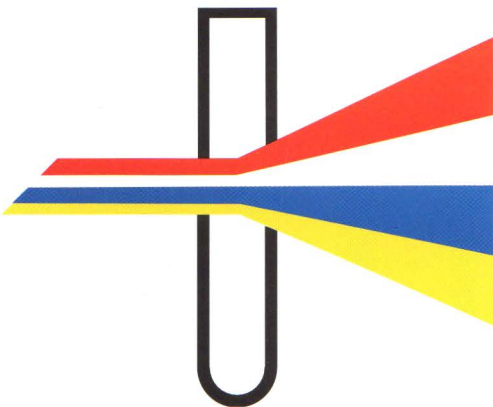


Klinisk Kemi i Norden

Tidskrift för Nordisk Förening för Klinisk Kemi



**Nr 3, vol. 9
1997**

INNEHÅLL

- 79 *Redaktionellt*
- 80 Nytt fra styret
- 81 *Fallbeskrivning: Manlig infertilitet*
- 88 Hva er blodglukose, og lar den seg måle?
- 95 Tillhör provet laboratoriet, läkare eller patient?
- 100 Stofmisbrugsanalyser på arbeidsplasser
- 103 *Nordiska kurser: Oncology*
- 104 IV Baltic congress, Tartu
- 105 *Produktnytt*

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
E-post: tahagve@galenos.uio.no

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
E-post: leifurfr@skr.is

Danmark Overlæge Palle Wang
Afdeling KKA
Odense Universitetshospital
DK-5000 Odense C
Danmark
Telefon: Int. + 45 65 41 28 39
Telefax: Int. + 45 65 41 19 11
E-post: pwa@imbmed.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-post: 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-post: ilkka.penttila@uku.fi

Omslaget: Vasmålning från 400-talet f. Kr.
föreställande Aigeus, som rådfrågar sibyllan
om sina barnlösa äktenskap. Themis, rättens
och ordningens gudinna, ikläder sig här rollen
som Pythia och håller i sin högra hand en
kvist från läkekonstens gud Apollons heliga
träd, lagern.

*Devoted to
Patient Safety*

CONTROL SERA

CONTROL MATERIALS

- a matter of confidence



Seronorm™, Pathonorm™ and Autonorm™
synonymous with quality !!

We offer you quality control materials, both off the shelf and on OEM basis.

Devoted to the production and development of control sera in more than 30 years, Nycomed Pharma AS and Sero AS have built up a unique expertise on control materials in a number of areas:

Tailor-made Control Sera for EQA-Organizers, Hospitals and Industry for;

- Clinical Chemistry
- Endocrinology
- Proteins
- Lipids
- Drugs
- Trace Elements
- Others

A wide range of assayed and unassayed control materials are marketed under the well known trademarks Seronorm, Pathonorm and Autonorm.

For further information, please contact our Head Office or one of our distributors.

Denmark: Nycomed DAK AS
Finland: OY Nycomed AB
Iceland: Pharmaco
Norway: Nycomed Pharma AS
Sweden: Nycomed AB

Phone: 45 4677 1111
Phone: 358 9 5123 550
Phone: 354 5658 111
Phone: 47 23 185050
Phone: 46 8 731 2800



Iron deficiency

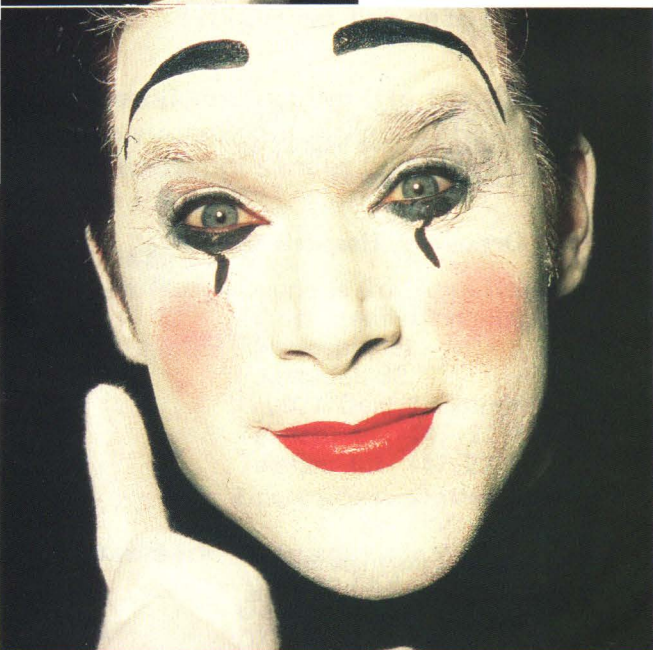
anemia?



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.



IDeA™



Orion Diagnostica

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

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

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

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

Klinisk Kemi i Norden

Nummer 3, volym 9, 1997

REDAKTIONELLT

Jag är glad över innehållet i detta nummer, ett innehåll som ligger mitt i området kemi med klinisk förankring. Detta gäller självklart fallet av FSH-brist. Göran Lindstedt och hans kollegors insats börjar att bli allt mer fantastisk; att de verkligen hittar alla dessa intressanta fall, arbetar igenom dem och göra ständigt nya fynd. Ingen slår väl honom, men finns det ingen enda i hela Norden förutom Göran, som ägnar sig åt en enda patient på ett sätt, som vore värt att skriva om?

Vid vårt senaste redaktörmöte diskuterade vi denna fråga ganska ingående och kom till slutsatsen att alla fall inte nödvändigtvis måste vara upplärade. Det är lika viktigt att presentera de fall man inte riktigt klarat av, men känner att området är spännande. Varför inte kasta fram idéer och be andra om hjälp? Jag presenterade tankegången bl.a. för Rune Ulvik i Bergen, som omedelbart fyllde i att han bl.a. blivit konsulterad angående några fall av kronisk trötthet (det var nu inte kollegorna han talade om!). Vad kan man föreslå i sådana fall?

Många gånger har man ju haft anledning att fundera runt vem det faktiskt är som äger patientprovet och analysresultaten. Bo Lindberg, gynekolog och chefläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala ombads hålla ett föredrag om detta problem vid SFFKs vårmöte i april. KKN har fått hans medgivande att publicera hans värdefulla tankegångar. Jag skulle gärna se att vi kunde få fler artiklar i våra spalter om etiska aspekter på vårt ämne. För visst finns de! Massor av dem!

Två artiklar tar upp problem av analysteknisk art inom två betydelsefulla områden; den första gällande riktlinjer för påvisande av missbruksmedel på arbetsplatser, den andra i vilken Ludvig Daae diskuterar våra faktiska möjligheter att mäta blodglukos. Det finns några, som tror att vi kan det.



En annan fråga vi ventilerade vid redaktörmötet var vår kongresslista. Den finns ju tillgänglig på Internet och även i ett antal andra tidskrifter. Vi beslöt att ersätta den med en möteslista; en lista över möten av olika slag, som äger rum i våra länder enbart (ja, vi beslöt att de baltiska länderna hör dit!). Till möten räknas alla aktiviteter som försiggår inom föreningarna och till vilka vi välkomnar deltagande från övriga nordiska länder. Exempel är naturligtvis våra nordiska möten, föreningarnas vår- och höstmöten, nationella möten, användarmöten inom EQA-organisationerna etc Den första möteslistan förväntas vara klar till första numret 1998.

Till sist en smärtsam bekräftelse på min ofullkomlighet: I slutet av tillblivelsen av ett nummer råder ofta en viss tidspress. I det senaste numret av KKN kom tyvärr ordet växtvärk att bytas mot huvudvärk i innehållsförteckningen. Detta kan möjligen ha tolkats på ett negativt sätt i den bokanmälan som publicerades, vilket jag beklagar. Jag har följt händelsekedjan: i mitt manus till tryckeriet stod det mycket riktigt växtvärk, i korrekturet som jag läste alltför snabbt, hade tryckeriet lyckats byta ord, vilket jag inte upptäckte. Felet är naturligtvis alltid mitt, men....

Bästa hösthälsningar
Kristoffer Hellsing

Nytt fra Styret

TOR-ARNE HAGVE

Nå har høsten kommet og undertegnede er tilbake fra sitt frivillige eksil i Frankrike. Det har vært fire fantastiske måneder, faglig, sosialt og kulturelt. Og med dette er det bevist at NFKK's formann kan bo i utlandet noen måneder uten at driften av foreningen påvirkes. Faks og E-post er nyttige hjelpemiddel.

Den viktigste saken som er behandlet i Styret de siste seks måneder er NORDFOND. Det har kommet fem søknader. Av disse har to blitt vurdert preliminært ved at søker sendte inn en kort redegjørelse om prosjektet tidlig i vår. Begge ble av Styret vurdert som aktuelle, og søkerne har senere sendt inn en komplett søknad. Dette synes å være en nyttig arbeidsform.

Planlegging av Nordisk kongress i Åbo (6-10 juni, 1998) synes å være i godt gjenge. "Second Announcement" er sendt til alle medlemmer av NFKK.

Fra SJCLI's redaksjoner minner man om at alle akademiske medlemmer av NFKK kan motta SJCLI gratis. Den eneste forutsetning er at heftene skal sendes til privat-adressen. Det er viktig at nye medlemmer gir melding til SJCLI's redaksjonssekretær om sin private adresse. Eierne av SJCLI, "Medisinsk Fysiologisk Forenings Forlag" har be-



sluttet å forlenge perioden for gratisabonnement til NFKK-medlemmer ut over den opprinnelige to-års prøveperiode.

Arbeidsgruppen som skal vurdere behovet for nordisk rekommendasjon for overgang til internasjonal metode for ALP, LD og amylase er ferdig med sin rapport. Styret vil ta stilling til denne på neste møte 21/11-97.

Fallbeskrivning

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

... Av Pandions fyra söner hade Aigeus erhållit Athen. Han var barnlös, och då han vände sig till oraklet i Delfi, erhöll han ett dunkelt svar, som han ej förstod. På återvägen begav han sig därför till den vise konung Pittheus i Troizen för att få hans hjälp att tyda språket. Pittheus förstod meningen, men ville vända den till sin stads fördel och gav Aigeus sin dotter Aithra till gemål. Men Aithra hade samma natt mottagit besök av en gud, Poseidon, och den son hon födde, Theseus, gäller därför både som Poseidons och som Aigeus' son.

Martin P:n Nilsson. *Olympen*. Stockholm: Hugo Geber 1919:296-8.

Fall av manlig infertilitet^a

GÖRAN LINDSTEDT,¹ INGRID ERNEST,² ERNST NYSTRÖM,² PER OLOF JANSON³

¹Institutionen för laboratoriemedicin (Avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin), ²Institutionen för invärtesmedicin (Avdelningen för allmän internmedicin), ³Institutionen för särskilda specialiteter (Avdelningen för obstetrik och gynekologi), Göteborgs Universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg.

Sammanfattning

En 32-årig man med azoospermi, som haft normal pubertetsutveckling, visades ha selektiv brist på FSH (immunreaktivt och biologiskt aktivt), medan LH-insöndringen snarare var ökad. Normala koncentrationer sågs av den för glykoproteinhormonerna gemensamma α -subenheten, liksom av testosteron. Övrig laboratorieutredning visade normala förhållanden. Patienten behandlades med rekombinant FSH utan påtaglig framgång.

Genanalys av FSH β -peptid visade mutation av aminosyran cystein i position 82. Från jämförelse med vad som är känt för biosyntesen av CG β kan avsaknaden av immunreaktivt och bioaktivt FSH sannolikt förklaras vara en följd av en på tidigt stadium förhindrad utformning av den normala tertiärstrukturen, ledande till att merparten av proteinet bryts ner intracellulärt. Återstående peptid genomgår sannolikt inte normal glykosylering, vilket kan förväntas resultera i snabbare elimination från blodbanan än normalt.

Fallbeskrivning

Patienten är en man från Bosnien född 1964 och bosatt i Sverige sedan 13 år, som inte heller i sitt

andra äktenskap får barn. Han har 2 systrar och 1 broder, vilka alla är ogifta och barnlösa. En syster menstruerar normalt, men den andra system har primär amenorrhé.

Patienten hade normal pubertetsutveckling. År 1992 sökte han för infertilitet. Vid klinisk undersökning konstaterades normal virilisering och normalt luktsinne. Bilateralt förelåg små mjuka testiklar förenligt med utebliven gonadotrop stimulering.

Den laboratoriemässiga utredningen (Tabell 1) visade låg koncentration av S-FSH, vilket ej var påvisbart med vare sig RIA eller IRMA, ej heller kunde biologiskt aktivt FSH påvisas. Avsaknaden av FSH-ökning talar för central insufficiens och mot primär gonadsvikt (inkl. FSH-receptordefekt), och de identiska mätresultaten med RIA och IRMA talar för avsaknad av antikroppar mot FSH.

