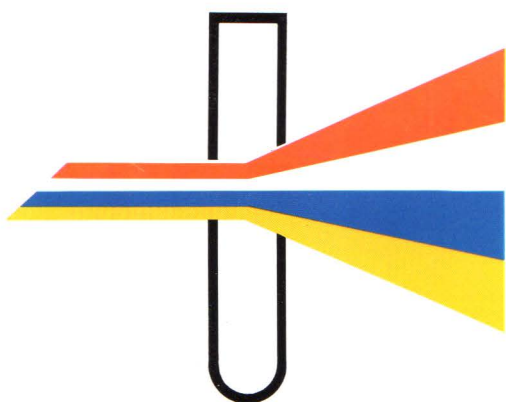


Klinisk Kemi i Norden

Tidskrift för Nordisk Förening för Klinisk Kemi



**Nr 2, vol. 8
1996**

INNEHÅLL

- 41 Azatioprin-utlöst benmärgshämning
- 42 Nytt fra styret
- 43 Nordisk arbetsgrupp för specialistutbildningen
- 45 *Fallbeskrivning: Kromogranin A: en "ny" tumörmarkör*
- 53 2,8-Dihydroxyadeninuria in Iceland
- 57 A new IFCC WWW Site
- 57 Styrelse för Islandske Selskap for Klinisk Kemi
- 58 Bestyrelsen for Dansk Selskab for Klinisk Kemi
- 59 IUPAC
- 61 Styrelse för Nordisk Förening för Klinisk Kemi
- 62 First Announcement: NORDBEL
- 63 Klinisk kemi i utbildningen av blivande läkare
- 65 Erratum
- 66 *Bokanmälan: Statistik inom klinisk kemi*
- 67 *Bokanmälan: "The Silver Book"*
- 69 *Kongresskalender*

Redaktionskommitté för KLINISK KEMI I NORDEN

Huvudredaktör: Kristoffer Hellsing, adress nedan.

Manuskript sändes till huvudredaktör eller det egna landets redaktör.

NFKK

och Norge Overlege Tor-Arne Hagve
Klinisk-kjemisk avdeling
Rikshospitalet
Pilestedet 32
N-0027 Oslo 1, Norge
Telefon: Int. +47 22 86 70 10
Telefax: Int. +47 22 86 70 29

Island Cand. Pharm. Leifur Franzson
Dept of Clinical Chemistry
Borgarspitalinn Fossvogi
IS-108 Reykjavik
Island
Telefon: Int. +354 5 25 14 85
Telefax: Int. +354 5 25 14 72

Danmark Overlæge Palle Wang
Klinisk-kemisk afdeling
Odense Sygehus
DK-5000 Odense C
Danmark
Telefon: Int. + 45 65 41 28 39
Telefax: Int. + 45 65 41 19 11

Sverige Docent Kristoffer Hellsing
SEQLA
Kungshörnet 113
S-753 18 Uppsala
Sverige
Telefon: Int. +46 18 69 31 47
Telefax: Int. +46 18 69 31 46

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

Omslaget: Urinkonkrement av 2,8-dihydroxyadenin. Se sid 53.

**DAKO has a
broad range
of anti-
bodies and
ELISA kits
for clinical
chemistry
laboratories**



DAKO

■ Ease of application on different automated analysers - procedures for most commonly used turbidimeters

■ Broad range of specific protein assays - now also including particle-enhanced turbidimetry

■ Reliable calibrators and controls in accordance with international Certified Reference Material (CRM 470)

■ Wide measuring range with maximum security against antigen excess - few re-runs



**New in the panel:
Cystatin C
Beta-2-Microglobulin**

Flexible determination of specific proteins

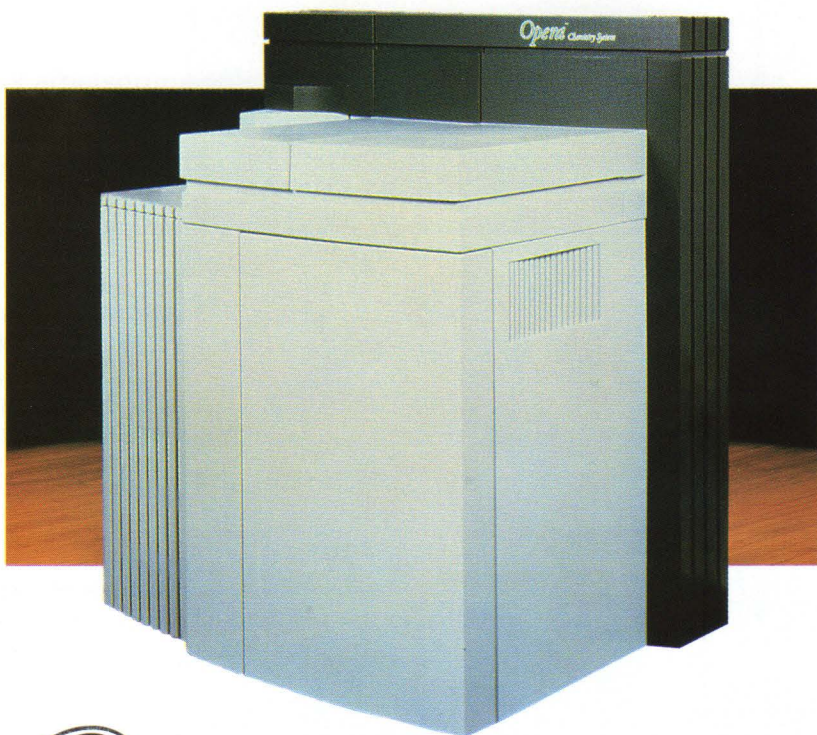
by turbidimetry and nephelometry

Uncompromising reliability in diagnostics

Please contact your nearest regional office for the name of your local distributor:

Head Office: DAKO A/S, Produktionsvej 42, 2600 Glostrup, Denmark, Tel. +45 44 92 00 44, Fax +45 42 84 18 22.

Regional Offices: DAKO S.A., France, Tel. (1) 30 50 00 50. DAKO (AUSTRALIA) PTY. LTD., Australia, Tel. 02 316 4633/Fax 02 316 4773. DAKO Diagnostika GmbH, Germany, Tel. 040/696947-0. DAKO S.p.A., Italy, Tel. (02) 5060211. DAKO Japan Co., Ltd, Tel. 075 211 3655. DAKOPATTS AB, Sweden, Tel. 08 99 60 00. DAKO Diagnostics AG, Switzerland, Tel. 042-32 11 66. DAKO Ltd., United Kingdom, Tel. 01494 4F2016. DAKO Corporation, USA, Tel. 805 566 6655.



Opera™

Chemistry Systems

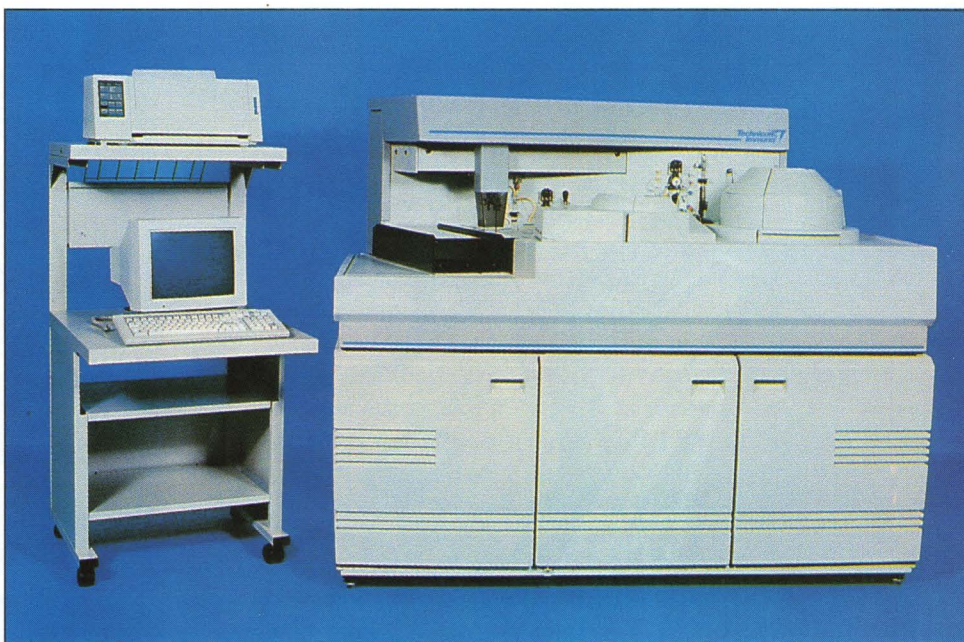
**All den flexibilitet
ett laboratorium kan kräva**

- Beprövad och tillförlitlig teknologi
- Upp till 420 test/timme
- Dygnet runt tillgänglighet
- Nya elektroder (ISE) för natrium, kalium och klorid
- Flexibel hantering av primärrör
- Automatisk kyvettvätt
- Prioritet av akutprover
- Helt öppet system

Bayer Diagnostics



Bayer Sverige AB, AO Diagnostika
Box 5237, 402 24 Göteborg. Tel. 031-83 98 00. Fax 031-40 61 96



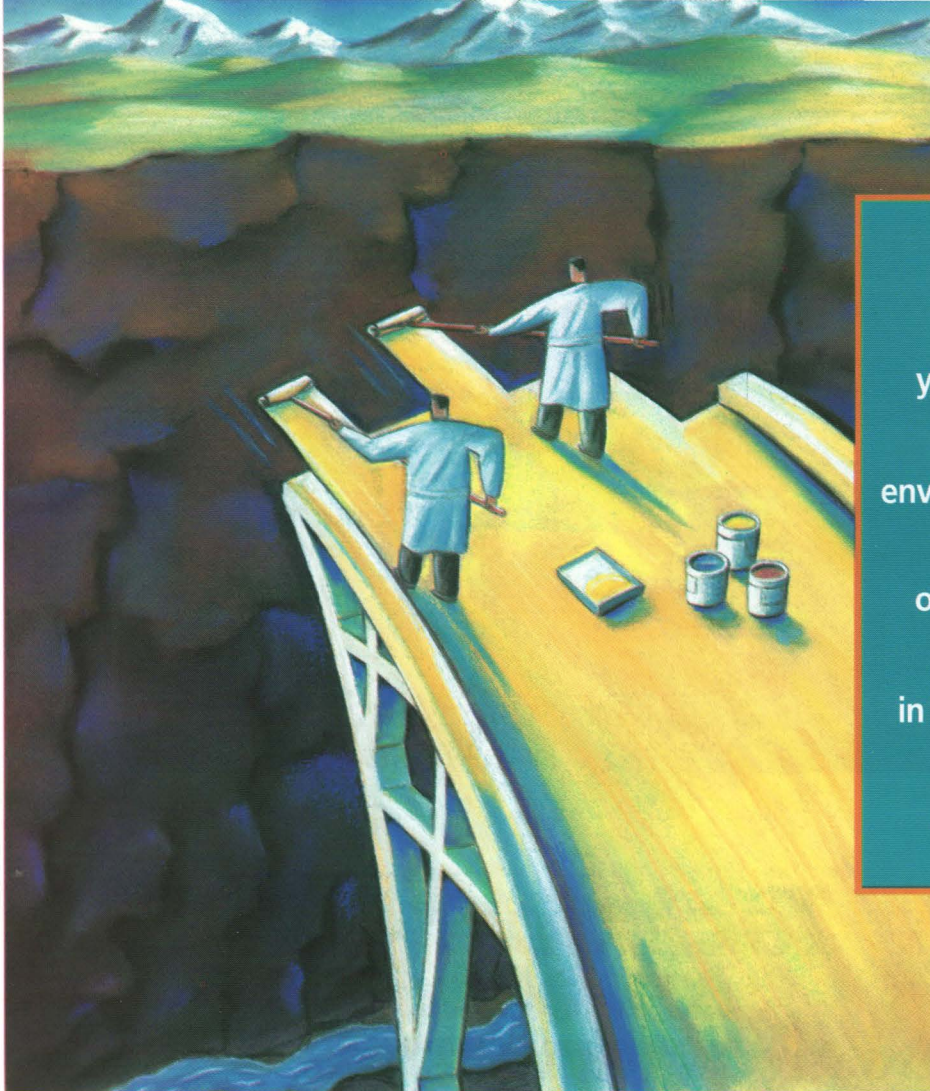
Technicon
Immuno
Immunoassay System

**The complete system for
Immunoassay Automation**

Bayer Diagnostics



Sverige
Norge
Danmark
Finland
Island



Create
your own
environment –
or leave it
in the hands
of fate.

Imagine how effective your lab would be if you controlled every part of the testing process: pre-analytical, analytical and post-analytical. Now, imagine you had the flexibility to adapt seamlessly, no matter where the healthcare path leads. That power is here today. We call it Total Process Control. And it can only be achieved with SYNCHRON CX DELTA clinical systems. Only from the leader – Beckman.

The CX³, CX4, CX5 and CX7 DELTA form an integrated family of clinical chemistry systems, custom configurable to meet your unique needs. All systems share key features for optimum control in every phase of the process.

Pre-analytical efficiency is enhanced by features like positive patient ID and centrifugable sample sectors. In the analysis phase, powerful new tools, like reagent load while running and absorbance v. time plots, save time and increase flexibility. Post analysis is expedited with results review and edit capabilities and built-in verification of calibration and linearity. And, of course, you get true host query, real time results reporting and the ever expanding SYNCHRON[®] reagent menu of over 70 assays – all in an ergonomically designed, easy to use system.

Control every part of the process and you have greater control over time and money. In fact, our systems can help cut your total turnaround time by as much as 50%. So call your Beckman representative today and find what Total Process Control can mean to your lab. It's the most powerful step you can take to guarantee your lab's future.

**ASSUME TOTAL
PROCESS CONTROL
OVER YOUR LAB
WITH SYNCHRON
CX[®] DELTA CLINICAL
SYSTEMS.**



Only from the leader.
BECKMAN

Sweden, Bromma (08) 985320.

© 1992 BECKMAN INSTRUMENTS, INC.

Klinisk Kemi i Norden

Nummer 2, volym 8, 1996

REDAKTIONELLT

Nordisk Förening för Klinisk Kemi fyller 50 år. Det var i samband med ett möte som ägde rum 9-13 maj 1946 på Finse Högfjällshotell i Norge som "Nordisk forening for klinisk kjemi og klinisk fysiologi" bildades. I ett kommande nummer skall vi försöka belysa litet mer i detalj, vad som hände då och vad som hänt senare. Vi kan idag konstatera att NFKK är en aktiv förening med många järn i elden. En av våra arbetsgrupper, den som arbetar med specialistutbildningen, rapporterar i detta nummer.

Detta skriver jag timmarna innan jag skall resa iväg till Tørshavn för att delta i den 25:te Nordiska kongressen i klinisk kemi. Det är minsann imponerande: NFKK fyller 50 år och avhåller sin 25:te kongress. Jag förmodar och hoppas att denna kongress, liksom alla som jag kunnat delta i tidigare,

blir vetenskapligt och socialt givande. Mer om detta i kommande nummer.

Det nummer du håller i handen innehåller som vanligt en blandning av föreningsangelägenheter och klinisk kemiska vardagsnyheter. Speciellt glädjande är den nya samlingsrubriken "Nytt fra styret". Under den rubriken skall vår ordförande söka ge sin syn på viktiga händelser och problemställningar för NFKK. Styrelsen kan träffas bara cirka en gång per år (föreningens ekonomi tillåter inte mer) och från de mötena rapporterar vår sekreterare. Men det hinner hända mycket dessemellan. Det finns mycket att ventileras och rapportera. Göran Lindstedt, vår trogne fallrapportör, diskuterar uppläggningsen av undervisningen för medicinare och vill gärna ha synpunkter från andra nordiska länder.

Med varma sommarhälsningar!
Kristoffer Hellsing

Apropos azatioprin-utlöst benmärgshämning

GÖRAN LINDSTEDT, CARINA WASSLAVIK

Institutionen för laboratoriemedicin, Avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Göteborgs Universitet, Sahlgrenska universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg.

I ett tidigare häfte av denna tidskrift redovisades 2 patienter som drabbats av svår benmärgshämning efter insättning av behandling med azatioprin (1). Läkemedelsbehandlingen avbröts därför. I det första fallet, som klarade sig utan blodtransfusioner, kunde vi inte med säkerhet uppmäta någon aktivitet i erythrocyter av tiopurin S-metyltransferas (EC 2.1.1.67). Det andra fallet var en mycket svårt sjuk äldre kvinna, som krävde blodtransfusioner förutom all annan behandling. Även denna patient repade sig emellertid, och vi har nu analyserat ett blodprov när patienten efter många månader rimli-

gen eliminerat sina främmande blodkroppar. Ej heller i detta fall kunde vi uppmäta den aktuella enzymaktiviteten.

Ytterligare ett fall med låg enzymaktivitet har iaktagits efter de två primära observationerna, och denna enzymdefekt som orsak till läkemedelsbiverkan förtjänar alltså uppmärksamhet.

Referens

1. Löwhagen G-B, Braide I, Nilsson N, Ekman T, Swolin B, Nordin I, Wasslavik C, Lindstedt G. Azatioprin-utlöst benmärgshämning [Fallbeskrivning]. *Klinisk Kemi i Norden* 1995;7(4):123-6.

Nytt fra styret

TOR-ARNE HAGVE

Styret ønsker i denne spalten å gi medlemmene fortløpende informasjon om aktiviteten i NFKK. Det vil være store og små saker hvorav noen av slikt omfang at de også omtales i egen artikkel annet sted i bladet.

