
Diagnostisk transmisjonselektronmikroskopi

BASALFAGENE

STÅLE SUND

Email: stale.sund@rikshospitalet.no
Rikshospitalet
0027 Oslo
Avdeling for patologi

SIGURD LINDAL

Patologisk anatomisk laboratorium
Regionsykehuset i Tromsø
9012 Tromsø

AILEEN MURDOCH LARSEN

Rikshospitalet
0027 Oslo
Avdeling for patologi

LEIF BOSTAD

Haukeland Sykehus
5021 Bergen
Avdeling for patologi/Gades Institutt

FINN P. REINHOLT

Rikshospitalet
0027 Oslo
Institutt/avdeling for patologi

Transmisjonselektronmikroskopi er en viktig metode i patologisk-anatomisk diagnostikk. Pga. sin langt større oppløsning kan denne teknikken vise morfologiske detaljer som ikke vil være tilgjengelige ved andre mikroskopiske

teknikker.

Den diagnostiske anvendelse har likevel vist seg forholdsvis begrenset. Transmisjonselektronmikroskopi er i første rekke indisert ved undersøkelse av nyre- og muskelbiopsier og har ofte en plass i utredningen der det er mistanke om metabolske lidelser. Betydningen ved diagnostisk tumorpatologi er ved mange sentre mindre enn før, pga. den raske utvikling innen immunhistokjemisk diagnostikk. Transmisjonselektronmikroskopi er en ressurskrevende undersøkelse, og er avhengig av spesialkompetanse når det gjelder både prøvefremføring og diagnostisk vurdering.

Resultatet må fortolkes i nær sammenheng med lysmikroskopiske og eventuelle immunhistokjemiske funn, så vel som med kliniske opplysninger. Nær kontakt mellom rekvirent og laboratorium, både med hensyn til indikasjon, prøvebehandling og prøvesvar, er av stor betydning.

Transmisjonselektronmikroskopisk undersøkelse har, ved siden av bred anvendelse innen biomedisinsk forskning, i en årrekke vært benyttet som en supplerende metode innen patologisk-anatomisk diagnostikk. I Norge mottas årlig ca. 2 000 prøver til slik undersøkelse, og det er seksjoner for elektronmikroskopi tilknyttet avdeling for patologi ved alle regionsykehusene og ved Det Norske Radiumhospital.

Denne artikkelen tar sikte på å belyse den praktiske anvendelsen av transmisjonselektronmikroskopisk undersøkelse som diagnostisk hjelpemiddel.

