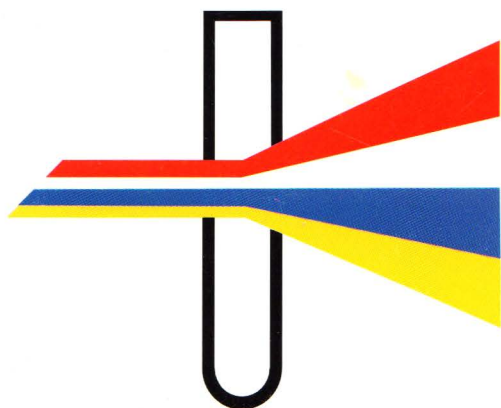
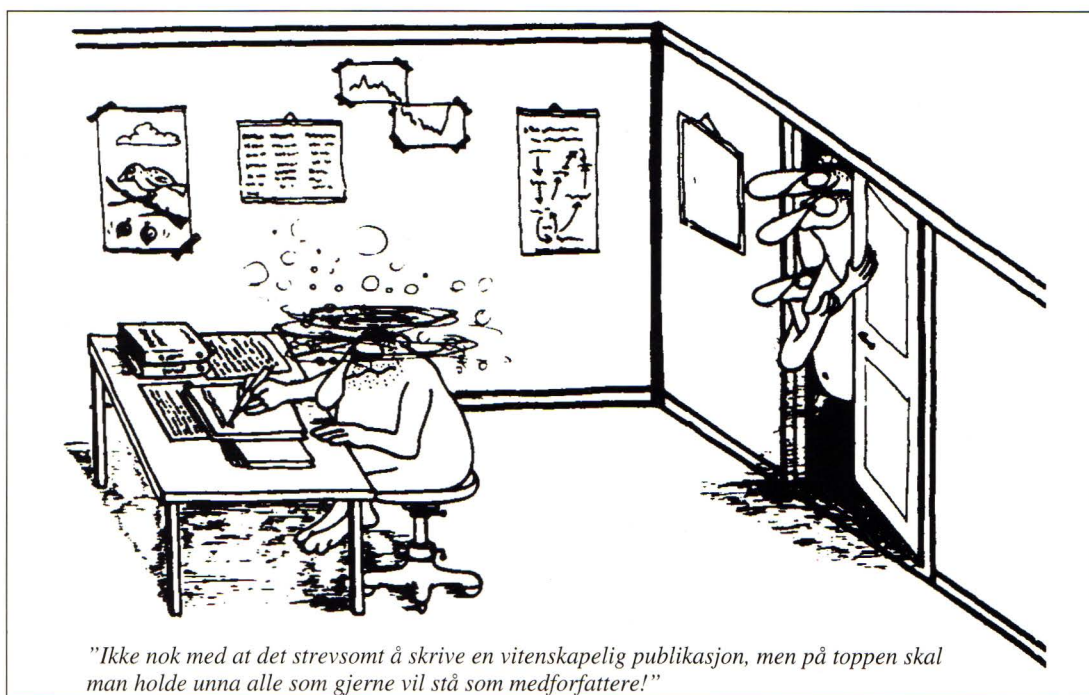


Klinisk Kemi i Norden

Tidskrift för Nordisk Förening för Klinisk Kemi



**Nr 1, vol. 9
1997**

INNEHÅLL

- 5 Nytt fra styret
- 6 FKKF firar sina 50 år
- 6 NORDFOND
- 7 *Medicinsk publicering*: Forfatterskap til besvær
- 11 *Debatt*: Mere om diagnostik af cobalaminmangel
- 13 Tillväxthormon, IGF och IGF-bindande proteiner
- 20 SFKK:s styrelse 1997
- 21 *Projektarbete*: Subtyping av lymfocytter
- 23 Nomenklatur, storheter och enheter på nätet
- 25 Plasma bedre enn serum
- 26 *Produktnyt*
- 27 *Kongresskalender*

Redaktionskommitté för KLINISK KEMI I NORDEN

Huvudredaktör: Kristoffer Hellsing, adress nedan.

Manuskript sändes till huvudredaktör eller det egna landets redaktör.

NFKK

och 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

Island Cand. Pharm. Leifur Franzson
Dept of Clinical Chemistry
Borgarspítalinn Fossvogi
IS-108 Reykjavik
Island
Telefon: Int. +354 5 25 14 85
Telefax: Int. +354 5 25 14 72
E-mail: leifurfr@shr.is

Danmark Overlæge Palle Wang
Afdeling KKA
Odense Universitetshospital
DK-5000 Odense C
Danmark
Telefon: Int. + 45 65 41 28 39
Telefax: Int. + 45 65 41 19 11
E-mail: p.wang@winsloew.ou.dk

Sverige Docent Kristoffer Hellsing
EQUALIS
Box 977
S-751 09 Uppsala
Sverige
Telefon: Int. +46 18 69 31 47
Telefax: Int. +46 18 69 31 46
E-mail: kristoffer.hellsing@equalis.se

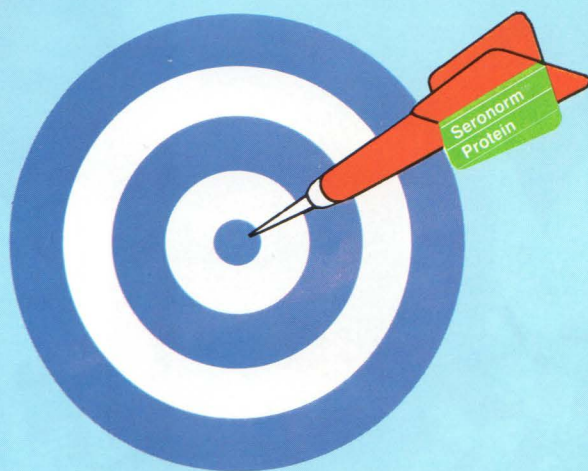
Finland Professor Ilkka Penttilä
Avdelningen för klinisk-kemi
Kuopio universitetscentralsjukhus
SF-702 10 Kuopio
Finland
Telefon: Int. +358 17 17 31 50
Telefax: Int. +358 17 17 32 00

Omslaget: (Tegning: Inge Morild. Gjengitt med tillatelse fra O.D. Lærum: Den forunderlige vitenskapen, Alma Mater forlag)

SeronormTM Protein

- to control your protein analyses

Available in
3 levels



When there is no room
for second best

- Transferred values from
RPPHS/CRM 470

Development/Production



SERO A/S

Production/Marketing



**NYCOMED
PHARMA**

NYCOMED PHARMA AS
P.O.Box 5012 Majorstua
N-0301 Oslo, Norway
Telephone +47 22 96 36 36

Decentraliserad testning



Decentraliserad testning innebär många fördelar för sjukvården. Prover tas vid sängkanten och svaret kommer direkt. Dock ställs det stora krav på kvalitet om säkerheten skall kunna garanteras.

...på kem labs villkor



Det är först när decentraliserad testning ingår i ett övergripande kvalitetssäkringssystem som tillräcklig kvalitet kan garanteras. Med HemoCues nya Data Management system kan nu även kem lab på ett effektivt sätt garantera kvaliteten på decentraliserade tester. Systemet finns för såväl hemoglobin som glukos och bygger på HemoCues välkända system med mikrokuvetter.

För mer information, kontakta HemoCue AB: Kundservice.
Tel. 0431-582 17 eller skicka in kupongen.

Jag vill veta mer om Hemocues nya Data Management system.

NAMN

SJUKHUS/AVD

ADRESS

POSTADRESS

TELEFON

FAX

SKICKAS TILL HEMOCUE AB, BOX 1204, 262 23 ÄNGELHOLM

KLIN

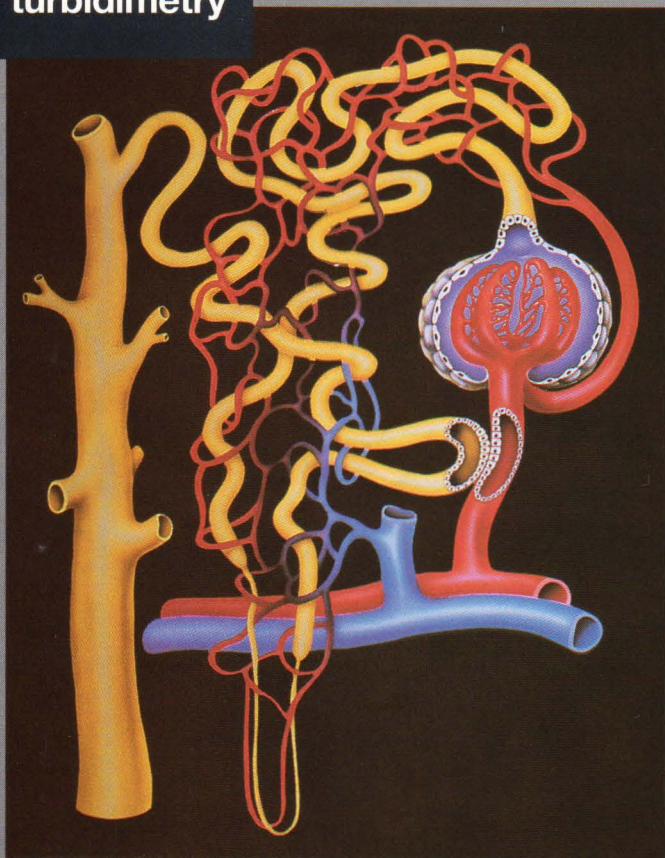


HemoCue AB, Box 1204, 262 23 Ängelholm, Sverige. Tel. +46 431 582 00. Fax +46 431 830 02.
Danmark: HemoCue Danmark A/S. Tel. +45 45 66 13 20. Fax +45 45 66 13 38. Finland: Tamro Corporation,
Tel. +358 20 445 4717. Fax +358 20 445 4770. Island: CETUS, Tel. +354 55 177 33. Fax +354 55 177 43.
Norge: Medinor A/S, Tel. +47 22 08 75 00. Fax +47 22 08 75 05.

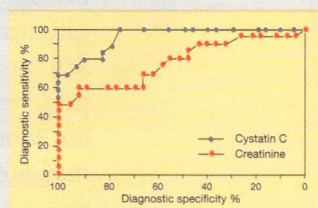
**DAKO has a
broad range of
specific protein
assays - now
also including
particle-
enhanced
turbidimetry**



DAKO



- Better marker for the glomerular filtration rate (GFR) than serum creatinine
- Identical reference range for men, women and children
- No correlation to muscular mass
- Reliable marker for GFR in new-borns and children
- Fully automated, particle-enhanced turbidimetric procedure
- Ready-to-use reagents - no sample dilution



ROC plot showing the diagnostic specificity and sensitivity for cystatin C and creatinine as GFR markers

Cystatin C

- a new marker for GFR

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

Head Office: DAKO A/S, Produktionsvej 42, DK-2600 Glostrup, Denmark, Tel. +45 44 85 95 00, Fax +45 44 85 95 95, A/S Reg. No. 39 245.

Regional Offices: DAKO (AUSTRALIA) PTY LTD, Australia, ACN 067 225 950, Tel. 2 9316 4633.
DAKO Österreich, Austria, Tel. 06 60 71 53. DAKO Diagnostics Canada, Inc., Canada, Tel. 905 858 8510.
DAKO S.A., France, Tel. (1) 30 50 00 50. DAKO Diagnostika GmbH, Germany, Tel. 040 69 69 47-0.
DAKO S.p.A., Italy, Tel. 02 50 60 211. DAKO Japan Co., Ltd., Japan, Tel. 75 211 3655. DAKO Diagnostics S.A., Spain, Tel. (93) 499 05 06. DAKOPATTS AB, Sweden, Tel. 08 99 60 00. DAKO Diagnostics AG, Switzerland, Tel. 041 760 11 66. DAKO Ltd, United Kingdom, Tel. 01494 452016. DAKO Corporation, United States of America, Tel. 805 566 6655.
Not for sale in the USA

International Website: www.dako.com

Klinisk Kemi i Norden

Nummer 1, volym 9, 1997

REDAKTIONELLT

Så sitter jeg åter med ett vitt papper framför mig; det vita papperet dock i form av en blå skärm, som successivt fylls med vita bokstäver. Åter skall jag försöka ursäktas att detta nummer som vanligt är senare än vanligt.

Det är svårt med stopptider eller dead-lines som det numera heter. Det är lätt att lova att skriva en artikel, särskilt när stopptiden flimrar blekt framme i en avlägsen del av ens kalender.

All vår tid har en förmåga att fyllas på ett obehagligt, inte alltid förutsägbart sätt. Ju närmare stopptiden kommer, desto mer fylls kalendern av obekväma måsten, absoluta måsten och tvingande måsten. De stackars redaktörerna kan ju bara framhålla det väsentliga i att vi har ett gemensamt språkrör för kliniska kemister i Norden och att "just DIN artikel är väsentlig". Nu hjälper det inte alltid. På vår idélista finns massor av bra uppslag, de flesta av dem är t.o.m. genomförbara, men det är det här med tiden....

