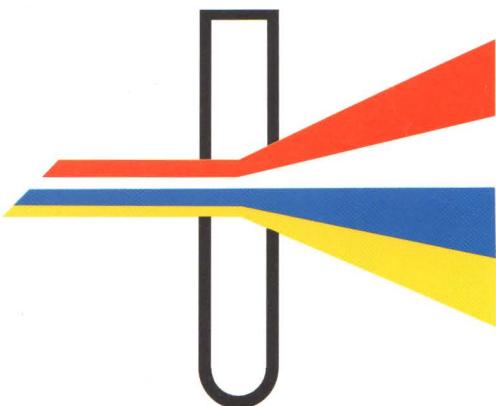


Klinisk Kemi i Norden

Tidskrift för Nordisk Förening för Klinisk Kemi



**Nr 2, vol. 9
1997**

INNEHÅLL

- 35 *Fallbeskrivning*: Ärftlig medullär thyreoideacancer
44 *Debatt*: En möjlig framtid för klinisk kemi?
47 *Debatt*: Klinisk biokemi – nødvendig for sygehusets drift, men...
49 SKUP Skandinavisk utprøving av laboratorieutstyr
53 Polymerase kæde reaktionen (PCR)
62 *Bokanmälan*: 25-åring med spänande huvudvärk
63 Klinisk kjemisk avdeling, Vest-Agder sentralsykehus
66 ECLM/EAL har kommenterar ISO/IEC Guide 25 och EN 45001
68 *Debatt*: Plasma eller serum til klinisk kemiske analyser?
69 *Produktnyt*
72 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
Borgarspitalinn Fossvogi
IS-108 Reykjavik
Island
Telefon: Int. +354 5 25 14 85
Telefax: Int. +354 5 25 14 72

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
E-mail: ilkka.penttila@uku.fi

Seronorm™ 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

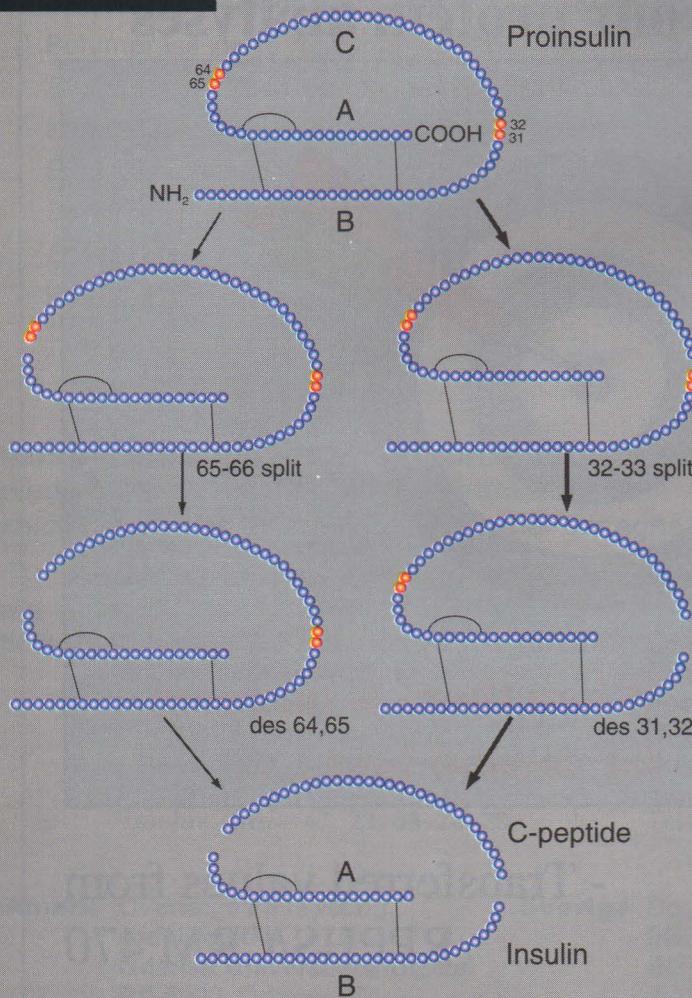
NYCOMED PHARMA AS
P.O.Box 5012 Majorstua
N-0301 Oslo, Norway
Telephone +47 22 96 36 36

**DAKO C-Peptide
and Insulin ELISA
kits are now
supplemented
with two new
Proinsulin
ELISA kits**



DAKO

DAKO[®]



■ Very sensitive

Detection limit <0.2 pmol/L
for both assays

■ Excellent specificity

Both assays show clinically
non-significant interference
from insulin and C-peptide

■ Results in less than 3 hours

■ Total proinsulin detects
intact proinsulin plus all
proinsulin intermediates

Nytt DAKO foretagende i Oslo
DAKO Norge
Postboks 131 Furuset
1001 Oslo
Tlf. 23 14 05 40
Faks 23 14 05 42

Total and Intact Proinsulin ELISA kits - new in the diabetes panel

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
Diagnostics 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 Norge,
Norway, Tel. 2314 0540, Fax 2314 0542. DAKO
Diagnosticos 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 2, volym 9, 1997

REDAKTIONELLT

Så här inför sommaren vill jag gärna bidra med litet sommarlektyr. Här kommer rykande färskt från tryckeriet nästa nummer av KKN. Glädjande nog har vi flera debattartiklar; allt fler börjar upptäcka att det finns anledning och möjlighet att framföra sina åsikter i KKN.

En fallbeskrivning, en artikel om ett sjukhuslaboratorium och en teknikartikel fyller på innehållet. Det är glädjande att ett sjukhuslaboratorium utanför universitetssfären presenterar sig. Skall inte just du呈现出你的 laboratorium som det nästa? Vid vårt senaste möte inom redaktionskommittén beslöt vi att söka få fram artiklar om nya tekniker,



som är på väg in till våra laboratorier. Här kommer den första om PCR-tekniker. Vi hoppas och räknar med en fortsättning.

Vår käre ordförande bidrar dock inte med den sedvanliga artikeln "Nytt fra styret". Han befinner sig nämligen på en forskningssejour i Dijon, i franska Bourgogne-distriket. Det är honom välunt. Hoppas ni har det bra också i era distrikts.

Bästa sommarhälsningar
Kristoffer Hellsing

Fallbeskrivning

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

Sen diagnos av ärftlig medullär thyreoidae-cancer^a

LARS-ERIK TISELL,¹ SVANTE JANSSON,¹ OLA NILSSON,² PER-ARNE LUNDBERG,³ GÖRAN LINDSTEDT³

¹Institutionen för de kirurgiska disciplinerna (Avdelningen för kirurgi), ²Institutionen för laboratorie-medicin (Avdelningen för patologi), ³Institutionen för laboratoriemedicin (Avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin), Göteborgs Universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg.

Sammanfattning

Introduktionen av kalcitoninmätning i sjukvården i början av 1970-talet möjliggjorde tidiga diagnoser och operationer av patienter med ärftlig medullär thyreideacancer. Dessförinnan sattes diagnosen sent och 10-års mortaliteten var så hög som 50%. Vi belyser den förbättrade diagnostiken mot bakgrunden av ett fall - det oss

veterligt först beskrivna fallet av medullär thyreideacancer med ektopiskt Cushing-syndrom - vars fullständiga diagnos sattes först efter 30 år. Den förbättrade hormonella diagnostiken har lett till ökade möjligheter för tidigt insatt kirurgisk behandling, bl a vid recidiv, och mortaliteten i sjukdomen har minskat. Den nya möjligheten med genetisk diagnos - påvisande

^a Sammanfattning av Grand Rounds vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset 19 september 1996.

av mutationer i *RET*-genen på kromosom 10 associerade med familjär förekomst av denna cancersjukdom - och operation innan sjukdomen manifesterat sig kommer att ytterligare minska morbiditeten och mortalitetsrisken i sjukdomen, liksom den oro och ovissitet som individerna i en MEN 2-släkt fått leva med i många år innan man kunnat avgöra om de har den genetiska defekten eller ej.

Fallbeskrivning

År 1957 utredde Hökfeldt, Sjögren och Falkheden en patient med thyreoideacancer och Cushing-syndrom (1). Detta fall och det som samtidigt beskrevs av Dyson (2) är oss veterligt de först beskrivna fallen med denna ovanliga kombination. Patienten, en 31-årig kvinna, hade haft sköldkörtelförstoring, ”knöl på halsen”, sedan 2 år. Hon opererades för denna i maj 1957. Patologisk-anatomisk undersökning visade anaplastisk cancer. Patientens Cushing-syndrom diagnosticerades under den postoperativa uppföljningen och tillskravs ektopisk bildning av ACTH. Detta föranledde bilateral adrenalektomi hösten 1957. Patologisk-anatomisk undersökning visade bilateral kortikal hyperplasi och ett misstänkt feokromocytom. Som ”bifynd” fann man utbredda levermetastaser från thyreoideacancern. Den tredje postoperativa veckan dog patienten på grund av bilaterala pneumonier.

Den histologiska och kliniska bilden vid medullär thyreoideacancer beskrivs först 1959 (3), dvs 2 år efter operationen av vår patient. Williams och medarbetare (4) visade 1968 att när Cushing-syndrom förekommer hos patienter med thyreoideacancer är det frågan om medullär thyreoideacancer. I deras material ingick även vår patient, som därigenom efter 11 år fått rätt diagnos vad avser tumörens natur.

År 1987 opererades en systerdotter till probanden för medullär thyreoideacancer och feokromocytom. Härmed förstod man att det förelåg en familjär benägenhet för cancer som led i multipel endokrin neoplas (MEN) typ 2A (”Sipple-syndrom”). Senare har ytterligare en systerdotter opererats för båda tumörerna, och även dennes dotter har opererats för medullär thyreoideacancer. År 1996 kunde vi påvisa att de drabbade individerna i denna familj har en mutation i *RET*-protoonkogenen, TGC→GGC - utbyte i kodon 634 (cystein→glycin).

Sammanfattningsvis fastställdes 30 år efter den ursprungliga rapporten att patienten hade medullär thyreoideacancer som delfenomen i ett hereditärt MEN 2A-syndrom. Ytterligare ett decennium senare påvisades denna familjs mutation i *RET*-genen med en för MEN 2A känd lokalisering.

Medullär thyreoideacancer: funktionella aspekter

Medullär thyreoideacancer är en neuroendokrin tumor utgående från thyreoideas C-celler. Liksom andra neuroendokrina tumörer bildar den ett flertal peptider och aminer. Ektopiskt kortikotropin (ACTH)-syndrom förekommer i 4% (5 individer) av vårt material av ca 120 patienter med medullär thyreoideacancer.

Medullär thyreoideacancer: patologisk-anatomiska aspekter

Klassifikation av thyreоideatumörer. Primära thyreоideatumörer kan utgå från såväl follikleipitel och C-celler som stroma och lymfoida celler. De vanligaste typerna av thyreоidea tumörer anges i Tabell 1. Medullär thyreoideacancer svarar för cirka 10 % av de maligna thyreоideatumörerna (5).

Tabell 1. Klassifikation av thyreоideatumörer^a

Benigna tumörer

- follikulära adenom

Maligna tumörer

- papillär thyreoideacancer
- follikulär thyreoideacancer
- medullär thyreoideacancer
- intermediär thyreoideacancer
- lågt differentierad thyreoideacancer
- anaplastisk cancer
- sarkom
- maligna lymfom
- metastatisk tumör

^aModified after ref 6.

Tabell 2. MEN-syndrom (multipel endokrin neoplas)

MEN 1	MEN 2	
	MEN 2A (Sipple-syndrom)	MEN 2B
Hyperparathyreoidism	Medullär thyreoideacancer	Medullär thyreoideacancer
Ö-celltumörer	Feokromocytom	Feokromocytom
Hypofystumörer	Hyperparathyreoidism	Mukosala neurom

Sporadiska och ärftliga former. Medullär thyreoideacancer kan förekomma dels sporadiskt, dels som del av ett av flera ärftliga tillstånd, nämligen multipel endokrin neoplasia typ 2 (MEN 2, Tabell 2) och familjär medullär thyreoideacancer (FMTC). De ärftliga tillstånden har tillskrivits punktmutationer i *RET* protoonkogenen på kromosom 10. Denna kodar för en transmembranös cadherinlik receptor med intracellulär tyrosinkinasaktivitet och anses krävas bl. a. för normal neurogenesis (7). Vid MEN 2A, som vår patient led av, drabbas samtliga bärare av den abnormala genen av medullär thyreoideacancer eller dess förstadium C-cellshyperplasi, medan feokromocytom finns i knappt hälften och hyperparathyreoidism i ca 1/5 av fallen; fenotypen varierar från familj till familj.

Andelen ärftliga former har angivits till 1/4 av totala antalet fall med medullär thyreoideacancer (5).

Patologisk-anatomisk utredning. Den patologisk-anatomiska utredningen av medullär thyreoideacancer tillgår som följer:

1. Cytologisk undersökning med finnålpunktion. Denna undersökning har högt diagnostiskt värde men förutsätter stor erfarenhet. Cellbilden är karaktäristisk med cytoplasmrika granulerade tumörceller. Immunhistokemiskt kan kromogranin A och kalcitonin påvisas i tumörceller.

2. Patologisk-anatomisk undersökning av operationsmaterial som fixerats och paraffinibäddats. Ljusmikroskopisk undersökning visar oftast en karaktäristisk cellbild med måttligt polymorfa tumörceller i solida arrangemang ibland med riklig amyloid inlagring. Immunhistokemisk under-

sökning påvisar endokrin differentiering med kalcitonin och kromogranin A i tumörcellerna hos 95–100% av fallen. Ultrastrukturellt påvisar man talrikt med sekretionsgranula i cytoplasma (8). Det är oftast omöjligt att med utgångspunkt från den histologiska bilden bedöma tumörens malignitetspotential, men ett antal prognostiska variabler har identifierats. Utöver tumördiameter, kliniskt stadium och patientens ålder har DNA-ploidi, förekomst av *L-myc* samt proliferationsindex (Ki67) och vaskulariseringindex (CD34) betydelse som prognostiska markörer.

Kalcitonin

Den biokemiska utredningen av fall med ”knöl på halsen” med misstänkt medullär thyreoideacancer grundar sig på mätning av kalcitonin.

Struktur: Kalcitonin är en peptid med molekylmassa 3,5 kDa som varit relativt oförändrad under evolutionen (9–12). Fyra gener tillhörande kalcitoningen-familjen styr bildningen av kalcitonin och/eller CGRP (calcitonin gene-related peptide) (kromosom 11) eller amylin (kromosom 12). En av dem, α -kalcitonin/CGRP-genen (”CALC-I”, kromosom 11, p13-p15) kodar för preprokalcitonin (141 aminosyror) bl. a. i thyreoideas C-celler och för CGRP bl. a. i nervsystemet. Preprokalcitonin (141 aminosyror) kan klyvas till prokalcitonin (116 aminosyror); i C-cellerna bildas kalcitonin (32 aminosyror) och katakalcin (21 aminosyror; har kalcitoninliknande effekter).

Kalcitonin karakteriseras av aminoterminal förekomst av cysteiner i positionerna 1 och 7 vilka ingår i disulfidbindning, samt förekomst av

karboxyterminal prolinamid.

Normalt är koncentrationen av cirkulerande prokalcitonin mycket låg, men den stiger mycket markant i samband med bakteriella infektioner, sepsis och efter endotoxintillförsel (halveringstid något mer än ett dygn) (13). Någon ökning av kalcitoninkoncentrationen ses inte; källan för prokalcitonin i dessa situationer är okänd (11).

Biologisk aktivitet. Kalcitoninets kvantitativa roll i kaliumhomeostasen är fortfarande okänd, och det beskrevs för länge sedan som "the hormone in search of a function" hos landlevande djur. Kalcitonin hämmar osteoklasternas aktivitet, en effekt medierad av cyklistiskt AMP, samt ökar urinutsöndringen av kalium- och fosfatjoner (11). För biologisk aktivitet krävs att nästan hela molekylen är intakt. Kalcitoninets potentiellt plasmakaliumsänkande effekt balanseras av parathormon, varför hypokalceji ej ses ens vid mycket höga kalcitoninkoncentrationer.

Tillfört i farmakologiska doser har kalcitonin en påtaglig osteoklasthämmande effekt vid ex. tillstånd med ökad benmetabolisk aktivitet.

Insöndring. Kalcitoninets insöndring från thyreoideas C-celler stimuleras av kaliumjon och gastrin (10,14,15). Kaliumjon anses utöva sin effekt dels direkt, dels genom frisättning av peptid(er) som frisätter kalcitonin. Den intracellulära messengern är här cyklistiskt AMP. Den ökade insöndringen vid akut (16) och kronisk hypergastrinemi, dvs. perniciös anemi (10), kan efterliknas genom intravenös tillförsel av pentagastrin.

Kalcitonin i serum. Kalcitonin omsätts snabbt, och halveringstiden för eliminationen från blodbanan är några minuter. Immunreaktivt kalcitonin i plasma är heterogent och omfattar såväl monomer som oxiderad monomer (metionin i position 10), dimerer och former med större molekylmassa. Såväl med radioimmunoassay som med en immunometrisk metod har man efter kromatografi iakttagit 5 skilda fraktioner (17). Vid reducerad glomerulusfiltration återfinnes förhöjd koncentration av inaktiva former. Kalcitoninbildande tumörer insöndrar multipla former av immunreaktivt kalcitonin.

Kvinnor har som regel lägre koncentrationer än män, basalt och efter stimulering; av intresse i detta sammanhang är att C-cellshyperplasi förefaller vara betydligt vanligare hos män än hos kvinnor

(18,19). Gravida kvinnor och barn har högre koncentrationer.

Kalcitonin som "tumörmarkör". Kalcitonin kan användas som "tumörmarkör"

- vid medullär thyreodeacancer
- vid andra neoplastiska tillstånd (direkt eller via thyreoideas C-celler), som carcinoidtumörer, endokrin pankreas cancer, "oat cell"-carcinom i lunga och mammacancer. Förhöjd kalcitoninkoncentration i serum kan alltså förekomma vid andra maligna tillstånd, vilket kan vålla differentialdiagnostiska problem. Även ökad koncentration efter pentagastrintillförsel har iakttagits vid andra tumörformer än medullär thyreodeacancer, ex. paragangliom.

Hög kalcitoninkoncentration har under årens lopp beskrivits vid en rad icke-maligna tillstånd. Viktigast av dessa är C-cellshyperplasi (7, 18-21), vilken kan vara associerad med

- primär hyperparathyreoidism
- kronisk hypergastrinemi
- thyreoideasjukdomar andra än medullär cancer, som inflammatorisk thyreoideasjukdom, Graves' sjukdom, Hashimoto's sjukdom, benigna thyreideaadenom och follikulär cancer (blandformer av follikulär och medullär cancer).

Hos bärare av genmutation för MEN-syndrom är C-cellshyperplasi ett premalignt tillstånd (19).

De förhöjda värden med klassisk RIA-teknik som beskrivits vid akut pankreatit, lungsjukdom och vissa bensjukdomar kan möjligen hänföras till förstadier till kalcitonin, ex. prokalcitonin, snarare än till kalcitonin själv. Förhöjda värden vid uremi kan vara en följd av den minskning i eliminationshastigheten av lågmolekylära proteiner och peptider som är ett delfenomen vid minskad glomerulusfiltration (8).