För S-LH iakttogs däremot måttligt förhöjd koncentration och påtaglig ökning efter tillförsel av GnRH (LHRH). Detta fynd talar mot Kallmanns syndrom, dvs hypofysär gonadotropinbrist sekundär till en centralnervös defekt. Förekomst av normalt luktsinne talar också mot – men utesluter inte detta syndrom. Även den för glykoproteinhormonerna gemensamma α -subenheten förelåg i normal koncentration vilken ökade efter GnRH-till-

^a Sammanfattning av Grand Round vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset 20 februari 1997, kompletterad med utredningsresultat från våren 1997.

försel. Den normala koncentrationen av testosteron i serum talar mot att LH-brist eller Leydig-cellsinsufficiens skulle föreligga.

Övrigt kliniskt kemiskt utredning visade normala förhållanden, inklusive hämokromatosutredning (gonadotrop insufficiens kan förekomma vid hämokromatos).

I spermaprov iaktogs inga spermier, dvs. patienten har azoospermi.

FSH: struktur och egenskaper

FSH är ett av hormonerna i gruppen glykoproteinhormoner, med övriga medlemmarna LH och TSH från hypofysen gonadotropa resp. thyreotropa celler samt koriongonadotropin (CG) från placentas trofoblaster. De är alla heterodimerer och har en α -peptid av väsentligen samma struktur för alla hormonerna. Däremot har varje hormon en specifik β -peptid (1).

Både FSH och LH föreligger som ett flertal isoformer, såväl i material renat från hypofyser (2) som i blodbanan (3).

FSHb har 111 aminosyror. Den karboxy-terminala delen är nödvändig för association med α -peptiden samt för receptorbindning (4, se även nedan). Det höga kolhydratinnehållet spelar roll för aktiveringen av adenylatcyklas i målcellerna och även för att sänka eliminationshastigheten från blodbanan (5).

FSH β -genen finns på kromosom 11 och innehåller 3 exoner.

Mätning av FSH i serum

Immunometriska metoder för polypeptidmätning erbjuder en rad fördelar jämfört med kompetitiva metoder vad avser detektionsgräns och känslighet för matriceffekter. För mätning av gonadotropiner i serum, och framför allt av LH, har man emellertid från flera håll beskrivit att användning av monoklonala antikroppar för immunometrisk mätning kan leda till att enstaka isoformer detekteras mindre väl eller inte alls, och det finns t. o. m. fall som med enstaka metoder saknar immunoreaktivt LH men har normala koncentrationer med andra metoder (6-9). För FSH känner vi emellertid inte till några exempel på till synes brist på FSH av analytiska skäl. I vårt fall gjordes de första mätningarna med en kompetitiv radioimmunoassay (RIA) och efterföljande mätningar med immunometrisk tek-

nik (IRMA) utan att FSH kunde påvisas med någon av metoderna.

Differentialdiagnostik

Slutsatserna från de differentialdiagnostiska övervägandena rörande denne patient med icke påvisbart FSH men lätt höjt LH, med normal virilisering och normal testosteronkoncentration i serum, med inhibinkoncentration som ej är förhöjd, normala koncentrationer av TSH och α -peptid samt med endast lätt prolaktinökning, kan sammanfattas som följer:

De biokemiska fynden

- utesluter hypofysinsufficiens beroende på ex. adenom, infektion, infarkt, granulomatös sjukdom
- utesluter Kallmanns syndrom och andra "hypogonadotropa" tillstånd beroende på centrala lesioner (tänk även på hämokromatos!)
- utesluter primär testikelskada
- utesluter FSH-receptordefekt
- utesluter sannolikt att defekt α -peptid skulle föreligga
- utesluter sannolikt inhibinproducerande tumör.

Det mest sannolika diagnostiskt alternativet blev förekomst av defekt FSH β -peptid. Hittills rapporterade defekter av andra glykoproteinhormoner är:

- mutationer av genen för TSH β i två familjer (10, 11)
- mutation av genen för LH β i en familj, ledande till hög koncentration av immunokemiskt reaktivt med biologiskt inaktivt LH (12).

Även om enstaka rapporter om selektiv FSH-brist finns i den kliniska litteraturen (13) var det först Chatterjee-gruppen i Cambridge, UK, som i samarbete med en italiensk grupp säkert identifierade ett sådant fall (14). Det rörde sig här om en 27-årig kvinna med primär amenorrhé som vid 13 års ålder påvisades ha normal pubes- och axillarbehåring (talande för normal androgenproduktion i pubertetens första skede) och vid 18 års ålder visades få normala bortfallsblödningar på cyklisk östrogen-progesteronbehandling. Laboratoriefynd i detta fall var bl a

- S-FSH (RIA) <0.1 U/L, inget svar på GnRH. S-FSH (bioassay) ej påvisbart
- S-LH (RIA) 29 U/L, markant svar på GnRH
- S-östradiol-, S-progesteron- och P-inhibin-

Tabell 1. Laboratorieutredning av en 32-årig man med infertilitet

Gonadotropiner och könshormoner

S-FSH ej påvisbart (RIA, IRMA), ej heller efter GnRH

S-LH (IRMA) 12 IU/L (1,5-9,2), ökning till 41 IU/L 30 min. efter GnRH

S-CG α -peptid 0,26 IU/L (<0,9), ökning till 1,4 IU/L 10 min efter GnRH

S-Testosteron 11 nmol/L (8-30)

S-Inhibin: låg-normal koncentration

Övriga hypofyshormoner

S-Prolaktin 300-700 mIU/L (<300)

S-TSH 2,5 mIU/L (<3,0)

S-GH u.a. i enstaka prover

Prover för hämokromatosutredning

S-Fe, S-TIBC, S-Ferritin u.a.

Övrig utredning

Azoospermi

Kromosomanalys u.a.

MR visar ev. mindre hypofysadenom

koncentrationerna var låga

- TSH och thyreoideahormoner i serum förelåg i normala koncentrationer.

Behandling med FSH inducerade ovulation och patienten blev senare gravid. Genanalys av exon 3 av FSH β från proband, mor och son visade att

- probanden var homozygot för deletion av 2 nukleotider i kodon 61, ledande till trunkerad peptid innehållande aminosyror 1-86, varav aminosyror 61-86 var ändrade genom "frame-shift"

- mor och son var heterozygoter för samma deletion.

Om fadern fanns inga uppgifter; rimligen var han heterozygot. Av visst intresse var att modern hade varit ofrivilligt infertil under 6 år; hon fick heller inga fler barn. Probanden föddes i isolerad by utanför Trieste. Inget för läkarteamet känt ingifte förelåg i släkten.

Chatterjee-gruppen har senare identifierat ytterligare ett fall av defekt FSH β , denna gång hos en amerikansk kvinna av judisk börd som ursprungligen kom "från öststaterna i Europa" (15). Detta fall hade under 1970-talet behandlats av Rabinowitz et al (13), som bl. a. rapporterat att patienten hade primär amenorrhé men kunde ovulera och bli gravid efter FSH-behandling. Fascinerande nog visade genanalys homozygoti för samma deletioner i FSH β -genen som hos det första fallet. Det finns inga uppgifter som skulle tala för släktskap mellan de två patienterna, men rim-

ligen har ändå sådan förelegat. Samtliga jämnåriga släktingar till fall 2 försvann i gaskammarna.

Undersökning av de båda fallen har visat samma bild som hos medlemmar i en släkt med inaktiverande mutation av FSH-receptorgen (16, 17) och hos möss med liknande mutation (18), nämligen förekomst av primordialfolliklar. Detta skulle tala för att FSH inte krävs för den tidiga follikelutvecklingen.

En tredje kvinna med FSH-brist beskrevs från Chicago i slutet av augusti 1997 (19). Laboratoriefyndet var samma som för de tidigare 2 fallen, möjligen med undantag av en än mer påtagligt ökad insöndring av LH. Denna kvinna var heterozygot för två mutationer, varav den ena var samma som för de övriga två (2-bp deletion av kodon 61). Den andra var en mutation Cys⁵¹ → Gly (TGT → GGT). Flera släktingar, utan infertilitetsanamnes, var heterozygoter, den förstnämnda (moderns sida) eller den senare (faderns sida).

FSH-brist som följd av defekt FSH β har alltså beskrivits i enstaka fall varav 2 av 3 kommer från samma område i världen som vår patient - och som konung Aigeus! Vi valde därför att benämna patientens tillstånd för "Aigeus-syndromet" tills defekten klarlades.

Behandling av manlig infertilitet

Till skillnad från vår patient erhöll konung Aigeus hjälp av guden Poseidon för att få en son. Poseidon är väl känd för göteborgare, men han torde ha

en mer monumental funktion i vår stad än en aktiv roll vid infertilitetsbehandling.

Gonadotrop kontroll av spermatogenesisen. Ca 40% av infertilitet orsakas av manlig faktor. Under de allra senaste åren har behandlingsmöjligheterna vid manlig infertilitet förbättrats dramatiskt. Samtidigt har vi på senare år börjat att redefiniera de "lägre gränserna" för normala spermaprover. Sålunda har många män som tidigare kategoriserats som subfertila nu börjat betraktas som normala och de som tidigare betraktats som infertila är fullt behandlingsbara.

I testikeln finns två komponenter, tubuli seminiferi som är säte för spermatogenesisen, och Leydig-cellerna, som är källan till testosteronbildningen. Dessa båda komponenter kräver för optimal funktion stimulering med FSH och LH. LH:s primära effekt är att stimulera syntes och sekretion av testosteron i Leydig-cellerna (ca 5-10 mg per dag). Denna effekt förstärks av FSH som ökar antalet LH-receptorer i Leydig-cellerna. Ökade testosteronkoncentrationer hämmar hypofysens LH-sekretion. Leydig-cellerna innehåller också receptorer för prolaktin. Prolaktin i normala nivåer stimulerar testosteronsekretionen medan en hypersekretion av prolaktin leder till minskad testosteroninsöndring. Även om man på grundval av dessa data antar en synergism mellan LH och testosteron i testikeln, har man långtifrån fullständigt kunnat kartlägga prolaktinets roll för normal testikel-funktion.

FSH och testosteron stimulerar gemensamt spermatogenesisen genom sina effekter på tubuli seminiferi. Dessa medieras genom aktivering av Sertoli-cellerna. Sertoli-cellerna kontrolleras sålunda av såväl FSH som testosteron. FSH binder sig till Sertoli-cellerna och stimulerar till produktion av ett flertal proteiner varav det mest betydelsefulla är "androgen binding protein", ABP. Spermatogenesisen kräver höga lokala koncentrationer av testosteron och dihydrotestosteron, ca 50 gånger högre än koncentrationerna i perifert blod. Så höga koncentrationer i testikeln kan aldrig uppnås genom exogen administration av androgener utan är följden av närvaron av bindningsproteinet ABP.

I motsats till testosteronets effekter på LH-insöndringen, undertrycker steroidhormoner i fysiologiska nivåer ej FSH-sekretionen hos män.

Orkidektomi följs emellertid av en förhöjning av FSH-koncentrationerna. Detta fenomen låg bakom upptäckten av inhibin. Inhibin syntetiseras av Sertoli-cellerna genom FSH-stimulering. Inhibinet i sin tur inhiberar specifikt hypofysens FSH-insöndring. Inhibinets fysiologiska insöndring i testikeln är dock mera komplicerad än så. Inhibin insöndras sålunda också från Leydig-celler och sekretionen moduleras av såväl LH som hCG och testosteron. Denna komplexa autokrina och parakrina reglering av lokala peptider och tillväxtfaktorer föreligger i testikeln helt i analogi med den komplexa interaktionen i ovariets follikel-apparat.

Den biokemiska miljön i tubuli seminiferi kontrolleras av Sertoli-cellerna. Så kallade "tight junctions" mellan Sertoli-celler avgränsar effektivt tubuli från cirkulationen i form av den sk blod/testis-barriären. Tubuli seminiferi är väsentligen avaskulära och reglerande substanser når tubuli via diffusion. Blod/testis-barriären skyddar gameterna från antigener, antikroppar och omgivningstoxiner. Leydig-cellerna befinner sig i bindväv runt tubuli seminiferi.

Spermiogenesisen från omogna spermatogonier till mogna spermier är en lagbunden komplicerad process som tar 74 dygn. Spermatogonierna genomgår mitotisk delning och bildar de primära spermatocyterna som i sin tur genom meios bildar de haploida (23 kromosomer) sekundära spermatocyterna. De sekundära spermatocyterna genomgår en mognadsprocess till spermatidstadiet och därefter blir de till spermier. I kvinnliga somatiska celler inaktiveras en av X-kromosomerna. I oocyten är emellertid båda X-kromosomerna genetiskt aktiva. Hos mannen föreligger den motsatta situationen där den enda X-kromosomen i de somatiska cellerna är genetiskt aktiv men inaktiv i spermatogenesisen. Normal spermatogenesis styrs av gener från Y-kromosomen men många nödvändiga regulatoriska proteiner styrs från autosomala kromosomer.

