

Klinisk Kemi i Norden

Tidskrift för Nordisk Förening för Klinisk Kemi

Nivå

Professionella/
vetenskapliga
organisationer inom KK

Angränsande
organisationer
med delvis andra
huvudmän/målsättningar

Internationell

IFCC

WHO, IUPAC etc.

Europeisk

FESCC

ECCLS (†?), ECLM (?)

Nordisk

NFKK

NORDKEM

Nationell

SFKK

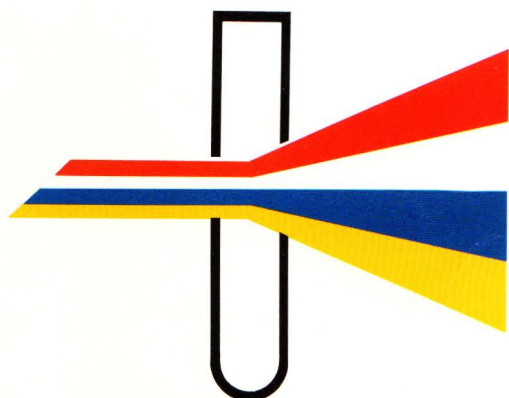
DSKK

NSKK

FKKF

IsFKK

Diverse grupper



Nr 2, vol. 5
juni
1993

INNEHÅLL

Fallbeskrivning 3

Nordisk förening för klinisk kemi — vital 45-åring 5

1 ste Danske Kongres i Klinisk Kemi 11

Ny bestyrelse i DSKK 13

Molecular Biology of Hereditary Cystatin C Amyloid Angiopathy in Iceland 17

Produktnyt 25

Redaktionskommitté för KLINISK KEMI I NORDEN

NFKK Docent Peter Nilsson-Ehle

Klin kem inst, Lasarettet

221 85 Lund

Sverige

Telefon: Int. +46 46 17 34 52, 46 17 34 49

Telefax: Int. +46 46 18 91 14

Island Cand. Pharm. Leifur Franzson

Dept of Clinical Chemistry

Borgarspítalinn Föðsvogi

IS-108 Reykjavík

Island

Telefon: Int. + 354 1 69 66 00

Telefax: Int. +354 1 69 63 63

Nordkem Bitr. sekretariatschef Arno Nyberg

Nordiskt samprojekt för klinisk kemi

Stengårds sjukhus

Norra Hesperiegatan 23 A

SF-00260 Helsingfors

Finland

Telefon: Int. + 358 0 40 91 78

Telefax: Int. +358 0 44 25 91

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

Danmark Overlæge Palle Wang

Klinisk-kemisk afdeling

Odense Sygehus

DK-5000 Odense C

Danmark

Telefon: Int. +45 65 41 28 39

Telefax: Int. +45 66 13 28 54

Sverige Docent Kristoffer Hellsing

Avdelningen för klinisk kemi

Akademiska sjukhuset

S-751 85 Uppsala

Sverige

Telefon: Int. +46 18 66 42 67

Telefax: Int. +46 18 54 96 23

Finland Professor Ilkka Penttilä

Avdelningen för klinisk kemi

Kuopio universitetscentralsjukhus

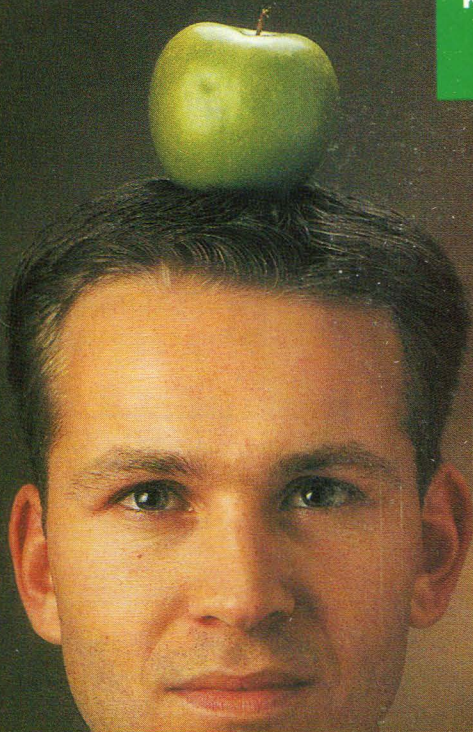
SF-702 10 Kuopio

Finland

Telefon: Int. +358 71 17 31 50

Telefax: Int. + 358 71 17 32 00

**Presisjon og tillit
kan være forskjellen
på liv og død.**



Seronorm™ 30 år i Norden (1963-1993)!

- * Vi har arbeidet 30 år i kvalitets-sikringens tjeneste, og er en uavhengig leverandør av kontrollmaterialer.
- * Vi kan tilby deg skreddersydde kontrollmaterialer dersom du ikke finner det du ønsker i vårt ordinære produktspekter.
- * Velg Nycomed som din leverandør!

Kontakt oss for ytterligere informasjon.

Danmark

Nycomed DAK AS
Tlf. 36 77 00 52

Finland

OY Nycomed AB
Tlf. 90 562 3233

Island

Pharmaco
Tlf. 91 67 86 11

Norge

Nycomed Pharma AS
Tlf. 22 96 36 36

Sverige

Nycomed AB
Tlf. 08 765 29 30

Utvikling/produksjon:



Produksjon/markedsføring:





DAKO

Glycated Haemoglobin



Computer graphic representation of the haemoglobin molecule

Thinking of
changing your
method?

DAKO HbA_{1c}
could improve
your glycated
haemoglobin
service!

Designed for the routine laboratory, DAKO HbA_{1c} is a microplate enzyme immunoassay for the quantitative measurement of glycated haemoglobin in whole blood

- Specific assay based on a monoclonal antibody that directly detects the structural change resulting from glycation. Gives high quality and precise results, every time.
- Easily automated on a wide range of non-dedicated ELISA equipment, with packages to suit the laboratory's needs
- High throughput assay, clearing workloads quickly with less technician time, with the flexibility to run both large and small batches of samples
- Unaffected by many of the factors that interfere with conventional methods

For more information please contact your local DAKO subsidiary or distributor.
(Code No. K 6300)

DAKO A/S, Denmark
Tel. +45 44 92 00 44
DAKO Diagnostika GmbH, Germany
Tel. 040 6 93 70 26
DAKO S.A., France
Tel. (1) 30 50 00 50
DAKO S.p.A., Italy
Tel. 02 50 60 211
DAKOPATTS AB, Sweden
Tel. 08 99 60 00
DAKO Ltd, United Kingdom
Tel. 0494 452016

Distributors in more than 40 countries

Klinisk Kemi i Norden

Nummer 2, volym 5 1993

REDAKTIONELLT

Så är vi i halvtid mellan två nordiska kongresser. Med i detta utskick kommer det första cirkuläret om det kommande nordiska mötet i Stockholm i augusti 1994.

Med start vid förra mötet i Island håller NFKK på att få en ny kostym. Läs vad arbetsgruppen tycker, som arbetat med frågan. Tyck sedan till själv. Vad vill DU få ut av NFKK?

Arbetsgruppen betonade bl.a. att KKN skall ha en klar profil som NFKK:s medlemstidning. Glädjande,

tycker jag, att betydelsen av KKN betonas ett antal gånger. Vi behöver KKN som en viktig informationskanal mellan de nordiska kliniska kemisterna.

Använd den nu för att framföra vad du anser om förslaget. Nästa nummer (nr 3) beräknas vara klart till oktober. Sista dag för manuskript är 1 september. Så skriv nu!

Trevlig sommar
önskar
Kristoffer Hellsing

Fallbeskrivning: Fall av "terapieresistent epilepsi"

KRISTINA MALMGREN¹, ELINOR BEN-MENACHEM¹, THORD ROSÉN², LARS-ERIK TISELL³ och GÖRAN LINDSTEDT⁴

Institutionerna för ¹Neurologi, ²Medicin (Divisionen för endokrinologi), ³Kirurgi och ⁴Klinisk kemi, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborgs Universitet, 413 45 GÖTEBORG

Patienten är en tidigare frisk 28-årig elektriker som vid 19 års ålder insjuknade med tre toniskt-kloniska krampfall. EEG visade ökad mängd lågfrekvent aktivitet temporalt vänster men ingen epileptiform aktivitet. Utredning på medicinklinik på hemorten med hjärnscintigrafi var normal medan datortomografi visade en arachnoidalcyta ovanför fyrhögsplattan vilken dock inte bedömdes vara relevant för patientens symptom.

Patienten bedömdes ha epilepsi, och behandling med fenytoin inleddes. Patienten hade därefter inga ytterligare toniskt-kloniska anfall men däremot frånvaroattacker med några minuters duration, ibland med fokala inslag i form av kortvariga

kloniska ryckningar i vänster arm. Han bedömdes därför ha partiell epilepsi. Upprepade EEG-undersökningar inklusive sömn-EEG visade sidoväxlande lågfrekvent aktivitet men ingen epileptiform aktivitet.