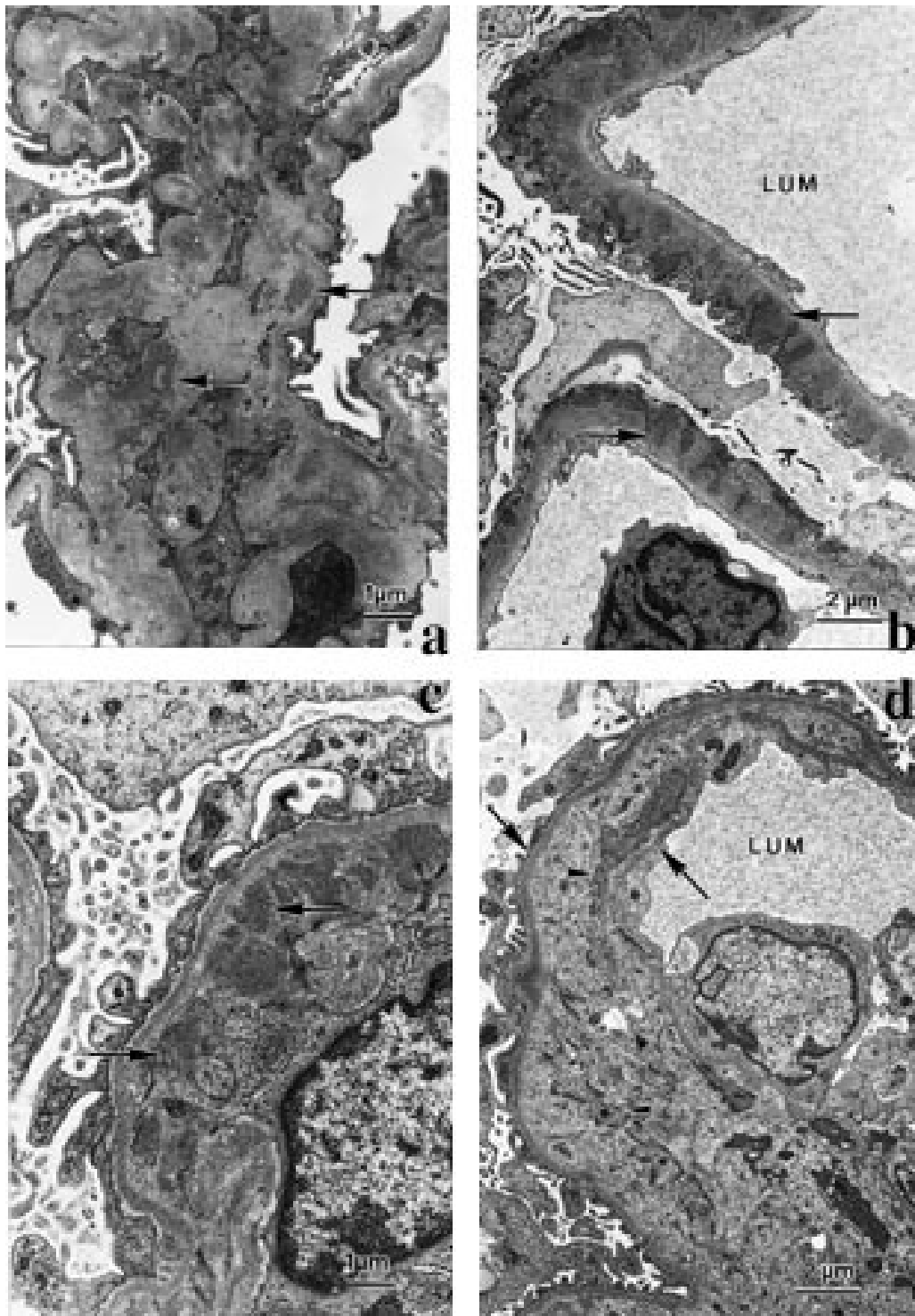
Aktuelle indikasjoner

Elektronmikroskopisk undersøkelse av nyrebiopsier

Nyrebiopsi er indisert bl.a. ved tilfeller av akutt eller kronisk nyresvikt og ved nefrotisk syndrom (1). Elektronmikroskopisk undersøkelse har lenge vært et nødvendig addendum til den lysmikroskopiske og immunpatologiske undersøkelse (2, 3). I biopsier fra den transplanterte nyre er ultrastrukturell undersøkelse av vesentlig verdi ved problemstillingen kronisk rejeksjon versus glomerulonefritt eller annen glomerulopati (3, 4).

Den høye oppløsningen i elektronmikroskopet gir en langt større detaljskarphet enn det andre metoder kan tilby. Forekomst av elektrontette nedslag, som tilsvarende immunkomplekser påvist ved immunpatologisk undersøkelse, kan derfor påvises og lokaliseres med større presisjon (fig 1). Avflatning eller "fusjon" av epitelcellenes fotprosesser i glomeruli er et korrelat til klinisk påvist proteinuri ev. nefrotisk syndrom, og kan kun påvises ultrastrukturelt. Diagnosen "minimal change"-nefropati kan således ikke entydig stilles uten elektronmikroskopisk undersøkelse. For påvisning av amyloidavleiring er ultrastrukturell undersøkelse en verdifull supplerende teknikk og har en høyere sensitivitet (forutsatt representativ prøve) enn klassiske histopatologiske farger. Fortykkelse av lamina densa i den glomerulære basalmembran er et karakteristisk tidlig tegn på diabetisk nefropati. Dertil kommer flere tilstander

som er definert helt ut eller hovedsakelig ultrastrukturelt, slik som type II-membranoproliferativ (mesangiokapillær) glomerulonefritt, immunotaktoid/fibrillær glomerulopati, tynne glomerulære basalmembraner, basalmembranforandringer ved Alports syndrom og myelinlegemer ved Fabrys sykdom (3).



Figur 1 Biopsier fra transplanterte nyrer. a) Residiv av IgA-nefritt; biopsi tre år etter transplantasjon. 49 år gammel mann. Opprinnelig forstørrelse $\cdot 6\,000$. Piler: elektrontette nedslag i mesangiet (immunfluorescensundersøkelse viste nedslag av IgA). b) "De novo"-immunkompleksglomerulonefritt; biopsi seks år etter transplantasjon. 47 år gammel mann, grunnlidelse kronisk pyelonefritt. Opprinnelig forstørrelse $\cdot 4\,000$. Piler: elektrontette nedslag i glomerulære basalmembraner, subepitelialt. LUM: Kapillærlumen. c) "De novo"-immunkompleksglomerulonefritt

(membranoproliferativ type); biopsi ni år etter transplantasjon. 40 år gammel kvinne, 2. gangs nyretransplantert. Påvist hepatitt C som sannsynlig årsak til nefritt. Piler: elektronstette nedslag subendotelialt/paramesangialt. Opprinnelig forstørrelse · 10 000 (andre områder viste forandringer typisk for kronisk glomerulær reaksjon). d) Kronisk transplantatglomerulopati (kronisk glomerulær reaksjon); biopsi 16 år etter transplantasjon. 28 år gammel kvinne, grunnlidelse mesangioproliferativ glomerulonefritt. Sterkt fortykket kapillærvegg med duplikasjon av lamina densa (piler) og interposisjon av utløpere fra mesangiale celler (pilspisser) gir karakteristisk lysmikroskopisk ”dobbelkonturering av basalmembraner”. Merk fravær av elektronstette nedslag. LUM: Kapillærlumen. Opprinnelig forstørrelse · 4 000

Kombinasjoner av ulike glomerulære sykdommer kan være svært vanskelig å påvise uten elektronmikroskopisk undersøkelse. Ikke sjelden er de lysmikroskopiske og immunpatologiske funn vanskelig tolkbare eller tvetydige, og den ultrastrukturelle undersøkelsen kan i slike tilfeller være avgjørende for den endelige diagnosen.

I den transplanterte nyre kan kroniske forandringer i glomeruli som følge av kronisk reaksjon (kronisk transplantatglomerulopati) være vanskelig å skille fra andre glomerulære forandringer, særlig residiverende eller ”de novo”-glomerulonefritt. Disse tilstander kan også forekomme kombinert, og elektronmikroskopisk undersøkelse er etter vår erfaring og andres (4) uvurderlig for denne type vurderinger (fig 1).

