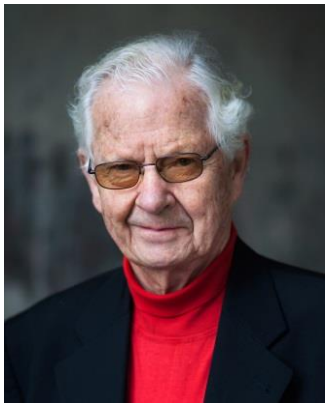
Från hantverk till industri.

Om utvecklingen av klinisk kemi på Karolinska sjukhuset och i SLL

Anders Kallner
F.d. Överläkare, Docent, MD (MD-Jubel)
2019-05-04



Ur ett personligt perspektiv

Bakgrund 2
Laboratoriers bemanning 3
Utbildning, samverkan och information 4
Personlig väg till klinisk kemiskt laboratorium 6
Informationssystem 6
Stockholmsläget 7
Clinical Chemistry Lookout 7
Karolinska sjukhuset 8
Det stora metodologiska språnget 9
Primärvården 10
Kongresser och möten 10
Begynnande automatisering 10
Specialmetoder 11
Koagulationslaboratoriet 12
Karolinska igen 12
Kommunalisering av statliga Karolinska sjukhuset 12
Automation 14
Kvalitetsarbete och ackreditering 15
Utbildning i tillämpad statistik 16
Ny laboratoriebyggnad och industrialisering 16
Hur gick det sedan? 17
Sammanfattning 18

Bakgrund

Visserligen hade Otto Folin, bördig från Åsheda, utvandrad till USA 1892, och med en Ph. D. från Chicago 1896 redan 1900 startat ett kliniskt laboratorium i Waverley, Mass. och Olof Hammarsten i Uppsala var en världsberömd auktoritet inom ”fysiologisk kemi”, men laboratorieverksamhet vid svenska sjukhus är dåligt dokumenterad – kanske den inte alls fanns organiserad? Olika länder vill gärna göra anspråk på att ha varit först med biokemiska markörer i sjukvården. Vi vill gärna räkna oss tillbaka till 1810-talet när Jöns Jacob Berzelius var med och grundade Karolinska institutet. Han arbetade bl.a. som ”fattigläkare” i Stockholm innan han 1807 blev professor i ”kemi och farmakologi”. Berzelius är väl mest känd för upptäckten av nio grundämnen men han var en mästare i konsten att mäta komponenter och produkter i kemiska reaktioner, stökiometri var grunden för många upptäckter även inom ”Djurens kemi”.

Biokemisk forskning var framgångsrik på 1900-talet och stora språng i förståelsen av metabolism, fysiopatologi och farmakologi satte sina spår bl.a. i val av Nobelpristagare. I Stockholm och på Karolinska institutet fanns Robin Fåhraeus och Alf Westergren vars ”sänka” flugit jorden runt på 1920-talet. Ren biokemi utvecklades av sedermera välkända forskare t.ex. Hugo Theorell som kristalliserade myoglobin och karakteriserade det ”gula enzymet” (Nobelprisbelönat 1955), Einar Hammarsten som isolerade DNA och RNA, Erik Jorpes som strukturbestämde heparin och Sune Bergström med klarläggande av kolesterolets metabolism och Nobelprisade (1982) prostaglandinstudier. Alltsammans började under 1920 och 1930-talen. Genom stora anslag från Rockefeller- och Wallenbergstiftelserna och småningom ett statligt ökat intresse för grundforskning kunde starka och livskraftiga institutioner skapas. Många av den kliniska kemins ”första generation” kom att rekryteras från de teoretiska institutionerna.

Karolinska sjukhusets första etapp invigdes 1940 – men då härjade andra världskriget med helt andra prioriteringar.

Även om Jöns Jacob Berzelius var utbildad i Uppsala var hans laboratorium och fasta punkt Stockholm, inte långt från Serafimerlasarettet. Trots detta arv var steget från biokemisk vetenskap till medicin och läkekonst fortfarande långt när beslutet att komplettera Serafimerlasarettet med ett nytt universitetssjukhus fattades 1930. Det innebar också att succesivt flytta Karolinska Institutet från Norr Mälarstrand mitt emot Stadshuset till lokalerna i Norrbacka och Solna samt att på sikt avveckla Serafimerlasarettet. Professor Gunnar Biörck förde därför sin kamp för Serafimerlasrettet på 1970-talet mot ett sedan länge fattat principbeslut.

***Figur 1**. Den unge Jöns Jacob Berzelius i laboratoriet (fr. R.J Litell). Till höger den klassiska bilden av Berzelius. Det är kopian av en daguerreotyp, d.v.s. ett fotografi. Lustigt nog förekommer samma bild även spegelvänd i litteraturen. Sigillet i vänstra hörnet som är Berzelii vapensköld i Riddarhuset styrker autenticiteten. ”Fjärrkontrollens”, i handen på bordet, funktioner är oklara.*

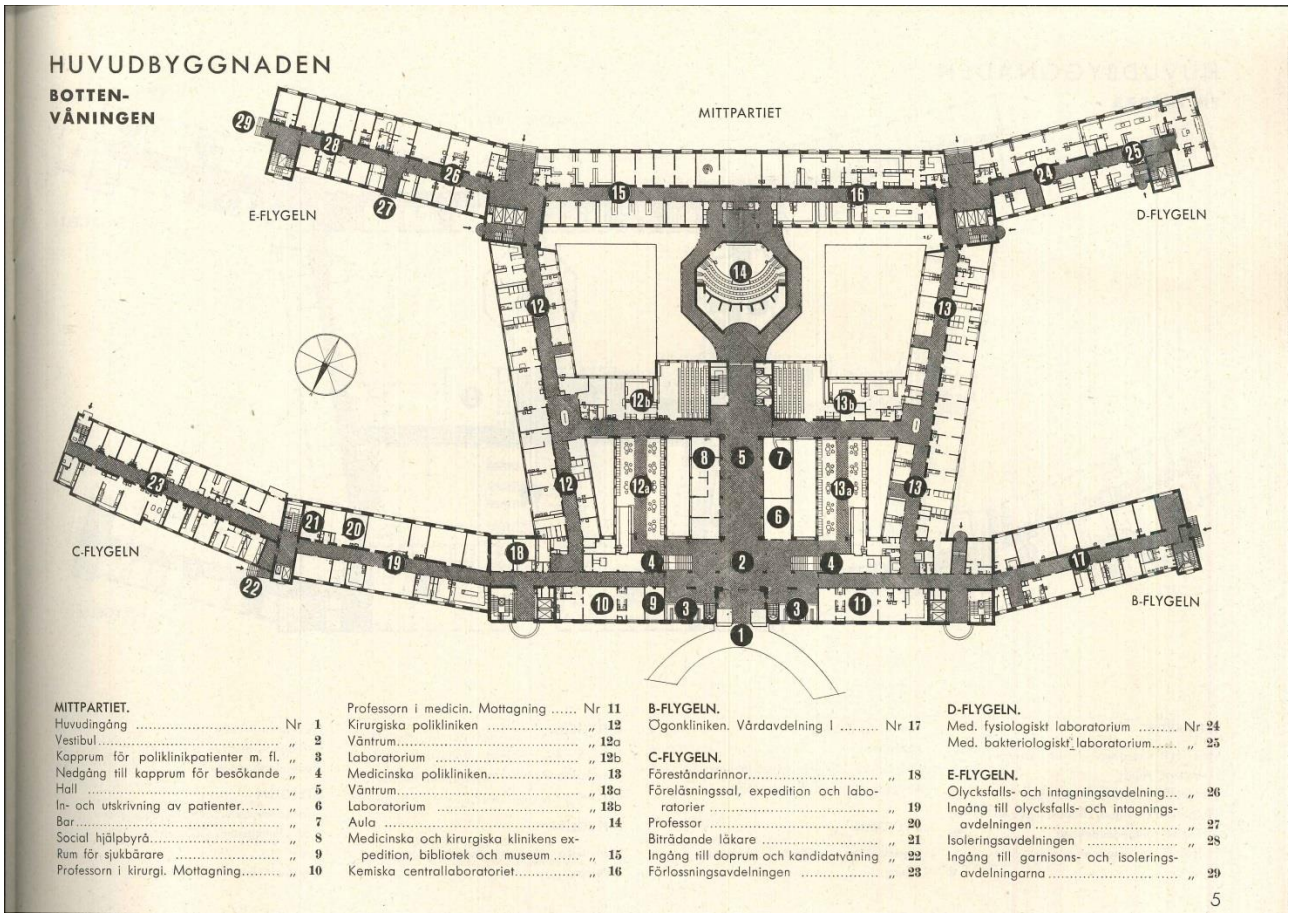
I begynnelsen byggdes Karolinska sjukhusets vårdavdelningar med rum för sex patienter och några dubbel- och enkelrum. Det var naturligtvis ett stort steg från de jättesalar med 20-30 patienter som var standard t ex på Sabbatsberg, Serafimerlasarettet och säkert på många av landets sjukhus. I figur 2 visas bara bottenplanet av huvudbyggnaden där laboratorierna var inrymda 1945 (en fullständig plan över sjukhuset finns på wikiks. Det var unikt att varje avdelning hade två speciella utrymmen, ett i vardera änden, en tjänstbostad för sjuksköterskan och ett rum inrett som ett mindre laboratorium för underläkaren. Utrustningen där var minimal och den tänkta repertoaren likaså. Konstnären Peter Weiss har fångat också ett kemiskt laboratorium eller åtminstone en kem-lab aktivitet i den stora muralmålningen (Figur 3) ”Patologiens vardag” i patologens gamla byggnad (L1). Betydligt mer detaljer – och hela bilden – finns reproducerad på hemsidan. På laboratoriet fanns vanligen ett mikroskop, ett sänkställ och någon form av fotometer, ofta Duboscq och en jämförelsestav för Meulengracht bilirubinindex. I några fall fanns också utrustning för att ”koka reducerande substans” i blod och urin samt Webers test för blod i faeces. Differentialräkning av celler och urinsediment var avancerade metoder och ansågs vara av stort diagnostiskt värde – de ligger också nära läkekonstens mystik från Molières tid! Vanligen tog underläkaren alla prover, utom kapillärprover. Vid kapillärprovtagning användes speciella pipetter som faktiskt fylldes av kapillärkraften! Volymen var antingen 0,1 eller 0,2 mL. Provtagaren använde en liten lansett som hon högg i fingerblomman med och sedan ”mjölkade” ut en droppe blod. Preanalytiska osäkerhetskällor var okända begrepp! Man använde ”vingnål” och fritt flöde ur en armvecksven för ”blodprover”; stora mängder prov 5-10 mL gick åt för varje undersökning. Volymer av prov och reagens mättes med manuella pipetter – förvisso en hälsorisk. Analyskapaciteten var låg, i bästa fall kunde en laborant hinna med 6-8 mätningar av kaliumjoner i serum på en arbetsdag.