Utveckling av assisterad befruktning i behandling av manlig infertilitet. Sedan det första provrörsbarnet i världen föddes i England 1978 har flera hundra tusen barn fötts efter tillämpning av tekniken. Första barnet i Skandinavien föddes på Sahlgrenska sjukhuset 1982 och vi räknar för närvarande med att 1% av alla barn som föds hos oss är

tillkommet efter provrörsbefruktning. Metoden är föremål för en mycket omfattande nationell kvalitetssäkring och man har med tillfredsställelse kunnat konstatera att missbildningsfrekvensen hos barn som fötts efter provrörsbefruktning ej överstiger den förväntade missbildningsfrekvensen i populationen (ca 2%). De initiala problemen med flerbörd har på senare tid delvis kunnat bemästras genom att man återför högst två ägg per behandlingsomgång och att överblivna ägg kan frysas och upptinas för senare behandlingsförsök. Resultaten med provrörsbefruktning har dramatiskt förbättrats under de senaste åren. Man räknar nu med en graviditetsfrekvens per återfört embryo på 35-40% och en kumulativ s k "take-home-baby rate" på 60% i IVF-program där paren erbjuds tre behandlingsförsök. Ytterligare behandlingar kan leda till ännu bättre kumulativa resultat. IVF-tekniken har sedan flera år så gott som helt övertagit tubarkirurgins roll i fall av mekanisk infertilitet hos kvinnan och metoden är utan jämförelse den mest resultat- och kostnadseffektiva behandlingsmetoden för ofrivillig barnlöshet. Under de senaste åren har indikationsställningarna utvidgats och man kan idag säga att provrörsbefruktning är den bästa metoden att behandla alla typer av infertilitet där kvinnan har en fungerande uterus och gameter är tillgängliga inom det behandlade paret eller genom donation. Svensk lag tillåter för närvarande inte gametdonation i anslutning till IVF men det finns långt framskridna diskussioner och förslag om en framtida lagändring i detta avseende.

I början av 1990-talet utvecklades IVF-metoden hän emot diverse mikromanipulationstekniker som innebar att man i fall av för få eller dåligt rörliga spermier kunde injicera spermien direkt i ägget, alternativt att med mikroingrepp på det befruktade ägget öka deras utvecklingsförmåga. Den viktigaste och numera helt dominerande av de förstnämnda metoderna är intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI). Denna teknik utvecklades genom ett pionjärbete av en forskargrupp i Bryssel, och det första barnet efter ICSI-behandling föddes i Bryssel 1992. Sedan dess har metoden spritts över världen och nådde Sahlgrenska sjukhusets kvinnoklinik och Fertilitetscentrum på Carlanderska sjukhemmet i Göteborg 1993. Verksamheten i Göteborg har vuxit från 113 behandlingscykler under 1993 till 573 behandlingscykler

1996. Antalet graviditeter var 31 under år 1993 och 190 år 1996. Graviditetsfrekvensen har under de drygt fyra år som tekniken tillämpats i Göteborg legat högt, 27-38% graviditeter per återfört embryo. Denna graviditetsfrekvens är helt jämförbar med den vid konventionell IVF. Det finns sålunda ca 5 000 födda barn efter ICSI-behandling i världen och flera i Göteborg. Noggranna genomgångar av missbildningsfrekvensen visar betryggande siffror, nämligen ingen ökad missbildningsfrekvens utöver den i populationen förväntade! Med ICSI-metoden finns sålunda möjligheter att behandla infertila män som tidigare inte hade några som helst graviditetschanser.

Män som vid den kliniska infertilitetsutredningen befinns sakna spermier i ejakulatet (azoospermi) kan ha detta tillstånd av flera orsaker. Antingen kan det föreligga en hormonell dysfunktion med otillräcklig stimulering av testikelns spermiogenes eller också kan det föreligga en störd spermieproduktion i testikeln, trots normal hormonproduktion från hypofysen. En tredje orsak till azoospermi är olika typer av obstruktioner i testikelns gångsystem, exempelvis epididymisgången eller ductus deferens. Parallellt med ICSI-tekniken har man utvecklat tekniker för att utvinna spermier vid såväl obstruktiv som icke obstruktiv azoospermi. MESA (microsurgical epididymal sperm aspiration) innebär en operativ friläggning av epididymisgången, PESA (percutaneous epididymal sperm aspiration) innebär en percutan punktion av epididymisgången, TESA (testicular sperm aspiration) innebär en aspiration av spermier från tubuli seminiferi i testis och slutligen TESE (testicular sperm extraction) innebär utvinning av spermier från testisbiopsier. Resultaten med dessa metoder plus ICSI har visat sig utomordentligt goda.

Försök till infertilitetsbehandling av det aktuella fallet

Utredning och behandling. Paret sökte år 1993 gynekolog för två och ett halvt års infertilitet. Vid anamnestagande fann man att sexuallivet var utan anmärkning och hustrun, född 1960, var 0-gravida och tidigare gynekologiskt frisk. Basaltemperaturmätning på kvinnan antydde ovulation. Hon hade normal FSH-koncentration. Laboratoriemäsig utredning bekräftade tidigare fynd av azoospermi i två prover.

År 1994 remitterades paret till Fertilitetsenheten vid Sahlgrenska sjukhuset och man inledde behandling med rekombinant FSH (licenspreparat från Serono, sedermera marknadsfört som Gonaf). Efter 80 dagars behandling hade mannen fyra orörliga spermier i hela ejakulatet. Behandlingen fortsattes och nytt spermigram efter 120 dagars behandling visade endast en spermie i ejakulatet. Spermimängden räckte ej för ICSI varför man i februari 1995 startade konventionell hMG/hCG-behandling (med 150 IE hMG + 2 500 IE hCG tre gånger per vecka). Efter 210 dagars behandling hade mannen azoospermi på nytt!

Behandlingen fortsattes och sju månader senare gjordes exploration av testikeln med aspirationsförsök (TESA). Man erhöll i detta prov enstaka orörliga spermier som ej räckte för ICSI-behandling. Man gick vidare med testikelbiopsi (aspirationsbiopsi) och extraherade spermier ur biopsin (TESE). Man fick även nu enstaka orörliga spermier som ej räckte för ICSI.

PAD av testikelbiopsien visade testikelatrofi plus "spermiogenisk arrest".

Slutsatser från behandlingsförsöken. Man kan inte utesluta förekomst av två defekter, dels en defekt gonadotropininsöndring med selektiv FSH-brist, och dels möjligen en primär skada i testikeln. Testikelskada kan dock naturligtvis tänkas vara en följd av den långvariga FSH-bristen. En fortsatt flerårig gonadotropinbehandling har diskuterats med patienten.

Genanalys i det aktuella fallet

Genanalysen utfördes under våren 1997 av samma grupp som identifierat de ovannämnda fallen av kvinnlig infertilitet, dvs Clare Matthews och Krishna V. Chatterjee vid Department of Medicine, Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, Cambridge, UK. Analysen påvisade ett utbyte av aminosyran cystein i position 82 (nukleotiderna TGT) mot arginin (CGT).

Tabell 2 sammanfattar de nu kända fallen av FSH-brist med klarlagd genförändring.

Biokemiska konsekvenser av Cys⁸² → Arg

Ersättning av Cys⁸² med en annan aminosyra kan förväntas ha betydande konsekvenser. För FSH är det visserligen ännu inte klarlagt i detalj hur peptidkedjans tertiärstruktur formeras, däremot har

biosyntesen av koriongonadotropinets β -kedja (CG β) underkastats omfattande studier och är tämligen väl känd. FSH β (111 aminosyror) och CG β (145 aminosyror) har betydande likheter, bl a har de 12 cysteinresterna i FSH identiska relativa positioner i de två peptiderna (1). Mutationer av cysteinrester som under biosyntesen ger upphov till disulfidbindningar visades 1993 leda till hämning av identifierbara steg av peptidkedjans veckning och stabilisering (20). Den disulfidbindning som sannolikt först bildas - katalyserat av enzymet proteindisulfid isomeras (21) - under utformningen av tertiärstrukturen innefattar cystein i position 88, vilken motsvarar den hos vår patient muterade cysteinresten 82 i FSH. I cellodlingar med mutanter av CG β som saknar denna disulfidbindning (34-88) omsätts mer än 80% av syntesprodukten intracellulärt, dvs sekretionen av CG β ut i mediet är starkt nedsatt (22), och konformationen blir abnorm. Rimligen kommer den därför inte att associeras till α -peptiden i syntesens slutskeden. Ej heller kan den förväntas glykosyleras på normalt sätt, viktigt för att sänka eliminationshastigheten från blodbanan.

Regionen 81-100 i FSH β anses vara viktig för bindning till FSH-receptorn (23). En mutation i denna region kan därför förväntas leda till sänkt biologisk aktivitet.

Man kan således antaga att syntesprodukten hos en patient med den aktuella mutationen av FSH β -genen kommer att föreligga i starkt nedsatt koncentration därför att insöndringen är låg och att eliminationen är hög. Den kommer dessutom att ha sänkt biologisk aktivitet och nedsatt immunreaktivitet med antisera riktade mot det normala hormonet.

Av intresse är också att fall 3 av FSH-brist (se ovan) hade mutation av en cysteinrest förutom den mutation som ledde till "frame shift," dvs som i fallen 1 och 2.

I detta sammanhang kan nämnas att studier av en rad tillväxtfaktorer av peptidnatur påvisat att de innehåller "cystine knots" med 6 cysteinrester i tre disulfidbindningar som formar en knopliknande struktur (24). Dessa peptider, liksom glykoproteinhormonerna, ingår i vad som benämns den strukturella superfamiljen "cystine-knot family," i vilken alla bildar homo- eller heterodimerer (25). Den fasta cystinknopstrukturen anses krävas för

Tabell 2. Kända mutationer av FSH β -genen hos människa, alla ledande till FSH-brist.

<u>Patient</u>	<u>Kön</u>	<u>Homo-/heterozygoti</u>	<u>Mutation</u> <u>Kodon</u>	<u>Aminosyra(or)</u>
Fall 1	Kvinna	Homozygot	2-bp deletion kodon 61	Trunkerad peptid 1-86 ^a
Fall 2	Kvinna	Homozygot	2-bp deletion kodon 61	Trunkerad peptid 1-86 ^a
Fall 3	Kvinna	Dubbelt heterozygot	2-bp deletion kodon 61 Kodon 51	Trunkerad peptid 1-86 ^a Cys $\rightarrow$ Gly
Eget fall	Man	Homozygot	Kodon 82	Cys $\rightarrow$ Arg

^a Aminosyrorna 61-86 ändrade genom "frameshift." Normal FSH β har 111 aminosyror.

reaktivitet med cellreceptorerna. Den hos vår patient iaktagna mutationen av cystein-82 leder således till ett strukturellt starkt avvikande protein vilket – om det över huvud taget secernerar – torde sakna biologisk aktivitet.

Betydelsen av FSH för normal reproduktion

Medan FSH ansetts vara essentiellt för normal fertilitet (26, 27), tillsammans med testosteron, se ovan, har man från studier av män med inaktiverande mutation av genen för FSH-receptorn ifrågasatt denna uppfattning (18, 28, 29). Erfarenheterna från vår patient, som förefaller ha adekvat testosteronproduktion, stöder emellertid tanken på en essentiell roll för FSH.

Hittills gjorda försök att stimulera spermiogenesen hos vår patient med rekombinant FSH har varit fruktlösa. Detta skiljer denne man från de två kvinnorna med (en annan) FSH-mutation, där infertilitetsbehandlingen var framgångsrik. I fortsatta studier av vår patients familj kommer vi även att ägna oss åt patientens systrar av vilka en av anamnesen att döma också saknar normal reproduktionsfunktion; för en broder finns också viss misstanke om abnormitet.

Användning av FSH-mätning vid infertilitetsutredning

Traditionellt är S-FSH och S-Prolaktin förstahandsanalyser vid utredning av infertilitet. Hög FSH-koncentration talar för primär gonadinsufficiens. Inget avseende fästes vid normala och låga värden, bl a eftersom S-LH har högre sensitivitet och

specificitet för hypofysinsufficiens.

FSH-brist är emellertid nu ett väldefinierat tillstånd. Det är nu dags att tänka om när det gäller värderingen av det diagnostiska värdet av låga koncentrationer av S-FSH.

Slutord

Den initiala utredningen talade för att vår patient lider av selektiv brist på FSH. I avvaktan på genanalysernas resultat tillät vi oss att referera till patientens tillstånd som "Aigeus-syndromet" eftersom han härstammar från Balkan, samma område av världen där Aigeus erhöll guden Poseidons hjälp mot barnlöshet. Dagens gudomliga hjälp utgörs av genetisk diagnostik och rekombinant FSH men har ännu ej givit resultat.

Litteratur

Här följer ett urval av artiklarna. En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från författarna

1. Stockell Hartree A, Renwick AGC. Molecular structures of glycoprotein hormones and functions of their carbohydrate components. *Biochem J* 1992;287:665-79.
14. Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, Adams M, Tone Y, Gambino G, Casagrande S, Tedeschi G, Benedetti A, Chatterjee VKK. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the b-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nature Genetics* 1993;5:83-6.
15. Matthews C, Chatterjee KV. Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone revisited. *N Engl J Med* 1997;337:642.
19. Layman LC, Lee E-J, Peak DB, Namnoum AB, Vu KV, Van Lingen BL, Gary MR, McDonough PG, Reindollar RH, Jameson JL. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone β -subunit gene. *N Engl J Med* 1997;337:607-11.