Begrensningen i ultrastrukturell undersøkelse av nyrebiopsi er i første rekke mengden av vev som kan undersøkes. Fokale forandringer vil følgelig kunne oversees. Man har derfor stor nytte av ”trippeldiagnostikken”, som kombinerer elektronmikroskopisk undersøkelse med lysmikroskopisk og immunhistokjemisk teknikk. Den vanlige svarrutine er at vi først avgir et preliminært svar basert på lysmikroskopisk og immunpatologisk undersøkelse. Den preliminare vurdering suppleres så av den ultrastrukturelle undersøkelse. I spesielle tilfeller vil denne kunne gjøres innen en uke fra biopsidato, men i praksis vil svartiden som regel være minimum 2 – 3 uker. Denne kombinasjonen av teknikker tillater også en målrettet søking etter relevante ultrastrukturelle forandringer.

Elektronmikroskopisk diagnostikk ved nevromuskulære sykdommer

Innen diagnostikk av flere primære muskelsykdommer har elektronmikroskopisk undersøkelse vist seg å være avgjørende for den endelige diagnosen. Spesielt gjelder dette gruppene kongenitte og metabolske myopatis. Elektronmikroskopisk undersøkelse er også aktuelt som tilleggsmetode ved undersøkelse av hjertemuskulatur. Rutinemessig undersøkelse av myokardbiopsier er vanlig ved mistanke om kardiomyopati, som ledd i utredningen med henblikk på hjertetransplantasjon.

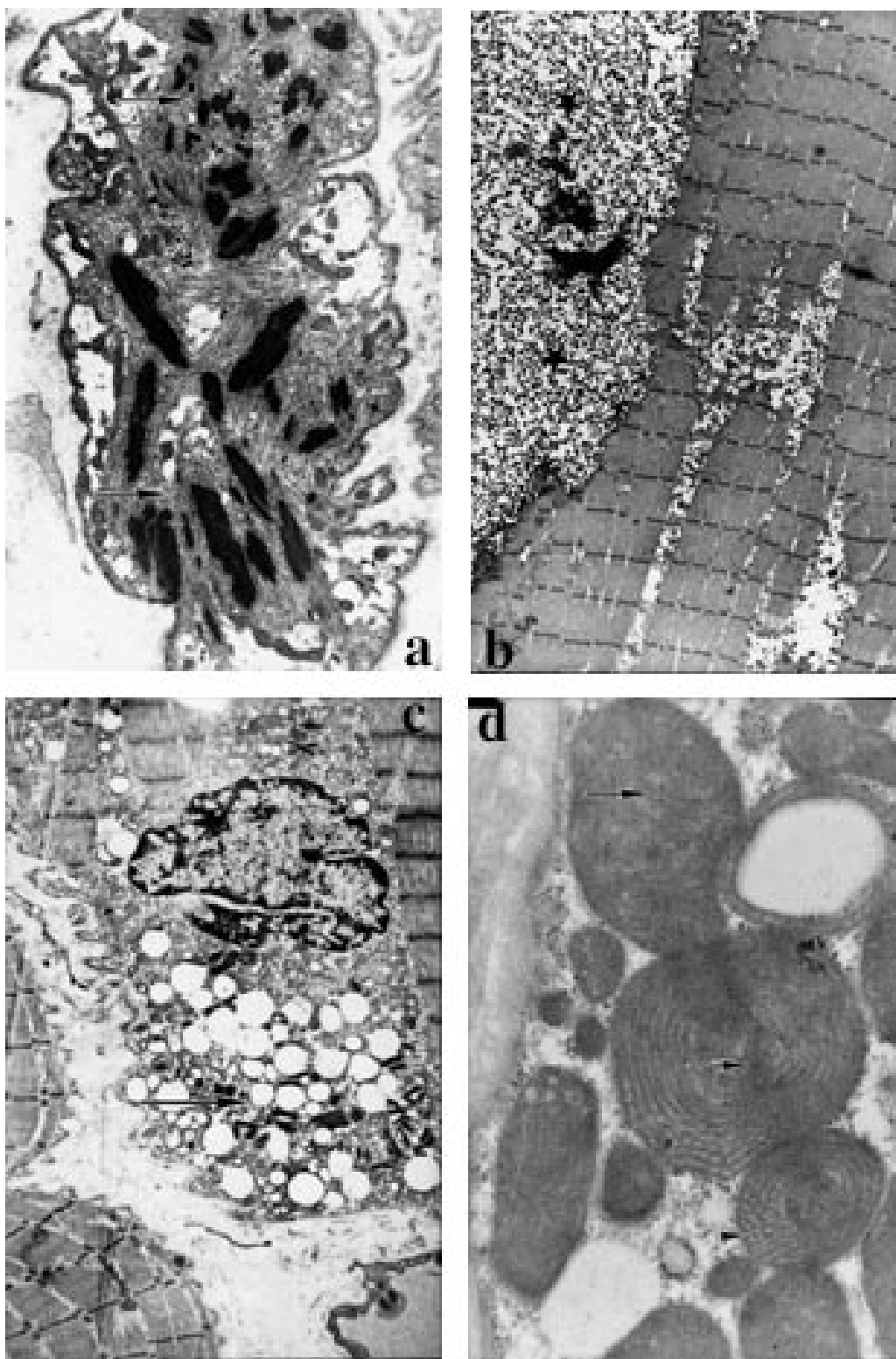
Kongenitte myopatis er en fellesbetegnelse på en rekke muskelsykdommer som angriper alle kroppens muskler (5). Denne gruppen må skilles fra de tradisjonelle muskeldystrofiene som også er arvelige. De kongenitte myopatiene varierer mye i både sykdomsdebut og forløp, alt etter hvilken undergruppe det er tale om. Noen av undergruppene viser seg tydelig fra fødselen av eller i tidlig spedbarnsalder, mens andre først viser seg klinisk i