Nu har du i alla fall ett rykande färskt nummer i din hand med sedvanligt innehåll av artiklar, debattinlägg och uppföljning av vad som händer inom den nordiska kliniska kemien.



I föregående nummer påstod Johan Killander och jag att den finska föreningen grundades 1957. Detta var ett beklagligt feltryck, som föreningen tillbakavisar så kraftfullt att man t.o.m. anordnar en stor festlighet för att celebrera sina 50 år. Jag gissar att det inte enbart är för att tillbakavisa feltrycket!! Vid 50 år har man ju kommit upp i vuxen och mogen ålder och det förhållandet finns ju alltid anledning att fira. Även en liten redaktör ber att få sälla sig till gratulanterna.

Nej, 1947 skulle det ha stått. I själva verket t.o.m. 1946, vilket Nils-Erik Saris utvecklar vidare i den artikel han skrivit och som kommer i ett supplement om utvecklingen av de nordiska föreningarna för klinisk kemi. Det supplementet håller på att växa fram och är sannolikt färdigt i maj.

Du hittar en ny artikel om olika internet-kontakter. Nätet bjuder verkligen på stora möjligheter. Låt oss ta tillvara på dem och hjälpas åt att göra nätet lättillgängligt för oss alla nordiska kliniska kemister.

Kristoffer Hellsing

Nytt fra styret

TOR-ARNE HAGVE

I dette nummer av KKN er første utlysning av "Nordisk fond for klinisk kjemi" (NORDFOND) trykket. Styret ser frem til å motta en rekke spennende søknader. Vi vil spesielt fokusere på at vi i tiden frem til søknadsfrist tar i mot mer uformelle innspill om ideer og forslag til prosjekter. Dette kan være snakk om kort redegjørelse for et prosjekt og sammensetning av prosjektgruppen. Styret vil så vurdere muligheten for om en søknad vil støttes og gi tilbakemelding om dette. Vi mener at en slik uformell dialog kan ende opp med bedre søknader finalt og søkere slipper å kaste bort tid til å skrive en

detaljert søknad til et lite aktuelt prosjekt. Søknadsfrist for den formelle søknad er 15.9.97.

NFKKs arbeidsgruppe som skal vurdere behovet for og evt. utarbeide nordisk rekommendasjon for overgang til en internasjonal metode for ALP og LD i Norden, er nå så vidt kommet i gang. Arbeidsgruppen består av Liv Theodorsen (leder, Norge), Axel Brock (Danmark), Isleifur Olafson (Island), Gunnar Skude (Sverige). Representant fra Finland er ennå ikke oppnevnt.

NORDKEMs arkiv er nå flyttet til Labquality, og det vises til liste over publikasjoner trykket i KKN.

Styret regner med å ha sitt årlige møte i september/oktober 1997.

Föreningen för Klinisk Kemi i Finland firar sina 50 år den 18.4.1997

Suomen klinisen kemian ja fysiologian yhdistys - Föreningen för klinisk kemi och fysiologi i Finland - som föreningen hette i början - grundades år 1947. Protokollat från första mötet har under årens lopp försvunnit, men enligt första styrelsemötets protokoll har det grundande mötet hållits den 22.2.1947 vid II Inre-Medicinska kliniken i Helsingfors. Många av dem som var närvarande vid det grundande mötet kommer att delta i festligheterna kring 50-årsjubileet.

Föreningen för Klinisk Kemi i Finland firar sitt 50-årsjubileum med ett symposium och en bankett fredagen den 18 april 1997 i Helsingfors på Hotel Radisson SAS.

Statmaktens hälsning till den firande föreningen kommer att framföras av social- och hälsovårdsminister Sinikka Mönkkäre, som själv är läkare. Föreläsningarna belyser den kliniska kemins olika delområden. Med hänsyn till icke-nordiska deltagare är språket vid symposiet engelska.

På banketten kommer professor Nils-Erik Saris att presentera delar av föreningens historik. Tal hålles - lagom många och lagom långa-, minnen från "gamla goda tider" återupplivas och de modigaste kan ta sig en sväng på dansgolvet.

Välkommen att fira med oss i Helsingfors i april!

Föreningen för Klinisk Kemi i Finland r.f.

Kari Pulkki Marjaana Ellfolk
ordförande festkommitténs ordförande

Information om praktiska arrangemang:
Marjaana Ellfolk
De Förenade Laboratorierna
PB 222
FIN-00381 Helsingfors
tfn + 358 9 50605 214
fax +358 9 50605 410

Utlysning av "Nordisk fond for klinisk kjemi" (NORDFOND)

Fondets formål er å fremme faglig utvikling og anvendelse av klinisk biokjemi på en måte som er ti beste for helsevesenet i de nordiske land. Dette ska skje gjennom økonomisk støtte til enkeltprosjekter. Det er en fordel om disse også har relevans for andre laboratoriemedisinske disipliner. Det forutsettes at resultatene fra prosjekter som er støttet gjøres kjent for de kliniske biokjemiske miljøer i Norden. Det vises forøvrig til de fullstendige vedtekter publisert i Klinisk Kjemi i Norden 1996;4:113-4.

Det vil i 1997 totalt bli delt ut opp til NOK 100.000.

Alle prosjekter som vil ha vesentlig betydning for utvikling og anvendelse av klinisk biokjemi i Norden er i utgangspunktet kvalifisert til støtte. Styret i NFKK vil i 1997 blant annet fokusere på søknader innen følgende områder: - kvalitetssikring av molekylærbiologiske metoder, - videreutdanning av spesialister

Alle de klinisk biokjemiske miljøer i Norden inviteres nå til å søke om støtte til relevante prosjekter. Den endelige Søknad må inneholde en entydig prosjekttittel, detaljert prosjektbeskrivelse med fremdriftsplan (begrenset til 5 sider) sammensetning av prosjektgruppen, budsjett med forslag til finansiering og planer for publisering av resultatene. Søknad sendes til NFKK's formann (Tor-Arne Hagve, Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, 0027 Oslo) **innen 15/9 -97**.

I tiden frem til søknadsfrist er Styret villig til å vurdere preliminaire ideer og forslag til prosjekter. Søker vil da få en rimelig rask tilbakemelding om prosjektets mulighet for å tildeles støtte. Styret håper med en slik dialog å få bedre søknader finalt, samtidig som søker slipper å kaste bort tid til å skrive detaljerte søknader til prosjekter som vurderes som lite aktuelle.

Forfatterskap til besvær

ANDERS MOLVEN

Senter for klinisk molekylærmedisin,
Haukeland sykehus, N-5021 Bergen

Få, om noen, medisinske forskere unngår å havne i konflikter om forfatterskap. Grunnen til dette er innlysende: publikasjonslisten er det enkleste mål på hvor vellykket en person er som forsker. Antallet og kvaliteten av artiklene er det som i første rekke bestemmer om en forsker skal få fast stilling og midler til flere prosjekter – ofte i hard konkurranse med sine nærmeste kollegaer. På engelsk heter det rett og slett "publish or perish" (publiser eller gå til grunne).

En undersøkelse fra det norske medisinske miljøet (1) viser da også at misvisende forfatterlister er den vanligste formen for vitenskapelig uredelighet. Mer enn hver fjerde forsker oppgav at de selv hadde vært utsatt for dette fenomenet. Siden et høyt antall publikasjoner er det enkleste beviset på "suksess", vil en forsker være interessert i å "snike seg med" på så mange av andres artikler som mulig samtidig som han eller hun ønsker å ha færrest mulig medforfattere på egne publikasjoner. Det gjelder også å ha den beste posisjonen i forfatterlisten; helst nummer en og i hvert fall nummer to eller den ærefulle siste plassen.

Derfor vil en forsker ha en tendens til å overvurdere sin egen innsats for en gitt publikasjon og undervurdere andres. Et artig eksempel illustrerer dette: For noen år siden var det utlyst en amanuensisstilling i molekylærgenetikk ved et av Norges universiteter. For å lette arbeidet for ansettelseskomiteén var søkerne blitt bedt om å anslå sin medvirkning i publikasjoner med flere forfattere. Uheldigvis hadde to av søkerne et par artikler som var publisert i fellesskap. For den ene publikasjonen oppgav de sine respektive bidrag til 40% og 80%, i det andre tilfellet var tallene 50% og 80%. Av dette kunne man muligens konkludere at de øvrige medforfatterne måtte ha ytt en negativ innsats (ødelagt viktige forsøk, innført alvorlige trykkfeil o.l.) og dermed ikke burde ha vært inkludert på forfatterlisten i det hele tatt!

Medisinsk publisering



Konfliktene om forfatterskap er altså mange og kan så dyp splid mellom ellers gode kollegaer. For å hjelpe forskerne med å avgjøre hvem som skal få plass på forfatterlisten, har de fleste biomedisinske tidsskrifter sluttet seg til de såkalte Vancouver-reglene (Boks 1). Skal disse følges til punkt og prikke, finnes det vel knapt en eneste forsker som kan føle seg skyldfri. Undersøkelser (se f.eks. ref. 2) har helt klart vist at reglene for forfatterskap brytes i svært mange artikler – en hver oppfordres til å se tilbake på egne publikasjoner!

Big is beautiful?

Videre er det to spesielle observasjoner som støtter opp under påstanden om at Vancouver-reglene ikke følges. For det første finnes det noen forskere som er ekstremt produktive (Tabell 1) – så produktive at en må stille følgende spørsmål: Er det fysisk mulig å oppfylle alle kriteriene for forfatterskap når man jevnlig produserer 1-2 artikler i uken?

For det andre er antallet biomedisinske publikasjoner med lange forfatterlister stadig økende (3). Bare i 1994 ble det trykket nesten 40 artikler hvor et tresifret antall navn var ført opp (mot to-tre slike publikasjoner i hele perioden 1985-89). Disse artiklene er nesten utelukkende rapporter fra omfattende (multisenter) pasientstudier for å finne årsaken til en sykdom eller bedømme effektiviteten av en ny behandling. Det er innlysende at når en artikkel i *New England Journal of Medicine* har 280 forfattere (4), er det i praksis komplett umulig at Vancouver-reglene har blitt fulgt. Like klart er det at personer som bruker tid og krefter på å følge

opp pasientene i slike studier, har behov for konkrete, meritterende resultater av innsatsen. I forbindelse med disse gigant-artiklene tar gjerne et fåtall av forfatterne på seg å stå for selve skriveprosessen, mens alle de andre blir listet i et eget appendiks. En kan jo hevde at det bare er de "skrivende" personene som er de egentlige forfatterne, men like fullt – og helt forståelig – vil nok alle "appendiks-forfatterne" ta artikkelen med på sine CV-er.

Det kan her nevnes at det amerikanske National Library of Medicine planlegger å utvide antallet forfattere som blir listet i *Index Medicus* – etter sigende etter press fra molekylærbiologer (5). I dag føres bare de seks første forfatterne på en artikkel opp; ønsket er å ta med de 24 første pluss sisteforfatteren.

Farlige forbindelser

Det syndes også mye når det gjelder "æres-forfatterskap", altså at man får være med på en artikkel bare fordi man er sjef for en større avdeling eller fordi man har bidratt til å skaffe penger til arbeidet. Men en bør alltid huske på at det kan være direkte farlig å bli med som sjuende far i huset på en publisasjon – når det seinere viser seg at det er noe muffens med resultatene.

Dette illustreres av historien om Geoffrey Chamberlain og Malcolm Pearce. Den sistnevnte var en gang en velansett fødselslege ved St George's Hospital i London, men så publiserte han i 1994 to artikler i *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* (6, 7). Den ene artikkelen dreide seg om hormonbehandling av kvinner som hadde hatt gjentatte spontanaborter. Når Pearce i ettertid ble bedt om å redegjøre nærmere for denne studien, klarte han ikke å finne originaldataene for en eneste en av de 191 kvinnene som var inkludert ... Den andre artikkelen var en sensasjonell "case report": Pearce rapporterte at han hadde behandlet en 29 år gammel kvinne som hadde et svangerskap utenfor livmoren. I stedet for å avbryte svangerskapet hadde han operert fosteret inn i livmoren. Deretter hadde svangerskapet forløpt normalt, og barnet var blitt født ved termin! Problemet var bare at ingen ved St George's Hospital kunne huske å ha assistert ved operasjonen. Pearce har nå blitt funnet skyldig i fullstendig å ha fabrikkert to vitenskapelige artikler og har mistet både jobb og anseelse.

Dessverre tok Pearce med seg Geoffrey Chamberlain i fallet. Chamberlain var professor ved avdelingen der Pearce arbeidet, og i tillegg sjefredaktør i *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* og president for The Royal College of Obstetrics and Gynaecology. For å være "hyggelig" tok Pearce ham med som sisteforfatter på artikkelen om det sensasjonelle kirurgiske inngrepet (dette ble godkjent av Chamberlain til tross for at han ikke hadde førstehåndskjennskap til operasjonen). Da saken ble avslørt, valgte Chamberlain å trekke seg både som sjefredaktør og president, selv om det er klart at han var totalt ukjent med at det hele var svindel.

