misstänktes ha kvarstående tumor efter operation för testikelcancer. Detta ledde till vidgad utredning, bl a ett flertal kliniska och datortomografiska undersökningar. Patienten erhöll enligt reglerna kemoterapi, vilken dock ej hade varit indicerad om analyserna av denna tumormarkör visat korrekta resultat. Fallet ger upphov till en rad viktiga frågor kring laboratoriemedicinsk verksamhet och de kompetenskrav som kan ställas på alla som är involverade

i sådan verksamhet. Ett särskilt ansvar åvilar ledningen för laboratoriet.

Patienten är en 22-årig man som sökte akut sedan scrotum svullnat upp efter ett trauma. Man noterade förstorad scrotum och beslutade om exploration av vänster testikel 10/4 1994. Ett hematomb iakttoptes vid funikeln samt en tumor i testikeln. Testikeln avlägsnades, och patologisk-anatomisk undersökning visade en blandtumör bestående av mycket teratom, embryonal cancer och gulesäckstumör. Tumören var radikalt exciderad. Någon infiltration av tumörceller i blodkärl kunde ej påvisas.

Tabell 1. Laboratorieresultat för en 22-årig man som opererats för testikelcancer (värdet om den tredje kemoterapikuren).

Datum	α -Fetoprotein i serum kIU/L	CG + fri β -peptid i serum IU/L
11/4	289	68
26/4	102	2,1
2/5	74	<2,0
9/5	61	<2,0
16/5	58	<2,0
18/5 ^a	50	<2,0
22/5	50	<2,0
8/6 ^b	39	<2,0
12/6	52	<2,0
22/6	39	<2,0
29/6 ^c	35	<2,0
3/7	39	<2,0
14/7	32	<2,0

^a Inledning av kemoterapikur 1.

^b Inledning av kemoterapikur 2.

^c Inledning av kemoterapikur 3.

α -Fetoprotein i serum (övre referensintervallsgräns 5 kIU/L) bestämdes med ICMA-metod. Korionongadotropin (CG) + fri β -peptid i serum (övre referensintervallsgräns 4 IU/L) bestämdes med ICMA-metod. Operationen, ablatio av vänster testikel, ägde rum 10/4 1994.

Blodprov för tumörmarkörer togs dagen efter operationen. Koncentrationen av α -fetoprotein i serum var förhöjd (Tabell 1), 289 kIU/L, liksom av koriongonadotropin (CG) + fri β -peptid i serum, 68 IU/L; av den senare immunreaktiviteten var huvuddelen intakt CG medan koncentrationen av fri β -peptid endast var måttligt ökad (0,36 IU/L, övre gräns 0,20 IU/L). Två veckor senare hade koncentrationen av CG+fri β -peptid normalisering, medan α -fetoproteinkoncentrationen angavs till 102 kIU/L. I prov taget ytterligare en vecka senare var den angivna α -fetoproteinkoncentrationen fortfarande påtagligt förhöjd, däremot var koncentrationerna av CG+fri β -peptid, neuronspecifikt enolat och laktatdehydrogenas (LD)-isoenzymer normala.

Klinisk undersökning, datortomografi av buk och thorax, samt ultraljudsundersökning av scrotum visade inga tecken till metastasering. Koncentrationen av α -fetoprotein angavs i ytterligare två prover till höga värden. Patienten klassificerades därför som varande i kliniskt stadium I M+ ("markörpositiv", indikerande subklinsk metastasering).

Kemoterapi inleddes ca 5 veckor efter operationen enligt s k BEP-schema med bleomycin, etoposid och cisplatin. Dessa behandlingar ges i form av infusioner inneliggande dag 1-5, samt en poliklinisk infusion dag 16. Nästa kur inleddes dag 22. Prov för analys av tumörmarkörer tages dagarna 1 och 5 i cykeln. Vanligen ges 3-4 kurser. En tumregel är att man ger två kurser sedan tumörmarkörernas koncentrationer normaliseras.

Totalt fick patienten tre kurser. Koncentrationen av α -fetoprotein angavs till 50 kIU/L vid starten av kur 1 (18/5 1994), 39 kIU/L vid starten av kur 2, och 35 kIU/L inför kur 3, dvs ringa om ens någon koncentrationssänkning (halveringstiden är normalt 5-7 dygn [1-3]). Det bedömdes osannolikt att tumörcellerna skulle vara resistenta för behandling vid ett så tidigt skede av sjukdomen, varför behandlingen avbröts efter kur 3. Fortsatta, tät polikliniska kontroller av α -fetoproteinkoncentrationen planerades.

På remisserna till laboratoriet förklarades vid ett flertal tillfällen de diagnostiska problem man stod inför, dels två remisser inför den första cytostatikakuren, dels vid tio tillfällen 27 juli - 7 december. Värdena var fortsatt väsentligen samma och lämnades utan kommentarer på de av laboratorieläkare signerade remisserna.

Lösningen till problemet kom när vi prövade en alternativ metod till den tidigare använda. Den gängse metoden är en immunometrisk bestämning som utförs med intervall av en vecka, och är alltså en "sandwich"-metod med två skilda typer av antikropp riktad mot α -fetoprotein. Den alternativa metoden, också immunometrisk med kemiluminiscensmärkning, är bättre lämpad för analys av enskilda prover. Från behandlande läkares håll hade framförts önskemål att kunna utföra mer frekventa analyser, exempelvis när man följer patienter under terapi för tumörer som bildar koriongonadotropin och α -fetoprotein [1-3]. Vid prövningen av denna nya metod befanns en acceptabel överensstämmelse föreliggande mellan de två metoderna främst för en patient, nämligen den nu aktuella patienten. Värdet var normalt med den nya metoden. Kontakt togs med vederbörlig patientansvarig läkare vilket resulterade i ny klinisk bedömning som framgår av föreliggande artikel.

Det fanns alltså skäl att misstänka analytisk interferens ledande till falskt förhöjda värden, i första hand heterofila antikroppar [4-8]. För att klargöra interferensens natur analyserades provet i början av januari 1995 utan resp. med tillsats av serum från råtta (Tabell 1).

Tabell 2. Erhållt värde för koncentrationen av α -fetoprotein i serum med ICMA-metod vid inkubationer med och utan tillsats av råttserum (övre referensintervallsgräns 5 kIU/L).

Volym råttserum, μ L	α -Fetoprotein, kIU/L
0	30
1	7,7
2	2,6
10	2,6

Slutsatserna blev:

- * Ett överskott av djurserum normaliserade värdena talande för att heterofila antikroppar i patientens prov neutraliseras.
- * De tidigare förhöjda värdena (30-50 kIU/L) var inte ett uttryck för förekomst av förhöjd koncentration av α -fetoprotein.
- * Misstanken att patienten hade kvarstående produktion av α -fetoprotein kunde avskrivas.

För att vidare utreda om patientens sannolika förekomst av heterofila antikroppar återspeglade en benägenhet för autoimmun sjukdom - patienten har en måttlig vitiligo sedan 14-15 års ålder - analyserades thyreoideafunktion och antikroppar mot thyreoideamembran (antithyreoperoxidas), vidare gastrin och pepsinogen-I i serum och antikroppar mot parietalceller med frågeställningen atrofisk gastrit; normala värden erhölls. Likaså erhölls normala resultat från undersökning av antikroppar mot cellkärnor ("ANA") och mitokondrier samt mot glatt och tvärstrimmig muskulatur.

Kommentarer

Cirkulerande tumörmarkörer vid testikelcancer av typ germinalcellstumör är för seminom CG, LD-isoenzym 1, neuron-specifikt enolas (NSE), och placentärt alkaliskt fosfatas. För de icke-seminomatösa tumörerna - choriocarcinom, gulesäckstumör (endodermal sinustumör), embryonal cancer, teratom och blandtumörer med inslag av olika element - användes CG resp. α -fetoprotein som indikatorer på trofoblastliknande resp. leverliknande element. Ökad koncentration av LD-isoenzymer (fr a isoenzym 1) kan ses vid flera skilda former. Den diagnostiska sensitiviteten varierar med tumörform men anses vara som högst ca 70%. Marköranalyserna används för klassifikation och stadiindelning, samt för värdering av terapieffekt och prognos. Vid uppföljning är förhöjning av markörkoncentrationen ofta första tecknet på recidiv.

Tolkningsproblem kan uppkomma som följd av hög koncentration av CG vid "akut" gonadinsufficiens [9] och av α -fetoprotein vid leverskada [10]. De höga serumkoncentrationerna för placentärt alkaliskt fosfatas hos rökare (upp till ca 10 gånger värdet hos icke-rökare) gör att denna tumörmarkör har ett begränsat värde. Höga NSE-värden ses vid in vitro-hemolys, varför inspektion av provet alltid skall göras före denna analys, och resultatet anges tillsammans med svaret.