Intervallen mellan anfällen var i början flera månader men de minskade successivt. Efter sex år beskrevs anfällen delvis ha ändrat karaktär och var nu långdragna, från en halvtimme till flera timmar, med nivåssänkning men ej fullständig frånvaro, och efter vilka patienten plötsligt vaknade upp återställd. På grund av utebliven terapieffekt gjordes ett flertal terapirevisioner omfattande karbamazepin, valproat och klonazepam utan att någon förbättring uppnåddes. Vid flera tillfällen noterades att patienten blev blek, gäspade och svettades i samband med anfall.

Fortsatt utredning gjordes vid två universitetssjukhus, och man beslutade bl a om prövning av ett nytt licenspreparat. I samband därmed gjordes vissa biokemiska undersökningar.

Vilka sjukdomstillstånd bör man i första hand tänka på hos en patient med upprepade attackvis påkommande medvetanderubbing?

forts sid 4

Fallbeskrivning: Fall av "terapieresistent epilepsi"

forts från sid 3

Epilepsi är en klinisk diagnos där objektiv och subjektiv anfallsanamnes tillmäts den största betydelse även om EEG och neuroradiologisk utredning är av stor vikt. Differentialdiagnostiska överväganden vid attacker av medvetandestörning

innefattar många olika tillstånd. Nedanstående översiktliga tabell, som redovisar slutlig diagnos i ett material av 198 patienter vilka utretts på grund av akut medvetandestörning (1), kan ge en viss uppfattning om fördelningen.

Etiologi	Frekvens
Vasovagal syncope, psykogenes	40 %
Epilepsi	29 %
Kardiell	
— arytmier	
— aortastenos	
— andra	8 %
Metabolisk/drogbetingad	
— hypo- eller hyperglykemi	
— svår sjukdom av lever, njurar el av elektrolytomsättningen	
— akut porfyri	
— aminproducerande apudom (ex feokromocytom)	
— intoxikation (alkohol, andra droger)	7 %
Övrig neurologisk	
— fokal cerebral ischemi (TIA, migrän)	
— narkolepsi	
— andra	3 %
Okänd	13 %

Hur vill Du lägga upp den biokemiska utredningen?

forts sid 16

Nordisk förening för klinisk kemi — vital 45-åring

I ett internationellt perspektiv har den kliniska kemin inom Norden en unik profil med stark förankring i den medicinska sfären. Därigenom får vår disciplin speciella förutsättningar att stötta den kliniska verksamheten, och forskningsresultat kan ofta snabbt omsättas i klinisk praxis. Nära samverkan mellan laboratorier och klinik brukar också anföras som en viktig anledning till att nordisk klinisk forskning hävdar sig väl internationellt.

Nordisk förening för klinisk kemi (NFKK) har till uppgift att "främja klinisk kemi, särskilt vad avser nordiskt samarbete inom detta område". I en period av ökande utbyte och internationalisering finns det anledning att stärka det nordiska samarbetet, bl a för att värna de nordiska traditionerna inom ämnet. NFKKs styrelse har därför tagit upp en policydiskussion som drivits dels i styrelsen, dels i en särskilt tillsatt arbetsgrupp vars medlemmar utsetts av de nationella föreningarnas styrelser. I gruppen ingår René Dykjær och Torben Örntoft; Tor Arne Hagve och Sverre Landaas; Gunnel Sievers och Lasse Viinikka; Veigar Gudmundsson och Leifur Franzon; Elvar Theodorsson, Isleifur Olafsson (sekreterare) och Peter Nilsson-Ehle (sammankallande). Detta är en sammanfattning av arbetsgruppens överväganden och rekommendationer.

NFKKs relation till andra internationella organisationer

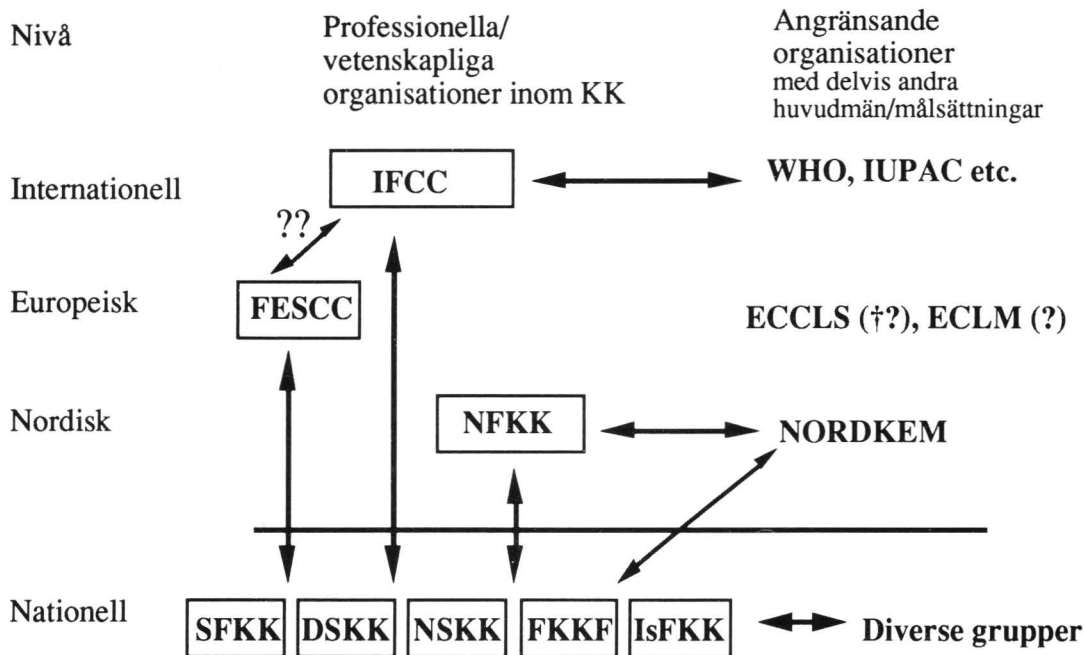
På det laboratoriemedicinska fältet finns många aktörer och intressenter, t ex de akademiska disciplinerna, industrin och sjukvårdsmyndigheterna. Det finns följaktligen en rik flora av föreningar och grupperingar med olika intresse- och ansvarsområden. I synnerhet då de nationella och internationella förutsättningar

na för vår verksamhet snabbt förändras är det viktigt med en tydlig organisationsstruktur som klart anger kompetens och behörighet i olika organ; detta är en förutsättning för korrekta och effektiva handlägnings- och beslutsvägar som garanterar att alla intressenter får insyn och möjligheter att påverka olika ärenden. Några av de viktigaste organisationerna anges i figur 1.

Den vetenskapliga/professionella verksamheten inom klinisk kemi organiseras med utgångspunkt från de nationella föreningarna. Frågor av internationell betydelse handläggs i International Federation for Clinical Chemistry (IFCC), vars uppgift är att främja klinisk kemisk verksamhet i globalt perspektiv. De nationella föreningarna är remissinstanser för IFCC och har direkt inflytande på t ex val av funktionärer i IFCC.

NFKK är en nordisk sammanslutning med uppgift att främja vetenskap och andra professionella områden inom klinisk kemi. NFKK tar initiativ till olika samnordiska aktiviteter och utfärdar nordiska rekommendationer inom det klinisk-kemiska området. NFKK är i första hand ett forum för utbyte, diskussion och avstämning mellan de nationella föreningarna i frågor av gemensamt intresse och inte en mellanhand mellan de nationella föreningarna och IFCC.

FESCC (Forum of the European Societies for Clinical Chemistry) är en organisation under uppbyggnad. Ett organisationsförslag presenterades under hösten 1992 och beräknas kunna fastställas under våren 1993. Hittills har ordförandena i de nationella föreningarna kallats till sammanträdena. FESCC ser som sin uppgift att bl a definiera klinisk kemi/laboratoriemedicin i ett europeiskt (EG) perspektiv och att samordna utbildning inom det kliniskt kemiska områ-



det. FESCC har starka direkta kontakter med IFCC, medan förankringen i de nationella föreningarna än så länge är svagare. Det är viktigt att FESCCs kompetens och behörighet definieras tydligt, och att dess funktion inte medför att de nationella föreningarnas möjligheter till insyn och påverkan i viktiga frågor beskärs. Ett Europeiskt Council for Laboratory Medicine (ECLM) kan tänkas påtaga sig en samordning av laboratoriespecialiteternas intressen.

NFKKs verksamhetsfält

Nordiska kongresserna i klinisk kemi

Alltsedan föreningen grundades har en viktig uppgift varit att organisera de nordiska kongresserna i klinisk kemi, som äger rum vartannat år; uppdraget cirkulerar mellan medlemsländerna. Formellt är det de nationella föreningarna som har det organisatoriska och ekonomiska ansvaret för kongresserna; i praktiken läggs det praktiska arbetet ut på en lokal organisationskommitté. Kongresserna brukar samla mellan 200 och 300 aktiva. Ett ökande antal icke-skandinaviska deltagare visar att mötena håller hög internationell klass.

Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI)

SJCLI ägs av Medicinsk Fysiologisk Förenings förlag, och det fackliga ansvaret åligger NFKK. SJCLI's huvudredaktion ligger i Oslo och består av en huvudredaktör och en redaktionssekreterare. De nationella föreningarna i Danmark, Finland, Norge och Sverige väljer två fackredaktörer var, och dessa åtta utser ytterligare tre fackredaktörer. Denna redaktörstab har ansvaret för innehållet i tidningen. Liksom för de flesta andra vetenskapliga tidskrifter har antalet abonnenter minskat något under de senaste åren, men tidskriften har ändå mycket god spridning även utanför Skandinavien. Omkring 25% av bidragen kommer från utomnordiska forskningsgrupper, vilket vittnar om gott internationellt renommé.