tenårene eller i voksen alder. Ut fra dette er det ofte tale om muskelsykdommer med et godartet forløp. Kongenitt myopati er, i motsetning til de fleste andre muskelsykdommene, beskrevet som ikke-progredierende. Det er en sjelden sykdomsgruppe med kun 2 – 3 nye tilfeller i året i Norge. Ved denne gruppen muskelsykdommer er det normale enzymverdier i blodprøver. Først og fremst sees normale verdier av kreatinkinase, noe som er tegn på at muskelvevet ikke er dramatisk skadet av sykdommen. Elektromyografisk undersøkelse er enten normal eller viser uspesifikke forandringer. I svært mange tilfeller er det de elektronmikroskopiske forandringene i muskelvevet som gir den endelige diagnosen. Også navnene på de ulike typene av kongenitte myopatier er ofte gitt etter de elektronmikroskopiske funn. De fem vanligste typene er (5):

- – ”Central core”-sykdom
- – Nemalinlegememyopati
- – Disproporsjon av fibertype
- – Centronukleær myopati/myotubulær myopati
- – Myopati med tubulære aggregater

Som det fremgår av navnene, henspiller alle disse betegnelse på spesifikke forandringer i muskelvevet.

Både ”central core”-myopati og nemalinlegememyopati ble oppdaget i begynnelsen av 1960-årene, mye på grunn av de karakteristiske og spesifikke ultrastrukturelle forandringene i muskelvevet, henholdsvis med sentrale oppklaringer i muskelcellene eller opphopning av krystaller eller trådliknende legemer i muskelcellene (fig 2a).



Figur 2 Biopsier fra skjelettmuskulatur. a) Nemalinlegememyopati. Elektronmikroskopisk bilde av muskelcelle med ansamlinger av elektrontette krystalliknende legemer (piler) i muskelcellen. Opprinnelig forstørrelse $\cdot 5\,000$. b) Glykogenose. Lengdesnitt av muskel med ansamlinger av glykogengranula. Disse ligger som sjøer subsarkolemmalt i muskelcellene (stjerner). Opprinnelig forstørrelse $\cdot 6\,000$. c) Lipidavleiring i muskel. Økt mengde elektronlyse vakuoler i muskelcellene (pil). Dette gir mistanke om defekt i lipidstoffskiftet. Opprinnelig forstørrelse $\cdot 6\,000$. d) Mitokondriesykdom. Økt mengde abnorme mitokondrier i muskelcellen. Det sees konsentriske cristae, elektronlyse områder i cristae (piler) og parakrystallinske legemer i mitokondriene nederst i bildet (pilspiss). Opprinnelig forstørrelse $\cdot 10\,000$.

Metabolske myopatii (avleiringssykdommer)

Ved ulike typer metabolske myopatii og avleiringssykdommer har også elektronmikroskopisk undersøkelse ofte vært svært avgjørende for den endelige diagnosen. De vanligste av disse sykdommene er (6 – 8):

- – Glykogenoser
- – Defekter i fettmetabolismen
- – Mitokondrielle sykdommer

I tillegg finnes flere sjeldne metabolske sykdommer som gir mer eller mindre spesifikke ultrastrukturelle forandringer i muskelvevet. Glykogenosene gir ultrastrukturelle funn som viser opphopning av fingranulert materiale i muskelvevet i form av glykogengranula (fig 2b). Det finnes minst 14 typer kjente glykogenoser, som alle har sitt spesifikke kliniske bilde og fører til mer eller mindre glykogenopphopning også i andre organer. Det samme gjelder ved defekter i lipidmetabolismen, hvor man finner opphopning av fettvakuoler i muskelvevet (fig 2c).

Ved mistanke om defekt i den mitokondrielle funksjon, ved primære eller sekundære mitokondrielle sykdommer, har elektronmikroskopisk undersøkelse av mitokondriene vist seg å være svært nyttig for den endelige diagnosen (8) (fig 2d).

Ved all elektronmikroskopisk undersøkelse av muskelvev er det helt nødvendig å sammenholde de lysmikroskopiske forandringene med immunhistokjemiske, enzymhistokjemiske og genteknologiske funn. Et godt tverrfaglig samarbeid mellom klinikere, laboratorier samt genetikere er en forutsetning for en korrekt endelig diagnose.

Tumorpatologi

Tradisjonelt har elektronmikroskopisk undersøkelse hatt en viktig plass i utredning av neoplasier. Enkelte subcellulære organeller og strukturer er karakteristisk for ulike celletyper, og kjennskap til ultrastruktur av tumorceller og deres innbyrdes forbindelser har vært av avgjørende betydning for morfologisk klassifikasjon av ulike svulsttyper (9). Således kan påvisning av desmosomer være av betydning for å kunne skille mellom karsinomer og maligne lymfomer. Karakteristiske elektrontette granula er typisk for nevroendokrine svulster, og funn av melanosomer kan være avgjørende for diagnosen malignt melanom. Særlig har elektronmikroskopisk undersøkelse vært en viktig metode i utredning av lavt differensierte maligne svulster, så som småcellede og spolcellede tumorer.