Laboratoriers bemanning

Sjukhusarkitekternas planering av vårdavdelningar 1940 ansågs avancerad och likaså utrymmen för olika servicefunktioner. Utvecklingen gick raskt och vid invigningen hade tre centrallaboratorier utrustats: ett för bakteriologi, ett för fysiologi och ett för kemi. De var belägna i den s.k. D-flygeln i korridoren utanför nuvarande Nanna Svartz’ hörsal och bestod av några rum inredda som laboratorier, höga bänkar med svartmålade träbänkar. Utrustningen var sparsam, glasvaror, och några optiska nymodigheter, fotometrar. Mikroskop hade bara en ”tub” och mikroskopisten tränades att se med bara ett öga.

Som chef rekryterades, efter många om och men, en läkare från ”polikliniken” som disputerat på teoretisk institution om sänkningsreaktionens fysik, men inte direkt passade för kliniskt arbete (Bertil Swedin). Ungefär samtidigt etablerades centrallaboratorier på sjukhus runt om i landet, St. Eriks sjukhus och Södersjukhuset i Stockholm (Bertil Josephsson resp. Greta Hammarsten) blev några av de ledande i samspel, och ofta i konstruktiv konkurrens, med Sahlgrenska i Göteborg, (Jörgen Lehman), Malmö Allmänna sjukhus (MAS, Carl-Bertil Laurell) och Uppsala Akademiska sjukhus (Carl-Henrik de Verdier). Övriga läkare på laboratorierna var ofta disputerade på ”teoretisk institution” med liten klinisk erfarenhet. Läkarna gjorde många patientnära undersökningar men deras teoretiska bakgrund ledde också till utvecklingen av nya metoder och introduktion av erfarenheter från andra laboratorier.

Den laborerande personalen var huvudsakligen sjuksköterskor som av olika skäl lämnat patientvården och efter en kort sommarkurs på KI (under ledning av Sven Gardell) blivit ”laboratoriesköterskor”. Beteckningen laboratorieassistent fanns inte förrän en laborantskola i landstingets regi skapades på -70-talet. Biträden skolades in lokalt på arbetsplatsen men någon formell utbildning eller position fanns inte. Det fanns få om ens någon personal med högre teknisk eller biokemisk utbildning vid denna tid.



***Figur 2**. Bottenvåningen i huvudbyggnaden 1945 med laboratorierna i det södra (uppåt) hörnet. Observera den praktiska närheten till medicinska polikliniken och hisschakten som ledde upp till de medicinska vårdavdelningarna. Sämre var det för den kirurgiska polikliniken, vårdavdelningar och akutmottagningen i andra änden av byggnaden.*

Utbildning, samverkan och information

Framställningen ovan får bli en bakgrund till vad som sedan kom att hända. Kemister och medicinare utvecklade kvantitativa mätmetoder för allt fler metaboliter och sjukdomsmarkörer vilket ledde till att det kliniska värdet av laboratorieinformation exploderade. Detta manifesterade sig på flera sätt. Ett var att Greta Hammarsten, som var överläkare på Södersjukhuset, samlade tillgänglig expertis bland landets laboratorier och producerade en andra upplaga av ”Kliniska Laboratoriumsmetoder” (utgiven 1955 men färdigställd 1953).

Det blev en omkring 750 sidor tjock bok som inte bara innehöll översikter och bakgrundsmaterial utan även recept; vi skulle kalla dem metodanvisningar. Boken var huvudsakligen inriktad på analysteknik och laboratorieorganisation. Greta Hammarstens bok var en fortsättning på ”laboratorieöversköterska” Lisa Boströms sex upplagor av vad hon själv kallade ”kokbok”. Lisa Boströms bok kom i en sjätte upplaga 1951! Många metoder, instrument och apparater som beskrivits i dessa publikationer användes långt in på 1970-talet. Teknikerna var ofta inte utvecklade för att användas på organisk-biologiskt material utan förutsatte att proteiner fälldes med starka reagens t ex koncentrerad svavelsyra, zinksulfat eller ättiksyreanhydrid och efter centrifugering eller filtrering kunde metoder som utvecklats för helt andra ändamål användas. I en del fall gjordes extraktioner med organiska lösningsmedel t ex etylacetat eller kloroform. Inkomna prover numrerades och analyserades i turordning; förväxling av prover var en källa till fel. Provhanteringen var individuell, arbetsmiljön riskfylld, kemikalier och kemikaliehantering förskräckande med dagens mått mätt.

Figur 3. Detalj ur Peter Weiss seccomålning ” Den patologiska vetenskapens vardag”. Man noterar yrkesgrupperna, läkaren vid mikroskopet, laboratoriesköterskorna, stolta i sina ”hattar” typiska för Sophiasystrarna och så laboratoriebiträdena. En av sköterskorna tappar blod i en flaska – någon blodcentral fanns inte. Den andra pipetterar, utan hjälpmedel, med munnen får man förmoda, och pekfingret i klassiskt grepp! Några av personerna på bilden är identifierade på Wikiks.se. Ett kemilaboratorium torde haft motsvarande utrustning – men en mer avancerad mikrovåg och kanske någon jämförande kolorimeter t.ex. enl. Duboscq.

Det fanns ingen formell utbildning ens för de laboratoriesköterskor som fanns på laboratorierna. Läkarna rekryterades vanligen från teoretisk institution dvs. läkare som disputerat inom kemi, mikrobiologi eller farmakologi eller vilkas gradualavhandling inom annan specialitet haft stora inslag av kemi eller de som föredrog laboratorieverksamhet framför patientkontakter. Deras kliniska erfarenhet var genomgående liten vilket satte sina spår i hur laboratorierna utvecklades. Småningom kom civilingenjörer och

gymnasieingenjörer att rekryteras. Någon specialitet som kunde kallas Klinisk kemi var ännu inte etablerad även om Svensk Förening för Klinisk Kemi (och Fysiologi) grundats 1954 som en sektion av Läkaresällskapet. Scandinavian Journal for Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI) startats 1949 med redaktionen i Oslo.