Tid for forandring?

Vancouver-reglene for forfatterskap brytes altså stadig vekk. Spesielt problematisk synes setningene om at *alle* kravene (a), (b) og (c) må være oppfylte og påpekingen av at generell ledelse av en forskergruppe, innsamling av data og finansiering ikke i seg selv kvalifiserer for medforfatterskap (se Boks 1). Når kartet så entydig ikke stemmer med terrenget, bør en kanskje overveie å ajourføre kartet. I alle fall foregår det nå en diskusjon blant redaktørene av biomedisinske tidsskrifter om hvorvidt forfatterkriteriene skal justeres (5).

Det har i årenes løp blitt satt frem flere forslag til forandringer i måten artikkelforfattere blir listet opp på. En mulighet er å lage en strengt alfabetisk liste (dette forslaget støttes av alle med etternavn på A og B ...), en annen å innføre forskjellige typer forfatterskap ("hovedansvarlig", "gjest" og "senior"). Alternativt kunne man nevne i et eget tillegg til hver artikkel akkurat hva hver enkelt forfatter har bidratt med, f.eks. "A.A. utførte målingene av enzymaktivitet og skrev artikkelen, B.B. leverte antistoffene, C.C. ledet prosjektet, skaffet finansiering og reviderte manuskriptet" (8). En humoristisk og ganske fantasifull variant er å bruke forskjellig font-størrelse på forfatternavnene, der størrelsen direkte gjenspeiler bidraget (9). En forfatter hvis navn blir satt med 12-punkts typer, vil altså ha ytt et bidrag dobbelt så stort som en som må nøye seg med 6-punkts skrift. Imidlertid er det ingen grunn til å tro at noen av disse metodene vil gjøre det lettere å sette oppen forfatterliste som alle impliserte kan godta.

Boks 1

Regler for forfatterskap

I januar 1978 var det et møte i Vancouver, Canada mellom redaktører fra viktige biomedisinske tidsskrifter. Det ble vedtatt felles regler og krav for manuskripter innsendt til disse tidsskriftene (de såkalte Vancouver-reglene). Vilåårene for å være medforfatter på en vitenskapelig artikkel er:

"All persons designated as authors should qualify for authorship. The order of authorship should be a joint decision of the coauthors. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content.

Authorship credit should be based only on substantial contributions to (a) conception and design, or analysis and interpretation of data; and to (b) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and on (c) final approval of the version to be published. Conditions (a), (b) and (c) must all be met.

Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship. General supervision of the research group is also not sufficient for authorship. Any part of an article critical to its main conclusions must be the responsibility of least one author."

Trolig ville de hjelpe dersom Vancouver-reglene ble myket litt opp, samtidig som alle tidsskrifter i større grad presiserte regelverket for forfatterskap. En kunne f.eks. innføre som standard at ved innsendelse av manuskript må samtlige forfattere skrive under på at 1) kriteriene for forfatterskap er oppfylt for alle personer som står oppført på artikkelen og 2) et hvert resultat som fremlegges, er ansvaret til minst en av forfatterne.

Et annet tiltak som ville gjøre forholdene mer renhårige, gjelder vurderingen av en persons vitenskapelige prestasjoner. Man burde ved tildeling av forskningsmidler og ansettelser legge mer vekt på *kvalitet* og mindre på *kvantitet*. Dermed bør det bli standard at bare de 10-15 beste publikasjonene

legges ved stillings- og prosjektsøknader. Ved universitetene kunne en også innføre et kurs i forskningsetikk, obligatorisk for all formalisert forskerutdanning. Foruten å behandle tema som "forskningens historie og filosofi" og "lover som regulerer forskning" må en i et slikt kurs konsentrere seg om "skikk og bruk i forskningen" inkludert problemene med vitenskapelig uredelighet. Ved å la studentene diskutere konkrete problemstillinger bl.a. når det gjelder forfatterskap, vil man forberede dem på den virkelighet som møter dem etterpå. Målet må være å gjøre forfatterlistene mer troverdige, samtidig som man hjelper forskerne til å bruke mindre tid på forfatterskap og mer tid på vitenskap!

Referanser

1. Bekkelund SI, Hegstad A-C, Førde OH. Uredelighet i medisinsk og helsefaglig forskning i Norge. *Tidsskr. Nor. Lægeforen.* 1995; **115**: 3148-3151.
2. Goodman NW. Survey of fulfilment of criteria for authorship in published medical research. *Br. Med. J.* 1994; **309**: 1482.
3. Regalado A. Multiauthor papers on the rise. *Science* 1995; **268**: 25.
4. Klahr S + 297 andre. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; **330**: 877-884.
5. Horton R, Smith R. Signing up for authorship. *Lancet* 1996; **347**: 780.
6. Pearce JM, Hamid RI. Randomised controlled trial of the use of human chorionic gonadotrophin in recurrent miscarriage associated with polycystic ovaries. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1994; **101**: 685-688. (retracted)
7. Pearce JM, Manyonda IT, Chamberlain GVP. Term delivery after intrauterine relocation of an ectopic pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1994; **101**: 716-717. (retracted)
8. White B. Multiple authorship. *Science* 1997; **275**: 461.
9. Cohen EP, Mutsaers SE. Size matters. *Nature* 1996; **379**: 765.
10. Anderson C. Writer's cramp. *Nature* 1992; **355**: 101.

Deler av denne artikkelen er tidligere publisert i *NBS-nytt* nr. 2 1996 (s. 16-22).

Tabell 1.

De 20 mest produktive forskerne i verden

Navn / Forskningsfelt / Land	# artikler 1981-1990	Gj.sn. # dager pr. artikkel	Gj.sn. # siteringer pr. artikkel
1. Yury Struchkov / Kjemi / USSR	948	3.9	3.0
2. Stephen Bloom / Gastroenterologi / UK	773	4.7	21.4
3. Mikhail Voronkov / Kjemi / USSR	711	5.1	2.0
4. Aleksandr Prokhorov / Fysikk / USSR	589	6.2	3.1
5. Ferdinand Bohlmann / Kjemi / Tyskland	572	6.4	6.2
6. Thomas Starzl / Kirurgi / USA	503	7.3	16.8
7. Frank Cotton / Kjemi / USA	451	8.1	11.4
8. Julia Polak / Histokjemi / UK	436	8.4	26.6
9. Robert Gallo / Virologi / USA	428	8.5	86.0
10. Genrikh Tolstikov / Kjemi / USSR	427	8.5	1.2
11. John Huffman / Krystallografi / USA	403	9.1	13.2
12. Alan Katritzky / Kjemi / USA	403	9.1	4.5
13. David Greenblatt / Farmakologi / USA	383	9.5	17.1
14. John Najarian / Kirurgi / USA	345	10.6	14.6
15. Willy Malaisse / Endokrinologi / Belgia	344	10.6	10.9
16. Charles Marsden / Nevrologi / UK	339	10.8	15.0
17. Anthony Fauci / Immunologi / USA	338	10.8	52.5
18. Donnal Thomas / Onkologi / USA	328	11.1	37.5
19. Noboru Yanaihara / Biokjemi / Japan	322	11.3	14.0
20. Timothy Peters / Biokjemi / UK	322	11.3	9.5

Kilde: ISI's Science Indicators Database 1981-90 og referanse 10.



"Ikke nok med at det strevsomt å skrive en vitenskapelig publikasjon, men på toppen skal man holde unna alle som gjerne vil stå som medforfattere!"

(Tegning: Inge Morild. Gjengitt med tillatelse fra O. D. Lærum: Den forunderlige vitenskapen, Alma Mater forlag)

Mere om diagnostik af cobalaminmangel: Nogle synspunkter og en case

JAN MØLLER¹, ALLAN FLYVBJERG² OG KARSTEN RASMUSSEN¹

¹Klinisk biokemisk afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, DK 8200 Århus N, ²Medicinsk afdeling M, Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, DK 8000 Århus C

Göran Lindstedt og kolleger havde i dette tidsskrift (1) en akademisk og grundig gennemgang af nogle problemstillinger omkring diagnosen af cobalaminmangel og nogle konstruktive forslag til praktiske fremgangsmåder. Vi vil i det følgende supplere nogen af de fremsatte synspunkter og søge at illustrere gennemgangen med et praktisk eksempel.

Uforklaret højt P-Methylmalonat

Der er citeret et synspunkt, om at uforklarede stigninger i P-Methylmalonat er så hyppige hos tilsyneladende raske personer, at det gør anvendelsen af analysen som første parameter i cobalaminmangeldiagnostikken uhensigtsmæssig (2). Omvendt kan det hertil bemærkes, at der ikke er påvist andre årsager til forhøjet P-Methylmalonat end cobalaminmangel og nedsat nyrefunktion (P-Creatinin > 250 µmol/l (3)), når vi i denne sammenhæng ser bort fra hereditær methylmalonacidæmi og patienter med tropisk sprue (4). Lægger vi dertil den observation, at det store flertal af tilsyneladende symptomfrie personer med let forhøjet P-Methylmalonat responderer på cobalamin i.m. med signifikante fald i P-Methylmalonat, og at de har et signifikant højere respons på en peroral isoleucin (forstadium til methylmalonat) belastning (5,6), synes det vanskeligt at argumentere for andre årsager til et forhøjet P-Methylmalonat.

Et forhøjet P-Methylmalonat, der falder med mere end 20% en uge efter 1 mg cobalamin i.m., er et sikkert tegn på funktionel cobalaminmangel (5).

Øjebliksbilleder

Göran Lindstedt og kolleger fortæller, at vi bør huske, at måling af P-Methylmalonat giver et øjebliksbillede af situationen i prøvetagningsøjeblikket. Det er uimodsigeligt korrekt og gælder for enhver måling, også for de øvrige omtalte analyser. Cobalaminmangel udvikler sig imidlertid sjældent indenfor timer, men alligevel er det da en forudsætning for en fornuftig anvendelse af en analyse, at der foreligger grundige undersøgelser af de biologiske variationer. Det gør der for P-Methylmalonat, og disse undersøgelser demonstrerer en høj grad af konsistens af P-Methylmalonat hos det enkelte individ (6). Undersøgelser af denne art foreligger os bekendt endnu ikke for måling af methylmalonat i spinalvæske, hvorfor vi mener, at det er for tidligt at anbefale denne måling i den almindelige diagnostik.

Eksempel på diagnose af cobalaminmangel

Som et eksempel på udredning af cobalaminmangel, hvor måling af P-Methylmalonat og P-Homocystein har spillet en central rolle, vil vi gerne gennemgå en i vores erfaring ganske karakteristisk sygehistorie.

78 årig kvinde, der blev indlagt akut med febrilia og konfusion. Patienten havde flere tidligere indlæggelser på kirurgiske afdelinger, der er således i 1950 blevet foretaget hysterektomi, i 1959 kolecystektomi og i 1969 partiel gastrectomi grundet ulcussygdom. I dagene forud for indlæggelsen var patienten tiltagende febril og ukontaktbar med

besværet gang og sløret tale. Bloddyrkning viste vækst af *E. Coli* og CT scanning af cerebrum viste et mindre venstresidigt infarkt i venstre hemisfære samt kortikal atrofi. Patienten blev behandlet antibiotika i.v. (Zinacef) og rettede sig langsomt klinisk på denne behandling.

Paraklinisk fandtes ved indlæggelsen forhøjelse af fasereaktanter (SR 98 (2-20), C-reaktivt protein 418 mg/l (<5 mg/l) og leukocytose $15.8 \times 10^9/l$ ($3.0-10.0 \times 10^9/l$), der normaliseredes under den iværksatte behandling. Thyreoidea-parametre viste myxødem med P-Thyroxin 26 nmol/l (60-140 nmol/l), P-Triiodthyronin 0.88 nmol/l (1.1-2.5 nmol/l), P-Triiodthyronin-reaktion 0.26 (0.26-0.37) og P-Thyreotropin >100 mU/l (0.1-4.0 mU/l). ACTH-test fandtes normal. Patienten blev initialt behandlet med tablet eltroxin 25 µg dagligt med delvis normalisering af thyreoidea-parametrene efter to måneder.

Ved indlæggelsen fandtes endvidere normalt B-Hemoglobin, 8.7 mmol/l og Ery(B)-Hemoglobin, 22 mmol/l, men forhøjet Ery(B)-Erythrocyt, volumen på 115 fl (85-100 fl). Patienten havde anamnestisk intet dagligt alkoholforbrug. På baggrund af det forhøjede erythrocytvolumen blev der målt P-Cobalaminer: >700 pmol/l (200-600 pmol/l), P-Methylmalonat: 0.70 µmol/l (0.08-0.28 µmol/l), Ery-Folater: 529 nmol/l (400-1200 nmol/l) og P-Homocystein: 17.3 µmol/l (5.8-11.9 µmol/l).