Optimal preservasjon av vevet er viktig også ved ultrastrukturell undersøkelse av tumor (se nedenfor). Det er likevel mulig i visse tilfeller å oppnå tilfredsstillende resultat ved undersøkelse av vev primært innstøpt i parafinblokk (10) dersom restmateriale fra tumor ikke er tilgjengelig.

Utviklingen i de senere år har likevel medført at immunhistokjemiske metoder i økende grad har overtatt elektronmikroskopets plass i tumordiagnostikken. Immunhistokjemisk undersøkelse kan nå i stor utstrekning anvendes også på rutinebehandlet vevsmateriale (formalinfixert og parafininnstøpt vev), og man

kan undersøke mye større deler av tumor enn det som er praktisk mulig ved den elektronmikroskopiske undersøkelse. Automatiserte systemer for immunhistokjemisk farging er tatt i bruk ved de fleste patologilaboratorier, hvilket innebærer en ytterligere rasjonalisering på personellsiden.

Den praktiske betydning av den elektronmikroskopiske undersøkelse i tumordiagnostikken er derfor mange steder mindre enn før. Metoden kan imidlertid stadig være aktuell ved spesielle problemstillinger, og særlig ved vanskelig klassifiserbare svulster når andre metoder gir usikre eller tvetydige resultater. I hvilken utstrekning elektronmikroskopisk undersøkelse anvendes vil også være avhengig av faktorer som prøvetall og kompetanse ved det aktuelle laboratorium (11).

Andre indikasjoner for elektronmikroskopisk undersøkelse

Elektronmikroskopisk undersøkelse kan i tillegg anvendes på en rekke ulike indikasjoner. Eksempelvis kan det påvises strukturelle defekter i epitelcellenes cilier i respirasjonstractus ved primær ciliær dyskinesi (12). I spesielle tilfeller av infeksjonssykdommer kan elektronmikroskopisk undersøkelse være en supplerende metode for identifikasjon av den aktuelle mikrobe (13, 14).

Mer generelt har elektronmikroskopisk undersøkelse en plass i utredningen av metabolske sykdommer, inklusive avleiringstilstander (se også avsnittet om skjelettmuskulatur). Ikke minst innen pediatrik medisin kan dette være en aktuell problemstilling. Ved leverbiopsier hos barn bør man vurdere å ta av materiale til ultrastrukturell undersøkelse. Har man sikret seg adekvat fiksert materiale, kan den videre utredning avgjøre om elektronmikroskopisk undersøkelse er nødvendig. I tillegg til biopsier kan iblant også undersøkelse av autopsimateriale gi en diagnose basert på ultrastrukturell morfologi (15). Ofte vil elektronmikroskopisk undersøkelse i slik ”syndromutredning” være bare en av mange mulige metoder, og kan være mindre avgjørende enn biokjemiske eller genteknologiske analyser for kartlegging av den aktuelle stoffskiftedefekt. I slike tilfeller er det avgjørende at kliniker og patolog er orientert om hvilke typer forandringer som er beskrevet ved de aktuelle tilstander, og at undersøkelsen utføres målrettet i henhold til dette (type forandringer, hvilke organer affisert).

Øvrige ultrastrukturelle metoder

Blant andre ultrastrukturelle teknikker skal nevnes immun-elektronmikroskopi. Selv om denne metoden prinsipielt kan brukes diagnostisk for eksempel ved undersøkelse av nyrebiopsier (16, 17) eller endokrine svulster (18), vil den de fleste steder først og fremst være et forskningsredskap (19). Immunelektronmikroskopisk undersøkelse er en unik metode når det dreier

seg om nøyaktig intracellulær lokalisering av ulike biokjemiske prosesser, for eksempel om bestemte typer reaksjoner finner sted knyttet til spesielle intracellulære organeller eller er lokalisert i cellens cytosol (20).

Avsluttende kommentar

Transmisjonselektronmikroskopisk undersøkelse er for lengst etablert som et nødvendig addendum til den øvrige patologisk-anatomiske diagnostikk, og vi antar den vil fortsette å være det også i fremtiden. Vi finner imidlertid grunn til å understreke at dette er en metodikk som kun bør brukes på spesielle indikasjoner. Den diagnostiske nytteverdi er begrenset til noen relativt få definerte områder. Arbeidet med hver enkelt prøve er kostbart og ressurskrevende, ikke minst på personellsiden. Diagnostikken er også personavhengig i den forstand at det kreves betydelig erfaring med metoden og med den aktuelle problemstilling. Dersom man overveier å rekvirere elektronmikroskopisk undersøkelse av en vevsprøve, er det en god regel at man på forhånd tar direkte kontakt med det aktuelle laboratorium. Særlig gjelder dette før man sender prøve med en uvanlig problemstilling. Det kan være at det diagnostiske problem lettere kan utredes med andre metoder, eller at lysmikroskopisk og immunpatologisk undersøkelse er tilstrekkelig og overflødiggjør elektronmikroskopisk undersøkelse.