Det nu aktuella fallet visar på en annan viktig felkälla. Vid immunokemiska bestämningar av högmolekylära eller lågmolekylära substanser i serum eller plasma måste man alltid beakta risken för analytisk interferens. Sådana finns beskrivna även för α -fetoprotein [11] och diskuterades härifrån i anslutning till ett unikt fall av extrem ökning av α -fetoproteinkoncentrationen bestämt med kompetitiv

radioimmunoassay [10]. Vid laboratorieutredningen bör man hålla i minnet att man inte löser alla fall lika lätt som illustreras i Tabell 1 [12]. Heterofila antikroppar, vilka beskrivits förekomma i upp till 40% av en normal population [4], är sedan många år kända orsaker till förhöjda värden från analys av polypeptider, i första hand vid immunometriska analyser. Även klassisk radioimmunoassay kan påverkas beroende på antikropparnas specificitet [13]. I flertalet fall innehåller våra reagenslösningar för immunokemiska analyser tillräckligt mycket serum från normala djur för att neutralisera heterofila antikroppar, men enstaka patienter, kanske 0,1-10% beroende på metod och reagens tillverkare, har så höga koncentrationer att analysresultaten påverkas. Variationen av de uppmätta α -fetoproteinvärdena i vårt fall kan inte i efterhand förklaras med säkerhet - kanske variationer i reagensbatchernas sammansättning eller effekt av små variationer i analysbetingelserna?

En klinisk kemist förväntas känna till denna och liknande interferenser, och en fråga härom ingick i den första frivilliga specialistexaminationen i Göteborg 1991 [14]. Examinanden ombads då bl a att ange effekten på ligandanalyser av heterofila antikroppar, riktade mot djurimmunglobuliner. Det är nu inte bara för polypeptidbestämningar med immunometrisk teknik som denna interferens kan vara aktuell - på senare tid har man introducerat metoder för analys av thyreoideahormoner vilka uppvisar risk för denna interferens.

Den snabba normaliseringen av CG-koncentrationen efter operationen kontrasterade mot den uteblivna normaliseringen av α -fetoproteinvärdena. Vi har sedan länge varit engagerade i att använda säker metodik för bestämning av CG och dess subenheter, dels initial analys av CG+fri β -peptid (med lämpliga korsreaktivitetskarakteristika för de två analyterna), dels kompletterande specifik analys av de enskilda komponenterna. Detta har skett mot bakgrunden av egna erfarenheter från analys av patienter med embryonal cancer [15] och patienter med ektopisk graviditet [16] samt annan litteratur i ämnet [17], innehållande en rapport från NORDKEM's kitgrupp [9]. För α -fetoproteinbestämningen har motsvarande engagemang inte förelegat.

Det är viktigt att i denna fallbeskrivning betona att den laborerande personalen arbetat helt i enlighet med sina instruktioner och utfört sina analyser

med fullt acceptabel noggrannhet och precision.

Falskt förhöjda värden för α -fetoprotein kan få betydande kliniska konsekvenser. I detta fall gavs tre cytostatikakurer till en patient, som, om α -fetoproteinbestämningarna utförts korrekt, endast skulle varit föremål för polikliniska kontroller och då löpt ca 20% risk att få tumörrecidiv. I detta fall utfördes ingen retroperitoneal lymfkörtelutrymning, något som brukar övervägas hos patienter med förhöjda värden från tumörmarköranalyser. Falset visar betydelsen av insikter, främst hos laboratorieläkare, om vanligt förekommande fällor och fel vid laboratorieanalyser, likaså hur man klarlägger sådana felaktigheter. Laboratorieläkare har här en viktig informationsuppgift för sina patientansvariga kollegor. Laboratorieläkare bör utforma sådana rutiner att felaktigheter vid klinisk-kemiska analyser i görligaste mån upptäcks och rättas till, och laboratorieledningen bär här ett stort ansvar.

”Kan man lita på laboratoriet?”

Fallet ger upphov till en rad frågor som berör förtroendet för klinisk-kemisk laboratorieverksamhet. Som synes kan vi själva inte besvara samliga av följande frågeställningar:

1. Vilka konsekvenser hade de falskt förhöjda värdena för α -fetoprotein

* för patienten?

- *Utslagning av ev. kvarvarande celler efter operationen?* Recidivrisken är kanske ca 20% för en patient i denna situation (som endast behandlats operativt).

- *Framtida fertilitet?* Spermiogenesen skadas av aggressiv kemoterapi [18, 19]. Om endast tre BEP-kurer givits räknar man med en återhämtning inom ett par år.

- *Ökad risk för malignitet efter en behandling av detta slag?* För etoposid föreligger en leukemirisk som är låg, 0,9%, men som måste beaktas (relativ risk 150, CI 55-326 [20]).

- *Påverkan på allmäntillståndet som följd av kemoterapin?* Behandlingen är förenad med en betydande akut toxicitet, vilken kan leda till illamående, kräkningar, hårvälfall och benmärgsdepression med risk för infektioner. Den aktuelle patienten hade betydande gastrointestinala biverningar, men inga allvarliga komplikationer uppträddde.

- *Vilka psykiska effekter förelåg på patient och anhöriga?*

* för samhället och sjukvården?

- *Kostnad för de patientbehandlande läkarnas överväganden inför de falskt förhöjda värdena?*

- *Kostnad för att lägga in patienten för kemoterapin, samt för efterkontrollerna?*

- *Kostnader för extra laboratorieutredning: Hur mycket kostade de extra analyser som föranleddes av de falskt förhöjda värdena?* Normalt följes en sådan patient var 4:e vecka.

2. Hur kunde detta inträffa?

- *Informerade laboratoriet om denna felkälla?* Tveklöst är det viktigt att laboratoriets ansvariga läkare kontinuerligt håller kontakt med sina onkologkollegor och fortlöpande dels informerar om metodik, dels håller sig underrättade om eventuella problem.

- *Har detta inträffat tidigare? Finns det anledning att gå igenom alla tidigare analyser av α -fetoprotein, med denna metod, i första hand från onkologkliniker?* Hittills har ytterligare ett fall påträffats, också en ung man med behandlad testikelcancer.

- *Var denna analysmetod exklusivt känslig för denna interferens? Kunde man ha förutsagt att interferens skulle kunna föreligga?* Se referenserna 4-8!

3. Interferenser, ex. heterofila antikroppar

- *Hur frekventa är fel orsakade av heterofila antikroppar vid ett laboratorium som saknar kompetens att rätta till felen?*

- *Hur mycket kostar en analys normalt, resp. om man vill gardera sig för att ett falskt högt värde inte är resultatet av interferens?*

- *Hur upptäcker man interferenser av detta slag i rutinsjukvården?*

- *Fabrikantens ansvar? Kan man gardera sig för alla tänkbara interferenser som kan förekomma vid analys av patientprover?*

- *Var den här använda metoden den enda som kunde tänkas användas för denna analys? Kunde man ha valt en säkrare analysmetod?*

- *Hade personalen handlat i enlighet med sina instruktioner? Ja.*

- *Vilket ansvar har laboratoriet för sina analyser? Begränsas detta ansvar till ”den vanliga patienten”? Räcker det med att kunna visa upp att*

man kan analysera kvalitetskontroller, ex. kommersiellt tillgängliga kontroller, alt. protein-bufert-saltlösningar av de aktuella komponenterna?

Viktiga frågor när man diskuterar ackreditering!

- Vem på laboratoriet ansvarar för analysverksamheten och fördelningen av läkarnas arbetsuppgifter, och har vederbörande kompetens för sin uppgift?