Mätning av kalcitonin i serum. Ett betydande problem med de tidigare metoderna för mätning av kalcitonin med kompetitiv immunkemisk metodik, ex. radioimmunoassay (RIA) var förekomsten av falskt förhöjda värden, varierande från fall till fall. Detta löstes till del genom extraktion av provet (22). Mer specifik metodik har emellertid blivit tillgänglig på senare år. Sammanställningar 1994 och 1995 visar 18 kommersiellt tillgängliga metoder (23,24) varav 13 kompetitiva immunoassays (RIA) vars detektionsgränser anges från 4 upp till 49 ng/L (1 pmol = 3.5 ng/L). Av de 18 meto-

derna var 5 immunometriska (IRMA, ICMA, IEMA) med detektionsgränser som varierar från 0.7-2.4 ng/L, således betydligt lägre än de kompetitiva metoderna. Tolkningsproblem vid bedömningsproblem vid svar från kalcitoninmätningar är legio. Särskilt vill vi framhålla följande:

- Skilda hälsorelaterade referensintervall med skilda metoder, såväl basala koncentrationer som efter provokation. Som regel har kompetitiva immunoassays (som klassisk RIA) betydligt högre referensintervallsgränser än immunometriska metoder (23-27). Som exempel kan nämnas en rapport (25) där man med två RIA-metoder erhöll värdet 250 ng/L för populationens 95-centilvärdet för basal koncentration; för en tredje RIA var motsvarande värde 160 ng/L. I samma undersökning hade en IRMA 97.5-centilvärdet 7 ng/L. Dessa synnerligen släende skillnader mellan mätmetodernas resultat försvårar såväl diagnostik som uppföljning av patienter med medullär thyreoideacancer, liksom retrospektiv genomgång i samband med sammanställningar av terapiresultaten.

Undersökningar med skilda immunometriska metoder redovisar emellertid också skilda referensintervall (25,28-32) och finner skilda andelar av referensindividerna vars basalkoncentrationer ligger under detektionsgränsen. Man finner även skilda resultat efter pentagastrinstimulering med eller utan kalciumtillförsel: medan Perdisot et al (25) fann högsta ökning 30 ng/L (9 av 19 försökspersoner uppvisade ingen ökning) fann Kempfer och Ritter (32) att friska MEN- släktlingar hade < 103 ng/L stegring för män och <50 ng/L stegring för kvinnor. Av 20 sjukhusanställda uppvisade 4 inget svar, medan 4 hade mycket kraftig ökning (upp till 300 ng/L).

- Skillnad mellan studerade referenspopulationer vad avser förekomst av C-cellhyperplasi. De ovannämnda skillnaderna i maximala basalvärden resp. ökningar efter provokation återspeglar sannolikt skillnader i förekomst av C-cellhyperplasi, vilket kan föreligga vid en rad tillstånd med eller utan relation till medullär thyreoideacancer (7,18-21).

- Analytisk interferens. Som vid andra immunometriska polypeptidbestämningar föreligger risken för falskt höga värden genom heterofila antikroppar och rheumatoidfaktor, vilket vi även iakttagit med den av oss använda IRMA-metoden.

Diagnostik av genbärare genom undersökning av mutationer i *RET*-genen

Medullär thyreoideacancer är i cirka 25% av fallen autosomalt dominant ärflig (7). Den genetiska undersökningen sker genom analys av mutationer i *RET*-genen på kromosom 10.

Hos fallen med ärflig medullär thyreoideacancer är denna del i en multipel endokrin neoplasia (MEN typ 2A, 2B) eller utgör FMTC. Varje fall av nydiagnosticerad medullär thyreoideacancer bör bli föremål för genetisk undersökning med avseende på punktmutationer i *RET*-genen där cirka 95% av de hittills kända mutationerna återfinns, dels för att fastställa diagnosen ärflig medullär thyreoideacancer, dels som bas för familjeutredningen. Vid MEN 2A förekommer punktmutationer framför allt i den extracellulära cysteinrika domänen (kodonerna 609, 611, 618, 620, 634) medan mutationer i den intracellulära tyrosinkinasdomänen (kodon 768) är relativt ovanliga. Hittills har vi i Göteborg undersökt 6 släkter med avseende på kodon 609, 611, 618, 620 och 634. Vid MEN 2B föreligger oftast punktmutation i tyrosinkinasdelen av genen (kodon 918).

Mutationsanalys utföres med DNA isolerat från perifert blod. En flertal tekniker har förespråkats; vanligen används dock PCR, där en liten del av *RET*-genen amplifieras och därefter direkt sekvenseras. Fällor och fel med den genetiska diagnostiken diskuteras i referens 7.

Vid MEN 2A har 2/3 av genbärarna debuterat med kliniska symptom vid 70 års ålder, medan >90% kan upptäckas genom kalcitoninprovokationstest före 30 års ålder (33). Genundersökning rekommenderas ske vid 5 års ålder. Vid MEN 2B ger den typiska kliniska bilden tidigt misstanke om sjukdomen, och genundersökning bör ske redan vid 1-2 års ålder.

Det förtjänar påpekas att vi har patienter med familjärt MEN 2A-syndrom där probanden saknar äldre släktlingar med sjukdomen. Detta kan vara förenligt med att "germline" neomutation inträffat, dvs avsaknad av påvisbar hereditet utesluter inte att en patient med medullär thyreoideacancer har en ärflig form.

Klinisk utredning och behandling

Symptom. Debutsymptomet vid medullär thyreoideacancer är vanligen en knöld på halsen. Vid hals-

palpation finner man ofta att patienten har en eller flera hård(a) resistens(er) i thyreoidea. Det kliniska fyndet vid medullär thyreоideacancer skiljer sig därvid inte från andra typer av maligna thyreоideatumörer. Vid mer avancerade fall kan man även palpera lymfkörtelmetastaser. Liksom vid andra typer av thyreоideacancer kan i avancerat stadium överväxt och infiltration i omgivande vävnad ge upphov till recurrenspares och sväljningssvårigheter. Ett symptom vid utbredd tumörsjukdom är diarré. Inte sällan har patienten gått med detta en längre tid och sökt uppredade gånger utan att få någon förklaring till sitt diarrétilstånd. Diarrén är sannolikt beroende på de extremt höga kalcitoninkoncentrationerna som hos dessa patienter leder till en ökad sekretion i magtarmkanalen. Diarrén kan ibland provoceras fram om patienten intar alkohol vilket leder till en ökad kalcitoninutsvämnad med ökad diarré som följd.

Diagnostik. Hos en patient med palpabel tumor och utan misstanke på någon speciell tumörtyper startar utredningen som regel med finnålpunktion. Ger den mikroskopiska granskningen hållpunkter för medullär thyreоideacancer verifieras eller avfärdas diagnosen genom mätning av kalcitonin i serum i samband med provokationstest (17,27,30,31,34). Kalcitoninbestämningen ger också uppfattning om tumörmassans storlek. Vid den sporadiska varianten av medullär thyreоideacancer, dvs. merparten av fallen, är fortfarande kalcitoninmätning den viktigaste diagnostiska metoden.

Provtagning görs dels basalt dels efter provokation med pentagastrin (0.5 mg/kg kroppsvikt som bolusdos intravenöst). Efter injektion av pentagastrin noteras en topp i kalcitoninutsöndring som inträffar mellan 1 och 5 minuter. Pentagastrininfektionen förorsakar en kortvarig obehagskänsla förknippad med illamående. I tveksamma fall kombinerades pentagastrinstimulering med kalciuminfusion (kalciumglukonat 2 mg/kg kroppsvikt under 1 min). Detta skärpta test kunde i tveksamma fall inducera ett kraftigare svar på provokationen och leda till tidigare diagnos av primärtumör och recidiv. Vi slutade att använda det kombinerade testet i och med tillgången till de immunometriska metoderna med deras ökade detekterbarhet och ökade diagnostiska sensitivitet jämfört med kompetitiva immunokemiska metoder. Notera att mätning av enbart den basala koncentrationen, dvs utan provokation, ej har accep-

tabel diagnostisk sensitivitet utom hos patienter med stor tumörmassa.

I en aktuell översikt framhålls betydelsen av rutinmässig kalcitoninmätning i alla fall av ”knöl på halsen”, således även om det finns hållpunkter för benign eller malign primär thyreоideasjukdom utanför C-cellssystemet (21).

Det bör också betonas att alla patienter med medullär thyreоideacancer skall utredas med avseende på feokromocytom såväl före pentagastrinprovokation som före operation. Ett odiagnoscerat och obehandlat feokromocytom kan ge upphov till allvarliga blodtrycksreaktioner i samband med provokationstest och invasiva åtgärder.

Medullär thyreоideacancer ackumulerar ej jodid varför scintigrafimetoder med jodisotop eller [^{99m}Tc]pertechnetat ej kan visualisera tumören. Celler från medullär thyreоideacancer uttrycker emellertid ofta (60%) somatostatinreceptorer på cellytan vilket kan utnyttjas för att påvisa tumor eller metastaser med hjälp av radioaktivt märkt somatostatinanalog (receptorschintografi, ”Octreoscan”) (35).

Datortomografi av hals och mediastinum används stundtals i utredningssyfte för att avgöra tumörutbredning och grad av infiltration i omgivande vävnad.

Fall upptäckta i samband med familjescreening är i regel symptomlösa. Vid undersökningen kan man då inte palpera några patologiska resistenser i thyreоidea. Diagnosten i dessa fall grundas på kalcitoninmätning och/eller genetisk undersökning.

Behandling. Behandlingsmöjligheterna vid medullär thyreоideacancer är praktiskt taget enbart kirurgi, dvs total thyreоidektomi och noggrann mikrodissektion av regionala lymfkörtlar och lymfkörtelmetastaser. År 1986 kunde vi visa (36) att sådan operation kunde normalisera kalcitoninkoncentrationerna även hos patienter med metastaserande sjukdom. Vid recidiv med stigande kalcitoninkoncentrationer har reoperation med mikrodissektionsteknik lett till normalisering av kalcitoninkoncentrationen i 30% av fallen (37). Obehandlade recidiv innebär progress av sjukdomen med en genomsnittlig årlig ökning av kalcitoninkoncentrationen med cirka 100% och utveckling av fjärrmetastaser i ca 10% av fallen under en medelobservationstid av 6 år (38).

Det bör poängteras att palpabel medullär thyreoidacancer i >90% av fallen är associerad med metastasering till lymfkörtlar. Möjligheten till kurativ kirurgi är avsevärt större vid det primära ingreppet jämfört med reoperativ kirurgi vid persistenterande eller recidiverande sjukdom.

Uppföljning. Uppföljningen efter medullär thyreoidacancer grundas på bestämning av kalcitonin i serum. Genom detta har man möjlighet att tidigt utvärdera resultatet av den kirurgiska behandlingen.

Vid postoperativ uppföljning av all medullär thyreoidacancer är kalcitoninanalysen oumbärlig. Patienter med persistenterande eller recidiverande sjukdom med stigande kalcitoninkoncentrationer är ett speciellt problem. Att lokalisera metastaser kan stundtals vara svårt. Enligt vår erfarenhet kan selektiv halsvenkateterisering med simultan provtagning från flera positioner under provokationsförsök lokalisera ett/flera område(n) med särskilt hög kalcitonininsöndring ("step-up" i amerikansk litteratur), något som ökar kirurgens möjligheter att lokalisera metastaser. Det bör betonas att möjligheten att bota patienter med metastaserande eller recidiverande medullär thyreoidacancer är avhängigt av en minutiös och systematisk mikrodissektion av halsregionen och/eller mediastinum.

Uppföljning av MEN 2-familjer. Hittills har uppföljning av MEN 2-familjer grundat sig på årliga bestämningar av kalcitonin i serum basalt och efter provokation. Släktträd har konstruerats och familjemedlemmar har inbjudits att delta i screeningverksamhet. Släktscreening har påbörjats vid 5-10 års ålder och fortsatt årligen till 35-40 års ålder då med få undantag bärarna av det genetiska anlaget, dvs hälften av medlemmarna i en MEN-2 släkt, utvecklat positivt provokationstest och/eller klinisk tumör. Denna screeningverksamhet har bundit avsevärda medicinska resurser och skapat oro eftersom man först efter många års undersökningar kunnat avgöra vilka som är anlagsbärare. Ett av tolkningsproblemen från provokationsundersökningar har varit förekomst av C-cellshyperplasi vilket hos icke-anlagsbärare sannolikt inte är ett premaligt tillstånd (7,39) (se ovan, Mätning av kalcitonin i serum).

Stora förhoppningar har därför ställts till analys av punktmutationer i RET protoonkogenen på kromosom 10 (7,40-42). Gendiagnostiken innebär

emellertid nya problem både av etisk karaktär och av strikt medicinsk karaktär. En viktig medicinsk fråga är om barn skall opereras med profylaktisk thyreidektomi på enbart positivt resultat från genanalysen eller om man hos dessa genbärare skall invänta konvertering från normal till patologisk biokemisk signal, vilket sannolikt inträffar när barnen når 10-12 års ålder. Det finns idag ingen konsensus rörande vilken strategi man bör ha. De flesta anser dock att man bör operera på genetisk diagnos, men fortsatt erfarenhet får avgöra om detta är rätt policy. Höga krav måste ställas på de DNA-diagnostiska laboratoriernas kvalitetssäkring (7). Kraven är likaså höga på dem som utför radikal thyreidektomi hos så unga patienter som 5-10 års ålder. Kraven är också höga på uppföljningen för att avgöra om operationen avlägsnat all thyreodeavänad; här kan thyreoglobulinmätningar med låg detektionsgräns vara av värde.

Kommentarer

Vid den endokrin-kirurgiska sektionen vid Institutionen för de kirurgiska disciplinerna vid Sahlgrenska sjukhuset har medullär thyreoidacancer ådragit sig ett betydande intresse. Kontrollen av familjerna med hereditär sjukdom har varit rigöös och dödsfall på grund av medullär thyreoidacancer har inträffat hos endast en patient. Denne hade avböjt deltagande i screeningundersökning, varför sjukdomen diagnosticerades först i symptomatiskt skede då endast palliativ behandling var möjlig. Jämförelse av mortaliteten bland patienterna med hereditär medullär thyreoidacancer med mortaliteten i den svenska populationen visade en riskratio (RR) av 0,39 d v s det förekom ingen överdödlighet bland dessa patienter som observerats under en tid av 12 (SD 6) år.

Litteratur

1. Hökfeldt B, Sjögren B, Falkheden T. Steroid hormone production in a case of Cushing's syndrome with electrolyte changes simulating primary aldosteronism. Acta Endocrinol (Copenh) 1959;31:175-84.
2. Dyson BC. Cushing's disease. Report of a case associated with carcinoma of the thyroid gland and cryptococcosis. New Engl J Med 1959;261:169-72.
3. Hazard JB, Hawk WA, Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. J Clin Endocrinol Metab 1959;19:152-61.

4. Williams ED, Morales AM, Horn RC. Thyroid carcinoma and Cushing's syndrome. A report of two cases with a review of the common features of the 'non-endocrine' tumours associated with Cushing's syndrome. *J Clin Pathol* 1968;21:129-35.
5. Bergholm U. Medullary thyroid carcinoma in Sweden. Thesis. *Acta Universitatis Upsaliensis* 1989;189:1-32.
6. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Atlas of tumor pathology. Third series, fascicle 5: Tumors of the thyroid gland. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992.
7. Wick MJ. Clinical and molecular aspects of multiple endocrine neoplasia. *Clin Lab Med* 1997;17:39-57.
8. Ahlman H, Wängberg B, Nilsson O, Johansson BG, Jacobsson A, Lindstedt G. Kromogranin A: en "ny" tumörmarkör. *Klinisk Kemi i Norden* 1996;8(2):45-52.
9. Breimer LH, MacIntyre I, Zaidi M. Peptides from the calcitonin genes: molecular genetics, structure and function. *Biochem J* 1988;255:377-90.
10. MacIntyre I. Calcitonin: physiology, biosynthesis, secretion, metabolism, and mode of action. In DeGroot LJ, Besser M, Burger HG, Jameson JL, Lorioux DL, Marshall JC, Odell WD, Potts JT Jr, Rubenstein AH, eds. *Endocrinology* 3rd ed., vol 2. Philadelphia: WB Saunders 1995:978-89.
11. Becker KL, Nylén ES, Cohen R, Snider RH. Calcitonin: structure, molecular biology, and actions. In Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, red. *Principles of bone biology*. San Diego: Academic Press, 1996:471-89.
12. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocr Rev* 1996;17:533-85.
13. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohou C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
14. Tørring O. Calcitonin response to calcium clamp in man. Standardized calcium infusion in healthy subjects and patients with osteopenia-associated diseases. Thesis. Stockholm: Karolinska institutet 1985:1-61.
15. Gautvik KM. Medullary carcinoma of the thyroid. An update of diagnostic and prognostic factors. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1991;206:85-92.
16. Erdogan MF, Güllü S, Baskal N, Uysal AR, Kamel N, Erdogan G. Omeprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis, follow-up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:897-9.
17. Carter WB, Heath H III. Clinically useful calcitonin assays. *Trends Endocrinol Metab* 1990;1:288-91.
18. Guyéant S, Rousselet M-C, Durigon M, Chappard D, Franc B, Guerin O, Saint-André J-P. Sex-related C-cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:42-7.
19. LiVolsi VA. Editorial: C cell hyperplasia/neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:39-41.
20. Scopsi L, DiPalma S, Ferrari C, Holst JJ, Rehfeld J, Rilke F. C-cell hyperplasia accompanying thyroid diseases other than medullary carcinoma: an immunocytochemical study by means of antibodies to calcitonin and somatostatin. *Mod Pathol* 1991;4:297-304.
21. Horvit PM, Gagel RF. Editorial: The goitrous patient with an elevated serum calcitonin - what to do? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:335-7.
22. Body JJ, Heath H III. "Nonspecific" increases in plasma immunoreactive calcitonin in healthy individuals: discrimination from medullary thyroid carcinoma by a new extraction technique. *Clin Chem* 1984;30:511-4.
23. The Immunoassay Kit Directory, series A (Peptide Hormones). Kluwer Academic Publishers, Lancaster, 1994;3(1):28-40.
24. The Immunoassay Kit Directory, series A (Proteins and Tumour Markers). Kluwer Academic Publishers, Lancaster, 1995;3(3):930-1.
25. Perdrisot R, Bigorgne JC, Guilloteau D, Jallet P. Monoclonal immunoradiometric assay of calcitonin improves investigation of familial medullary thyroid carcinoma. *Clin Chem* 1990;36:381-3.
26. Weissel M, Kainz H, Tyl E, Ogunyemi E, Woloszczuk W. Clinical evaluation of new assays for determination of serum calcitonin concentrations. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;124:540-4.
27. van Lathem JJM, Vermaak WJH, Kuyl JM, Molentze W, Jansen S, Wolmarans L, Pelser H, Barry R, Kruger AJ, Wolfaardt M, Nel CJ. Experience with a provocative test of calcitonin release as a prospective screening for preclinical medullary thyroid carcinoma in Men type 2A family members. *J Clin Lab Analysis* 1992;6:384-90.
28. Motté P, Vauzelle P, Gardet P, Ghillani P, Caillou B, Parmentier C, Bohou C, Bellet D. Construction and clinical validation of a sensitive and specific assay for serum mature calcitonin using monoclonal anti-peptide antibodies. *Clin Chim Acta* 1988;174:35-54.
29. Seth R, Motté P, Kehely A, Wimalawansa SJ, Self CH, Bellet D, Bohou C, MacIntyre I. A sensitive and specific two-site enzyme-immunoassay for human calcitonin using monoclonal antibodies. *J Endocrinol* 1988;119:351-7.
30. Zink A, Blind E, Raue F. Determination of serum calcitonin by immunometric two-site assays in nor-

- mal subjects and patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:831-5.
31. Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, Saint-André JP, Franc B, Rohmer V, Jallet P, Bigorgne JC. Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary thyroid carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:114-120.
 32. Kempfer B, Ritter MM. Unexpected high calcitonin concentrations after pentagastrin stimulation. *Clin Chem* 1991;37:473-4.
 33. Ponder BAJ, Coffey R, Gagel RF, Semple P, Ponder MA, Pembrey ME, Telenius-Berg M, Easton DF. Screening for disease. Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. *Lancet* 1988;i:397-400.
 34. Brunt LM, Wells SA. Advances in the diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma. *Surg Clin North Am* 1987;67:263-79.
 35. Tisell LE, Ahlman H, Wängberg B, Hansson G, Mölne J, Nilsson O, Lindstedt G, Fjälling M, Forsell-Aronsson E. Somatostatin receptor scintigraphy in medullary thyroid carcinoma. *Brit J Surg* 1997;84:543-7.
 36. Tisell LE, Hansson G, Jansson S, Salander H. Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary carcinoma. *Surgery* 1986;99:60-6.
 37. Moley JF, Wells SA, Dilley WG, Tisell LE. Reoperation for recurrent or persistent medullary thyroid cancer. *Surgery* 1993;114:1090-6.
 38. Tisell LE, Dilley WG, Wells SA. Progression of postoperative residual medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels. *Surgery* 1996;119:34-9.
 39. Marsh DJ, McDowell D, Hyland DJ, Andrew SD, Schnitzler M, Gaskin EL, Nevell DF, Diamond T, Delbridge L, Clifton-Bligh P, Robinson BG. The identification of false positive responses to the pentagastrin stimulation tests in RET mutation negative members of MEN 2A families. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:213-20.
 40. Frilling A, Dralle H, Eng C, Raue F, Broelsch CE. Presymptomatic DNA screening in families with multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 1995;118:1099-104.
 41. Frank-Raue K, Höppner W, Frilling A, Kotzerke J, Dralle H, Haase R et al. Mutations of the *ret* protooncogene in German multiple endocrine neoplasia families: relation between genotype and phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1780-3.
 42. Wohllk N, Cote GJ, Evans DB, Goepfert H, Ordóñez NG, Gagel RF. Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrine Metab Clin North Am* 1996;25:1-25.