De ultrastrukturelle funn kan ofte ikke stå alene, men må sammenholdes med, og integreres i, den lysmikroskopiske/immunpatologiske evaluering. Ikke sjelden vil resultatet av den elektronmikroskopiske undersøkelse derfor bli diskutert mellom de involverte patologer i avdelingen. Dette er også en grunn til at vi vektlegger direkte kommunikasjon med den kliniker som rekvirerer undersøkelsen. Laboratoriet bistår gjerne også med informasjon om fiksering og prøveforsendelse, og vil som regel kunne forsyne rekvirenten med adekvat fikseringsvæske.

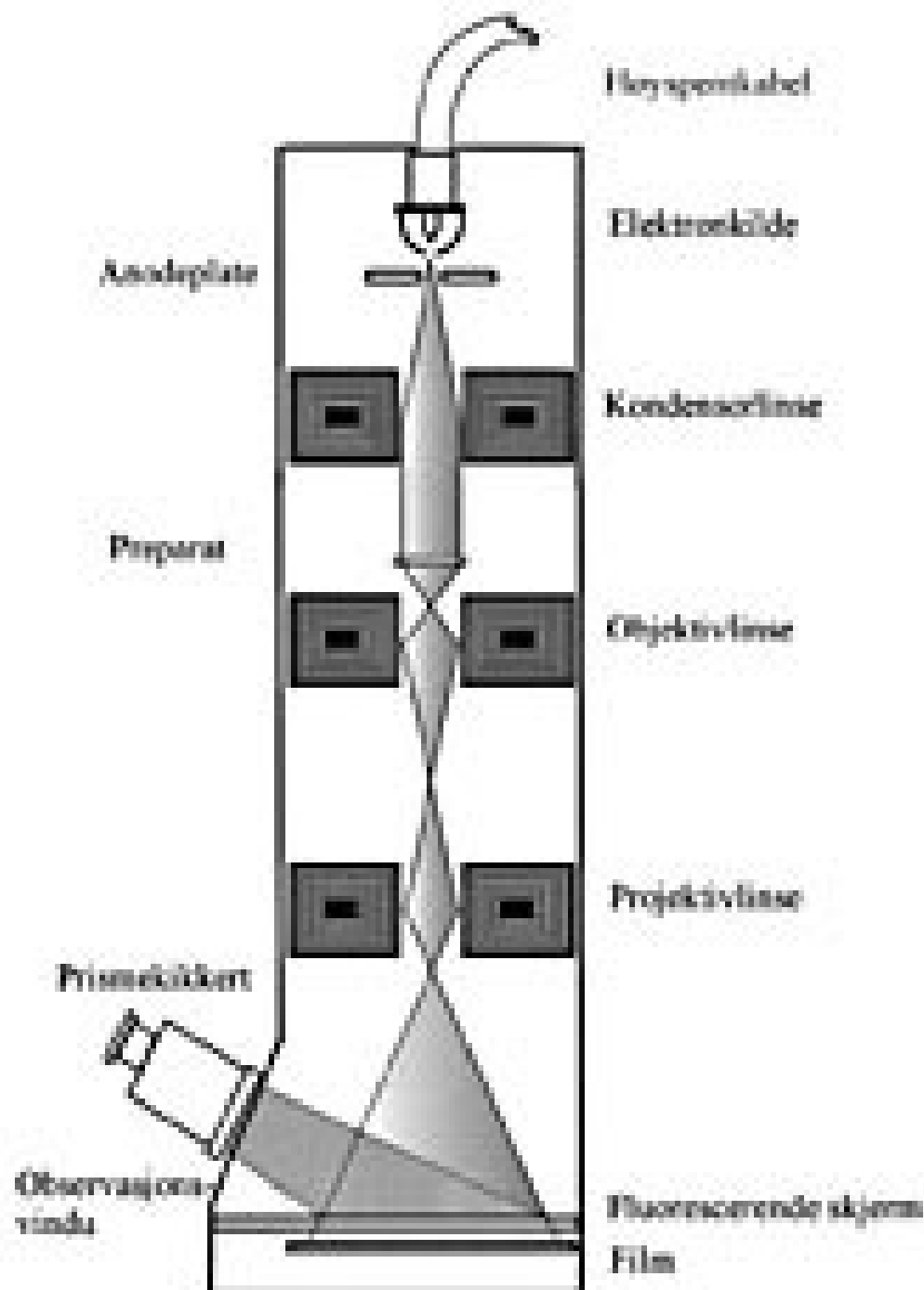
Addendum

Bakgrunn. Ved elektronmikroskopi benyttes elektroner i stedet for synlig lys for å avbilde objektet. Elektronstrømmens bølgelengde er mye mindre enn den som karakteriserer synlig lys (ved de spenninger som genereres i elektronmikroskopet i størrelsesorden $1/100\ 000$ av denne). Da et mikroskops oppløsningsevne er tilnærmet omvendt proporsjonal med bølgelengden i strålingen fra lyskilden, kan man ved hjelp av elektronmikroskopet oppnå en langt større oppløsning enn i lysmikroskopet.

Elektronstråler kan avbøyes i elektromagnetiske felter. Etter at de første elektronlinser ble konstruert, omkring 1930, ble det første elektronmikroskopet bygd i løpet av 1930-årene i Tyskland (21).