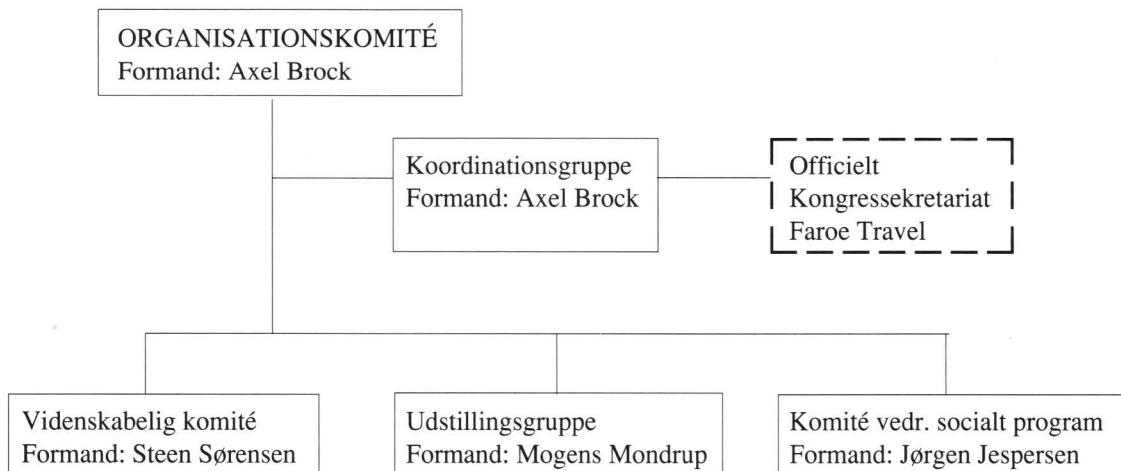
Litteratur

1. Bosl GJ, Chaganti RSK. The use of tumor markers in germ cell malignancies [Review]. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8(3):573-87.
2. Murphy BA, Motzer RJ, Mazumdar M, Vlamis V, Nisselbaum J, Bajorin D, Bosl GJ. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer* 1994;73:2520-6.
3. Bassetto MA, Francechi T, Lenotti M, Parise G, Pancheri F, Sabbioni R, et al. AFP and HCG in germ cell tumors. *Int J Biol Markers* 1994;9:29-32.
4. Boscato LM, Stuart MC. Incidence and specificity of interference in two-site immunoassays. *Clin Chem* 1986;32:1491-5.
5. Weber TH, Käpyaho KI, Tanner P. Endogenous interference in immunoassays in clinical chemistry. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50(Suppl 201):77-82.
6. Nahm MH, Hoffman JW. Heteroantibody: phantom of the immunoassay [Editorial]. *Clin Chem* 1990;36:829.
7. Kohse KP, Wisser H. Antibodies as a source of analytical errors. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:881-92.
8. Børmer OP. Immunoassays for carcinoembryonic antigen [Dissertation]. Oslo: The Norwegian Cancer Society, 1992:1-103.
9. Aakvaag A, Leskinen E, Lindstedt G, Möller J, Nyberg A, Weber T. Kits for the quantitative assay of chorionic gonadotrophin. *Scand J Clin Invest* 1988;48:299-302.
10. Kaczynski J, Jagenborg R, Lindstedt G, Wallerstedt S. Markedly increased alpha-fetoprotein concentration in serum in alcoholic liver disease: malignant tumor or nonneoplastic changes? *Clin Chem* 1992;38:710-6.
11. Dahlmann N, Hartlapp JH. Chemotherapy of a patient because of spuriously elevated alpha-fetoprotein levels. *Klin Wschr* 1989;67:408-12.
12. Dahlmann N, Bidlingmaier F. Circulating antibodies to mouse monoclonal immunoglobulins caused false-positive results in a two-site assay for alpha-fetoprotein [Letter]. *Clin Chem* 1989;35:2339.
13. Hedenborg G, Pettersson T, Carlström A. Heterophilic antibodies causing falsely raised thyroid-stimulating-hormone result. *Lancet* 1979;ii:755.
14. Lindstedt G, Ganroth P-O, Grubb A, Ronquist G, Venge P. Specialistexamen i klinisk kemi. Frivillig examination för ökad kompetens. *Läkartidningen* 1993;90:599-602.
15. Lindstedt G, Lundberg P-A, Hedman LA. Circulating choriogonadotrophin β subunit in a patient with primary amenorrhea and embryonal ovarian carcinoma. *Clin Chim Acta* 1980;104:195-200.
16. Lindstedt G, Lundberg P-A, Janson PO, Thorburn J. Biochemical diagnosis of ectopic pregnancy [Editorial review]. *Scand J Clin Lab Invest* 1982;42:201-10.
17. Saller B, Clara R, Spötl G, Siddle K, Manna K. Testicular cancer secretes intact human choriogonadotrophin (hCG) and its free β -subunit: evidence that hCG (+hCG- β) assays are the most reliable in diagnosis and follow-up. *Clin Chem* 1990;36:234-9.
18. Fosså SD, Ous S, Åbyholm T, Norman N, Loeb M. Post-treatment fertility in patients with testicular cancer. II. Influence of cis-platin-based combination chemotherapy and of retroperitoneal surgery on hormone and sperm cell production. *Br J Urol* 1985;57:210-4.
19. Petersen PM, Hansen SW, Giwercman A, Rørth M, Skakkebaek NE. Dose-dependent impairment of testicular function in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for germ cell cancer. *Ann Oncol* 1994;5:355-8.
20. Boshoff C, Begent RHJ, Oliver RTD, Rustin GJ, Newslands ES, Andrews R, et al. Secondary tumours following etoposide-containing therapy for germ cell cancer. *Ann Oncol* 1995;6:35-40.

XXV Nordiske Kongres i Klinisk Kemi

Torshavn 23.06.96 – 27.06.96

Som tidligere annonceret afholdes XXV Nordiske Kongres i Klinisk Kemi næste år i Torshavn, Nordens geografiske centrum. Dansk Selskab for Klinisk Kemi har på vegne af NFKK påtaget sig at arrangere kongressen. Kongressen kommer til at foregå i Nordens Hus, dog vil en del af det videnskabelige program foregå i Radiohusets store sal (ligger dør om dør med Nordens Hus). Ansvaret for planlægningen af kongressen påhviler en organisationskomité nedsat af DSKK's bestyrelse. Selve arbejdet udføres af tre arbejdsgrupper i samarbejde med en koordinationsgruppe og et kongressesekretariat:



Organisationskomité (Organizing Committee): Axel Brock, formand (chairman), Mogens Mondrup, Anne Tybjærg Hansen, Pál Weihe, Ebba Nexø, Peter Schwarz, Steen Sørensen, Aksel Hadberg og Jørgen Jespersen.

Videnskabelig komité (Scientific Committee): Steen Sørensen, formand (chairman), Ebba Nexø, Anne Tybjærg Hansen, Aksel Hadberg.

Udstillingsgruppe (Commercial Relations): Mogens Mondrup, formand (chairman), Peter Schwarz, Aksel Hadberg.

Komité vedr. socialt program (Social Committee): Jørgen Jespersen, formand (chairman), Pál Weihe, Axel Brock.

Koordinationsgruppe (Executive Board): Axel Brock, formand (chairman), Mogens Mondrup, Anne Tybjærg Hansen.

Officielt kongressesekretariat (Official Secretariat): Faroe Travel pf, Staravegur 7, P.O.Box 1199, FR-110 Tórshavn (tilmeldinger, reservationer, etc.).

Kongressen starter søndag den 23.06.96 med registrering og get together party. Hver af de følgende fire dage vil blive indledt med en forelæsning (plenary lecture). Det videnskabelige program bliver afviklet i to parallelle sessioner, afbrudt af en 2-timers lunch pause, hvor der bl.a. vil være mulighed for at se udstillingen. En af eftermiddagene (onsdag) vil være forbeholdt sociale aktiviteter.

Hvert af de kommende numre af Klinisk Kemi i Norden vil indeholde information om Torshavn og Færøerne i almindelighed samt om de planlagte faglige og sociale aktiviteter.

Siteringer og tidsskrift-impakt som kvalitetsmål for forskning

PER O. SEGLEN

Utdredningsinstituttet for forskning og høyere utdanning, Munthes gt. 29, 0260 Oslo og Institutt for Krefftforskning, Det Norske Radiumhospital, Montebello, 0310 Oslo

Et nært sagt universelt trekk ved dagens forskningspolitikk er at kravene til dokumentasjon av forskningsresultater synes å øke i takt med de minskende bevilgningene til forskning. Et bedret samsvar mellom ressurstildeling og forskningsytelse vil i og for seg være i alles interesse, men kan bare oppnås gjennom en forsknings-evaluering som i rimelig grad makter å registrere kvalitetsaspektene ved forskningen. Den tradisjonelle vurderingen av forskningskvalitet ved hjelp av eksperter (peer review; fagfellevurdering) er en vanskelig og tidkrevende prosess, som ofte gir variable resultater fordi evaluatorene sjeldent har tilstrekkelig spesialkompetanse på alle de områdene de settes til å evaluere. Mange har derfor kastet sine øyne på alternative evalueringssmetoder, først og



fremst på bibliometriske indikatorer basert på hvor ofte vitenskapelige artikler blir sitert av andre forskere.

Siteringshyppighet: mange feilkilder ved registreringen

Siteringshyppigheten (siteringsraten) for tidskriftartikler kan en finne i *Science Citation Index* (SCI) som utgis hvert år av Institute for Scientific Information (ISI) i Philadelphia, og som er tilgjengelig både som trykksak og som database. Indeksen er en liste over artikler som ble sitert (dvs. brukt som referanser) forrige år, evnt. de siste fem år, innen det fagområdet som dekkes av indeksen. Innhenting av siteringsdata fra SCI er imidlertid behøftet med en del feilkilder (Tabell 1).