Patienten blev behandlet med cobalamin (Betolvex) i.m. 1 mg ugentligt i 4 uger og efterfølgende hver tredje måned. To måneder efter start af behandling fandtes normalisering af P-Methylmalonat: 0.21 µmol/l og Ery(B)-Erythrocyt, volumen: 99 fl. Der fandtes derimod kun delvis normalisering af P-Homocystein: 14.3 µmol/l, hvorfor patientens behandling blev suppleret med tablet folinsyre 10 mg dagligt.

Ville denne patient have opnået at få sin behandling med cobalamin, hvis den foreslåede algoritme var blevet fulgt? Som Göran Lindstedt og kolleger rigtigt fremhæver vil 5-10% af alle tilfælde af cobalaminmangel have P-Cobalaminer indenfor referenceområdet og, efter vores erfaring, ofte ganske langt inde i eller som her endog over refe-

renceintervallet. Hvis der skal måles lave P-Cobalaminer inden måling af P-Methylmalonat, vil denne gruppe patienter aldrig få behandlet deres cobalaminmangel, medmindre de er så heldige, at der ved måling af P-Pesinogen I og P-Gastrin findes holdepunkter for atrofisk gastrit. Det synes ganske ulogisk at indføre en mere effektiv parameter som P-Methylmalonat til diagnostik af cobalaminmangel og dernæst kun anvende den, når den væsentligt mindre sensitive og forældede analyse tyder på forekomst af sygdommen.

Hvis man vil reducere anvendelsen af P-Methylmalonat af økonomiske årsager, vil det være mere rationelt at spare på anvendelsen af den forældede og ineffektive parameter, P-Cobalaminer, eventuelt helt afskaffe den.

Vi vil fortsat anbefale måling af P-Methylmalonat som første parameter ved mistanke om cobalaminmangel i risikogrupperne. Ved forhøjet P-Methylmalonat kan andre årsager udelukkes ved gentagen måling efter 1 må cobalamin i.m. De ganske få tilfælde af falske negative kan udelukkes ved måling af P-Homocystein ved særligt bestyrket mistanke om cobalaminmangel som anbefalet i (5).

Referencer:

1. Lindstedt G, Ekman R, Nyström E, Lindgren A, Kilander A. Debatt: Behöver vi en ny diagnostisk algoritim för udredning av kobalaminbrist? Klinisk Kemi i Norden 1996;8:86-9
2. Schilling RF. Who has vitamin B₁₂ deficiency? Proc Assoc Am Phys 1996;108:68-70
3. Rasmussen K, Vyberg B, Pedersen KO, Brøchner-Mortensen J. Methylmalonic acid in renal insufficiency: Evidence of accumulation and implications for diagnosis of cobalamin deficiency. Clin Chem 1990;36:1523-4
4. Rasmussen K. P-methylmalonat og P-homocystein: metaboliske markører for vitaminmangel [review]. Ugeskr læg 1996;158:3913-8
5. Nexø E, Hansen M, Rasmussen K, Lindgren A, Gräsbeck R. How to diagnose cobalamin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1994;54(suppl 219):61-76
6. Rasmussen K, Møller J, Østergaard K, Kristensen MØ, Jensen J. Methylmalonic acid concentrations in serum of normal subjects: biological variability and effect of oral L-isoleucine loads before and after intramuscular administration of cobalamin. Clin Chem 1990;36:1295-9

Tillväxthormon, insulinliknande tillväxtfaktorer (IGF) och IGF-bindande proteiner. En översikt med betoning på benmetabola effekter^a

GÖRAN LINDSTEDT,¹ PER-ARNE LUNDBERG,¹ PER BJELLERUP,² KERSTIN LANDIN-WILHELMSSEN,³ BENGT-ÅKE BENGTTSSON³

¹Institutionen för laboratoriemedicin (Avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin) och

³Medicinska institutionen (Divisionen för endokrinologi), Göteborgs Universitet, Sahlgrenska universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg; ²Avdelningen för klinisk kemi, Karolinska sjukhuset, 171 76 Stockholm.

Sammanfattning

Medan man under många år ansåg att samtliga av tillväxthormonets (GH) effekter medierades via "somatomediner" anses nu att GH inducerar differentieringen av prekursorceller till celler som adipocyter och broskceller medan "somatomedinerna" verkar som mitogener med stimulering av klonal expansion av GH-inducerade celler. Av flera skäl har benämningen "somatomediner" sedan ett decennium ersatts av "insulinliknande tillväxtfaktorer" (IGF). Bildningen av dem påverkas inte bara av GH utan även av flera andra hormoner. Dessa två polypeptider med molekylmassa 7-8 kDa, IGF-I och IGF-II, transporteras i blodbanan bundna till flera skilda bärarproteiner av vilka IGFBP-3 dominerar; endast <1,0% av dem är fria. Mätningar av IGF-I och IGFBP-3 är allmänt tillgängliga och är indicerade vid en rad sjukdomstillstånd som led av sjukvård och/eller utvecklings/forskningsarbete. Mätning av IGF-II kan vara indicerad i oklara fall av hypoglykemi. Vid bedömningen av mätvärden för IGF-I-koncentrationen måste hänsyn tas till patientens ålder, kön, nutritionsstatus och ev. allmän sjukdom samt intag av hormonellt aktiva läkemedel.

Intresset för bestämning av tillväxthormon GH och variabler som informerar om dess biologiska effekter har kraftigt ökat i och med tillgången av rekombinant GH för terapeutiskt bruk. Detta har också lett till ett förnyat intresse för diagnostiken av tillstånd med ökad eller minskad GH-insöndring. I denna sammanställning avser vi att belysa framför allt den insulinliknande tillväxtfaktorn I ("insulinlike growth factor-I", IGF-I) och dess främsta bindarprotein, IGFBP-3, mot bakgrunden av frågeställningarna

- vad är "insulinliknande tillväxtfaktorer" (IGF) och deras bindarproteiner, "IGFBP"?
- vilken relation har IGF-I till GH och till metabolismen i allmänhet?
- vilken relation har IGF-I till ben i studier hos människa?
- vilka indikationer finns idag för bestämning av IGF-I och IGFBP-3?
- finns det något samband mellan koncentrationen av polypeptidhormonet IGF-I och dess biologiska effekt?

Tabell 1 ger en sammanställning av de komponenter som tilldragit sig störst intresse vid studier av GH i sjukvårds-, utvecklings- och forskningsarbete. GH, förutom att påverka IGF och IGFBP - som vi återkommer till -

^a Sammanfattning av föredrag vid Endokrinologiskt symposium i Malmö 29 augusti 1996.

- stimulerar dejodineringsen av tyroxin (T4) till 3,5,3'- trijodtyronin (T3) ledande till ändring av T4/T3-kvoten i serum

- påverkar kalciumomsättningen bl.a. genom stimulering av 1-hydroxyleringen av 25-hydroxyvitamin D i njurarna ledande till ökad koncentration av kalcium och sänkt koncentration av parathormon i serum

- påverkar kollagenomsättningen ledande till ökad serumkoncentration av propeptiderna från prokollagen I och III

- stimulerar omsättningen i benvävnaden bl.a. ledande till ökning av osteocalcinkoncentrationen vid tillförsel av GH.

De insulinliknande tillväxtfaktorerna IGF-I och IGF-II: historik, struktur

Det är sedan 1950-talet känt att GH inducerar uppkomsten av biologiskt aktiva substanser med påverkan på flera skilda celltyper och vävnader, och sådana substanser kunde också påvisas i blodbanan. Den s.k. "sulfation factor" tillskrevs exempelvis förmåga att öka sulfatinkorporationen i brosk.

Under 1970-talet ansågs det att GH:s samtliga effekter medierades av dessa substanser, vilka därför benämndes "somatomediner".

Parallellt med dessa studier identifierades under 1960-talet insulinliknande biologisk aktivitet i blodbanan, som inte hämmades av antikroppar mot insulin, och dessa benämndes "nonsuppressible insulin-like activity" (NSILA). I slutet på 1970-talet påvisade Rinderknecht och Humbel två polypeptider med sådan aktivitet, vilka benämndes "insulinliknande tillväxtfaktor I" (IGF-I; 70 aminosyror, molekylmassa 7,6 kDa) och "insulinliknande tillväxtfaktor II" (IGF-II; 67 aminosyror, 7,5 kDa). De visades vara strukturellt homologa med proinsulin. IGF-I visades vara identiskt med somatomedin C och IGF-II med "multiplication-stimulating activity". Man kunde också visa att IGF-II dominerade under fosterlivet av de två, medan IGF-I dominerade efter födelsen.

Howard Green och medarbetare framförde i mitten på 1980-talet hypotesen om "the dual effector model of GH action" vid sina studier av fettceller. Medan GH ansågs inducera differentiering av

Tabell 1. Biokemiska variabler för undersökning av *in vivo*-effekter av tillväxthormon

Cell/vävnad/ system	Komponent
Hypotalamus, hypofys	GH i serum och urin, totalt resp. 22 kDa-isoformen
Perifera vävnader, inkl. lever	IGF-I i serum (totalt, fritt) IGF-I i urin IGFBP-1 i serum IGFBP-3 i serum T4/T3-kvoten i serum
Kalcium- homeostasen	Fritt ("joniserat") kalcium i serum Parathormon i serum 1,25-dihydroxyvitamin D i serum
Kollagensyntes	Aminoterminal(a) peptid(er) från prokollagen typ III i serum Karboxyterminal(a) peptid(er) från prokollagen typ I i serum Aminoterminal(a) peptid(er) från prokollagen typ I i serum
Osteoblaster	Osteocalcin i serum Alkaliska fosfataser i serum (totala, benisoenzym)
Osteoklaster	Deoxypyridinolin i urin (ev. i serum) Tvärbunden karboxyterminal telopeptid från kollagen typ I "Sura" fosfataser (tartratresistenta) i serum

prekursorceller till adipocyter ansågs IGF-I verka som mitogen med stimulering av klonal expansion av "committed cells". I Göteborg visade Isaksson och medarbetare att GH har egen effekt på benvävnad, och dessa arbeten gav stöd för Greens hypotes om samspelet mellan GH och IGF-I.

Till skillnad från proinsulin där det avspjälkas en i molekylen centralt belägen polypeptidkedja (C-peptid) med uppkomst av två polypeptider (A och B) föreligger IGF-I och IGF-II var och en som en enda polypeptidkedja. IGF-I:s A- och B-domäner uppvisar bortåt 45% sekvenshomologi med A- och B-kedjorna i insulin.

IGF-receptorer

IGF-I och IGF-II utövar sina effekter på vävnaderna genom bindning till specifika receptorer som finns på de flesta celltyper från såväl ekto-, meso, och endoderm. Typ-1-receptorn är homolog med insulinreceptorn, medan typ-2-receptorn motsvarar mannos-6-fosfatreceptorn. IGF kan emellertid även reagera med insulinreceptorn, liksom insulin kan reagera med IGF-I receptorn, även om affiniteten är 10-100 gånger lägre än affiniteten för "den egna" receptorn.

Metabola effekter av IGF

IGF kan sannolikt påverka de flesta celler i kroppen och har sannolikt såväl endokrina som parakrina och autokrina effekter. Efter tillförsel av IGF *in vivo* finner man bl a stimulering av proteinsyntesen, tillväxt av ben och sänkning av B-glukos. Den senare sker genom stimulering av glukotransporten, kanske också genom hämning av leverns glukosproduktion. Insulininsöndringen hämmas med sänkning av den cirkulerande insulin-koncentrationen (medan GH initialt försämrar insulin-känsligheten och ökar S-insulin). IGF kan också hämma GH-insöndringen, d v s GH och IGF står i negativ-feedback relation till varandra.

Tumörinducerad hypoglykemi kan ses - förutom vid insulinom - hos patienter med mesenkymala, hepatocellulära, hematologiska och neuroendokrina tumörer och kan tillskrivas en högmolekylär form av IGF-II.

De biologiska effekterna av IGF anses modifieras av deras bindarproteiner, se nedan.

Biosyntes av IGF och dess reglering

IGF bildas i de flesta celltyper. Cirkulerande IGF-I härrör från bland annat (och huvudsakligen?) levern. Insulin stimulerar GH-effekten på IGF-I syntesen. Vid diabetes mellitus typ I samt vid svält och anorexia nervosa föreligger nedsatt IGF-I-koncentration trots höjda GH-koncentrationer. Vid hypotyreos föreligger låg IGF-I-koncentration talande för en effekt av tyreoidhormon.

I benceller (osteoblaster) ökas IGF-I syntesen av GH, parathormon, 1,25-dihydroxyvitamin D och östradiol.

Koncentrationerna av GH och IGF-I i serum sjunker med åldern, något mer uttalat hos kvinnor än hos män och parallellt med minskningen av kvinnornas endogena östrogenproduktion. Peroral östrogensubstitution har visats leda till sänkt IGF-I-koncentration men ökad GH-koncentration, medan transdermal östrogenterapi har mindre eller t o m motsatta effekter. Testosteron kan öka IGF-I-koncentrationen.