Det kan nämnas att de europetiska nationella föreningarna nyligen inbjöds att engagera sig i European Journal for Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry) som utsetts till officiell tidskrift för Forum of the European Societies for Clinical Chemistry (FESCC). Samtliga nordiska föreningar tackade nej, främst med hän-

visning till att vi i SJCLI har ett högkvalitativt och väl etablerat organ för vetenskaplig kommunikation.

Klinisk Kemi i Norden (KKN)

NFKKs styrelse tog 1989 initiativet att starta en medlemstidning, Klinisk kemi i Norden. Efter en treårig försöksperiod gjordes en utvärdering, som visade att tidskriften mottagits mycket positivt bland medlemmarna. Vid styrelsemötet i Reykjavik 1992 beslöt man att fortsätta utgivningen på kontinuerlig bas. Vi räknar med att tidningen i fortsättningen skall kunna bära sina egna kostnader. Vi menar att KKN bör ha en klar profil som NFKKs medlemsblad, och redaktionskommittén bör därför utses av de nationella föreningarna och av NFKK. Huvudredaktören tillsätts av NFKKs styrelse.

Kommittéer och arbetsgrupper

Alltsedan NFKKs tillkomst har föreningen varit engagerad i olika projekt via ett antal stående kommittéer och tillfälliga arbetsgrupper. Kommittéernas verksamhet har i stor utsträckning finansierats via Nordkem. Sedan 1989 har det funnits två kommittéer, klinikkommittén och metodkommittén. Arbetet har under de senaste åren inte fungerat optimalt; fr a har arbetsfördelningen mellan NFKK och Nordkem varit otydlig. NFKKs styrelse beslöt därför sommaren 1992 att lägga ned dessa kommittéer och ta upp diskussioner med Nordkem om hur samarbetet i fortsättningen bör organiseras.

Nordiska rekommendationer

En av NFKKs uppgifter har varit att bedöma förslag till och att utfärda nordiska rekommendationer. Många av dessa har varit vägledande för den nordiska opinionen och fått stor genomslagskraft även internationellt. Ofta har rekommendationerna baserats på arbete som utförts inom ramen för NFKK- eller Nordkem-projekt.

NFKK i framtiden — nya utmaningar

Den kliniskt-kemiska verksamheten förändras snabbt, och utvecklingen kommer sannolikt att accelerera ytterligare under det närmaste decen-

niet. Metodologiska framsteg inom forsknings- och rutinverksamhet och en lavinartad utveckling inom informationsteknologin kommer att ställa nya krav, men också att öppna nya möjligheter. Yttre faktorer som ekonomisk snåblåst, nya organisatoriska modeller inom sjukvård och universitetsväsen, samt en tilltagande internationalisering accentuerar ytterligare behovet av en konstruktiv diskussion om NFKKs roll och arbetsuppgifter. Särskilt viktigt är att stärka föreningens identitet bland de yngre medlemmarna.

Enligt NFKKs stadgar är föreningens mål att främja klinisk kemi, särskilt vad avser nordiskt samarbete. NFKKs medlemmar utgörs av medlemmarna i de nationella *vetenskapliga* föreningarna, och det är därför naturligt att NFKK profilerar sig som en vetenskaplig förening med målsättning att främja nordiskt samarbete bl a inom forskning och utbildning. Frågor som fr a berör sjukvårdsproducenter, tillsynsmyndigheter eller industri (t ex administrativa frågor, kvalitetskontroll, optimering av laboratorieverksamhet och dess tillämpning i vårdapparat) torde i första hand vara uppgifter för andra organisationer med andra huvudmän (t ex Nordkem).

Ett sätt att prioritera är att gruppera NFKKs ansvarsområden efter olika nivåer av engagemang:

A. NFKK har ett primärt ansvar för, och bör aktivt driva, frågor av gemensamt nordiskt intresse för att främja utvecklingen inom klinisk kemi på det professionella—vetenskapliga planet. Detta innefattar bl a

Forsknings- och utvecklingsarbete (se nedan)

Utbildning (se nedan)

Det professionella innhålllet i och den dagliga utövningen av klinisk kemi
Kontakter och utbyte mellan länderna

B. NFKK har ett formellt ansvar för att bedöma förslag till nordiska riktlinjer och att utfärda rekommendationer.

NFKK har, som rent vetenskaplig—professionell grupp, förutsättningar att objektivt ta ställning till förslag om nordiska rekommendationer och bör som tidigare göra detta efter yttrande från de nationella föreningarna.

C. Intresseområden

Vissa frågor kan drivas mera kraftfullt internationellt om de diskuteras i NFKK. NFKK agerar i första hand inte själv, utan fungerar som forum för diskussion, information och avstämning för att man mera effektivt ska kunna driva en nordisk linje från de nationella föreningarna. Frågor som rör Norden vs Europa och vårt engagemang i Balticum är exempel på sådana gemensamma intresseområden.

Det ligger också i NFKKs intresse att stimulera samarbete mellan de nationella organisationer som ansvarar för kvalitetskontroll av laboratorieverksamheten. Ett sådant samarbete kan bidra till en synkronisering av kvalitetskraven och ge underlag för gemensamma strategiska initiativ på det metodologiska planet.

D. Inget formellt ansvar eller primärt intresseområde

NFKK har ingen ändamålsenlig struktur t ex för att själv driva forsknings- eller utvecklingsprojekt. Det kan dock vid vissa tillfällen vara viktigt att NFKK tar initiativ till samnordiska utvecklings- eller utredningsprojekt och söker underlätta finansieringen därav.

Forskning och utvecklingsarbete

Kontakter och utbyte inom forskning och utvecklingsarbete brukar spontant etableras i mån av behov. De nordiska kongresserna har här en viktig funktion som katalysator. SJCLI och KKN är viktiga och effektiva informationskanaler. Möjligen kan NFKK ytterligare engagera sig för att underlätta utbyte av forskare eller forskarstuderade mellan länderna.

Utbildning

Inom utbildningsområdet finns stort intresse för ytterligare nordisk samverkan fr a inom specialistutbildning och forskarutbildning i form av samnordiska kurser/minisymposier inom klinisk kemi. En sådan kursverksamhet skulle kunna erbjuda ett mera diversifierat och specialiserat utbud än nuvarande nationella program, på hög vetenskaplig nivå. NFKK kommer därför att tillsätta en arbetsgrupp, tills vidare på två år, bestående av nationella studierektorer eller motsvarande. Deras uppdrag blir att sammanställa det aktuella utbudet av kurser och symposier inom specialist- och forskarutbildning och att undersöka möjligheterna att organisera nya nordiska kurser. Vi menar att det finns goda möjligheter att finansiera sådana samnordiska kurser.

Klinisk kemi i Norden vs Europa

Av tradition drivs klinisk kemi i Norden nästan alltid knuten till medicinsk verksamhet och medicinsk forskning. Detta är inte fallet i Syd- och Mellaneuropa. FESCC har som målsättning att upprätta riktlinjer för laboratorieverksamhet som sannolikt kommer att gälla för hela EG. Där kommer man att definiera bl a vilka som kommer att ha behörighet för att driva ett kliniskt kemiskt laboratorium. NFKKs styrelse ser det som en mycket viktig uppgift att bevaka utvecklingen och att bidra till samordning av de nationella föreningarnas aktioner. NFKK kommer också att aktivt engagera sig i det Nordkem-projekt ("Nordisk standardisering inom laboratiemedicinen") som nyligen startat i Köpenhamn med René Dybkær som projektledare.

NFKK och Nordkem

Arbetsfördelningen mellan NFKK och Nordkem har inte varit tydlig. Genom att klarlägga NFKKs roll som en vetenskaplig förening och Nordkems roll som finansär och som en organisation med primärt intresse för frågor av praktisk—tillämpbar natur kan man göra rollfördelningen tydligare.

NFKK har hittills, genom metod- och klinik-

kommittéerna, bidragit till att generera Nordkemprojekt. Vi menar att ett mera öppet ansökningsförfarande (med lämplig specificering av aktuella forskningsområden) har förutsättningar att öka antalet möjliga projekt.

NFKKs klinik- och metodkommittéer har också bedömt ansökningar om medel för Nordkemprojekt. Vissa skillnader i totalbedömningarna från NFKKs och Nordkems sida kan förutses — och har inte sällan förekommit — eftersom Nordkems funktion snarast är att likna vid sektorsorganens, d v s att finansiera projekt där praktisk tillämpbarhet av resultaten är viktig. Vi menar att Nordkem, i de allra flesta fall, själv besitter den kompetens som behövs för att bedöma projektansökningar.

Nordkem har haft stor betydelse genom sitt stöd till projekt som varit mycket viktiga för utvecklingen av klinisk kemi i Norden. Nordkem har nu signalerat att man i fortsättningen kommer att engagera sig inte bara inom klinisk kemi utan även inom andra laboratorieverksamheter. Detta kommer givetvis att få konsekvenser även för NFKKs aktiviteter.