Under 1950-talet etablerades kemiska laboratorier vid de allra flesta landsortslasarett och många kom att ledas av läkare med utbildning vid Karolinska sjukhuset, t. ex. Carl-Olof Oldfeldt (Linköping), Bertil von Porat (Sundsvall), Sven Gardell som gjorde ett kort mellanspel på Serafimerlasarettet innan han blev professor i biokemi i Lund, Lars-Göran Allgén och Erik Hultman (Beckomberga), Gösta Widström (Danderyd), Lars Sundgren (Södersjukhuset), Ivar Helldorf (s.t.s. i Lund, Långbro), Bo Norberg (Sabbatsberg), Kjell Agner (St. Göran), Ingmar Jungner (Roslagstull) och Per Olof Hedman (Östersund), för att nämna några ur den ”första generationen”. Några hade fått sin skolning på Karolinska sjukhuset men S:t. Erik med Bertil Josefsson var vetenskapligt mer avancerad och produktiv än Karolinska sjukhuset. På Karolinska sjukhuset var Bertil Swedin och på S:t. Eriks sjukhus Bertil Josefsson. Josefsson var professor och Swedin laborator efter en uppslitande utnämningsprocess.

Den laborerande personalen bestod av laboratoriesköterskor och biträden. Utbildningen skedde lokalt på de enskilda laboratorierna. På 60 talet ordnades sommarkurser och småningom kom en laborantskola igång med en formell utbildning till laboratorieassistent.

Det dröjde ytterligare ett par decennier innan ”laboratorieassistent” som yrkestitel avskaffades till förmån för en ”legitimerad biomedicinsk analytiker”, BMA. Specialistexamen och definierade krav på laboratorieläkare växte fram under 1970-talet.

Personlig väg till klinisk kemiskt laboratorium

Jag kom till Karolinska sjukhusets centralaboratorium hösten 1971 från ett underläkarvikariat på Danderyds sjukhus där då Arne Norman från Lund tagit över som överläkare. Egentligen var min målsättning att bli veterinär men ett sommarjobb hos professor Erik Jorpes och dåvarande med. kand. Viktor Mutt fick mig på andra tankar och jag läste kemi på Stockholms Högskola och på KTH, kom in på KI och tog examen tio år senare, då med en godkänd disputation hos professor Sune Bergström och en docentur i bagaget. Vägen till KS var via ett antal olika underläkarvikariat, Sundsvall, Östersund, Eskilstuna, Sabbatsberg och Danderyd. Det var väldigt lite handledning, desto mer praktiskt laborerande och ”konfrontation” med avvikande resultat, eller avancerade frågeställningar och litteraturstudier. Greta Hammarstens kemiböcker hade avlösts av Car-Bertil Laurells ”Klinisk kemi” (1968). Ursprungligen var denna ett kompendium som genom många upplagor och med många författare utvecklats till standardverket för klinisk kemi i Sverige. Den har kontinuerligt uppdaterats under medverkan av många kliniska kemister och gavs ut i en 10:e upplaga 2018.

Efter disputationen hade jag också haft ansvaret för att bygga upp en datorbaserad litteraturbevakningstjänst på KI, baserad på Chemical Abstracts. Denna bakgrund ledde till att arbetsuppgiften på DS huvudsakligen blev att skriva en specifikation för ett laboratorieinformationssystem med målet att det skulle implementeras på Huddinge sjukhus.

Informationssystem

Datajournaler hade införts på Beckomberga sjukhus och systemet användes i viss utsträckning också på Thoraxkliniken på Karolinska sjukhuset men hämmades här av behovet av manuell dataregistrering. Systemen utnyttjade SAAB-datorer och gav patientorienterade resultatlistor med ”stjärnmarkeringar” för värden som avvek från referensområdet men tillät inte någon omfattande bearbetning av resultaten i övrigt. Erfarenheter från hålkortsbaserade informationssystem vid Akademiska sjukhuset i Uppsala (Carl-Henrik de Verdier, Torgny Groth och Torsten Aronsson) ökade intresset för informationsbehandling av laboratoriedata också inom SLL. Tekniken var tung och svår och krävde specialkunskap. Man planerade för ett gigantiskt gemensamt system för hälso- och sjukvården och byggde upp en Landstingets datacentral i Hallonbergen. Men tanken förekom tekniken, som utvecklades mot lokala system. Det blev knappt en tumme av landstingets satsning! Det systemförslag som jag varit med om att specificera från tiden på DS,

implementerades så småningom på Huddinge sjukhus laboratorium, senare på Helsingborgs lasarett och i Budapest. Systemet utvecklades av SAAB och utnyttjade deras dator D21. En unik konstruktionsdetalj var att vi införde små specialbyggda terminaler för varje instrument; ett tangentbord och en sifferdisplay. Nya funktioner kunde implementeras när datortekniken utvecklades och minneskapaciteten blev praktiskt taget oändlig. SAAB-systemet avvecklades till förmån för ett mer flexibelt och modernt, utvecklingsbart system som också är kompatibelt med många andra system i landet; FLEXLAB. Hålkort, stansning och bandstationer ersattes av ASCII-portar, dataskärmar, telekommunikation och nätverk.

Stockholmsläget

Det anrika Serafimerlasarettets fortsatta existens, som ifrågasatts av den dynamiske kirurgprofessorn John Berg redan 1905, aktualiserades åter i början av 70-talet då två nya storsjukhus planerades, Enskededalen och Huddinge sjukhus. Vid den tiden fanns 11 sjukhuslaboratorier i Stockholm och ett privat laboratorium, CALAB, alla med fristående organisation och egna överläkare. Det uppstod en medvetenhet om behovet, och också en strävan, att konsolidera laboratorieverksamheten men av naturliga skäl var motståndet stort från de självständiga laboratorierna med intressekonflikter i öppen dager.

Som bekant kom bara Huddingealternativet att materialiseras. Rolf Blomstrand från Lund var professor på Serafimerlasarettet med Kurt Bergström och Gunnar Carlberger som biträdande överläkare. Blomstrand utnämndes till professuren på Huddinge och tillsammans med Bergström byggde de upp ett modernt laboratorium i stora, ljusa lokaler och två plan. Karolinska sjukhuset hamnade ohjälpligt på efterkälken. När Blomstrand och Bergström flyttade till Huddinge utsågs jag att uppehålla professuren på Serafimerlasarettet 1972-74. Det var en mycket liten verksamhet, i samverkan med Danderyds sjukhus (Johan Killander) och professor Gunnar Biörck på Serafen. Instrumenteringen var gammalmodig, bara ett par tvåkanaliga AutoAnalyzers, en spektrofotometer och några mikroskop och ett sjukhus som låg i sina dödsryckningar. Gunnar Carlberger drev tyroideadiagnostik och började utnyttja immunologiska analystekniker. Den forskning som vi kunde bedriva handlade om C-vitamin och dess metabolism och studier av gallsyreomsättningen. Vi hade utbildning av medicinstuderande under det propedeutiska året på höst- och vårterminerna.

Clinical Chemistry Lookout

Under tiden på Serafimerlasarettet startade och utvecklade jag en referattidskrift för klinisk kemi, Clinical Chemistry Lookout. Den samlade aktuell information från tre stora databaser genom Karolinska institutets bibliotek, Medlars, Biosis och Chemical Abstracts. Jag var sammanhållande men vi skapade en redaktion med docent Kurt Bergström, professor Nils Tryding (Kristianstad), docent Arne Hamfelt (Sundsvall), docent Gunnar Tibbling (Linköping) och överläkare Torgny Ahlström (Västerås) som turades om att granska originaldokument. En tryckt månatlig publikation gavs ut, först på eget förlag, sedan av Elsevier i Amsterdam, med en hygglig internationell spridning. Tidskriften gavs ut under 20 år till dess Internet tog över informationsförmedlingen. Överskottet av publikationen blev till en donation av SEK 500 000 till kliniken vid min pensionering för att anordna en årlig temadag, så länge pengarna räcker. En organisationskommitté bestående av professor Ingemar Björkhem, professor Gunnar Ronquist (Uppsala) och Anders Kallner har hittills organiserat temadagen årligen sedan 2006 och temadagen 2019 har ämnet ”Kolesterol och arterioskleros”.

Tillgängligheten av Internet och med den olika mailfunktioner gav möjligheten att starta Diskussionsforum – ett tidigt ”socialt medium” – under 1998. Alla med anknytning till laboratoriemedicin erbjöds genom olika kanaler att delta och antalet deltagare växte snabbt till över 600 från alla nordiska länder. Innehållet har i huvudsak varit utbyte av analytiska och diagnostiska problem men också en del häftiga diskussioner i skilda ämnen. Diskussionsforum kom att bli ett snabbt och tillgängligt alternativ till föreningarnas tidskrifter. Vi försökte också göra en baltisk version men intresset – datamognaden – var inte tillräcklig och belastningen tvingade redaktionen på KS att avsluta försöket.