Styret i NFKK hadde siste møte 7.9.95 (se KKN 4/95). Den største saken som senere har vært til behandling i Styret, har dreiet seg om muligheten for etablering av et "NORDLAB" og disponering av restmidlene fra NORDKEM. Som kjent ble det på siste Styremøte i NORDKEM besluttet at hvis helsemyndighetene i hvert av de nordiske land bevilget midler til drift av NORDLAB, skulle restmidlene fra NORDKEM også brukes til dette formål, særlig i etableringsfasen. I avtalen lå også at finansiering fra helsemyndighetene skulle foreligge innen 1.1.96. Hvis så ikke var tilfelle, skulle restmidlene fra NORDKEM overføres til NFKK. Ved årsskiftet var finansieringen ikke klar og Styret i NFKK vedtok å forlenge fristen for å skaffe finansiering fra de aktuelle myndigheter til 15.6.96.

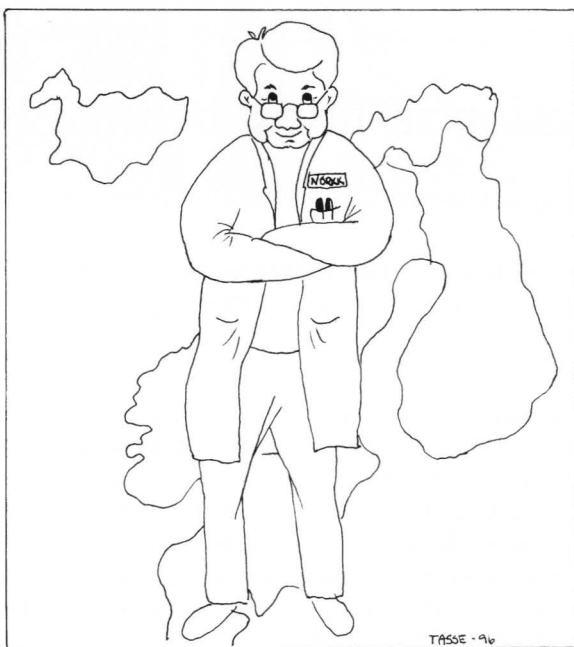
Vi har nå fått beskjed fra "NORDLAB-komiteen" om at alle forsøk på å skaffe finansiering har mislyktes. Restmidlene fra NORDKEM (vel kr

700.000) er overført NFKKs konto. Styret i NFKK beklager at det ikke lot seg gjøre å etablere et NORDLAB og vil på lengre sikt fortsette arbeidet for internordisk samarbeid også mellom de ulike laboratoriespesialiteter.

Styret har oppnevnt en arbeidsgruppe som skal ha ansvar for koordinering av samarbeid innen klinisk kjemi mellom de nordiske land på den ene siden og de baltiske land på den andre siden. I arbeidsgruppen sitter Åke Holmgård (Sverige, formann), Elin Ólafsdóttir (Island), Axel Brock (Danmark), Eino Puhakainen (Finland) og Tor-Arne Hagve (Norge). Arbeidsgruppen vil ha sitt første møte i forbindelse den "3. Baltiske kongress i laboratoriemedisin", Jurmala, Latvia, 6.-8. september 1996. Styret oppfordrer også sine medlemmer till å delta på denne kongressen.

"Nordisk arbeidsgruppe for spesialistutdanning i klinisk kjemi" er aktiv og rapport fra arbeidsgruppen finnes annet sted i dette nummer av KKN.

Planleggingen av Nordisk kongress i klinisk kjemi i Tórshavn er i skrivende stund i innspurten. Planleggingsprosessen har vært forbilledlig og alt synes å være under kontroll. Styret ser frem til å møte NFKKs medlemmer i Tórshavn.



Rapport från Nordisk arbetsgrupp för specialistutbildningen i Klinisk kemi maj 1995

Nordiska specialistutbildningskurser

Sedan gruppens senaste skriftliga rapport i mars-numret av Klinisk Kemi i Norden 1995 har första samnordiska specialistutbildningskursen i klinisk kemi i NFKK's regi hållits i Linköping i september 1995 (två deltagare från andra Nordiska länder). Samtliga nordiska länder har arbetat vidare med sina sedan tidigare etablerade system för specialistutbildningen, och har under tiden diskuterat i vilken utsträckning det samnordiska kursprogrammet skall i grunden få påverka de redan etablerade nationella programmen. I ekonomier med krympande sjukvårds- och utbildningsresurser har det blivit allt svårare att upprätthålla ett tillräckligt antal högkvalitativa nationella kurser i regi av företrädare för specialiteten klinisk kemi. Arbetsgruppen anser att det är först när det samnordiska kursprogrammet får en officiell status i specialistutbildningen i varje enskilt land som det kommer att tas riktigt på allvar och kommer att användas systematiskt. Tills denna status är etablerad, kommer med all sannolikhet de nationella programmen att fortsätta som tidigare, och det blir svårt att få brett Nordiskt deltagande i de Nordiska kurserna. Arbetsgruppen vill därför föreslå styrelsen för Nordisk Förening för Klinisk Kemi (NFKK) att den tar ett avgörande beslut för att etablera specialistutbildningskurserna i NFKK's regi genom att besluta att föreslå för de nationella föreningarna att de:

I. åtar sig ansvaret för följande utbildningskurser

Danmark

- | | |
|--|-----------|
| 1. Hemostas | 1996/1997 |
| 2. Molekylär medicin - molekulär genetik | 1998 |
| 3. Molekylär medicin - genreglering | 1999 |
| 4. Molekylär medicin - malignitetsutveckling | 2000 |

Finland

- | | |
|-----------------------------|------|
| 5. Endokrinologisk analytik | 1998 |
|-----------------------------|------|

Island

- | | |
|------------------|------|
| 6. Cancerbiologi | 1998 |
|------------------|------|

Norge

- | | |
|--------------------------------|------|
| 7. Biokemisk hematologi | 1997 |
| 8. Ärftliga metabola sjukdomar | 1998 |
| 9. Allergidiagnostik | 1999 |

Sverige

- | | |
|--|------|
| 10. Kvalitetssäkring, statistik och datorer i laboratoriemedicin | 1997 |
| 11. Proteiner och lipoproteiner | 1997 |
| 12. Patientnära klinisk kemi (Norsk/Svensk) | 1998 |

II. lägger sina utbildningsresurser i första hand på de specialistutbildningskurser i NFKK's regi som de åtagit sig ansvaret för,

III. ger NFKK's kursutbud en officiellt godkänd status för sina yngre läkare för att underlätta deras deltagande

IV. uppmanar sina yngre läkare att utnyttja det samnordiska kursutbudet.

Utbildningsgruppen föreslår ytterligare för NFKK's styrelse att den utnyttjar en del av sina ekonomiska resurser för att utlysa stipendier för deltagande i specialistutbildningskurser. Ytterligare vill utbildningskommittén föreslå NFKK's styrelse att den utlyser stipendier för deltagande av läkare under specialistutbildning i de Baltiska länderna så att de får möjlighet att delta i det Nordiska kursutbudet.

Forskarutbildningskurser

NFKK's styrelse har gett utbildningskommittén i uppdrag att utreda möjligheten att stimulera och koordinera forskarutbildningskurser i regi av institutionerna för klinisk kemi i de Nordiska länderna. Efter samtal med akademiska företrädare och de mest aktuella finansörerna för sådana kurser finner arbetsgruppen att

1. frågeställningar och metodik för den forskning som bedrivs inom ämnesområdet Klinisk kemi är mycket heterogena, och att de individuella forskargrupperna har som regel större praktisk gemenskap med forskare inom sina forskningsområden än med sina bröder inom ämnesområdet klinisk kemi.

2. forskarutbildningskurserna är mycket nära knutna till individuella forskare och universitets-fakulteter där eventuellt engagemang av NFKK's utbildningskommitté enbart i marginell utsträckning kommer att kunna stimulera kursutbudet

3. att officiella instanser som ger bidrag till forskarutbildningskurser föredrar att lämna dessa direkt till de universitet och forskargrupper som arrangerar kurserna

Arbetsgruppen föreslår därför NFKK's styrelse att den ger arbetsgruppen i uppdrag att bevaka de forskarutbildningskurser som ges i de olika Nordiska länderna i Klinisk kemiska institutioners regi och att regelbundet publicera dessa under rubriken utbildning i tidskriften Klinisk Kemi i Norden. Utbildningskommittén avvaktar med ytterligare åtgärder.

Fortbildningskurser

Utbildningskommittén har granskat möjligheten

att den kunde bidra till ett ökat utbud av fortbildningskurser för Kliniska kemister. Utbildningskommittén finner att det redan finns ett omfattande utbud av fortbildning som ges vid regionala, nationella, Nordiska, Europeiska och Internationella möten. Huvudproblemet med fortbildningen är som regel mer svårigheten att finansiera deltagandet i dessa konferenser/kurser än bristen på kursutbud. Kommittén gör bedömningen att marknaden för återkommande fortbildningskurser på Nordisk bas är ganska mättad och att det finns betydande svårigheter med finansieringen för deltagande för de enskilda laboratorierna och kliniska kemisterna. I några av länderna kan redan utbildade specialister i Klinisk kemi beredas plats på specialistutbildningskurser i klinisk kemi, men detta är inte fallet i alla länder där den officiella finansören reserverar medlen för utbildning av blivande specialistläkare. Hänsyn måste således tas till de nationella särdragen i dessa fall. Arbetsgruppen vill således föreslå NFKK's styrelse att den beslutar att koncentrera sig på insatser för utbildning av specialistläkare under den närmaste tiden och att först efter att ett stabilt Nordiskt system för specialistutbildningskurser är etablerat, åta sig ytterligare åtaganden inom utbildningsområden än de redan etablerade.

Fallbeskrivning

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

Kromogranin A: en "ny" tumörmarkör^a

HÅKAN AHLMAN,¹ BO WÄNGBERG,¹ OLA NILSSON,² BENGT G. JOHANSSON,³ ANITA JACOBSSON,⁴ GÖRAN LINDSTEDT⁴

¹Institutionen för de kirurgiska disciplinerna (Avdelningen för kirurgi), ²Institutionen för laboratoriemedicin (Avdelningen för patologi), ⁴Institutionen för laboratoriemedicin (Avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin), Göteborgs Universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg; ³Dako A/S, 2600 Glostrup, Danmark.

Sammanfattning

Kromogranin A isolerades för nära 30 år sedan från binjuremarg och kunde under de följande åren visas vara identiskt med proteiner som isolerats från andra endokrina organ. Kromogranin A tillhör den s.k. kromogranin-sekretograninfamiljen av proteiner, som alla karakteriseras av låg isoelektrisk punkt beroende på ett högt innehåll av dikarboxyl-aminosyror samt innehåll av flertal par "basiska" aminosyror, vilka gör proteinerna känsliga för endoproteasaktivitet. De(n) biologiska funktionen(-erna) är inte fullt klarlagd(a) men är kanske i första hand komplexbindning med aminer och andra joner i kromaffina granulae, och även som substrat för spjälkning till biologiskt aktiva fragment, som kan påverka endokrina sekretionsprocesser.

Kliniskt användes mätning av kromogranin A i EDTA-plasma i första hand som markör för tumörer med neuroendokrin differentiering.

Introduktion

Neuron och neuroendokrina celler har flera gemensamma cellbiologiska egenskaper:

- Immunkemiskt uppvisar de positiva reaktioner med neuronala "markörer" som kromogranin A, neuronspecifikt enolas och synaptofysin.

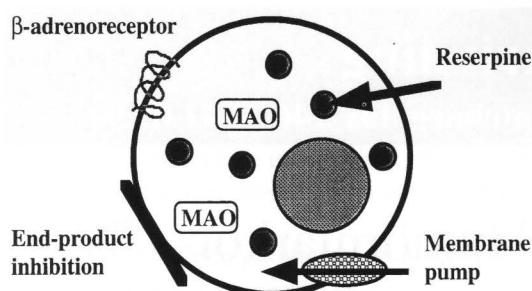
- Endokrina celler kan i primärkultur uttrycka en neuronal fenotyp.

- De har förmåga att syntetisera/lagra/frisätta aminer och peptider (neuropeptider, hormoner, tillväxtfaktorer). Aminer och peptider kan fungera som signalsubstanser i neuronal transmission liksom vid hormonell signalöverföring och vid autokrin eller parakrin signalmodulation.

Neuroendokrina tumörceller är ofta högt differentierade. Vid studier av odlade celler från midgutcarcinoider (utgångna från tarmens enterokromaffina celler) finner man förmåga till reglering genom negativ feedback utövad av substanser i odlingsmediet (end-product inhibition) (1). Tumörcellerna innehåller samtliga enzym som krävs för syntes av serotonin. Cellerna innehåller även enzymer involverade i aminmetabolismen, bl.a. monoaminoxidas (MAO, Figur 1), och bildning av 5-hydroxyindolacetat sker alltså även i dessa celler. I likhet med sympatiska neuron är tumörcellerna känsliga för reserpin, som förhindrar återupptag av serotonin i kromaffina granulae. I båda celltyperna föreligger i den yttre cellmembranen en membranpumps mekanism samt adrenoreceptorer (Figur 1).

Även när det gäller syntes och frisättning av peptider har neuron och neuroendokrina celler påtagliga likheter. Efter den ribosomala syntesen av propeptid spjälkas i Golgiapparaten den aktiva

^aSammanfattning av Grand Rounds vid Sahlgrenska universitetssjukhuset 22 februari 1996.



Figur 1. Studier av tumörceller från midgutcarcinoider in vitro har avslöjat många funktionella och morfologiska likheter med adrenerga neuron vilket här illustreras schematiskt (se även texten!).

peptiden av för lagring i sekretionsgranulae (vesikler), som kan vara av typen "large dense core vesicles" (LDV) eller "small synaptic vesicles" (SSV). Vid adekvat stimulering frisätts peptiden/transmittorn. I neuron har man relativt nyligen påvisat en rad synaptiska vesikelproteiner, som gör att vesikeln först dockas till cellmembranens yta, varefter dess innehåll kan frisättas via exocytos. Binjuremärgens kromaffina granulae (=LDV) innehåller som huvudsakliga lösliga komponenter katekolaminer och kromogranin A.

I det följande beskrivs 4 patienter, där vi använt oss av plasmamätningar av kromogranin A i samband med att vi följt sjukdomens kliniska förlopp. Därefter diskuteras möjliga roller av kromogranin A i fysiologi och patofysiologi.

Fallbeskrivningar

Glukagonom

Den första patienten är en 50-årig kvinna, som sedan 4 år haft svåra hudproblem som vid nekrolytiskt migrerande erythem. Bestämning av glukagon i plasma gav i upprepade prover range 469-503 pmol/L (ref. <60). Man fann även förhöjd koncentration av pankreatisk polypeptid (102 pmol/L, ref. <45) och av kromogranin (85 U/L) (ref. <45). Lokaliseringsstudier med somatostatinreceptorscintigrafi och datortomografi visade en kastanjestor tumör i cauda pancreatis. Efter behandling med somatostatinanalogen oktreotid och infusioner med aminosyror läkte huden, varefter resektion utfördes av pankreassvansen. Inga tecken till metastasering framkom vid operationen eller vid mikroskopisk undersökning av operationspreparatet. Patientten blev helt besvärsfri. Vid kontroller efter 6

och 12 månader förelåg normala koncentrationer av glukagon, PP och kromogranin A i plasma. Somatostatinreceptorscintigrafi uppvisade ej heller tecken till recidiv.

Kommentar. Postoperativ bestämning av kromogranin A liksom PP och det primära symptomgivande hormonet glukagon - vilka alla preoperativt förelåg i förhöjd koncentration - indicerade komplett remission.

Gastrinom

Nästa patient, en 30-årig kvinna, insjuknade med massiv hypergastrinemi (>600 pmol/L, ref. <50) och befanns ha pankreastumör och levermetastaser. Koncentrationen av kromogranin A var förhöjd, 93 U/L (ref. <45). Vid explorativ laparotomi visade sig primärtumören ej vara möjlig att avlägsna, men lymfkörtelutrymning och leverresektion utfördes för att minska tumörbördan. Då tumören kunde visualiseras vid somatostatinreceptorscintigrafi påbörjades oktreotidbehandling vid sidan av omeprazol (för att hämma gastrineffekten på parietalcellerna). Kromograninkoncentrationerna påverkades marginellt (77 U/L). Fyra månader efter operationen noterades skelettmetastaser, varför behandlingen kompletterades med cytostatika (streptozotocin och 5-fluorouracil). Ett år senare debuterade Cushing-syndrom betingat av kortikotropinsyntes (ACTH) i tumören. Det förelåg samtidigt tecken till tumörprogress i levern. Koncentrationen av kromogranin A i plasma var nu 100 U/L. Efter behandling med ketokonazol (för att hämma steroidsyntesen i binjurarna) genomfördes leverartärembolisering i två seanser för att försöka minska leverns tumörvolym. Trots dessa åtgärder steg kromogranin A-koncentrationerna efter hand till 200 U/L, och Cushing-syndromet återkom. Två år efter primäroperationen utfördes därför bilateral adrenalectomi, varvid kortisolkoncentrationerna sjönk.

Tumörsjukdomen har nu progredierat med successivt stigande koncentrationer av kromogranin A i plasma. Skelettsymptom har föranlett lokal strålterapi. Efter trippelkemoterapi (tillägg av doxorubicin) var koncentrationen av kromogranin A 350 U/L vid den senaste kontrollen.