Tabell 1. Måletekniske problemer ved innhenting av siteringsdata

1. Ufullstendig dekningsgrad i databasen (nasjonalt; fagfelt)
2. Sein registrering
3. Registrering bare på første forfatter
4. Språkproblemer (f.eks. æ, ø, å)
5. Trykkfeil (opptil 25%)
6. Synonymi (samme artikkel registrert i flere varianter)
7. Homonymi (flere forfattere med samme navn; spesielt problem i Japan)
8. Valg av tidsvindu (korttids/langtids-indeks; årlig/kumulativt?)
9. Flerforfatter-kreditering (dele på antall forfattere?)

Databasens dekningsgrad varierer f.eks. fra fagområde til fagområde: mens en for kjemiens vedkommende kan regne med at ca. 90% av aktuelle tidsskrifter finnes i SCI-databasen, er dekningsgraden for biologi bare ca. 30%. Et annet betydelig problem er regulære trykkfeil: i ett tilfelle fant jeg at en og samme referanse var registrert i 70 forskjellige trykkfeils-varianter. Også mange andre måletekniske problemer (Tabell 1) gjør sitt til at siteringsdata kan bli nokså upålidelige.

Artikler siteres ikke bare fordi de er gode

Et hovedproblem ved bruk av siteringsdata er spørsmålet: hva er egentlig siteringen et mål for? Alle som har publisert en del selv kan svare på det: vi refererer først og fremst til artikler vi har bruk for i sammenheng med det vi skriver om, dvs. artikler som dokumenterer eller belyser metoder, opplysninger eller argumenter brukt i vår egen artikkelen. Siteringer er altså primært et uttrykk for *bruksverdien innenforskning*. Sekundært kommer en lang rekke forhold inn i bildet (Tabell 2) før det

Variabilitet: siteringshyppigheten varierer sterkt, selv for artikler fra en og samme forsker

Selv om en aksepterer siteringshyppighet som en interessant og relevant parameter i evalueringssammenheng, finnes det flere tekniske problemer knyttet til anvendelsen enn dem som er angitt i Tabell 1 og 2. Ett problem er den store variabiliteten i siteringshyppighet, som gjør det vanskelig å påvise statistisk signifikante forskjeller mellom forskere og forskningsgrupper. Selv artikler publisert av en og samme forsker viser lovmessig en negativ eksponentiellfordeling m.h.t. siteringshyppighet, noe som innebærer at det alltid vil være en høy grad av overlapping mellom forskjellige forskere (2,3). Selv om en forsker i gjennomsnitt siteres dobbelt så hyppig som en annen, må en gjerne opp i et materiale på 50-60 artikler for å kunne fastslå om forskjellen virkelig er statistisk signifikant. Ved de fleste evalueringer er det ønskelig å vurdere forskningsaktivitet gjennom et begrenset tidsrom, f.eks. de siste 4-5 år, og da er det ikke mange som når opp i en så høy produksjon at

Tabell 2. Problemer vedrørende valg av referanser

1. Primærkriteriet er bruksverdi innen forskning, ikke kvalitet
 2. Ufullstendig siteringsbelegg (begrensning av antall referanser medfører at bare en brøkdel av bakgrunnsmaterialet siteres)
 3. Allmennkunnskap belegges ikke med sitering (glemsel ved inkorporering)
 4. Bruk av sekundære kilder (oversiktartikler)
 5. Argumentativ sitering (oftest som støtte til egne argumenter)
 6. Smiger (sitering av redaktører, potensielle referee'er og andre autoriteter)
 7. Show-off (sitering av de nyeste "in"-artiklene)
 8. Referanse-kopiering (avskrift av andres referanser)
 9. Konvensjoner (analyse-metoder sitatbelegges; benyttede farmaka ikke)
 10. Selvsitering
 11. Sitering av venner og bekjente (reflekterer ofte informasjonsoverføring ved direkte kontakt)
-

eventuelt blir aktuelt å vurdere kvaliteten eller originaliteten av en artikkelen (1). Noen forskere er kvalitetsbevisste i valget av referanser, men de fleste er det helt åpenbart ikke. Siteringshyppighet måler nok noe som kan tillegges verdi i forskersamfunnet (påvirkningskraft, innflytelse, impakt), men er ikke noe entydig mål for vitenskapelig kvalitet.

en forsvarlig statistisk behandling blir mulig.

Felt-effekter: siteringshyppigheten avhenger av forskningsfeltet

Den viktigste innvendingen mot bruk av siteringsdata er at siteringshyppigheten er så sterkt påvirket av siteringsdynamikken innen forskningsfeltet (Tabell 3). Dette er forhold som ikke

har noe med den enkelte artikkelen å gjøre, og som sterkt vil kunne favorisere visse typer forskning. Eksempelvis inneholder biokjemiske artikler gjennomsnittlig dobbelt så mange referanser som matematiske artikler, hvilket betyr dobbelt så mange siteringer. På den annen side har matematiske artikler mye lengre levetid, dvs. referanselistene innholder relativt sett færre nye artikler enn de biokjemiske tidsskriftene. I sum innebærer disse to forholdene at en gjennomsnitts biokjemiker, ved bruk av en korttids-indeks (f.eks. siteringer de siste tre årene), automatisk blir siert fire ganger så ofte som en gjennomsnitts matematiker (4).

artikler i gjennomsnitt sieres 3-5 ganger hyppigere enn kliniske (6,7). Siteringsbaserte parametere egner seg altså svært dårlig til å evaluere medisinsk forskning, som ofte befinner seg i skjæringspunktet mellom klinikks og basalforskning. Jo mer klinisk orientert forskningen er, jo dårligere vil den komme ut av evalueringen.

Det finnes holdepunkter for at felt-effekter kan gi store forskjeller i siteringshyppighet også mellom nærbeslektede spesialområder (2). Det kan altså synes som om hver enkelt forsker/forskningsgruppe gjennom sin aktivitet definerer sin egen siteringsdynamiske sfære, som fastlegger sann-

Tabell 3. Forskningsfelt-effekter som påvirker siteringshyppighet

-
1. Antall referanser pr. artikkelen (gjennomsnitt innen feltet)
 2. Referanse-aktualitet (i forhold til tidsvinduet for målingen)
 3. Utviklingsdynamikk (ekspanderende eller skrumpende felt)
 4. Fagfeltets størrelse (påvirker spennvidden, men ikke gjennomsnittet)
 5. Mellomfaglige relasjoner (f.eks. basal vs. anvendt)
 6. Forskjeller mellom subdisipliner og spesialiteter (mikroheterogenitet)
-

Et annet viktig forhold er forskningsfeltets utviklingsdynamikk: innen et ekspanderende forskningsfelt vil det være forholdsvis mange flere som siterer enn som blir siert, dvs. de som allerede befinner seg i feltet vil bli høyt siert (pyramide-spill-effekt) (5). I et skrumpende forskningsfelt vil det være motsatt, uavhengig av kvaliteten på den gjenværende forskningen. Den absolute størrelsen på forskningsfeltet spiller derimot ingen rolle for feltets gjennomsnittlige siteringshyppighet, men maksimumsverdiene kan naturligvis bli større i et stort felt.

De siteringsdynamiske forholdene *innen* et forskningsfelt er altså relativt lovmessige. Av større betydning er imidlertid siteringsrelasjonene *mellom* ulike, men tilstøtende forskningsfelt. Det er de artiklene som sprenger grensene for sitt eget fagområde som kan oppnå de virkelig høye siteringshyppighetene. Spesielt illustrerende er relasjonen mellom basal og klinisk medisinsk forskning: den kliniske forskningen gjør utstrakt bruk av basale forskningsresultater, mens det omvendte knapt er tilfelle. Resultatet er at basale medisinske

synligheten for å oppnå en bestemt siteringshyppighet. Denne *mikroheterogeniteten* kan innebære at det i praksis er umulig å korrigere for felt-effekter, og at forskjeller i siteringshyppighet bare er informative hvis en sammenlikner forskere som arbeider med nøyaktig samme problemstilling, noe som — heldigvis — sjeldent forekommer.

Tidsskrift-impakt

En enklere, og derfor mer benyttet måleparameter enn siteringshyppighet, er den såkalte *tidsskriftimpakt-faktoren*, dvs. den gjennomsnittlige siteringshyppigheten for alle artiklene i et tidskrift, som kan finnes i årlige microfiche-lister (Journal Citation Reports) fra ISI (Tabell 4). Impakt-faktorene er relativt stabile over tid (8), og i de tilfelle der det finnes flere tidsskrifter innenfor samme fagområde, er det en relativt klar sammenheng mellom tidsskriftets impakt-faktor og dets prestisje i fagmiljøet. Impakt-faktoren kan altså se ut til å være en brukbar indikator på tidsskriftets kvalitet. Hvis en antar at tidsskrift-

gjennomsnittet er noenlunde representativt for enkelt-artiklene, burde det derfor tilsynelatende være mulig å få et tilnærmet mål for kvaliteten på en vitenskapelig artikkell simpelthen ved å plukke den tilsvarende tidsskriftimpakt-faktoren ut av tabellen.