Karolinska sjukhuset

Åter till Karolinska sjukhuset. Laboratoriet hade fått nya lokaler tillsammans med blodcentralen och mikrobiologi i nuvarande L2-byggnad i mitten av 1960-talet. När jag kom till KS var all verksamhet på laboratoriet manuell, från reagensberedning till svarsrapportering på remisslappar (en kopia sparades i källaren). Två våningsplan (våning 3 och 4) inrymde expeditioner och all rutinverksamhet medan plan 5 reserverats för forskning. Den dominerande utrustningen på forskningsplanet var två gigantiska bassänger som var avsedda för fraktionering av proteiner enligt Cohn, något som aldrig kom att utföras. Något reellt forskningsprogram eller forskningsprofil fanns inte då, ”profilområden” blev ett begrepp först på 90-talet.

Laboratoriet hade en elektrisk spektrofotometer (Beckman) på laboratoriet för synligt ljus i övrigt användes fotometrar baserade på jämförelse med ett prov med känd koncentration av komponenten ifråga. Hematologi var cellräkning baserad på mikroskopi och hemoglobinmätning i enkla fotometrar. Urinundersökningar var en stor aktivitet, laboratoriet hade tagit över vad kliniklaboratorierna gjorde men inte utvecklats vidare, tiden var inte mogen.

Proteinanalyser var en stor produkt, utgångspunkten var gelelektrofores som utvecklats i Malmö under ledning av Carl-Bertil Laurell, som nådde globalt ikonstatus för dessa insatser. På Karolinska drevs proteindiagnostiken av Anders Carlström och så småningom av Lars-Olof Hansson. Trots att specifika antikroppsmetoder för plasmaproteiner utvecklats är gelelektroforesen fortfarande en ”stor” analys, som ännu kräver mycket kvalificerad tid för utvärdering.

Diagnostik av koagulationssjukdom och rådgivning till patienter med blödarsjukdom under docenterna och Ann-Catrin Teger-Nilsson och Nils Egberg var redan en etablerad laboratorieprofil. Laborator Bertil Swedin var Chef men deltog inte i vare sig arbete eller utveckling av verksamheten. Som biträdande överläkare tjänstgjorde Stig Johansson som efter några år drog sig tillbaka som invärtesmedicinare i Södertälje.

Det fanns en expedition med ett par sekreterare som hanterade alla remisser och arkiv, personalen administrerades av en avdelningsföreståndare, Gunvor Hemmingson, sjuksköterska i botten. Kliniken hade två vaktmästare, Olsson och Svensson. En av dem led av prostatasjukdom och gav regelbundet blod (serum) som användes som kalibrator för mätning av sura fosfataser. Olsson och Svensson var ansvariga för en verkstad som kunde reparera men också i enklare fall tillverka reservdelar och instrument.

***Figur 4**. Sänkavläsningsinstrument utvecklat på KS i samarbete med Analysinstrument AB. Gröna dioder visade tomma eller färdigmätta och rapporterade positioner. En mixer i samma formspråk blandade rören före analys. I instrumentets öppning kan ett sänkrör anas. Ett halvfyllt ”rack” med vacuumsänkrör och den mönsterskyddade skala, som användes för att räkna om vacuumsänkans värden till ”Westergrenvärden”. Ovanpå Sedimatic står ett sänkställ för 30 cm rör, lätt modifierat från Westergrens original.*

Som ett kuriosum kan nämnas att två laboratoriebiträden var avdelade att sätta ”dagens sänkor” och läsa av dem efter 60 minuter. Missade man avläsningen sattes sänkan om på nytt. Sänkan utfördes genom att blod som hindrats från att koagulera med natriumcitrat sögs upp i ett 30 cm långt, smalt rör och ställdes vertikalt på en vibrationsfri, rumstempererad plats. Efter 60 minuter mättes plasmapelaren och uttrycktes i mm. När vakuumteknik infördes vid provtagning insåg laboratorieassisten Barbro Hjalmarsson på Södersjukhuset att

metoden kunde förenklas, och framför allt hygienen ökas genom att använda 10 cm förfyllda vakuumrör och med en logaritmskala översätta den uppmätta ”vakuumsänkan” till Westergrensänka. Detta i sin tur ledde till att vi på KS, i samarbete med AB Analysinstrument, kunde konstruera det första automatiska sänkavläsningsinstrumentet. Dess noggrannhet och sänkningsförloppet tillät att avläsningstiden kunde kortas till 30 minuter. Behovet att sätta om sänkan försvann och med den en mycket arbetskrävande om än inte så kvalificerad uppgift. Instrumentet fick stor spridning, även internationellt, och användes i mer än 30 år.

Kandidatundervisningen var en fristående kurs under det propedeutiska året och omfattade föreläsningar, som var inriktad på analysmetoder och biokemi, samt laborationer där provtagning och mikroskopi dominerade. Laborationerna var i regel mycket omtyckta och leddes av ett par instruktionssköterskor.

Det stora metodologiska språnget

Det är inte riktigt sant att allting var helt manuellt när jag kom till laboratoriet. Någonting som vi kallade ”tempoautomatisering” hade börjat smyga sig in. Det som skett var att analystekniker utvecklats som inte förutsatte att plasmaprotein skulle fällas och filtreras bort utan man hade kunnat konstruera ett flertal metoder som utnyttjade renframställda enzym. Dessa kunde specifikt förändra målmolekyler och ge upphov till en färgreaktion. Tekniken kom från företaget Boehringer-Mannheim i Bayern (numera Roche) med den välkände enzymologen professor Hans-Ulric Bergmeyer som upphovsman. Tekniken kom att revolutionera analysarbetet på de kliniska laboratorierna genom att vissa manuella moment försvann och kunde ersättas med automatiserbara men framför allt att reagensen blev mindre farliga och miljöstörande.

***Figur 5**. LKBs”batchanalysatorer”, närmast två spektrofotometrar, det mörkblå med UV kapacitet, som tredje instrument står LKBs kinetiska enzymanalysator. På andra sidan bänken skymtar en högtryckskromatograf och bakgrunder olika modeller av kylcentrifuger. De svartmålade träbänkarna har ersatts med mer hygieniska ”Perstorpsplattor”.*

Analyserna kunde också bli betydligt mer specifika. Som exempel kan nämnas att en av de första analyserna med den nya tekniken innebar att man kunde överge ”reducerande substans” eller ”blodsocker” och ersätta detta med B-Glukos och U-Glukoskoncentration. Tekniken var enkel, provet försattes med en viss mängd enzym, t. ex. glukosoxidas, och den bildade produkten gav färg med ett eljest färglöst reagens. Färgintensiteten var direkt proportionell mot koncentrationen. Med samma princip kunde ett stort antal av de

vanligaste komponenterna mätas t. ex. kolesterol, urea och triglycerider. En väsentlig utveckling var mätning med kinetiska metoder av hjärt-och leverspecifika enzym, ASAT, ALAT, CK m fl. Det förutsatte tillgång till en spektrofotometer för ultraviolett ljus och laboratoriet fick småningom en sådan (Beckman DU).

Med få modifieringar utfördes alla mätningar på enahanda sätt. Detta kunde utnyttjas för att installera olika mekaniska eller pneumatiska pumpar som sög upp prov och tillsatte reagens(er), allt tempoautomatiserat och likformigt för många reaktioner. Svenska LKB i Bromma utvecklade snabba fotometrar även för att följa reaktionsförlopp. Produktiviteten på laboratoret gick upp och arbetsmiljön förbättrades. Systemen LKB 7400 för synligt och senare även ultraviolett ljus och LKB 8600 för kinetik i ultraviolett ljus fungerade mycket effektivt och var på många håll laboratoriernas verkliga arbetshästar. De blev standardinstrument och exporterades över hela världen och var i bruk långt in på 1970-talet.

Inga extraktioner, inga fällningar, ingen filtrering; farväl till farliga extraktioner med etylacetat, kloroform, farväl till koncentrerad svavelsyra, ättiksyraanhydrid mm!