För det fortsatta samarbetet med Nordkem föreslår vi följande riktlinjer. Nordkem utanronserar sina medel, t ex i KKN, med önskvärda specifikationer, för ansökan från enstaka forskare eller forskargrupper om finansiellt stöd. NFKK kan vid behov engageras för vetenskaplig bedömning av ansökan. Vissa projekt resulterar i förslag till nordiska rekommendationer, som liksom tidigare bedöms i NFKKs styrelse. Denna arbetsfördelning torde ligga i linje med Nordkems egna intentioner.

Ekonomi

För att kunna driva föreningens huvudfrågor fordras en mera stabil ekonomi. NFKKs inkomster kommer nu framför allt från två källor: — de nordiska kongresserna (50.000 NKR eller 40% av vinsten från en kongress ska gå till NFKK).

— medlemsavgifter (de nationella föreningarna har hittills betalt 1 SFr per medlem till NFKK. I

Reykjavik beslöt man att höja avgiften till 5 SFr per medlem.) Detta ger intäkter på ca 25—30.000 NKR.

Denna mera omfattande ekonomi fordrar att föreningens räkenskaper i fortsättningen underkastas revision.

NFKKs styrelse och arbetsformer

För att effektivisera styrelsens arbete föreslår vi vissa förändringar i styrelsens storlek och i tillsättningsförfarande och mandatperioder för ledamöterna.

Varje land bör representeras av två (nu tre) styrelsemedlemmar. Ordföranden måste inte med nödvändighet komma från det land som organiserar nästa kongress. Sekreteraren (kassören) väljs av ordföranden och har inte rösträtt i styrelsen. Mandatperioderna justeras, genomgående i riktning mot tre år.

Vi anser att man med ett mindre antal styrelsemedlemmar kan effektivisera styrelsens arbete och minska kostnaderna för styrelsemöten utan att äventyra representativiteten. Att förlänga ordförandens mandatperiod ökar kontinuiteten i arbetet. Sekreterare/kassörens arbete kommer att bli mera aktivt och närhet till styrelsens ordförande är därför viktig. Ordföranden i de nationella föreningarna ingår i NFKKs styrelse under sina resp mandatperioder för att säkra förankringen i de nationella föreningarna. För övriga ledamöter bedömer vi tre år vara en lämplig kompromiss för att uppnå bästa kontinuitet, engagemang och förnyelse.

Det skall inte finnas några stående arbetsutskott. Tidsmässigt begränsade arbetsgrupper med definierade mandat utses vid behov.

För arbetsgruppen

Peter Nilsson-Ehle
sammankallande

Isleifur Olafsson
sekreterare

NFKKs nuvarande styrelse

post	mandagperiod	andra regler
ordförande	2 år	väljs från det land som organiserar nästa nordiska kongress
sekreterare	2 år	väljs från det land som organiserar nästa nordiska kongress
representanter från nationella föreningarna	olika	3 från varje land. En skall vara ordförande i den nationella föreningen och följer mandatperioden för ordförande i resp land (varierar mellan 1-3 år).

Bland dessa väljs sedan:

5 kontaktpersoner (en från varje nationell förening)	4 år (möjlighet att sitta sammanlagt 12 år)	En suppleant ska väljs (ingår ej i styrelse)
5 samordningspersoner (en från varje nationell förening)	3 år	Dessa deltar i samordningsarbete inom klinisk kemi i Norden (Nordkem?)

Förslag

2 representanter från varje land (10), ordförande(1), sekreterare utan rösträtt(1). Totalt 12 personer.

post	mandatperiod	andra regler
ordförande	3 år	inget omval; väljs av men inte nödvändigtvis bland NFKKs styrelsemedlemmar. Uppdraget bör cirkulera mellan de nordiska länderna
sekreterare (kassör)	3 år	väljs av ordföranden; har inte rösträtt i styrelsen
10 representanter	följer mandatperioden för ordföranden i respektive land (varieras mellan 1-3 år) 3 år	2 från varje land. Kontinuitet är viktig. Man bör undvika att byta båda nationella representanterna samtidigt. Representation av yngre medlemmar önskvärd. — ordförande i den nationella föreningen — utsedd av den nationella föreningen. Suppleanter vid behov.

Klinisk kemi Klinisk biokemi Klinisk molekylærbiologi?

Den 1.ste Danske Kongres i Klinisk Kemi. 10-11. juni 1993

Den første danske kongres i klinisk kemi fandt sted på et par varme, smukke junidage. Stedet var Herlev Sygehus — et af de få danske sygehuse, hvor interiøret også er æstetisk tilfredsstillende, og hvor auditoriefaciliteterne er gode.

Kongressen tiltrak 220 tilmeldte deltagere og en del andre, der kiggede forbi til udvalgte foredrag.

Den var bygget op om et tema: Molekylærbiologiens anvendelse i klinikken. Men først blev de, der ønskede det, taget ved hånden af tre yngre forskere: Anne Tybjærg-Hansen, Niels

Rüdiger og Niels Erik Petersen, som kom fra landets tre store universitetshospitaler, Rigshospitalet i København, Aarhus Universitetshospital og Odense Universitetssygehus. Med venlig forståelse for tilhørernes vanskelige situation førte de os igennem molekylærbiologiens indviklede og ulogiske terminologi og overraskende enkle metoder, så de fleste følte, at der skulle mere end et par exons til at slå dem af pinden.

Efter forskolen åbnede Dansk Selskab for Klinisk Kemi's afgående formand René Dybkær



René Dybkær åbner kongressen.



Forskolens tre lærere.

kongressen. Han understregede i sin tale Selskabets pligt til at bidrage til videnformidling og diskussion af forskningsresultater inden for de områder som specialet omfatter eller har tilknytning til. Han omtalte også det væsentlige i at bygge en kongres op om et tema og fandt, at netop molekylærbiologien med sit rige udviklingspotentiale for den kliniske kemi var et godt valg.

Derefter var der foredrag om anvendelse af molekylærgenetisk metoder ved diagnostik af arvelige sygdomme, det område, hvor udviklingen har været længst i gang. Niels Gregersen fra Aarhus Universitetshospital fortalte om den eksplosive udvikling inden for de senere år som følge af PCR teknikkenes fremkomst og arbejdet med det Humane Genom Projekt. Kim Brøsen fra Odense Universitet fortalte om forudsigelse af patienters respons på lægemidler metaboliseret via cytochrom P450 ved genotypning af det tilhørende gen. Metoden tillod med 99% sikkerhed at forudse, hvilken fænotype et individ har

— poor metabolizer eller extensive metabolizer. Anne-Lise Børresen fra Det Norske Radiumhospital i Oslo talte om anvendelse af genteknologi ved diagnostik og monitorering af kræftsygdomme. Hun beskrev, hvordan man såvel på det cytogenetiske som på de molekylærbiologiske plan kan påvise mutationer og andre genforandringer på et tidligt stade i kræftsvulstens udvikling.

Det fulgte en lang række foredrag, der beskrev genteknologiske metoder og vurderinger af deres muligheder og kapacitet illustreret ved en række kliniske eksempler, og der var en stor postersession med mange molekylærbiologiske emner.

Næste dag var der frie foredrag, og Dansk Selskab for Klinisk Kemi's nyvalgte formand Axel Brock afsluttede en meget vellykket kongres.

Og så skal det ikke glemmes, at festmiddagen fandt sted ved Søerne i den lyse danske sommeraften.

Ny bestyrelse i Dansk Selskab for Klinisk Kemi

Dansk Selskab for Klinisk Kemi valgte på sin generalforsamling fredag den 16. april 1993 ny bestyrelse. Den blev sammensat på følgende måde:

Overlæge Axel Brock (formand)
Centrallaboratoriet
Randers Centralsygehus
8900 Randers
tlf. +45 86 41 82 00 - 48 00
fax +45 86 43 49 30



Professor Ebba Nexø
Klinisk Kemisk Afdeling
Aarhus Kommunehospital
8000 Aarhus C
tlf. +45 86 12 22 33 - 33 05
fax +45 86 13 96 85

Overlæge Steen Sørensen
Klinisk Kemisk Afdeling
Hvidovre Hospital
2650 Hvidovre
tlf. +45 36 32 23 08
fax +45 31 75 09 77

Ingeniør Stig Askaa
Klinisk Kemisk Afdeling
Centralsygehuset i Slagelse
4200 Slagelse
tlf. +45 53 52 19 00
fax. +45 53 52 94 28

1. reservelæge Peter Schwarz
Klinisk Kemisk Afdeling
Hvidovre Hospital
2650 Hvidovre
tlf. +45 36 32 23 73
fax. +45 31 75 09 77

Kemiker Mogens Mondrup
Klinisk Kemisk Afdeling
Roskilde Amtssygehus
4000 Roskilde
tlf. +45 46 30 23 39
fax. +45 46 32 16 15

Roche

A REFRESHING CHANGE



IN ...