IGF-bindande proteiner

I blodbanan cirkulerar en lång rad plasmaproteiner som binder IGF ("IGFBP"). För närvarande finns 6 identifierade proteiner med molekyllmassa 20-30 kDa. De skilda proteinerna uppvisar strukturella likheter samt betydande konservering av strukturen under evolutionen. De biologiska funktionerna är till stor del oklara men det finns hållpunkter för att de

- transporterar IGF i blodbanan och över kärlväggen
- allokera IGF till specifika vävnader och celltyper

- allokera IGF till specifika receptorer
- modulerar IGF's biologiska funktion(er).

Reglering av IGFBP-koncentrationerna och/eller -aktiviteterna kan ske genom

- endokrin påverkan, ex. insulin (IGFBP-1), tyreoidhormon IGF BP-2), GH (IGFBP-3), östrogen (IGFBP-4)
- strukturella modifieringar som fosforylering och proteolytisk spjälkning
- vävnadsbindning av IGFBP

Kvantitativt dominerande är IGFBP-3 med koncentration i storleksordningen 3-5 mg/L. Koncentrationen är låg hos nyfödda, stiger till maximum under puberteten och sjunker långsamt därefter.

Den är väl korrelerad till GH-insöndringen. GH anses emellertid reglera koncentration av IGFBP-3 inte genom påverkan på syntesen utan genom hämning av eliminationen från blodbanan. I fri lösning har IGFBP-3 betydligt högre affinitet för IGF-I än efter bindning till celltyper; medan affiniteten av IGFBP-3 är högre i blodbanan än cellreceptorernas affinitet gäller det motsatta för cellbundet IGFBP-3. I subcellulära system *in vitro* kan således tillsats av IGFBP-3 hämma den biologiska effekten av IGF-I. När IGFBP-3 däremot *in vivo* binder sig till celltyper ökar tillgängligheten av IGF-I för deras receptorer. I testsystem där IGF-I-effekten ökas av tillsatt IGFBP-3 kan detta således fungera som en lågaffinitets-höghäpningsreservoir för IGF-I.

IGFBP-4 förefaller vara relaterad framför allt till benvävnad. Syntes av IGFBP-4 har påvisats i osteoblaster. Parathormon, parathormonrelaterad peptid och östrogen stimulerar syntesen. IGFBP-4 hämmar IGF-I-stimulerad osteoblastaktivitet. Koncentration av IGFBP-4 är hög hos äldre kvinnor med frakturer.

I serum från gravida kvinnor samt från patienter med svår allmänsjukdom och hos vissa patienter med maligna tumörer föreligger specifika proteaser med affinitet för IGF-bindande proteiner. Sannolikt var detta orsaken till att man vid bestämning av IGF-I med tidigare metodik för "lågaffinitetsbundet" IGF-I fann falskt höga värden hos gravida kvinnor. Dessa proteaser har beskrivits vara kalciumberoende serinproteaser, och även prostata-specifikt antigen har sådan aktivitet.

IGF-I i serum

IGF-I-koncentrationen i serum är hög med koncentration i storleksordningen 100-300 µg/L, dvs flera 10-potenser högre än insulin-koncentrationen. Till skillnad från insulin (och från GH!) ses emellertid inga påtagliga koncentrationsvariationer under dygnet. Koncentrationen av fritt IGF-I har uppskattats till mellan 0.4 och 0.7% med skilda metoder.

Kvantitativt dominerande form av IGF-I i serum är komplexet med IGFBP-3. Detta komplex är i själva verket ett ternärt komplex, där det lever-syntetiserade proteinet "ALS" (acid-labile subunit) ingår. Detta komplex har en molekylmassa av cirka 140 kDa, dvs passerar normalt endast mycket långsamt över kärlväggen. Halveringstiden för IGF-I i detta komplex har uppskattats till cirka 15 h. Det

ternära komplexet kan dissocieras av heparin, och bestämning av fritt IGF-I kan därför inte utföras i heparinplasma. Frågan är då huruvida även endogent heparin och liknande substanser kan störa jämvikten. Provtagning och provförvaring inför bestämning av fritt IGF-I måste därför sannolikt ske under mycket strikta betingelser.

Vid studier av en representativ population av män och kvinnor 25-64 års ålder befanns följande faktorer signifikant påverka IGF-I-koncentrationen efter multivariat analys

- ålder (invers korrelation)
- rökning (hos män; invers korrelation)
- kaffe-konsumtion (kvinnor; invers korrelation)
- fibrinogen i plasma (hos män; positiv korrelation).

(Övriga studerade variabler var bl a antropometrisk mått, fysisk aktivitet, blodtryck, kolesterol, triglycerider, parathormon och osteocalcin).

Betydelsen av att på ett adekvat sätt korrigera för ålder och kön visas i två aktuella studier från Göteborg, dels vid utredning av frågeställningen huruvida kronisk kvicksilverexposition påverkar GH/IGF-I systemet, dels av patienter med polio.

IGF-I i serum - en indikator på nutritionstillståndet

Vid fasta minskar leverns GH-stimulering av IGF-I-syntesen ("GH-resistens") ledande till sänkt IGF-I-koncentration. Det sker en snabb ökning vid protein-kaloritillförsel. Andra tillstånd som beskrivits ha sänkt IGF-I-koncentration (och ökad GH-koncentration) är

- anorexia nervosa, liksom svält
- svår inflammatorisk tarmsjukdom
- coeliaki
- leversjukdom.

Vid proteinmalnutrition i råttan har dessutom iakttagits ökad eliminationshastighet av IGF-I från blodbanan, också ledande till sänkt IGF-I-koncentration.

Relation till benmetabolismen

Vuxna med lång tids GH-brist sedan barndomen eller förvärvad GH-brist (exempelvis som följd av tumör eller trauma) har sänkt benmineralinnehåll. Hos dessa patienter korrelerar benmineralinnehållet till serumkoncentrationerna av IGF-I och IGFBP-3. I en aktuell studie av en representativ population

av 70-åriga kvinnor och män befanns kvinnorna ha betydligt lägre medelvärde för benmineralinnehållet än männen, samt lägre IGF-I-halt och högre osteocalcinhalt än männen. IGF-I-koncentrationen korrelerade väl till benmineralinnehållet liksom koncentrationen av IGFBP-3. Ingen skillnad sågs mellan dessa två variabler i relation till benmineralinnehållet, d v s IGFBP-3 var ej bättre korrelerat till BMD (bone mineral density) än IGF-I (vilket hävdats vara fallet vid manlig idiopatisk osteoporos). Som förväntat var det en hög korrelation mellan IGF-I och IGFBP-3-koncentrationerna.

Mätning av IGF-I och IGFBP-3 i serum

Totalt IGF-I. För mätning av insulinlikande tillväxtfaktorer användes från början skilda bioassays. Dessa kom snabbt att ersättas av specifika immunmetoder för IGF-I och IGF-II, och på kort tid kom radioimmunoassay, och senare även immunometrisk assay, att bli de dominerande mätmetoderna.

IGF-I föreligger i plasma och serum till omkring 99 % bundet till IGF-bindarproteiner (IGFBP) i komplexa jämvikter. I kliniska studier och undersökningar har man valt att mäta den totala serumkoncentrationen av immunoreaktivt IGF-I genom att dissociera och isolera IGF-I från IGFBP's och därefter kvantifiera med immunoassay. Principiellt innehåller en kvantifiering av immunoreaktivt IGF-I därför fyra steg:

1. En dissociation av IGF-I från dess bindarproteiner genom surgörning av provet.

2. En permanent isolering av IGF-I från bindarproteinerna. Flera alternativ finns. Rutinmässigt dominerar denaturering och fällning av bindarproteinerna med etanol och en efterföljande centrifugering, ev. i kyla. Det bästa resultatet erhålls genom att utföra en gel- (eller vätske-) kromatografi. Detta är mer tids- och resurskrävande men anses vara "the golden standard" - under förutsättning att kromatografikolonnen har tillräckligt stor kapacitet även för prover från exempelvis uremipatienter. På senare tid har ett principiellt nytt sätt tillkommit, nämligen att blockera bindarproteinernas bindningsställen genom tillsats av IGF-II i överskott.

3. Återställande av provmatrix till immunokemiskt "fysiologiska" förhållande. Detta utförs genom indunstning av lösningsmedel och indunstning eller buffring av förekommande syror.

4. Kvantifiering med immunoassay.

En noggrann validering av den metod man vill använda är nödvändig. Främst är det möjligheten av interferens från kvarvarande bindarproteiner efter steg 2 som måste bedömas.

Fritt IGF-I. Ett flertal metoder att mäta fritt IGF-I har prövats, och man har rapporterat värden från 0,4 % upp mot 20 % av det totala IGF-I beroende på metodologi. Det finns åtminstone fyra olika faktorer att ta hänsyn till vid mätning av den fria fraktionen.

1. Kvantifieringen med immunoassay kräver en 50 till 100 gånger högre känslighet.

2. Störningen av jämvikterna i systemet mellan IGF-I och dess bindarproteiner måste minimeras.

3. Masseffekten av jämviktsförskjutningarna måste minimeras.

4. Proteolys av de labila bindarproteinerna, främst IGFBP-3, i provet måste minimeras.

En ny metod med ultracentrifugering vid 37°C har nyligen publicerats av Frystyk och medarbetare. Där redovisar man nivåer av fritt IGF-I på cirka 0,4 % av den totala mängden. Preliminära resultat från undersökning av olika patientgrupper talar för att mätning av fritt IGF-I kan bli kliniskt och forskningsmässigt värdefull.

IGFBP-3. IGFBP-3 är det kvantitativt dominerande bindarproteinet för IGF-I. Rutinmässigt mäts IGFBP-3 och de övriga bindarproteinerna med immunometoder, framför allt med radioimmunoassay. På grund av den proteolytiska klyvningen av IGFBP-3 såväl in vivo som in vitro bildas skilda fragment. Både den proteolytiska aktiviteten i serumprovet och dessa olika fragment kan därför skapa metodologiska interferenser och ge felaktiga resultat.

De skilda bindarproteinerna kan också identifieras och studeras med "Western blotting"-metoder. Detta ger dock mer kvalitativ än kvantitativ information och används främst i forskningssammanhang.

Diagnostisk användning av IGF-I och IGFBP-3

Bestämning av IGF-I och IGFBP-3 - vars serumkoncentrationer varierar föga under dygnet - används huvudsakligen för att värdera GH-insöndringen, vilken ju är pulsatil ledande till påtagliga koncentrationsvariationer av GH.

Vid tillstånd med ökad GH-insöndring, d v s gigantism och akromegali, är serumkoncentrationen

av IGF-I och IGFBP-3 som regel klart förhöjda. I skilda undersökningar har bestämning av IGFBP-3 haft högre respektive lägre diagnostisk sensitivitet än bestämning av IGF-I. I enstaka fall av gigantism har man beskrivit låga koncentrationer av GH men däremot kraftigt förhöjda koncentrationer av IGF-I. Fördelen med bestämning av IGFBP-3 jämfört med IGF-I är det något mindre uttalade åldersberoendet, kanske också något minskad känslighet för tillstånd som ger GH-resistens. Analysen av IGFBP-3 är något enklare jämfört med de analyser av IGF-I som kräver extraktion.

Vid hypofysinsufficiens föreligger fortfarande viss oklarhet om värdet av dessa bestämningar. Vid selektiv GH-brist, d v s patienter med hypofysinsufficiens som på ett adekvat sätt substitueras med bl a binjurebarks-, tyreoida- och gonad-hormoner, har knappt hälften av fallen värden inom referensintervallet. Däremot saknas god information om prevalensen av sänkt koncentration av IGF-I hos patienter med generell och obehandlad hypofysinsufficiens. Resultaten illustrerar svårigheterna att bedöma mätvärden för cirkulerande IGF-I eftersom många hormonellt aktiva läkemedel påverkar värdena; östrogener har skilda effekter beroende på beredningsform och administrationssätt och testosteron höjer värdena. Effekterna på IGF-I-produktionen i levern kan också skilja från dem i vävnaderna.

Hos barn med kortvuxenhet som inte beror på svår sjukdom (leversjukdom, njursjukdom) eller psykosociala faktorer anses bestämning av IGFBP-3 erbjuda bäst kombination av sensitivitet och specificitet.

För närvarande torde det vara klart motiverat att använda dessa bestämningar vid utredning av osteoporos samt som indikator på nutritionstillståndet i svåra katabola fall, vid anorexia nervosa och som terapikontroll av GH-behandling för GH-brist.

För forsknings- och utvecklingsarbete kan det vara motiverat att bestämma IGF-I och IGFBP-3 vid diabetes mellitus typ II och speciella fall av insulinreceptordefekter samt vid "GH-insensitivity"-syndrom. Likaså är bestämningarna motiverade i alla övergripande studier av intermedärmetabolism hos människa, där man kan antaga att tillväxthormon och/eller dessa biologiska effektorer är involverade.