Primärvården

Nya tekniker och en ny organisation lockade till att decentralisera mycket av klinisk kemi för att resultaten skulle vara omedelbart tillgängliga för primärvårdläkaren. Man prövade många olika tekniker allt från s.k. ”dipsticks”, ursprungligen för urinkomponenter och som utvecklats också för serum- eller plasma komponenter, till specifika små instrument för de vanligaste efterfrågade komponenterna. Försöken slog inte särskilt väl ut, även om den vann terräng där kommunikationer var en tidsfaktor. Istället centraliserades all analys av serumprover till Danderyds sjukhus, ”turn-around-time”, TAT, kunde reduceras och svarsrapporteringen digitaliseras. Vårdcentralerna utför nu huvudsakligen provtagning och några enklare analyser.

Kongresser och möten

Kliniska kemister har ordnat nationella vårmöten varje år och Nordiska möten vartannat. Vårmötena är traditionellt mindre anspråksfulla än de Nordiska mötena. KS, eller snarare Stockholm, ansvarade för det Nordiska mötet 1994 i Svensk förening för Klinisk kemi, SFKK regi. Ordförande för SFKK var då docent Åke Holmgård (Karlstad). Mötet anordnades i stor utsträckning på Karolinska Campus med föreläsningar i Berzeliusbyggnaden. Vi hade också en utställning och andra aktiviteter i Byggnad L7 som dock inte var helt färdigställd. Allt praktiskt ordnades av sjukhuskemisterna Palle Aronsson (Huddinge) och Elisabeth Gustafsson (KS). Det var en stor instrumentutställning där digitala och automatiska lösningar tog upp allt mer plats. Speciellt med denna konferens var att vi bjudit in företagens utvecklingsansvariga, inte försäljare, också från USA och Tyskland för att spekulera i framtiden, lika vanskligt som vanligt!

Vi ordnade en konferens 1999 i samarbetet med IUPAC[1] (där jag var president vid tillfället) och IFCC med stort internationellt deltagande för att försöka nå konsensus om hur analytiska mål skall beräknas och definieras. Det blev en stor framgång och har kommit att bli en central referens i kvalitetsdiskussioner. Föreläsningarna publicerades i SJCLI. Konferensen går internationellt under beteckningen Stockholm Conference 1999 och är fortfarande aktuell. En uppföljning skedde i Milano 2014 men resultaten från Stockholm står sig gott.

Begynnande automatisering

Ett företag i USA, Technicon, tog tekniken ett steg längre med sin AutoAnalyzer konstruerad av Leonard Skeggs 1957. Tekniken var att suga upp provet i en smal slang, dela upp vätskepelaren med luftbubblor och sedan sätta till reagens, kanske inkubera reaktionsblandningen och dialysera den innan luftbubblorna eliminerades och vätskepelaren leddes genom en fotometer. Den förbättrade detekterbarheten tillät att proverna dialyserades för att bli av med plasmaproteinet, ett alternativ till fällningsreaktioner. Alltsammans

[1] IUPAC International Union for Pure and Applied Chemistry, Chemistry and Human Health Division
IFCC International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

drevs med peristaltiska pumpar och många ”linjer” kunde parallellkopplas. Systemen utvecklades till SMA4, SMA6 t.o.m. SMA12 med 12 kanaler. Utvärderingen av resultaten var manuell och analog, en skrivare ritade upp fotometerutslaget som mättes med en linjal och jämfördes med en standardkurva. Tekniken användes länge i klinisk kemi och används ännu inom vatten- och födoämnesanalys. Produktionen ökades mångfalt. AutoAnalyzern var ett mångsidigt system men ”batchorienterat” (se nedan) och koncentrationen av ett 20-tal komponenter kunde mätas, t.o.m. ”proteinbundet jod” som till en början var den enda biomarkören för thyroideasjukdom.

1970-talet var en brytningstid då klinisk kemi sökte sin identitet. Digitalisering av informationsflödet introducerades och datatekniken började bli praktiskt användbar. Programerbara kalkylatorer ersatte räknestickor. Datorerna var ännu stora, skrämmande och krävde avancerade tekniker och specialdesignade datorhallar. Ledande tillverkare var IBM med stora 360-datorer. På laboratorierna började Digital PDP-datorer dyka upp och elektriska skrivmaskiner ersattes av specialkonstruerade skrivenheter med tangentbord och bildskärm. Det öppnade möjligheter till inmatning av resultat och på sikt statistiska beräkningar. En omfattande IT-mognad och kunskap utvecklades.

Gunnar och Ingmar Jungner hade kommit igång med sitt stora parallellinstrument Autochemist, bl. a. som en följd av kraven på analyskapacitet i den prestigefyllda Värmlandsundersökningen. Autochemisten styrdes av en PDP-dator från Digital. Systemet beräknade, registrerade och presenterade svar, skrev ut resultaten samt möjliggjorde statistiska bearbetningar. Det var ett genombrott och upprinnelsen till de stora framsteg inom analys- och informationsverksamhet som dock kom att dröja ännu något decennium.

Autochemisten tillverkades av AGA på Lidingö. Det var en världsunik konstruktion som baserades på parallella banor som utförde samma eller olika mätningar, alltsammas genom att suga upp ett prov, späda det med reagens och läsa av ljusabsorptionen i enskilda fotometrar, antingen i synligt eller UV-ljus. Pneumatiska spädningsautomater, utförda i specialstål med teflonkolvar, dispenserade prover och reagens. På Karolinska konstruerade och utvecklade vi metoder som utnyttjade dessa pumpar i våra ”tempoautomatiserade” rutiner i samarbete med AGA. Pumparna var snabba och precisa och användes bl.a. för att förbereda proverna för mätning i LKBs automatiska fotometerar.

Internationella kemiföretag, ”Big Pharma”, t.ex. Roche, Boeringer-Mannheim, Abbott, Beckman, Siemens, Radiometer, Coulter och Sysmex tog successivt över utveckling av metoder och utrustning. Under en period på 70-talet gav sig apoteket vid Södersjukhuset in i leken och samordnade viss reagenstillverkning.

Den succesiva övergången till kommersiella reagens och kalibratorer och rationell vätskehantering har med säkerhet bidragit till en ökad kvalitet bl.a. en bättre överensstämmelse mellan laboratorer. Till det senare har också laboratoriernas externa jämförelser genom Equalis bidragit (se nedan).

Specialmetoder

Under samma dynamiska decennium utvecklades också immunologiska tekniker. I princip går de ut på att fästa en specifik antikropp på en bärare. Antikroppen binder till sig den substans som man vill bestämma. Sedan tillsätter man en ytterligare antikropp som har någon lämplig markör t. ex. en radioisotop, ett enzym, en fluorescerande molekyl, d.v.s. någon egenskap som kan mätas. Detta är en teknik, som t. o. m. Nobelprisbelönades 1977 (Rosalyn Yalow) och som framför allt har kommit att betyda mycket för avancerade och rutinmässiga studier inom endokrinologi och andra områden där markören förekommer i en låg koncentration. Radioaktiva isotoper användes länge som indikatorsubstanser men har i huvudsak försvunnit sedan 90-talet.

Immunoreaktioner må vara specifika och känsliga, d.v.s. kan detekteras och mätas i låga koncentrationer men referensmetoder är nödvändiga, metoder som entydigt kan identifiera en substans. Det är inte alltid som man har tillgång till sådana metoder men ett viktigt verktyg är kromatografisk teknik, d.v.s. metoder att separera komponenter i ett prov genom att fästa substanserna på ett bärarmaterial och eluera dem succesivt med lösningsmedel – eller en gas. Det är en hel vetenskap i sig men det är i huvudsak tre variabler som är kritiska, dels bärarmaterialet, dels elueringsmedlet, dels detektorn.

Bärarmaterialet och elueringsmedlet avgör i vilken utsträckning substanser i provet kan separeras och detektorn avgör hur små mängder substans som kan mätas. Masspektrometri är den mest känsliga och specifika detektorn och började användas i rutinbruk under 1980-talet. KS och klinisk kemi kunde dra växlar på att masspektrometri tidigt utvecklats i utforskningen av prostaglandin på KI av Sune Bergström och Bengt Samuelsson. Utvecklingen gynnades också av att LKB under ledning av Ragnar Ryhage utvecklat en masspektrometer som kunde användas för kvantitativ analys. Ett flertal referensmetoder, med globalt erkännande, baserade på masspektrometri, utvecklades av Ingemar Björkhem, sedermera professor, på Huddinge sjukhus.

Under 1980och -90 talen utvecklades kromatografiska metoder för rutinbruk t.o.m. automatiska injektorer och program för utvärdering av analoga signaler. En av de första komponenter som mättes med automatiska kromatografisystem var diabetesmarkören HbA1c.