Tabell 4. Eksempler på tidsskriftimpakt-faktorer (1991)

Cell	30.2
New England J. Med.	23.2
Science	19.6
Nature	19.3
Lancet	15.9
J. Clin. Invest.	8.2
J. Biol. Chem.	6.7
Biochim. Biophys. Acta	2.5
Acta Anaesth. Scand.	0.97
Acta Chir. Scand.	0.41
Acta Chir. Belg.	0.13
Eur. J. Surg. Oncol.	0.000
Gjennomsnitt på verdensbasis	1.6

Mange av problemene knyttet til bruk av siteringshyppigheten imidlertid fortsatt tilstede ved bruk av tidsskrift-impakt: det gjelder f.eks. ufullstendig dekningsgrad i databasen, og valget av tidsvindu. Tidsskriftimpakt-faktor beregnes på grunnlag av siteringer de første to årene etter publikasjon, altså en ekstrem korttids-indeks som favoriserer kortlivede, nyhetspregede artikler; jfr. de høye verdiene for *Nature* og *Science*. Felt-effektene gjør seg også i høy grad gjeldende. De fleste tidsskriftene dekker bestemte fagområder, og får følgelig en impakt-faktor som er bestemt av fagområdets siteringsdynamikk. En ser derfor f.eks. at de kliniske tidsskriftene gjennomgående ligger lavt i forhold til de biokjemiske. På en del fagområder finnes det overhodet ingen tidsskrifter med høyt impakt (7).

Den største innvendingen mot bruk av tidsskriftimpakt-faktorer til evaluering er imidlertid at impakt-faktoren ikke er representativ for enkelt-artiklene i tidsskriftet. Ved måling av reell siteringshyppighet for enkelt-artiklene viser det seg at det er en stor og skjevfordelt (negativt eksponensiell) spredning i verdiene (3,8). De 15%

mest siterte artiklene svarer for halvparten av siteringene, og den mest siterte halvparten av artiklene er, i gjennomsnitt, omrent 10 ganger så høyt sitert som den minst siterte halvparten. Forskjellen mellom høyt siterte og mindre siterte forfattere i sin alminnelighet er langt på vei tidskrift-uavhengig, og det er ikke noe som tyder på at en får noen gratis-siteringer ved å publisere i et høyt sitert tidsskrift (10). Det er heller ingen selvfølge at alle forskere streber etter å publisere i tidsskrifter med høyest mulig impakt: valget av tidsskrift er først og fremst bestemt av tidsskriftets faglige profil (9).

Bruk av tidsskriftimpakt-faktorer vil altså tendere til å tilsløre istedenfor å avsløre reelle forskjeller mellom forskere, dvs. det stikk motsatte av hva en ønsker å oppnå ved en evaluering.

Konklusjon

Som det vil framgå av ovenstående, er siteringsbaserte indikatorer dårlig egnet til evaluering av forskningskvalitet, og vil spesielt virke diskriminerende overfor klinisk orientert forskning. Bruk av objektive, kvantitative indikatorer kan imidlertid virke overbevisende på dem som ikke vet bedre, og spesielt bruken av tidsskriftimpakt-faktorer er tiltrekksende ved at den gjør det svært lettvinnt å foreta noe som kan likne på en evaluering. Impakt-faktorer blir brukt til evaluering både i EU-området og i Øst-Europa, og blir med jevne mellomrom forsøkt introdusert også i Norden, så det kan være grunn til å være på vakt (11).

Hva er så alternativet? Etter undertegnede skjønn finnes det ingen vei utenom den direkte: forskning kan bare vurderes på grunnlag av publiserte resultater, og evalueringen må foretas av eksperter med innsikt i forskningsfeltet - dvs. fagfellevurdering, "peer review". Mye kan imidlertid gjøres for å bedre kvaliteten på fagfellevurderingen, gjennom standardiserte kriterier, rasjonaliserte rutiner, klarere målsettinger og bevisst formålstilpassing (spurver, kanoner osv.). En yrkesgruppe som stiller så høye kvalitettskrav i sitt arbeid, bør også kreve et minimum av kvalitet når dette arbeidet skal evalueres.

Referanser

- MacRoberts MH, MacRoberts BR. Problems of citation analysis: a critical review. *J. Am. Soc. Information Sci.* 1989;40:342-349.

2. Seglen PO. Evaluation of scientists by journal impact. In *Representations of Science and Technology*, Weingart P, Sehringer R, Winterhager M, eds., DSWO Press, Leiden, 1992; p. 240-252.
3. Seglen PO. The skewness of science. *J. Am. Soc. Information Sci.* 1992;**43**:628-638.
4. Moed HF, Burger WJM, Frankfort JG, Van Raan AFJ. The application of bibliometric indicators: important field-and time-dependent factors to be considered. *Scientometrics* 1985;**8**:177-203.
5. Hargens LL, Felmlee DH. Structural determinants of stratification in science. *Am. Sociol. Rev.* 1984;**49**:685-697.
6. Folly G, Hajtman B, Nagy JI, Ruff I. Some methodological problems in ranking scientists by citation analysis. *Scientometrics* 1981;**3**:135-147.
7. Seglen PO. Bruk av siteringsanalyse og andre bibliometriske metoder i evaluering av forskningsaktivitet. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1989;**31**:3229-3234.
8. Seglen PO. How representative is the journal impact factor? *Research Evaluation* 1992;**2**:143-149.
9. Gordon MD. How authors select journals: A test of the reward maximization model of submission behaviour. *Social Studies of Science* 1984;**14**:27-43.
10. Seglen PO. Causal relationship between article citedness and journal impact. *J. Am. Soc. Information Sci.* 1994;**45**:1-11.
11. Drettner B, Seglen PO, Sivertsen G. Inverkanstal som fördelningsinstrument: Ej accepterat av tidskrifter i Norden. *Läkartidningen* 1994;**91**:744-745.

DRUG EFFECTS IN CLINICAL CHEMISTRY 1995

(Upplaga 6 1/2, PC-versionen)

Att läkemedel kan påverka laboratorieresultaten så att det kan få stor klinisk betydelse är numera väl dokumenterat. Nyligen har Kroll och Elin publicerat en översiktssartikel i ämnet (1). Läkemedels-effekter har också fått en stor plats i Norbert W Tietz nyutkomna bok "Clinical Guide to Laboratory Tests" (2).

Ett stort problem är att följa med och kritiskt granska den mängd av publikationer som kommer i ämnet. Den senaste (6:e) upplagan av "Drug effects in clinical chemistry clinical important analytical interferences and biological effects of drugs on biochemical and hematological laboratory investigations", Apoteksbolaget, Läkemedelsverket och Svensk Förening för Klinisk Kemi, Stockholm 1992, innehöll 5193 referenser till artiklar som bedömts ha kliniskt intresse.

Boken fick ett positivt mottagande (3-7) och skickades till samtliga kliniskt kemiska central-laboratorier i Norden. Den trycktes i 4.000 exemplar men är nu helt slut på förlaget. Många laboratorier har skaffat PC-versionen av boken och flera sjukhus har informationen tillgänglig på sitt datanät.

Vi har nu tagit fram en PC Windows-version (upplaga 6 1/2) med nära 6.000 referenser varav 740 är helt nya. Det är möjligt att det kommer en 7:e

upplaga av boken 1996 men det blir i så fall den sista eftersom det är betydligt smidigare med PC-versioner som kan distribueras via diskett eller CD-Rom. För närmare upplysningar om diskettupplagan 6 1/2 kontakta:

Polydata Software AB, Kanalgatan 54, 29141 Kristianstad.

Tel (+46)-44-22 34 90

Fax (+46)-44-22 34 90

1. Martin H Kroll och Roland J Elin: Interference with clinical laboratory analyses. *Clin Chem* 1994; 40: 1996-2005.

2. Norbert W Tietz: Clinical Guide to Laboratory Tests. W B Saunders, Philadelphia, USA, 3:e upplagan, 1994.

3. Ludvig N W Daae: Ny utgave av BOKEN Klinisk kemi i Norden 1993; 1: 25.

4. Ludvig N W Daae: Legemidler som forstyrrer laboratoriemedicinska undersökningar. *Tidskr Nor Laegeforen* 1993; 113: 603.