Kommentar. Denna patient hade massiv förhöjning av det primärt symptomgivande hormonet, gastrin. Behandling med oktreotid reducerade kromogranin A-koncentrationerna endast margi-

nell. Kromogranin A-förändringarna återspeglade väl sjukdomens kliniska förlopp.

Foregut-carcinoid

Den tredje patienten, en 49-årig man, insjuknade med akromegali och Cushing-syndrom samt diabetes mellitus. Vid utredningen konstaterades bl.a. förhöjda koncentrationer i plasma (serum) av kortikotropin (ACTH), kortisol, somatoliberin (GHRH), tillväxthormon, och neuropeptid Y. Koncentrationen av kromogranin A i plasma var 420-620 U/L (<45), varierande med provets spädning. En tumör i mediastinum lokaliserades med somatostatinreceptorscintigrafi och datortomografi. Efter förbehandling med oktreotid och ketokonazol utfördes resektion av en thymuscarcinoid som visade överväxt på aorta, truncus brachiocephalicus, carotider och lungartär. Efter detta minskade patientens syndrommanifestationer, och koncentrationen av kromogranin A gick ner till 52 U/L (<45).

En månad postoperativt visade somatostatinreceptorscintigrafi kvarstående aktivitet i vänster fossa supraclavicularis. Urinutsöndringen av kortisol var lätt ökad liksom koncentrationen av kromogranin A (96 U/L). Efter utrymning av lymfkörtelmetastaser på halsen i en andra seans normaliserades hormonkoncentrationerna och patienten blev besvärsfri (kromogranin A i plasma 9,1 U/L). Vid kontroll 6 månader efter det senaste ingreppet förelåg oförändrat låg-normal kromogranin A-koncentration (9,2 U/L). Emellertid indicerade somatostatinreceptorscintigrafi lokalt recidiv i thorax vilket kunde verifieras vid datortomografi. Efter strålbehandling var kromogranin A-koncentrationen 4 U/L.

Kommentar. Denne patient utvecklade ektopisk peptidhormonproduktion ledande till symptomgivande överproduktion av kortisol och av tillväxthormon. Koncentrationen av kromogranin A i plasma återspeglade väl sjukdomens kliniska förlopp. Somatostatinreceptorscintigrafi var emellertid känsligare för att upptäcka recidiv än den cirkulerande koncentrationen av kromogranin A om man använder referensintervallets övre gräns som beslutsgräns.

Midgut-carcinoid

Den sista patienten, en 54-årig kvinna, insjuknade med uttalat carcinoidsyndrom (främst flush och hypotension). Utredningen visade bl. a. ökad urin-

utsöndring av 5-hydroxyindolacetat (5-HIAA), 630 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ (ref. <50) samt ökad plasmakoncentration av kromogranin A, 1500 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (<45). Datortomografi och somatostatinreceptorscintigrafi visualiserade metastasering till regionala, mediastinala och paraaortala lymfkörtlar samt till skelett och lever. Behandling med oktreotid påbörjades. Genom operation avlägsnades primärtumören i tunnarmen samt metastaser i regionala lymfkörtlar och tre levermetastaser. Vid analys av operationspreparaten noterades hög tumör/bloodkvot av preoperativt tillfört ^{111}In -märkt oktreotid (komplexbindning till DTPA-derivatet av oktreotid dvs. ^{111}In]DTPA-D-Phe¹-oktreotid). Detta fynd tillsammans med *in vitro*-studier, som påvisade internalisering av radionukliden, motiverade administration av terapeutisk dos av ^{111}In oktreotid vid tre tillfällen (3,0; 3,5 och 3,1 GBq). Efter detta iaktogs påtaglig symptomlindring. Koncentrationen av kromogranin A sjönk till 280 U/L. Efter ytterligare en behandling med ^{111}In oktreotid var koncentrationen 250 U/L.

Vid uppföljning av patienten under 1,5 år har man kunnat iakttaga att symptomen börjat återvända, och plasmakoncentrationen av kromogranin A har successivt stigit (nu 450 U/L).

Kommentar. Koncentrationsförändringarna av kromogranin A återspeglade väl förändringen av patientens symptom. Den uttalade koncentrationssänkningen av kromogranin A kan rimligen tillskrivas behandlingen med oktreotid (märkt och ev. även icke-märkt substans).

Kromogranin A och relaterade proteiner

Hillarp och medarbetare i Lund visade i slutet av 1950-talet att kromaffina granulae i binjuremargen innehåller proteiner med låg isoelektrisk punkt. Kromogranin A isolerades i slutet av 1960-talet från binjuremarg och fick sitt namn av att det utgjorde nära hälften av lösligt protein från kromaffina granulae (se översikterna 2-8). Några år senare beskrevs ett "parathyroid secretory protein, PSP", senare benämnt "secretory protein-I" vars insöndring liksom parathormon hämmas av kalciumjon. I början av 1980-talet visades dessa proteiner vara identiska. Proteinet kunde senare visas förekomma i en rad endokrina och neuroendokrina celler med hormoninnehållande sekretoriska granulae liksom i neuron i CNS. Kvantitativt dominerande organ vad avser totalinnehåll av

kromogranin A anses vara mag-tarmkanalen, fr. a. ileum (Hans Winkler, personligt meddelande.)

Kromogranin A ingår i den s k kromogranin - sekretogranin-familjen av proteiner (Tabell 1). Förutom dessa proteiner har man isolerat ytterligare tre sekretograniner (3). Av medlemmarna i "familjen" förefaller kromogranin A att ha den största utbredningen bland kroppens vävnader.

Tabell 1. Kromogranin – sekretograninfamiljen (7, 8, 13)

Protein	Fragment
Kromogranin A (secretory protein-I)	Vasostatin I och II (CgA ₁₋₇₆ , resp CgA ₁₋₁₁₃) β-Granin (CgA ₁₋₁₁₄) Kromostatin (CgA ₁₂₄₋₁₄₃) Pancreastatin (CgA ₂₄₀₋₂₈₈) Parastatin (CgA ₃₄₇₋₄₁₉)
Kromogranin B (secretogranin I)	GAWK BAM-1745 CCB
Kromogranin C (secretogranin II)	Sekretoneurin

Biokemi

Kromogranin A innehåller 439 aminosyror och har en molekylmassa av 49 kDa. Genen, på kromosom 14, kodar för 457 aminosyror (1). En opolär signalpeptid med 18 aminosyror spjälkas i samband med sekretionen i Golgiapparaten, varefter proteinet lagras i de kromaffina granulae. Proteinets genomgår en rad modifikationer som glykosylering (5% kolhydrat), fosforylering och sulfatering. Glukokortikoider har beskrivits kunna reglera syntesen av kromogranin A. I vilken utsträckning som somatostatinreceptorförmedlade skeenden i cellerna kan påverka syntes och/eller utsöndring av kromogranin A är okänt, men resultaten för patient 4 antyder en sådan möjlighet.

Karakteristiskt för kromogranin A är följande:

- Hög andel (ca 24%) dikarboxyl-aminosyror, fr. a. glutaminsyra, vilket leder till pI-värde så lågt som 4.9 liksom till bindning av kalciumjon och aminer.
- Åtta par med "basiska" aminosyror, fr. a. kombinationer av lysin och arginin. Dessa gör proteinet

känsligt för trypsinlik endoproteasaktivitet (4, 6-9) med bildning av ett antal fragment, varav flera tillskrivs biologiska aktiviteter.

De övriga nämnda proteinerna i "familjen" har alla låga pI-värden och ett liknande antal par av basiska aminosyror (4). Kromogranin A har även isolerats från en lång rad ryggradsdjur, och en påtaglig strukturell homologi har iakttagits med

bl.a. ett flertal identiska par basiska aminosyror (5) och vissa bibehållna sekvenser.

Biologisk funktion

Den biologiska funktionen av kromogranin A är fortfarande väsentligen oklar. Företträdande uppfattningar är följande:

- Stabilisering av sekretoriska vesikler. Kromogranin A har vid fysiologiskt pH-värde en negativ nettoladdning och ingår i makromolekylära aggregat av kalciumjoner, aminer och nukleotidtrifosfat (ATP). En

lokalt hög koncentration av upplagrade sekretionsprodukter föreligger här i osmotisk jämvikt med omgivningen.

- Prekursor till peptider med regulatorisk funktion, dvs en autokrin och/eller parakrin regulator. I samband med sekretionen, som följd av exempelvis nikotinerg stimulering, spjälkas kromogranin A till peptider som kan hämma såväl den egna cellen som omgivande celler. Effekten blir kortvariga insöndringpulsar av innehållet i granulae.

Man har också beskrivit påverkan av kromogranin A på sekretionsmönstret för andra proteiner i kromaffina celler (10).

Den nämnda autokrina/parakrina mekanismen för modulering av katekolaminsekretionen har tillskrivits fragmentet kromostatin (Tabell 1) (11). Pancreastatin, en peptid med 49 aminosyror (Tabell 1), har beskrivits kunna hämma glukostimulerad insulininsöndring och cholecystokinin-stimulerad enzymsekretion från pancreas, liksom hormoninsöndringen från parathyreoidea. För närvarande tilldrar sig effekten på syrasekretionen

från parietalceller kanske det största intresset; den kvantitativt dominerande källan för pankreastatin förefaller vara ventrikelslemhinnans ECL-celler (12). Den aminoterminala peptiden CgA₁₋₄₀ från kromogranin A kan stimulera sekretionen av calcitonin-genrelaterad peptid (CGRP) och hämma insöndringen av calcitonin och parathormon-relaterad peptid (PTHrP). Detta innebär att fragment från kromogranin A kan påverka samtliga peptidhormoner med påverkan på kalciummetabolismen.

Man har också helt nyligen visat att en del av kromogranin A-molekylen kan fungera som adhesionsmolekyl (13).

Kromogranin A och andra vesikelproteiner som neuroendokrina tumörmarkörer i histopatologisk diagnostik

Neuroendokrina tumörer uppvisar som regel en karaktäristisk ljusmikroskopisk bild och den histopatologiska diagnosen kan därför ofta ställas redan i rutinfärgade snitt. Som regel behöver man dock bekräfta tumörens endokrina differentiering och hormonproduktion med specialfärgningar. Generella markörer för endokrin differentiering intar här en framträdande plats, eftersom användning av dessa markörer inte förutsätter kännedom om tumörens specifika hormonproduktion. Ett flertal sådana generella neuroendokrina markörer används idag rutinmässigt inom histopatologin, t.ex. neuron-specifikt enolas (NSE), kromogranin A, synaptofysin, Leu 7 och protein gene product 9.5 (PGP 9.5). Vesikel- och granulaproteiner, såsom kromogranin A, har fått en särskilt framträdande roll, eftersom dessa proteiner har hög specificitet och sensitivitet som neuroendokrina markörer. Kromogranin A kan påvisas inom i stort sett samtliga neuroendokrina tumörer, t.ex. carcinoidtumörer, ö-cellstumörer, medullär thyreoideacancer, pheochromocytom, paragangliom, neuroblastom, hypofystumörer och neuroendokrina carcinom. Icke-endokrint differentierade tumörer som adenocarcinom, skivepitelcancer, sarkom och lymfom producerar som regel ej kromogranin A.

Histopatologiskt påvisas kromogranin A i paraffinbäddat rutinmaterial antingen med hjälp av silverfärgningar, t.ex. Grimelius silverteknik, eller med monoklonala antikroppar och immunhistokemisk teknik. Kromogranin A förefaller vara relativt resistent mot olika typer av fixeringar och kan som regel påvisas immunhistokemiskt i de

flesta typer av rutinmässigt omhändertaget vävnadsmaterial. Kromogranin A är således en "robust" markör för neuroendokrin differentiering och utgör en hörnsten i den histopatologiska diagnostiken av neuroendokrina tumörer. Neurosekretoriska granulae i endokrina tumörer uttrycker även en rad andra vesikelproteiner, t.ex. synaptofysin, synaptic vesicle protein 2 (SV2) och synapsin. Flera av dessa fungerar utmärkt som markör för neuroendokrin differentiering. En del har redan funnit sin plats i panelen av neuroendokrina tumörer medan andra markörer ännu så länge kräver ytterligare studier för att rätt kunna utvärderas.

Kromogranin A i blodbanan

Plasmakoncentrationen uppvisar inga påtagliga variationer hos normala individer jämfört med hormonellt aktiva substanser [intraindividuell + analytisk variation (CV) vid 3 provtagningstillfällen var 18% hos 44 friska män]. Inga påtagliga ålders- eller könsvariationer tycks föreligga (14). Binjuremärgen har ansetts vara den huvudsakliga källan för cirkulerande kromogranin A, och högst en fördubbling av koncentrationen iakttas vid maximal sympatiko-adrenal stimulering hos normala individer (5). Emellertid har man gjort sannolikt att mag-tarmkanalen är kvantitativt mer betydelsefull än binjurarna, och såväl ventrikelslemhinnans ECL-celler som tunntarmens endokrina celler är viktiga källor för kromogranin A.

Nyligen visades att kemoterapi för malign tumör av icke-neuroendokrint ursprung kan resultera i samtidig påtaglig koncentrationsökning av kromogranin A i plasma och 5-hydroxyindolacetat i urin (15, 16). Maximum erhöles efter 6-8 timmar, och ökningarna skedde under den tid som patienterna upplevde illamående, en vanlig biverkan till sådan terapi.

Resultat från postoperativ uppföljning av pheokromocytompatienter visar en initial eliminationsfas med $t_{1/2}$ 16 min (samma storleksordning som iakttagits i tidigare studier, 6) och en andra med $t_{1/2}$ ca 9 h och kinetiska data talande för betydande vävnadsbindning (17).

Eliminationen från blodbanan sker – liksom för andra lågmolekylära proteiner – till stor del genom glomerulär filtration. Vid nedsatt glomerulusfiltration stiger således koncentrationen för att bli 5-10-falt högre än normalt hos patienter i peritonealdialys (18; Delin, Lindstedt, opubl). Som

för andra analyser av peptider i plasma (serum) kan det vid tveksamhet huruvida njurfiltrationen är normal vara av värde att samtidigt bestämma en biologiskt icke relaterad peptid, som också utsöndras genom glomerulär filtration. Som exempel på en sådan peptid kan nämnas cystatin C (19).

Mätning av kromogranin A i plasma

Den metod vi använder liknar Stridsbergs (8) och bygger på isoleringen av ett karboxyterminalt 23 kDa-fragment av kromogranin A från urin från patienter med carcinoidtumör. Detta fragment användes både för framställning av polyklonala kaninantikroppar och som kalibrator. Bestämningen sker genom immunoenzymometri, där provet och de peroxidasmärkta antikropparna inkuberas samtidigt i en mikrotiterplatta.

Med tanke på de många möjligheterna för uppkomst av fragment kan man räkna med att plasma-prover från tumörfall är heterogena med avseende på immunreaktiva species. Vi har själva iakttagit flera fall, där immunkemisk identitet inte föreligger mellan kalibratoren och provet, och de uppmätta koncentrationerna (korrigerade för spädning) varierar med spädningsgraden av provet. Vi redovisar då mätvärde tillsammans med den motsvarande spädningsgraden av provet.

Provtagning för kromogranin A-bestämning med vår metod *måste* ske i EDTA-rör. Bestämning av serumprover ger värden som ligger lägre än i samtidigt tagna EDTA-plasmaprover, med skillnad varierande från patient till patient. För andra metoder kan andra förhållanden gälla (17), vilket sannolikt återspeglar skilda immunreaktiviteter för kromogranin A och dess fragment med skilda antisera.

Klinisk användning av kromogranin A-mätningar

Genom sina neuronlika egenskaper uppvisar således neuroendokrina tumörer ofta lagring av kromogranin A i sina sekretionsgranulae. Kromogranin A kan därför påvisas immuncytokemiskt i tumören. Ofta har dessa patienter även en förhöjd halt av kromogranin A i plasma och urin. Kromogranin A används alltså kliniskt som markör för neuroendokrin tumör.

Vid undersökning av plasmakoncentration och urinutsöndring av kromogranin A, B och C samt

pankreastatin hos patienter med stor tumörbörda, dvs carcinoider och endokrina pankreastumörer, och liten tumörbörda, dvs MEN-1-patienter (MEN = multipel endokrin neoplasia, ett ofta familjärt tillstånd) har man dragit följande slutsatser (8).

- Plasmabestämning erbjuder högre diagnostisk sensitivitet än urinbestämningar

- Kromogranin A och B erbjuder högre diagnostisk sensitivitet (100%) än de övriga markörerna hos patienter med stor tumörbörda

- Kromogranin A har högre sensitivitet (ca 90%) än de övriga hos patienter med mindre tumörer.

Den kliniska användningen av kromogranin A-bestämningen kan beskrivas som följer.