Koagulationslaboratoriet

Karolinska institutet och KS hade en etablerad position inom koagulationsområdet genom Jorpes arbeten med heparin och Margareta och Birger Blombäcks banbrytande arbeten med fibrinogen, von Willebrands faktor och diagnos och behandling av blödarsjuka. En utveckling av diagnostik, prevention av komplikationer och behandling av koagulationsrubbningar var också en förutsättning för den hjärtkirurgi som utvecklats på KS. Som en naturlig följd av behov och kunskap upprättades ett speciellt koagulationslaboratorium under ledning av Margareta ”Meta” Blombäck. Laboratoriet hade en utpräglad forskningsprofil och producerade många doktoravhandingar och experter men sörjde också för rutinsjukvård. Laboratoriet kom att inordnas under Kemiska centrallabortoriet och intresse och kompetens inom koagulationsområdet har upprätthållits bl.a. genom att Blombäcks professur återbesattes med Björn Wiman och senare Thomas Renné, som emellertid inte fick behålla professuren länge. Koagulationsdiagnostik är fortsatt på hög nivå om än inte längre en akademisk specialitet.

Karolinska igen

När jag kom tillbaka till Karolinska som överläkare, efter en sejour på Huddinge; (Kurt Bergström och jag bytte i själva verket tjänster) hade Arne Norman utnämnts till professor, Norman kom närmast från Linköping, efter Danderyd. Verksamheten hade expanderat kraftigt, instrumentparken förnyats och personalen ökat. Bara för att administrera personalen arbetade nu två avdelningsföreståndare med sina sekreterare. Laboratoriet gick in i en ny tidsålder när sjukhuset kommunaliserades 1984. Lokala laboratorier på Thorax, Norrbacka, Neurologen och Akutlaboratoriet lades ner och alla vårdcentraler i upptagningsområdet togs in i organisationen, tillsammans med Löwenströmska, Jakobsbergs och Sollentuna sjukhus som alla hade små laboratorier.

Ett begränsat rörpostsystem installerades på KS och laboratoriet fick telefaxförbindelse med akutavdelningen.

Docent Lars Hagenfeldt hade kommit från Serafimerlasarettet och drev projekt inom metabolism, framför allt medfödda rubbningar men utvecklade också embryot till genetisk, perinatal diagnostik tillsammans med Ulrika von Döbeln. Hagenfeldt flyttade småningom till Huddinge som professor efter Erik Hultman.

Kommunalisering av statliga Karolinska sjukhuset

Vid ett allmänt möte i Nanna Svartz aula på 1960-talet minns jag, som kandidat, att dåvarande chefsläkaren (professor Carl-Axel Hamberger, ÖNH) uttryckte sjukhusets uppdrag som ”Karolinska sjukhuset har inget upptagningsområde eller geografiskt sjukvårdsansvar”. Sjukhuset ansvarade direkt inför regeringen. Denna organisation förändrades och sjukhuset inordnades i Stockholms läns Landsting med ansvar för den nordvästra regionen med omkring 300 000 innevånare. Med omorganisationen följde laboratoriets ansvar för analysverksamheten vid vårdcentraler och sjukhus i området. Landstinget införde också ett annat budget- och anslags system som innebar att laboratoriet skulle debitera sjukvården för utförda tjänster, till skillnad från den rambudget som tidigare tillämpats.

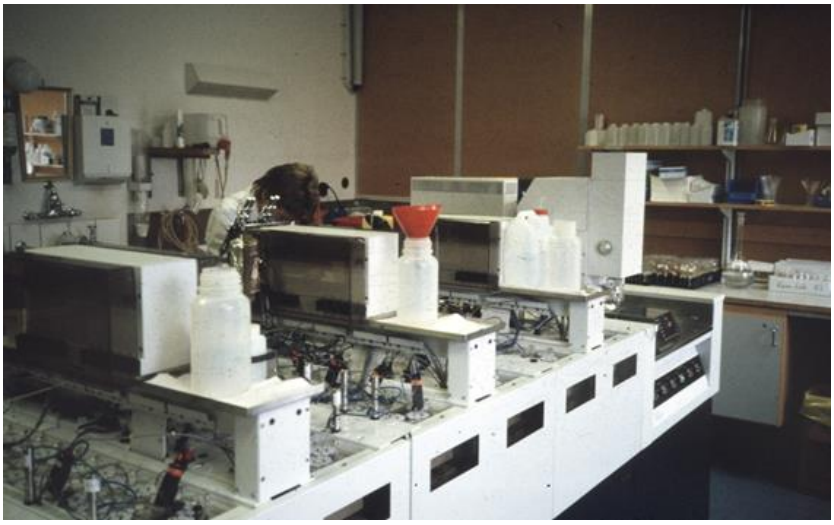
Klinikledningen förändrades också. Klinikledningen bestod av professor Arne Norman och docent Tore Curstedt. Efter långvarigt missnöje med ledningen tvingades Curstedt bort från laboratoriet och fick en tjänst på Danderyds sjukhus medan Norman blev kvar men enbart i egenskap av professor, till sin pensionering. Till klinikchef utsågs docent Björn Wiman (1990) som samtidigt utnämndes till professor i koagulationsverksamhet efter Margareta Blombäck som uppnått pension. Den nya klinikledningen, som blev bestående till Wimans pensionering fick som en av sina första uppgifter att utforma ett debiteringssystem där varje produkt skulle täcka sina kostnader. Ett system som naturligtvis hade sina problem och brister men ändå infördes. En omfattande administration byggdes upp.

En av förhoppningarna med interndebiteringssystemet var att användarna – klinikerna – genom kostnadsmedvetenhet skulle optimera användningen av den tidigare ”fria nyttigheten”, analysverksamheten. Effekten blev snarare den motsatta, laboratoriekostnaden för den enskilde patienten var försumbar och det ekonomiska incitamentet saknades. Däremot var det en fördel för laboratoriet att göra många analyser vilket också stimulerade industrin att skapa snabba och enkla lösningar. Laboratorierna saknade anledning att hävda Nils Trydings fältrop ”Laborera rätt och lagom”!

”Analysplattformar” började dyka upp och utvecklingen av nya metoder som anpassats till dess blev allt vanligare. På KS utredde vi om det fanns möjligheter till ett samgående mellan kliniker eller aktiviteter som utnyttjade samma analysplattformar. Tiden var emellertid inte mogen för en sådan ”konsolidering”. Utvecklingen av analysmetoder och instrument gick naturligtvis hand i hand med datoriseringen.

Kommunaliseringen skapade förutsättningar för en central styrd, långtgående konsolidering av laboratorieverksamheten i landstinget. Efter en mångårig process slogs alla kliniskt kemiska laboratorier ihop till en enhet under benämningen Karolinska universitetslaboratoriet, KUL. All medicinsk personal flyttades till KS och HS, en matrisorganisation infördes, och en process att införa samma instrument och metoder på alla laboratorier påbörjades. På sikt (under de första decennierna på 20-hundratalet) upphörde den skarpa skillnaden mellan olika laboratoriediscipliner succesivt.

Det fanns också privata aktörer, CALAB etablerade ett stort laboratorium vid Slussen som en fortsättning på verksamheten på Riddargatan och Karlavägen. Dessa hade i huvudsak arbetat med hälsoundersökningar i spåren av Värmlandsundersökningen. Laboratoriet stack i ögonen på Landstinget och efter några framgångrika år blev det utmanövrerat. Laboratoriet kom att återuppstå som sjukhuslaboratorium på St. Görans sjukhus och ingå i Unilabsföretaget. Norr om stan etablerade Aleris ett privat laboratorium.