”Hva er blodglukose, og lar den seg måle?”

LUDVIG N.W. DAAE,

Klinisk kjemisk laboratorium, Diakonhjemmets sykehus, Postboks 23 Vinderen, 0319 Oslo

Overskriften er lånt fra «blodsukkerguruen» Alberti (1). Vi har vel alle en anelse om hva blodglukose er, men usikkerheten rundt måling av den i kroppsvæsker er fortsatt brysomt stor. Dette skyldes en lang rekke faktorer som influerer på blodglukosemålinger, og som kan gjelde for såvel sentrale stormaskiner som for desentralisert småapparatatur. En sammenfatning av komplekset er gjort i Tabell 1.

Reproduserbarheten til de ulike målesystemer er etter hvert blitt god/akseptabel. Forfatteren mente derfor lenge naivt at leverandørene av måleutstyr til blodglukosebestemmelse burde bli enige om en felles kalibrering, for derved å få metodene til å gi resultater på samme nivå. Etter å ha arbeidet med stoffet ble det etter hvert åpenbart at man relativt enkelt kan få systemene til å samsvare på en og samme kalibrator. Men så snart man går over til å måle i pasientprøver, vil individuelle faktorer gjøre at metodene ofte likevel vil gi ulike resultater - disse kan gjerne differere med opptil et par mmol/l i lav- og referanseområdet. Om en enkelt effekt gjør måleresultatet falskt lavt eller høyt avhenger bla.a. av det aktuelle prøvemateriale, metodeprinsippet og av den kalibrering som benyttes. Det eksisterer i dag et kaos rundt hva som er «den sanne glukoseverdi»; full innsikt har vel ingen.

En konklusjon er at man sterkt bør begrense det antall metoder man har i bruk. Videre bør man skaffe seg best mulig oversikt over faktorer som kan påvirke glukoseresultatene med den metode man kan tenke seg å bruke hos den pasientgruppe man skal undersøke, før man lokalt endelig bestemmer prøvemateriale, metode, referanseområder og aksjonsgrenser.

Enkelte influerende faktorer på glukoseanalysen er omtalt mer detaljert i det følgende. De fleste kjenner vel til noen av disse fra hverdagen. Samlet avspeiler de en kompleksitet som nok kan virke deprimerende, men som det ligger mange utfordringer i.

Preanalytiske faktorer, pasienten

Alder

Nyfødtperioden er spesiell med hensyn til blodglukosemåling av flere grunner:

Nivået ligger generelt lavt; gjennomsnittlig på rundt 2/3 av senere verdier. Det kliniske problemet er hypoglykemi, altså ennå lavere konsentrasjoner. Dette rammer noen prosent av normale nyfødte, men premature og dysmature er spesielt utsatt, og skadevirkningen kan i verste fall bli hjerneskade og død. Det finnes ingen generell enighet om hva som er grensen mellom normoglykemi og hypoglykemi hos nyfødte; i litteraturen varierer denne mellom <1 og <4 mmol/l (2)! Som regel er essensielle opplysninger som prøvemateriale og metode sjelden nevnt. Mange steder differensieres det mellom normalt fullbårne barn og pre-/dysmature med hensyn til hypoglykemigrænse og aksjonsgrense. Det er tegn som tyder på nevrologisk «stress» hos nyfødte ved blodglukose $<2,5$ mmol/l, og det er anbefalt at det i alle fall hos premature og dysmature tilstrebes å holde verdier over dette (3).

Høy hematokrit (i enkelte tilfelle opp mot 0,80!), ikterus (som kan bli betydelig), hemolyse med fritt hemoglobin både fysiologisk og pga. skjøre erythrocytter som lett ødelegges ved prøvetakingen og høy konsentrasjon av f. eks. glutathion og urinsyre er faktorer som i nyfødtperioden kan påvirke glukoseanalysen og gi feilaktig svar.

Blodglukosenivået ligger ofte høyere normalt hos eldre i forhold til barn og yngre voksne. Dette er det sjelden tatt hensyn til ved angivelse av referansegrenser, og det skaper erfaringsmessig problemer av og til.

Kroppsstilling

Overgang fra liggende til stående stilling fører, som kjent, til en hemokonsentrasjon av blodlegemene i størrelsesordenen 10%. Dette vil gi et visst negativt utslag ved måling av reell fullblodsglukose p.g.a. ulik fordeling av glukose i erythrocytter og plasma, se senere!

Fødeinntak

Inntak av karbohydrater vil naturligvis temporært høyne blodglukosekonsentrasjonen. Midlertidig vil det også kunne føre til endringer av forholdet mellom glukoseverdiene i kapillært- (= arterielt) og venøst blod, avhengig av konsentrasjonshøyde og tid etter måltidet.

Anstrengelse, stress, alkoholinntak, hormonforstyrrelser

Dette er faktorer som i første rekke kan vanskelig gjøre tolkingen av blodglukosebestemmelser.

Medikamentbruk

Mange medikamenter påvirker karbohydratstoffskiftet, og derved ofte blodglukosenivået. Ved gjennomgang av de oppdaterte listene i boka «Drug Effects in Clinical Chemistry 1966» (4) finnes 115 medikamenter som kan medføre forhøyelse av blodglukosenivået, og 105 som kan senke det. Langt færre medikamenter interfererer analytisk (sannsynligvis fordi de er proteinbundne, eller fordi clearance er høy og blodkonsentrasjonen derfor lav). Samme kilde angir 10 medikamenter som her kan gi falskt forhøyet blodglukosekonsentrasjon.

Psyke

Fordi «normalisering» av blodglukosen hos alle typer diabetikere ser ut til å minske komplikasjonsfrekvensen, og fordi desentralisert glukosemåling på småapparater er relativt enkelt å utføre, har det offentlig i mange land understøttet opplæring av diabetikere og understøttet kjøp av enkle systemer til selvtesting av blodglukose. Selv om tanken er god, har det i senere tid vært reist tvil om den generelle nytten av disse betydelige investeringene. Det har vist seg at det bare er en fraksjon av diabetikerne som virkelig nyttiggjør seg målemulighetene og -resultatene. Ofte gjøres imidlertid målingene «for ordens skyld», eller f. eks. for å tekkes legen. Udiskriminert synes derfor ofte slike målinger å være bortkastet, og burde heller ha vært gjort av helsepersonell i forbindelse med legebesøk (5). Kvaliteten av egenmåling hos diabetikere undersøker vi nå i Norge med offentlig støtte i regi av NOKLUS (Norsk Senter for Kvalitetssikring av Laboratorievirksomhet Utenfor Sykehus), og resultatene ventes å foreligge i løpet av våren 1998.

Preanalytiske faktorer, prøven

Materialet

Fordi glukose er jevnt fordelt i vannfasen i en blodprøve, og erytrocytter inneholder mindre vann enn omgivende plasma, vil glukosemåling i en blodprøve som hemolyseres før måling normalt gi 10-15% lavere resultat enn måling i korresponderende plasma (hematokritavhengig). De fleste små strimmel- og elektrodesystemer til glukosemåling gir seg ut for å måle i fullblod, siden de måler i en bloddråpe som oftest tas fra et «kapillært» stikk. Siden blodet i flertallet systemer ikke hemolyseres, gjøres målingene her i virkeligheten i plasmafasen. Det er gjerne lagt inn «korreksjonsfaktor» på apparatene, slik at de gir ut et svar korrigert for normal hematokrit. Det må være et mål for fremtiden «å kalle en spade for en spade», å få generell enighet om at det er den målte plasmaverdien som angis på slikt utstyr.

Siden det har vist seg at det skjer lite glykolyse de første par timene i prøvetakingsrør uten tilsetning og rør med separasjonsgel (6), har de fleste større laboratorier (i alle fall i Norge) gått over fra fullblodsanalyse til glukosebestemmelse i serum. Dette har store praktiske fordeler, idet det ofte skal bestemmes også andre serumkomponenter i prøvene, og de store analysemaskinene er uegnede til å analysere i fullblod/hemolysat. Dette er ytterligere et argument for at de små apparatene bygges for å gi ut serum/plasmaverdi, slik at det bare blir resultater fra en materialtype å forholde seg til (serum- og plasmaverdi er til praktiske formål like).

På grunn av perifert forbruk finnes det vanligvis en noe lavere glukosekonsentrasjon i veneblod enn i korresponderende kapillærprøve (= arterielt). Denne forskjellen er bla. a. avhengig av insulinaktiviteten; der denne er høy, er forskjellen også størst, og når den mangler blir forskjellen liten. Forskjellen er i alle fall viktig å vite om og kan være utslagsgivende, fordi det i praksis ofte opereres med (altfor) skarpe referanse- og aksjonsgrenser.

Tidligere har glukosemåling i subkutan væske eller ved plassering av måleutstyr subkutan vært forsøkt. Som mulig fordelaktig prøvemateriale er imidlertid intradermal interstitiell væske nå lansert (7). Måleresultatene synes her å følge kapillærglukosen, men ytterligere undersøkelser trengs før teknikken eventuelt kan lanseres for rutinebruk.

Tabell 1. Faktorer som kan influere på måling av blodglukose

Preanalytisk	Pasienten	Alder Kroppsstilling Fødeinntak Anstrengelse Stress Alkoholinntak Medikamentbruk Hormonforstyrrelser Psyke
	Prøven	Materialet Hematokrit Antikoagulasjonsmiddel Glykolyse Preserveringsmiddel
Analytisk	Kalibratoren/ kontrollen	Tørrstoff Vanndig Proteinholdig Frysetørret
	Analyseprinsippet	Reduksjon Farging Enzymatisk Aktivitetsmåling Optisk rotasjon Massespektrometri Isotopfortynning Infrarød spektroskopi

Hematokrit

På grunn av forskjellen i glukosekonsentrasjon i erythrocytter og plasma opereres det gjerne med forskjellige referansegrenser for fullblod (lavest) og plasma/serum. I den vanlige hverdag betyr dette lite. Forskjellen kan imidlertid bli større enn de ordinære 10-15% ved høye hematokritverdier (og mindre ved anemi). Et unormalt høyt antall røde blodlegemer kan imidlertid erfaringsmessig føre til for lavt målte glukoseverdier med en rekke strimmelbaserte systemer, trolig ved rent mekanisk å hindre flyten av plasma (som det egentlig måles i) inn i strimmelen. Unormalt høyt antall erythrocytter har imidlertid også vist seg å gi for lave glukoseverdier ved aktivitetsmåling ved hjelp av elektrode, uten at man sikkert kan si hva årsaken er (8). Den enkleste måten å omgå problematikken på er å måle i plasma/serum; for de enkle måles-

systemes vedkommende vil dette kreve medvirkning fra fabrikantene (som i dag utgir resultatene som teoretiske fullblodsverdier).

Glykolyse, antikoagulering, preserving

Vitale blodlegemer omsetter glukose. I en nytappet, antikoagulert blodprøve kan dette ved romtemperatur i referansenivå dreie seg om et fall i glukoseverdi på opptil 0,5 mmol/l pr. time. Etter egen erfaring er denne glykolysehastigheten temmelig individuell. Glykolysen forsinkes vesentlig når det dannes et vanlig koagel i prøven; derfor kan en til vanlige formål se bort fra denne feilkilden dersom serum skilles fra koagel innen et par timer etter tapping (kfr. bruk av rør uten tilsetning og rør med separasjonsgel (6)). Glykolysen går meget raskt i usentrifugerte «trombinrør», der utvekslingsflaten mellom blodlegemer og omgivel-

sene blir maksimal (egne forsøk). Det er viktig å vite om dette, men som regel spiller vel dette liten praktisk rolle, idet man bruker rør med trombintilsetning der det haster med å få sentrifugert prøven (sentrifugering vil bremse glykolysehastigheten). Skal glukose måles etter lengre tid (timer) i antikoagulert blod, må glykolysehemmer tilsettes. Mest brukt er natriumfluorid. Det har imidlertid i tallrike arbeider (9) vært vist at fluorid er en dårlig glykolysehemmer de første par timene etter tapping. Det tar tid før full effekt, og i slike prøver blir analysesvaret alltid noe for lavt. Fluoridtilsetning har vært brukt «i alle år» ved innsending av prøver; at dette tilsynelatende har fungert brukbart kommer vel av at man «har vendt seg til» de noe lavere glukoseverdiene man da har fått. En rekke andre tilsetninger har vært foreslått (f. eks. mannose (10)), uten at den ideelle glykolysehemmer hittil er funnet. En ulempe ved fluorid og andre enzymhemmere er at disse stoffene kan forstyrre hjelpeenzymene brukt i selve glukoseanalysen. Av egen erfaring vet vi at graden av slik hemning kan variere f. eks. fra det ene produksjonsnummeret til det andre for en og samme type blodglukosestrimmel.