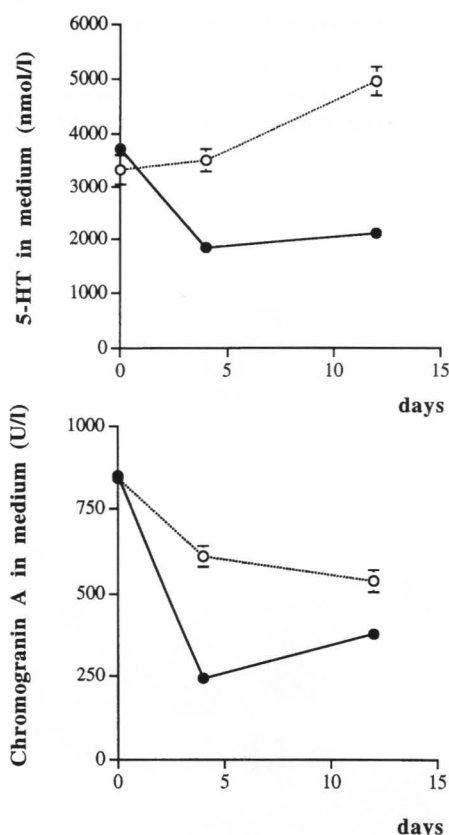
- Som alternativ markör vid tumörer med kända sekretionsprodukter, t. ex. carcinoid, medullär thyreoideacancer och pheokromocytom (5, 8, 17, 20). Noteras bör att det för samtliga dessa tumörer finns beskrivna specifika provokationstester för övriga sekretionsprodukter. Sådana saknas idag för kromogranin A (13), men resultaten från tillförsel av vissa kemoterapeutika för maligna sjukdomar (15, 16) antyder framtida möjligheter med alternativa metoder än de som använts hittills. I en undersökning av patienter med familjärt eller sporadiskt pheokromocytom var diagnostisk sensitivitet och specificitet samma för bestämningarna av kromogranin A och av katekolaminer och deras metaboliter (20).

- Som markör för tumörer som saknar annan känd syntesprodukt, t. ex. neuroendokrint pankreascarcinom. Icke överraskande finns dessutom exempel på klassiska neuroendokrina tumörer, som saknar förväntad hormoninsöndring men har ökad koncentration av kromogranin A. Beskrivna exempel är pheokromocytom, ö-cells cancer, medullär thyreoideacancer och hypofysadenom (5, 22).

- Som markör för tumör med sekretionsprodukter av begränsat diagnostiskt värde. Exempel är produktion av neuronspecifikt enolas (NSE) vid neuroblastom (23). Bestämning av serotonin i plasma har begränsat värde som tumörmarkör för carcinoidtumörer. Vid MEN 1-syndrom och övriga fall med små tumörer saknas tillräckligt sensitiva markörer.

En aktuell frågeställning är om en tumörmarkör främst är ett uttryck för *sekreterisk funktion* eller för *tumörmassa*. Kromogranin A har ansetts vara huvudsakligen en markör för tumörmassa (14, 21;

jfr dock patient 4!). Under fysiologiska betingelser är emellertid kromogranin A en indikator på exocytosaktivitet hos den endokrina cellen. Genom att göra jämförande studier av t.ex. kromogranin A-sekretion och serotoninsekretion från midgut-carcinoidceller i kultur kan man få en bättre uppfattning om huruvida konstitutiv hypersekretion av aminer (utan granulär lagring) kan förekomma parallellt med reglerad exocytos av kromogranin A. Av synnerlig vikt är att studera inverkan av somatostatinanalogen oktreotid på sekretionsprocesserna, då denna drog har stor användning i den palliativa behandlingen av hormonsymptom. Preliminära data från dylika försök redovisas i Figur 2, som visar en signifikant sänkning (jämfört med kontrollerna) av såväl kromogranin A- som serotoninkoncentrationen i mediet från



Figur 2. Tumörceller från en midgutcarcinoid studerade i primärodling med avseende på koncentrationerna av 5-hydroxytryptamin (5-HT) resp. kromogranin A i odlingsmediet. Inkubation har skett med tillsats av somatostatinanalogen oktreotid i koncentrationen 10^{-8} mol/L (fyllda symboler) resp. utan tillsats (ofyllda symboler) (medelvärde $\pm$ SE, $n=8$).

primärodling av tumörceller vid inkubation med oktreotid. Resultaten antyder att även sekretionen av kromogranin A kan regleras via somatostatintreceptorer, kanske via inhibitoriska G-proteiner. I så fall lider denna tumörmarkör av samma begränsningar som tumörens primära hormon, vilket kan leda till feltolkningar vid uppföljning av sjukdomsförlopp.

En tumörform, för vilken den cirkulerande kromogranin A-koncentrationen inte korrelerar till tumörmassan, har beskrivits vara gastrinom. Den höga kromogranin A-koncentrationen hos dessa patienter kan till del vara ett uttryck för gastrinstimulering av ventrikelslemhinnans ECL-celler, således inte bara för massan av den endokrina tumören (24, 25).

Avslutningsvis kan nämnas, mot bakgrunden av den nyligen rapporterade ökningen av kromogranin A-koncentrationen vid behandling med emesisframkallande kemoterapeutika (15, 16), att man föreslagit att kromogranin A-bestämning skulle vara av värde för att närmare definiera mekanismerna bakom det svåra illamående som ibland ses hos patienter som behandlas med kemoterapi.

Litteratur

1. Wängberg B, Ahlman H, Nilsson O, Haglid K, Denney RM, Dahlström A. Amine handling properties of human carcinoid tumour cells in tissue culture. *Neurochem Int* 1990;17:331-41.
2. Simon J-P, Aunis D. Biochemistry of the chromogranin A protein family. *Biochem J* 1989;262:1-13.
3. Eriksson B, Arnberg H, Öberg K, Hellman U, Lundquist G, Wernstedt C, Wilander E. Chromogranins - new sensitive markers for neuroendocrine tumors. *Acta Oncol* 1989;28:325-9.
4. Huttner WB, Gerdes H-H, Rosa P. The granin (chromogranin/secretogranin) family. *Trends Biochem Sci* 1991;16:27-30.
5. Deftos LJ. Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev* 1991;12:181-7.
6. Winkler H, Fischer-Colbrice R. The chromogranins A and B: the first 25 years and future perspectives. *Neuroscience* 1992;49:497-528.
7. Cohn DV, Fasciottio BH, Zhang J-X, Gorr S-U. Chemistry and biology of chromogranin A (secretory protein-I) of the parathyroid and other endocrine glands. In Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (eds). *The parathyroids. Basic and clinical concepts*. New York: Raven Press, 1994:107-19.
8. Stridsberg M. The use of chromogranin, synaptophysin and islet amyloid polypeptide as markers for neuroendocrine tumours. *Upsala J Med Sci* 1995;100:169-99.
9. Parmer RJ, Miles LA, Xi X-P, Gill BM, Wu H-J, O'Connor DT. Processing of chromaffine granule proteins: a profusion of proteases? *Neurochem Int* 1993;22:361-7.
10. Parmer RJ, Xi X-P, Wu H-J, Helman LJ, Petz LN. Secretory protein traffic. Chromogranin A contains a dominant

targeting signal for the regulated pathway. *J Clin Invest* 1993;92:1042-54.

11. Galindo E, Mendez M, Calvo S, Gonzalez-Garcia C, Cena V, Hubert P, et al. Chromostatin receptors control calcium channel activity in adrenal chromaffine cells. *J Biol Chem* 1992;264:12009-15.

12. Håkansson R, Ding X-Q, Norlén P, Chen D. Circulating pancreastatin is a marker for the enterochromaffine-like cells of the rat stomach. *Gastroenterology* 1995;108:1445-52.

13. Marchisio PC, Corti A, Siccaldi AG. Chromogranin A: general biology [Abstract]. *Tumori neuroendocrini. Symposium Turin* 22-23 mars 1996, p. 27.

14. O'Connor DT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med* 1986;314:1145-51.

15. Cubeddu LX, O'Connor DT, Hoffman I, Parmer J. Plasma chromogranin A marks emesis and serotonin release associated with dacarbazine and nitrogen mustard but not with cyclophosphamide-based chemotherapies. *Br J Cancer* 1995;72:1033-8.

16. Cubeddu LX, O'Connor DT, Parmer J. Plasma chromogranin A: a marker of serotonin release associated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:681-7.

17. Hsiao RJ, Neumann HPH, Parmer RJ, Barbosa JA, O'Connor DT. Chromogranin A in familial pheochromocytoma: diagnostic screening value, prediction of tumor mass, and post-resection kinetics indicating two-compartment distribution. *Am J Med* 1990;88:607-13.

18. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin in

uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int* 1990;37:955-64.

19. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994;40:1921-6.

20. Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyyuddin MA, O'Connor DT. Chromogranin A storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. *Medicine* 1991;70:33-45.

21. O'Connor DT, Pandian MR, Carlton E, Cervenka JH, Hsiao RJ. Rapid radioimmunoassay of circulating chromogranin A: in vitro stability, exploration of the neuroendocrine character of neoplasia, and assessment of the effects of organ failure. *Clin Chem* 1989;35:1631-7.

22. Sobol RE, Memoli V, Deftos LJ. Hormone-negative, chromogranin A-positive endocrine tumors. *N Engl J Med* 1989;320:444-7.

23. Hsiao RJ, Seeger RC, Yu AL, O'Connor DT. Chromogranin A in children with neuroblastoma. Serum concentration parallels disease stage and predicts survival. *J Clin Invest* 1990;85:1555-9.

24. Stabile BE, Howard TJ, Passaro E, O'Connor DT. Source of plasma chromogranin A elevation in gastrinoma patients. *Arch Surg* 1990;125:451-3.

25. Syversen V, Mignon M, Bonfils S, Kristensen A, Waldum HL. Chromogranin A and pancreastatin-like immunoreactivity in serum of gastrinoma patients. *Acta Oncol* 1993;32:161-5.

2,8-Dihydroxyadeninuria in Iceland

THRÖSTUR LAXDAL M.D., Specialist in Pediatrics, Sjúkrahús Reykjavíkur, Iceland.

Renal stones in European children have been considered rather uncommon. Only a minority (10–20 %) are due to a metabolic defect, the best known being idiopathic hypercalciuria, cystinuria and uric acid crystalluria (1). The last mentioned has frequently been confused with another less known disturbance in purine metabolism, namely 2,8-dihydroxyadeninuria (1,2).

In 1983, the chief laboratory technician at St. Joseph's Hospital, Landakoti, Reykjavík, reported the finding of round, redbrown crystals in the urine of a 6 year old girl, who had been hospitalized because of recurrent urinary tract infections (Fig. 1 a and b). The crystals were analyzed by gas chromatography/mass spectrometry and consisted of 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA) (3,4).

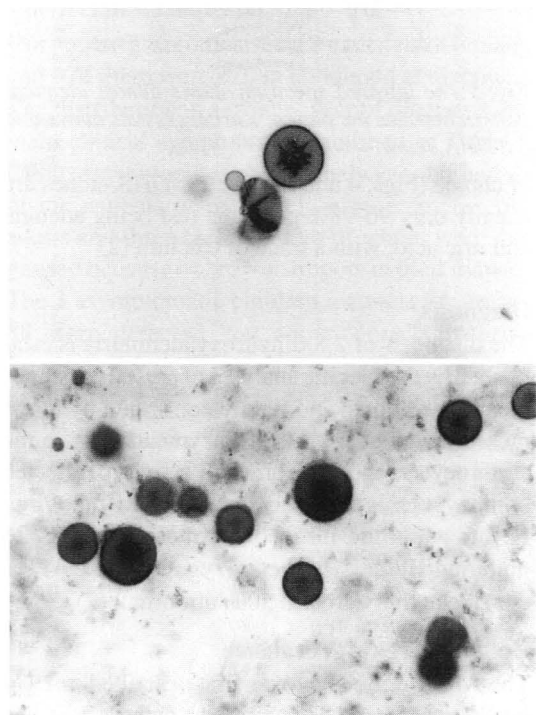


Fig. 1 a,b

The friable round 2,8-dihydroxyadenine crystals with darker outline show spicules radiating from the center. The usual red-brownish color can fade towards yellow-brownish. Original magnification x 500

This first case of 2,8-dihydroxyadeninuria in Iceland was diagnosed 12 years ago, but since then 15 additional cases have been found, almost half of them children.

The metabolic defect

This congenital disturbance of purine metabolism is either called adenine-phospho-ribosyl-transferase (APRT) deficiency by referral to its nature, or 2,8-dihydroxyadeninuria, according to its consequence. It is a hereditary disorder, inherited in an autosomal recessive manner and characterized by deficiency of the enzyme APRT in all tissue cells. The APRT deficiency may best be identified by measuring the APRT activity in lysed erythrocytes (2).

A simplified diagram (Fig. 2) of purine metabolism shows, that adenine can not be converted to adenosine monophosphate (adenylic acid) in the

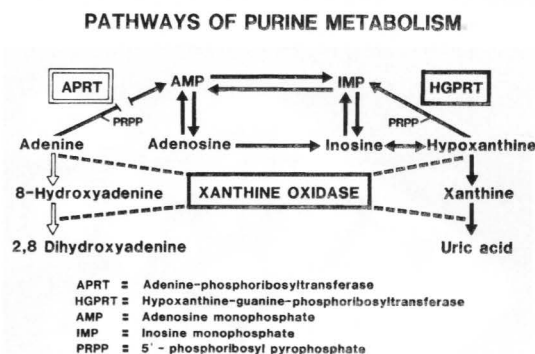


Fig. 2 A simplified diagram of purine metabolism.

absence of APRT. The accumulated adenine is mostly oxidized by xanthine oxidase via the 8-hydroxyadenine intermediate to the poorly soluble 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA), which has direct nephrotoxic effect, as well as forming kidney stones. Fortunately this enzyme deficiency only affects the urinary tract, in contrast to deficiency of the analogue enzyme, hypoxanthine-guanine-phospho-ribosyl-transferase (HGPRT), which besides causing uric acid crystalluria and stones, leads to irreversible

damage of the central nervous system (Lesch Nyhan's syndrome) (2). Except for the excretion of adenine and its metabolites, no other biochemical abnormalities have been found so far. The production and excretion of other purines are considered normal, indicating that APRT is not vital for the overall control of purine metabolism in humans.

The 2,8-DHA crystals/stones

2,8-DHA is 50 times less soluble than uric acid and its solubility in urine is only 2-6 mg/L. However, some individuals have shown the ability to supersaturate the 2,8-DHA in vivo, which might explain why they can stay asymptomatic for many years, while others form stones at an early age (2).

In the microscope, the 2,8-DHA crystals are most often easily identified as round, concentric and red-brownish in color, sometimes fading towards yellow-brownish. After centrifugation of the urine, the crystals are macroscopically distinguished as red-brownish sediment, which quickly loses the brownish color, when it dries up and becomes pale grayish or beige-colored. If 2,8-DHA stones are formed, they are quite rough and easily breakable (Fig 3), in contrast to uric acid stones, which are hard, yellow with smooth surface and crush with

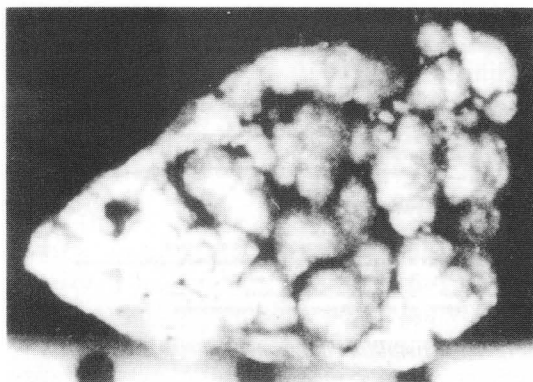


Fig. 3 Macroscopic 2,8-DHA stone appearance: gray or beige when dry, rough and breakable.

difficulty. Nevertheless the radiolucent 2,8-DHA stones are frequently misdiagnosed as uric acid stones. For such closely related compounds, one must resort to specialized differentiating methods, like gas chromatography/mass spectrometry, X-ray crystallography or ultraviolet/infrared spectrophotometry, which has become our method

ULTRAVIOLET SPECTRUM

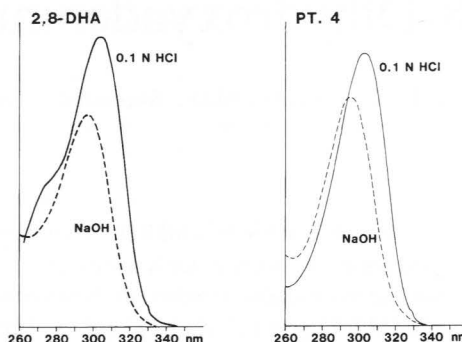


Fig. 4 The ultraviolet pattern shows a good correlation in wave length of maximal absorption spectrum through different pH levels, between pure 2,8-DHA on the left and deposits of urine crystals on the right.

INFRARED SPECTRUM

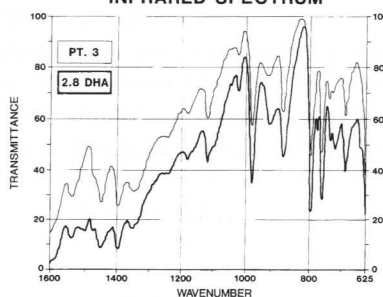


Fig. 5 The infrared spectrum shows almost identical pattern between the patient's urine crystals above and 2,8 DHA below.

of choice (Figs. 4 and 5). The 2,8-DHA stones are usually only 96-98% pure, the rest being adenine and uric acid, with a trace of calcium (2)

Diagnosis

The diagnosis of 2,8-dihydroxyadeninuria is established by the specific analyses of crystals or stones mentioned above, and finally confirmed by direct measurement of the APRT enzyme activity in the erythrocytes. The range of APRT activity of affected homozygotes is from undetectable to 1.0 nmol/mg/Hb/hr, while the mean of normal activity is 26 nmol/mg/Hb/hr. The heterozygotes have APRT enzyme activity around 50% of normal (2).