En möjlig framtid för klinisk kemi?

SVEN BJÖRNSSON

Doc & överläkare, Kemiavdelningen, Centrallasarettet, 351 85 Växjö

Kompetensföretag - serviceföretag

Klinisk kemi genomgår f.n. en omvandling från kompetensföretag till serviceföretag (1). Denna omvandling initieras av privata analysföretag som kommersialiseras valda delar av verksamheten. Kompetensföretaget har det unika kunnandet som främsta tillgång och företaget har initiativet snarare än kunden. Kompetensföretagets unika kunnande är morgondagens dagligvara och måste därför ständigt återskapas genom målmedveten forskning och utveckling (2).

Serviceföretaget har kunden i centrum, kunden har initiativet och det han inte efterfrågar behövs ej. Dess produkter/tjänster brukar betraktas som dagligvaror i det att de är allmänt förekommande och sättet att tillhandahålla produkterna snarare än själva produkten är serviceföretagets främsta tillgång. Någon forskning eller unikt kunnande rymmer knappast inom serviceföretaget.

Vad är klinisk kemi?

Om man betraktar klinisk kemi som bransch kan den sägas bestå av tre delar. Den kliniska kemin som medicinsk specialitet utgörs av laboratorier som tillhandahåller analyser och regler för deras tillämpning. En annan del är forskningen som bedrivs av olika forskargrupper i syfte skapa nya analyser/tillämpningar. En tredje del är diagnostikaindustrin som tillhandahåller teknologin (reagens och maskiner). De ekonomiska villkoren är olika för dessa tre delar.

Den medicinska specialiteten ("laboratorierna") är skattefinansierad och eftersom skatteintäkterna befinner sig i avtagande kommer denna del att minska. Drivkraften för den medicinska specialiteten är då att öka kostnadseffektiviteten i syfte att

bibehålla budget och verksamhet.

Den klinisk kemiska forskningen är anslagsfinansierad och har ökande anslag som drivkraft. Forskargrupperna konkurrerar med varandra om anslag från statliga och privata finansiärer vilket försvårar samordnade insatser.

Diagnostikaindustrin är privat finansierad och deras investerare förväntar sig avkastning på in-satt kapital. Denna del har således traditionella företagsekonomiska drivkrafter såsom vinst och tillväxt av företaget.

Diagnostikaindustrin strävar således efter tillväxt (ökad omsättning), medan den medicinska specialiteten strävar att spara (minskad omsättning). Detta leder till att diagnostikaindustrin tar över alltmer av den kliniska kemin medan den medicinska specialiteten krymper. Motsättningen är delvis orsakad av att hela branschen kan sägas vara beroende av samma skatteintäkter. Forskningen står t.v. ekonomiskt/formellt vid sidan om. Om utvecklingen fortsätter kommer klinisk kemi totalt, som svensk bransch, att krympa eftersom den ena delen är en insatsfaktor för de andra. Jag föreslår därför att branschen som helhet tar sig an problemet med den kliniska kemins framtid i Sverige.

Kommersialisering av klinisk kemi

Om en verksamhet kan delas upp i delar som går att fakturera och budgetera kommer den att kommersialiseras när riskvilligt kapital finns och marknader tillåts (3). Alla dessa villkor är numera uppfyllda (4). När en verksamhet kommersialiseras innebär det alltid att en aspekt av verksamheten renodlas, den vinstdrivande, medan andra, i ögonblicket mindre vinstdrivande, försummas (5). När

den kliniska kemin kommersialiseras av privata laboratorier som Medilab, Calab, Medanalys och Bure är det aspekten Prov In Svar Ut (PISU) som är vinstdrivande och därför kommersialiseras. Klinisk kemi i sin helhet är kunskapsintensiv medan PISU kräver föga kunskap men är lätt att fakturera och budgetera. Forskning och Utvecklingsarbete (FoU) är svårare att fakturera/budgetera och hamnar därför utanför i ett serviceföretag. PISU är en affärsside' som gynnas både av den teknologiska utvecklingen och landstingens ekonomiska situation. Utvecklingen mot PISU är f.n. oundviklig men möjliggör att resurser ägnas åt mer krävande uppgifter. Om ingen i Sverige kan komma på några sådana uppgifter kommer emellertid den svenska kliniska kemin att reduceras till det som Apoteksbolaget är idag, en organisation som tillhandahåller produkten och tar betalt.

Branschens gemensamma strategi

När PISU kommersialiseras måste de klinisk kemiska laboratorierna motivera sin existens med FoU. En gemensam utveckling av nya tillämpningar, analyt och mätmetoder inom laboratorier och diagnostikaföretag skulle kunna ge branschen den andliga inspiration och ekonomiska kraft som den f.n. saknar. En internationellt konkurrenskraftig ansträngning kräver nationell samordning vilket skulle kunna ske i SFKKs (Svensk Förening för Klinisk Kemi) regi och skulle ge denna branschorganisation en fullvärdig uppgift. Finansieringen av sådana nationella projektgrupper, sammansatta av kliniska kemister, universitetsforskare och ambitiösa diagnostikaföretag (ex.v. Pharmacia, Wieslab och Orion Diagnostica), skulle kunna ske via de nybildade fonderna för strategisk forskning. Samarbeta med andra europeiska länder skulle kunna finansieras med EU-medel och privata forskninganslag. Därmed skulle den krympande landstingsramen, vilken rymmer allt mindre FoU, kunna sprängas.

Därför borde SFKK inventera nyskapandet på ett systematiskt sätt. De klinisk kemiska laboratorierna borde lista pågående utveckling av nya molekyler och nya mätmetoder och ange huruvida det förekommer något egentligt nytänkande av biomedicinsk eller teknisk art. Dessutom bör anges hur stor avsättning den nya metoden kan tänkas få med hänsyn till patientunderlaget. En sådan katalog

skulle kunna ge en fingervisning om framtiden för klinisk kemi och dessutom utgöra underlag för forskningssamarbete utifrån gemensamma skärningspunkter inom diagnostiken. Existensberättigandet för enskilda laboratorier kommer framöver att bero av vilka verksamhetsområden utanför PISU som man kan visa på.

Branschens gemensamma mål

Nya analyser kan indelas i "nya molekyler" och "nya mätmetoder" och skapas i skärningspunkten mellan det diagnostiska behovet och vårt eget kunnande.

Nya molekyler att mäta utgör ett av den medicinska specialitetens traditionella forskningsområden och kommer mera sällan ifrån diagnostika-industrin. Molekylära egenskaper, biologisk funktion och samband med sjukdom utgör stora utmaningar som kräver en samlad ansträngning av flera laboratorier och sjukhus för att lösas på rimlig tid. Förutsättningarna för en sådan gemensam ansats saknas emellertid. Det finns f.n. ingen gemensam uppfattning om vilka diagnostiska behov som klinikerna upplever som mest angelägna. Det finns inte heller någon samlad tillgänglig information om vad vi kliniska kemister har för special-kunnande. Enskilda forskargrupper med liknande profil upplever varandra snarast som konkurrenter om samma anslag. Dessa svåra hinder måste undanröras så att vi gemensamt kan motivera vår existens. SFKK bör vidare inventera det diagnostiska behovet ur kliniskt kemiskt perspektiv och kartlägga vårt individuella specialkunnande, helst hos alla i branschen. Den sammanlagda informationen om behov och kunnande kan sedan bilda utgångspunkt för gemensamma utvecklingsprojekt som skulle ha en helt annan utväxling än det lokala FoU-arbetet har i dagsläget.

Nya mätmetoder. Om mätmetoder kan beskrivas som *format* (t.ex. lösning), *selektivitet* (t.ex. enzymatiskt substrat) och *detektion* (t.ex. absorbans) så kan den nutida metodologiska utvecklingen inom klinisk kemi sammanfattas som följer:

1. *Gränsytekemi. Membranteknologi och selektiva elektroder ersätter lösningen provröret.* Pharmacias utveckling av biosensorn BioCore utgör ett nationellt teknologiskt försprång på denna front, som vi hittills har underlätit att utnyttja. Ut-

veckling för att varaktigt immobilisera antikroppar och enzymer på elektrodytan skulle kunna göra tekniken rutinmässigt användbar.

Immobilisering av molekyler på membraner utgör en väsentlig del av nutida biokemisk teknologi på alla forskningslaboratorier. Kodak utnyttjade sin teknologiska kunskap om filmemulsioner för att göra torrkemiska metoder men har hitintills inte lyckats förena torrkemi med antikroppar på ett bra sätt. Här finns ett tomrum att fylla och en sådan utveckling skulle vara ett genombrott i klinisk kemi.

2. *Biologisk selektivitet via immunisering. Reagensets specificitet tillhandahålls av antikroppar riktad mot ett skräddarsytt antigen.* I Uppsala finns en intressant teknologi med immunisering och isolering av hönsantikroppar från äggula som skulle kunna användas för industriell framställning av antikroppar. Det fylogenetiska avståndet till fåglar gör att antikroppar kan göras mot välvonserverade epitoper inom däggdjur, som annars är dåliga抗原er för kanin och mus.

En tänkbar framtida lösning på selektivitetsproblemet har f.ö. hittats på av Klaus Mosbach i Lund. Plast kan gjutas till avtryck av molekyler som kan användas för att separera molekyler efter deras konformation. Denna innovation borde på sikt kunna utvecklas för klinisk kemiska ändamål.

3. *Elektrokemisk detektion och luminiscens ersätter absorbans och radioaktivitetsmätning.* Plasmonresonans som ligger till grund för BioCore skulle kunna användas för detektion i andra sammanhang. En annan nordisk detektionsmetod är tidsberoende fluorimetri av lantanider (Delfia®, Wallac) som redan nu är tillgänglig för att framställa egna reagens. Det vetenskapliga kunnandet finns i båda fallen i Sverige.

Den kliniska kemins ödesfråga

Jag tror att om man betraktar det tillgängliga humankapitalet inom branschen klinisk kemi till-sammans med det vetenskapliga kunnandet i Sverige totalt, finns det goda förutsättningar att flytta fram positionerna enligt riktlinjerna ovan. Det är bara en samordnings och finansieringsfråga. Jag uppfattar samordningsfrågan som den kliniska kemins ödesfråga. Vi måste koncentrera vår ansträngning på sådan forskning som leder till nya

analyser. Kalla det uppdragsforskning eller strategisk forskning, den är minst lika utmanande som den fria akademiska forskningen.

Orsaken till att PISU-företag, utan kompetens och med stordrift och styckepris som enda affärsidé' (6), uppfattas som ett hot av kliniska kemister, finns att söka i vår egen identitet som kliniska kemister. Orsaken till att kollegor och sjukvårdsadministratörer accepterar att man säljer ut laboratorieverksamheten är att man uppfattar PISU som en uttömmande beskrivning av vår specialitet. Om vi inte bemöter denna vanföreställning med en samlad ansträngning kommer klinisk kemi att reduceras till en allmän nyttighet som tillhandahålls av serviceföretag utan medicinska ambitioner, i kombination med internationella diagnostikaföretag som bestämmer det diagnostiska perspektivet utan vår medverkan. Det första steget i denna samlade ansats är förslagsvis att SFKK inventerar det diagnostiska behovet ur kliniskt kemiskt perspektiv och det individuella specialkunnadet i branschen som helhet. Först därefter kan ett mål och strategidokument med positiva förtäcken sammaställas.

Detta är ett inlägg som är avsett att väcka debatt och jag utmanar alla beslutsfattare på klinisk kemiska laboratorier, på forskningsinstitutioner och inom diagnostikaindustrin. Vad är klinisk kemi? Har jag missuppfattat situationen? Är den skisserade utvecklingen möjlig?

Referenser

1. Klinisk kemi -att laborera eller administrera? S. Björnsson SFKK KliniskKemi nr 11996 sid 5-8.
2. Nya skapelser. Ivan Östholt. Stockholm: Fischer & Co. 1996
3. Företaget, marknaden och lagarna. R. Coase. Timbro: Ratio, 1992
4. Jag påstår! -Sex påståenden om sjukvårdens ekonomi utifrån sex olika perspektiv. S. Björnsson Dagens Medicin nr 8 1996
5. E. Theodorsson i Laboratoriemedicin -en del av sjukvården? Läkartidningen 1996 vol 93: 36 sid 3028
6. Lennholm B. Bures snabba expansion inom sjukvården fortsätter. Läkartidningen 1996 vol 93: 44 sid 3867

Klinisk biokemi - nødvendig for sygehusets drift, men døende som lægeligt speciale?

PAUL BARTELS, speciallæge i klinisk kemi i 1981 og 1982 overlæge ved Klinisk Kemisk Afdeling, Randers Centralsygehus. I 1990 cheflege på Randers Centralsygehus. Paul Bartels har således haft lejlighed til at anskue specialet fra to synsvinkler – som overlæge på en afdeling, og som én af de administrative chefer på et større centralsygehus.

Et af de mere charmerende karakteristika ved specialet klinisk biokemi er den konstante identitetskriser, man har befundet sig i - i hvert fald siden slutningen af 1960'erne, hvor jeg som medicinsk student i København fik den første introduktion til de grundlæggende problemer. Krisen har manifesteret sig ved diskussion om, hvilke akademiske uddannelser, der gav bedst grundlag for at varetage funktionen, grænsestridigheder med andre laboratoriespecialer, bekymring over manglende indflydelse på den kliniske beslutningsproces, bekymring over manglende kontakt til de basale videnskaber o.s.v., o.s.v., incl. navneforandring.

Netop den konstante kritik af rationalet bag egen virksomhed har været en væsentlig årsag til de vægtige bidrag, faget har ydet til organisations- og kvalitetsudvikling i hele sygehusvæsenet og primærsektoren. Det er derfor helt svarende til specialets traditioner, at jeg fra min udsigtspost, som er sygehusdirektionen for et større centralsygehus, efter kan annoncere, at faget er i krise, men denne gang er det alvor. Specialet udvikler sig i øjeblikket i en retning, hvor man er på vej til en opsplitning i en driftsorganisation, svarende til f.eks. sygehusapoteket, hvor højtuddannet arbejdskraft distribuerer industrielt udviklede produkter til suveræne kliniske rekvirenter, og en relativt snæver vidensorganisation baseret på medicinsk relevant molekylærbiologi udelukkende lokalisert på universitetshospitalerne.

De første symptomer på denne udvikling er allerede til stede i form af rekrutteringsvanskigheder til speciallægestillinger på ikke-universitære afdelinger.

Lægelige specialer og sygehusdrift.

Fra en sygehusledelses synspunkt er der 2 hovedelementer, som nødvendigvis må tilgodeses, hvis de lægelige specialafdelinger skal fungere efter hensigten.

For det første er der service-driftsaspektet. De senere års udvikling har betydet en stigende påvirkning af sygehusenes drift fra den del af adfærdsvidenskaberne, der beskæftiger sig med processtyring og ledelse. Problemformuleringerne bliver her fælles for samtlige specialer (patientfokuseret sygehus, kvalitetsstyring, risikovurdering o.s.v.). Udviklingen er orienteret mod kundernes (patienter, politikere, andre afdelinger, primærsektoren) umiddelbare behov og er præget af store krav om konstant organisationstilpasning og forandring. Uddannelse er derfor et nøgleord, men det er en uddannelse, der ofte er bred tværfagligt og rettet mod de aktuelle problemer. Udviklingen er stærkt præget af ledelse og derfor institutionsbundet.

På den anden side, og mindst lige så væsentligt, er plejen af vidensorganisationen - det klassiske lægelige speciale. Det er ofte her, ledelsen får sine grå hår. Udviklingen er nemlig præget af kontakt til en ustyrlig grundforskning. Det giver en uforudsigelighed, der betyder prioriteringsproblemer og påvirkning af andre specialer på sygehuset. I øjeblikket er samtlige lægelige specialer præget af en tendens til grenspecialisering og opdeling af funktioner. Dette gør uddannelsen problematisk, også set fra et ledelsesmæssigt synspunkt. Og sidst, men ikke mindst, udviklingen foregår her i høj grad uafhængigt af institutionerne.

For sygehusets overlevelse som virksomhed må begge aspekter tilgodeses. Vidensorganisationen bidrager især til den strategiske udvikling af nye behandlingsmodaliteter (udvidelse af patientmålgruppen, bedre kvalitet i behandlingen og større indsigt med henblik på prognose og patientselektion), mens serviceorganisationen bidrager med større patientomsætning pr. tidsenhed, eventuelt til færre udgifter, gladere patienter og gladere medarbejdere og dermed også ledelse.

Påstand: Klinisk biokemi er af marginal betydning for den strategisk faglige udvikling på sygehusene, men er af størst betydning for daglig driftseffektivitet og service.

Det væsentligste argument for denne påstand er iagttagelse af investeringerne i klinisk biokemi. Tyngden har her i de senere år ligget på arbejdsbesparende teknologi i form af stadig større analysautomater, hvilket klart har betydet en massiv serviceforbedring. På det vidensbaserede område er der i modsætning til de fleste andre lægelige specialer kun sket marginale investeringer (vi taler her ikke alene om teknologi, men også om oprettelse af nye specialiststillinger). Kontrasten til f.eks. billeddannende specialer er markant. Et yderligere argument er sygehuskommissionens gennemgang af det danske sygehusvæsen, hvor klinisk biokemi er nævnt to forskellige steder, for det første som decentraliseringsobjekt i forbindelse med patientfokuseret sygehus, for det andet som centraliseringsobjekt i forbindelse med organisering af molekylærbiologi og klinisk genetik.

Sluttelig er det bemærkelsesværdigt, at klinisk biokemi frem for noget andet speciale har deltaget i eksperimenter med økonomistyring af karakteren ydelsesfinansiering eller kvoteordninger. Dette er et udtryk for en opfattelse af mangel på faglig gennemslagskraft hos den lægelige del af specialitet, hvorfor man lige så godt kan lægge beslutningen om faglig driftsstyring af mængden af klinisk biokemiske ydelser ud til rekvirenterne.

Påstand 2 (grundlag for påstand 1): Anvendelse af lægelige ressourcer og stabsstruktur i klinisk biokemi er markant afvigende fra andre lægelige specialer i Danmark.

Som argument for denne påstand har jeg sammenlignet forholdene i specialet patologisk anatomti med klinisk biokemi, tabel 1. Forholdene i øvrige laboratoriespecialer er analoge til patolo-

gisk anatomi. Det fremgår, at klinisk biokemi er karakteriseret ved at bruge en meget stor del af sin speciallægeressource på ledelse. Man kunne fristes til at antage, at så var der tilsvarende mindre til udvikling af vidensorganisationen. Samtidig er mulighederne for grenspecialisering væsentlig mindre, gennemsnitligt antal speciallæger pr. afdeling mindre end 2, mens det gennemsnitlige antal speciallæger indenfor patologisk anatomi er større end 4.