Oppbyggingen av elektronmikroskopet er skjematisk angitt i figur 3. De negativt ladede elektronene avgis ved oppvarming av en elektronkilde, oftest et wolframfilament, og akselereres mot en positivt ladet anodeplate.

Elektronstrålen fortsetter deretter nedover i lumen av en metallsøyle som kontinuerlig evakueres for luft for å opprettholde høygradig vakuum. Strålen passerer en serie med elektromagnetiske linser, hvorav den første er kondensorlinsen, som sørger for at preparatet bestråles. Fordi elektroner bremses eller avbøyes når strålen når molekylært tette deler av preparatet, dannes en avbildning av preparatet, som i sin tur fokuseres og forstørres ved passasjen gjennom de påfølgende sett av linser. Elektronstrålen når til slutt en fluorescerende skjerm, hvor lyspartikler, fotoner, emitteres slik at man får en visuell fremstilling av preparatet. Ved å vippe opp den fluorescerende skjermen oppnår man at elektronstrålen treffer en fotografisk plate. På denne fremkommer et negativt bilde av objektet, en positiv kopi fremstilles deretter på vanlig fotografisk papir (22, 23). Det er nå tilgjengelig systemer for digital fotografering og lagring av elektronmikroskopiske bilder, som forventes å bli en standardmetode i fremtiden.



Figur 3 Elektronmikroskopets oppbygning, skjematisk (Tegning: Aileen Murdoch Larsen)

Preparering av vev. For at en vevsbestanddel skal kunne undersøkes i elektronmikroskopet, må den forbehandles slik at den kan skjæres i ultratynne snitt samtidig som vevets morfologi er tilfredsstillende bevart. Det første trinn i denne prosessen er fikseringen av vevet. Et velegnet primærfiksativ er glutaraldehyd i 2 % løsning i natrium cacodylatbuffer med pH 7,3 – 7,4. Glutaraldehyd reagerer svært raskt med proteiner og stabiliserer strukturmolekyler ved hjelp av kryssbindinger. Penetrasjonshastigheten er på den annen side mindre enn f.eks. for formalin, hvilket innebærer at vevsbitene må være meget små, dvs. ideelt ikke mer enn 1 – 4 mm³. Nålebiopsier er meget velegnede. Noen benytter et fikseringsmiddel bestående av 4 % formaldehyd og 1 % glutaraldehyd (McDowells væske).

Da glutaraldehyd ikke i tilstrekkelig grad stabiliserer umettet fett eller fosfolipider, anvendes i tillegg osmiumtetroksid som et sekundært fiksativ. Dette fikserer lipidene og reduserer dermed risikoen for senere ekstraksjon av disse vevskomponentene. I tillegg gir osmiumtetroksid en høy grad av kontrast til enkelte, såkalte osmiofile strukturer i cellen eller vevet (24).

Som innstøpningsmedium anvendes oftest en epoksyresin, som muliggjør skjæring av ultratynne snitt. Før innstøpningen gjennomgår vevet dehydrering ved hjelp av etanol eller aceton i stigende konsentrasjoner. Deretter infiltreres vevet med aceton tilblandet økende konsentrasjoner av innstøpningsmediet frem til et siste infiltrasjonstrinn i ren epoksyresin. Etter tilsetning av herder polymeriseres epoksyresinet over natten ved 60 °C i en herdingsovn.

Semitynne snitt (ca. 1 µm) skjæres med en glasskniv på en spesiell type mikrotom, en såkalt pyramitom. Disse snittene farges med toluidinblått (kalles ofte blåsnitt) og studeres i et lysmikroskop for at man skal kunne identifisere de områder som er best egnet for videre skjæring av ultratynne snitt. Disse skjæres ved hjelp av en såkalt ultratom og er 60 – 100 nanometer tykke. Snittene plukkes opp på et tynt kobbernett (engelsk ”grid”), som har en diameter tilpasset elektronmikroskopets preparatholder (25, 26).

Kontrastdanning i vevet er en forutsetning for at elektronstrålene skal kunne gi en avbildning av vevsstrukturene. Denne kontrasten fremkommer ved at ulike komponenter i vevet har ulik evne til spredning/absorpsjon av elektronstrålen. Spredningen skyldes en gjensidig påvirkning mellom elektronstrålen og atomkjernene og/eller elektronene i preparatets atomer. Biologiske prøver består hovedsakelig av atomer med lav masse, slik som karbon, nitrogen, oksygen og hydrogen, og har relativt dårlig spredningsevne. For å øke spredningen og dermed kontrasten må vevet tilføres salter av tungmetaller som osmium, uran og bly. Cellemembraner tar f.eks. opp osmium, og fremstilles ved høy kontrastvirkning som sorte, veldefinerte strukturer på de fotografiske bildene (24).

Anvendt forstørrelse ved den elektronmikroskopiske undersøkelse vil være avhengig av den aktuelle problemstilling. Selv om den maksimale forstørrelse eller oppløsningsevne er betydelig høyere for de mest avanserte elektronmikroskoper, vil et vanlig arbeidsområde ved den patologisk-anatomiske diagnostikk være fra 2 000 til 4 000 ganger og opp til 40 000 – 50 000 ganger. Til sammenlikning gir lysmikroskopet opp til 400 – 600 ganger forstørrelse med ”tørrlinser” og 1 000 ganger ved bruk av immersjonsolje.