Analytiske faktorer, kalibratorer/kontroller

Matrixeffekt, holdbarhet

Tidligere var det vanlig å lage «standardene», kalibratorene selv ved å løse innveid glukose i vann-dig benzosyreløsning. Adherert vann og krystallvann måtte da fjernes først ved hjelp av oppvarmings- og tørkeprosedyrer. Glukose har man imidlertid lenge kunnet få kjøpt som sertifisert, rent tørrstoff f. eks. fra National Institute of Standards i Technology (USA). Siden biologiske væsker har mange interferenter, bla.a. en helt annen «matrix» enn vanndige løsninger, har man lenge søkt å korrigere for dette i kalibratorer og kontroller ved å inkludere proteiner. Et stort problem, både i dypfrosne og i frysetørrete produkter, har vært og er til dels fortsatt, et fallende glukosenivå med tiden. Forklaringen er sannsynligvis ikke-enzymatisk glykosylering: Så lenge det finnes rester av vann, «vannkjerner» (11), i produktene, har glukose over tid (også i dyp kulde) kunnet bli irreversibelt, kovalent bundet til proteiner i produktet. Ved glukoseanalysen tapes så denne fraksjonen ved i målingen.

Analytiske faktorer, metodeprinsippet

Antikverte metoder

De tidligste metoder ble basert på glukosens (dekstrosens) høyredreieende evne i polarisert lys. Så kom metoder som var basert på måling av glukosens reduserende evne ved oppvarming i alkalisk miljø. Liten spesifisitet og kompliserte arbeidsprosedyrer kjennetegnet metodene. Enkelte steder kan de høye referanseverdier fra denne perioden fortsatt være i bruk.

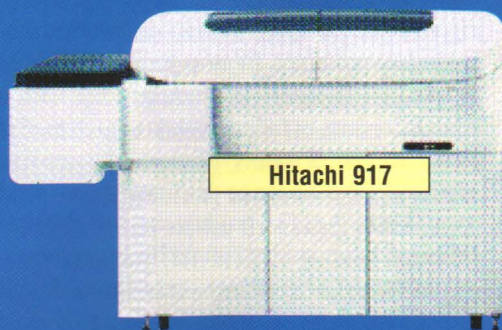
Metoder basert på kobling mellom aldosesukker og fargestoff i surt miljø var de anbefalte på midten av 1970-tallet (12), spesielt ga orto-toluidinmetoden (Hultman/Hyvärinen/Nikkilä) resultater i samme størrelsesorden som det dagens metoder gir. Tross praktisk brukbar spesifisitet gikk metodene ut pga. tungvint koketrinn og vond lukt (iseddik).

Aktuelle metoder

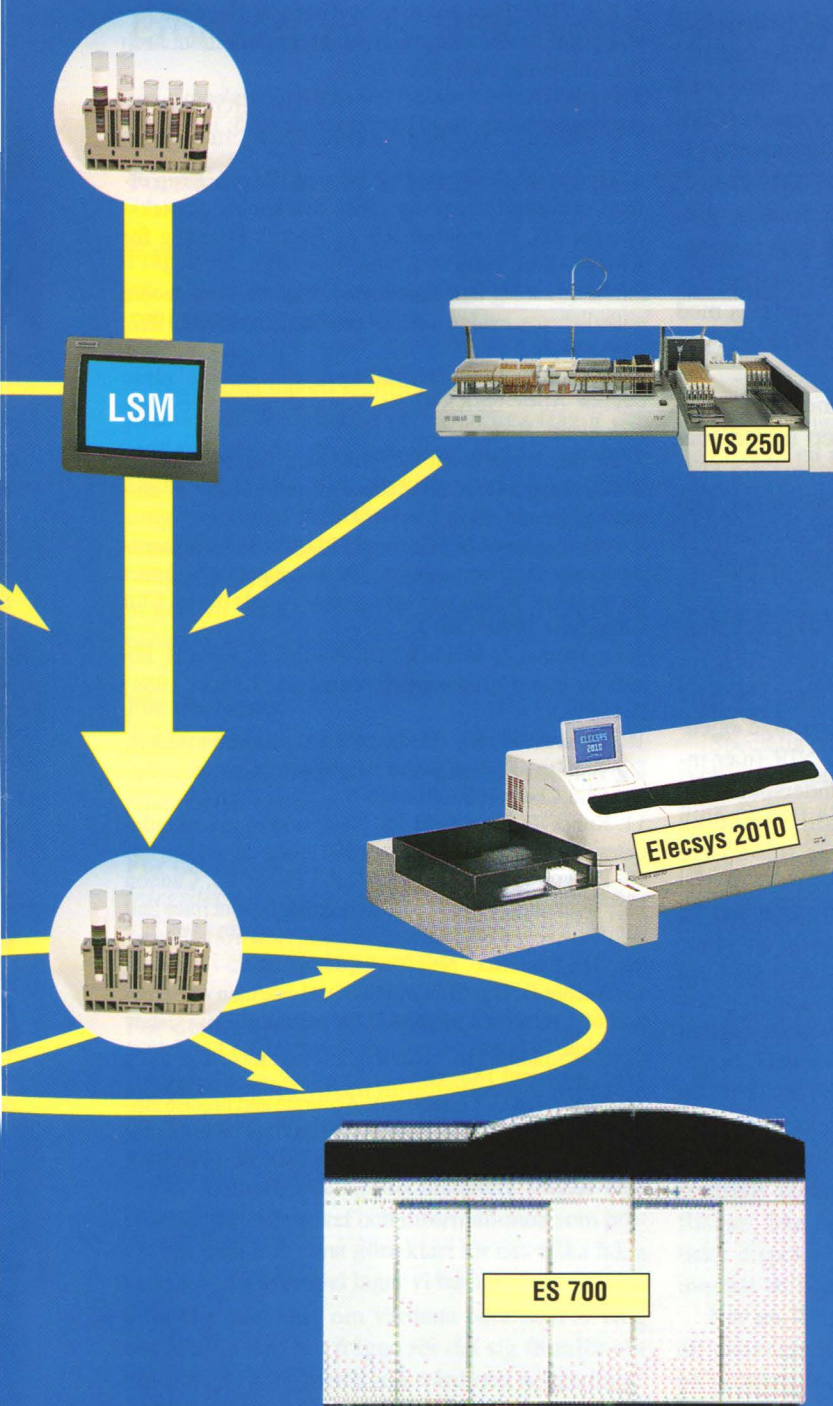
Enzymatiske metoder er i dag nær enerådende til rutinemessig blodglukosemåling. Glukoseoksydase-reaksjonen (/peroksydase) var i alminnelig bruk fra tidlig i 1960-årene, også på strimler («Dextrostix»). Hexokinasereaksjonen har vært amerikansk referansemetode siden 1980-tallet. Glukosedehydrogenasemetoder har også vært mye i bruk siste 15 år på større analysemaskiner, men finnes også nå til desentralisert bruk («HemoCue»).

Selv om enzymene i disse metodene er meget spesifikke for glukose, kan interferens oppstå på indikatoretrinnene. Det har vært arbeidet mye med å gjøre systemene robuste mot slike forstyrrelser, ved preanalytisk felning (proteiner + kopresipitasjon av andre interferenter), seleksjon av motstandsdyktige indikatorer osv. Metodene er derfor i dag jevnt over meget gode og allment utbredt. Til rutinebruk stemmer resultatene fra måling med de ulike enzymatiske-baserte metoder på stormaskiner rimelig godt overens. Mindre nivåforskjeller, som kan ha betydning i systematiske utredninger, eksisterer imidlertid fortsatt. Glukosedehydrogenasemetoder tenderer til å gi litt lavere verdier enn de andre enzymbaserte; dette ble funnet selv med felles kalibratorer under vårt forsøk med å etablere en nordisk referansemetode for glukosebestemmelse (13). Fenomenet går også igjen ved eksterne kvalitetsvurderinger, uten at forfatteren har sett noen rimelig forklaring på det.

Järnbindande kapacitet, omättad
Kalium
Karbamazepin
Klorid
Kokain
Kolesterol
Kolesterol, HDL-fraktion
Kolesterol, LDL-fraktion
Kolinesteras
Komplement, C3
Komplement, C4
Kreatinin
Laktat
LD
LD1, isoenzym
Lipas
LSD
Magnesium
Metadon
 α 1-Mikroglobulin
 β 2-Mikroglobulin
Myoglobin
Natrium
Opiater
Orosomukoid
Propoxifen
Protein C akt.
Protein, tot.
Reumatoidfaktor
Salicylat
anti-Streptolysin O
Teofyllin
Tobramycin
Transferrin
Transferrin, kolhydratbrist
Transtyretin
Triglycerid
Urat
Urea
Valproat
Vitamin B12



för det stora laboratoriet



AFP
 CA 125
 CA 15-3
 CA 19-9
 CA 72-4
 CEA
 CK-MB massa
 Cyfra 21-1
 Digoxin
 Ferritin
 Fibrinmonomer
 Folat
 FSH
 HbA1c
 HCG
 anti-HAV
 anti-HAV IgM
 anti-HBc
 anti-HBc IgM
 HBe
 anti-HBe
 HBsAg
 anti-HBs
 anti-HCV
 anti-HIV
 HIV p24 Ag
 IgE, tot.
 Insulin
 Kortisol
 LH
 Myoglobin
 Osteocalcin
 Prolaktin
 Progesteron
 PSA
 PSA, fritt
 Testosteron
 Troponin T
 T3
 T3, fritt
 T4
 T4, fritt
 TSH
 anti-TSH receptor
 Tyreoglobulin
 anti-Tyreoglobulin
 anti-Tyreoideaper-
 oxidas
 Vitamin B12
 Östradiol

• Elecsys • ES • Elecsys • ES • Elecsys • ES • Elecsys • ES • Elecsys • ES • Elecsys • ES • Elecsys • ES •

BOEHRINGER
MANNHEIM
SCANDINAVIA

Box 147
 161 26 Bromma
 Tel. 08-404 88 00
 Fax 08-98 44 42



Ved direkte måling med enzym-elektroder omsettes glukose proporsjonalt med aktiviteten (molariteten) av glukose i prøven (8). Denne aktiviteten er den samme i plasma og blodlegemer (fullblod), og er således uavhengig av hematokriten. Resultatene vil derfor ofte ikke stemme med konvensjonell måling, men skulle være et bedre uttrykk for glukosens fysiologi. Via omregning gis svaret ut i konsentrasjon; omregningsfaktorene er forskjellige for plasma og fullblod. Enkelte glukoseelektroder er sensitive overfor oksygentensjonen i prøven, og gir således ulike verdier for kapillært(arterielt) og venøst blod, vanligvis med høyeste verdier i venep prøven. Av og til er det også her lagt inn justerende faktorer.

Massespektrometri kombinert med isotopfortynning har i flere sammenheng vært lansert som primær referansemåling for glukosemåling (13-14), og vil vel bli allment akseptert som det. Det skal her bare nevnes at også ved slik metodikk er man bla.a. avhengige av innveininger og pipetteringer.

Siden diabetes mellitus er en utbredt sykdom, og man i dag er henvist til invasive prosedyrer for blodglukosemåling, har en rekke firmaer i lang tid arbeidet intenst for å kunne lansere ublodige «gjenomlysningsmetoder» ved hjelp av NIR (nær infrarød spektroskopi). Forfatteren undersøkte selv for flere år siden nyfødte med slik metodikk («Futrex»), uten at resultatene kunne sies å være fullgode. Dette avspeiler at prinsippet er vanskelig å utforme til praksis. Det ligger imidlertid så mye krav og så mye penger i etablering av brukbare, ublodige metoder til glukosebestemmelse at disse sikkert vil komme om ikke altfor lenge.

Litteratur

1. Burrin JM, Alberti KGMM. What is blood glucose: can it be measured? *Diabetic Med* 1990; 7: 199-206.
2. Koh THH, Eyre JA, Aynsley-Green A. Neonatal hypoglycemia - the controversy regarding definition. *Arch Dis Childhood* 1988; 63: 1386-8.
3. Pryds OA, Petersen S. Neonatal hypoglykæmi - nye grænser for behandling? *Ugeskr Læger* 1995; 157: 4563-7.
4. Tryding N, Tufvesson C, Sonntag O, red. Drug effects in clinical chemistry 1996. Stockholm: Apoteksbolaget AB, Pharmasoft AB og Svensk Förening för Klinisk Kemi, 1996.
5. Gallichan M. Self monitoring of glucose by people with diabetes: evidence based practice. *Brit Med J* 1997; 314: 964-7.
6. Daae LNW, Lund PK. Måling av glukose. Glukolyse i gelør. Abstr. NSKKKF 31. Etterutdanningskurs i klinisk kjemi, Bodø 3.-4. juni 1993.
7. Service FJ, O'Brien PC, Wise SD, Ness S, LeBlanc SM. Dermal interstitial glucose as an indicator of ambient glycemia. *Diab Care* 1997; 20: 1426-9.
8. Fogh-Andersen N, Wimberley PD, Thode J, Siggaard-Andersen O. Direct reading glucose electrodes detect the molality of glucose in plasma and whole blood. *Clin Chim Acta* 1990; 189: 33-38.
9. De Pasqua A, Mattock MB, Phillips R, Keen H. Errors in blood glucose determination. *Lancet* 1984; II:1165.
10. Chan AYW, Ho CS, Chan TYK, Swaminathan R. D-mannose as preservative of glucose in blood samples. *Clin Chem* 1992; 38: 411-3.
11. Kuntz ID, Brassfield TS. Hydration of macromolecules. *Arch Biochem Biophys* 1971;142: 660-4.
12. Pileggi VJ, Szustkiewicz C.P. I Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW. *Clinical chemistry- principles and technics* second edition. Hagerstown, New York, Evans-ton, San Francisco, New York 1974 p.1284.
13. Bucher D, Daae LNW, Falk O, Hyvärinen A. Selection of a reference method II for serum-glucose determination - a Nordkem project. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46 Suppl 185: 188.
14. Hannestad U, Lundblad A. Accurate and precise isotope dilution mass spectrometry method for determining glucose in whole blood. *Clin Chem* 1997; 43: 794-800.