... TEST GROUP CONSOLIDATION

Imagine a system so advanced that one standard operating procedure runs all your clinical chemistry. Classical and special chemistries, electrolytes, therapeutic drug monitoring, specific proteins, drug abuse testing and thyroids - all from a single sample. Imagine you can access any sample in any order, using combinations of different tube sizes, while prioritizing STATs and automatically ensuring positive patient I.D..

Now, imagine that the same system offers a menu of 72 tests, up to 68 different reagent cassettes on-board 24 hours a day, load-and-forget reagent handling, minimal sample handling, auto-sample typing, and object-oriented software with one-click mouse control.

This system is not imaginary. It is in the final stages of development by Roche Diagnostic Systems and it is going to revolutionize laboratory workflow efficiency.



Roche Diagnostic Systems
a division of F. Hoffmann-La Roche Ltd.,

Fallbeskrivning: Fall av "terapieresistent epilepsi"

forts från sid 4

Den biokemiska utredningen syftar i första hand till att belysa metabolisk orsak, i andra hand mot att utreda ev. missbruk. I den initiala differentialdiagnostiska utredningen ingår alltså utöver EKG bestämning B-glukos, elektrolyter i serum, "leverstatus" och S-kreatinin, och den fortsatta utredningen styrs av de fynd man då gör. Vid terapieresistens kan epilepsidiagnosen komma att omprövas och ny differentialdiagnostisk utredning behövas.

I detta fall bestämdes B-glukos i två fasteprover med resultaten 1,6 och 1,9 mmol/L. Ett prov efter lunch visade 1,7 mmol/L.

Resultaten antydde att patientens anfallsvis påkommande medvetandestörningar var orsakade av hypoglykemi.

Vilka tillstånd bör misstänkas och hur påbörjas utredningen?

forts sid 23

Molecular Biology of Hereditary Cystatin C Amyloid Angiopathy in Iceland

Sif Jonsdottir¹ and Astridur Palsdottir²

Department of Medical Genetics, The Blood Bank, National University Hospital,
IS-101 Reykjavik, Iceland

¹Present address: Immunogenetics unit, Department of Pathology, National University Hospital, IS-101 Reykjavik Iceland

²Present address: Genetics Laboratory, Institute of Biology, University of Iceland, Grensasvegur 12, IS-108 Reykjavik, Iceland

Address correspondence to: Sif Jonsdottir, Immunogenetics unit, Department of Pathology, National University Hospital, House #14, IS-101 Reykjavik, Iceland.

Tel.: 354-1-601956, Fax.: 354-1-601519

INTRODUCTION

The main purpose of this short review is to describe the advances made in recent years in elucidating the nature of hereditary cystatin C amyloid angiopathy (HCCAA) occurring in Icelanders. The research groups in the Blood Bank in Iceland and in the Department of Clinical Chemistry at the University of Lund in Sweden have been studying this disease and recently devised a simple diagnostic test for HCCAA by the methods of molecular genetics.

We have submitted a minireview on molecular diagnosis of HCCAA for publication in the journal, *Biochemical Medicine and Metabolic Biology*, which is now in press. This review is presented here with a few modifications.

Hereditary cystatin C amyloid angiopathy (HCCAA), previously called hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, is an autosomal dominant disorder characterized by amyloidosis and fatal cerebral hemorrhage of young non-hypertensive adults. The clinical manifestations of HCCAA range from dying immediately or after few days or weeks following the first stroke to living for many years crippled by multiple strokes causing paralysis, dementia and behavioral changes; but death usually occurs before the age of 40 years (1).

HCCAA was first described in 1935 by Arni Arnason. He described a few Icelandic families with a high incidence of cerebral hemorrhage and concluded that a hereditary form of the disease was present in these families (2). Later it was demonstrated that of the disease was due to the

deposition of amyloid in the cerebral arteries (3). The main fibrillar components of the amyloid deposits have been found to consist of a variant of the basic microprotein cystatin C (originally called γ -trace) (4), a cysteine proteinase inhibitor, which in its native state consists of 120 amino acids and has a widespread distribution in human body fluids (5-7). The amyloid protein differs from normal cystatin C in two respects. The first 10 amino acids are missing from the amino terminal and there is an amino acid substitution (glutamine for leucine) at position 68 of the normal cystatin C (8).

Later studies have shown that cystatin C amyloid deposits in HCCAA patients not only occur in the arteries of the brain, but also in other tissues such as lymph nodes, spleen, salivary glands, seminal vesicles and skin (9-11). No clinical symptoms are associated with the presence of amyloid in organs outside the brain (1).

HCCAA is also characterized by an abnormally low level of cystatin C in the cerebrospinal fluid (CSF) or approximately one third of the mean value found in healthy control subjects (12).

HCCAA is the only human disorder known to be caused by selective deposition of cystatin C amyloid fibrils.

Cystatin C gene and HCCAA

The human cystatin C gene has been sequenced entirely and assigned to chromosome 20 at 20p12 (13-15). The gene is approximately 4.5 kb in length and contains 3 exons (13).

HCCAA has been shown to be caused by a T->A point mutation in the codon for leucine at position 68 in the cystatin C gene with a concomitant glutamine for leucine exchange in the cystatin C molecule (16-18). Sequence analysis has shown that the 5' end of the structural gene for cystatin C, isolated from an HCCAA patient, is intact indicating that the cystatin C amyloid is probably caused by post-translational modification (17).

Molecular diagnosis of HCCAA

Diagnosis of HCCAA has earlier been based upon immunohistochemical studies of biopsy specimens (9-11) and measurements of cystatin C in the CSF, as HCCAA is characterized by an abnormally low level of cystatin C in the CSF (12).

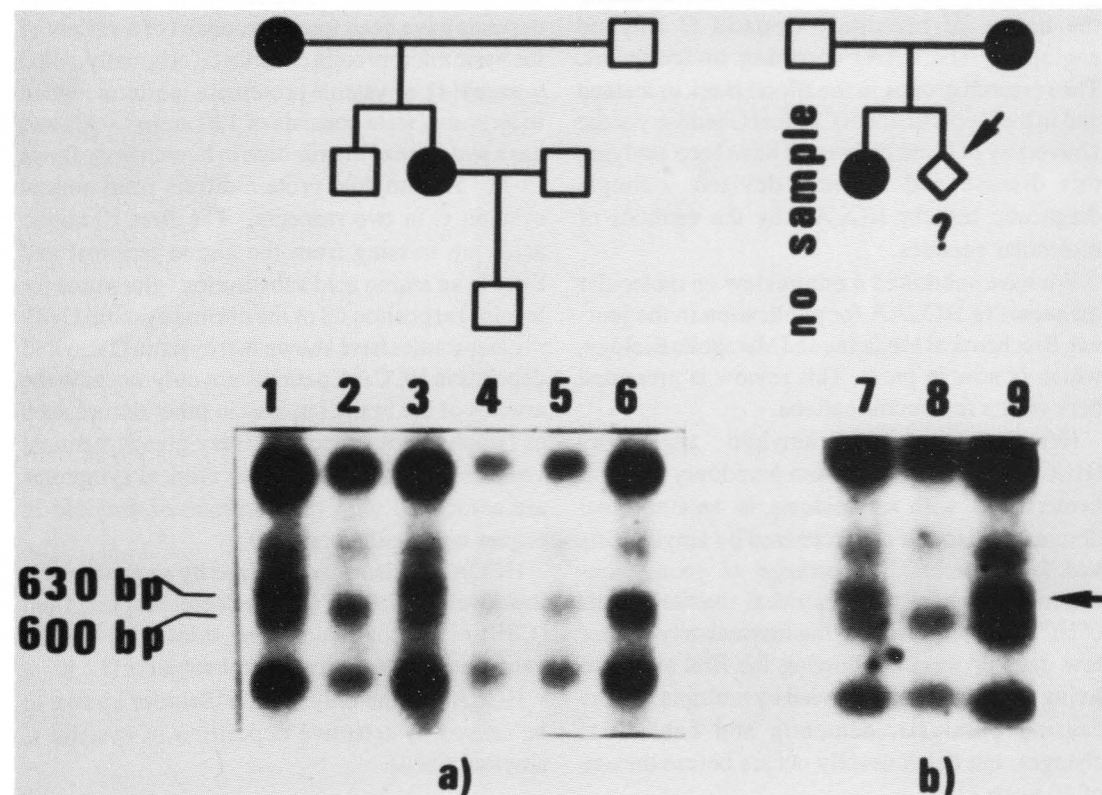
Since the HCCAA-causing mutation abolishes a normally occurring *AluI* restriction site in exon 2

of the cystatin C gene, analysis of this *AluI* restriction fragment length polymorphism (RFLP) enables simple and accurate molecular diagnosis of HCCAA (16, 18).

Southern blot analysis

A full-length cystatin C cDNA (19) and the restriction enzyme *AluI* have been used to identify the RFLP, which detects a loss of an *AluI* restriction site in the cystatin C gene in HCCAA patients and a corresponding increase in 600-bp fragment to 630-bp fragment (16). The patients heterozygous for the HCCAA-causing mutation also display the 600-bp *AluI* fragment which represents the normal cystatin C gene (Fig. 1).