5. Marit Andrew: Interferens mellom legemidler og laboratorieprover. *Utposten* 1993; 22:151.

6. Magnus Hjelm: Läkemedelsinverkan på resultaten i laboratoriet. *Läkartidningen* 1993; 90: 985.

7. Melvin R Glick: Book reviews. *Clin Chem* 1993; 39: 2214.

Nordiske doktorggrader

Ansvarig: Tor-Arne Hagve, Oslo, fax +47 22 86 70 29

Aktuella avhandlingar (Sverige) 1994

Torbjörn Linde. Haemodynamic effects of erythropoietin. Studies on patients with chronic renal failure treated with recombinant human erythropoietin and on patients with essential hypertension. Medicin, Universitetet i Uppsala. (940121).

Eva Christina ReuterdaHL. Studies of platelet-derived growth factor (PDGF) in rheumatoid arthritis and wound healing; characterization of the PDGF-B-chain and PDGF B-receptor expression. Medicinsk och fysiologisk kemi, Universitetet i Uppsala. (940203).

Isleifur Olafsson. Molecular biology and clinical studies of human cystatin C. Klinisk kemi, Universitet i Lund. (940217).

Anna Wedell. Molecular pathology and genetic diagnostics of steroid 21-hydroxylase deficiency. Molekylär medicin, Karolinska institutet, Stockholm. (940227).

Johan Edqvist. Structural requirements of productive interactions between tRNA and tRNA-modifying enzymes. Mikrobiologi, Universitet i Umeå. (940325).

Jan Helleday. Women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency (CAH). A psychoendocrinological study. Psykiatri, Karolinska institutet, Stockholm. (940422).

Olöf Sigurdardottir. Studies on PAI-1, vitronectin and their interaction. Klinisk kemi och blodkoagulation, Karolinska institutet, Stockholm. (940422).

Per-Johan Jakobsson. Studies on leukotriene B₄ biosynthesis in B lymphocytes. Medicinsk kemi, Karolinska institutet, Stockholm. (940506).

Hanns-Ulrich Marschall. Conjugation of bile acids with N-acetylglycosamine. Medicinsk kemi, Karolinska institutet, Stockholm. (940506).

Yong-Jian Geng. Cytokine-regulated gene expression and cellular metabolism in athero-

sclerosis - studies on the scavenger receptor and nitric oxide synthase. Klinisk kemi, Universitetet i Göteborg. (940511).

Sten Öhman. Diagnostic methods for demonstration of intrathecal synthesis of immunoglobulins within the central nervous system. Klinisk kemi, Universitetet i Linköping. (940516).

Maria Andersson. Structural and functional studies of platelet-derived growth factor. Medicinsk och fysiologisk kemi, Universitetet i Uppsala. (940516).

Anna-Lena Berg. Hepatic lipase. Methodological and clinical studies with special reference to its regulation by ACTH. Njursjukdomar, Universitet i Lund. (940517).

Mats Stridsberg. New markers for neuroendocrine tumours. With special references to islet amyloid polypeptide, synaptophysin and chromogranin. Klinisk kemi, Universitetet i Uppsala. (940519).

Lars Christmanson. Structural and functional studies of islet amyloid polypeptide (IAPP) and its gene. Patologi, Universitetet i Uppsala. (940524).

Samy M Abdel-Halim. Studies on the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) in the spontaneously diabetic GK (Goto-Kakizaki) rat. Molekylär medicin-endokrinologi, Karolinska institutet, Stockholm. (940524).

Lennart Ljunggren. Biothermodynamic studies of blood components with special reference to biocompatibility. Klinisk kemi, Universitetet i Lund. (940525).

Magnus Andersson. Metabolism of the mevalonate pathway lipids in the brain. Neurologi, Karolinska institutet, Stockholm. (940527).

Jan Sandström. Structure and function of the heparin-binding domain of human extracellular-superoxide dismutase. Mikrobiologi, Universitetet i Umeå. (940603).

Michaela Moonen. Gamma camera renography

with 99m TC-DTPA. Determination of total and split renal function. Klinisk fysiologi, Universitetet i Göteborg. (940606).

Anders Sjöberg. Growth hormone regulation of apolipoprotein (APO)-B and APO-E in cultured rat hepatocytes. Medicinsk och fysiologisk kemi, Universitetet i Göteborg. (940607).

Jerker Olsson. Mevalonate pathway lipids in hepatocarcinogenesis. Biokemi, Karolinska institutet, Stockholm. (940603).

Erik Moberg. Variability of blood glucose levels and insulin sensitivity in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Clinical and experimental studies. Medicin, Karolinska institutet, Stockholm. (940603).

Jerker Stigare. Identification and characterization of a nuclear 42-kDa phosphoprotein with DNA-binding and protein kinase activities. Cellbiologi, Karolinska institutet, Stockholm. (940607).

Barbara Norman. IMP accumulation in energy deficient human skeletal muscle with reference to substrate availability, fibre types and AMP deaminase activity. Klinisk fysiologi, Karolinska institutet, Stockholm. (940603).

Peter Bang. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins: Serum concentrations, bioavailability and effects of proteases. Tillväxtendokrinologi, Karolinska institutet, Stockholm. (940607).

Tonis Timmus. Structure and regulation of neurotrophin and their low-affinity receptor genes. Medicinsk biokemi och biofysik, Karolinska institutet, Stockholm. (940609).

Christina Karlsson. Mammalian sorbitol dehydrogenase. Medicinsk kemi. Karolinska institutet, Stockholm. (940610).

N Håkan Wallén. Platelet reactivity and effects of treatment with antiischemic or antiplatelet drugs. Klinisk farmakologi, Karolinska institutet, Stockholm. (940613).

Svante Norgren. Regulation of insulin and insulin receptor gene expression in relation to glucose homeostasis. Molekylärmedicin, Karolinska institutet, Stockholm. (940616).

Elina Eriksson. Biological markers in diagnostic pathology of benign premalignant and malignant breast disease. Patologi, Karolinska institutet, Stockholm. (940617).

Anette Asplund-Carlson. Hypertriglyceridaemia. Clinical and metabolic studies in randomly selected

men. Medicin, Karolinska institutet, Stockholm. (940617).

Mats Estonius. Alcohol dehydrogenase. Relationships, distribution and mutagenesis. Kemi, Karolinska institutet, Stockholm. (940617).

Marie Degerblad. Studies on the GHRH-GH-IGF axis in pituitary disease with emphasis on hypercortisolism and pituitary deficiency. Endokrinologi, Karolinska institutet, Stockholm. (940826).

Graciela Elsa Elgue. Inhibition of the intrinsic coagulation mechanism by solute and immobilized heparin. Kirurgi, Karolinska institutet, Stockholm. (940909).

Ewa Ehrenborg. Genetic characterization of human insulin-like growth factor binding proteins. Molekylär medicin, Karolinska institutet, Stockholm. (940909).

Eva Särndahl. G-protein - cytoskeleton interactions in the human neutrophil during chemoattractant activation. Mikrobiologi, Universitetet i Linköping. (940916).

Stefan Matthiasson. Low molecular weight heparin and dextran in thromboprophylaxis. Human and experimental studies. Kirurgi, Universitetet i Lund. (940917).

Per-Jonas Blind. Carboxylic ester hydrolase in the diagnosis of acute pancreatitis. A clinical and experimental study. Kirurgi, Universitetet i Umeå. (940928).

Maria Sjöberg. Expression and function of chicken thyroid hormone receptors. Molekylärbiologi, Karolinska institutet, Stockholm. (941014).

Olle Danielsson. Multiplicity and molecular properties of alcohol dehydrogenase. Biokemi och biofysik, Karolinska institutet, Stockholm. (941014).

Stephan Teglund. The human carcinoembryonic antigen family-structure, organization and evolution of the CEA family genes on chromosome 19q13.2. Klinisk mikrobiologi, Universitetet i Umeå.

Lennart Nilsson. Lipoamidase. Klinisk kemi, Universitetet i Linköping. (941104).

Iva Engström. The relationship between energy economy and maintenance of ion gradients in human erythrocytes. Klinisk kemi, Universitetet i Uppsala. (941124).

Lars Stenberg. Genetics and biochemistry of group streptococcal cell surface proteins with spe-

cial reference to immunoglobulin A-binding proteins. Medicinsk mikrobiologi, Universitetet i Lund. (941125).

Samir Saha. Sodium handling of the pancreatic B-cell. Effects of glucose, sulfonylureas and neuroceptor agonists. Klinisk kemi, Universitetet i Uppsala. (941130).

Roberto Fabianis. Functional and biochemical characteristics of human prostasomes. Klinisk kemi, Universitetet i Uppsala. (941202).

Margret Arnadottir. Pathogenetic and therapeutic aspects on dyslipoproteinemia in renal insufficiency. Medicinska njursjukdomar, Universitetet i Lund (941208).

Christina Rångemark. Women, cigarette smoking and platelet function. Klinisk fysiologi, Universitetet i Göteborg. (941213).