Är provet och den information det bär på laboratoriets, läkarens eller patientens?

BO LINDBERG,
chefläkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Föredrag hållet vid SFKK:s vårmöte den 22 april 1997*

Frågan om vem som äger provet är mera laddad när det gäller forskning än när det gäller sjukvård och därför kanske det jag kommer att säga mest berör forskning.

Samhället har ett legitimt krav på att forskning bedrivs, att den inriktas på väsentliga frågor och att den håller hög kvalitet. Samtidigt får ingen utsättas för fysisk eller psykisk skada eller kränkning i samband med forskning. De här olika kraven kommer ibland i konflikt med varandra.

Det finns några grundläggande principer(1) att ta hänsyn till när vi ska diskutera vem som äger provet och dess information:

För det första

Autonomiprincipen. Var och en som berörs av konsekvenserna av ett beslut bör själv få vara med och påverka det beslutet.

För det andra

Integritetsprincipen. Forskare bör respektera åsikter, önskningar och värderingar hos den som engageras i ett forskningsprojekt.

För det tredje

Principen om rätt till privatliv. Människor har rätt att själva avgöra vilken information om dem som får meddelas till vem, och för vilket syfte informationen får utnyttjas.

När vi mera i detalj ska diskutera frågan vem som har rätt till provet och informationen som provet bär på bör vi först göra klart för oss vilka fakta i form av till exempel lagar vi har att röra oss med. Ofta blir man enig om värdena bara man är enig om fakta. I den här frågan rör det sig framför allt om *samtycke* till medicinsk vård och behandling.

Vad säger då lagen? Juristen Elisabeth

Rynning har behandlat de här frågorna i sin avhandling(2).

I 2§ åliggandelagen står det att vården ska utformas i samråd med patienten och att patienten ska visas omtanke och respekt. Det betyder att ingen ska påtvingas behandling mot sin vilja. Vården ska bygga på respekt för patientens självbestämmande och integritet. Om man är tveksam hur man ska tolka lagarna kan man komma ihåg att andemeningen med lagstiftningen är att förbättra den enskilda patientens ställning. Patienten behöver informationen inte så mycket för att fatta medicinska beslut som för att kunna fatta ett personligt beslut om vilka åtgärder och risker hon är villig att underkasta sig.

Speciella krav på information och skriftligt samtycke ställs ibland till exempel i lagen om användning av viss genteknik vid allmänna hälsoundersökningar. Det beror på att patienten ju kan få reda på sådant om sin genetiska uppsättning och därmed sin framtid som hon inte bett om. Ett svårt etiskt problem är att hon också får informationer om sina släktingars genetiska uppsättning, något som varken patient eller släktingar bett om. Ett fall nyligen rörde en 29-årig kvinna som dött i bröstcancer. Hennes mamma hade dött i bröstcancer vid 40 års ålder. Hon hade två systrar, den ena var död i bröstcancer och den enda som finns kvar är en 18-årig syster. Den efterlevande mannen frågade hustruns läkare varför ingen tog ansvar för den flickan. Ska hon få en information om sin genetiska disposition som hon inte bett om och som innebär att hon bör ta bort bröstet i unga år?

När en läkare ordinerar prover förutsätter det att patienten har samtyckt och frivilligt går med på provtagningen. Kravet på samtycke gäller då inte bara provtagningen som sådan utan också be-

*Artikeln publicerad efter medgivande från Läkartidningen.

arbetningen av provet. Ett prov får inte användas för andra analyser än de som överenskommits med patienten. Den som lämnat ett blodprov för att få sitt blodvärde fastställt ska inte behöva riskera att bli föremål för HIV-test eller en genetisk diagnostik. HSAN har uttalat kritik när patienter inte tydligt informerats om syftet med en viss provtagning. I ett fall analyserades ett urinprov för hasch utan att patienten visste om det.

Däremot tror jag inte att man alltid måste specificera i detalj vad man ska göra med ett prov om man talar om det övergripande syftet. Om man till exempel ska utreda orsaken till gulsot är man berättigad att ta alla de prover som är relevanta utan att räkna upp alla, ASAT, ALAT och så vidare, det skulle ju i vardagsarbetet bli ganska ohanterligt. Det borde räcka med att till exempel säga att man tar leverprover. Frågar patienten vad som omfattas i ordet "leverprover" måste man naturligtvis svara sanningsenligt. Däremot måste man nog informera om man tar prover där svaret har en speciell eller mycket allvarlig betydelse, till exempel HIV-test.

Ett speciellt problem uppkommer i akuta situationer när man inte hinner informera eller begära samtycke. Läkaren måste i första hand se till hur bråttom det är och hur allvarligt tillståndet är. I sådana situationer tror jag alla utgår från att läkaren handlar först och frågar sen; vi utgår från en förmodan att patienten skulle ha gått med på det om hon hade haft tid och möjlighet att ta ställning och att läkarens handlande är i patientens bästa intresse. "Presumed consent" som det heter är en väletablerad medicinsk-etisk praxis.

Forskningsprover

Särskilt viktigt är det att patienten informeras om att det är fullt frivilligt att vara med i klinisk forskning, och att hon har rätt att dra sig ur när som helst utan att riskera att bli utan vård. Patienten behöver inte heller ange orsakerna till att hon drar sig ur.

När det gäller prov för forskning tror jag inte att man generellt behöver ge patienten besked om svaret. Informationsplikten gäller det som har betydelse för hälsotillståndet. I samband med att läkaren ber patienten vara med i ett forskningsprojekt kan det vara lämpligt att också tala om vilka ytterligare informationer om hennes hälsotillstånd man kan få. Då måste läkaren också tala om så-

dant för patienten. Ett viktigt skäl för en sådan ståndpunkt är att forskaren bör se patienten som en samarbetspartner och att de två parterna tillsammans bidrar till att ta fram kunskap som i bästa fall kommer mänskligheten till godo.

Ett speciellt problem utgör s k bifynd, det vill säga information om patientens hälsotillstånd som har framkommit vid undersökningen utan att uppgifterna särskilt har eftersökts. Frågan om information om bifynd har diskuterats av utredningen om det ofödda barnet(3). Utredningen säger att läkaren spontant bara bör lämna ut uppgifter om sådant som kan påverka barnets hälsotillstånd och att andra uppgifter, som till exempel om kön bara bör lämnas ut om kvinnan särskilt begär det. Bakgrunden är rädsla för att kvinnan ska begära abort om barnet har "fel" kön. Det är tveksamt om lagstiftningen ger utrymme för en sådan tolkning. Det finns många, både läkare och lekmän, som tycker att det är ett uttryck för en paternalistisk syn på kvinnan.

Som jag sagt måste man ha patientens tillstånd att ta ett prov och analysera det. Ibland händer det att man i efterhand, till och med efter många år kommer på att man vill göra någon annan analys på det gamla provet. Rättsläget i den frågan är för närvarande oklart i Sverige. Europarådet(4) antog 1996 en konvention om mänskliga rättigheter och biomedicinskt material. Sverige har inte ratificerat den konventionen, men kommer förmodligen att göra det. Konventionen säger att ett prov inte får användas för annat ändamål än för vilket det togs.

Kravet på information och samtycke är inte absolut i sådana här fall. Det kan inte vara rimligt att ta kontakt med patienten och be om ett nytt medgivande om det är ett bagatellartat prov. Det kan ju vara svårt att veta om man efter alla år river upp gamla sår och skadar patienten. Däremot måste det ställas strängare krav på samtycke när det gäller prov som har en större värdeladdning för patienten. Genetiska tester och HIV-tester är exempel på prover med stor emotionell laddning. De sparade klossar med inbäddat material som finns på våra patologavdelningar bär på enorma mängder av information om en stor del av befolkningen, både om patienterna själva och deras släkt. De får inte utnyttjas för andra ändamål än de ursprungliga utan medgivande från patienten. Under alla omständigheter bör man alltid göra en ny ansökan

till etiska kommittén.

Även analyser av sk aidentifierat material blir mer och mer problematiska genom framstegen inom gentekniken. Det är ju nu möjligt att identifiera en individ på enstaka celler. Aidentifierade genetiska undersökningar är därför inte lika enkla att hantera som när man analyserar och publicerar aidentifierade data från journaler. För övrigt kunde jag för några år sedan utan svårighet identifiera en gammal skolkamrat jag inte sett på 40 år i en så kallad aidentifierad fallbeskrivning i Läkartidningen.

Släktundersökningar har ofta stort intresse för människor. I ett fall var det en anhörig som i en pedigree i artikel i Science såg avvek från övriga familjemedlemmar. Det visade sig bero på att han inte hade den far som han trott. Svåra att acceptera ur etisk synpunkt är genetisk testning för sjukdomar, som kan bryta ut långt senare i livet och där det inte finns någon bot. Sådan forskning måste omgärdas med mycket starka begränsningar för att inte kollidera med individens rätt.

Publicering

Rättsläget för *publicering* av forskningsresultat är oklart men självklart måste man ha patientens tillstånd att publicera resultaten av analysen om det på minsta sätt går att identifiera patienten. De två exempel jag gav nyss visar hur känsligt det är.

Har patientens läkare rätt att publicera analysresultat utan medgivande av laboratorieläkaren? Förutsett att *patienten* ger sitt samtycke finns det inga juridiska hinder för detta. Laboratorieläkaren kan inte hävda rätt till provet. Jag vet att laboratorieläkare tycker att klinikern ska be om tillstånd att få utnyttja rutinprover för publicering, men det är mera en kollegialt fråga än en juridisk. Det har också med vetenskapsetik att göra. Om man anger att provet är analyserat i vardagsrutinen så kan jag inte se några andra hinder. Den etiska bedömningen måste ju vara om patientens integritet kränks eller hon lider annan skada.

Kan laboratorieläkaren då publicera provsvaret utan medgivande av klinikern? I praktiken är det väl svårt för laboratorieläkaren att få medgivande från patienten utan att gå via remitterande läkare. Man kan naturligtvis tänka sig att laboratorieläkaren kan få namn och uppgifter om sjukdomen från remissen och sedan söka tillstånd från etisk

kommitté att få kontakta patienten och begära hennes medgivande. Laboratorieläkaren och den etiska kommittén måste då pröva om en sådan kontakt kan kränka patientens integritet, men jag tror inte att det finns några rättsliga hinder. Det är nog ändå bäst att vara öppen och också ta kontakt med patientens läkare.

Juridik contra etik

Hittills har jag mest talat om juridiska regler. Men juridiska regler är inte allt, utan etiken har stor betydelse. *Etik* är den uppsättning värderingar som styr handlandet i samhället och att vi kritiskt granskar våra värderingar om rätt och fel. Med *moral* menas vad vi faktiskt gör.

Det finns en konflikt mellan juridiska normer och etiska. Juridiken utgår från lagar och prejudikat, i det här fallet till exempel från åliggandelagen, HSN eller JO. Juridiska beslut kan inte ta bort det etiska ansvaret från den enskilde läkaren. Etiska beslutssystem fungerar annorlunda än juridiska, var och en måste ta ansvar för vad han eller hon gör. Varje människa måste ha en inre varningsklocka som ska ringa.

Etiska argument kan också användas för att ändra lagarna. All vår verksamhet inom sjukvård och forskning förutsätter en känsla för vad som är rätt och fel hos den som har med andra människor att göra. Tyvärr räcker inte det alltid med inre etiska varningsklockor; därför behövs också lagar; det blev tydligt vid Nürnbergrättegången.

När det gäller etik finns det inga experter. Uppsalafilosofen Axel Hägerström har sagt att "Man kan undervisa *om* etik, men inte *i* etik." Det är viktigt att skilja på juridik och etik. Det finns annars risk för att vi får *etiska* domstolar med *juridiska* normer och sanktionsmöjligheter. Var och en måste ha ett inre etiskt rum och man måste själv ta ansvar för vad man gör. Etiska normer har bara en *inre* sanktion och det finns ingen domstol som kan avgöra etiska tvister. Varje forskare måste själv kunna redogöra för vad han eller hon gör, vad som är rätt eller fel och inte hänvisa till högre instans.

Forskarna på Huddinge som ville transplantera celler till levande foster måste själva kunna redogöra för de etiska problemen och inte bara hänvisa till att den etiska kommittén hade sagt ja.