För differentialdiagnostiken av misstänkt tumörbetingad hypoglykemi som inte kan hänföras till insulinom bör möjligheten av produktion av IGF-II hållas i åtanke. Eftersom det kan krävas speciell metodik för att påvisa de abnorma former som här kan förekomma bör kontakt tas med laboratorium med erfarenhet från sådana fall.

Tabell 2. Indikationer för mätning av IGF-I och IGFBP-3 i serum

Sjukvård

- Utredning av akromegali, samt uppföljning av behandlad akromegali
- Utredning av misstänkt hypofysinsufficiens, samt uppföljning av behandlad hypofysinsufficiens, särskilt vid GH-behandling
- Utredning av kortvuxenhet hos barn
- Utredning av osteoporos
- Indikator på nutritionstillståndet i svåra katabola fall och vid anorexia nervosa

Forskning/utveckling

- Diabetes mellitus, insulinreceptordefekter
- Energimetabola studier
- Nutritionsstudier
- Studier av allmänpåverkan av sjukdom
- Läkemedelseffekter på benmetabolismen
- "GH insensitivity"-syndrom.

Litteratur

Här följer ett urval översikter och artiklar. En utförlig litteraturförteckning kan erhållas från författarna.

GH

Isaksson OGP, Jansson JO, Gause I. Growth hormone stimulates bone directly. *Science* 1982;216:1237-9.

Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and aging [Review]. *Endocr Rev* 1993;14:20-39.

Inzucchi SE, Robbins RJ. Effects of growth hormone on human bone biology [Review]. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:691-44.

De Boer H, Blok G-J, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults [Review]. *Endocr Rev* 1995;16:63-86.

HO KKY, Hoffman DM. Defining growth hormone deficiency in adults. *Metabolism* 1995;44:91-6.

IGF och IGFBP

Clemmons DR, Jones JJ, Busby WH, Wright G. Role of insulin-like growth factor binding proteins in modifying IGF actions. *Ann NY Acad Sci* 1993;692:10-21.

Langford KS, Miell JP. The insulin-like growth factor-I/binding protein axis: physiology, pathophysiology and therapeutic manipulation. *Eur J Clin Invest* 1993;23:503-16.

Rosen CJ, Donahue LR, Hunter SJ. Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection [Review]. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;206:83-102.

Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosén T, Lindstedt G, Lundberg P-A, Bengtsson B-Å. Serum insulin-like growth factor I in a random population sample of men and women: relationship to age, sex, smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, parathyroid hormone and osteocalcin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:351-7.

Baxter RC. Insulin-like growth factor binding proteins as glucoregulators. *Metabolism* 1995;44 (suppl 4):12-7.

Giudice LC. IGF binding protein-3 protease regulation: how sweet it is! *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2279-81.

Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3-34.

Ketelslegers J-M, Maiter D, Maes M, Underwood LE, Thissen J-P. Nutritional regulation of insulin-like growth factor-I. *Metabolism* 1995;44 (suppl 4):50-7.

Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, Müller J, Skakkebaek NE. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2534-42.

Pfeilschifter J, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, Woitge HW, Blum WF, Wüster C, Haack D, Ziegler R. Relationship between circulating insulin-like growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2534-40.

Mätning av IGF och IGFBP

Blum WF, Breier BH. Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs. *Growth Regulation* 1994;4(suppl 1):11-9.

Holly JMP, Martin JL. Insulin-like growth factor binding proteins: A review of methodological aspects of their purification, analysis and regulation. *Growth Regulation* 1994;4(suppl 1):20-30.

Bang P. Insulin-like growth factor (IGF) - I and IGF binding proteins: serum concentrations, bioavailability and effects of proteases [Thesis]. Stockholm: Karolinska Institutet 1994:1-71.

Frystyk J, Skjaerbaek C, Dinesen B, et al. Free insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) in human serum. *FEBS Lett* 1994;348:185-91.

SFKK:S styrelse 1997

**Ordförande
tillika
rikstämmeredaktör**

Gunnar Skude
Avd. för klinisk kemi, Centralsjukhuset
291 85 KRISTIANSTAD
Tel. 044-13 10 00, fax 044-13 18 82
Mobiltel. 010-572 89 90

Vice ordförande

Elvar Theodorsson, Laboratoriet för klinisk kemi,
Universitetssjukhuset, 581 85 LINKÖPING
Tel. o fax 013-22 32 95, alt. Fax 013-22 32 40
Mobiltel 070-531 21 88
E-mail elvar.theodorsson@klk.liu.se

Sekreterare

Bodil Olander, Klinisk kemi, Danderyds sjukhus,
182 88 DANDERYD
Tel. 08-655 72 42, fax 08-753 02 83
E-mail bodil.olander@kem.ds.sll.se
Mobiltel. 070-512 43 45

Skattmästare

Gunnar Ronquist, Avd för klinisk kemi, Akademiska sjukhuset,
751 85 UPPSALA
Tel. 018-66 42 44, fax 018-55 25 62

Ledamot

Britta Landin, Kem spec lab C1 62, Huddinge sjukhus,
141 86 HUDDINGE
Tel. 08-746 16 12 fax 08-746 16 98
E-mail britta.landin@chemlab.hs.sll.se

Ledamot

Per Simonsson, Klin kem avd, Universitetssjukhuset MAS,
205 02 MALMÖ
Tel. 040-33 14 59, fax 040-33 62 86
E-mail per.simonsson@klkemi.mas.lu.se

Ledamot

Lennart Nordström, Klin kem lab, Centrallasarettet,
651 85 KARLSTAD
Tel. 054-10 60 52, fax 054-15 18 40
E-mail it.kemlab@kemlab.liv.se

Suppleant

Rosanne Forberg, Klin kem lab, Centrallasarettet,
721 89 VÄSTERÅS
Tel. 021-16 35 50, fax 021-17 36 00

Suppleant

Kurt Karlsson, Klin kem lab, Regionsjukhuset,
901 85 UMEÅ
Tel. 090-785 12 72, fax 090-77 81 97,
E-mail kurt.karlsson@klinkem.ume.se
Mobiltel. 010-674 77 08

Subtyping av lymfocytter på et helautomatisk hematologi instrument

¹ASTRID STEIRO, ANTONINUS SOOSAIPILLAI, TOR-ARNE HAGVE, ²BODIL LUNDEN, FREDRIK MÜLLER

¹Klinisk-kjemisk avdeling, Rikshospitalet, 0027 Oslo, ²Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin, Rikshospitalet, 0027 Oslo

Lymfocytter (og andre leukocytter) uttrykker en rekke forskjellige membranproteiner som gjør det mulig å skille mellom ulike subpopulasjoner av celler ved hjelp av monoklonale antistoffer. Det dreier seg ofte om proteiner med receptor- eller koreceptor-funksjon. Det er utviklet et system for klassifisering av de membranproteiner som brukes som cellemarkører, det såkalte CD (Cluster of Differentiation). Det er i dag definert 150 ulike markører (CD).

T-lymfocytter vil i løpet av sin differensiering utvikle seg til to forskjellige populasjoner hvor markørene CD4 og CD8 er spesifikk for hver av populasjonene og gjør det mulig å skille disse. Kvantitering av CD4 (T-hjelper celler) og CD8 (T-dreper celler) positive T-lymfocytter har vist seg å være nyttig ved diagnose og ikke minst ved kontroll og vurdering av prognose hos HIV-positive pasienter. Ved HIV-infeksjon binder virus seg spesifikt til de celler som har CD4 receptorer på overflaten og noe forenklet kan en si at det kun er disse cellene som blir virus-infisert. Dette medfører på sikt en reduksjon i antall CD4-celler med en initial kompensatorisk økning av CD8 celler. Etter et variende antall år er reduksjonen i antall CD4 celler blitt så stor at pasienten utvikler AIDS. Antall CD4 celler (og CD4/CD8 ratio) har vist seg å gi et bilde av pasientens aktuelle tilstand og hvor langt sykdomsutviklingen har kommet. CD4 og CD8 typing har så langt ikke vist seg nyttig ved utredning/kontroll (se

oversiktsartikkel 1) av andre immunopatier, bortsett fra ved Sjøgrens syndrom, eller ved vurdering av reaksjon ved transplantasjoner. Typing av CD4 og CD8 celler inngår ofte i et panel av CD-typinger ved diagnose av T-celle leukemier (1).

De mest brukte metoder for kvantitering av lymfocytt-subpopulasjoner baserer seg enten på manuell isolering av cellene med etterfølgende telling, eller med flowcytometri. Et eksempel på førstnevnte gruppe er en immunomagnetisk metode hvor antistoff hektes på magnetiske monodisperse kuler som så binder seg de til aktuelle celler i prøven (2). Cellene kan så trekkes ut og isoleres med magnet for så å telles i Bürker-kammer. Denne metoden benyttes i dag på Rikshospitalet. Ved flowcytometri benyttes monoklonale antistoff med merkelapp, oftest fluorokromer. Som kjent er telling og karakterisering av ulike celletyper i helautomatiske hematologinstrumenter til dels basert på flowcytometri. Det er derfor teknisk mulig å subtype celler på flere av de instrumenter som i dag er på markedet. Dette åpner muligheten for at også ikke-spesialiserte laboratorier kan utføre typing av celler med sitt eksisterende hematologi-instrument. Det vil være snakk om laboratorier som ikke har et vanlig flowcytometer eller som ikke har en prøvetilgang som er stor nok til å sette opp celletyping med f.eks. immunomagnetisk metode. Vi har ved vår avdeling, som del av en prosjektoppgave ved Høgskolen i Oslo,

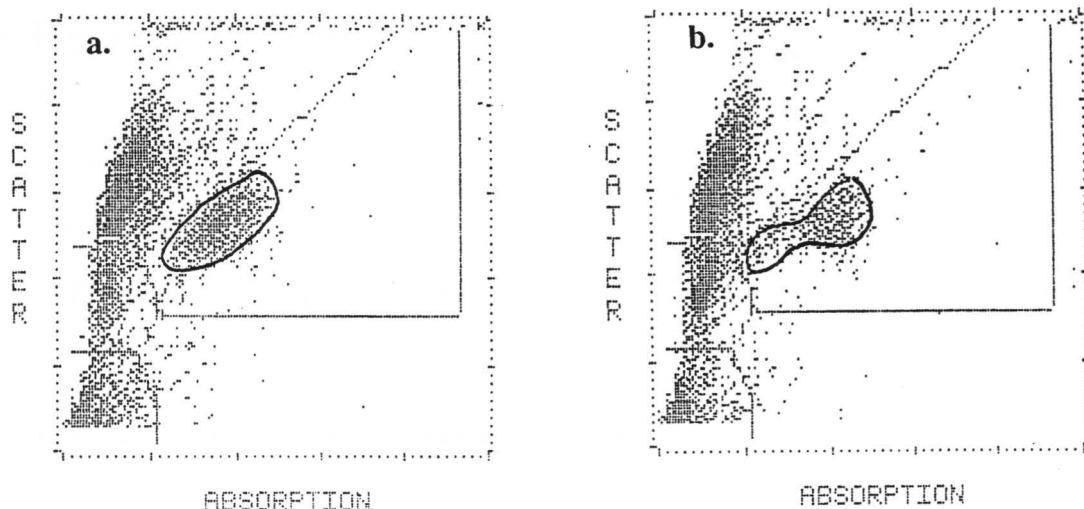


Fig 1 Eksempel på cytogram ved telling av henholdsvis CD4 (a) og CD8 (b) celler på Technicon H*1 instrument

Bioingeniørutdanningen, etablert metode (markedsført av Technicon) for typing av CD4 og CD8 lymfocytter på Technicon H*1 instrument. Differensialtelling av leukocytter baserer seg på dette instrumentet tildels på at ulike leukocytter har forskjellig mengde myeloperoxidase. Instrumentet klassifiserer celler basert på lysabsorpsjon etter myeloperoxidase-farging, og størrelse. Ved immuntyping merkes antistoffet med peroxidase og instrumentet skiller mellom peroxidase-positive og -negative celler (Fig 1). Det må kjøres prøve med hvert enkelt av antistoffene.

Som del av prosjektet ble det kjørt 30 prøver fra ulike HIV-positive pasienter parallellt med immunomagnetisk metode og H*1 metode. Resultatene viste god korrelasjon mellom metodene og det ble ikke påvist signifikant avvik mellom de to metodene innenfor det klinisk relevante område. Variasjonskoeffisient basert på en prøve analysert ti ganger var ca. 6% med H*1-metode hvilket er i samme størrelsesorden som for immunomagnetisk metode. Ulempen med H*1-metoden er at den omfatter en rekke manuelle prosedyrer som inkuberinger og sentrifugeringer. Det tar ca. to

timer å gjøre en komplett typing med begge antistoff. Arbeidstiden pr. prøve vil selvsagt reduseres når det kjøres serier. Ressursforbruket er sannsynligvis ikke mindre enn for den immunmagnetiske metoden, men sistnevnte krever mer kvalifisert, trent og stabilt personale enn den automatiserte metode. Vi regner med at de ulike produsenter av helautomatiske hematologi-instrumenter inkluderer muligheten til å gjøre typing av lymfocytter på fremtidige versjoner av sine instrumenter. Dette åpner for at typing av celler, og dermed også kontroll av HIV-positive pasienter kan utføres på ikke-spesialiserte avdelinger og sykehus. Vi vil takke Stig Frøland for faglige råd.