Epidemiology – Prevalence

The APRT deficiency was first described in 1974 by Cartier in Paris. He reported a patient, who had suffered from recurrent renal stones from 2 years of age. For a long time they had been considered uric acid stones, but finally, spectrophotometry revealed their true identity. Even then, autosomal

recessive inheritance was demonstrated by measuring the APRT activity in erythrocytes from close relatives (5). The next 3 cases, also children, were then described by Ann Simmonds and coworkers at the Purine Research Laboratories at Guy's Hospital in London (6,7).

The prevalence of heterozygosity for APRT deficiency in different Caucasian populations has been estimated to be 0.4–1.1%. This would suggest homozygosity of the order of 1 in 250.000 to 1 in 33.000 of total population. Until now 16 homozygotes have been found in the Icelandic population (266.000 inhabitants), which make the prevalence 1 in 16.000. According to Dr Simmonds, a little more than 100 cases of APRT*Qo deficiency are known in the whole world. They come from 19 countries and almost two-thirds are children and 70% of the patients are found in three countries, Japan (35 patients), France (21 patients) and Iceland (16 patients) (8,9). To the best of our knowledge, no patient has yet been reported from the other Nordic countries.

The Icelandic material

Our patient group consists of 8 males and 8 females and 6 of them were still in childhood at diagnosis. The distribution in sex, age, year of diagnosis and main clinical symptoms are outlined in Table 1. Clinical symptoms were extremely variable and six of the patients were entirely asymptomatic, two adults and three children, two of whom were diagnosed because of brownish spots in their diapers. The 3 asymptomatic children, patients #4, #6 and #8 were detected "by coincidence", by urine

microscopy. All the other asymptomatic subjects reported in the literature have been found when investigating family members of known symptomatic patients. The other patients had urinary tract infections, dysuria, hematuria, renal colic and nephrolithiasis and one patient had severe renal damage requiring nephrectomy. It was an interesting and unexplained finding that 12 of the 16 patients had red hair (* mark behind their initials), compared to 4–5% in the general Icelandic population.

Aside from 3 pairs of siblings, (patients #9 and #11; #10 and #12; #5 #14 and #15), our patients seemed unrelated. Further inquiries done by the Genetical Committee of the University of Iceland revealed that seven of the patients proved to be more or less interrelated through 4 ancestors, living in the southern and south-eastern part of Iceland, approximately 200 years ago (some 5–7 generations ago) (Fig.6). Each of the 4 ancestors represented 2–3 of the patients and 5 patients could trace their family tree back to 2 or 3 of the 4 ancestors, with the exception of patient #4. Frequent interfamily marriages are noticeable. Three other patients showed even closer relationship, through great-grandparents and great-great grandparents, who came from the northern and western part of Iceland during the last century (fig. 7). At this moment we have neither been able to connect these 2 extended grand families, nor to tie the 2 sets of brothers to the other cases.

Genetics

The gene for human APRT has been mapped to the long arm of chromosome 16. More recently, the gene has been localized to position 16q24. Dr Amrik Sahota, currently working on molecular genetics at Indiana University in Indianapolis, sequenced the APRT gene from our patients and found an identical missense mutation in 15 patients. The same mutation was detected in a patient from Great Britain, but not in any of 4 patients from the continent of Europe. This suggests that a founder effect is likely to be responsible for the APRT deficiency in the Icelandic population (10).

PATIENT	SEX	AGE	YEAR	CLINICAL SYMPTOMS
#1 *	F	6	1983	Urinary infections; Renal colic ??
#2 *	M	46	1984	Hematuria; Dysuria; Renal colic x2
#3	F	43	1985	Urinary inf.; Stones x3; Nephrectomy '71
#4	F	1	1986	0
#5	F	42	1990	Stones x3; Bilateral renal op.1978
#6 *	M	0.5	1991	0
#7 *	M	28	1991	Renal colic x2 and stones x2
#8	F	16	1991	0
#9 *	M	33	1991	Renal stones x 1
#10 *	M	6	1992	Recurrent abdominalia. Colic ??
#11 *	M	39	1992	0
#12 *	M	3	1992	0
#13 *	M	1.5	1995	Recurrent hematuria, abd. pain, ur.tr.inf.
#14 *	F	43	1995	Bilateral renal stones
#15 *	F	33	1995	0
#16 *	F	45	1995	Renal failure. Hypertensia art.

(* signifies red hair)

Table 1. Clinical characteristics of the Icelandic patients.

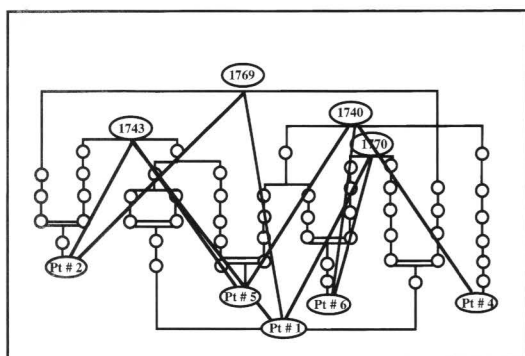


Fig. 6 The pedigree of the extended family of patients #1, #2, #4, #5, and #6. The years of ancestors' birth are encircled on top.

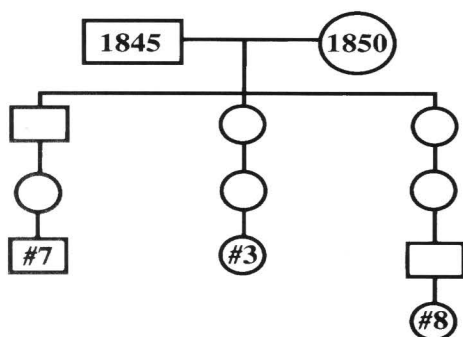


Fig. 7 The family tree of patients #3, #7 and #8. The birth years of great grandparents are indicated on top

Treatment

If the patient is diagnosed early enough, there are means to prevent kidney damage and eventually death from kidney failure. In addition to the drug allopurinol (Apurin) also used for the treatment of uric acid stones the patients should receive high liquid intake and low purine diet. The use of additional alkali should be avoided, as it promotes the crystallization of 2,8-DHA. Allopurinol is a xanthine oxydase inhibitor and prevents further 2,8-DHA excretion and stone formation. The recommended dose has been 5-10 mg/kg/day, or maximal 300 mg/day for adults. All our patients, whether asymptomatic infants or adults with multiple stones in borderline kidney failure, have been titrated with allopurinol until the crystals have microscopically disappeared from the urine sediment. No patient has needed more than 200 mg of allopurinol/day and all have been asymptomatic after the onset of treatment. The drug has been well tolerated.

The prognosis for these individuals depends

entirely on the residual kidney function, when the diagnosis is confirmed and treatment started.

Summary

Since 1983, total of 16 patients with 2,8-dihydroxyadeninuria have been detected in Iceland. This makes the prevalence of this autosomal recessively inherited disturbance in purine metabolism considerably higher in this country than elsewhere recorded, or 1:16000. Identical missense mutation of the APRT gene was found in all the Icelandic patients, suggesting a founder effect. Three of the patients shared common great grandparents and great-great grandparents and other seven were distantly related through five to seven generations. All the patients, whether asymptomatic or not, have been started on allopurinol along with limitation of purine intake. No patient has had further stone formation or deterioration of renal function while complying with recommended treatment.

The key role of competent urine microscopists in the primary detection of this potentially lethal disease is to be emphasized.

References:

- 1) Henderson MJ: Renal stone disease – investigative aspects. *Arch. Dis. Child.* 1993;68:160-2.
- 2) Simmonds H A, Sahota A S, Van Acker KJ: Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency and 2,8-Dihydroxyadenine Lithiasis. In Stanbury, JB; Fredrickson, DS; Goldstein, JL; Brown, MS (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. Mc Graw-Hill, N.Y. 1989 ; 6:1029-44.
- 3) Christensen E, Brandt NJ, Laxdal T: Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency: a Case diagnosed by GC-MS Identification of 2,8-Dihydroxyadenine in Urinary Crystals. *Inher. Metabo. Dis.* 1987; 10:187-94.
- 4) Laxdal T, Tómasson TÁ: Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency in Iceland *Acta Med Scand* 1988; 224: 621-26.
- 5) Cartier P, Hamet M.: Une nouvelle maladie métabolique: le déficit complet en adeninephosphoribosyltransferase avec lithiase de 2,8- dihydroxyadenine. *C.R. Acad. Sc. Paris.* 1974; 279 : 883-6.
- 6) Van Acker K J, Simmonds H A, Potter C et al.: Complete deficiency of adeninephosphoribosyltransferase. *N Engl J Med* 1977; 297 : 127-32.
- 7) Barratt T M, Simmonds H A, Cameron J S, et al. Complete deficiency of adeninephosphoribosyltransferase. *Arch Dis Child* 1979; 54 : 25-31.
- 8) Simmonds HA, Van Acher KJ and Sahota AS: 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis (letter) *Lancet* 1992; 339:1295-6.
- 9) Laxdal T: 2,8- dihydroxyadenine crystalluria vs urolithiasis (letter) *Lancet* 1992; 340:184.
- 10) Chen J, Sahota A, Laxdal T et. al: Identification of a Single Missense Mutation in the Adenine Phosphoribosyltransferase (APRT) Gene from Five Icelandic Patients and a British Patient. *Am.J.Hum.Genet.* 1991; 49:1306-11.

ANNOUNCING A NEW IFCC WWW SITE

WWW:IFCC:ORG

The IFCC now has a WWW site. It is hoped that this will grow to be a major focus of information exchange in the field of laboratory medicine.

It features a semi-automated update mechanism so that members, member societies and companies

can submit sites for inclusion in its indexes.

Please take the time to look at the site and add any *urls* which you feel would be of interest.

Best wishes
Rick Jones

Styrelse för Islandske Selskap for Klinisk Kemi maj 1996 til maj 1998

Ordförande:

Dr. Elin Olafsdottir, M.D., M.Sc.
Department of Clinical Chemistry
Landspítalinn
IS - 101 Reykjavik IS
Tel + 354 560 1000, fax + 354 560 1810
email elino@rsp.is

Sekreterare:

Dr. Olöf Sigurdardottir, M.D., Ph.D
Department of Clinical Chemistry
Reykjavik City Hospital
IS - 108 Reykjavik IS
Tel +354 525 1000 (1495), fax + 354 525 1472
e-mail osli@bsp.is

Skattmästare:

Cand. Pharm. Leifur Franzson
Department of Clinical Chemistry
Reykjavik City Hospital
IS - 108 Reykjavik IS
Tel + 354 525 1485, fax + 354 525 1472

IFCC-representant:

Dr. Thorvaldur V. Gudmundsson M.D., Ph.D
Department of Clinical Chemistry
Landspítalinn
IS - 101 Reykjavik IS
Tel + 354 560 1000, fax + 354 560 1810

Bestyrelsen for Dansk Selskab for Klinisk Kemi

På sin generalforsamling den 12 april 1996 valgte DSKK ny bestyrelse:

Overlæge, dr. med. Axel Brock (formand)
Centrallaboratoriet
Randers Centralsygehus
DK-8900 Randers
Tlf.: (+45) 8910 2375
Fax: (+45) 8643 4930

Prof., dr. med. Jørgen Jespersen
Klinisk kemisk afdeling
Esbjerg Centralsygehus
DK-6700 Esbjerg
Tlf.: (+45) 7918 20000
Fax: (+45) 7918 2430

Overlæge, dr. med. Steen Sørensen
Klinisk Kemisk afdeling
Hvidovre Hospital
Kettegård Allé 30
DK-4700 Næstved
Tlf.: (+45) 5372 1401
Fax: (+45) 5577 4606

Cand. pharm. Martin Kjærulf Nielsen
Klinisk kemisk afdeling
Centralsygehuset i Næstved
DK-4700 Næstved
Tlf.: (+45) 5372 1401
Fax: (+45) 5577 4606

Cand. pharm. Mogens Mondrup (næstformand)
Klinisk kemisk afdeling
Amtssygehuset i Roskilde
DK-4000 Roskilde
Tlf.: (+45) 3632 3632
Fax: (+45) 3632 3768

1. reservelæge, dr. med. Peter Schwartz
Medicinsk Endokrinologisk afdeling 157
Hvidovre Hospital
Kettegård Allé 30
DK-2650 Hvidovre
Tlf.: (+45) 3632 3632
Fax: (+45) 3632 3768

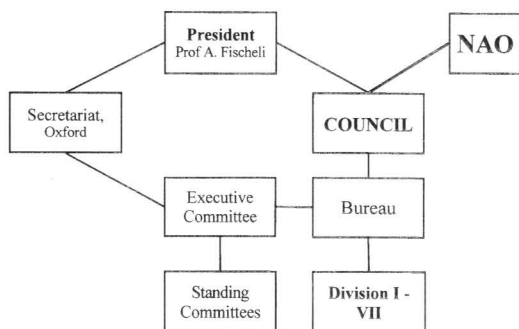
Kursusreservelæge Holger Jon Møller (sekretær)
Klinisk kemisk afdeling
Århus Kommunehospital
DK-8000 Århus C
Tlf.: (+45) 8949 3333
Fax: (+45) 8949 3060

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry

ANDERS KALLNER

För många kliniska kemister är sannolikt IUPAC en okänd organisation. Min egen första kontakt med IUPAC härstammar från studietiden på dåvarande Stockholms högskola. Vår professor i oorganisk och fysikalisk kemi Arne Ölander var ledamot av IUPAC:s kommission för nomenklatur och några fysikalisk-kemiska problemställningar som då var aktuella. Det är möjligt att organisationen är känd bland kemister som en stor tung byråkratisk kropp som med stor möda samordnar hur kemiska tecken skall skrivas, hur det periodiska systemet skall struktureras och som sammanställer en rad fysikalisk-kemiska storheter. IUPAC är emellertid mycket annat och jag ska i den här korta översikten försöka presentera dess struktur och arbetsuppgifter.

IUPAC har inga individuella medlemmar men har vad som kallas "National Adhering Organizations" (NAO). Ett drygt 40-tal olika nationella organisationer är anslutna till IUPAC. I Sverige är det den Svenska Nationalkommittén för kemi som är IUPAC:s representant. Det är en annan organisation som har mycket nära förbindelse med den svenska Vetenskapsakademien. I Norge är det Norsk Kjemisk Selskap, i Danmark Det Kongelige Danske Videnskaberens Selskab, och i Finland Suomen Kemian Seura. Såvitt jag känner till är inte Island representerad i IUPAC.



I IUPAC:s Council (fig. 1) är dessa nationella föreningar representerade liksom en rad associerade organisationer. Council är den del av IUPAC som formar dess politik. Council väljer fyra fasta

befattningshavare. Presidenten, vice-presidenten, generalsekreteraren och en skattmästare samt chefen för sitt rådgivande organ, the Bureau. IUPAC har också ett kansli, för närvarande med säte i Oxford, England. I övrigt utförs det vetenskapliga arbetet inom IUPAC genom olika kommissioner i någon av de sju olika divisioner som organisationen är uppdelad i. Allt arbete i kommissionerna sker frivilligt men naturligtvis bidrar respektive arbetsgivare – indirekt. En sammanställning av dessa divisioner framgår av figur 2 så som det ter sig våren 1996.

IUPAC Divisions:

DIVISION I - PHYSICAL CHEMISTRY
DIVISION II - INORGANIC CHEMISTRY
DIVISION III - ORGANIC CHEMISTRY
DIVISION IV - MACROMOLECULAR CHEMISTRY
DIVISION V - ANALYTICAL CHEMISTRY
DIVISION VI - APPLIED CHEMISTRY
DIVISION VII - CHEMISTRY AND HUMAN HEALTH

SECTION I - CLINICAL CHEMISTRY

PRESIDENT ANDERS KALLNER (SE)
VICE PRESIDENT ROB HERBER (NL)
SECRETARY DESMOND GEARY (AU)

COMMISSION 1: NOMENCLATURE, PROPERTIES AND UNITS
CHAIRMAN: DESMOND KENNY (IR)

COMMISSION 2: TOXICOLOGY
CHAIRMAN: RITA CORNELIS (BE)

COMMISSION 3: ELEMENTS OF QUALITY SYSTEMS
CHAIRMAN: DESMOND GEARY (AU)

SECTION II - MEDICINAL CHEMISTRY

IUPAC är en ganska stor organisation, den har rötter tillbaka till tiden före första världskriget och fick sina nuvarande huvudsakliga drag i Paris 1919. IUPAC samarbetar med en rad olika internationella organisationer och befinner sig ganska högt upp i den internationella vetenskapliga organisationshierarkin.

IUPAC har naturligtvis omfattande statuter och jag skall bara citera några kärnpunkter:

- 1) att öka samarbetet mellan kemister,
- 2) arbeta med standardisering inom alla områden som påverkar kemi eller där kemi har en inverkan och att understödja alla aspekter av "pure and applied chemistry".

Som nämndes tidigare är IUPAC för närvarande indelad i sju olika divisioner. Av dessa är divisionen för klinisk kemi, division VII, som skapades 1967. Det är från denna division som IFCC så småningom skapades.

Låt oss se hur denna division är organiserad och vilka uppgifter den har. Liksom alla divisioner har division VII en organisation som består av en President, en vice-President, en past-president samt en sekreterare. Av dessa är Presidenten och Sekreteraren också exofficio medlemmar av IFCCs Exekutiv Board (EB). För närvarande arbetar divisionen genom tre kommissioner, kommission VII:2 Nomenclature, properties and units, kommission IV Toxicology och kommission V Elements of quality systems. Bland tidigare kommissioner, som har slutfört sitt arbete och därmed upphört, kan nämnas en kommission om undervisning vilken tillsammans med motsvarande inom IFCC producerade en rad dokument om utbildningskrav och curricula för kliniska kemister. Vidare arbetade en kommission med automationsfrågor och datafrågor.