This 630-bp *AluI* marker has been used for the diagnosis of patients, asymptomatic affected individuals and for prenatal diagnosis, which has been performed in one family. The patient, an 18-



LEGEND FOR FIG. 1

Hybridization of cystatin C cDNA probe to *AluI* digested DNA from two HCCAA families. (a) Family originating in the south of Iceland. (b) Prenatal diagnosis in an HCCAA family. Patients are shown as black circles (females) and squares (males). The 630-bp fragment is the marker for HCCAA (arrow). Unaffected individuals, including a fetus (arrow), have only the 600-bp *AluI* fragment (lanes 2, 4, 5, 6 and 8) whereas patients also have the 630-bp *AluI* fragment (lanes 1, 3, 7 and 9).

year-old woman, had a 2-year-old asymptomatic daughter with the HCCAA-causing mutation and requested DNA analysis for her second pregnancy. DNA from chorionic villi, sampled between the 9th and 10th week of gestation, was analysed for the presence of the 630-bp *AluI* marker for HCCAA (20). The fetus did not have the 630-bp *AluI* marker and therefore has not inherited the disease (Fig. 1b).

Southern blot analysis of the *AluI* RFLP is an accurate, although time-consuming diagnostic procedure for HCCAA.

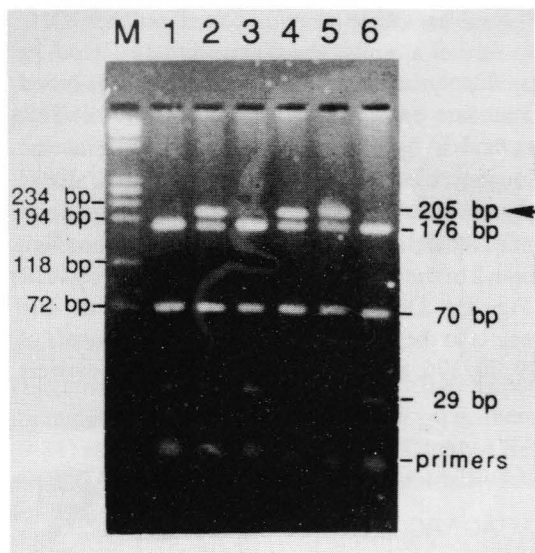
Polymerase chain reaction based analysis

To further simplify the diagnosis of HCCAA, a rapid polymerase chain reaction (PCR)- based procedure has been devised recently (18). This method is based on the same principle as the Southern blot analysis, i.e., the *AluI* RFLP due to a loss of an *AluI* restriction site in HCCAA patients (16, 18). A 275-bp genomic segment encoding exon 2 of the cystatin C gene is amplified by PCR (Fig. 2). Digestion of this segment with *AluI* results in the appearance of 4 DNA fragments of 29, 70, 176, and 205 bp, respectively, in carriers



LEGEND FOR FIG. 2

Primary structure of the genomic DNA segment amplified in the PCR-based diagnostic procedure for HCCAA. The nucleotide sequence of exon 2 of the normal human cystatin C gene and its flanking intron sequences is shown with the deduced amino acid sequence given above (13). The sequences of the primers used in the PCR are shown at their sites of specific hybridization (18). The *AluI* restriction sites within the genomic region are underlined. The amino acid substituted in the cystatin C from HCCAA patients and the corresponding base substitution are in parentheses.



LEGEND FOR FIG. 3

Agarose gel electrophoresis of *AluI* digested amplified DNA for diagnosis of HCCAA. The amplified DNA segment, containing the HCCAA-related variable *AluI* restriction site and an additional nonvariable *AluI* restriction site, is digested with *AluI* and electrophoresed on a 4% agarose gel. Digestion of PCR products from the normal and the HCCAA-related cystatin C alleles with *AluI* results in fragments of 176 and 29 bp or 205 bp, respectively, in addition to a non-variable 70-bp fragment. The arrow indicates the 205-bp fragment, which is the marker for HCCAA. Lanes 2, 4, and 5, samples from individuals with manifest HCCAA; lanes 1, 3, and 6, samples from individuals with no clinical signs of the disease. The sizes of relevant fragments from *HaeIII* digested FX174 DNA (lane marked M) are indicated.

of the HCCAA allele, whereas noncarriers produce only the short fragments (Fig. 3) (18).

The diagnostic tests, by Southern blot analysis or the PCR-based procedure, have now been carried out on 193 individuals, including the fetus for prenatal diagnosis. Twenty-six patients and 11 young asymptomatic at-risk relatives have been found to have the HCCAA-causing mutation, all of whom are heterozygous for the mutation. Ninety-seven unrelated individuals, 11

spouses, and 48 at-risk relatives have been found to have the normal cystatin C genes (Table 1) (Jonsdottir *et al.*, unpublished research).

The two diagnostic methods have been shown to have a sensitivity and specificity of 100% (16, 18).

This type of hereditary cerebral hemorrhage (HCCAA) can now be added to the list of diseases diagnosable by the methods of molecular genetics.

TABLE 1

Individuals Screened for the HCCAA-Causing Mutation in the Cystatin C Gene by Southern Blot Analysis or the PCR-Based Procedure

	Number of individuals		
	Without mutation	With mutation	Total
HCCAA patients	0	26	26
At-risk relatives	48 ^a	11	59
Healthy spouses	11	0	11
Unrelated individuals	97	0	97
Total	156	37	193

^a Included is one prenatal diagnosis

HCCAA in Icelandic families

The HCCAA-causing mutation has been found in nine Icelandic families originating in the west and south of Iceland but the descendants are now scattered over most of the country (1, 20, 21). In seven pedigrees, transmission lines through two or more family branches extend back from affected members ascertained in the last 70 years to progenitors born 150-200 years ago (1). Since the same mutation has been found in all HCCAA patients available to study, it is highly probable that all affected descend from a common ancestor who initially transmitted this mutant gene to all nine HCCAA families known to date.

RFLP analysis of three polymorphic restriction sites at 3' end of the cystatin C gene in families with HCCAA

RFLP analysis of three polymorphic restriction sites has been performed in all nine HCCAA families. These three polymorphic restriction sites are located 1.4, 4.1, and 16 kb downstream of the cystatin C gene and detected by *PstI*, *SacI* and *EcoRI*, respectively (22).

Haplotype analysis has shown that all patients available for study share an RFLP haplotype with 1.9-kb *PstI*, 2.7-kb *SacI*, and 21-kb *EcoRI* fragments, which is also the most common haplotype in the normal Icelandic population. An exception was found in one family which has an RFLP haplotype with 2.6-kb *PstI*, 2.7-kb *SacI*, and 21-kb *EcoRI* fragments instead (20). This suggests that the HCCAA-causing mutation has occurred in a common ancestor with the most common haplotype in Iceland and a crossover has occurred between the mutated cystatin C gene and the *PstI* restriction site in this exceptional family.

Unknown pathophysiologic mechanism behind HCCAA

It is not known how the T->A mutation in the cystatin C gene, resulting in a leucine-> glutamine amino acid substitution in the cystatin C molecule, is related to the deposition of the amyloid fibrils in HCCAA patients. The substitution of one amino acid probably changes the physicochemical properties of cystatin C resulting in lower extracellular solubility or intracellular deposition because of impeded processing and transport out

of cystatin C producing cells (23). It is also possible that the amino acid substitution affects the cysteine proteinase inhibitory properties of cystatin C. Studies of the physicochemical and cysteine proteinase inhibitory properties of the mutated cystatin C as well as its intracellular transport will be crucial for understanding the pathophysiologic mechanisms behind HCCAA and, thus, for finding possible remedies for the disease.

References

1. Jensson O, Gudmundsson G, Arnason A, Blöndal H, Petursdottir I, Thorsteinsson L, Grubb A, Löfberg H, Cohen D, Frangione B. Hereditary cystatin C (γ -trace) amyloid angiopathy of the CNS causing cerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 102-114.
2. Arnason A. Apoplexie und ihre vererbung. *Acta Psychiatr Neurol Suppl* 1935; 7: 1-180.
3. Gudmundsson G, Hallgrímsson J, Jonasson TA, Bjarnason O. Hereditary cerebral hæmorrhage with amyloidosis. *Brain* 1972; 95: 387-404.
4. Cohen DH, Feiner H, Jensson O, Frangione B. Amyloid fibril in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (HCHWA) is related to the gastroenteropancreatic neuroendocrine protein, gamma trace. *J Exp Med* 1983; 158: 623-628.
5. Grubb A, Löfberg H. Human γ -trace, a basic microprotein: Amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 3024-3027.
6. Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human γ -trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 631-636.
7. Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, Grubb A. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties and concentrations in biological fluids. *J Biol Chem* 1986; 261: 11282-11289.
8. Ghiso J, Jensson O, Frangione B. Amyloid fibrils in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis of Icelandic type is a variant of γ -trace basic protein (cystatin C). *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2974-2978.
9. Löfberg H, Grubb AO, Nilsson EK, Jensson O, Gudmundsson G, Blöndal H, Arnason A, Thorsteinsson L. Immunohistochemical characterization of the amyloid deposits and quantitation of pertinent cerebrospinal fluid proteins in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis. *Stroke* 1987; 18: 431-440.