Sluttelig er uddannelsesfunktionen indenfor klinisk biokemi lokaliseret til relativt få afdelinger til skade for både uddannelsessøgende og de speciallæger, som ikke deltager i den væsentlige del af vidensorganisationens virksomhed, som består i opretholdelse af kontinuitet over tid.

Konklusion.

Tiden er ved at løbe fra klinisk biokemi for så vidt som strukturerne er uforenelige med en moderne lægelig vidensbaseret organisation. Dette giver sig udtryk i en rekrutteringskrise, hvor den del af vidensorganisationen (universitetshospitalerne), der leverer uddannelsen, er ved at komme ud af trit med den del af driftsorganisationen, som er lokaliseret på almindeligt sygehusniveau. Med skelen til internationale forhold kunne man være fristet til at foreslå nedlæggelse af specialet. Vi klarer os jo egentlig meget godt med en intern mediciner og en sygehusapoteker og behøver ikke medvirken af klinisk farmakolog til rutinemæssig patient-

Forts på sid 52

Tabel 1

	Afdelinger med adm. overlæge	Fastansatte speciallæger.
Klinisk biokemi	32	61
Patologi	27	133
	*****	*****
	Afdelinger med uddannelse	Uddannelsesstillinger
Klinisk biokemi	14	28
Patologi	20	44

SKUP

Skandinavisk Samarbeid om utprøving av laboratorieutstyr for primærhelsetjenesten

SVERRE SANDBERG^{1,2}, KRISTOFFER HELLSING³, POUL J. JØRGENSEN⁴ og GRETE MONSEN²

¹NOKLUS, Seksjon for Allmennmedisin, Universitetet i Bergen N-5009 Bergen, Norge og

²Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland sykehus, ³EQUALIS, Box 977, S-751 09 Uppsala, Sverige; ⁴Afdeling KKA, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense, Danmark.

Sammendrag

En viktig faktor for å sikre god analysekvalitet er bruk av hensiktsmessig laboratorieutstyr. På det skandinaviske markedet finnes en rekke ulike instrumenter til å analysere samme komponent. I Skandinavia finnes det så vidt vi vet ingen instans som samlet vurderer de instrumenter som selges til bruk i primærhelsetjenesten. Legekontorene/vårdcentralene er stort sett avhengige av tilfeldig informasjon når de skal kjøpe laboratorieutstyr. I Norge er det utarbeidet en mal for hvordan laboratorieutstyr beregnet for primærhelsetjenesten skal undersøkes. Det er på tide at denne malen blir brukt aktivt.

Det planlegges å starte et Skandinavisk samarbeid for Utprøving av laboratærieutstyr for Primærhelsetjenesten (SKUP). SKUP skal, på skandinavisk basis, ta seg av litteraturinnsamling, organisere utprøvninger av laboratorieutstyr, etablere en databank, og kunne gi opplysninger om laboratorieutstyr til forskjellige interesser. Det vil bli etablert et sekretariat i Norge, mens det vil bli ansatt koordinatorer i Danmark og Sverige. SKUP vil bli knyttet opp til eksisterende ordninger for ekstern kvalitetstkontroll for primærhelsetjenesten. De respektive land vil finansiere sine koordinatorstillingar, mens leverandør av laboratorieutstyr vil finansiere selve utprøvingene. Ordningen vil bli igangsatt fra høsten-97, og de første utprøvingene vil starte senest våren-98.

Bakgrunn

På det skandinaviske markedet eksisterer det i dag en rekke forskjellige instrumenter til bruk utenfor sykehus. Det kan f.eks nevnes at bare til hemo-glo-

binmåling finnes der over 60 forskjellige typer instrumenter på norske legekontor [1]. I Skandinavia finnes ingen kontrollinstans som skal godkjenne eller evaluere tester/laboratorieutstyr som skal markedsføres. Laboratorieutstyr blir ofte sendt ut, på markedet uten å ha vært skikkelig prøvd ut eller med utprøvninger som har vært foretatt under forhold som ikke kan sammenliknes med de forhold utstyret i realiteten vil bli brukt under. Det finnes ofte mange, mindre, lokale utprøvninger der resultatene kan være vanskelige å tolke. Kjøperen av laboratorieutstyr har liten mulighet for å orientere seg i markedet, og hun/han er på mange måter prisgitt tilfeldig informasjon ofte distribuert av instrument/testleverandøren. Det har vært et sterkt ønske fra brukerne av slikt utstyr at de skal kunne henvende seg et sted der det finnes objektiv informasjon om slikt utstyr. For å kunne gi slik informasjon, er det viktig å ha solide og relevante undersøkelser å støtte seg til.

I England vurderes en del instrumenter av Medical Device Directorate og NHS Procurement Directorate, men det etterlyses en fast ordning for instrumentevaluering [2]. I Skandinavia finnes ingen ordning for instrumentevaluering. I Sverige etterlyses imidlertid en "erfarehetsbank" som kan ha opplysinger om ulike instrumenter [3].

I regi av Ordningen for kvalitetssikring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus i Norge är det laget en mal for hvordan utprøving av instrumenter til bruk utenfor sykehus skal foregå [4]. Malen har vært på høring hos kolleger i Norge, Sverige og Danmark og fått nytte innspill og god omtale fra disse. Malen består av en preanalytisk del der fysiske og praktiske forhold omkring instrumentet blir

vurdert, deretter følger en del som omhandler utprøving på et stort laboratorium. Her blir bl.a. presisjon, korrelasjon og interferens undersøkt. Til sist kommer den viktige delen der utstyret blir prøvd ut under de betingelser det skal brukes - nemlig i primærhelsetjenesten. Her vil også presisjon og korrelasjon bli undersøkt. I tillegg vil det bli innhentet verdifull informasjon om hvordan utstyret kan fungere i en travle hverdag. Det viser seg at man svaert ofte finner en annen kvalitet på utstyret når det prøves ut i primaærhelsetjenesten sammenlignet med det man finner ved utprøvinger i sykehusmiljø.

Hvilken informasjon er tilgjengelig om laboratorieutstyr?

Ekstern kvalitetstkontroll

Ekstern kvalitessikring kan gi verdifull informasjon om laboratorieutstyr og metoder. Ordninger for ekstern kvalitetstkontroll av laboratorieanalyser på legekontor utenfor sykehus finnes landsdekkende både i Sverige (EQUALIS) og Norge (NOKLUS), mens det i Danmark er organisert på amtsnivå. Utsendelsene av kontrollmateriale gir informasjon om hvilket laboratorieutstyr som er i bruk og tildels hvilke instrumenter/testkit som er "gode". Slike opplysninger må likevel tolkes forsiktig. Dersom det brukes metodeavhengige faser, vil en kun få opplysning om interinstrumentvariasjonen innen hver instrumentgruppe, mens en ved bruk av pasientlikt kontrollmateriale, i tillegg vil kunne få informasjon om systematiske avvik for de enkelte metoder. Likeledes kan det være andre faktorer enn instrumentet som påvirker analyseresultatet. NOKLUS registrerer derfor en rek-

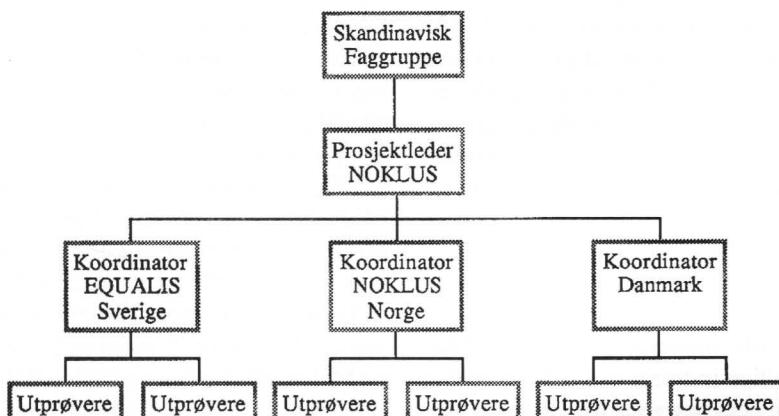
ke andre variabler ved legekontoret, bl.a. hvilken yrkesgruppe som utfører analysen og hvor mange analyser som utføres ukendig. På denne måten innhentes opplysninger om hvilke praksiskarakteristika som har sammenheng med "god" analysekvalitet. Det viser seg gang på gang at det er instrumentvariabelen som, uavhengig av de andre variablene, har størst betydning for analysekvaliteten. Dette er viktige opplysninger i forbindelse med instrumentevalueringer. De er imidlertid ikke tilstrekkelige, ettersom vi ikke får vite noe om andre egenskaper ved instrumentet som linearitet, presisjon, carry over og, ikke minst, om hvordan den praktiske bruken av instrumentet er.

Informasjon fra litteraturen

Svært mange instrumenter blir prøvd ut forskjellige steder, og noen av disse (kanskje mest de "positive" blir publisert). Selv om disse utprøvingene ikke alltid er like relevante for det skandinaviske markedet, vil det være viktig å få en oversikt om laboratorieutstyret også fra denne kilden. Der finnes også en god del mindre utprøvinger som ikke publiseres og som ofte er av en slik kvalitet at få sikre konklusjoner kan trekkes.

Opprettelse av et SKandinavisk samarbeid om Utprøving av laboratorieutstyr for Primærhelsetjenesten - SKUP

Utfra opplysningene ovenfor, ligger det til rette for å opprette en Skandinavisk ordning for utprøving av laboratorieutstyr til bruk i primærhelsetjenesten. Med laboratorieutstyr menes instrumenter, testkit og annet utstyr som brukes i primærhelsetjenesten. Det foreligger et klart behov for utprø-



vinger av slikt utstyr, og vi har en mal for hvordan dette skal gjøres. Selvfølgelig kunne hvert enkelt land undersøkt utstyr selvstendig, men fordelene med å gjøre det sammen, er at vi vil få en større profesjonell tyngde og at det blir mer interessant for leverandører av laboratorieutstyr å benytte ordningen.

Organisering av SKUP

SKUP vil bli sammensatt av tre selvstendige parter, en svensk, en norsk og en dansk (se figuren nedenfor).

Til den norske delen vil det knyttes et sekretariat med prosjektleder som vil ha ansvar for å koordinere utprøvingene på skandinavisk basis, samt å ha ansvar for en felles database. I Danmark og Sverige vil det bli ansatt koordinatorer. Den organisatoriske tilknyttingen av SKUP har vært diskutert. Ettersom det ikke kun er utstyr innen klinisk kjemi som skal prøves ut, vil det ikke være naturlig å legge den under NFKK. Ekstern kvalitetssikring for primærhelsetjenesten inkluderer utsendelser fra alle laboratoriedisipliner. Disse utsendelsene genererer også informasjon av verdi for evaluering av laboratorieutstyr og testkitt. Det er derfor naturlig å knytte SKUP opp til disse organisasjonene. I Sverige vil koordinatoren bli ansatt i EQUALIS, i Norge i NOKLUS, mens det ennå forhandles om hvor koordinatoren i Danmark skal plasseres. Økonomisk vil hver koordinator være ansvarlig overfor sin egen organisasjon, mens det faglige arbeidet vil bli ledet av en skandinavisk faggruppe (3-4 personer), sammensatt fra de tre oppdragsgiverne. Det kan tenkes forskjellige modeller for hvordan selve utprøvingene kan foregå. En mulighet er at hver koordinator har kontakt med 2-3 (avhengig av behov) sykehuslaboratorier samt et antall primærhelsetjenestelaboratorier som forplikter seg til, på kort varsel, å delta i utprøvinger av utstyr for primærhelsetjenesten. I fremtiden vil det være mulig å utvide samarbeidet til også å omfatte noe større laboratorieutstyr. Det kan også tenkes at flere land ønsker å slutte seg til samarbeidet.

Økonomi

Hver koordinator lønnes med midler bevilget i de enkelte land. SKUP vil organisere utprøvinger av laboratorieutstyr. Disse utprøvingene finansieres

av leverandører av laboratorieutstyr. På sikt er det meningen at ordningen skal kunne bli selvfinansierende.

Oppgavene til SKUP

SKUP vil ha som mål å fremskaffe opplysninger om laboratorieutstyr i primaerhelsetjenesten for å kunne veilede legekontor utenfor sykehus når det gjelder innkjøp og bruk av slike instrumenter. En betydelig del av denne informasjonen vil bli fremstaket ved å drive egne utprøvinger.

Oppgavene kan summarisk deles i fire:

1. Registrering av allerede eksisterende informasjon om laboratorieutstyr.

Dette kan dreie seg om rapporter (f.eks. fra eksternt kvalitetssikring) og publisert materiale, samt informasjon vedrørende kvalitet og brukervennlighet av utstyr som kan brukes i legepraksis utenfor sykehus. Ut fra dette kan faggruppen evaluere i hvilken grad skandinaviske utprøvinger er nødvendige. Svært ofte er instrumentene ikke undersøkt i den virkelighet de skal brukes, nemlig i legepraksis utenfor sykehus. I slike tilfeller kan det bli aktuelt å organisere utprøvinger.

2. Organisering av utprøvinger av laboratorieutstyr.

Utprøvingene vil foregå ved at det etableres et skandinavisk kontaktnett med personer som er vilige til å evaluere laboratorieutstyr mot at få dekket utgiftene i forbindelse med dette. Instrumentene vil bli evaluert etter den mal som er utarbeidet. Det optimale vil være å ha samme slags utprøvinger i de tre landene for deretter å kunne samle inn tre uavhengige datasett. Dette vil imidlertid variere noe med hvilket utstyr som tenkes undersøkt. Utprøvingen blir koordinert av sekretariatet. Det vil enten være faggruppen/sekretariatet som tar kontakt med leverandører av laboratorieutstyr for å få organisert en utprøving, eller det kan komme henvendelser fra leverandører av laboratorieutstyr.

Den effektive arbeidstid for en utprøving estimeres fra 2 til 12 uker. Det finnes ca. 15 "fagområder" (f.eks. CRP, cholesterol, streptokokker, HbA_{1c}) som hver har fra 2 til 10 instrument/testkitt som det kan være aktuelt å prøve ut. Kostnad-

ene for utprøvingene vil bestå av lønnsutgifter pluss utgifter til laboratorieutstyr og reagenser.

3. Etablering av en database.

Sekretariatet vil etablere en database med opplysninger om laboratorieutstyr. Databasen skal inneholde referanser til alt som er skrevet om instrumentene samt basiskarakteristika ved det enkelte instrument og viktige opplysninger fra egne utprøvinger angående instrumentetsanalysekvalitet og brukervennlighet.

4. Distribuering av opplysninger om det enkelte laboratorieutstyr.

En viktig oppgave vil være å videreføre midle informasjon til de som er interessert i det. Dette vil spesielt våre legekontor, laboratoriekonsulenter, laboratoriemedisinske rad og myndigheter. Leverandører av laboratorieutstyr vil få egne rapporter. Resultater vil også kunne publiseres og bli lagt ut på Internett.

Fremdrift

I løpet av våren-97 er det tatt kontakt med bevilgende myndigheter i de tre landene for å skaffe finansiering av koordinatorstillingene. I Norge og Sverige er det allerede avsatt midler til dette arbeidet.

Det vil så bli tatt kontakt med leverandører av laboratorieutstyr for å informere om SKUP. Samtidig vil det bli gjort et estimat over hvor mange utprøvinger en kan regne med i en startfase. Ut fra dette, vil det bli tatt kontakt med laboratorier som er interesserte i å inngå et forpliktende samarbeid

med SKUP om å drive instrumentutprøvinger. Vi vil forsøke å samle potensielle "utprøvere" til et kurs høsten-97 for, ved hjelp av simulerte utprøvinger, å få opplæring i bruk av malen for instrumentutprøving. Selve utprøvingene vil starte senest våren-98.

Konklusjon

Opprettelse av et Skandinavisk samarbeid om utprøving av laboratorieutstyr for primærhelsetjenesten (SKUP) gjøres hovedsaklig fordi man ønsker å kunne gi mest mulig objektiv informasjon til brukerne om kvalitet og brukervennlighet av det utstyret som tilbyes legekontor. SKUP skal samtidig være en ordning der leverandører av laboratorieutstyr kan henvende seg for å få utført utprøvinger av høy kvalitet.

Referanser

1. Sandberg S, Christensen NG, Jevnaker M, Thue G, Klovning A. Analysekvalitet av hemoglobin og glukose i legepraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 115: 25-9.
2. Hobbs R. Near patient testing in primary care. Offers better patient management but needs proper evaluation and quality control. Brit Med J 1996; 312: 263-4.
3. Hellsing K, Berqvist Y, Edman-Falkenson M, Falck G, Hovelius B, Lind L, Tryding N. Samarbete för kvalitetsutveckling i primärvård: Nya laboratorieråd blir Seqlas "förlängda arm". Läkartidningen 1996; 93: 547-9.
4. Monsen G, Christensen NG, Sandberg S. Mal for utprøving av instrumenter til primærhelsetjenesten. 1996.

Forts från sid 48

behandling, hverken på universitetssygehus- eller centralsygehusniveau.

Imidlertid er der dog meget - også i den nuværende udvikling - der taler for bevarelse af vidensorganisationen klinisk biokemi også på almindeligt sygehusniveau. Den faglige standardiseringstrend, som formentlig kommer til at præge fremtidig lægelig virksomhed (evidence based medicine, MTV baseret klinik), som i virkeligheden repræsenterer en videreførelse af klassisk skandinavisk/engelsk naturvidenskabelig baserede klinikker, f.eks. et felt, hvor specialet kan og bør

bidrage fagligt og organisatorisk. Hvis dette skal realiseres, kræves en gennemgribende strukturomlægning i specialet. Det væsentligste her er mulighed for faglig klinisk grenspecialisering. Centralisering er for mig at se ikke særlig attraktivt. Erfaringen viser, at centrifugalkraften ofte betyder kvalitetstab for de centrale enheder. Andelsbevægelse, hvor fagligt decentralt ansvar oprettholdes samtidig med, at der skabes mulighed for deltagelse i en bred vidensorganisation virker mere tiltalende.

Polymerase kæde reaktionen - Polymerase Chain Reaction (PCR)

ANNE CHARLOTTE JÄGER OG FINN CILIUS NIELSEN

Klinisk Biokemisk afdeling, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø, Danmark

I Carl Djerassis "science in fiction" roman "The Bourbaki Gambit" mødes fire ældre videnskabsmænd, for under synonym at publicere et i særklasse opsigtsvækkende projekt, for at bevise det videnskabelige samfund uretmæssigt tilsidesætter ældre forskere. Efter at have vurderet forskellige projektmuligheder kommer en af dem på følgende idé: "*Let us denature a double-stranded target DNA, anneal synthetic primers to the terminal sequence flanking the target DNA sequence of each strand, and add some DNA polymerase.....A new DNA strand will be produced, beginning at the primer terminus, and extending across the entire target sequence.....If you do this n times, you get 2ⁿ times as much target.*" Det var dette princip - "polymerase chain reaction" (PCR) - som Karry Mullis og hans kolleger fra Cetus Corporation første gang beskrev i 1987, og Mullis fik Nobelpriisen for allerede i 1993 (1,2). Det er ikke tilfældigt at Carl Djerassi netop lader sine hovedpersoner "opfinde" PCR, for der er næppe nogen anden teknologi, der med samme kraft har sneget sig ind i stort set al biologisk forskning. PCR gør det, på en enkel og billig måde, muligt at producere store mængder af et givent stykke DNA, og dette er centralt for al molekylærbiologisk arbejde. På trods af det enkle koncept rummer PCR teknikken mange finesser. Denne artikel vil beskrive principippet og forskellige anvendelser af PCR med relevans for klinisk biokemi.