***Figur 6**. Prisma från LKB. En provorienterad parallellanalysator med mycket stor kapacitet och det första där remissinformationen inkluderats i röridentiteten vid beställningen. Provet flyttades från analysstation till analysstation och de samlade svaren rapporterades via en dator, PDP-10. På baksidan av instrumentet på bilden finns en transportbana som för proverna längs instrumentet. De tre ”klossarna” är vinkelrätt anordnade banor som flyttaren avhållt provmaterial fram till respektive analysstation. Samtidigt skedde inkubation av provet i tempererade vattenbad vilka med tiden visade sig vara en ständig källa till bekymmer! I den hitersta banan kan man se några hållare för prov- och reaktionskoppar. De uppstickande blanka ”pelarna” är de spädningspipetter som omtalas i texten och som kunde användas fristående i tempautomatiserade rutiner.*

Automation

Det stora genombrottet för automationen inom laboratoriet kom i början av 1980-talet när datoriseringen tog fart och s.k. ”minidatorer” kunde användas för processtyrning. Samtidigt utvecklades instrument med en annorlunda inre logistik än tidigare. Den klassiska analysprincipen är att samla alla prover med samma begärda mätning till en ”batch” före mätningen. När processen kunde styras bättre övergavs batchanalyserna till förmån för en ”provorinterad” mätprincip. Instrumenten laddas då med individuellt märkta prover allt eftersom de kommer till laboratoriet, placeras på en transportbana – det finns många olika lösningar på utformingen av banor – och förs till analysstationer som programmerats att behandla bara de prover där den aktuella mätningen är beställd. Förutsättningen fanns nu dels att styra instrumenten digitalt, dels att beräkna resultaten, lagra dem i en databas och göra dem tillgängliga för statistisk bearbetning. Analysrobotar tog över mycket av det manuella arbetet på laboratoriet, i första hand två stora instrument från Greiner som kompletterades med en Prisma från LKB, en efterföljare till Jungners Autochemist. På det viset kom alla ”rutinanalyser” att automatiseras. Technicon bidrog med en blodcellsräknare modell 8600, som egentligen var ett slags flödescytometer. Instrumentet var avancerat och baserades på kemisk igenkänning av celler men det krävde stor omsorg, var ofta ur funktion och varje analys var oproportionellt kostsam. Det blev inte långlivat. Blodcellsräknare hade funnits länge, det fanns flera svenska tillverkare t.ex. från Analysinstrument, och Swelab som arbetade med ”Coulterprincipen”. Dessa som klassificerade blodkropparna efter storlek. Sådana instrument placerades på små laboratorier och deras större kusin från Coulter och Sysmex ersatte småningom Techniconinstrumentet.

***Figur 7**. Blodcellsräknare från 1970-talet. Det fanns flera tillverkare i Sverige, t ex Swelab, Analysinstrument, Medonic och Boule. Instrumenten exporterades över hela världen och både tillverkas o säljs ännu 2019. Till höger nuvarande blodcellsräknare med transportbana och positionen för laddning av prover.*

Provtagning med vacuumteknik och helt slutna system hade successivt införts under 60-talet och förfinades alltmer, särskilt för att motverka stickskador och ta hand om engångsmaterial. En särskild provtagningscentral inrättades på sjukhuset med särskilt utbildad personal.

Automatiseringen innebar att volymen på det tagna provet kunde minskas drastiskt; istället för att ta ett eller flera rör på mellan 8 och 10 mL för att instrument och metoder krävde provvolymer på omkring 1 mL använder de nya instrumenten tiondelar av 1 mL t.o.m. för flera mätningar. Provtagningen förenklades och provtagnings rören kunde reducerades att rymma 2-5 mL och patienterna skonades. En annan fördel var en kvalitetshöjning, inga manuella pipetteringar eller ospecificerade reaktionstider, också det en ökad säkerhet på laboratoriet! Under en period var rädslan för HIV-infektion stor och som en följd detta kom industri och laboratorier att fokusera på säkerhet och hygien vid analytiskt arbete och vid provtagning.

Fortfarande var den manuella insatsen stor, prover sorterades, centrifugerades och laddades i analysinstrumenten och resultaten bedömdes, godkändes och returnerades till slutanvändaren på papper.

Det går inte att sätta ett bestämt datum för när automationen tog över men vi upplevde hur dataskärmar successivt började dyka upp integrerade eller i anslutning till instrumenten vid möten och utställningar under

mitten av 1980-talet. Ett embryo till persondatorer var ABC-80 som kom i mitten av 1970-talet, maximalt utbyggbar till 32 kb (!) men programerbar i en kompilerande och snabb Basic. Att sedan Windows operativsystem inkluderade en Basic-version fick nog många på laboratoriet att ta klivet in i dataåldern och tänka ut och skriva egna rutiner.

Kompetenskraven på medarbetarna ändrades successivt från tonvikt på kemi, morfologi och medicin till mer teknisk kunskap och färdighet.

Analyskapaciteten passerade tusentals mätningar i timmen och efterfrågan fortsatte att växa med 5 -7 %, årligen.

Karolinska sjukhuset var senfärdigt med att införa ett laboratorieinformationssystem och konvulsionerna var många innan man fick rätsida på problemen. Det var en stor styrka för laboratoriet att en av sjukhuskemisterna, civilingenjör Nils Sundgren engagerade sig i datasystemet och utvecklade en stor kompetens i att utnyttja och förbättra systemet.

Kvalitetsarbete och ackreditering

En hög analyskvalitet har länge varit en ledstjärna för de kliniska laboratorierna, egentligen ända sedan Belk och Sunderman påtalade variationen mellan laboratorieresultat i Philadelphia 1947! Därifrån kommer traditionen att genom en jämförelse med andra laboratorier hålla en jämn kvalitet med målet att samma prov skall ge samma resultat oavsett vilket laboratorium som utfört analysen. I Sverige kom vi nära denna verksamhet genom docent Kristoffer Hellsing som, med traditionen från Akademiska sjukhuset i ryggen, startade och utvecklade Equalis, en nationell organisation som distribuerar och rapporterar den externa kvalitetsjämförelsen i landet i stort sett enligt principerna från Belk och Sunderman men med en mycket förfinad redovisning av utfallet. Equalis är inte bara ansvarig för att förse kemi med jämförelsematerial utan är drivande i utveckling av material och metoder inom mikrobiologi och patologi. Equalis driver också en omfattande fortsatt utbildning och samordning av metodologi och diagnostik.

Varje laboratorium följer kontinuerligt sin produktion genom att mäta koncentrationen i kända prover, s.k. intern kvalitetskontroll. All personal engageras i dessa kontroller och man håller regelbundna genomgångar av resultaten. Avvikelsen från målvärdet får inte överskrida satta gränser.

***Figur 8**. Plakett till labortoriet och ett armband med KS 1991 vapen och logotype i emalj och förgyllt silver till alla på labortoriet, speciellt framtaget genom Sporrong AB.*

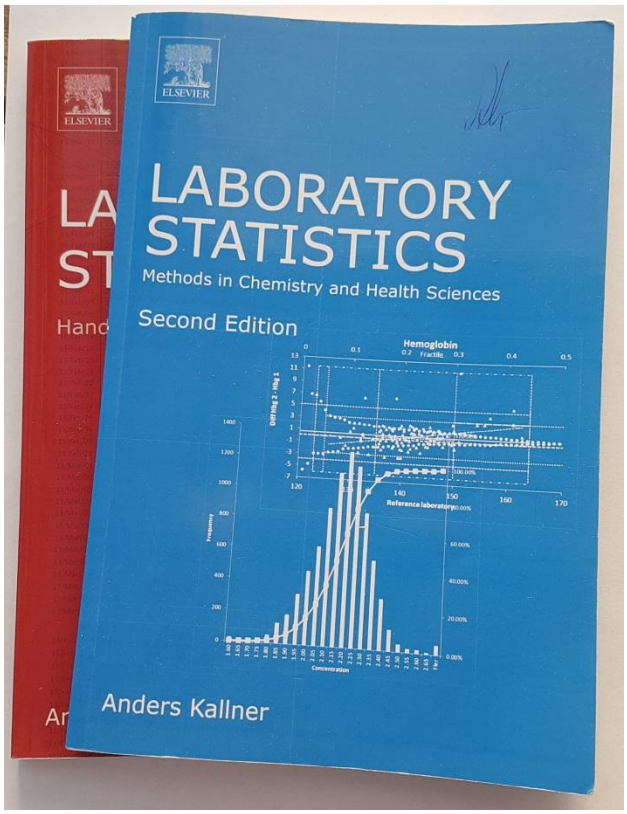
I slutet av 1980-talet började vi inse att detta inte var tillräckliga åtgärder för att uppnå den kvalitet som vi och klinikerna förväntade. Utvecklingen drevs vidare av professor Sven Lindstedt i Göteborg och mig på KS

med hjälp av framför allt sjukhuskemist Elisabeth Gustafsson. Målet var att ackreditera laboratoriet på Sahlgrenska och KS enligt en internationell ISO-standard. Vi arbetade på var sitt håll men i nära samarbete för att tillfredsställa SWEDACS krav enligt ISO Guide 25 och EN 45001. Den huvudsakliga förändringen innebar bl.a. att ett ”kvalitetssystem” specificerades, att metoder verifierades och standardiserades, att heltäckande och detaljerade metodbeskrivningar verifierades samt att kontrollsystem och avvikelserapportering skärptes. Ackrediteringen lyckades så att KS blev ackrediterat bara några månader efter Sahlgrenska och som andra laboratorium i Sverige. Ackreditering av kliniska laboratorier var en nyhet och under en 15-årsperiod hade jag förmånen att samverka intimt med ISO och CEN – ofta i strid med SWEDAC – för att utveckla en ny standard EN/ISO 15189. Den utgör nu referensstandarden för kliniska laboratorier, globalt.