Att så många människor vräjt sig för experimenten i Huddinge tror jag bottnar i uppfattningen

att livet inte är något vi kan äga och förfoga över. I den kristna tron finns uppfattningen att livet är en gåva som vi inte gjort oss förtjänta av. Livet har vi fått för intet att förvalta och bruka så gott det går till det gemensamma bästa. Sådana uppfattningar finns i många livsåskådningar. Lucretius som levde under århundradet före Kristi födelse skriver så här:

*Intet af det, som är till, blifver sänkt i förintelsens afgrund.
Stoffet blir brukadt på nytt att ge form åt de kommande
släkten,
hvilka i tur, när de lefvat sitt lif, skola följa dig efter.
Dessa ej mindre än du få sin gärd åt förgångelsen skatta.
Så i evinnerlig följd skall ur ett det sig alstra ett annat.
Ingen får lifvet med äganderätt, men man får det till brukning.
(Ur "Om världsalltet" i översättning
av A. Jakobsson 1903)*

Det är inte självklart att känslan av rätt eller fel är fulländat utvecklad hos alla människor. Därför måste det inre etiska rummet fyllas genom en pågående etisk debatt. Därför är det berömvärt att kliniska kemister tar upp en sådan här fråga på ett föreningsmöte.

Inga etiska patentröslningar

Det är sällan vi hittar en etisk lösning som är entydigt rätt - men det finns bättre och sämre sätt att hantera etiska dilemman p(1; 5). För att etiska problem i samband med forskning ska kunna lösas på ett tillfredsställande sätt krävs bland annat

1. att berörda forskare är medvetna om de etiska problemens existens
2. att de har intellektuella redskap med vars hjälp problemen kan bearbetas
3. att bakomliggande normer och värderingar görs tydliga, och
4. att försök görs att argumentera för dessa normer och värderingar.

Jag ska ta upp några etiska problem till diskussion.

Man kan lyfta fram ett dygdetiskt perspektiv genom att fokusera på öppenhet. All forskning förutsätter öppenhet och insyn. Varje forskare är beroende av andras resultat och det man själv gör måste kunna ifrågasättas och bli föremål för kritisk prövning. Tillämpat på frågan om vem som äger provet innebär det att ingen kan smyga med resultaten, utan man måste kunna redogöra för hur

man fått tag i dem.

Man måste också följa de normer samhället ställt upp i fråga om krav på informerat samtycke. Sanningsenlighet, öppenhet och anständighet är traditionella aristoteliska karaktärsdrag som förtjänar att framhållas som forskningens egna dygder. Öppenhet är också viktigt av det skälet att de flesta människor är beredda att hjälpa till att föra kunskapen framåt bara de får en vettig information om syftet med forskningen.

När det gäller samtycke så måste man noggrant pröva i sitt inre etiska rum om samtycket har tillkommit utan påtryckningar eller med hjälp av ekonomiska lockbeten. Vid mötet mellan läkaren och patienten kan aldrig någon utomstående riktigt avgöra vad som utspelas. Det vilar därför ett stort ansvar på den som talar med patienten.

Läkare har en utpräglad utilitaristisk syn och tycker att nyttan med vad vi gör är det viktigaste. Som forskare måste man väga värdet av ny kunskap mot nyttan. Är min forskning till för min egen meritering eller har den ett stort värde för patienten och för mänskligheten? Nyttan av ny kunskap måste också vägas mot respekten för patientens integritet. Frånsett att det är svårt att definiera integritet finns det också andra synsätt: många anser att respekten för människans värdighet går utöver det som är nyttigt. Men rigida etiska regler kan också medföra allvarligt förfång för många människor.

Frivillighet och samtycke är hörnstenar i forskning på försökspersoner. Men ska kravet på information och samtycke sträcka sig hur långt som helst? Man kan säga att för alla människor är det moraliskt lovvärt att bidra till mänsklighetens gemensamma bästa till exempel genom att donera organ eller lämna bidrag i form av prover för att främja vetenskapens framsteg. Samtidigt har emellertid varje människa rätt till en egen integritet, ingen finns till som en reservdel för någon annan. Man kan tänka sig en situation där ett prov från en patient skulle kunna vara av mycket stor betydelse för att finna bot för andra patienter i framtiden. Den patientens blod skulle kunna rädda otaliga andra människor från lidande och död. I hur stor utsträckning är det då berättigat att göra våld på den enskilda patientens rätt att bli informerad och rätt till respekt för sin integritet så att inget görs utan samtycke? Kan summan av nyttan för andra

människor bli så stor att den tar över alla andra hänsyn?

Inom samhällslivet är det sådana principer som ligger bakom jämlikhetspolitikens idéer. Ingrepp mot en grupp kan rättfärdigas om de leder till större jämlikhet och till utjämning av orättvisor. En sådan utpräglat utilitaristisk nyttosyn strider nog mot de flesta människors grundläggande etiska intuition när det gäller medverkan i forskningsprojekt.

Som jag hoppas framgått av vad jag sagt så finns det vissa klara juridiska regler men när det gäller etiska frågor finns det inga färdiga lösningar, etisk dogmatism är farligt, vi vet inte vad som är den bästa lösningen. De etiska kommittéerna kan inte bestämma vad som är rätt eller fel, men de etiska kommittéerna måste ändå med våra nuvarande regler säga om man får eller inte får göra en viss sak med en patient. Varje läkare och forskare måste också lyssna noga till vad den inre etiska varningsklockan säger.

Referenser:

1. Hermerén G. Kunskapens pris. Forskningsetiska problem och principer i humaniora och samhällsvetenskap. Humanistiska-samhällsvetenskapliga forskningsrådet, 1986.
2. Rynning E. Samtycke till medicinsk behandling och vård. En rättsvetenskaplig studie. Iustusförlag AB, Uppsala 1994.
3. Statens Offentliga Utredningar. SOU 1989:51 "Det ofödda barnet" sid 101-103.
4. Council of Europe. Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine, Strasbourg 19 November 1996.
5. Hansson MG. "Livet" kommer vi aldrig åt. Forskningsrådsnämnden. Gentekniken och juridiken. Aktuell debatt om patentfrågor inom gentekniken. 1992 sid 40-50;

Stofmisbrugsanalyser på arbejdspladser

Retningslinier for påvisning af misbrugsstoffer i urin på arbejdspladser i EU.

K. WORM, H. OLESEN OG M. ROHDE.

Den kraftige stigning i anvendelsen af misbrugsstoffer forårsager stigende problemer for samfundet. Den hyppigst anvendte måde at påvise indtagelse af illegale stoffer på er analyse af urin, hvor resultaterne kan oplyse, om vedkommende har indtaget stoffer inden for en vis tid før opsamling af prøven.

Fra oprindelig at have været undersøgelser, hvor resultaterne blev anvendt i behandlingen af misbrugere, har undersøgelserne bredt sig til andre dele af samfundet blandt andet arbejdspladssikkerhed, retskemiske undersøgelser, fængsler, forsikringsager, trafikikkerhed og anti-doping programmer inden for sporten.

De europæiske lande har forskellig holdning til misbrugsproblematikken og hermed også til de metoder, der anvendes til sikring af kvaliteten af resultaterne. Eksterne kvalitetssikringsprogrammer eksisterer i visse europæiske lande. Imidlertid kan kravene til laboratoriernes analysemetodik til misbrugsundersøgelser variere betydeligt, endog inden for landegrænserne. Denne situation sammenholdt med variation i den nationale politik, sædvaner og lov-systemer komplicerer forsøg på at gennemføre ønsket fra den Europæiske Union om at etablere et enkelt indre marked med tilhørende fri bevægelse af arbejdskraft ved årtusindeskiftet.

Der er derfor siden 1989 gjort forskellige tiltag af EU startende med en registrering af kvaliteten af disse undersøgelser i unionen.

Dette arbejde har resulteret i udarbejdelsen af et dokument af 'The Toxicology Experts Working Group', bestående af en repræsentant fra hvert medlemsland og repræsentanter fra forskellige organisationer.¹ Dokumentet indeholder rekommandationer til fremme af ensartede analytiske kriterier og procedurer for misbrugsanalyser udført inden for EU.

Dokumentet fokuserer specielt på teknikker til

påvisning af misbrugsstoffer på arbejdspladser ved hjælp af urinprøver. Andre relaterede områder såsom retskemiske undersøgelser, klinisk toksikologi eller undersøgelser vedrørende forsikringssager kan også have udbytte af disse anbefalinger. Specielle anbefalinger for disse områder bør dog udarbejdes separat.

Rekommandationer vedrørende stofmisbrugsanalyser på arbejdspladsen.

Udarbejdet af 'The European Toxicology Experts Working Group'

De retningslinier, der er skitserede i de følgende 5 sektioner dækker de hovedpunkter, der er relevante for et laboratorium, der beskæftiger sig med misbrugsanalyser. Imidlertid er der andre områder, der ikke er inkluderet i disse retningslinier, som f.eks. rapportering og implementering af rehabiliteringsprogrammer for de personer, hvor der har været påvist et eller flere misbrugsstoffer; områder der er lige så vigtige for et vellykket program for undersøgelse for misbrug af illegale stoffer.

1. PRØVEBEHANDLING OG "CHAIN OF CUSTODY"

1. Prøvetagningsprocedurerne skal garantere anonymitet for donor medmindre proceduren kræver opsamling i vidners nærvær.

2. Brugen af opdelt prøve (A og B) anbefales med B-prøven gemt til kontrol-analyse².

3. Laboratoriet, der udfører analyserne, bør kunne foretage en fuld analyse, dvs screening, identifikation, kvantificering, og om nødvendigt kontrol-analyse (B-prøven). Det er imidlertid acceptabelt, at den samlede undersøgelse af screening og konfirmering foretages ved et koordineret samarbejde mellem to laboratorier, forudsat at overførsel af prøver mellem laboratorierne sker

under streng hensyntagen til chain of custody.

4. Alle procedurer, der udføres under opsamling, transport, analyse, tolkning af resultater, opbevaring og eventuel kassering af prøve skal være klart dokumenterede og skal sikre:

- (a) Ægthed af identitet af den person, hvis prøve skal undersøges.
- (b) Egned mærkning af prøver og resultater.
- (c) Ægthed og uskadthed af prøven.
- (d) Korrekt chain of custody.
- (e) Diskretion.
- (f) Validiteten af de opnåede resultater.

5. Chain of custody procedurer skal være godkendte.

6. Prøver, der ikke overholder de korrekte opsamlings-, transport- og opbevaringsprocedurer bør afvises.

Nb. Hvis en prøve er delt i flere portioner, gælder de ovenfor nævnte rekommandationer for hver portion.

2. CUT-OFF VÆRDIER³.

1. Ved rapporteringen af resultater skal cut-off værdier opgives.

2. Følgende cut-off værdier anbefales for *misbrugsanalyser på arbejdspladser* (en regelmæssig opdatering af disse forslag, enten for de stoffer, der er inkluderet i Tabel 1 eller for mere specifikke applikationer, bør udføres).

Forkortelser: MDMA= 3,4-metylendioxymetamfetamin; MDA= 3,4-metylendioxyamfetamin; MDEA= metylendioxyetylmetamfetamin; 11-nor-9-COOH-D⁹-THC= 11-nor-D⁹-tetrahydrocannabinol-9-karboxylsyre.

Yderligere forklaringer til Tabel 1:

a De for tiden tilgængelige immunologiske analysemetoder (IA) har vist væsentlig forskelligheder med hensyn til deres specificitet. Der bør udvises stor omhyggelighed ved valg og korrekt brug af IA kits.

b Cut-off værdierne for screening tests omfatter almindeligvis mere end et stof, der antages at være til stede i den undersøgte urin. Jo større specificiteten af screeningsproceduren er, jo større er sandsynligheden for at den aktuelle screening cut-off værdi nærmer sig koncentrationen af et enkelt markør stof.

c Evalueringen af de resultater der er opnået, når der screenes for opiater med høj specificitet IA-kits for frit morfin ved koncentrationer lige under cut-off værdien vil øges ved en yderligere screening efter at have udført en hydrolyse af prøven.

d Påvisning af visse stoffer kan være nyttig for tolkning af resultaterne (f.eks 6-monoacetylmorfin og kodein for opiater; ekgoninmetylester for kokain)

e Ikke konjugeret + konjugeret = total morfin (denne koncentration opnås kun efter hydrolyse af prøven)

f Påvisning af kokain base ("crack") misbrug vil kræve lavere cut-off værdier.

g Behovet for specifikke screening kits, omfattende alle designer drugs og/eller deres metabolitter, f.eks de ringsubstituerede amfetaminer bør uddybes.

Tabel 1: Cut-off værdier anbefalet til misbrugsanalyser på arbejdspladser.