Polymerase kæde reaktionen

Figur 1 viser principippet i en almindelig PCR. DNA blandes med syntetiske oligonukleotid primere, deoxynukleotider og en DNA polymerase. I første runde opvarmes DNA til 95 °C så de to strenge skiller ad. Herefter sænkes temperaturen, så primerne kan binde sig til DNA og polymeriseringen

af de to nye strenge kan begynde. Når dette er afsluttet gentages proceduren, hvorved antallet af kopier fordobles i hver runde. I det oprindelige design benyttede man almindelig Klenow polymerase. Dette var imidlertid forbundet med en række vanskeligheder, da enzymet er varmelabilt og måtte tilsættes efter hver denaturering. Desuden var det vanskeligt at opnå en høj specifitet ved bindingen af primerne, da temperaturen skulle holdes omkring 37 °C. Den generelle anvendelighed af PCR blev derfor dramatisk øget, da den labile Klenow polymerase blev erstattet med den termostabile Taq-polymerase (3). Taq stammer fra bakterien *Thermus Aquaticus*, der lever i varmekilder, og enzymet tåler konstant opvarmning til 95 °C i længere tid. Enzymet har maksimal aktivitet fra 70-80 °C, og en PCR runde deles derfor normalt op i tre dele: 1) **Denaturering** ved 95 °C i 1 min; 2) **Annealing** hvor temperaturen sænkes til ca. 50-60 °C i 1 min, så primerne kan binde sig til DNA templaten; 3) **Extension** ved 72 °C i 2 min. Antallet af cykler sættes til 30-35, da Taq polymerasen er opbrugt ved dette cyclustal. Ved en effektiv reaktion kan man opnå en amplifikation på 1×10^6 , altså ca. 1 µg DNA-produkt fra 10^{-6} µg DNA-template. Dette er mere end tilstrækkeligt til de fleste rekombinante DNA-teknikker - f.eks. sekventering, kloning eller gel-analyser.

Selvom PCR i teorien er umådelig simpel, er det velkendt, at teknikken er lunefuld. De tre vigtigste parametre, der er bestemmende for en specifik reaktion, er primerdesignet, annealing-temperaturen og magnesiumkoncentrationen (4,5). Normalt benytter man primere på 18-22 nukleotider. Er primerne kortere, går det ud over specifiteten, og er de længere, giver det ofte problemer med dimerisering af primerne under reaktionen. Annealing-temperaturen af en primer anslås ved

at beregne Tm (den temperatur, hvor halvdelen af primeren vil være bundet til DNA-template). I mange tilfælde må man dog prøve sig frem, da "stacking" interaktionerne i heteroduplexen er vanskelige at forudsige fra en linær sekvens. Som en tommelfingerregel kan man antage, at en 20mer primer med et guanosin og cytosin indhold på ca. 55% giver en annealing-temperatur i omegnen af 55 °C. Magnesiumkoncentrationen skal normalt være 1.5 mM, men det er en god ide at titrere mængden fra 0.5-2.0 mM.

PCR rummer to indbyggede problemer, hvorfra det ene er relateret til *Taq*-polymerasens dårlige "proof-reading", og det andet skyldes metodens enorme følsomhed, der medfører en stor risiko for amplifikation af uvedkommende DNA. I modsætning til Klenow polymerase, der laver i størrelsesordenen 1 fejl ud af 170.000 nukleotider, vil *Taq* normalt indbygge et forkert nukleotid hver 9000 base. I nogle tilfælde, når koncentrationen af dNTP er høj eller uensartet, kan fejlraten komme helt op

på 1 per 500 base (4). I praksis betyder det, at man bør være varsom med at bruge PCR ved kloninger, da der er meget stor sandsynlighed for, at det klonede produkt vil indeholde fejl. Mange vælger da også at benytte alternative termostabile polymeraser som f.eks. *Pvu*, der har en bedre "proof-reading" ved PCR kloning.

Kontaminationsrisikoen er en af de største vanskeligheder ved brugen af PCR til patient diagnostik (4,5). At eliminere dette problem er en udfordring ved kvalitetssikringen af den molekylarge netiske diagnostik. Kontaminering forekommer ofte når laboratoriet har været i gang nogen tid med de samme analyser. Man vil opdage, at der i kontrolprøver, hvor DNA-template udelades, forekommer et amplifikat, der er identisk med det, der genereres i patientprøverne. Det amplificerede DNA vil i nogle tilfælde være genomisk DNA fra labortanten, men oftere vil det dreje sig om amplificeret DNA fra tidligere reaktioner. Kontaminationsrisikoen medfører, at man ofte må adskille PCR

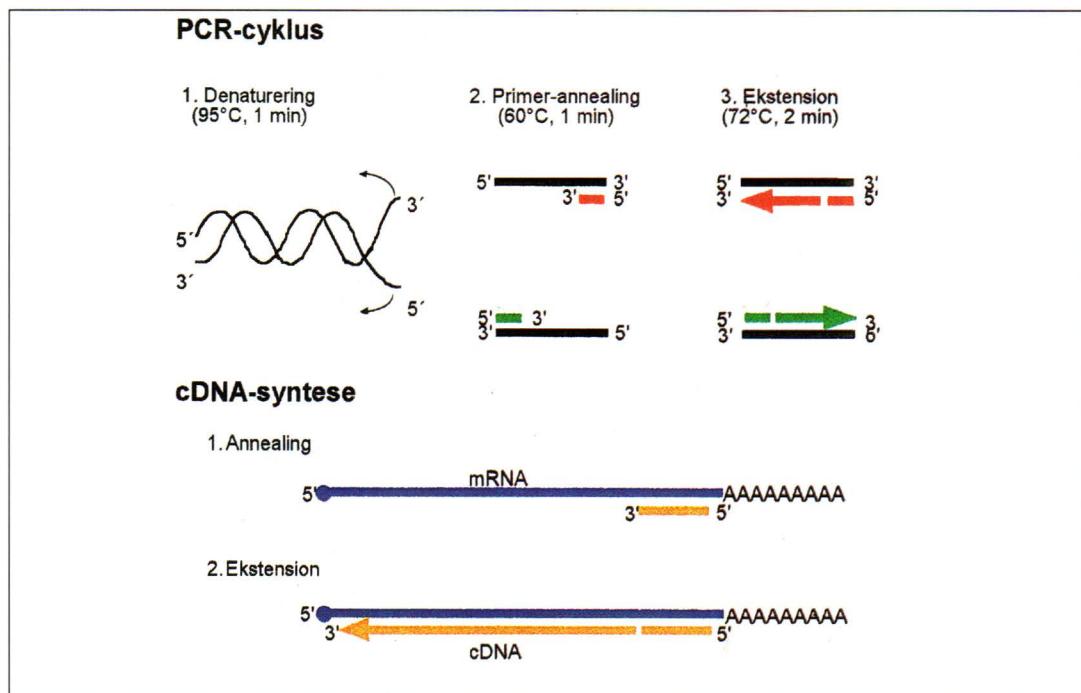


Fig. 1. Polymerase kædereaktion (PCR). A. Viser en amplifikationscyklus i en PCR. cDNA eller genomisk DNA denatureres ved 95 °C i 1 min, og temperaturen sænkes herefter til ca. 60 °C i 1 min, der tillader annealing af de to komplementære primere til hver sin DNA-streg. En komplementær DNA-streg syntetiseres af den termostabile *Taq*-polymerase ved 72 °C i 2 min. PCR-runden gentages op til 35 gange, og der kan opnås en amplifikation på over 10⁶ gange. B. Princippet i en cDNA-syntese, der muliggør anvendelsen af mRNA til genanalyser. Efter annealing af en komplementær oligonukleotidprimer til mRNA kan en cDNA (complementary DNA) streng syntetiseres ved tilsætning af enzymet revers transkriptase. cDNA kan herefter amplificeres med PCR.

opsætningen fra de øvrige aktiviteter i laboratoriet, men selv i disse tilfælde vil problemet forekomme med jævne mellemrum. Det mest virksomme middel er formentlig at sikre den nødvendige brug af negative kontroller og vedvarende at diskutere kvalitetssikringen.

Særlige PCR applikationer

Reverse-transcription PCR (RT-PCR) - kan i kombination med en cDNA syntese benyttes til at detektøre og amplificere mRNA (Fig. 1). mRNA isoleret fra væv eller blod oversættes til "copy" DNA (cDNA) med reverse-transkriptase, der syntetiserer en komplementær DNA streng fra en RNA skabelon. Proceduren er identisk med konstruktionen af et normalt cDNA bibliotek. cDNA syntesen kan initieres fra en specifik primer, med en oligo-dT primer, eller med tilfældige hexa- eller nonanukleotider afhængigt af om man ønsker transkription af et enkelt mRNA eller den komplette mRNA population. cDNAet kan herefter amplificeres i en normal PCR reaktion som beskrevet ovenfor. RT-PCR er 10-100 gange mere følsom end Northern Blot og RNase protektion analyser, men selvom cDNA syntesen er proportional med mRNA koncentrationen, vil den efterfølgende eksponentielle PCR amplifikation vanskeliggøre en præcis kvantivering af et givent mRNA (6). Man bør i øvrigt være opmærksom på, at resultatet af analysen fortroligt viser beror på kvaliteten af cDNA syntesen, og at de velkendte problemer ved "primer-extension" er nedarvet i RT-PCR (7).

Long-PCR - Ved en ordinær *Taq* PCR er det normalt kun muligt at amplificere fragmenter op til 2000 bp (9). Foretages amplifikationen istedet med en blanding af *Tth* og *Vent* eller *Taq* og *Pwo* kan man imidlertid amplificere fragmenter på 20-30 kb. Dette er en stor fordel ved kortlægning af genstrukturer, hvor man ikke kender størrelsen af introns, eller ved amplifikation af særlig store exons. Long-PCR kan i mange tilfælde også være et godt udgangspunkt for efterfølgende *nestede* PCR i forbindelse med mutationsdiagnostik af store komplekse gener.

Allel-specifik PCR - En effektiv initiering af ekstensionen (polymeriseringen) ved PCR er kun mulig, såfremt det sidste nukleotid i oligonukleotidprimeren er komplementært til "target" DNA.

Såfremt to alleler, enten på grund af en polymorfi eller en mutation, varierer på en given position, kan man selektivt amplificere hvert enkelt allel ved at tilpasse primeren, så den kun matcher et af allelerne på den sidste base (10-13). Princippet har stor værdi, såfremt man f.eks. ønsker at identificere mutanter i en baggrund af vild-type sekvenser - enten fordi man har polet en stor mængde patienter, eller fordi man søger at identificere enkelte mutanter blandt normale celler f.eks. i forbindelse med onkologisk diagnostik. Man bør altid benytte *Taq* polymeraser uden exonuclease/proofreading aktivitet, da enzymet ellers kan korrigere den uparrede base. Desuden bør man være opmærksom på, at kun A-G, G-A og C-C mismatches giver en effektiv inhibering af "primingen", når man benytter *Taq* (5).

Sekventering af PCR produkter - Indtil slutningen af firserne var det nødvendigt at klone genet eller cDNA fragmenter for at sekventere dem. Dette er radikalt ændret, idet man nu uden problemer kan sekventere PCR fragmenter direkte, hvilket har stor betydning ved detektion af mutationer i sygdomsgener.

Stor set alle protokoller er baseret på Sangers dideoxynukleotidsekventering (14). I lighed med sekventering af plasmider kan man vælge at endemærke sekventeringsprimeren eller inkorporere mærkede dideoxynukleotider. Sidstnævnte har den fordel, at kun dideoxynukleotid inducede stop ses på gelen. Omvendt vil man som regel opnå en mere ensartet sekvensprofil ved brug af mærkede primere, og dette kan være en fordel ved heterozygot mutationsdetektion (Fig. 2). Den stigende brug af sekventering til patientdiagnostik har ført til mere automatiserede protokoller. Benytter man en *Taq* polymerase uden exonuclease aktivitet, kan man udnytte enzymets termostabilitet og foretage en såkaldt "cycle-sequencing", hvor extensionen - efter denaturering - kan gentages op til 25 gange. Man har derfor kun behov for en minimal mængde template (15). Til rutinebrug er det desuden en fordel at inddrage M13-universalprimersekvenser i sine PCR primere (Fig. 2) (16). Sekventering af forskellige PCR fragmenter kan så foretages af en robot med brug af de samme universalprimere. De fleste DNA-sekvensmaskiner kan uden problemer sekventere 400 baser, og dette er tilstrækkeligt til sekventering af et gennemsnitsexon på 250 til 500

A



C

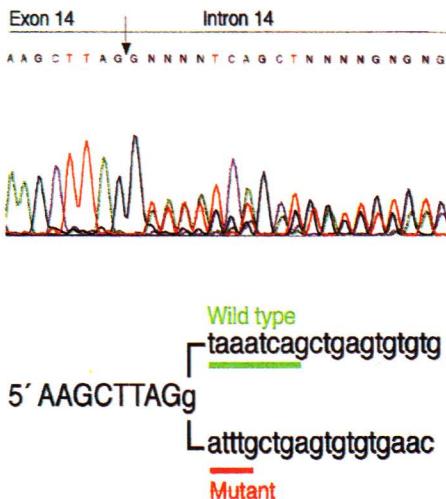


Fig. 2. PCR amplifikation og sekventering af HNPCC gen. A. HNPCC generne undersøges ved at PCR amplificere de enkelte exons. Inden sekventering analyseres PCR produkterne på en ethidiumbromidfarvet agarosegel. B. Skematisk fremstilling af princippet ved PCR sekventeringen. Alle primere indeholder M13 universal primer sekvenser, der indbygges i PCR produktet, således at samtlige exons kan sekventeres med fluorescensmærkede M13 universalprimere. C. Frameshift mutation i hMLH1

nukleotider.

PCR i klinisk biokemi

Mutationsdetektion - I forbindelse med kortlægningen af et stadigt stigende antal sygdomsgener er mutationsundersøgelser blevet almindelige i mange klinisk biokemiske laboratorier. Hvor man tidligere havde brug for 10-20 ml blod for at gennemføre en restriktions fragment længde polymorfi (RFLP) analyse, der tog 4-5 dage, er det med PCR muligt at lave mutationsundersøgelser på blodspots eller f.eks. mundskyllevand på 12-24 timer. Afhængigt af strukturen af sygdomsgenet og typen af mutationer man ønsker at identificere, er udgangspunktet for analyserne genomisk DNA eller mRNA (Tabel 1). Med PCR amplificeres bestemte områder af sygdomsgenet f.eks. promoterregion eller de enkelte exons af genet. Mutationer kan herefter identificeres med sekventering eller en af de mange mutationsscreeningsanalyser (Tabel 2) (5,17-19). Direkte sekventering af PCR fragmenter er formentlig den mest sensitive og specifikke mutationsdetektionsmetode, og såfremt kvaliteten af sekvensen er god, vil man detektere >95% af alle ukendte mutationer. Metoder som single stranded conformational polymorphisms (SSCP) og

denaturerende gradient gel elektroforese (DGGE) er meget velegnede til at identificere kendte mutationer, hvor man har mulighed for at optimere analysen til en given mutation. Søger man derimod efter nye mutationer, finder man som regel kun 60-80% af mutationerne. Metoderne rummer desuden den ulempe, at man under alle omstændigheder er nødt til at sekventere PCR produktet, hvis de giver mistanke om en sekvensvariation.

Ønsker man at analysere store komplekse gener, er det ofte en fordel at screene cDNA, da man herved undgår at skulle amplificere introns. Risikoen er dog, at man overser "splice-site" og nonsense mutationer, da disse i mange tilfælde vil aktivere en specifik inaktivering af mRNA fra det pågældende allele. En af de mest anvendte metoder til screening af store cDNA er den såkaldte protein trunkerings test (PTT) (20). Ved PTT indbygges en viral T7 promoter og en såkaldt Kozak konensus box med et AUG translations-startcodon i PCR primerne. I et koplet reticulocyt *in vitro* transkriptions-translations lysat kan man herefter oversætte sekvensen i PCR fragmentet til protein under samtidig indbygning af [³⁵S]methionin i proteinet. Frame-shift eller nonsense mutationer vil forårsage præmatur translationsterminering, og

Tabel 1
Fordele og ulemper ved brug af genomisk DNA eller mRNA som udgangspunkt for mutationsanalyser

	Genomisk DNA	mRNA
Fordele	<ul style="list-style-type: none"> - Nemt at isolere - Begge alleler kan analyseres - Mutationer i promoter og "splice junctions" kan analyseres 	<ul style="list-style-type: none"> - Ingen introns - lange segmenter af kode-region kan analyseres - Kendskab til genstrukturen ikke nødvendig - Få PCR reaktioner
Ulemper	<ul style="list-style-type: none"> - Nødvendigt at kende genomstrukturen - Kun små fragmenter (exons) af kode-regionen kan analyseres - Mange PCR reaktioner 	<ul style="list-style-type: none"> - Aberrante mRNA størrelser kan påvises - Genet udtrykkes ikke i leukocytter eller biopsimateriale - Begge alleler er ikke altid udtrykt - Mutationer i promoter eller "splice junctions" kan ikke direkte påvises

adapteret fra Grompe (1995) (17)

dette kan visualiseres i en almindelig SDS-polyacrylamid geleleketroforese (PAGE). Metoden er første valg ved f.eks. *apc* screening for familial adenomatøs polypose og *brcal* analyser for brystcancer.

Leder man efter mutationer med en kendt lokalisering, som f.eks. Cys282 mutationen i det nyligt opdagede HLA-H hæmokromatose gen (21), kan man ofte designe meget simple og billige analyser. Er analysetallet er stort, kan man med fordel benytte sig af de såkaldte ligase assays eller restriktionsskæring af PCR produktet. Ligase assays er følsomme, og kan udføres i mikrotitterplader

som en almindelig ELISA (22). Restriktionsskæring er dog i mange tilfælde første valg, da principippet er simpelt og ikke kræver større udstyr. Det benyttes således i udstrakt grad ved f.eks. detektion af den hyppige Faktor V Leiden mutation (23), der udføres på mange klinisk biokemiske afdelinger.

Cancerdiagnostik - I overensstemmelse med at cancer i stigende grad opfattes som en genetisk sygdom, hvor mutationer, der aktiverer protoonkogener og inaktiviterer tumorsuppressor-gener resulterer i progression fra normalt epitel til karcinom (24,25), er molekylærbiologiske analyser blev-

Tabel 2

Sygdom	Gen	Mutation
Brystcancer	<i>BRCA1, BRCA2</i>	variabel
Tyktarmskræft	<i>hMLH1, hMSH2</i>	variabel
	<i>APC</i>	variabel
Malignt melanom	<i>p16</i>	variabel
MEN2A, MEN2B		
FMT	<i>RET</i>	lokaliseret
Nyretumorer	<i>VHL, WT1</i>	variabel
Cholinesterase mangel	Cholinesterase	variabel
Hæmokromatose	<i>HLA-H</i>	lokaliseret
$\alpha 1$ antitrypsin mangel	$\alpha 1$ antitrypsin	lokaliseret
Thrombofilii	<i>protein C, protein S, Faktor V</i>	variabel
Hæmolytisk anæmi	β -globin, α -globin	variabel
mbAlzheimer	<i>pyruvatkinaise G6PDH, presenilin 1 og 2</i>	variabel

Eksempler på almindelige medicinske og kirurgiske sygdomme med kendte sygdomsgener, der kan diagnosticeres med PCR baseret DNA-diagnostik.

vet centrale i onkologisk diagnostik. Molekylærbiologisk diagnostik har først og fremmest været benyttet ved screening for arvelige cancerformer, der ikke adskiller sig væsentligt fra screening af andre arvelige sygdomme (Fig. 2). Feltet udvikler sig dog hurtigt, og diagnostikken er i stigende grad rettet mod identifikation af tumorceller, stadioindeling og prognose samt til detektion af minimal residual sygdom (MRD). Alle disse analyser er baseret på brugen af PCR. Her skal blot nævnes 3 eksempler.