Referanser

1. Groeneveld K, Comans-Bitter WM, van den Beemd MWM, Wolwers-Tettero ILM, de Groot R, Neijens HJ, Hooijkaas H, van Dongen JJM. Blood T-cell subsets in health and disease. JIFCC 1994; 6: 84-94
2. Brinchmann JE, Vartdal F, Gaudernack G, Markussen G, Funderud S, Ugelstad J, Thorsby E. Direct immunomagnetic quantification of lymphocyte subsets in blood. Clin Exp Immunol 1988; 71: 182-6

Nomenklatur, storheter och enheter slipper ut på nätet

ANDERS KALLNER, HENRIK OLESEN

Klin kem lab, Karolinska sjukhuset, Stockholm (E-mail: anka@cc.ks.se) och Afd klin kemi, Rigshospitalet, København, (E-mail: qukb7642@inet.uni-c.dk)

Samtal, samråd och samverkan kräver alla ett gemensamt språk. Vetenskapens språk baseras på kunskap och insikt men också på överenskommelser om hur företeelser skall benämnas. En korrekt nomenklatur eller terminologi förutsätter en kunskap och förståelse för skeenden och egenskaper. Kemi är en av de naturvetenskaper som kräver en logisk uppbyggnad av nomenklaturen för att möjliggöra en systematisering av alla de substanser och reaktioner som man vill studera. Det är ju klart att tankarna går till Berzelius och Kekulé och naturligtvis Linné som de stora föregångarna i att definiera och systematisera begrepp.

IUPAC skapades i början av seklet, bl.a. för att utveckla och vårda nomenklatur och standarder inom kemi. Nyligen omorganiserades den tidigare Division VII, Clinical Chemistry till Division VII, Chemistry and Human Health med två sektioner, varav den ena är Clinical Chemistry. Ända sedan 60-talet har en av huvuduppgifterna för sektionen varit att systematisera storheter, enheter och nomenklatur inom klinisk kemi. Bl.a. baserades övergången till SI-enheter på det arbete som utförts under ledning av René Dybkær. Ett annat viktigt område som initierades på 60-talet av René Dybkær, Kjeld Jørgensen och Henrik Olesen var en systematisk nomenklatur. Först under de senaste åren har man lyckats bringa ordning i denna genom en samverkan mellan IUPAC, IFCC och CEN (Comité Européen de Normalisation), TC 251, "Medical Informatics" under ledning av Henrik Olesen, Inge Ibsen och Ivan Bruunshuus och stort stöd av Rikshospitalet i Köpenhamn.

När alla goda krafter samverkat har den s.k. Elefanten skapats. Detta dokument innehåller tussentals egenskaper som definierats genom system, den komponent som mäts eller observeras samt storhet och enhet. Komponenternas namn har givits en systematisk genomlysning och varje egenskap har fått ett unikt nummer eller kod.

Mikrobiologerna har insett den logiska uppbyggnadens fördelar och Urban Forsum och medarbetare har lagt ner ett gigantiskt arbete på att klassificera och inrymma huvudparten av mikrobiologins observerade egenskaper i samma system. Detta tillsammans med den svenska versionen av Elefanten kommer att läggas upp på en server i Linköping under våren 1997.

Kodsystemet är särskilt avpassat för informationsutbyte mellan laboratorieinformationssystem (LIS) inom länder men också över språkgränser. Med utgångspunkt ifrån den angivna koden kan man packa upp egenskapens fulla definition. Denna uppackning kan ske till i princip vilket språk som helst. På det sättet kan man entydigt överföra resultat av undersökningar.

Elefantens flesta delar finns nu tillgängliga på Internet. Den ursprungliga upplagan är på engelska och i vår närhet finns översättningar till danska och svenska. Förhoppningen är att översättningar till finska, isländska och norska snart skall komma igång på allvar.

Vad mer kan plockas ur Nätet?

Internetanvändningen utvecklas explosionsartat och vad som var svårt att finna och få tillgång till igår är

var mans egendom idag. Den information som finns tillgänglig är inte bara av kommersiell natur utan de flesta universitet, högskolor och även många institutioner har skaffat sina egna hemsidor. Kursutbud, lärare, kongresser annonseras regelmässigt, program och abstract finns i regel också tillgängliga.

I regel botaniserar eller "surfar" man på nätet med länkar och de sökinstrument (Alta Vista, Infoseek, Lycos etc.) som finns tillgängliga.. Det kan emellertid vara enklare att nå den information man önskar genom de färdiga länkar som man kan finna på en del hjälpsamma sidor. I nedanstående tabell listar vi några adresser som man kan använda direkt och som i många fall innehåller länkar till andra matnyttiga "sajter" (försvenskning? av eng. site) tex inom kvalitetssäkring (EQALM), tidskrifter (SJCLI), myndigheter eller institutioner.

INTERNATIONELLA ORGANISATIONER

IUPAC	http://chemistry.rsc.org/rsc/iupac.htm http://inet.uni-c.dk/~qukb7642 http://inet.uni-c.dk/~brunshus/database.htm-propda
IFCC	http://www.ifcc.org
WHO	http://www.who.org

Nationella föreningar och institutioner

Danmark:	http://inet.uni-c.dk/home/dskk/
Finland:	http://www.uku.fi/~jukunen/klkemeng.html
Island:	http://www.isnet.is/
Norge:	http://scup.no/en/j-325.html
Sverige:	http://www.swedemedsoc.se/sektioner/sffkk/ http://www.hss.se http://www.spri.se
Tyskland:	http://132.187.144
USA:	http://aacc.org http://www.nccls.org
UK:	http://acb.leeds.ac.uk/acb

Plasma bedre enn serum til rutineanalyser?

OVERLEGE KNUT LANDE

Sentrallaboratoriet, Aker Sykehus, 0514 Oslo, Norge, tel 4722894052

I Norge brukes i dag omtrent utelukkende serum som materiale for klinisk kjemiske analyser. At plasma ikke brukes har sannsynligvis mest historiske årsaker: det var enklest å samle blod i et tomt glassrør, la det koagulere og så sentrifugere det. I dag brukes bare vacutainerglass og priser og arbeid er omtrent det samme enten antikoagulant er tilsatt eller ei.

På Aker Sykehus i Oslo hadde vi to problemer som gjorde at vi begynte å se nærmere på problemstillingen i overskriften: 1) fra prematuravdelingen fikk vi endel prøver som koagulerte veldig seint, spesielt fra barn med navlestrengskateter som fikk meget små doser heparin for å holde kateteret åpent. Tilsvarende problemer hadde vi også hos enkelte postoperative pasienter. 2) Fra intensivavdelingen og ved øyeblikkelig hjelp ønsket man raskere prøvesvar.

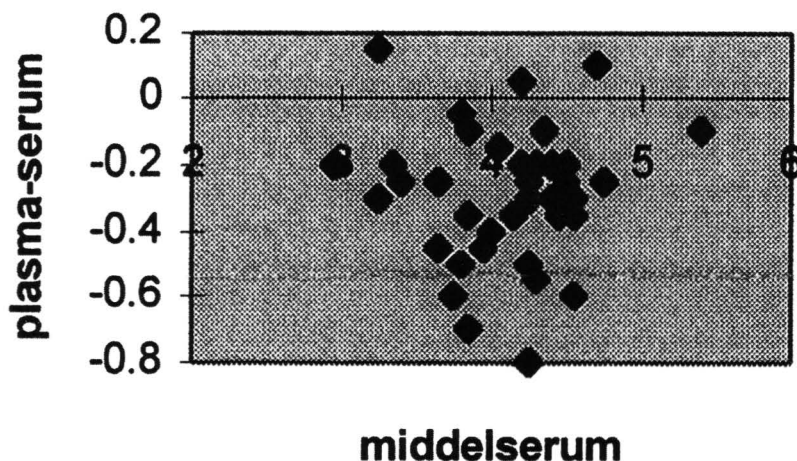
I samarbeid med tre andre sykehus - **Sentral-sykehuset i Stavanger, Regionssykehuset i Trondheim og Regionssykehuset i Tromsø** - har

vi gjennomført første fase av en undersøkelse for å sammenlikne analyser i serum og plasma anti-koagulert med tørrstoff Li-heparin.

På plottet viser vi resultatet for kalium. På x-aksen ser vi serumverdien, langs y-aksen plasma minus serum. Kalium synes å være den analytten som avviker mest mellom serum og plasma. Det skyldes at det lekker betydelig mer K^+ fra trombocytene i serum enn i plasma. Vi har foreløpig resultater for 28 andre analytter i normalområdet. For de fleste er forskjellene små.

På Aker har vi nå innført plasmaprøver som rutine for intensivavdelingen og prematuravdelingen. Det har vært en klar gevinst med hensyn på raske prøvesvar og problemet med sen koagulasjon er selvfølgelig borte.

Hvis vi i stor skala skal gå over til plasma i stedet for serum til rutineanalyse er det mange ting som må kontrolleres. Det kunne være nyttig å drøfte disse problemene med flere i Norden. Vi er takknemlig for kontakt fra interesserte.



Testosterone, β 2-Microglobuline, Rubella IgM, Toxoplasma IgG and four new TDM's for Bayer Immuno 1.

Bayer can now announce the availability of a range of new tests for Bayer Immuno 1, immunoassay system, bringing its menu to a total of 42 available assays.

Testosterone specifications:

Method principle:	Competitive Magnetic Separation Immunoassay
Analytical Range:	0,17 nmol/l - 70 nmol/l
Specimen Type:	Human serum
Sample Test Volume:	50 μ l

β 2 Microglobuline specifications:

Method Principle:	Heterogeneous Sandwich Magnetic Separation Immunoassay
Analytical Range:	0,01 mg/l - 20 mg/l
Specimen Type:	Human serum or urine
Sample Test Volume:	2,0 μ l

Carbamazepine specifications:

Method Principle:	Homogeneous Competitive Enzyme Immunoassay
Analytical Range:	0,8 μ mol/l - 85 μ mol/l
Specimen Type:	Human serum or plasma
Sample Test Volume:	6,4 μ l

Quinidine specifications:

Method Principle:	Homogeneous Competitive Enzyme Immunoassay
Analytical Range:	0,18 μ mol/l - 24,64 μ mol/l
Specimen Type:	Human serum or plasma
Sample Test Volume:	6,4 μ l

Kongresskalender

Ansvarig: Ilkka Penttillä, Kuopio, fax +358 17 17 32 00

Fullständig kongresskalender till år 2002 är också läsbar i elektronisk form som WWW-dokument från adressen <http://www.uku.fi/~julkunen/klkem.html>. Asterisk (*) efter mötestiden betyder ny information.

1997

18.4.

50-års jubileumsmöte av Föreningen för klinisk kemi i Finland, Radisson SAS Hotel, Runebergsgatan 2, Helsingfors, Finland, docent Marjaana Ellfolk, fax: +358,9,50605410

20.4.-25.4.

Spring Meeting of the American Society of Clinical Pathologists (ASCP) and the College of American Pathologists (CAP), Boston, MA, USA; ASCP, 2100 West Harrison Street, Chicago, IL 60612-3798, USA, Tel: +1-312-738-4890, fax: +1-312-738-1619

21.4.-25.4.

7th International Symposium on Biological and Environmental Reference Material, Antwerpen, Belgium, Dr. J. Pauwels, fax: +32-14-590406

21.4.-25.4.

Modern Developments in Food Lipids, Radisson SAS Scandinavia Hotel, Aarhus, Denmark, fax: +45-86-229996

22.4.-24.4

Vårsmötet av Svensk förening för klinisk kemi, Avdelningen för klinisk kemi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Sverige

23.4.-25.4.

4th International Symposium on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Disease, Washington Hilton and Towers, Washington, D.C., USA; fax: +1-713-796-8853

23.4.-25.4.

2nd International Symposium on Clinical Microdialysis, Uppsala, Sweden. Lars Hillered, fax: +46-18-55 86 17

24.-26.4.

Årsmötet i Norsk Selskap 24.-25.4. og Efterutdanningskurset 1997 på Soria Moria, Oslo, Norge og et universitetskurs i automatisert hematologi 26.4. (Radiumhospitalet og Ullevål sykehus), Dagfinn Falch, Baerum Sygekys, +47-67-809705

25.4.-29.4.

25th European Symposium on Calcified Tissues, Harrogate International Centre, Harrogate, U.K., fax: 44-1423-500685

3.5.-5.5.

1st National Congress of Molecular Medicine, Berlin, Germany; Congress Office, fax: (49)-82-787-465

8.5.-10.5.

5th Alpe-Adria Cardiology Meeting, Graz, Austria; fax: (43)-316-385-3062

9.5.*

Ischaemic Myocardial Damage: Early Detection: Biochemical Markers.