Anders Blomqvist. Molecular characterization of the family and the NPY receptor Y1. Medicinsk genetik, Universitetet i Uppsala. (941219).

Aktuella avhandlingar (Sverige) 1995

Per Levén. Analysis of platelet-derived growth factor B-chain functions *in vivo* by gene targeting. Medicinsk och fysiologisk kemi, Universitetet i Göteborg. (950202).

Xuhua He. Vitamin K-dependent anticoagulant protein S. Biochemical and histochemical studies. Klinisk kemi, Universitetet i Lund. (950210).

Robert C Hickner. Mikrodialysis in skeletal muscle. Development and application of the microdialysis ethanol technique. Fysiologi, Karolinska institutet, Stockholm (950217).

Anna Johansson. Clinical studies on the role of the growth hormone/IGF-I axis in bone metabolism. Medicin, Universitetet i Uppsala. (950224).

Olof Breuer. Oxysterols: Analysis, occurrence and biological effects. Klinisk kemi, Karolinska institutet, Stockholm. (950310).

Signy Reynisdottir. Metabolic factors influencing catecholamine induced lipolysis in man. Medicin, Karolinska institutet, Stockholm. (950321).

Zhiping Zhang. Characterization of the von Willebrand factor gene in von Willebrand disease types 1 and 3 patients. Medicinsk genetik, Karolinska institutet, Stockholm. (950324).

Mikael Björnstedt. Reactions of selenium compounds with the thioredoxin system. A novel

pathway for selenium metabolism and implications for regulation of protein function. Biokemi, Karolinska institutet, Stockholm. (950426).

Wen-Qi Wang. Reverse cholesterol transport in the rat. A study using improved lipid methodology. Medicin, Universitetet i Lund. (950425).

Britt-Marie Backlund. Structure and dynamic studies of the gastrointestinal peptide hormone motilin. Medicinsk kemi och biofysik, Universitet i Umeå. (950428).

Susanne Vilhelmsdotter Allander. Organization and regulation of insulin-like growth factor binding protein genes. Klinisk genetik, Karolinska institutet, Stockholm. (950428).

Malin Ottosson. Cortisol and growth hormone regulation of human adipose tissue metabolism. Kardiovaskulär prevention, Universitetet i Göteborg. (950504).

Henrik Kindmark. Molecular regulation of the insulin secretory process; studies involving β-cells from mouse and man as a clonal insulin-secreting cell line. Experimentell endokrinologi, Karolinska institutet, Stockholm. (950506).

Karin Johansson. Analysis of immunoglobulin gene expression: focus on Oct 2. Immunologi, Universitetet i Lund. (950512).

Björn Arnljots. On prevention of microarterial thrombosis. Role of protein C and protein S and thrombin inhibition. Kirurgi, Universitetet i Lund. (950513).

Eva Tiensuu Janson. Carcinoid tumors. Clinical aspects and the use of somatostatin analogues for characterization and treatment. Medicin, Universitet i Uppsala. (950517).

Xiao-Jun Chen. Surface expression of IGE receptors, IgE occupancy and secretory capacity of mast cells. Laboratoriemedicin, Universitetet i Göteborg. (950517).

Ina Schuppe Koistinen. The human endothelial glutathione system: sulphur precursor uptake and disposition during oxidative stress. Biokemisk toxiologi, Karolinska institutet. (950519).

Cheng Xiang-Fei. The occurrence and function of receptors for tissue plasminogen activator (tPA) on endothelial cells. On the importance of a sequence in the tPA B-chain as a ligand. Medicinsk kemi och biofysik, Universitetet i Umeå. (950519).

The Astrup Prize 1996

The board of the Poul Astrup Foundation, in cooperation with the Danish Society for Clinical Chemistry, arranges a prize competition to reward contemporary Nordic research work related to the field of clinical chemistry. The competition takes place every second year in connection with the Nordic Congress of Clinical Chemistry.

Researchers or research groups in Scandinavia are requested to submit anonymously an abstract of a recent scientific work with a maximum length of 1,000 words and not more than two illustrations. The work must not have been published before in its present form. Abstracts and a letter stating the name of the author(s), which must be received by 15th January, 1996 at the latest, should be addressed to:

Mr. Gert Kokholm
Scientific Chief Advisor
Radiometer Medical A/S
Åkandevej 21, DK-2700 Brønshøj
Denmark

On 1st April, 1996, a Nordic prize committee will select up to five of the submitted contributions, to be presented by the authors at the 25th Nordic Congress of Clinical Chemistry, Tórshavn, the Faroe Islands, 24–27 June, 1996. The speakers will be reimbursed for all expenses related to congress participation, travelling (within Scandinavia), and accommodation. Research groups are, therefore, kindly requested to name one representative of the group to present the group's work. The individual presentation should not exceed twenty minutes and will be followed by a free discussion.

The five works presented are planned to be published as a supplement to *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*.

Based on the scientific value of the paper, and the quality of its oral presentation, the prize committee will award a first prize of DKK 60,000, and a second prize of DKK 25,000; the other three works will be awarded DKK 5,000 each.

Produktnyt

Ansvarig: Palle Wang, Odense, fax +45 65 41 19 11

New B_{12} Assay for TECHNICON IMMUNO 1

The Bayer company announces the availability of vitamin B_{12} assay for the TECHNICON IMMUNO 1 immunoassay system, bringing its menu to 24 assays available worldwide. The new B_{12} assay offers excellent precision, sensitivity and reproducibility across the entire assay range.

The TECHNICON IMMUNO 1 system – with on-board refrigerated storage of all reagents providing true random-, continuous-, and immediate-access performance – allows for continuous STAT availability of all assays including the B_{12} Assay.

For further information concerning the B_{12} on IMMUNO 1, please contact:

Bayer Danmark A/S, phone: +45 38 17 71 00,
OY Suomen Bayer AB, phone: +35 80 35 16 21,
Bayer Norge A/S, phone: +47 67 06 80 00,
Bayer Sverige AB, phone: +46 31 83 98 00.

DAKO Cystatin C Particle-Enhanced Turbidimetry (PET)

New excellent marker for the glomerular filtration rate (GFR)

Cystatin C is a small, non-glycosylated protein with a molecular mass of 13 kDa. It is produced by all investigated nucleated cells at a rate which is unaltered by inflammatory conditions. The gene encoding for cystatin C is of the "house-keeping" type which is compatible with a stable production rate by most cell types. These two features – low molecular mass and stable production rate – imply that the major determinant of cystatin C levels in blood plasma is the glomerular filtration rate (GFR).

In a recent publication, a fully automated method for determination of cystatin C in serum and plasma was presented, based on particle enhanced turbidimetry (PET). The PET assay is very

convenient and rapid with a throughput of 90 samples per hour. The performance data were found to be excellent with a total imprecision of about 2-3% (CV) and with no important interference from hyperlipemia, rheumatoid factor, bilirubin, or hemoglobin.

The method was used for comparisons of the relations between cystatin C and creatinine concentrations and GFR (measured by the plasma clearance of iohexol) on a study group comprising a typical clinical material. The results showed that the cystatin C serum concentrations were a better marker for GFR than creatinine concentrations. Determinations of serum cystatin C levels should be an interesting alternative or complement to the traditional analysis of the serum creatinine concentrations.

The DAKO Cystatin C PET Kit is based on uniform polystyrene particles chemically coupled with rabbit antibodies to human cystatin CV. When the coupled antibodies reacts with the sample, the immunoparticles produce light-scattering signal that enables turbidimetric detection.

The kit comprises immunoparticles, reaction buffer, six calibrators, two controls and a detailed working procedure describing the performance of the kit. Programming instructions for Cobas MIRA/FARA and Hitachi 717/911 are included. Instructions are also available for Hitachi 704, Cobas Bio and Eppendorf ELAN Analyzer™.

The assay has a wide measuring range (0.5–14 mg/L) and a high security against antigen excess.