1) *Påvisning af tumorspecifikke translokationer og minimal residual sygdom:* Mange cancerformer frembyder specifikke translokationer. Ved kronisk granulocytær leukæmi er philadelfia kromosomet således udtryk for en veldefineret fusion mellem *bcr* og *abl* (26), og i Ewing sarkomer

ses fusion af *fli* og *ews* generne (27). Ved at placere primere i henholdsvis *fli* og *ews* kan man med PCR amplificere det tumorspecifikke fusionsgen fra tumorvæv eller blod. I de fleste tilfælde har tumorcellerne ikke særlige translokationer, men her kan man amplificere cDNA (mRNA) for et eller flere gener, der fortinsvis udtrykkes i tumorcellerne. Neuroblastomceller i blod eller marv kan således påvises ved amplifikation af tyrosin hydroxylase mRNA, der normalt ikke detekteres i blod (28).

2) *Mikrosatellitanalyser:* Cancerceller udtrykker stort set de samme proteiner som normale celler, men ved at identificere tab af specifikke tumorsuppressorgener eller mutationer i samme kan man afgøre om en given celle er en tumorcelle. Tab af tumorsuppressorgener kan påvises meget

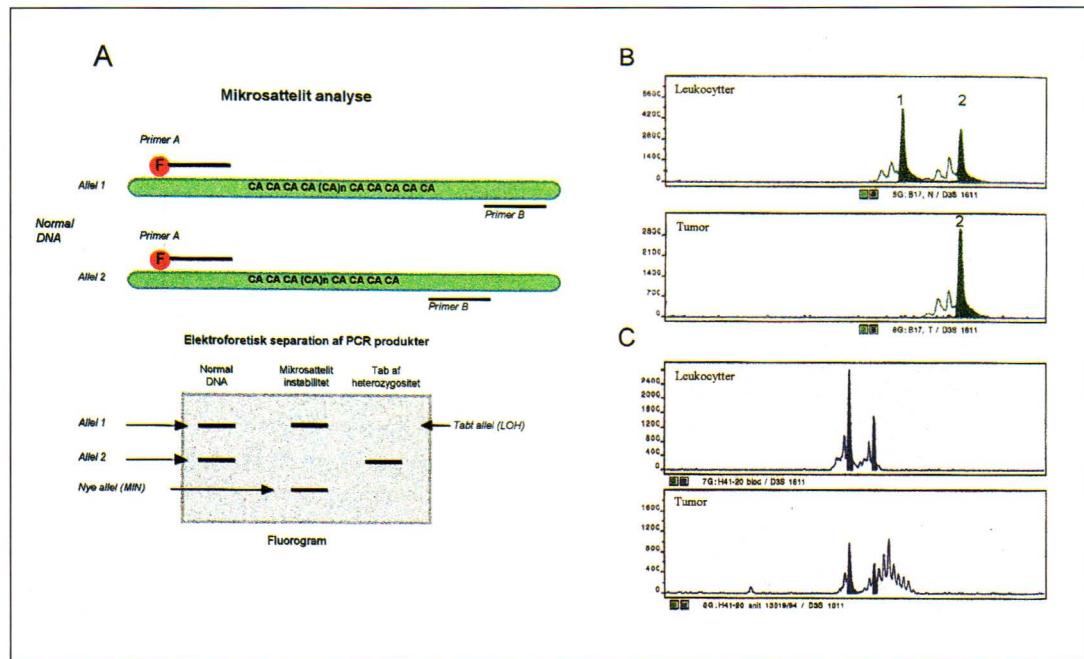


Fig. 3. Mikrosatellitanalyser i onkologisk diagnostik. A. Mikrosatellitter er små repetitive di-, tri- eller tetranukleotid sekvenser, der findes overalt i genomet. Størrelsen varierer fra 100 til 1000 bp. Mikrosatellitter er polymorfe og kan derfor benyttes til at analysere de enkelte alleler. Efter PCR amplifikation af mikrosatellitter placeres primerne på hver side af den repetitive sekvens, og de to alleler kan efterfølgende analyseres på en sekvensgel. I onkologisk diagnostik kan mikrosatellitter, som vist på billedet, benyttes til at påvise tab af tumorsuppressorgener (LOH ~engelsk: loss of heterozygosity) eller "replikation error" (RER) fænotypen, hvor man i tumorvæv observerer en ændring af antallet af repeats i tumorvævet sammenlignet med normalt væv. RER skyldes defekter i tumorcellernes "DNA-repair" system, og mikrosatellitinstabiliteten (MIN) opstår som en konsekvens heraf. B. LOH i HNPCC tumor. Mikrosatellitmarkøren D3S1611 er amplificeret fra leukocyt og tumor DNA med brug af fluorescens mærkede primere. PCR produkterne er efterfølgende analyseret på en ABI 377-sequencer. I leukocytter ses de to allele 1 og 2, men kun allele 2 kan detekteres i tumorvævet, på grund af tab af det pågældende delocus. C. RER i HNPCC tumor. Analysen er udført som beskrevet for LOH. I tumorvævet ses ekstra "alleler" på grund af mikrosatellit instabilitet i tumorvævet.

simpelt ved at PCR amplificere mikrosatellit-markører i eller omkring generne. Mikrosatellitundersøgelser er ikke særlig ressourcekrævende og kan laves på meget små mængder biopsimateriale (Fig. 3) (29,30).

3) *Påvisning af cirkulerende tumor DNA i serum:* Et centralt mål i onkologisk diagnostik er påvisning af okkultcancer. Tidligere forsøg på immunkemisk tumordiagnostik har været nedslænende, da det er vanskeligt at identificere tumorspecifikke proteiner. Med PCR påvisning af cirkulerende tumor DNA vil cancerscreening måske blive en realitet. Flere studier tyder på, at det med allelspecifikke PCR eller mikrosatellitanalyser er muligt at amplificere frit cirkulerende tumor DNA med f.eks. *ras* eller *p53* mutationer eller den så kaldte RER fænotype, der skyldes tumorspecifikke defekter i cellernes DNA repair system (Fig. 3) (29-32).

Medicinsk mikrobiologi - Påvisning af bakterielle, virale eller parasitære infektioner har traditionelt været baseret på mikroskopi, dyrkning eller tilstedevarelsen af et immunrespons hos patienten. Det kan imidlertid være både vanskeligt og langsomt at dyrke bakterier eller vira. Immunresponset vil desuden i mange tilfælde forsinkel eller persistere efter tidlige infektioner.

Diagnostik af mycobacterium tuberculosis illustrerer mange af fordelene ved brug af PCR-teknologi i mikrobiologisk diagnostik, idet bakterie DNA hurtigt kan amplificeres fra sput, aspirat eller blod (Tabel 3) (33). Ved at hybridisere PCR fragmenterne med speciesspecifikke prober kan

man samtidigt bestemme typen. Hele proceduren udføres på 24-36 timer. I takt med den øgede migration og ændringer i naturen, der påvirker de naturlige dyrereservoirer for vira, er forekomsten af virusvarianter blevet et stigende problem. Mange vira karakteriseres ligeledes ved dyrkning, elektronmikroskopi eller immunreaktivitet, men sekvensering af virus DNA efter PCR benyttes i stigende omfang, idet sekvensinformation gør det muligt at foretage en mere nøjagtig bestemmelse af virusarten og tilstedeværelsen af faktorer med betydning for virulens og farmakologiske angrebspunkter. Endelig benyttes PCR baserede analyser også til at skelne pathogene amøbe stammer fra non-pathogene stammer. Ved at amplificere et fragment, der i pathogene amøber rummer en restriktionspolymorfi kan man efter amplifikation detektere de pathogene amøber ved simpel restriktionskæring af PCR produktet.

REFERENCER

- Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G and Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986;51:263-273
- Mullis KB and Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods in Enzymology* 1987;155:335-350.
- Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB and Erlich HA. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1988;239:487-491.
- McPherson MJ, Quirke P and Taylor GR. PCR, A practical approach. (eds. M.J. McPherson, P. Quirke,

Tabel 3

Fordele og ulemper ved mutationsscanningsmetoder

	Størrelse	Følsomhed	Lokaliserer mutation	Exon scanning	mRNA scanning
SSCP	250	80%	nej	+++	+
DGGE	600	95%	nej	++	++
CMC	1700	>95%	ja	+	+++
PCR DS	500	>99%	ja	++	++
HA	300	80%	nej	++	+

Størrelsen af fragmenter som kan analyseres er opgivet i bp. Følsomheden, den procentvise påvisning af mutationer med den brugte metode; lokaliserer mutation, indikerer om en metode viser lokalisationen af mutationen i det undersøgte fragment; +++ indikerer en høj, ++ en moderat, og + en begrænset brugbarhed af metoden for denne anvendelse til exon scanning eller mRNA scanning. Adapteret fra Grompe (1995) (17).

Tabel 4

Eksempler på kliniske infektioner der på nuværende tidspunkt kan diagnosticeres med PCR

Infektion	PCR-test	Fordele ved DNA-test
Meningitis	M. tuberculosis	- undgår langtidskultur - PCR mere følsom end mikroskopি
	Herpes simplex virus	- undgår hjernebiopsi - giver tidlig detektion
Leprae	M. Leprae	- M. Leprae kan ikke dyrkes - PCR mere følsom end mikroskopи
Cytomegalovirus i CMV immunsupimerede individer		- kan benyttes til analyse af transplantater - viruskultur dyr og langsommelig
Lymer Borreliose	B. Burgdorferi	- kan forudsige behandlingseffekt - dyrkning vanskelig - PCR mere følsom
Legionella	L. pneumophilia L. Longbeacha	- serologiske svar udvikles ofte langsomt - vokser hurtigt - hurtig diagnose derfor en fordel - PCR-typning, vigtig for epidemiologisk over- vågning

adapteret fra (34)

G.R. Taylor) 1991; Vol. 1: IRL Press, Oxford.

5. Rolfs A, Schuller I, Finckh U and Weber-Rolfs I. PCR: Clinical diagnostics and research. Springer-Verlag (Eds. A. Rolfs, I. Schuller, U. Finckh, I. Weber-Rolfs) 1992; 6. Wang AM, Doyle MV, and Marks DF. Quantitation of mRNA by the polymerase chain reaction. Proc Natl Acad Sci USA. 1989; 86: 9717-9721.

7. Nielsen FC and Rehfeld JF. Measurement of gut hormone gene expression: mRNA and peptides. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism (Eds. K.G.M.M. Alberti, G.M. Besser, H.G. Burger, R.D. Cohen, M.B. Ranke, S. Reichlin, J.D. Wilson) 1994;8:25-49.

8. Vrieling H, Simons JW and van Zeeland AA. Nucleotide sequence determination of point mutations at the mouse HPRT locus using in vitro amplification of HPRT mRNA sequences. Mutat Res 1988;198:107-113.

9. Cheng S, Chang SY, Gravitt P and Respess R. Long PCR. Nature 1994;369:684-685.

10. Saiki RK, Bugawan TL, Horn GT, Mullis KB and Erlich HA. Analysis of enzymatically amplified beta-globin and HLA-DQ alpha DNA with allele-specific oligonucleotide probes. Nature 1986;324:163-166.

11. Bienvenu T, Sebillon P, Labie D, Kaplan JC and Beldjord C. Rapid and direct detection of the most frequent Mediterranean beta-thalassemic mutations by multiplex allele-specific enzymatic amplification. Hum Biol 1992;64:107-113.

12. Kirby GM, Batist G, Fotouhi-Ardakani N, Nakazawa H, Yamasaki H, Kew M, Cameron RG and Alaoui-Jamali MA. Allele-specific PCR analysis of p53 codon 249 AGT transversion in liver tissues from patients with

viral hepatitis. Int J Cancer 1996;68:21-25.

13. Horikoshi T, Lenz HJ, Danenberg K, Koch OM, Bertino JR and Danenberg PV. Quantitative determination of the ratio of mutated to normal ras genes in the blood of leukemia patients by allele-specific PCR. Leuk Res 1994;18:693-702.

14. Sanger F, Nicklen S and Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA 1977;74:5463-5467.

15. Bevan IS, Rapley R and Walker MR. Sequencing of PCR amplified DNA. PCR Meth Appl 1992;1:222-228.

16. Kolodner RD, Hall NR, Lipford J, Kane MF, Morrison PT, Finan PJ, Burn J, Chapman P, Earabino C, Merchant E and Bishop DT. Structure of the human *MLH1* locus and analysis of a large hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma kindred for *mlh1* mutations. Cancer Res 1995;55:242-248.

17. Grompe M. The rapid detection of unknown mutations in nucleic acids. Nat Genet 1993;5:111-117.

18. White MB, Carvalho M, Derse D, O'Brien SJ and Dean M. Detecting single base substitutions as heteroduplex polymorphisms. Genomics 1992;12:301-306.

19. Sheffield VC, Fishman GA, Beck JS, Kimura AE and Stone EM. Identification of novel rhodopsin mutations associated with retinitis pigmentosa by GC-clamped denaturing gradient gel electrophoresis. Am J Hum Genet 1991;49:699-706.

20. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardello FM, Hamilton SR, Vogelstein B and Kinzler KW. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 1993;329:1982-1987.

21. Feder JN, Gnarke A, Thomas W, Tsuihoshi Z,

- Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo RJ, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Wolff RR et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
22. Delanhunty C, Ankener W, Deng Q, Eng J and Nickerson DA. Testing the feasibility of DNA typing for human identification by PCR and an oligonucleotide ligation assay. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 1239-1246.
23. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA and Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67.
24. Fearon ER and Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-767.
25. Sidransky D. Molecular markers in cancer: can we make better predictions? *Int J Cancer* 1995;64:1-2.
26. Radich JP, Gehly G, Gooley T, Bryant E, Clift RA, Colling S, Edmands S, Kirk J, Lee A and Kessler P et al. Polymerase chain reaction detection of the BCR-ABL fusion transcript after allogeneic marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: results and implications in 346 patients. *Blood* 1995;85:2632-8.
27. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker J-M, Lenoir GM, Ambros PF, Sheer D, Turc-Carel C, Triche TJ, Aurias A and Thomas G. The Ewing family of tumors - A subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *New Engl J Med* 1994;331:294-299.
28. Miyajima Y, Kato K, Numata S, Kudo K and Horibe K. Detection of neuroblastoma cells in bone marrow and peripheral blood at diagnosis by the reverse transcriptase-polymerase chain reaction for tyrosine hydroxylase mRNA. *Cancer* 1995;75:2757-2761.
29. Mao L, Lee DJ, Tockman MS, Erozan YS, Askin F and Sidransky D. Microsatellite alterations as clonal markers for the detection of human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9871-9875.
30. Mao L, Schoenberg MP, Scicchitano M, Erozan YS, Merlo A, Schwab D and Sidransky D. Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science* 1996;271:659-662.
31. Nielsen FC. Molecular oncology. *Ugeskr Laeger* 1995;157:1181-1184.
32. Nawroz H, Koch W, Anker P, Stroun M and Sidransky D. Microsatellite alterations in serum DNA of head and neck cancer patients. *Nat Med* 1996;2:1035-1037.
33. Condros R, A. M, Rom WN and Schluger NW. Peripheral-blood-based PCR assay to identify patients with active pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1996;347:1082-1085.
34. Trent RJ. Molecular medicine. An introductory text for students. 1993.

Bokanmälan

Ansvarig: Leifur Franzon, Reykjavik, fax +354 1 69 69 33

25-åring med spännande växtvärk

Recensent: PETER NILSSON-EHLE,
Klinisk kemisk inst, Universitetssjukhuset, Lund

Klinisk biokemi og fysiologi. Oddvar Stokke, red. Universitetsforlaget AS, Oslo 1997 (326 sidor).

Inom klinisk kemi finns ett antal utmärkta anglosaxsiska läroböcker, som med sin stora kundkrets kan bära produktionskostnader för avancerad layout och färgtryck. Att det ändå finns ett behov av skandinaviska böcker beror på den speciella inriktningen och profilen den skandinaviska kliniska kemien skapat åt sig. Den norska, huvudsakligen Osio-baserade "Klinisk biokemi og fysiologi" inte bara anslutar till den skandinaviska traditionen utan har ju i hög grad varit med att utveckla den.

Boken presenteras som ett "kompendium" och är den 12e utgåvan sedan starten 1972. Tidigare har den tryckts lokalt på Rikshospitalet; nu har man för första gången haft hjälp av Universitetsförlaget. Det är en nätt och lättanterlig bok; av de drygt 320 sidorna utgörs ca 1/3 av klinisk fysiologi och resten av klinisk kemi. Den är framför allt avsedd för läkarstuderande. I en modern läkarutbildning baserad på problembaserad inlärning och självstudier är den värdefull fråa som en översiktlig orientering i ämnet, och för de mera detaljera de frågeställningar som ofta dyker upp hos studenterna i sådana sammanhang fordras förstås tillgång till större verk.

Mitt första intryck av framställningen är en konstruktiv växtvärk - inte att förväxla med medelålderskris eller involution. Det tar sig uttryck i en viss ojämnhet såväl i innehållet som form: här finns spänande ansatser som i vissa kapitel är utmärkt väl genomförda, men som i andra stannar just vid ansatser.

Boken tar upp de traditionella klinisk-kemiska avsnitten och de centrala avsnitten av klinisk fysiologi: vätskebalans, respirationsfysiologi, hjärtats patofysiologi och arrytmier. I de flesta avsnit-

ten är innehållet väl avgränsat och balanserat, men i några fall har den basala kemien/fysiologin fått ovanligt stort utrymme på de kliniska tillämpningarnas bekostnad. Avsnitten om t ex hjärtfysiologi och njurfysiologi är omfattande och delvis en upprepning av basala kunskaper som i alla fall i Sverige hör hemma i utbildningen i normalbiologi, medan vissa viktiga diagnostiska metoder berörs bara i förbigående (t ex plasmaclearanceundersökningar, myokardscintigrafi, renogram och annan isotopdiagnostik).

Ett intressant och välkommet pedagogiskt grepp är ambitionen att införa patientfall och kasuistiker, som ska stimulera och underlätta för studenterna att tillägna sig stoffet. I typfallet består delavsnitten av en inledande fallbeskrivning och avslutande kommentarer till fallet. Tydligast är den uppläggning genomförd i kapitlet om mag-tarmkanalen, där hela framställningen är uppbyggd kring 14 kasuistiker, med den strukturerade brödtexten skickligt interfolierad nästan som spontana reflexioner kring fallen. Det är ett utmärkt exempel på hur problembaserad framställning kan tillämpas utan att struktur och översikt går förlorad. Och stimulerande och lättillgängligt blir det.

Något man saknar? Boken fokuserar tydligt på de kliniska aspekterna av våra ämnen och framställningen är nästan kemiskt fri från metodologiska överväganden inklusive synpunkter på patientnära klinisk kemi. I alla fall det senare är väl viktigt att ta upp även under läkarnas grundutbildning, eftersom det ju i stor utsträckning utnyttjas av icke-specialister . . .

Författarna önskas lycka till i fortsättningen - boken revideras i princip vartannat år. Som ett resultat av den spänande växtvärken ser man då fram emot en mera genomförd strategi som kan bli ett mönster för fallbaserad inlärning.

Klinisk kjemisk avdeling. Vest-Agder Sentralsykehus

INGVAR RUNDE OG ARNE EMIL SCHØTH

Klinisk kjemisk avdeling. Vest-Agder Sentralsykehus. 4604 Kristiansand. Norge.

Sentralsykehuset.

Sentralsykehuset i Vest-Agder er sentralsykehus for de vel 150.000 innbyggere i Vest-Agder fylke og lokalsykehus for ca. 95.000. Andre lokalsykehus i fylket er Mandal sykehus og Lister sykehus, med avdelinger i Farsund og Flekkefjord. Sykehuset førte tidligere en trang tilværelse i et gammelt sykehusanlegg i kvadraturen i sentrum av Kristiansand. I 1990 kunne sykehuset etter lang tids planlegging flytte inn i et moderne bygg beliggende ved siden av det gamle Eg psykiatriske sykehus rett nord for bykjernen og integrert med den psykiatriske avdelingen under en felles administrasjon. Planløsningen er kompakt med stort sett korte avstander og gode muligheter for kontakt mellom avdelingene. Sykehuset har totalt 463 ordinære senger, derav 337 somatiske og 126 psykiatriske senger, og i tillegg 47 tekniske senger, og har alle de medisinske spesialitetene som ikke er reservert for regionsykehusene. Det skaper et allsidig medisinsk miljø som gir stadig nye utfordringer også til klinisk kjemi som medisinsk servicefunksjon.