Screening ^{a,b}	(µg/l)	Konfirmering	(µg/l)
opiat ^c	300	total morfin ^{d,e}	200
kokain metabolitter ^f	300	benzoylgonin ^{d,f}	150
amfetaminer ^g	300	amfetamin	200
		metamfetamin	200
		MDMA	200
		MDA	200
		MDEA	200
cannabinoider	50	11-nor-9-COOH-D ⁹ -THC	15

3. ANALYSEMETODIK

1. Validerede immunoassays anbefales til screeningsprocedurer.
2. Kromatografiske metoder koblet til massespektrometri anbefales til identifikationen af specifikke substanser.
3. For at forbedre hele undersøgelsen, anbefales kvantificering af misbrugsstoffer i biologiske væsker. Ved anvendelsen af massespektrometri foretrækkes brugen af isotopmærkede interne standarder.
4. Referencestoffer skal være tilgængelige i ethvert laboratorium, der udfører misbrugsanalyser på arbejdspladser.
5. Europæiske vedtægter bør lette laboratoriernes adgang til referencesubstanser (stof og/eller dets metabolitter), navnlig som opløsninger i lave koncentrationer.
6. Der bør oprettes en organisation indenfor EU med følgende ansvarsområder:

(a) At tjene som et center, hvor man kan få referencesubstanser, både umærkede og isotopmærkede.

(b) At tjene som et center, hvor man kan få kontrolprøver efterlignende aktuelle biologiske prøver (korrekt matrix) til analyse for misbrugsstoffer, beregnede til laboratoriers træning, uddannelse og kvalitetssikring.

(c) At undersøge metoder til at skaffe referencesubstanser og kontrolprøver for stoffer, der ikke er kommercielt tilgængelige, heri inkluderet deres vigtigste metabolitter, konjugerede metabolitter samt nye stoffer.

4. UDDANNELSESMÆSSIGE ASPEKTER

1. Minimum krav for uddannelse af laboratorieledere og deres ansvarlige personale bør være definerede.

2. Vedvarende uddannelse og opdatering er påkrævet af alt personale, der er involveret i analyse for misbrugsstoffer, såsom laboratorieledere, videnskabelige supervisorer, analytikere og teknikere, i færdigheder relevante for deres ansvarsområder.

3. Tydningen af de analytiske resultater skal udføres af det analyserende laboratorium.

Analyselaboratoriet og den lægelige institution, der er ansvarlig for misbrugsundersøgelssprogrammet skal samarbejde for at give alle in-

formationer, der er nødvendige for at rapportere det endelige resultat.

5. Ekstern kvalitetsikrings programmer og laboratorie akkreditering

1. Laboratorier, der udfører arbejdspladsanalyser bør være akkrediterede svarende til EN45001/ISO Guide 25
2. De rekommandationer, der er indeholdt i nærværende dokument kan danne basis for udformningen af EN45001, specielt hvad angår analyse for misbrugsstoffer.
3. Laboratorier, der udfører arbejdsplads misbrugsstof-analyser skal deltage i et eksternt kvalitetssikrings-program, der passer bedst til deres analyser.
4. De eksisterende eksterne kvalitetssikrings programmer bør samarbejde for at etablere ensartede behandlings kriterier.

Noter

¹ National expert(s) representative(s)^o, de la Torre R^{oo}, Segura J^{oo}, de Zeeuw R^{ooo}, Williams J^{oooo}, and The Toxicology Experts Working Group^{ooooo}.

^{ooooo}Representanter fra de forskellige lande: de la Torre R, Segura J, Corcione S (Spanien); Dijkhuis I (Holland); Killander J (Sverige); Kintz P (Frankrig); Lillsunde P (Finland); Moeller M (Tyskland); Pierce A (Irland); Tavares R H (Portugal); Tedeschi L, Brusini G, Ferrara S D (Italien); Tsoukali H (Grækenland); Verdonck I (Belgien); Vycudilik W (Østrig); Wennig R (Luxembourg); Williams J (England); Worm K (Danmark).

Representanter for organisationer: Aguado R (UNDCP); Badia R (IMIM); Brenneisen R (SGDATC); de Zeeuw R A (TIAFT); Olesen H, Rohde M (IFCC); Queralto J M (FESCC-EC4).

Referencer og forkortelser: ^oInstitut, by og oprindelsesland af de første forfattere; ^{oo}IMIM, Barcelona (Spanien); ^{ooo}RUG, Groningen (Holland); ^{oooo}CBT, Cardiff (England).

Organisationer: EC4=European Communities Clinical Chemistry Confederation; FESCC=Forum of the European Societies of Clinical Chemistry (IFCC-Europe); IFCC=International Federation of Clinical Chemistry; IMIM=Institut Municipal d'Investigació Mèdica (Coordinating Centre); SGDATC=Swiss Guideline for Drug Abuse Testing Committee; TIAFT=The International Association of Forensic Toxicologists; UNDCP=United Nations Drug Control Programme.

² Kontrolanalysen er tænkt som gentagelsen af de analytiske procedurer, der efterfølger den lovmæssige udfordring af validiteten af et foregående analytisk resultat. Denne nye analyse udføres på B-prøven i nærværelse af den person, der er involveret; herudover kan en ekspert overvære analysen.

³ "Cut-off værdien er den koncentrationsværdi, der bestemmer om et prøveresultat opgives som positivt eller som negativt. Cut-off værdien er forskellig fra detektionsgrænsen, der er den mindste koncentration, der kan bestemmes ved den anvendte analysemetode" Drug Testing in the Workplace, Robert P et al, American Society of Clinical Pathologists (ASCP Press), Chicago 1989; p.81.

Clinical Biochemistry and Molecular Medicine in Current Oncology (Nordic Course)

September 23-29, 1998,

Topics: Review of the role of the clinical biochemistry laboratory in oncology. Special emphasis will be on integration of novel insights in cancer biology with more traditional methods. The course consists of lectures, laboratory demonstrations and group discussion. Materials covered include molecular genetics of cancer i.e., DNA repair defects and genome instability. Familial cancer syndromes will be reviewed with focus on laboratory workup in risk assessment, diagnosis and monitoring of treatment. We will address key issues of current interest to the clinical biochemist such as comparison of biochemical and molecular genetic tests with other diagnostic modalities and why clinicians and patients consider tumour markers to be terror markers.

The lectures will be held in the morning, with informal discussions, demonstrations, and practical laboratory experience in the afternoon.

The course is designed for physicians specialising in clinical biochemistry in the Nordic countries. Young research scientists in oncology or related fields, as well as fully qualified professionals working within the field or interested in the topic may also attend but the course will be limited to 40 participants.

The course will be held in Reykjavik.

The language will be English.

Course organiser and contact person:
Elin Olafsdottir, Director of General Chemistry
Department of Clinical Biochemistry
Landspítalinn
101 Reykjavik Iceland
E-mail: elino@rsp.is
Fax, +354 560 1810
Tfn: +354 560 1838

IV Baltic Congress of Laboratory Medicine

Tartu, Estonia August 1998

First Notice

Dear Colleagues and Friends,

On behalf of the Organising Committee, I have the great pleasure to invite you to the IV BALTIC CONGRESS OF LABORATORY MEDICINE, which will be held in Tartu, Estonia, during the last week of August 1998 (the exact dates will be announced later).

The Baltic Congresses started in Tartu in 1992, and after that were held in Vilnius, Lithuania in 1994 and in Jurmala, Latvia in 1996. All these Congresses have presented the recent progress of laboratory medicine and have been great success.

According to the former experience we expect to have more than 200 participants from all Baltic

and Scandinavian countries. The scientific program of the congress will include Plenary lectures, Symposia and Poster sessions. At the same time an extensive industrial exhibition will take place giving good opportunities to different companies to show their equipment and create useful contacts in the Baltic states.

We are looking forward to welcome you in Tartu, the home city of one of the oldest Universities in the whole region.

Urmas Siigur

Head of the Organising Committee

PRE-REGISTRATION FORM

Please send me further information about IV Baltic Congress of Laboratory Medicine.

Mr. ☐ Mrs. ☐ Ms. ☐ Dr. ☐ Prof. ☐

Surname _____

Forename _____

Institution _____

Mailing address _____

Phone _____

Fax _____

E-mail _____

IV Baltic Congress Office
United Laboratories
L. Puusepa 8
EE2400 TARTU
ESTONIA

I am interested to present a poster ☐

Participate on the exhibition ☐

Produktnyt

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

ABBOTT

introduces two new assays for the AxSYM system; B12 and Free PSA. This adds up the menu to 62 available assays.

AxSYM B12 specifications:

Method Principle:	MEIA (Microparticle Enzyme Immuno Assay)
Analytical Range:	44–1476 pmol/l
Specimen type:	Human serum and Plasma
Sensitivity:	< 44 pmol/l
Standardization:	Cyanocobalamin USP Reference Standard

AxSYM Free PSA specifications:

Method Principle:	MEIA (Microparticle Enzyme Immuno Assay)
Analytical Range:	0,01–10 ng/ml
Specimen type:	Human serum
Sensitivity:	< 0.01 ng/ml
Standardization:	Stanford 90.10 PSA Reference

For additional information concerning the assays on AxSYM, please contact:

Abbott Norway:	Phone: +47 66 98 37 70	Fax: +47 66 98 37 60
Abbott Denmark:	Phone: +45 45 67 02 00	Fax: +45 45 67 02 02
Abbott Sweden:	Phone: +46 08 703 67 77	Fax: +46 08 751 30 60
Abbott Finland:	Phone: +358-(0)9 7518 421	Fax: +358-9 7518 4150

NYE ANALYSER PÅ BAYERS IMMUNO -1

(Erratum fra nr. 2 hver overskriften desværre var faldet væk.)

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

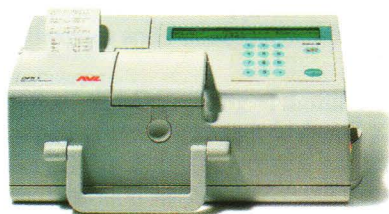
Immuno 1 allows continuous STAT availability of all assays including the new assays.

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

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

AVL står för valfrihet

AVL är den enda leveratör av blodgasinstrument som har ett komplett sortiment, allt från en stationär kombianalysator till en bärbar analysator med kassettsystem, så du som kund ska ha valfriheten att välja den typ av blodgasanalysator som bäst möter dina specifika behov.



pH
 PO_2
 PCO_2
 Na^+
 K^+
 SO_2
ctHb

OPTI

- bärbar
- engångskassetter
- underhållsfri
- 80 µl provvolym

COMPACT

- billig i inköp
- billig i drift
- underhållsfria elektroder
- endast 25 µl provvolym



pH
 PO_2
 PCO_2
 P_{baro}



pH, PCO_2 , PO_2 , Na^+
 K^+ , Ca^{2+} , Cl, Hct
Glukos, Urea
Laktat, ctHb
 O_2Hb , HHb
COHb
MetHb
SulfHb

OMNI

- "touch screen" i färg
- pH/blodgas
- elektrolyter
- CO-oximetri
- glukos och urea
- inga gasflaskor
- vätskekalibreringssystem
- underhållsfria elektroder
- automatisk provväxlare för QC

AVL har svaret oavsett vilken typ av blodgasinstrument Era analyser kräver.

AVL Medical Nordic AB
Arenavägen 33
121 77 STOCKHOLM
Tel: +46-8-6486500
Fax: +46-8-6483900

AVL Medical Nordic A/S
Kristoffer Robins Vei 13
0978 OSLO
Tel: +47-22-214660
Fax: +47-22-214680

AVL Medical Nordic DK
Fruebjergvej 3
2100 KØBENHAVN
Tel: +45-39-179799
Fax: +45-39-278799



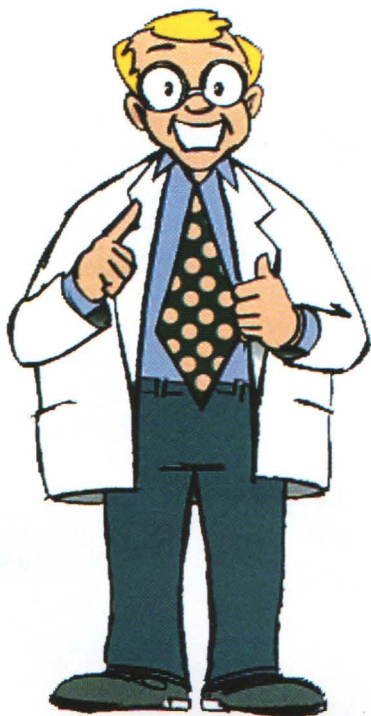
VICTOR 1420™ MULTILABEL COUNTER

⇒ 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





The IMMULITE® family of analyzers from DPC will propel your lab into the 21st century through speed and efficiency—plus offer effective patient management through more menu options.

www.dpcweb.com

2000

IMMULITE® DYNAMIC DUO

Kingo Diagnostika ApS

Præstø, Denmark
Tel: +45 5599 3050
Fax: +45 5599-3048

Kjemi-Diagnostikk A.S

Drammen, Norway
Tel: +47 3284 8700
Fax: +47 3284 8710

DPC Finland Oy

Helsinki, Finland
Tel: +358 9-3434-960
Fax: +358 9-3434-9696

DPC Skafte AB

Mölnådal, Sweden
Tel: +46 31-275195
Fax: +46 31-871844



DPC

DEDICATED TO PEOPLE CARE

Nordisk förening för Klinisk Kemi (NFKK)

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

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

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

TILL 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.

1. The first part of the paper

describes the general situation

of the country and the

state of the economy.