LITTERATUR

1. Sund S, Christensen JA, Mowinckel R, Iversen B, Svarstad E. Betydningen av tidlig nyrebiopsi. Tidsskr Nor Lægeforen 1989; 109: 2651 – 4.
2. Brun C, Olsen S. Preparation of the specimen. Some basic definitions. I: Brun C, Olsen S. Atlas of the renal biopsy. København: Munksgaard, 1981: 14 – 7.

3. Schwartz MM. The pathologic diagnosis of renal disease. I: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, red. *Heptinstall's pathology of the kidney*. 5. utg. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 169 – 80.
4. Herrera GA, Isaac J, Turbat-Herrera EA. Role of electron microscopy in transplant renal pathology. *Ultrastruct Pathol* 1997; 21: 481 – 98.
5. Fardeau M, Tome FMS. Congenital myopathies. I: Engel AE, Franzini-Armstrong C, red. *Myology. Basic and clinical*. 2. utg. New York: McGraw-Hill, 1994: 1487 – 532.
6. DiMauro S, Tsujino S. Nonlysosomal glycogenoses. I: Engel AE, Franzini-Armstrong C, red. *Myology. Basic and clinical*. 2. utg. New York: McGraw-Hill, 1994: 1554 – 76.
7. Di Donato S. Disorders of lipid metabolism affecting skeletal muscle: carnitine deficiency syndromes, defects in the catabolic pathway, and Chanarin disease. I: Engel AE, Franzini-Armstrong C, red. *Myology. Basic and clinical*. 2. utg. New York: McGraw-Hill, 1994: 1587 – 609.
8. Morgan-Hughes JA. Mitochondrial diseases. I: Engel AE, Franzini-Armstrong C, red. *Myology. Basic and clinical*. 2. utg. New York: McGraw-Hill, 1994: 1610 – 60.
9. Erlandson RA. Ultrastructural features of specific human neoplasms with clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic correlations. I: Erlandson RA. *Diagnostic transmission electron microscopy of tumors*. New York: Raven Press, 1994: 243 – 832.
10. Johannessen JV, Bøhler PJ. Paraffin material. I: Johannessen JV, red. *Electron microscopy in human medicine*. Bd. 1. New York: McGraw-Hill, 1978: 280 – 4.
11. Mierau GW, Weeks DA, Hicks MJ. Role of electron microscopy and other special techniques in the diagnosis of childhood round cell tumors. *Hum Pathol* 1998; 29: 1347 – 55.
12. Schidlow DV. Primary ciliary dyskinesia (the immotile cilia syndrome). *Ann Allergy* 1994; 73: 457 – 68.
13. DeNigris EC, Garvin DF, Grogl M, Cotelingam JD. Leishmaniasis. I: Connor DH, Chandler FW, Manz HJ, Schwartz DA, Lack EE, red. *Pathology of infectious diseases*. London: Appleton & Lange, 1997: 1191 – 204.
14. Piris J. Whipple's disease. I: Whitehead R, red. *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. 2. utg. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995: 563 – 4.
15. Strømme P, Månsson JE, Scott H, Skullerud K, Hovig T. Encephaloneuropathy with lysosomal zebra bodies and GM2 ganglioside storage. *Ped Neurol* 1997; 16: 141 – 4.

16. Brorson SH, Strøm EH. A new immunoelectron microscopy approach for the detection of immunoglobulin and complement deposits in epoxy-embedded renal biopsies. *Ultrastruct Pathol* 1998; 22: 449 – 57.
 17. Jansen JH, Høgåsen K, Harboe M, Hovig T. In situ complement activation in porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Kidney Int* 1998; 53: 331 – 49.
 18. Erlandson RA, Nesland JM. Tumors of the endocrine/neuroendocrine system: an overview. *Ultrastruct Pathol* 1994; 18: 149 – 70.
 19. Griffiths G. Fine structure immunocytochemistry. Berlin: Springer-Verlag, 1993.
 20. Stang E, Guerra CB, Amaya M, Paterson Y, Bakke O, Mellins ED. DR/CLIP (Class II-associated invariant chain peptides) and DR/peptide complexes colocalize in prelysosomes in human B lymphoblastoid cells. *J Immunol* 1998; 160: 4696 – 707.
 21. Knoll M, Ruska E. Das Elektronenmikroskop. *Z Physik* 1932; 78: 318 – 39.
 22. Watt IM. Microscopy with light and electrons. I: Watt IM. The principles and practice of electron microscopy. 2. utg. Cambridge: Cambridge University Press, 1997: 1 – 29.
 23. Watt IM. Electron-specimen interactions: processes and detectors. I: Watt IM. The principles and practice of electron microscopy. 2. utg. Cambridge: Cambridge University Press, 1997: 30 – 58.
 24. Ericsson JLE, Brunk UT, Arborgh B. Fixation. I: Johannessen JV, red. *Electron microscopy in human medicine*. Bd. 1. New York: McGraw-Hill, 1978: 99 – 115.
 25. Seveus L, Johannessen JV. Embedding, sectioning and staining. I: Johannessen JV, red. *Electron microscopy in human medicine*. Bd. 1. New York: McGraw-Hill, 1978: 116 – 84.
 26. Laschi R, Govoni E. Staining methods for semithin sections. I: Johannessen JV, red. *Electron microscopy in human medicine*. Bd. 1. New York: McGraw-Hill, 1978: 187 – 98.
-

Publisert: 20. februar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. mars 2026.