Laboratorieavdelingene.

Laboratoriene er lokalisert til en egen laboratoriefløy inntil hovedblokken med gode muligheter for organisert samarbeid og utnyttelse av felles ressurser. I 1993 ble blodbanken skilt ut fra Klinisk kjemisk avdeling til Blodbank og Immunologisk avdeling, ved siden av Mikrobiologisk avdeling og Patologisk avdeling.

Nukleærmedisinen har som ved de fieste norske sentralsykehus inntil nå vært organisert som en seksjon under Klinisk kjemisk avdeling med legene der som de faglige utøvere. Med to gammakameraer dekkes flertallet av de rutineundersøkelser som naturlig hører hjemme påentral-

sykehusnivå. Etter at nukleærmedisinen nå er i ferd med å bli etablert som egen spesialitet, er det opprettet egen overlegestilling i faget, og virksomheten planlegges mer integrert i røntgenavdelingen, men fortsatt i et faglig samarbeid med klinisk kjemi.

Generell aktivitet og organisering.

De senere år har aktiviteten økt betydelig både kvalitatittivt og kvantitatittivt. Repertoaret utgjør nå mye over 200 analysemetoder. Som en kuriositet kan nevnes at en 20 år gammel egenutvikletmetode for urinstoffhemmet LD fortsatt er i bruk sammen med CKMB som rutinparameter ved hjerteinfarkt, selv om den ikke fyller dagens krav til kalibrering og sporbarhet. Ellers er metodene moderne, og analysene utføres på høyt automatisert apparatur med ON-LINE kobling til laboratoriets EDB-system.

Siden 1990 har analysetallet økt fra 0,8 til 1,4 mill. årlig. Organisasjonskart og bemanning fremgår av figur 1. Det er lagt faglige og administrative linjer fra avdelingsledelsen til de fire seksjonslederne, med et antall faggruppeledere som svarer til seksjonens innhold. Innholdet i seksjonene er bestemt ut fra fagsammensetning og geografi og er av ulik størrelse. Slik får to av seksjonslederne også et faggruppeansvar.

Legebemanningen er fortsatt ikke på mer enn to faste stillinger og har ikke fulgt med i den betydelige aktivitetsøkningen. Dette har lagt naturlige begrensninger på den medisinsk rettede klinisk kjemiske virksomhet og spesielt muligheten for forskningsaktivitet.

Kvalitetsutvikling

Avdelingers mest aktuelle satsningsområder er:

1. Personale. I forbindelse med organisasjons-

utviklingen og stillingsbeskrivelser kartlegges nå kompetansen med tanke på kompetanseutvikling, faglig videreutdanning og strukturertinternundervisning sammen med personalmøter med informasjon og drøftinger av organisatoriske spørsmål.

2. Prosedvær. Ny prosedyremal er ferdig for videreutvikling av prosedyrer og det er iverksatt system for arkivering, nummerering, merking, vedlikehold og kassasjon av dokumenter på avdelingsnivå.

3. Kvalitetssikring av rutiner gjennom systematisk registrering av klage/feil med påfølgende avviksbehandling og forbedringer med grunnlag i a) Tekniske feil, b) Rutiner ikke fulgt og c)

Feil som kan unngås ved endring av rutiner.

Primærhelsetjenesten.

Aktivitetsøkningen har vært størst for polikliniske analyser som følge av et eget prosjekt for å kanalisere primaærlegenes prøver fra de private laboratorier over til sentralsykehuet. Det har medført levering av prøvetakingsutstyr, hentetjeneste og elektronisk svaroverføring som nå omfatter nesten alle rekvirenter. Siden laboratoriet allerede disponerer mye av den nødvendige infrastruktur, har denne prosessen latt seg gjennomføre med millionbeløp i årlige innsparinger for fylket.

Med de siste 20 års krav til økning av produksjonen har laboratorielegen i stor grad fått funksjon som en slags trafikkonstabel med styring av det økende antall prøver gjennom laboratoriet. Med den økende bevisstgjøring i kvalitetssikring er valg og tolkning av analyser i forhold til de kliniske problemstillinger etterhvert kommet mer i fokus.

Hovedmotivet bak styrkingen av den kliniske kjemi overfor primaærhelsetjenesten har derfor ikke primaært vært økonomisk, men fremfor alt behovet for en bedre medisinsk faglig styring av utviklingen. Klinisk kjemi i fylket kan dermed ses som en helhet, og får en nøkkelrolle i et trekantsamarbeid med primaærhelsetjenesten og de kliniske fag ved sykehuet. Dette innebærer rådgiving overfor rekvirentene om analyseindikasjoner og tolkning av analysesvar. Det kombineres med utarbeidelse av hensiktsmessige utredningsrutiner ved de problemstillinger hvor den kliniske kjemi er av betydning. Det skjer i samarbeid med de involverte kliniske avdelinger. Denne virksomhet formidles gennom legekurser, laboratoriene og

sykehusets prosedyrebøker/disketter, vurdering av de enkelte laboratorierapporter og direkte kontakt med rekvirentene. Derved gir den kliniske kjemi sitt bidrag til den generelle styrking av samarbeidet mellom 1. og 2. linjetjenesten med delegering av oppgaver til primaærhelsetjenesten som det idag satses meget på i Norge. En målsetting for denne utviklingen er at bare de rette pasienter blir henvist til sykehuet etter at mest mulig av den nødvendige utredning er foretatt i primaærhelsetjenesten. En viktig praktisk forutsetning er at flest mulig av analysene fra primaærhelsetjenesten blir utført ved sentralsykehuet og at resultatene dermed blir tilgjengelige og kan utnyttes via internt datasystem.

En ytterligere støtte for den kliniske kjemi i fylket liksom i landet forøvrig har vært arbeidet med kvalitetssikring av analysevirksomheten i allmennpraksis. Den har vært gjennomført med finansiering av Den norske laegeforening og organisert gjennom fylkeslaboratorieutvalg med egne laboratoriekonsulenter og en nært kontakt mellom Klinisk kjemisk avdeling og de praktiserende leger.

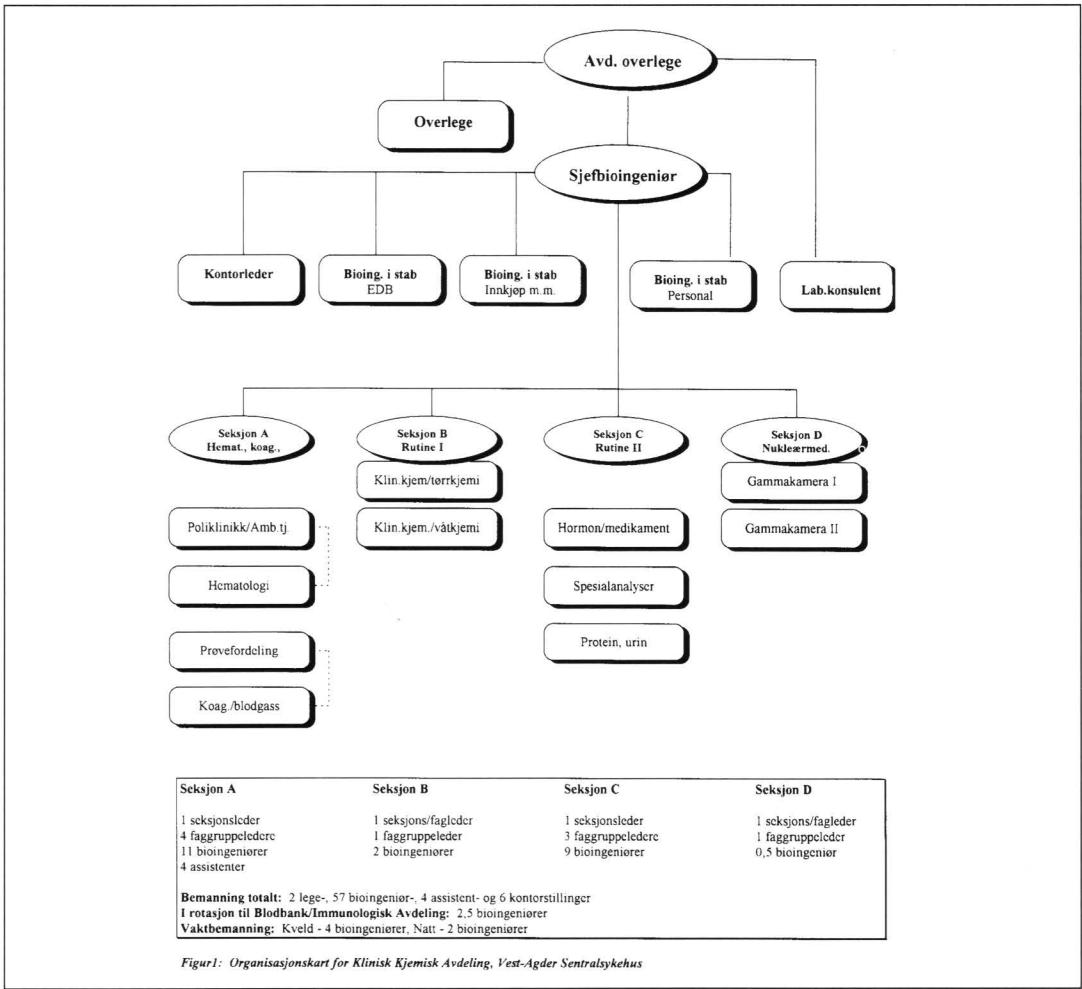
Det gjenstår flere utfordringer når det gjelder kvalitetssikring av laboratoriebruken i allmennpraksis. Dagens pasienter oppsøker ikke alltid sin lege for å få en sykdomsdiagnose, men en garanti for fravær av sykdom. Her eksisterer derfor ingen konkret klinisk problemstilling, og begrepene sensitivitet, spesifisitet og prediktive verdier blir lite relevante. Istedet brukes ofte analysene som en slags «screening», kanskje før en evt. klinisk undersøkelse. Det medfører ofte en overrekvirering av analyser, med analysesvar som gir et sviktende grunnlag for tolkning.

De kliniske avdelinger.

Klinisk kjemi inntar en stadig viktigere plass i diagnostikk og terapi. Ved akutte tilstander og intensiv medisin er det spesielt viktig at laboratorieresultatene kan brukes i løsningen av den kliniske problemstilling. Vi har derfor innført tre kategorier hasteanalyser tilpasset optimalt ressursbruk og medisinske behov:

1. *Rutineanalyser* hvor prøvene tas om morgen og resultatet normalt blir ferdig iløpet av dagen.

2. *Hasteanalyser* hvor prøvetaking foregår til faste tider hver 2. time og resultatene er ferdig før



nesten prøvetakingsrunde.

3. **Akuttanalyser** hvor rekvirering bare skjer via personsøker og svaret utgis innen maksimalt en time. Analyseresultatene blir overført til de kliniske avdelingers datasystem hvert 10. minutt. Akuttsvar varsles med Iyd og Iyssignal. Datasystemet registrerer i ettertid i hvilket utstrekning kvalitetskravet på en time tilfredsstilles.

Klinisk Kjemi ved vårt sentralsykehus.

Klinisk kemi i Norden har tidligere hatt rapporter fra region- og universitetssykehus Vest-Agder Sentralsykehus skiller seg fra disse ved at det er noe mindre og med lavere grad av spesialisering. Den kombinerte funksjon som sentral- og lokalsykehus gir et bredt sykdomspanorama som er en interessant medisinsk utfordring. Selve sykehuset er relativt kompakt og funksjonelt bygget opp med

god mulighet for kontakt mellom avdelingene. Klinisk kjemisk avdeling har også nær kontakt med de praktiserende leger slik at avdelingen blir en brobygger mellom 1. og 2. linjetjenesten.

Det har vært liten anledning til basalforskning, men det har vært utført forskningsprosjekter med utredning av pasienter med ulike problemstillinger. Avdelingen har ofte samarbeid om forskningsprosjekter med de kliniske avdelingene. Samarbeid mellom klinisk kjemi og de kliniske avdelingene har særlig vært innen kalsiumforstyrrelser, hemokromatose, folat- og kobalaminmangel og thyreoidesykdommer. Det har også vært egne forskningsprosjekter på basis av pasientmaterialer fra primærhelsetjenesten. Klinisk kjemi ved vårt sentralsykehus har derfor en god mulighet for en klinisk forankring, noe som er viktig for spesialitetens fremtid.

ECLM/EAL har publicerat kommentarer till ISO/IEC Guide 25 och EN 45001

ANDERS KALLNER,
Avd Klinisk Kemi, Karolinska sjukhuset, 171 76 Stockholm

Akkreditering av laboratorier inom laboratorie-medicin har varit något av ett "hett" ämne under 90-talet. Många har upplevt det som ett värdefullt och nyskapande komplement till tidigare kvalitets-säkringsystem, några anser det vara en kontroversiell verksamhet.

Akkreditering av laboratorier inom vårt verksamhetsområde är en relativt gammal verksamhet i Australien och Nya Zeeland. I Europa kom Sverige att bli en pionjär genom ackrediteringen av de kliniskt kemiska laboratorierna på Sahlgren-ska sjukhuset och Karolinska sjukhuset. I Sverige och i viss utsträckning Norge och Finland har man valt att följa den europeiska normen EN 45001 och motsvarande strävan finns i t.ex. Belgien, Tyskland, Schweiz, Spanien och Österrike.

Akkreditering av våra laboratorier kan ses som en direkt följd av det arbete som bl.a. Carl-Henric de Verdier med flera lade ned på att formulera GLP reglerna för kliniskt kemiska laboratorier inom ECCLS (1). I England har man valt en annorlunda väg genom att professionen skapat en särskild organisation som utför ackreditering av sjukhus-laboratorier. Detta är s.k. CPA-ackreditering. I Holland har man i huvudsak följt Englands väg och skapat en ackreditering inom ramen för de professionella föreningarna.

Akkreditering är egentligen inte så märkvärdig och kan naturligtvis utföras på olika sätt. I begreppet ligger att ett överenskommet "akkrediterings-organ" "insynar" laboratoriet och sedan gör regel-bundna "tillsyner". I Sverige följer vi Europanorm EN 45001 (General Criteria for the Operation of Testing Laboratories) och har valt SWEDAC som ackrediteringsorgan. Såväl insyning som tillsyn sker i aktiv samverkan mellan SWEDAC och sär-skilt utbildade tillsynsmän med erfarenhet från

professionen. Inom kemi har regeln varit: en re-presentant från SWEDAC och två från professio-nen, vanligen en läkare och en kemist/mikrobiolog/ingenjör.

Till skillnad från den ackreditering som bedrivs i England och Holland arbetar SWEDAC inom ett multinationellt samarbete av ackrediteringsorgan (EAL) vilka följer samma regler och utövar till-syn av varandra. Detta innebär att en ackredite-ring som erhållits i ett land är giltigt i alla övriga länder som undertecknat det multinationella avtalet om ackreditering av laboratorier.

ISO/IEC 25 - EN 45001 - ECLM - EAL

EN 45001 är en europeisrad version av den internationella ISO/IEC Guide 25 "Accreditation of testing and calibration laboratories". Viss kritik har rests mot regelverk från kliniska laboratorier ef-tersom de även inkluderar "calibration laborato ries" och inte tar, vad som upplevs som tillräcklig, hänsyn till de speciella förhållanden som råder inom laboratoriemedicinen. För att underlätta detta publicerades ett arbete i Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (2). Detta var ett projekt inom NORDKEM som beskriver hur en kvalitetsmanual skall upprättas för ett kliniskt laboratorium. Handledningen har blivit upp-skattad och refereras på många håll. För att i nå-gon mån försöka påverka själva regelverket och dess tolkning initierades ett arbete av ECLM (Eu-ropean Confederation for Laboratory Medicine) i samarbete med EAL för att kommentera ISO/IEC 25 så att vi kunde enas om en gemensam tolkning som passar kliniska laboratorier. Detta arbete är nu avslutat och finns publicerat som ett häfte från ECLM och EAL med rubriken "**EAL, G25 Ac-creditation for medical laboratories**". (Häftet

kan rekvireras från DANAQ, FINAS, SWEDAC resp Norwegian Accreditation). Dokumentet har en hög status genom att det varit på remiss och omröstning bland medlemsorganisationerna. Kommentarerna tar upp bl a utbildning, kompetenskrav, pre- och post- analytiska krav och diskuterar kommentering av laboratoriesvar.

ECLM är en tvärvetenskaplig europeisk sambetsorganisation för standardisering inom laboratoriemedicin. Den har tillkommit, under ledning av René Dybkaer, för att underlätta samverkan mellan olika discipliner. I organisationen finns företrädare för kemi, patologi, mikrobiologi, immunologi, och hematologi. De flesta europeiska länder och organisationer är representerade.

EAL har publicerat flera dokument inom ackreditering, som är intressanta för laboratoriemedicin. Några är kanske mer anpassade för allmänmedicinska laboratorier än för kliniska laboratorier. Jag vill dock särskilt framhålla:

EAL-G3 januari 1996 "Internal quality audits and reviews"

EAL-G5 oktober 1993 "Interpretation of accreditation requirements in ISO/IEC Guide 25 and EN 45001.

EAL-G6 september 1994 "WELAC Criteria for proficiency testing in accreditation (även ISO har publicerat en guide 43 som kallas för proficiency testing).

EAL-G19 juni 1996 "Calibration and maintenance of measuring and test equipments in testing laboratories".

EAL-G23 augusti 1996 "The expression of uncertainty in quantitative testing (detta dokument baserar sig på ISO m.fl. publikation "Guide to the expression of uncertainty in measurement, GUM"

samt Eurachem's motsvarande publikation "Quantifying uncertainty in analytical measurement".

EAL-G25 januari 1997 "Accreditation for medical laboratories"

EAL-R2 "Guidelines for the expression for the uncertainty of measurement in calibration"

Dessa referenser kan rekommenderas för alla ackrediterade laboratorier och kan rekvireras från de nationella ackrediteringsorganen.

I nedanstående referenslista återfinns för fullständighetens skull annan dokumentation än den som refereras i texten. Dessvärre kan några, särskilt ECCLS dokumenten vara svåra att få tag i eftersom ECCLS upphört.

Referenser:

1. NORDKEM General Scandinavian recommendations on quality control and quality assurance in clinical chemistry. Scand J Clin Lab Invest 1990;50:225.
2. Carl-Henric de Verdier. Comments on general Scandinavian recommendations on quality control and quality assurance in clinical chemistry. Scand J Clin Lab Invest 1990;50:227-228.
3. René Dybkaer, R. Jordal et al. A quality manual for the clinical laboratory including the elements of a quality system, proposed guidelines. Scand J Clin Lab Invest 1993;53 suppl 212:60.
4. ECCLS Guidelines on good laboratory practice in clinical laboratories. I. Clinical chemistry and haematology.
5. ECCLS Guidelines on quality requirements and quality assurance 1988.
6. EAL Accreditation for nuclear medicine laboratories (final proposal 1996).
7. Essential criteria for quality systems of clinical biochemistry laboratories in the EU. EJCCB mars 1997.
8. ISO: Guidelines for development of a quality manual for testing laboratory. Guide 4, 1986.

Debatt

Ansvarig: Kristoffer Hellsing, fax +46 18 69 31 46

Plasma eller serum til klinisk kemiske analyser?

PETER K. MOGENSEN,

Herning Centralsygehus, Klinisk Kemisk Afdeling, DK-7400 Herning. Tlf: +45 99 27 26 58,
fax: +45 99 27 26 66.