10. Thorsteinsson L, Blöndal H, Jensson O, Gudmundsson G. Distribution of cystatin C amyloid deposits in the Icelandic patients with hereditary cystatin C amyloid angiopathy. In *Amyloid and Amyloidosis* (Isobe T, Araki S, Uchino F, Kito S, Tsubura E, Eds.) New York: Plenum Publishing Corporation, 1988, pp 585-590.
11. Benedikz E, Blöndal H, Gudmundsson G. Skin deposits in hereditary cystatin C amyloidosis. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1990; 417: 325-331.
12. Grubb A, Jensson O, Gudmundsson G, Arnason A, Löfberg H, Malm J. Abnormal metabolism of γ -trace alkaline microprotein. The basic defect in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1547-1549.
13. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall Å, Jensson O, Grubb A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268: 287-294.
14. Abrahamson M, Islam MQ, Szpirer J, Szpirer C, Levan G. The human cystatin C gene (CST3), mutated in hereditary cystatin C amyloid angiopathy, is located on chromosome 20. *Hum Genet* 1989; 82: 223-226.
15. Rao VVNG, Schnittger S, Abrahamson M, Hansmann I. Cystatin-C and other family 2 cystatins map to two different loci on chromosome 20. *Am J Hum Genet Suppl* 1991; 49: 387. (Abstract)
16. Palsdottir A, Abrahamson M, Thorsteinsson L, Arnason A, Olafsson I, Grubb A, Jensson O. Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain haemorrhage. *Lancet* 1988; ii: 603-604.
17. Levy E, Lopez-Otin C, Ghiso J, Geltner D, Frangione B. Stroke in Icelandic patients with hereditary amyloid angiopathy is related to a mutation in the cystatin C gene, an inhibitor of cysteine proteases. *J Exp Med* 1989; 169: 1771-1778.
18. Abrahamson M, Jonsdottir S, Olafsson I, Jensson O, Grubb A. Hereditary cystatin C amyloid angiopathy: Identification of the disease-causing mutation and specific diagnosis by polymerase chain reaction based analysis. *Hum Genet* 1992; 89: 377-380.
19. Abrahamson M, Grubb A, Olafsson I, Lundwall Å. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA coding for the precursor of the human cysteine proteinase inhibitor cystatin C. *FEBS Lett* 1987; 216: 229-233.
20. Jonsdottir S, Palsdottir A, Abrahamson M, Grubb A, Jensson O. Molecular biology of hereditary cystatin C amyloid angiopathy in Iceland. In *Amyloid and Amyloidosis* (Natvig JB, Førre Ø, Husby G, Husebekk A, Skogen B, Sletten K, Westermarck P, Eds.) Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1991, pp 361-364.
21. Jensson O, Thorsteinsson L, Palsdottir A, Gudmundsson G, Arnason A, Blöndal H, Abrahamson M, Grubb A, Olafsson I, Lundwall Å. An isolate of families with hereditary cystatin C amyloid angiopathy and cerebral haemorrhage in the south of Iceland. In *Amyloid and Amyloidosis* (Isobe T, Araki S, Uchino F, Kito S, Tsubura E, Eds.) New York: Plenum Publishing Corporation, 1988, pp 579-584.
22. Palsdottir A, Jonsdottir S, Abrahamson M, Grubb A, Jensson O. Three RFLPs at the 3' end of the cystatin C gene, the disease gene in hereditary cystatin C amyloid angiopathy (HCCAA) in Iceland. *Nucleic Acids Res* 1990; 18: 7471.
23. Thorsteinsson L, Georgsson G, Asgeirsson B, Bjarnadottir M, Olafsson I, Jensson O, Gudmundsson G. On the role of monocytes/macrophages in the pathogenesis of central nervous system lesions in hereditary cystatin C amyloid angiopathy. *J Neurol Sci* 1992; 108: 121-128.

Fallbeskrivning: Fall av "terapiresistent epilepsi"

forts från sid 16

Följande tillstånd kan leda till hypoglykemi (2, 3):

Minskad glukostillförsel till blodbanan

Svår leversjukdom
Alkoholmissbruk
Brist på kortisol och/eller tillväxthormon
Defekt enzymaktivitet i leverns glykogenolys eller i glukoneogenes (glöm inte fruktosintolerans!), fettsyranedbrytning (mitokondriellt upptag, aktivering, beta-oxidation), aminosyrametabolism (grenade aminosyror) eller mitokondriell elektrontransport

Ökad eliminationshastighet av glukos från blodbanan

Abnorm insulininsöndring/-tillförsel

Abnormt hög insulininsöndring med bibehållen insulinkänslighet i vävnaderna, fr a insulinom och islet cell-tumörer (ö-cellstumörer)
Antikroppar mot insulin (oftast led i autoimmun sjukdom med andra manifestationer)
Factitia-hypoglykemi (insulin, sulfonylurea)

Abnorm insöndring av insulinliknande tillväxthormon II (IGF II)

Hepatocellulär cancer
Fibrom, fr retroperitonealt

Utredningen startas genom ett "svälttest", då man följer koncentrationerna av B-Glukos och S-Insulin tills patienten uppvisar symptom på hypoglykemi, vidare genom att följa U-Acetoacetat övertygar sig om att patienten utvecklar ketos och följer föreskrifterna för undersökningen. Beslutsgränser för hypoglykemi är för män 3,0 mmol/L och för kvinnor 1,9 mmol/L. De diagnostiska kriterierna för abnormt svälttest är Whipple's triad: säkerställd hypoglykemi, cerebrala symptom och deras reversering genom glukostillförsel. Den aktuella patienten blev efter ca 38 timmars svält svettig, orolig och okoncentrerad, och han svarade inte adekvat på tilltal. Några minuter efter intravenös glukostillförsel normaliserades patientens tillstånd. Följande laboratorieresultat erhöles:

Tid efter start h	B-Glukos mmol/L	S-Insulin mU/L	
		Direktanalys	Efter PEG-fällning *
11,0	2,2	20	20
16,5	1,5	23	22
22,5	1,7	24	20
34,5	2,2	18	18
38,2	1,6	21	22

* Supernatant efter tillsats av polyetylen glykol-6000 (12,5 g/L) för utfällning av insulinantikroppar

forts sid 24

Fallbeskrivning: Fall av "terapiresistent epilepsi"

forts från sid 23

Förekomst av hög, snarare än låg, koncentration av S-C-peptid bekräftade att patienten hade hög endogen insulininsöndring.

Selektiv arteriografi visade en tumör i pankreas. Analys av korigonadotropin och dess alfa och beta-peptid gav normala resultat, liksom analys av kalcitonin med en immunoradiometrisk metod med låg detektionsgräns.

Vid operationen konstaterades en påtaglig adipositas, samt en tumör i pancreas av uppskattad vikt 5 g. Ljuskroskopisk undersökning visade en ö-cellstumör vilken immunhistokemiskt bedömt innehöll insulin. Man kunde ej finna några hållpunkter för malignitet.

Sammanfattningsvis rörde det sig om en patient med 9 års anamnes på medvetanderubbningar vilka tolkades och behandlades som partiell epilepsi. I samband med övergång till ett licenspreparat med antikonvulsiv effekt noterades hypoglykemi bl a i fasteprover. Vid svälttest noterades oförändrad serumkoncentration av insulin trots hypoglykemi och utveckling av symptom vilka hävdades med intravenöst givet glukos. Analys av C-peptid i serum visade hög, snarare än låg, koncentration talande för abnormt hög insulininsöndring trots låg kon-

centration av B-glukos. Vidare utredning visade ett insulinom i pankreas vilket avlägsnades kirurgiskt ledande till normalisering av patientens tillstånd.

Kommentar. Vid den endokrina utredningen av spontan hypoglykemi hos vuxna tänker man i första hand på följande diagnoser: insulinom, insulin-antikroppar; mesenkymala tumörer med IGF-II produktion; hypofysinsufficiens, Mb Addison; alkohol och tillstånd med leverpåverkan; läkemedel i samband med svält; alimentär hypoglykemi hos ventrikelopererade samt "idiopatisk reaktiv hypoglykemi".

Litteratur

1. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982;**73**: 15-23.
2. Polonsky KS. A practical approach to fasting hypoglycemia. *New Engl J Med* 1992;**326**:1020-1.
3. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, Inc. 1989.

NY TUMORMARKØR

Boehringer Mannheim markedsfører nu CYF-RA 21-1, der er en test for opløselige fragmenter af cytokeratin 19. De stammer fra filamenter i cancerceller hos patienter med non small-cell lung cancer, som udgør 40 % af alle lungecancere.

Testen anvender to monoklonale antistoffer mod cytokeratin 19 fragmenter. I den foreliggende form er den beregnet til opsætning på Boehringer Mannheims fuldautomatiske ELISA-instrumenter.

Boehringer Mannheim (i Danmark tlf. +45 49 138342, fax +45 49 138062) står til rådighed med yderligere oplysninger.

TROPONIN T

I sidste nummer af Klinisk Kemi i Norden diskuterede Jan Ravkilde anvendelsen af TROPONIN T-bestemmelser i diagnosen af akut myokardieinfarkt.

Boehringer Mannheim har nu et testkit baseret på to monoklonale antistoffer. Der er forskel i aminosyresekvensen i TROPONIN T fra forskellige muskeltyper, men de anvendte monoklonale antistoffer angives at være rettet imod hjertetypen.