Utbildning i tillämpad statistik

Genom tillgång till stora databaser och decentraliserad datakraft och ett ökat krav på verifiering och redovisning av klinikers kvalitet ökar behovet av tillämpad statistik. Vi har kanaliserat kunskapstörsten och tillsammans med professor Elvar Theodorsson (Linköping) ordnat årliga enveckorskurser på sjukhuset sedan 2003. Deltagare, läkare, kemister och BMA har kommit från hela landet och även från övriga nordiska länder. Uppskattningsvis har omkring 450 personer deltagit i kurserna (2018) som även utgör ett delmoment i medicinarnas ST-utbildning.

En lärobok från kliniken ”Laboratory statistics” publicerades genom Elsevier och utnyttjas i kursen. Boken innehåller i huvudsak beskrivningar och formler av alla de statistiska metoder och principer som är aktuella vid kvantitativ analys.



***Figur 9**. Upplaga 1 och 2 av Laboratory statistics, utgivna av Elsevier 2014 och 2018.*

Ny laboratoriebyggnad och industrialisering

I samband med att den nya laboratoriebyggnaden togs i bruk flyttade all klinisk kemi till denna byggnad, L7, utom klinikledningen som flyttade till en stor del av plan 5 i L2-byggnaden. Immunokemi och kromatografi blev specialanalyser och automatiserades succesivt. Rutinverksamheten tog klivet över i

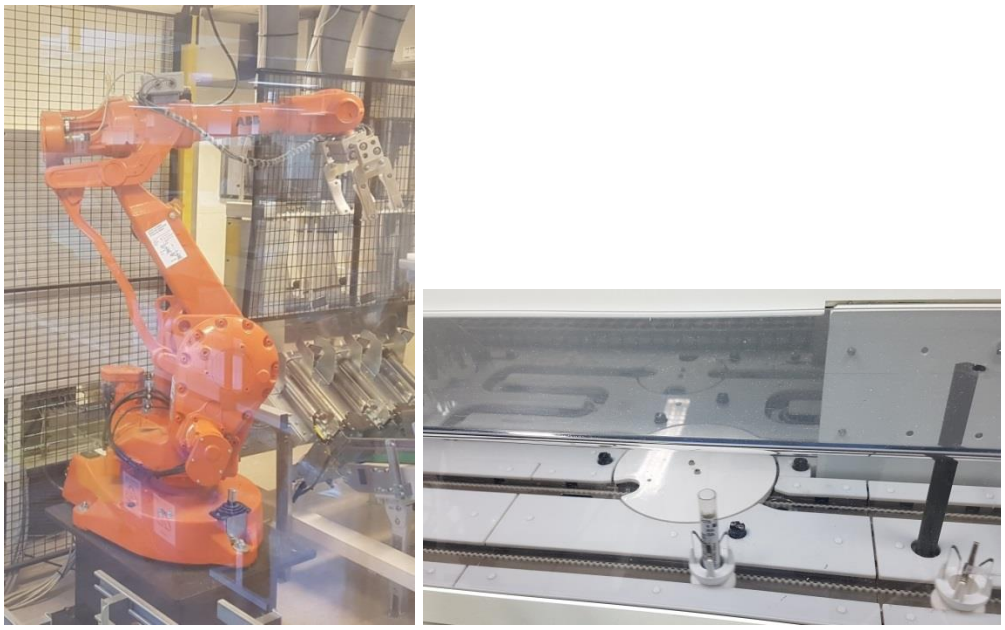
”torrkemi” dvs. provet droppades på färdiga reagensplattor från tillverkaren. Detta var en teknik som utvecklats av Kodak och var hel sluten d.v.s. laboratoriet hade ingen möjlighet att påverka mätningarnas utformning, eller instrumentens analysval. En fjäder i hatten för KS var att vi övertygade Kodak att konstruera en metod för mätning av CRP (C-Reactive Protein), som då ännu inte var etablerad i USA eller på andra marknader. Under flera år var Kodakinstrumenten basen för rutin verksamheten. En modell avsedd för primärvården testades också för att få jämförbara svar i primär- och sluten vård. Men det utföll inte väl.

När tiden var mogen gick man tillbaka till klassisk ”våtkemi”. Nu var automatiseringen ännu längre hunnen. Allt från proppavtagning, centrifugering, reagenstillsättning, avläsning, proppning, förvaring och rapportering kunde hanteras, utan mänsklig intervention, av en robot. Våtkemi möjliggör i princip att ett laboratorium i viss utsträckning kan skapa egna analysmetoder. I praktiken är detta inte speciellt aktuellt.

Allt fler avdelningar anslöts till rörposten, remisserna digitaliserades och all svarsrapportering sker genom Laboratorieinformationssystemet, Flexlab, som matar in svaren i patientjournalerna.

Hur gick det sedan?

En storklinik inrättades som gemensamt administrerar laboratorierna på sjukhuset i Södertälje, Huddinge, Södersjukhuset, Karolinska, Danderyd och Norrtälje. Primärvårdens alla enheter blir huvudsakligen provtagningsstationer och samordnas i en egen organisation. Utrustningarna koordineras liksom analysutbudet. Automatiseringen drivs till en fulländad provorienterad modell som medger att utrustningen också kan användas under jourtid. Informationssystemet är detsamma inom hela verksamheten. Praktiskt taget alla prover från sjukhuset levereras i stora och tunga kasetter genom ett utbyggt rörpostsystem, En kraftfull robot har därför installerats för att lyfta, öppna och tömma kassetterna.



***Figur 10**. Rörpost hanteringsrobot. Kassetterna kommer ut i banorna till höger, grips av roboten, lyfts upp och öppnas varefter innehållet töms ut på därför avsedd plats i provmottagningen. Rören är barkodmärkta och beställningen finns redan i Laboratorieinformationssystemet. Rören sorteras beroende på innehållet och går sedan till analysroboten som centrifugerar, tar av propparna och transporterar rören till analysroboten. Proverna stannar kortvarigt vid aktuell analysstation medan röridentiteten läses och provet sugs upp av en automatisk pipett. Detaljbilden till höger visar hur rören transporters i speciella hållare i ett system, som mest liknar en avanserad modelljärnväg med växlar och stationer! Analysroboten kommer från Roche.*

Industrin har definitivt tagit över metodutveckling och anpassat metoderna till allt mer kompetenta instrument och robotar. Endast specialanalyser engagerar ännu laborerande personal. Även det systematiska sökande och validering av ny markörer är, liksom läkemedelsutveckling, en industriell angelägenhet.

Metodologisk samverkan ökar över ”specialitets- och territorialgränser” genom att undersökningar kan utföras på samma eller liknande anlysplattformar. En ökad administrativ samverkan – på gott och ont!

Men det är en annan historia.

Figur 11. *Del av rutinlaboratoriet med några centrifuger (t.v.) och analysrobotar. Mellan skärmarna till höger och instrumenten löper den bana som transporterar prover från analysstation till analysstation. Överallt där prover hanteras öppet skyddas miljön från tänkbara aerosoler genom huvar och ventilerade dragskåp.*

Sammanfattning

Hambergers ord om sjukvårdansvar tycks återigen ha blivit verklighet genom NKS men laboratoriet har ett helhetsansvar i regionen och utför även specialanalyser på nationell nivå.

Kemiska laboratoriet har under de senaste 60 åren, vilka i någon mån kan överblickas, följt en kunskaps- användar- och teknisk utveckling som inte kunnat förutses och som överträffat alla prognoser. Från en ”meny” på något dussin olika storheter med tveksam analytisk kvalitet och medicinsk relevans till långt över 400 storheter vilkas koncentration kan mätas inom loppet av timmar till i värsta fall någon vecka. Åtminstone till en betydligt bättre analytisk kvalitet!

Från några tiotal remisser om dagen till många hundra och en årsproduktion av tusentals svar till miljoner. Från handskrivna lappar och listor till ett fullständigt digitaliserat informationsflöde, från en trång lokal med både eldfarliga och frätande kemikalier till rymliga lokaler med helautomatiska instrument och praktisk taget fullständig avsaknad av toxiska eller miljöfarliga reagens. Från närmst anemiframkallande provtagning till successivt minskade provmängder. Från hantverk till industri.

Figur 12. Soluppgång över Norrbacka, Gustaf V:s forskningsinstitut. NKS under byggnad t.h., en marsdag 2017.