EJVIND BODDUM,

Esbjerg Centralsygehus, Klinisk Biokemisk Afdeling.

Inspireret af et indlæg i sidste udgave af Klinisk Kemi i Norden (1) vil vi her gerne fremkomme med nogle synspunkter i debatten om, hvorvidt anvendelse af det ene eller det andet prøvemateriale bør foretrækkes.

Ofte koncentreres debatten om muligheden for hurtig svarafgivelse og forskellen mellem serum og plasma kalium. Hertil vil vi gerne føje nogle faktorer, som måske overses.

Serum er et *veldefineret materiale*, hvormod plasma kan være stabiliseret med forskellige substanser i forskellig mængde. Dette kan have betydning ved *metodevalidering*, idet tilsætning af antikoagulans kan *interferere* i forskellig grad på forskellige metoder, således at *matrixeffekter* opstår. Analyse af både plasma og serum på samme metode kan derfor ikke anbefales (2) uden forudgående validering af metoden for begge materialer. I forbindelse med *ekstern kvalitetskontrol* er plasma uegnet som kontrolmateriale på grund af udfaldninger ved henstand. Man vil derfor være nødt til at kontrollere metoder til plasma analyser ved hjælp af serum prøver med de ovenstående

potentielle fejlkilder til følge. Af mere praktisk karakter kan nævnes, at prøvemateriale til brug for *andre analyser*, som generelt ikke kan udføres på plasma, fx. serologi, vil kræve, at man tager yderligere et glas blod. Dette kan være uønsket og/eller kompliceret på fx. mindre børn.

Mulighed for hurtig svarafgivelse og løsning på de beskrevne problemer med hensyn til forsinkel koagulation af enkelte prøver mener vi er løst ved introduktionen af et nyt Vacutainer glas til thrombin forstærket (thrombin enhanced) koagulation. Dette glas har været afprøvet på Hitachi af et laboratorie i Sverige (3) og på Vitros i et samlet projekt gennemført af 11 laboratorier i Danmark (4). Ingen af disse undersøgelser har konstateret nogen forskel til traditionel serum.

Glasset fungerer ved at indeholde katalytiske mængder af frysetørret bovint thrombin. Når blodprøven opløser thrombinet udløses koagulationen selvforstærkende via koagulationsfaktor V aktivering (fig 1), og prøven koagulerer fuldstændigt på mindre end 5 minutter, hvilket generelt er kortere end den tid, det tager at gå fra patienten til laboratoriet.

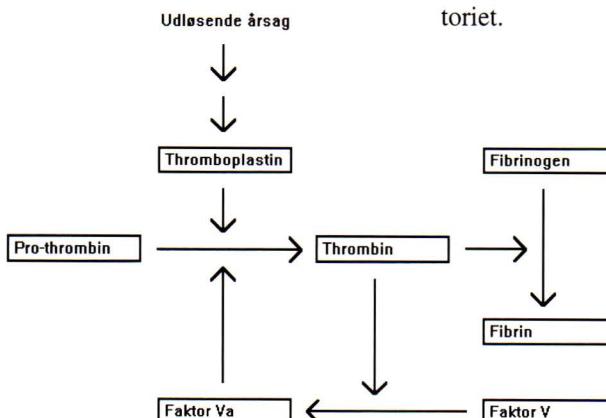


Fig 1: Hurtig koagulation fremkaldes ved tilstede værelse af blot katalytiske mængder thrombin, idet dette virker selvforstærkende gennem koagulationsfaktor V aktivering.

Det er ikke vores erfaring, at prisforskellen mellem tør-glas og glas indeholdende antikoagulans er ubetydelig. Hvis man vil anvende glas indeholdende antikoagulans, er man tvunget til at anvende disse glas til alle prøver inklusive rutineprøver og prøver indsendt fra almen praksis for at kunne sammenligne resultater, jvf. ovenstående, men naturligvis i særlig grad resultater fra kalium analysen. Dette vil efter vores opfattelse give en betydelig ekstra omkostning for laboratoriet.

Fordelen ved thrombin-glasset er, at det kun er nødvendigt at anvende det til haste analyser, mens det traditionelle tør-glas anvendes til rutineprøver. Herved minimeres omkostningerne, med den fordel at samme korte svartid kan opnås som ved anvendelse af plasma.

Referencer

1. Lande, K. Plasma bedre enn serum til rutineanalyse? Klinisk Kemi i Norden 1997; 9/1: 25.
2. Donelly JG et al. Is heparinized plasma suitable for use in routine biochemistry? Ped Path Lab Med 1995; 15: 555-559.
3. Jämförande studie av prov taget i SST-rör resp. rör med tillsats av trombin. Utförd vid Avdelingen för Klinisk Kemi Länssjukhuset i Halmstad av Avdelingsföreståndare Lena Johansson. Kan rekvisereras hos Becton Dickinson, Sdr. Ringvej 39, DK-2605 Brøndby.
4. Afprøvning af Thrombin-glas fra Becton Dickinson til brug ved analyse på Vitros Chemistry Systems. Gen nemført i samarbejde mellem danske Vitros brugere. Danmark 1996. Kan rekvisereras hos Becton Dickinson, Sdr. Ringvej 39, DK-2605 Brøndby.

Produktnyt

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

The First International Bayer Diagnostics Central Laboratory Symposium on Internet

Until the end of 1997 the presentations of main speakers from the first International Bayer Diagnostics Central Laboratory Symposium in Rome, April 20-22 are featured online at www.bayerdiag.com. The main topics are Anemia and Workflow Management, but additional topics in hematology and immunochemistry are featured including presentations from alpha site evaluators of Bayers new hematology system, ADVIATM120 and new information on Bayer Immuno ITM assays and workflow impact.

C_HrTM a New F DA Approved Assay to Combat Anemia

Bayer announces the C_HrTM assay (Reticulocyte Hemoglobin Content) enabling health care professionals to improve treatment of anemia through direct measurement of hemoglobin in newly produced red blood cells, or reticulocytes.

The lower cost and convenience associated with the new C_HrTM assay make it practical to use routinely to obtain critical data when assessing and adjusting treatments for anemia patients. Using the C_HrTM assay, physicians can treat functional iron deficiency more successfully by stabilizing the delicate balance between erythropoietin (rHuEPO) and iron therapies to optimize red blood cell (RBC) production. The new C_HrTM assay is available on Technicon H*3 RTX and RTC hematology analyzers and will be available on Bayers new hematology system, ADVIATM 120.

For further information please contact:

Bayer A/S, Denmark	Phone: + 45 45 23 50 00
Bayer AS, Norway	Phone: + 47 67 06 86 00
Bayer AB, Sweden	Phone: + 46 31 83 98 00
Bayer OY, Finland	Phone: + 35 89 88 78 87

Press Release

348

Chiron Diagnostics is pleased to announce the availability of the new Model 348 blood gas/electrolyte/hematocrit analyzer. Aimed at the clinical laboratory with low to medium workload, the 348 is a compact, fully self-contained system employing long life Ready Sensor™ electrodes and integral gas calibration cartridges. On just 95 microlitres of whole blood the 348 delivers a test array of pH, pO₂, pCO₂, hematocrit, sodium, potassium, ionized calcium or chloride in less than a minute from sample presentation. For precious neonatal samples with capillary blood volumes as low as 40 microlitres, the 348 automatically initiates a split sample micromode for the full test menu.

Featuring storage of patient results, QC and calibration history, interfacing to the Model 270 CO-oximeter, the 348 offers self evident fully automatic multilingual operation for the clinical laboratory looking for cost effective and reliable performance.

Contact:

Chiron A/S Tlf. +45 45160366
Slotsmarken 18 st.tv. Fax +45 45160365
DK- 2970 Hørsholm

Chiron Norway A.S Tlf. +47 22576606
Gladengveien 3B Fax +47 22576005
Ensjø
N - 0661 Oslo

Chiron Diagnostics Ltd. Tlf. +46 87401550
Tercohuset Fax +46 87400890
Pyramidbacken 6
S - 14105 Kungens Kurva, Huddinge



Produktnyt

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

Vancomycin specifications:

Method Principle: Homogeneous Competitive Enzyme Immunoassay
Analytical Range: 0,18 µmol - 33,5 µmol/l
Specimen Type: Human serum or plasma
Sample Test Volume: 13,0 µl

Valproic Acid specifications:

Method Principle: Homogeneous Competitive Enzyme Immunoassay
Analytical Range: 7,0 µmol/l - 1.040 µmol/l
Specimen Type: Human serum or plasma
Sample Test Volume: 4,8 µl

Toxoplasma IgM specifications:

Method Principle: Quantitative Sandwich Magnetic Separation Immunoassay
Analytical Range: Index Value of 0,2 to 10,0
Specimen Type: Human serum
Sample Test Volume: 5 µl

Rubella IgM specifications:

Method Principle: Quantitative Sandwich Magnetic Separation Immunoassay
Analytical Range: Index value of 0,1 to 20,0
Specimen Type: Human, serum
Sample Test Volume: 5 µl

Immuno 1 allows continuos STAT availability of all assays including the new assays.

For further information concerning new tests on Immuno 1, please contact:

Bayer Danmark A/S: Phone: +45 45 23 50 00
OY Suomen Bayer AB: Phone: +35 89 88 78 87
Bayer Norge A/S: Phone: +47 67 06 86 00
Bayer Sverige AB: Phone: +46 31 83 98 00

Kongresskalender

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

Fullständig kongresskalender till år 2003 föreligger också i elektronisk form som WWW-dokument från adressen <http://www.uku.fi/~julkunen/klkem.html>. Asterisk (*) efter mötestiden markerar nyttillkommen information.

1997

29.6.-3.7.

4th International Conference on Preventive Cardiology, Montreal, Canada; Secr. 4th ICPC, fax: +1-514-8782532

2.7.-5.7.

XVIII European Section Meeting of the International Society for Heart Research, Versailles, France; Secr. Dr. F. Feuvray, Laboratoire de Physiologie Cellulaire, fax: +33-1-69156864

3.7.-6.7.

10th Symposium Molecular Biology of Hematopoiesis and Treatment of Leukemias and Lymphomas, Hamburg, Germany; Secr. Prof. A.R. Zander, fax: +49-40-47173795

4.7.-11.7.*

27th Congress of the International Society of Hematology, Amsterdam, The Netherlands; Prof. B. Lowenberg, tel +31-10-4391911

16.7.-20.7.*

XXIII Annual Meeting of ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Satellite Symposium of the 16th IDF Congress), Turku, Finland; Secr. Congress Management Systems, fax: +358-9-170122

17.7.-19.7.*

Nutrition, Obesity and Diabetes (Satellite Symposium of the 16th IDF Congress), University of Kuopio, Kuopio, Finland, fax: +358-17-163903

20.7.-24.7.

49th National Meeting of the American Association for Clinical Chemistry, Atlanta, GA, USA; AAC, fax: +1-202-8334576

20.7.-25.7. *

16th International Diabetes Federation (IDF) Congress, Helsinki, Finland; Congrex Ab (Sweden), fax: +46-8-6126292, Email: idf97@congrex.se

25.7.-27.7.*

Atherosclerotic Vascular Disease in Diabetes Mellitus (Satellite Symposium of the 16th IDF Congress), Lappeenranta Hall, Lappeenranta, Finland, fax: +358-17-173993

27.7.-1.8.

16th International Nutrition Congress, Montreal, Canada; Secr. IUNS '97, fax: +1-613-9937250

17.8.-21.8.

The 5th Scandinavian Symposium on Chemometrics SSC-5, Lahti, Finland; Irmeli Paasikivi, fax: +358-3-892289, Email: Irmeli.Paasikivi@helsinki.fi

17.8.-22.8.

The 12th IFCC European Congress of Clinical Chemistry 1997 - Medilab'97, Basle, Switzerland; Secr. Congress Plus GmbM, fax: +41-61-2654600

24.8.-28.8.

XIXth Congress of the European Society of Cardiology, Stockholm, Sweden; Secr. European Congress Organization (ECOR), European Heart House, fax: +33-92-947601

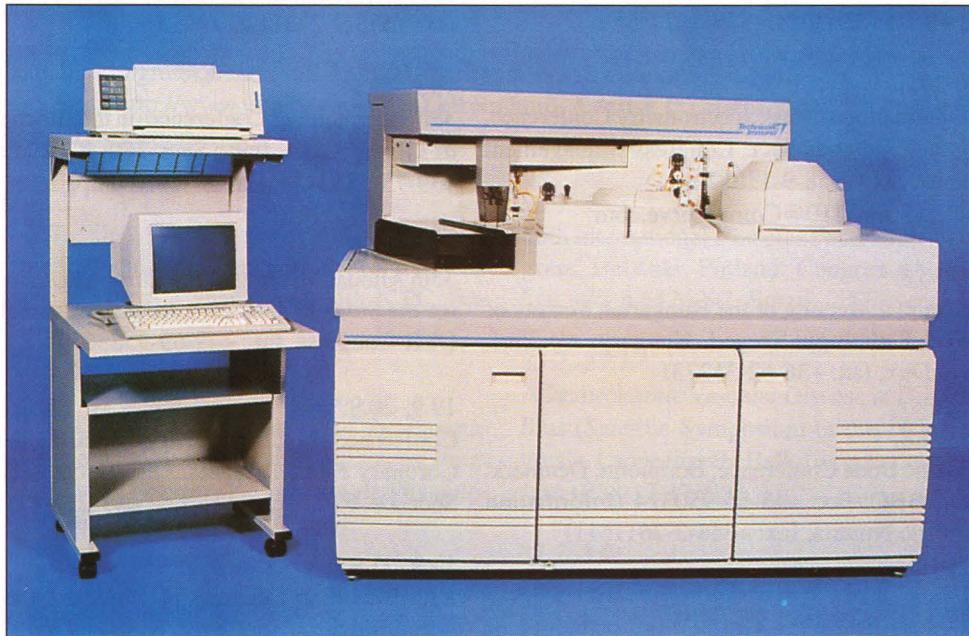
24.8.-28.8.*

26th Congress of the International Society of Experimental Hematology, Cannes, France; Secr. Dr. R.K. Shadduck, fax: +1-412-5784391

24.8.-29.8.*

17th International Congress of Biochemistry & Molecular Biology of the International Union of

- Biochemistry & Molecular Biology and the American Society for Biochemistry & Molecular Biology, San Francisco, USA; Secr. FASEB, fax: +1-301-5307014
- 25.8.-29.8.
14th International Mass Spectrometry Conference, Tampere, Finland; Secr. Congress Management Systems, fax: +358-9-170122, Email: 74161,1110@Compuserve.com
- 28.8.-30.8.*
47th Annual Meeting of the Hungarian Society of Clinical Pathology, Szeged, Hungary; c/o Prof. Laszlo Dux, fax: +36-62-312731
- 28.8.-31.8.
2nd Baltic Bone Conference, Bornholm, Denmark; Secr. 2.BBC, fax: +45-56-950314 (Information from Pirjo Nuutila, fax: +358-2-2611611)
- 31.8.-6.9.
14th Meeting of the International Society of Haematology, European and African Division, Stockholm, Sweden; Prof. G. Gahrton, tel: +46-8-7461000
- 2.9.-5.9.*
Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, 35th Annual Symposium, Göteborg, Sweden; Secr. SSIEM Symposium, Dept. Clin. Chem, Att: Ammie Fredholm, Sahlgrenska University Hospital, S-413 45 Göteborg, Sweden
- 7.9.-10.9.
Computers in Cardiology, Lund, Sweden; Secr. Dept. Clin. Physiology, fax: +46-46151769
- 11.9.-13.9.
3rd European Conference on Gene Therapy of Cancer, Berlin, Germany; Peter Walden, fax: +49-30-28022310, Email: walden@rz.charite.hu-berlin.de
- 14.9.-19.9.*
9th European Conference on Clinical Oncology, Cancer Research & Cancer Nursing, Hamburg, Germany; Secr. Fed. Europ. Cancer Societies, fax: +32-2-7750200
- 15.9.-17.9.*
13th International Conference on Alzheimer's Disease, Helsinki, Finland; Secr. Ms. V. Kettunen, fax: +358-9-2781120
- 16.9.-19.9.
38th International Conference on the Biochemistry of Lipids, Assisi, Italy; Secr. 38th ICBL, fax: +39-75-5853428, Email: icbl@unipg.it
- 17.9.-22.9.*
35th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Jerusalem, Israel; Secr. DER-Congress, fax: +49-69-95886308
- 19.9.-20.9.*
Conference on Chronic Myocardial Ischemia in Coronary Heart Diseases, Düsseldorf, Germany; Secr. Dr. F.-C. Schoebel, fax: +49-211-8118251
- 19.9.-21.9.*
VIth Bulgarian Congress of Clinical Laboratory, Sofia, Bulgaria; Secr. Prof. S. Danev, fax: +359-2-517282
- 20.9.-26.10.
Fall Meeting of the American Society of Clinical Pathologists (ASCP) and the College of American Pathologists (CAP), San Diego, CA, USA; ASCP, fax: +1-312-7381619
- 21.9.-24.9.
1st International Congress on Coronary Artery Disease. From Prevention to Intervention, Prague, Czech Republic; K.L.I. Medical Communications, Inc., fax: +1-310-2758922
- 21.9.-25.9.*
5th International Meeting on Coagulation and Vascular & Blood Cells Biology. Fibrinolysis: Molecular and Vascular Aspects, Amboise, France; Secr. Dr. Y. Legrand, fax: +33-1-53724027
- 29.9.-30.9.*
Annual Meeting of the European Group for Breast Cancer Screening, Haifa, Isreal; Secr. A R M Wilson, fax: +44-115-9627707



Technicon
Immuno 1[®]
Immunoassay System

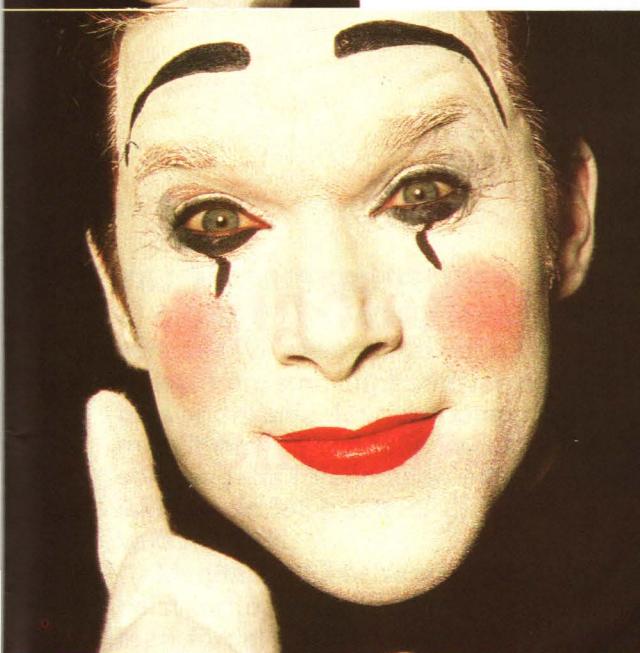
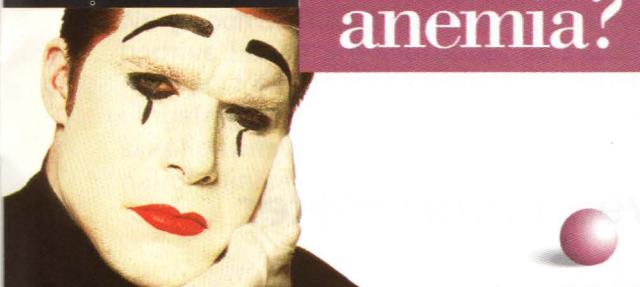
**The complete system for
Immunoassay Automation**

Bayer Diagnostics



Sverige
Norge
Danmark
Finland
Island

Iron deficiency anemia?



Some-times
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.

TM



Orion Diagnostica

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

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

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

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



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 Hage (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 MANUSKRIFTFÖRFATTARE

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

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

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

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

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

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

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