Analysen har betydning for patienter med akut myokardieinfarkt og ustabil angina.

Testkittet er også her beregnet til anvendelse på Boehringer Mannheims fuldautomatiske ELISA-instrumenter.

Jan Ravkilde, Medicinsk Afdeling, Århus Amtssygehus kan kontaktes på tlf. +45 86 126866/7438 eller fax +45 86 136961, hvis man ønsker yderligere oplysninger.

TINA QUANT HbA1c

Ny hurtig metode uden brug af specielt apparatur.

Boehringer Mannheim har udviklet en ny metode til måling af HbA1c uden interferencer af labilt HbA1c, HbA1d, acetyleret HbA1c, carbamylret HbA1c og andre Hb varianter.

Antistoffet er rettet mod den N-terminale glycerede β -kæde i hæmoglobin, hvor antistoffet genkender de første aminosyrer i epitopen. Kun Hb-varianter med disse aminosyrer måles ved metoden.

Metoden kan appliceres på almindeligt rutineudstyr med stor kapacitet. For BM/Hitachi udstyr vil dette betyde mellem 180-600 testsvar pr. time.

HbA1c er blevet en almindelig rutineprøve, hvor svaret foreligger mens patienten er på laboratoriet.

Nærmere information kan fås ved henvendelse til:

Boehringer Mannheim, tlf +45 49 13 83 42, fax +45 49 13 80 62

EasyLine®

RELIABLE DIAGNOSTICS WITH HPLC

**TUMOR
DIAGNOSIS**

**VITAMIN
METABOLISM**

SURGERY

**DRUG
MONITORING**

**Hb
METABOLISM**

**PHEOCHROMOCYTOMA
NEUROBLASTOMA
CARCINOIDS**

**VITAMIN DEFICIENCY
VITAMIN EXCESS**

**ORGAN
TRANSPLANT**

EPILEPSY

**DIABETES
MONITORING
&
HAEMOGLOBINOPATHIES**

**CATECHOLAMINES
VMA, HVA,
SEROTONIN,
5-HIAA**

**VITAMIN A
VITAMIN E**

CYCLOSPORIN

**ANTI-EPILEPTIC
DRUGS**

**HAEMOGLOBIN
VARIANTS**

**SYSTEM EasyLine CAT
REAGENT KITS
COLUMNS
CONTROLS**

**SYSTEM EasyLine AE
COLUMNS
APPLICATION NOTES**

**SYSTEM EasyLine AE
REAGENT KITS
COLUMNS**

**SYSTEM EasyLine AE
COLUMNS
REAGENT KITS
(in PREP)**

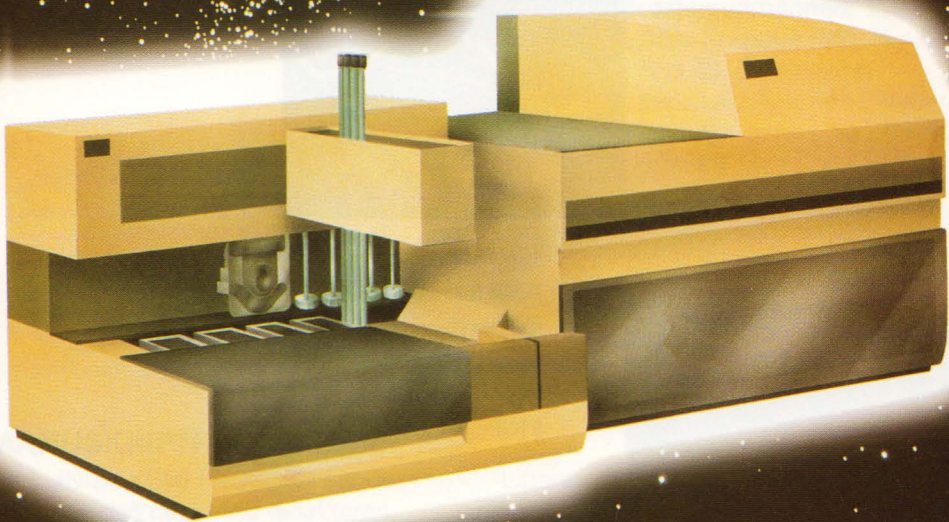
**SYSTEM EasyLine Hb
REAGENTS
COLUMNS**



A (1) 68 66 25 211	B (2) 727 43 02	CH (1) 821 66 71	D (761) 4903 246
DK (48) 14 10 06	E (3) 589 34 74	F (1) 30 43 44 45	GB (908) 69 00 91
I (2) 27 30 22 12	N (6) 89 23 15	P (1) 417 01 45	NL (3480) 77 674
S (8) 623 00 69	Fin (90) 520 156	Export +43 (1) 985 83 27	

For fast information fax our **EUROPEAN HOTLINE** +32 (2) 727 43 02

AutoDELFLIA™



Det kostnadseffektiva alternativet

Finland
Wallac OY
Box 10
SF-20 101 Turku

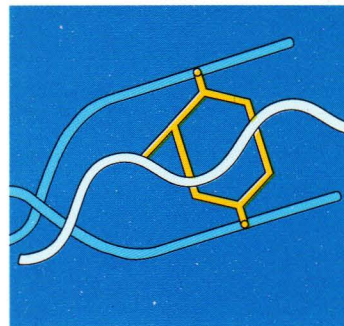
Danmark
Wallac Danmark A/S
Gydevang 21
DK-3450 Allerød

Norge
Wallac Norge AS
Gjerdumsvei 10A
N-0486 Oslo 4

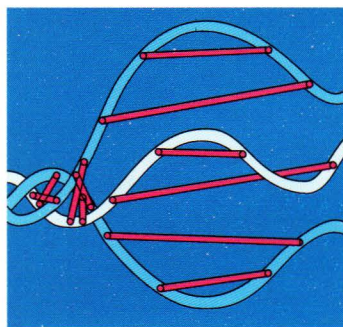
Sverige
Wallac Sverige AB
Box 776
S-191 27 Sollentuna

wallac

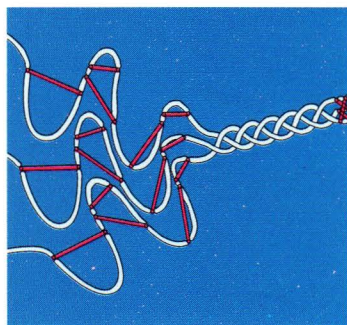
Unique Serum Collagen Assays



Bone resorption:
Crosslinked
telopeptide of
type I collagen
ICTP



Bone formation:
Carboxyterminal
propeptide of
type I procollagen
PICP



Connective tissues:
Aminoterminal
propeptide of
type III procollagen
PIIINP

Orion Diagnostica
P.O.Box 83
SF-02101 Espoo
Tel. +358-0-4291

Orion Diagnostica AB
Rådhuset, S-619 00 Trosa
Tel. +46-156-132 60

Orion Diagnostica as
P.O.Box 321, N-1371 Asker
Tel. +47-66904675



Orion Diagnostica

Nordisk Förening för Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som syfte att verka för utvecklingen av klinisk kemi i Norden. Den består av medlemmarna i de vetenskapliga föreningarna för klinisk kemi i Danmark, Finland, Island, Norge och Sverige. Verksamheten i NFKK bedrivs bl.a. genom de två huvudkommittéerna, Metodkommittén och Klinikkommittén och ett antal arbetsgrupper. Föreningen står dessutom för arrangerandet av de nordiska kongresserna i klinisk kemi.

Styrelsen består av från: **Danmark:** René Dybkaer, Egil Raabo, Sten Stender; **Finland:** Ulla-Maj Björsses, Gunnel Sievers, Lasse Viinikka; **Island:** Leifur Franzson, Veigar Gudmundsson; **Norge:** Ludvig Daae, Sverre Landaa, Inge Romslo; **Sverige:** Peter Nilsson-Ehle (ordförande), Arne Hamfelt, Carl-Henric de Verdier.

Nordiskt Samprojekt för Klinisk Kemi (Nordkem)

Nordkem inrättades år 1977 i syfte att främja samarbetet mellan sjukhuslaboratorierna i Norden. Till och med 1982 bedrevs verksamheten på försöksbasis och med finansiering från Nordiska ministerrådet. Därefter övergick verksamheten till reguljära former, varvid finansieringsansvaret överfördes till hälsovårdsmyndigheter och sjukvårdshuvudmän i de fem länderna.

Nordkems högsta beslutande organ, dess styrelse, är trepartsammansatt och består år 1993 av: för **hälsovårdsmyndigheterna:** Erik Magid (DK), Leena Palotie (SF), Sverre Landaa (N, vice ordförande), Kurt Roos (S); för **laboratoriemedicinen:** Ebba Nexø (DK), Raimo Tenhunen (SF), Veigar Gudmundsson (IS), Inge Romslo (N), Carl-Henric de Verdier (S); för **sjukvårdshuvudmännen:** Torben Stentoft (DK), Arvo Relander (SF), Per Roland (N), Thorsten Thor (S, Ordförande).

Sekretariat: Erkki Leskinen, Arno Nyberg, Sinikka Savolainen. För adress: se omslagets sida 2.

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.

Vista[®]

Immunoassay System

i Norden



Lat