St. George's Hospital Medical School, London, UK, Dr. N Al-Saady, fax +44,181,7253328

12.5.-16.5.

Focus 97 (Association of Clinical Biochemists, Annual National Meeting), Birmingham, UK; Focus 97 Office, fax: +44-(0)-1280-860487

19.5.-21.5.

7th World Congress of Inflammation, Anti-rheumatics, Analgesics and Immunomodulators, Geneva, Switzerland; fax: (41)-22-300-2391

20.5.-23.5.

ABT 97 - 11th Edition of the European Conference on Advanced Technology and Biotechnology for the Clinical Laboratory, Milan, Italy; ABT 97 Conference, fax: +39-(0)-2-6686699

22.5.-24.5.*

Nordisk Förening för Hematologi, 28:e Vårmötet, Hotell Fiskartorpet, Helsingfors, Finland, Congress Team/Resebyrå Ab Area, PB 6, FIN-00251, fax: +358,9,4775811

24.5.-29.5.

Heart Failure 97 - Second International Meeting of the Working Group on Heart Failure, Gologne, Germany; Sticares Cardiovascular Research Foundation, fax: (31)-10-48-54833

24.5.-29.5.

Tenth Workshop on Vitamin D, Strasbourg, France. A.W. Norman, fax: +1-909-787-4784, E-mail: VITAMIND@UCRAC1.UCR.EDU

25.5.-28.5.

8th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Lausanne, Switzerland; ECCMID 97, fax: (41)-61-691-8189

30.5.-1.6.

The 3rd International Conference on the Medical Aspects of Telemedicine, Kobe, Japan, fax: +81-3-35920131, Email: secretariat@telemed-kobe97.org

1.6.-7.6.

9th International/6th European Joint Symposium on Purine & Pyrimidine Metabolism in Man, Gmunden, Austria. Dr. A Griesmacher, fax: +43-1-601-91-3309

5.6.-6.6.

XIV Helsinki University Course in Drug Research, Helsinki, Finland; Ms. J. Salo, Tel: +358-9-22871202, fax: +358-9-6802894

7.6.-14.6.

XVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 43rd Annual SSC Meeting, Florence, Italy; XVth ISTH Congress

c(o OICSrl, Via A La Marmora 24, I-50121 Florence, Italy, Tel: +39-55-5000-631, fax: +39-55-5001-912

9.-14.6.

DieACHEMA 1997, Frankfurt am Main, Germany, <http://www.achema.de/deutsch/achema/pages/ach3.htm>

11.-14.6.

Endocrine Society'97, Minneapolis, Minnesota, USA, fax: Pirjo Nuutila 02-2611611

12.6.-15.6.

10th Meeting of the Mediterranean Blood Club - MBC 97, Thessaloniki, Greece; MBC 97, fax: (30)-1-748-7588

15.6.-19.6.

14th International Conference on Human Tumor Markers (IATMO Meeting), Jerusalem, Israel; Conf. Secr./ORTA Ltd., fax:(972)-3-5174433

19.6.-26.6.

ADA'97, Boston, USA, fax: Pirjo Nuutila 02-2611611

27.6.-29.6.

9th International Dresden Symposium on Lipoproteins and Atherosclerosis, Dresden, Germany. fax: +49-351-499-8899

27.6.-30.6.

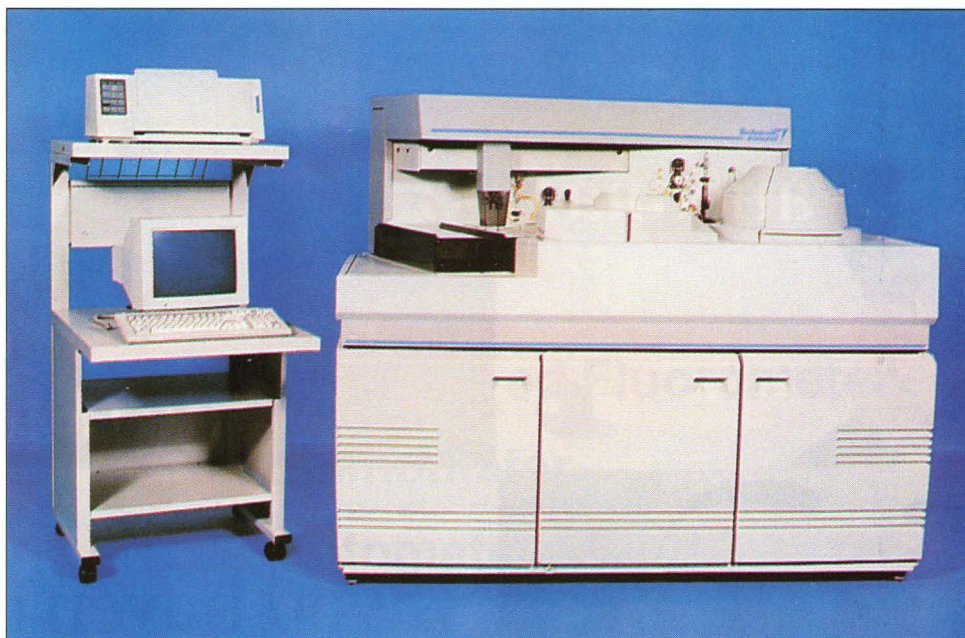
1st International Congress on Acute Myocardial Infarction, Monte Carlo, Monaco; AMI 97 Secr., fax: (44)-1625-612683

29.6.-3.7.

4th International Conference on Preventive Cardiology, Montreal, Canada; 4th ICPC, fax: (1)-514-878-2532

2.7.-5.7.

XVIII European Section Meeting of the International Society for Heart Research, Versailles, France; Laboratoire de Physiologie Cellulaire, Dr. D. Feuvray, Universite Paris XI-Bat 443, F-91405 Orsay Cedex, France



Technicon
Immuno
Immunoassay System

**The complete system for
Immunoassay Automation**

Bayer Diagnostics



Sverige
Norge
Danmark
Finland
Island

Iron deficiency

anemia?



Sometimes
it's

hard

to detect.



If you haven't
got a clue,
we have an

IDeA!

An Assay for Soluble Transferrin Receptor

Soluble transferrin receptor (sTfR) has been introduced as a promising new tool for the diagnosis of iron depletion. The new IDeA soluble Transferrin Receptor assay gives a reliable, non-invasive, painless, labor-saving and cost-effective solution to the enigma of iron deficiency anemia.



IDeA™



Orion Diagnostica

Orion Diagnostica
P.O.Box 83, FIN-02101 Espoo
Tel. +358 9 42 995

Orion Diagnostica AB
Industrig. 8, S-619 33 Trosa
Tel. +46 156 533 60

Orion Diagnostica as
P.O.Box 321, N-1371 Asker
Tel. +47 669 046 75

Orion Diagnostica A/S
Ndr. Strandvej 119
DK-3150 Hellebæk
Tel. +45 49 755 050

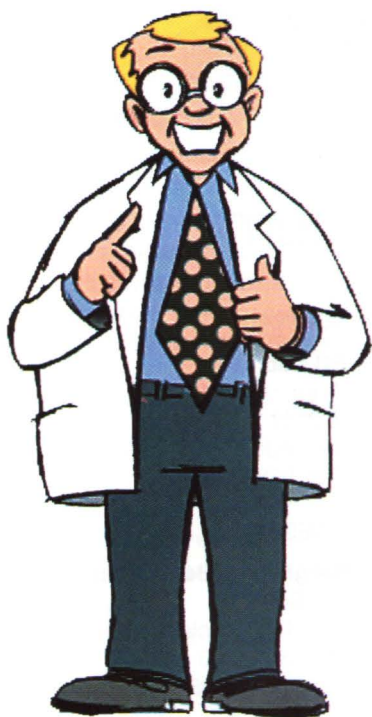
VICTOR 1420™ MULTILABEL COUNTER

⇒ Fluorometer

⇒ Time Resolved Fluorometer

⇒ Luminometer

⇒ Fotometer



Fyra teknologier

Ett instrument



Finland
Wallac OY
Box 10
SF-20 101 Turku
Tel: +358 22678-111

Danmark
Wallac Danmark A/S
Gydevagn 30
DK-3450 Allerød
Tel: +45 48169000

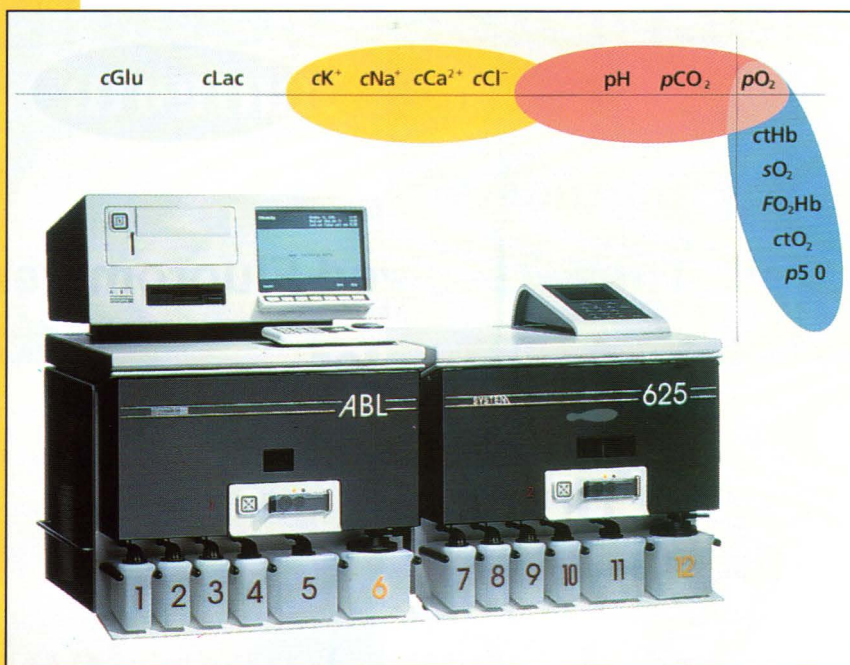
Norge
Wallac Norge AS
Gjerdumsvei 12
N-0486 Oslo 4
Tel: +47 22952180

Sverige
Wallac Sverige AB
Oxfordhuset
S-194 81 Upplands Väsby
Tel: +46 859079700

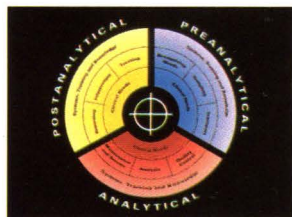


ABL System 625

Blood gas, CO-oximetry,
electrolytes, glucose and lactate...



...all in one system



► DENMARK:

Radiometer Danmark A/S
Division af
Radiometer International A/S
Valhøjs Allé 176
DK-2610 Rødovre
Tel: 38272829
Fax: 38272712

► NORWAY:

BB Lab as
Postboks 144
N-2001 Lillestrøm
Tel: 63835750
Fax: 63835760

► SWEDEN:

Bergman & Beving Lab AB
P.O.Box 732
S-194 27 Upplands Väsby
Tel: 08 590 98 800
Fax: 08 590 98 899

P.O.Box 2098
S-431 02 Mölndal
Tel: 031 810 380
Fax: 031 183 648

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 bedrivs i olika arbetsgrupper och kommittéer, t ex arbetsgruppen för utbildningsfrågor. Föreningen har det vetenskapliga ansvaret för Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investiga-

tion (SJCLI) och står dessutom för arrangerandet av de nordiska kongresserna i klinisk kemi.

Styrelsen består av Tor-Arne Hagve (ordförande) och Ludvig Daae (sekreterare) samt från Danmark: Axel Brock, Ebba Nexø; från Finland: Kari Pulkki, Gunnel Sievers; från Island Leifur Franzson, Elin Olafsdottir; från Norge: Sverre Landaas; från Sverige: Arne Lundblad, Gunnar Skude.

TILL MANUSKRIPTFÖRFATTARE

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

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

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

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

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.

BIO-RAD PROUDLY PRESENTS:

Quality Controls
Lyphocheck™
Liquichek™
Unity-Post
Unity-PC
Diabetes Monitoring
HbA1c
Diamat™
Variant™
RIA
EIA
IRMA
Clinical HPLC
Flow Cytometry
Capillary Elektrophoresis

BIO-RAD LABORATORIES

Johan Scharffenbergsvei 91
N-0694 Oslo
Phone +47 22 74 18 70
Fax +47 22 74 18 71

BIO-RAD LABORATORIES

Symbion Science Park, Fruebergvej 3
DK-2100 København Ø
Phone +45 39 17 99 47
Fax +45 39 27 16 98

BIO-RAD LABORATORIES AB

Box 1097,
S-172 22 Sundbyberg
Phone +46 (0)8 627 50 00
Fax +46 (0)8 627 54 00

BIO-RAD LABORATORIES

Pihatörmä 1A
FIN-02240 Espoo
Phone +358 (0)9 804 2200
Fax +358 (0)9 804 1110

BIO-RAD

[clinical diagnostics • molecular biology • chromatography • electrophoresis • confocal microscopy • flow cytometry • FT-IR]