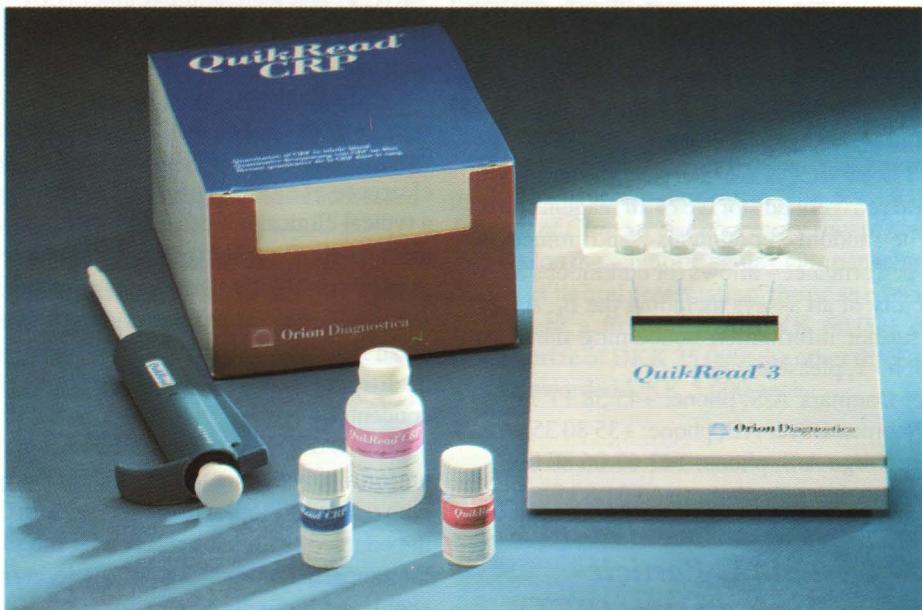
Reference

- (1) Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum cystatin C, determinated by a rapid automated particle-enhanced turbidimetric methos is a better marker than serum creatinin for glomerular filtration rate. Clin Chem 1994;40:1921-6.



Orion Diagnostica

QuikRead® CRP

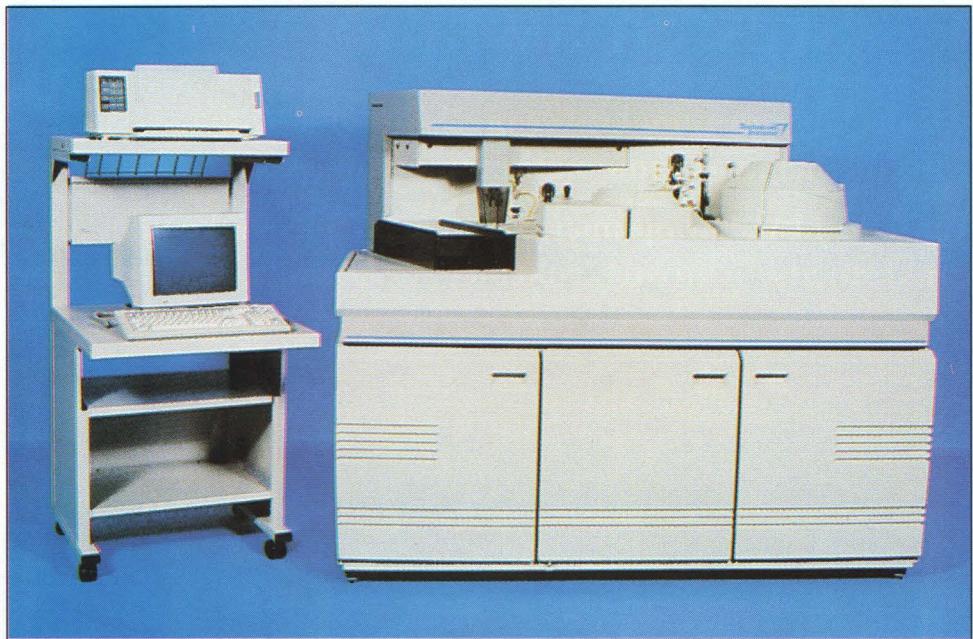


*It's really easy:
And quick.
And it's quantitative.*

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

Orion Diagnostica AB
Industrig. 8
S-619 00 Trosa
Tel. +46 156 533 60

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



Technicon
Immuno[®]
Immunoassay System

**The complete system for
Immunoassay Automation**

Bayer Diagnostics



Sverige
Norge
Danmark
Finland
Island

AutoDELFIA™ arbetar även när resten av labbet vilar

Dagens laboratorium kräver precision, tillförlitliga resultat och driftssäkerhet av ett automatiserat immunoassay-system.

AutoDELFIA™ är optimerat med avseende på: kvalitet på resultat, kostnadseffektivitet, enkelhet att använda och produktivitet.

Några egenskaper hos AutoDELFIA™

- Kräver ingen passning efter laddning av dagens prov – minimalt manuellt arbete
- Inga kompromisser med kemin
- Flera analyter per patientrör
- Väl beprövad datakommunikation

Finland

Wallac OY
Box 10
SF-20 101 Turku
Tel: +358 212678111

Danmark

Wallac Danmark A/S
Gydevang 21
DK-3450 Allerød
Tel: +45 48141000

Norge

Wallac Norge AS
Gjerdumsvei 12.
N-0486 Oslo 4
Tel: +47 22952180

Sverige

Wallac Sverige AB
Box 776
S-191 27 Sollentuna
Tel: +46 86238500

WALLAC

Nordisk förening för Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som syfte att verka för utvecklingen av klinisk kemi, särskilt nordiskt samarbete inom forskning, utveckling och utbildning. Den består av medlemmarna i de vetenskapliga föreningarna för klinisk kemi i Danmark, Finland, Island, Norge och Sverige. Verksamheten i NFKK drivs i olika arbetsgrupper och kommittéer, t ex arbetsgruppen för utbildningsfrågor. Föreningen har det vetenskapliga ansvaret för Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI) och

står dessutom för arrangerandet av de nordiska kongresserna i klinisk kemi.

Styrelsen består av Peter Nilsson-Ehle (ordförande) och Ísleifur Ólafsson (sekreterare) samt från Danmark: Axel Brock, Ebba Nexö; från Finland: Erkki Seppälä, Gunnel Sievers; från Island Leifur Franzson, Thorvaldur V. Gudmundsson; från Norge: Tor-Arne Hagve, Sverre Landaas; från Sverige: Arne Lundblad, Gunnar Skude.

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 själv-förklarande.

Figurer måste vara av tekniskt god kvalitet med text och symboler tillräckligt stora för attstå 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.

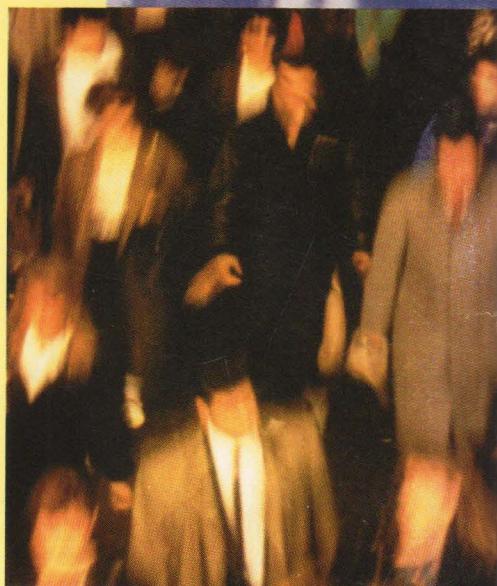
Innehållet i de insända artiklarna kommer inte att genomgå vanlig granskning med referee-system. Redaktionskommittén kommer emellertid att värdera alla manuskript innehållsmässigt och redaktionellt och eventuellt föreslå ändringar.

Uklart sykdomsbilde?

Patologiske leverenzymer?

Vansklig regulerbar hypertensjon?

Mulig alkoholmisbruk?



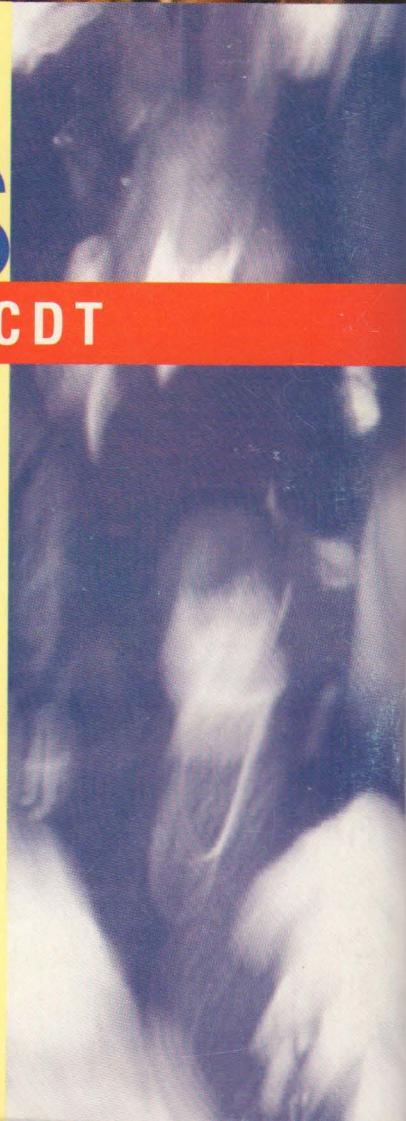
axis
% CDT

SPESIFIKK ANALYSE

FOR PÅVISNING

AV FORHØYET

ALKOHOLFORBRUK



For nærmere informasjon kontakt

Axis Biochemicals AS

Tel.: +47 22 37 91 20

Fax.: +47 22 38 55 32