En basal uppgift för IUPAC är att övervaka nomenklatur och terminologi samt storheter och enheter som används inom kemin. Det är därför logiskt att vår största och mest omfattande kommission arbetar med just dessa frågor. Ordförande sedan flera år är Henrik Olesen i Danmark som nu efterträts av Desmond Kenny från Dublin. Anledningen till skiftet är som vanligt inom internationella organisationer, att befattningshavarna inte får inneha samma position mer än två mandatperioder. Kommissionen arbetar vidare med bl.a. det stora kodverket för storheter inom klinisk kemi. Detta kodverk har kommit mycket långt och dess principer har upphöjts till en europanorm. Den andra kommissionen under ledning av Prof Rita Cornelis

i Gent i Belgien arbetar bl.a. med mätmetoder för spårämnen, gränsvärden och referensintervall vid epidemiologiska studier.

Den nyaste av våra kommissioner är den som arbetar med kravelement inom kvalitetssäkring. Den leds av Des Geary från Australien.

Varje kommission har ett antal fasta medlemmar vilkas arbete inom kommissionen sponsras. De pengar som vi har till förfogande används huvudsakligen för att låta kommissionsmedlemmarna mötas åtminstone någon gång per år.

IUPAC arbetar framför allt med att producera pappersstandards dvs. dokument som beskriver och i viss mån reglerar hur dokument skall utföras. När dessa är färdiga från kommissionens sida går de ut för granskning inom IUPAC och publiceras så småningom i vår tidskrift som heter *Pure and Applied Chemistry*. En IUPAC standard är en frivillig standard och kan inte användas för lagstiftning. Det kan därför synas vara en skäligen tandlös standard men genom att den sammanställts av de yppersta förmågor vi kan finna och även accepterats av de nationella organisationerna har IUPAC dokumenten en avsevärd tyngd.

Som de flesta organisationer i dessa dagar lider IUPAC svårt av en trång ekonomi. Det gör att arbetet går mycket långsamt och det är svårt många gånger att rekrytera unga, fräscha individer till ett arbete som kanske för många ter sig både långtråkigt och föga givande. Tyvärr måste jag väl tillstå att frivilligt arbete inom dessa organisationer sällan skattas särskilt högt och den som ger sig in i det måste vara beredd på en rad personliga uppoffringar. Emellertid är det en stor och avgörande stimulans att få träffa och samarbeta med många internationella organisationer, grupper och framstående kollegor.

Styrelse för Nordisk Förening för Klinisk Kemi

Tor-Arne Hagve (leder), Klinisk-kjemisk afdeling,
Rikshospitalet, N-0027 Oslo
Tlf. 47 22967052, Fax 47 22867029

Axel Brock, Centrallaboratoriet, Randers Central-
sygehus, DK-8900 Randers
Tlf. 45 89102377, Fax 45 86434930

Ebba Nexø, Klinisk Kemisk Afdeling, Århus
Kommunehospital, DK-8000 Århus C
Tlf. 45 89493083, Fax 45 89493060

Kari Pulkki, Centrallaboratoriet, Åbo Centralsjuk-
hus, SF-20520 Åbo
Tlf. 358 21 2611968, Fax 358 21 2613920

Gunnel Sievers, FRK Blodtjänst, Stenhagsvägen 7,
SF-00310 Helsingfors
Tlf. 358 0 5801..., Fax 358 0 5801429

Leifur Franzson, Klinisk Kemisk Laboratoriet,
Borgarspítalinn, IS-101 Reykjavík
Tlf. 354 525 1485, Fax 354 5251 472

Elin Olafsdóttir, Klinisk Kemisk Afdeling, Land-
spítalinn, IS-101 Reykjavík
Tlf. 354 560 1838, Fax 354 560 1810

Sverre Landaas, Klinisk kjemisk afdeling, Ullevål
sykehus, N-0407 Oslo
Tlf. 47 22119481, Fax 47 22118189

Petter Urdal, Klinisk kjemisk afdeling, Ullevål
sykehus, 0407 Oslo
Tlf. 47 22119642, Fax 47 22118189

Arne Lundblad, Klinisk Kemiska Laboratoriet,
Universitetssjukhuset i Linköping, S-581 85 Lin-
köping
Tlf. 46 13223220, Fax 46 13223240

Gunnar Skude, Klinisk Kemiska laboratoriet, La-
sarettet, S-391 85 Kalmar
Tlf. 46 48081213, Fax 46 48081025

Ludvig Daae, Sentrallaboratoriet, Diakonhjemmets
sykehus, Borgenvn. 3c, N-0369 Oslo (sekreterare)
Tlf. 47 22451572, Fax 47 22451606

FIRST ANNOUNCEMENT



NORDBEL

Nordic Group for Measurements of Blood Gases and Electrolytes in particular with regard to metrological aspects

In order to address the calibration and control of BGE measurements a group "Nordic Group for Measurements of Blood Gases and Electrolytes" – NORDBEL – was formed in 1995 under the auspices of the Clinical Chemical Societies in Norden. Participants of the group represent physiology and chemistry. NORDBEL has met on several occasions, performed experimental work and now summarized its results. These will be presented at a meeting with a view to establish agreed procedures for calibration and control of measurements of these properties.

The meeting will be arranged at Sky City/Arlanda/Stockholm 1996-10-26. A social evening will be arranged Saturday night. Sky City hotel offers reduced rates for those who wish to stay overnight. It will be a closed meeting with a limited participation. This invitation has been distributed to key persons in Clinical Physiology, Clinical Chemistry and Anaesthesiology in Denmark, Finland, Norway and Sweden. Registration fee, incl. lunch and refreshments SEK 1000.

Lasse Larsson, Anders Kallner, Nils Fogh-Anderson, Johan Kofstad, Birgitta Kuronen

Tentative program:

Critical care electrolytes

Analytical goals.

Pre- and postanalytical aspects.

Blood gas analysis and acid-bases.

Clinical and technical aspects

Electrolytes, glucose and lactate measurements

Results of tonometry, control materials and assessment of performance.

Criteria for accreditation

Recommendations for quality control.

Please send your registration before Aug 10, 1996 to Eva Hendig, Klin kem lab, Karolinska sjukhuset, 171 76 Stockholm or send it by fax: +46-8-729 2899.

☐ Yes, I will participate in the meeting Oct. 26 1996 ☐ Include me in your mailing list

☐ I need accomodation, ☐ 25-26/10 0; ☐ 26-27/10 0

Name: _____

Address: _____

Address and country: _____

Fax: _____ Phone: _____

Klinisk kemi i utbildningen av blivande läkare: teknisk service eller självständig medicinsk disciplin?

GÖRAN LINDSTEDT

Institutionen för laboratoriemedicin, Avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Göteborgs Universitet, Sahlgrenska universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg.

En rad artiklar i Klinisk kemi i Norden har berört innehållet i verksamheten för och utbildningen av kliniska kemister (en sammanställning av debattinläggen kommer att göras av redaktionen). Däremot har det varit mindre intresse för att på ett nordiskt plan ta upp till diskussion den kliniska kemiens roll i läkarutbildningen. I Sverige har detta diskuterats under årliga möten i Linköping (1994), Uppsala (1995) och Lund (mars 1996). I det senaste häftet av medlemsbladet Klinisk Kemi sammanfattade Peter Nilsson-Ehle diskussionerna i Lund, och synpunkter gavs på en "nationell målbeskrivning" för ämnet, vilka sammanställdes av Kjell Granqvist. Vid detta möte framförde jag åsikten att vi borde ta upp ämnet för presentation i denna tidskrift för att därigenom skapa förutsättningar för erfarenhetsutbyte och diskussion på en nordisk basis. Enligt min mening vore det värdefullt att *både* ta upp en detaljbeskrivning av de krav vi ställer på den blivande läkarens kunskaper i klinisk kemi *och* den allmänna målsättningen för vår undervisning. Kanske skulle t.o.m. diskussionerna kring arbetsuppgifterna för en klinisk kemist belysas på ett mer realistiskt sätt om man utgick från undervisningen av blivande läkare och de krav man ställer på oss från sjukvårdens praktik, forskning och utveckling!

Undervisningen i Göteborg

För mig har det varit särskilt angeläget att försöka beskriva ämnesinnehållet i relation till läkarutbildningen eftersom vi vid Uppsala-mötet kunde visa att undervisningen i klinisk kemi i Göteborg var den i särklass minst omfattande jämfört med de

övriga lärosätena. Här har också utvecklingen varit den motsatta mot den som beskrivs i förra årets Arnold O. Beckman-konferens (1), nämligen att klinisk kemi bör ta ett större medicinskt ansvar än enbart som leverantör av dels tekniska data, dels grundforskningsresultat utan relation till dagens och morgondagens sjukvård.

En annan faktor, kanske också karakteristisk för Göteborg, är att utbildningen i medicinsk och fysiologisk kemi alltmer fjärrat sig från de medicinska målen. På sikt måste detta få konsekvenser för planeringen av läkarutbildningen och resursallokering.

Sedan mitten av maj i år pågår en samundervisning i de laboratoriemedicinska ämnena (frånsett mikrobiologi) under kursen Sjukdomslära och laboratoriediagnostik, som kommer att pågå i 14 veckor. Vi ligger därvidlag efter Lund – Malmö som redan har en framgångsrik integrering av detta slag.

Kursen i Göteborg påbörjas redan under termin 4. En av de stora svårigheterna för vårt ämne är givetvis den att studenterna helt saknar klinisk erfarenhet och därmed inte har några kliniska referensramar för våra patientrelaterade diskussioner. En ökad satsning på gruppundervisning, liksom på presentation av noggrant penetrerade kliniska fall i samband med föreläsningarna, kan förhoppningsvis bidra till att minska detta problem. Samtidigt skall man inte glömma att vårt ämne representerar en första öppning mot kliniken, något som många medicinstuderande känner starkt för.

Under kursen planeras samundervisning också med medicinsk statistik. Detta ämne har (tidigare)

inte funnit någon tillfredsställande plats eller omfattning i läkarutbildningen i Göteborg. Det är vår förhoppning att studenterna nu ska vara tillräckligt motiverade för att kunna dra nytta av denna undervisning, vilken också planeras fortsätta under de senare kliniska kurserna under mottot Evidence-based medicine. Som föredöme kan kanske tjäna den praktiska tillämpning av statistik som sker under kursen i Lund.

Målsättningsbeskrivningen innehåller ett mindre avsnitt om den övergripande målsättningen för kursmomenten klinisk kemi och ett större avsnitt om den specifika målsättningen, dels för teoretiska moment, dels för laborationsundervisningen. Här återges den förra delen samt inledningen av den senare.

I den inledande delen av "den övergripande målsättningen" har jag avsiktligt börjat med en beskrivning av målen för studenternas förståelse för ämnet, varefter jag i mer detalj går in på kunskapskraven; jag tror nämligen att studenternas motivation för att sätta sig in i ämnet har en avgörande betydelse för framgången av undervisningen.

Övergripande målsättning

Beskrivningen av kursens övergripande målsättning är central för den syn vi har på ämnets roll i sjukvården.

Den övergripande målsättningen för undervisningen, enligt min uppfattning, är att kursdeltagarna får:

- *Förståelse för*
 - "Patienten i centrum" – förståelse för hur laboratoriemedicinska undersökningar används tillsammans med klinisk information för att tillförsäkra den enskilda patienten bästa möjliga sjukvård;
 - för hur klinisk-kemiska mätresultat påverkas av biologiska och (pre)analytiska faktorer karakteristiska för den enskilda patienten;
 - det patofysiologiska underlaget för mätningar med klinisk-kemiska metoder, dvs hur kunskaper om celler och organs uppbyggnad och metabolism tillämpas för klinisk-kemiska mätningar vid utredning och behandling av sjukdomar;
 - laboratoriemedicinens roll för läkarens utövande av "evidence-based medicine", dvs betydelsen av rationell behandling av mätvärden för att de skall kunna användas på bästa sätt av den patientansvariga(e) läkaren;

– den biologiska variationen inom och mellan individer och mekanismer för uppkomst av sådana variationer;

– betydelsen av god mätkvalitet för optimala klinisk-kemiska sjukvårdsinsatser;

– betydelsen av nära kontakter mellan patientvårdande läkare och det klinisk-kemiska laboratoriets företrädare för en optimal sjukvård;

– betydelsen av basala klinisk-kemiska insikter hos patientvårdande läkare och av medicinska insikter hos laboratoriets företrädare för en rationell och kostnadseffektiv verksamhet;

– klinisk-kemiska mätningars roll vid differentialdiagnostik och behandling av sjukdom, och deras kostnadseffektivitet i relation till andra undersökningar;

– betydelsen av vidareutveckling av de klinisk-kemiska insatserna i relation till sjukvårdens behov och till andra laboratoriemedicinska discipliners verksamheter, innefattande förbättring och rationalisering av existerande metoder, introduktion av nya mätmetoder och ersättning av föråldrad med aktuell metodik;

– betydelsen av att detta utvecklingsarbete sker i nära samverkan med sjukvården.

• *Kunskaper* om vanliga funktionsundersökningar och klinisk-kemiska mätmetoder samt om viktiga felkällor.

• *Kunskaper* om grundläggande principer för statistisk behandling av mätvärden från undersökningar av enskilda individer vid flera tillfällen samt av grupper av friska och sjuka individer, likaså om principer för bedömning av laboratorieundersökningars diagnostiska värde.

• *Kunskaper* om allmänna principer för tolkningen av resultat från mätningar med klinisk-kemiska metoder och från funktionsundersökningar.

• *Kunskaper* om faktorer som påverkar mätresultat.

• *Kunskaper* om laboratoriediagnostiken av vanliga sjukdomstillstånd, och om dess biokemiska och patofysiologiska underlag.

• *Kännedom* om laboratoriediagnostiska möjligheter vid en rad mindre vanliga men kliniskt viktiga tillstånd.

• Sådana *insikter* i klinisk-kemisk verksamhet och laboratoriemedicinskt tänkande att de studerande stimuleras att fortsatt fördjupa sina kunskaper om klinisk-kemiska mätningar och undersökningar, samt om deras användbarhet i sjukvården.

Specifik målsättning: översiktligt

Utformningen av detta avsnitt har i stort skett enligt de riktlinjer som vi utarbetat i de s.k. nivågrupperna.

Teoretiska moment. Den specifika målsättningen för undervisningens teoretiska del beskrivs för enskilda ämnesavsnitt, vad avser dels kunskaper, vilket innebär att patofysiologi och fakta skall vara välkända för studenten, dels kännedom, vilket innebär att studenten skall vara så orienterad om patofysiologi och fakta att han/hon förstår huvud dragen och vet var detaljkunskaper kan inhämtas.

Praktiska moment. Den specifika målsättningen för undervisningens praktiska del beskrivs som dels kunna utföra, vilket innebär att studenten, eventuellt med viss assistans, kan utföra ett definierat praktiskt moment, dels kunna redogöra för utförandet av, vilket innebär god teoretisk kunskap om förfaringssättet, och viss praktisk erfarenhet av det, samt att studenten är förtrogen med eventuella risker och komplikationer.

Målbeskrivningen skickas på begäran till den intresserade. Det finns fortfarande enstaka områden som ännu inte belysts på ett adekvat sätt, och information lämnas vid förfrågan.

Kommentar

Kliniska kemister måste ta sitt ansvar för utbildningen av framtidens läkare. Detta förutsätter en bred utbildning i ämnet med kompetens att ta självständigt medicinskt ansvar i samarbete med patientvårdande läkare. Kanske kan en belysning av hur man i de skilda nordiska länderna ser på ämnets roll i läkarutbildningen leda till att vi alla får en vidare syn på dessa frågor.

Litteratur

1. Boeckx RL, Bowers L, Ng R, Rej R, Werner M (eds). Pursuing medical relevance: a crucial role for the clinical laboratory scientist – from a focus on analytical performance to one on medical outcome. Proceedings of the 18th Annual Arnold O. Beckman Conference in Clinical Chemistry. Clin Chem 1995;41(8B): 1209-62.

ERRATUM

I min artikel "Användningen av ROC-kurvor för mätning och jämförelse av den diagnostiska förmågan hos test" (Klinisk kemi i Norden 1995; 7; nr 3 sid 89-97) har upptäckts ett fel. På sidan 92 finns det en formel för medelfelet (SE_w) som saknar slutet av formeln. Formeln som i artikeln var:

$$SE_w = \sqrt{[W(1-W) + (N_F - 1)(Q_1 - W^2) + (N_S - 1)(Q_2 - W^2)]}$$

Borde ha varit:

$$SE_w = \sqrt{[W(1-W) + (N_F - 1)(Q_1 - W^2) + (N_S - 1)(Q_2 - W^2)] / (N_F * N_S)}$$

Jag beklagar saken. Eftersom artikeln har väckt mycket intresse och några kollegor har frågat om mitt program kan köpas vill jag informera att mitt program (JFROC) som kalkylerar alla parametrar enligt denna artikel kan kopieras gratis från internet adressen ftp.funet.fi/pub/sci/clinchem/ROC. Instruktioner och data för att testa programmet kan återfinnas i samma program.

Jari Forström, MD
Centrum för Medicinsk Informationsbehandling i Åbo

Sten Öhman

Statistik inom klinisk kemi

Recensent Per Hyltoft Petersen, Afdeling KKA, Klinisk Biokemi, Odense Universitetshospital

En bog om statistik - målrettet mod klinisk kemi - har længe stået på ønskesedlen, og nu har Sten Öhman, Linköping, endelig indfriet vores forventninger med en "statistik inom klinisk kemi", skræddersyet til faget. Bogen bør ligge på alle kliniske kemikers skrivebord sammen med Callum Fraser's "Interpretation of Clinical Chemistry Laboratory Data" og "Malmö-gruppens" "Klinisk Kemi i praktisk medicin". Så vil man være i stand til at klare de fleste faglige opgaver.

Sten Öhman gennemgår alle de vigtigste begreber indenfor faget og tilgrænsende områder, og han kan sit stof og kan formidle det; men ikke alene det, han har tænkt meget over anvendelsen af statistik og har en kritisk holdning til overdreven og misvisende anvendelse af statistik. Kunsten at skelne mellem god og dårlig statistik kræver imidlertid et godt kendskab til statistik, og det er dette nødvendige grundlag han giver. Når man så har lært dette, så kan man læse bogen igen og bedre forstå hans mange kloge bemærkninger.

Hvor omfattende bør en bog om klinisk kemisk statistik nu være? Jeg ville ønske et mere omfattende værk, men jeg tror nu nok at Sten Öhman har ramt rigtigt ved at forsøge at "fange" sin læser på et passende (ikke for højt) niveau og ved at give det hele et godt praktisk tilsnit. Det er vigtigt at bogen aldrig bliver kedelig (som statistikbøger har for vane).

Indledningsvis gennemgås nogle basale begreber indenfor metrologi og med nomenklaturafsnittet fører han de vanskeligt forståelige begreber over i et klart svensk, idet han støtter sig til Dybkærs afklarede sammenfatning af de relevante begreber.

Afsnittet om kvalitetskontrol giver en velfunderet gennemgang af kontrolmaterialer med vægt på

sporbarheden af værdierne i et hierarkisk system med basis i definitive/reference-metoder. Der er ligeledes en gennemgang af kontrolregler i overensstemmelse med Westgard *et al.*, men der mangler forklaring på begreberne P_{fr} (probability of false reject) og P_{ed} (probability of error detection), der kan give den nødvendige forståelse, for at kunne optimere kontrolsystemer. Til gengæld anbefaler Sten Öhman, helt korrekt, at designe kontrolsystemer i henhold til den kliniske anvendelse (men uden reference til f.eks. Upsala J Med Sci 1993, 98:189-498).

Referenceværdier beskrives kort, men præcist med klare definitioner og en liste over de overvejelser og beslutninger der skal foretages ved udvælgelsen af reference-personer. Et glimrende grundlag for etablering af referenceintervaller i det enkelte laboratorium, men - som gammel forkæmper for etablering af fælles referenceintervaller - savner jeg lidt perspektiv i den retning (analytiske kvalitetsspecifikationer, standardisering og kontrol i relation til specifikationerne).

Metodesammenligningsafsnittet tager godt fat om vigtigheden af at tegne identitetslinien ($y=x$) og at forholde alle sammenligninger til denne linie. Hertil kommer det endnu tydeligere bias-plot, hvor hypotesen er $y-x=0$. Desuden gennemgås problemer ved metodesammenligning, hvor den nye metode er "bedre" end den gamle, et problem vi alle har haft svært ved at løse første gang vi blev konfronteret med det.

I "Klinisk utvärdering av metoder" får vi en gennemgang af sensitivitet, specificitet og andre begreber i forbindelse med bimodale fordelinger. Især er ROC-kurver med konfidensintervaller interessante. Dertil kommer en jordnær beskrivelse

af de ellers så vanskeligt forståelige formler ved Bayes teorem.

Bogen afsluttes med grundlæggende sandsynlighedslære, der giver en glimrende introduktion, som nok vil kunne forstås af de fleste. Her får Sten Öhman igen lejlighed til at advare mod overdreven anvendelse af statistik - og de dermed følgende fejlfortolkninger.

Endelig er der en alfabetisk liste over en lang række statistiske udtryk, samt en god litteraturoversigt.

Bogen omfatter de almene klinisk kemiske begreber vi har brug for og kan nok betragtes som en standard for den statistiske viden, der er nødvendig indenfor det klinisk kemiske speciale. Da den er skrevet i et klart sprog med en god pædagogisk linie, kan den anbefales til alle yngre klinisk kemikere. Så kan vi gamle koncentrere os om de mange kloge bemærkninger, som måske overses i første omgang.

COMPENDIUM OF TERMINOLOGY AND NOMENCLATURE OF PROPERTIES IN CLINICAL LABORATORY SCIENCES (RECOMMENDATIONS 1995). "THE SILVER BOOK"

J.C Rigg, S. S. Brown, R. Dybkaer, H. Olesen. Blackwell Science Publ, Oxford 1995. ISBN 0-86542-612-0

Metrology

science of measurement (BIPM;IEC; IFCC; ISO; IUPAC;OIML, 1993 International vocabulary of basic and general terms in metrology - "VIM". ISO Geneva CH, ISBN 92-67-01075-1)

Remark Metrology includes all theoretical and practical aspects of measurement, whatever their uncertainty and whatever their fields of science and technology (including clinical chemistry).

Allt oftare får man höra från administratörer, kliniker och även de som är verksamma på laboratorier att verksamheten är industriell, att vi producerar siffror, att all kompetens köps med instrumenten och att klinisk kemi framgent endast skulle vara att administrera knapptryckande.

Ingen rök utan eld; det ligger säkert något i detta tänkesätt. Svunnen är den tid då den enskilde kliniske kemisten kunde göra en insats för att förbättra gängse mätmetoder. Framtidens utveckling blir istället allt mer inriktad på speciella problem, på nischer som inte tidigare varit tillgängliga, på sjukdomar och tillstånd som vare sig kunnat diagnostiseras, behandlas eller botas. Det oaktat kommer

de flesta av oss att lida och dö av banala sjukdomar vilkas diagnos och behandling är och kommer att vara beroende på skickligt och noggrant analysarbete.

Vare sig man intresserar sig för att producera mätresultat för de många - det som lite nedsättande brukar kallas rutinkemi - eller spjutspets teknologi är den analytiska basen väsentlig. Mätteknik - eller metrologi - är en av de exakta vetenskaperna. Inom IUPAC och IFCC har man intresserat sig för att beskriva och applicera de verktyg och de tänkesätt som används inom metrologi i allmänhet också inom klinisk kemi.

Under mer än 40 år har IUPAC och IFCC producerat en serie dokument inom metrologi. Klassiska dokument har varit de av bl a Rene Dybkaer om storheter och enheter, om nomenklatur; referensintervall etc. Denna gedigna insats har fått betydelse långt utanför klinisk kemi framför allt genom den analytiska förmåga och stora kunskap och känsla som en liten grupp kollegor besitter.

Många av dokumenten har blivit svåra att komma över och också blivit i behov av en uppdatering. Det

är därför med stor glädje som jag vill dra uppmärksamheten till denna publikation från IUPAC och IFCC. I dagligt tal går den under beteckningen "the Silver Book". Dess innehåll har sammanställts med yttersta stringens och noggrannhet av Chris Rigg, Stanley Brown, René Dybkaer och Henrik Olesen.

På nästan 300 faktsäckade sidor presenteras definitioner, konventioner och fundamentala begrepp. Principerna för storheter och enheter och deras definitioner och användningar diskuteras liksom informationsöverföring av laboratoriedata.

Ett särskilt kapitel ägnas åt valet av storhetsslag för olika analytiska uppgifter. Slaget inom klinisk kemi har stått mellan masskoncentration och mängdkoncentration men efter att ha arbetat mig igenom detta kapitel förstår jag mycket bättre att detta är ett trivialt problem jämfört med många andra som beskrivs. Utan en handfast ledning är riskerna stora att man tar fel och särskilt när nya egenskaper mäts kan sådana felsteg bli mycket svåra att rätta till.

När SI genomfördes lärde vi oss den sanna innebörden i begreppet *enhet* (unit), som många tidigare kallade *sort*. Det finns sju grundstorheter inom SI, förutom *antal*, var och en representerad av en grundenhet. Varje grundenhet har en dimension och alla enheter som används inom metrologi kan definieras och uttryckas som dimensioner. I ett kapitel för sig behandlas storhetsslag av dimensionen 1. Det fordrar lite speciell ambition att förstå innebörden och vidden av denna dimension. Det är inte bara en lek med ord och uttryck utan förståelsen för begreppet ger en särskild innebörd t ex vid

bedömning och uppskattning av mätosäkerhet.

Det är inte svårt att ta till sig dimensionen M^{-1} som antalet i ett system med viss massa eftersom antalet har dimensionen 1 och massan M . Längd har dimensionen L och volym därför L^3 . (Observera skrivsättet, dimensionen skrivs förkortad med fonten "sans serif".) Helt logiskt blir då masskoncentrationens dimension $L^{-3}M$ och (substans)mängd koncentrationen $L^{-3}N$. Motsvarande enheter blir kg/L respektive mol/L. I ett omfattande kapitel beskrivs de flesta olika dimensioner.

I en särskild sektion tar författarna också upp storheter utanför de sju dimensionerna i SI. Detta kapitel förtjänar också särskild uppmärksamhet eftersom det behandlar bl a arbiträra enheter, arb enh. Dessa är ett ofta ofullständigt definierade och ett begrepp som många frestats ta till utan fullständig tacksägelse.

"The Silver Book" har ett mycket omfattande och genomarbetat referensavsnitt. I detta kan man finna originalreferenser till fundamentala arbeten.

Sammanfattningsvis vill jag rekommendera IUPAC/IFCC Silver Book till alla laboratorier som gör anspråk på att utföra korrekta mätningar och rapportera mätresultaten på ett användningsfritt sätt. Det är inte en bok som man sträckläser från pärm till pärm men det kan vara en bok utan vilken man ligger vaken om nätterna! För alla som arbetar med att sätta upp och definiera nya mätmetoder och mätprocedurer är detta *böckernas bok* som man har anledning att ofta konsultera och att ha ett exemplar av tillgängligt på laboratoriet.

Kongresskalender

Ansvarig: Ilkka Pentillä, Kuopio, fax +358 71 17 32 00

Kongresskalender är också läsbar i elektronisk form som WWW-dokument från adressen <http://www.uku.fi/~julkunen/klkem.html>.
Stjärnbild (*) efter mötestiden betyder ny information.

1996

7.-12.7.

24th Meeting of the Federation of European Biochemical Societies (FEBS 96). c/o Viajes Iberia Congresos, Diagonal, 523, E-08029 Barcelona, Spain

7.-13.7.*

MEDICA Baden-Baden 96 - 23rd International Congress for Medical Education, Stuttgart, Germany. Medica e.V., Fax: +49-711-76-34-43

8.-12.7.

XVI International Congress of Clinical Chemistry, London, U.K.; Mrs. Pat Nielsen, XVI International Congress of Clinical Chemistry, P.O.Box 227, Buckingham, Bucks MK18 5 PN, United Kingdom, Tel: +44-280-860613, Fax: +44-280-860487

13.-17.7.*

66th Congress of the European Atherosclerosis Society, Florence, Italy. Secretariat EAS 96, Fax: +39-2-29007018

28.7.-1.8.

48th National Meeting of the American Association for Clinical Chemistry, Joint Meeting of the AACC and the Canadian Society of Clinical Chemists (CSCC), Chicago, IL, USA; American Association for Clinical Chemistry, Meetings Dept., 2029 K St. N.W., Suite 700, Washington, DC 20006, USA, Tel: +1-202-857-0717. Fax: +1-202-8875093

4.-10.8.*

VIth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Buenos Aires, Argentina. NA Terragno, Fax: +54-1-8142733/8562751

7.8.*

Indoor Air and Health; Causative Agents, Health Hazards and Risk Assessment - Xth Medical Symposium of the Yrjö Jahnsson Foundation, Porvoo, Finland. Information från Timo Partonen, HUCH, Fax: +358-0-4715478

10.-13.8.

XIX Nordic Congress on Allergology, Helsinki, Finland. Congress Team/Area Travel Agency Ltd., Fax: +358-0-4775811

11.-16.8.

Xth International Congress of Virology, Jerusalem, Israel; Organizing Committee, Xth International Congress of Virology, P.O.Box 50006, Tel Aviv 61500 Israel, Tel: +972-3-5140014, Fax: +972-3-5175674 or +972-3-660325

18.-22.8.*

13th International Conference of the European Federation for Medical Informatics, Copenhagen, Denmark. DIS Congress Service, Fax: +45-44-925050

18.-23.8.*

8th International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, Jerusalem, Israel. Prof. I Kahane, Fax: +972-2-784010

18.-23.8.*

International Congress on Human Genetics, Rio de Janeiro, Israel. Rio Convention Bureau. Fax: +55-21-5112592

20.-23.8.*

PBA 96: 7th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Osaka, Japan. Fax: +81-6-721-2353

21.-23.8.*

Fourth International Symposium on Capillary Electrophoresis, York, UK. Fax: +44-1904-432516

25.-29.8.

26th Congress of the International Society of Haematology, Singapore, Rep. of Singapore; 26th Congress of the ISH, Secretariat, c/o National Blood Centre, Outram Road, Singapore 0316, Rep. of Singapore

25.-29.8.

XVIIIth Congress of the European Society of Cardiology, Birmingham, UK; European Congress Organization (ECOR), European Heart House, 2035 Route de Colles - Les Templiers, BP 179, F-06903 Sophia Antipolis Cedex, France, Tel: +33-92-94-7600, Fax: +33-92-94-7601

30.-31.8.*

6th Rostock Symposium on Clinical Problems in Hemostaseology, Rostock-Warnemunde, Germany. Dr. Jurgen Jacob, IMMUNO GmbH, Fax: +49-6221-397-132

1.-5.9.*

32nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Vienna, Austria. MONDIAL CONGRESS, Faulmannsgasse 4, A-1040 Wien, Austria, Fax: +43-1-5869185.

1.-5.9.*

Molecular Graphics & Modelling, York, UK. Dr. Terry Threlfall, Dept. of Chemistry, University of York, UK, Fax: +44-1904-432516

1.-7.9.*

9th European Conference on Analytical Chemistry, Bologna, Italy. DER Deutsches Reiseburo, Fax: +49-69-95883608

2.-5.9.*

32nd Annual Meeting of the EASD - European Association for the Study of Diabetes, Vienna, Austria. Mondial Congress, Fax: +43-1-5869185

4.-7.9.

37th International Conference on the Biochemistry of Lipids, Antwerp, Belgium. Secretariat 37th ICBL, Fax: +32-3-218 03 26

6.-8.9.

The 3rd Baltic Congress of Laboratory Medicine, Jurmala, Latvia. Dr. Zelite Rusa, Clinical Laboratory, P. Stradina Clinical Hospital, Medical Academy of Latvia, LV-1002 Riga, Latvia

8.-12.9.*

14th International Symposium on Medicinal Chemistry - European Federation of Medicinal Chemistry, Maastricht, Netherlands. Prof. H Timmermann, Fax: +31-20-4447610

9.-12.9.*

19th European Lipoprotein Club Meeting, Tutzing, Germany. ELC 96, Fax: +39-2-29007018

10.-13.9.*

15th European Congress of Perinatal Medicine, Glasgow, UK. Concord Services Ltd., Fax: +44-141-2213678

11.-13.9.*

2nd Workshop on Biosensors and Biological Techniques in Environmental Analysis, Lund, Sweden. Fax: +41-61-482-0805

12.-14.9.*

Second International Conference on Lipoprotein Oxidation and Atherosclerosis, Pavia, Italy. Congress Team Project, Fax: +3-382-22650

13.-14.9.

Update in Thrombolysis 1996 Heidelberg, Germany; Dr. C. Bode, Medical Clinic III, University of Heidelberg, D-69115 Heidelberg, Germany, Fax: +49-6221-565513

19.-20.9.*

1st Meeting of the AOCS European Section, Oil Processing and Biochemistry of Lipids, Dijon, France. Fax: +33-80-30-25-19

19.-23.9.*

10th Asian Pacific Congress of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Yokohama, Japan. DER Deutsches Reiseburo, Fax: +49-69-95883608

22.-25.9.*

27th Congress of the Society for Nephrology, Berlin, Germany. Prof. A Distler, Fax: +49-30-7984141

22.-27.9.*

10th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds, Vienna, Austria. ICOS Congress Organisation Service GmbH, Fax: +43-1-512809180

23.-24.9.*

Laboratoriolääketiede ja näyttely 96, Helsinki, Finland (Laboratory Medicine and Exhibition, Marina Congress Center, Helsinki, Finland)

25.-28.9.*

3rd Dresden Symposium on Autoantibodies, Dresden, Germany. Blackwell GCM mbH, Monica Porstmann/Sarah Rogge, Fax: +49-26006-586

27.-28.9.*

6th Berlin-Brandenburg Symposium on Actual Aspects of Clinical Hemostaseology, Berlin, Germany. Dr. J Jacob, IMMUNO GmbH Heidelberg, Fax: +49-6221-397-132

28.9.-4.10.

Fall Meeting of the American Society of Clinical Pathologists (ASCP) and the College of American Pathologists (CAP), San Diego, CA, USA; ASCP, Fax: +1-312-7381619

29.9.-4.10.

Eurobiologie, IX Colloque International de Pont-a-Mousson, Pont-a-Mousson, France; Secretariat Eurobiologie, Fax: +33-83-321322

3.-7.10.*

Danubian League Against Thrombosis and Hemorrhagic Disorders, Poznan, Poland. Prof. K Zawilska, Klinika Hematologii A.M., Ul Szkolna 8/12, PL-61833 Poznan, Poland

4.-6.10.*

Frontiers in Lipid and Lipoprotein Research: Basic Scene, Analytical, Clinical and Public Health Applications, Dallas, TX, USA. Paula Steiner, C(ASCP), DLM, Fax: +1-606-781-9310

7.-9.10.*

8th International Symposium of Nephrology. Progression of Renal Disease: Evaluation, growth factors and other mechanisms, Montecatini Terme, Italy. Prof. C Bianchi, University of Pisa, Fax: +39-50-553414

7.-9.10.

Challenges and Opportunities in Pediatric Oncology (PEO), Budapest, Hungary, Information from New York Academy of Sciences, Fax: +1-212-838 5640

14.-18.10.

26th International Congress on Thrombosis, Montpellier, France, Prof. Meyer Samama, Hotel-Dieu de Paris, Laboratoire Central d'Hematologie, 1, Place du Parvis Notre-Dame, F-75181 Paris Cedex 04, France, Tel: +33-1-42348268, Fax: +33-1-42348061

9.-11.10.*

1st Amsterdam Atherosclerosis Conference, Amsterdam, Netherlands. NCB-Netherlands Convention Bureau, Fax: +31-20-6445935

21.-23.10.*

7th IBC International Symposium - Advances in Anticoagulant, Antithrombotic and Thrombolytic Drugs, Cambridge, MA, USA. Fax: +1-617-661-5956

26.10.*

NORDBEL - Nordic Group for Measurements of Blood Gases and Electrolytes in particular with regard to metrological aspects, Stockholm, Sweden. Eva Hending, Klin kem lab, Karolinska sjukhuset, 171 76, Fax: +46-8-729 2899

9.-12.11.*

4th Meeting of the Balkan Clinical Laboratory Federation, Budva, Yugoslavia, Fax: +381-11-684283

11.-14.11.

American Heart Association Sessions, New Orleans, LA, USA; AHA, Scientific and Corporate Meetings, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231-4596, USA, Tel: +1-214-706-1511, Fax: +1-214-373-3406

12.-14.11.*

KEMIANPÄIVÄT - FINNISH CHEMICAL CONGRESS, Helsinki Finland. Information från Finska Kemistsamfundet, Tel: +358-0-4542 0442, Fax: +358-0-408 780

14.-16.11.*

5th International Conference on Human Antibodies & Hybridomas 96, Jerusalem, Israel. Meetings Management, Fax: +44-1252-726066

14.-17.11.*

International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis Second Annual Meeting, Frankfurt, Germany. HK Breddin, Fax: +49-69-63-7964

17.-19.11.*

Management Myocardial Infarction - Education and Training Programm of the European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, France. ECOR - The European House, Fax: +33-92947601

17.-20.11.

Annual Meeting of the German Society for Laboratory Medicine, Düsseldorf, Germany; Fax: +49-211-341930

17.-22.11.*

The XXIV Meeting of the International Society of Oncodevelopmental Biology and Medicine. ISOBM 1996 - The Interdependence of Tumor Biology and Clinical Oncology, San Diego, CA, USA. Fax: +1-619-453-4934

19.-24.11.*

3rd World congress of Perinatal Medicine, San Francisco, USA. ISUOG, Fax: +1-313-9932685

20.-23.11.

Medica'96, Düsseldorf, Germany; MEDICA, Fax: +49-711-766992

23.-26.11.*

6th German AIDS Congress, Munich, Germany. COCS, Fax: +49-89-3071021

25.-27.11.*

6th IFCC Bergmeyer Conference A) Markers for Bone Turnover and Bone Disease B) Biostatistics, Tutzing, Germany. IFCC Technical Secretariat, Centre du Medicament, Univ. de Nancy I, Fax: +33-83-321322

4.12.*

3rd Symposium on Modern Aspects of Microbiological Diagnosis, Berlin, Germany. P & R Kongresse GmbH, Fax: +49-30-8851029

4.-7.12.*

2nd International Symposium Women's Health and Menopause, Risk Reduction Strategies, Florence, Italy. Secretariat Menopause 96, Fax: +39-2-29007018

5.-7.12.*

6th Symposium on Clinical-Microbiological Infections, Berlin, Germany. P & R Kongresse GmbH, Fax: +49-30-8851029

6.-10.12.

38th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, FL, USA; Dr. Donald Feinstein, University of Southern California, School of Medicine, 2025 Zonal Avenue, Los Angeles, CA 90033, USA, Tel: +1-213-224-7224, Fax: +1-213-225-1258

1997

22.-26.2.

Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research, Vienna, Austria, Mrs. Dr. I. Pabinger, Fax: +43-1-4026930

16.-19.3.

American College of Cardiology, 46th Annual Scientific Session, Anaheim, CA, USA, ACC, Fax: +1-301-8979745

20.-25.4.

Spring Meeting of the American Society of Clinical Pathologists (ASCP) and the College of American Pathologists (CAP), Boston, MA, USA; ASCP, 2100 West Harrison Street, Chicago, IL 60612-3798, USA, Tel: +1-312-738-4890, Fax: +1-312-738-1619

21.-25.4.

7th International Symposium on Biological and Environmental Reference Material, Antwerpen, Belgium, Dr. J. Pauwels, Fax: +32-14-590406

23.-25.4.*

2nd International Symposium on Clinical Microdialysis, Uppsala, Sweden. Lars Hillered, Fax: +46-18-55 86 17

24.-29.5.

Tenth Workshop on Vitamin D, Strasbourg, France. A.W. Norman, Fax: +1-909-787-4784, E-mail: VITAMIND@UCRAC1.UCR.EDU

1.-7.6.*

9th International/6th European Joint Symposium on Purine & Pyrimidine Metabolism in Man, Gmunden, Austria. Dr. A. Griesmacher, Fax: +43-1-601-91-3309

7.-14.6.

XVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 43rd Annual SSC Meeting, Florence, Italy; XVIth ISTH Congress c/o OICSrl, Via A La Marmora 24, I-50121 Florence, Italy, Tel: +39-55-5000-631, Fax: +39-55-5001-912

27.-29.6.*

9th International Dresden Symposium on Lipoproteins and Atherosclerosis, Dresden, Germany. Fax: +49-351-499-8899

4.-11.7.

27th Congress of the International Society of Haematology, Amsterdam, The Netherlands; Pr. B. Lowenberg, Groene Hilledijk 301, NL-3075 EA Rotterdam, The Netherlands, Tel: +31-10-4391911

20.-24.7.

49th National Meeting of the American Association for Clinical Chemistry, Atlanta, GA, USA, AACC, Fax: +1-202-8875093

17.-22.8.

The 12th IFCC European Congress of Clinical Chemistry 1997, Basel, Switzerland; Dr. A Scholer, Klin. Chem. Labor, Kantonspital, CH-4031 Basel, Switzerland, Tel: +41- 61/265 42 36, Fax: +41-61 265 46 00

24.-28.8.

XIXth Congress of the European Society of Cardiology, Stockholm, Sweden; European Congress Organization (ECOR), European Heart House, 2035 Route de Colles - Les Templiers, BP 179, F-06903 Sophia Antipolis Cedex, France, Tel: +33-92-94-7600, Fax: +33-92-94-7601

31.8.-6.9.

14th Meeting of the International Society of Haematology, European and African Division, Stockholm, Sweden; Pr. G. Gahrton, Huddinge Sjukhus, Karolinska Institute, Department of Medicine, S-14186 Huddinge, Sweden, Tel: +46-8-746-1000

28.9.-4.10.

Fall Meeting of the American Society of Clinical Pathologists (ASCP) and the College of American Pathologists (CAP), San Diego, CA, USA; ASCP,

2100 West Harrison Street, Chicago, IL 60612-3798, USA, Tel: +1-312-738-4890, Fax: +1-312-738-1619

5.-9.10.

The 11th International Symposium on Atherosclerosis, Paris, France; Chairman Dr. Bernard Jacotot, Hopital Henri Mondor in Creteil, Fax: +33-1-46455938

6.-8.10.

Computing in Clinical Laboratories, XIIth International Conference, Lugano, Switzerland, Dr. H.P. Köchli, Fax: +41-41-255273

9.-12.11.

American Heart Association 70th Scientific Sessions, Orlando, FL, USA. American Heart Association, Fax: +1-214-373-3406

10.-14.11.

5th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, Vancouver, Canada. PO Box 1570, 190 Railway Street, Kingston, Ontario, Canada, Fax: +1-613-5310626

5.-9.12.

39th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, CA, USA; Dr. Donald Feinstein, University of Southern California, School of Medicine, 2025 Zonal Avenue, Los Angeles, CA 90033, USA, Tel: +1-213-224-7224, Fax: +1-213-225-1258

1998

29.3.-1.4.

American College of Cardiology, 47th Annual Scientific Session, Atlanta, GA, USA, ACC, Fax: +1-301-8979754

26.-30.4.

XII World Congress of Cardiology, Rio de Janeiro, Brasil; Organizing Committee, Rua Ipu, n 32 - Botafogo, Rio de Janeiro, RJ - Brazil, CEP 22281-040, Tel: +55-21-246-8123, Fax: +55-21-246-8124

17.-22.5.

XXIII International Congress of the World Federation of Hemophilia, Jerusalem, Israel, Secretariat P.O. Box 50006, Tel Aviv 615000 Israel, Fax: +9721-3-5175674

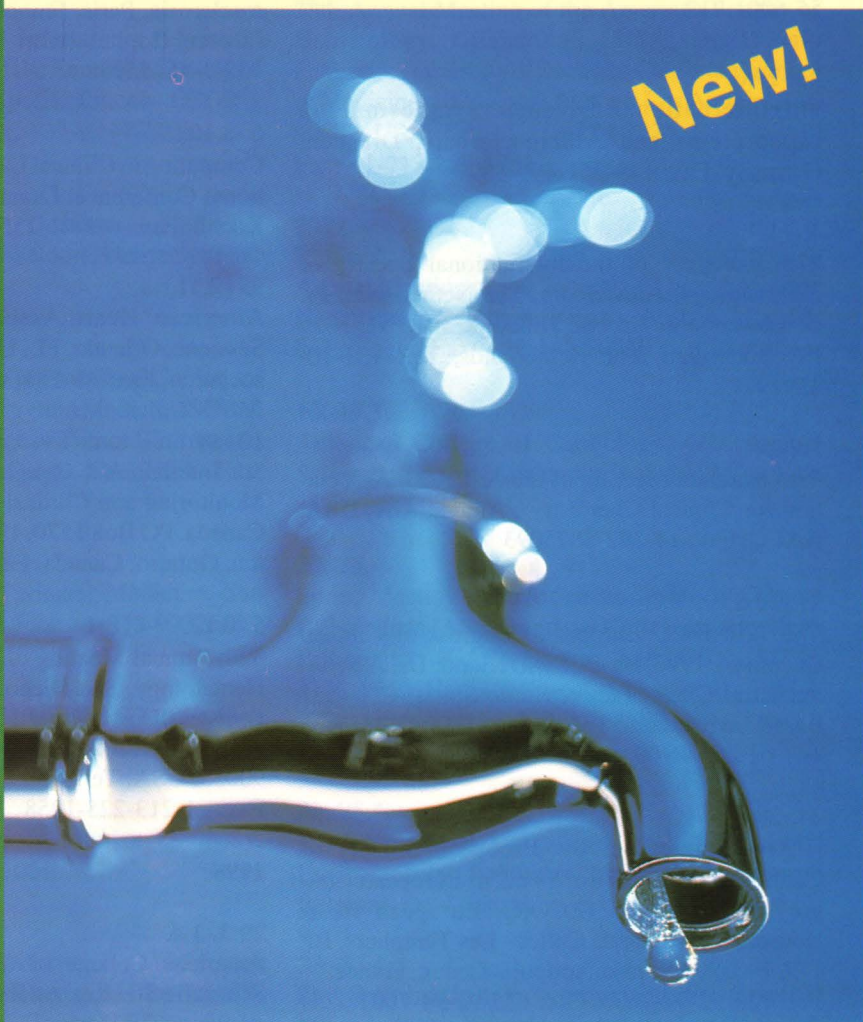
*Devoted to
Patient Safety*

Autonorm™ Liquid

-your precision control

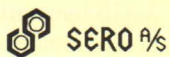
New!

CONTROL SERA



Liquid, convenient - ready to use!

Development/Production:



Marketing/Sales:



AutoDELFLIA™ arbetar även när resten av labbet vilar

Dagens laboratorium kräver precision, tillförlitliga resultat och driftsäkerhet av ett automatiserat immunoassay-system.

AutoDELFLIA™ är optimerat med avseende på: kvalitet på resultat, kostnadseffektivitet, enkelhet att använda och produktivitet.



Några egenskaper hos AutoDELFLIA™

- Kräver ingen passning efter laddning av dagens prov – minimalt manuellt arbete
- Inga kompromisser med kemin
- Flera analyter per patientrör
- Väl beprövad datakommunikation

Finland
Wallac OY
Box 10
SF-20 101 Turku
Tel: +358 212678-111

Danmark
Wallac Danmark A/S
Gydevagn 30
DK-3450 Allergød
Tel: +45 48169000

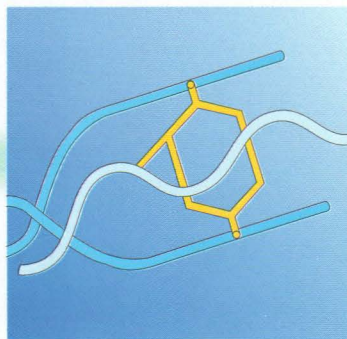
Norge
Wallac Norge AS
Gjerdumsvei 12
N-0486 Oslo 4
Tel: +47 22952180

Sverige
Wallac Sverige AB
Oxfordhuset
S-194 81 Upplands Väsby
Tel: +46 859079700

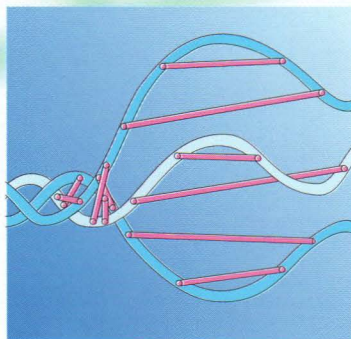
wallac

Unique Assays of Collagen Metabolism

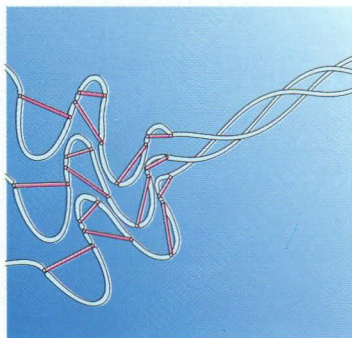
Bone resorption:
Crosslinked telopeptide of type I collagen ICTP.
Bone resorption
in preclinical
studies: Rat-ICTP.



Connective tissues:
Aminoterminal
propeptide of type III
procollagen PIINP.



Bone formation:
Carboxyterminal
and aminoterminal
propeptide of
type I procollagen
PICP and PINP.



Orion Diagnostica

Orion Diagnostica
P.O.Box 83
FIN-02101 Espoo
Tel. +358-0-42 995

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

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

Orion Diagnostica A/S
Ndr. Strandvej 119
DK-3150 Hellebæk
Tel. +45 49 75 50 50

Nordisk förening för Klinisk Kemi (NFKK)

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

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

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

TILL MANUSKRIFTFÖRFATTARE

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

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

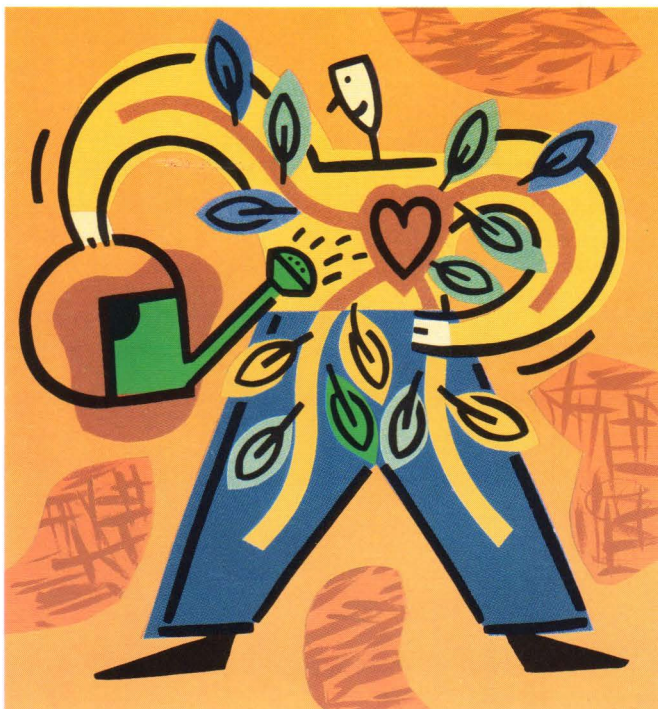
Tabeller skrives på särskilda ark tillsammans med en text, som gör tabellen självförklarande.

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

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

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

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



Behring Diagnostika — ett nytt företag med anrika rötter

Behring och Syva har länge varit två starka företag på varsitt håll med samma målsättning. Att hjälpa den medicinska professionen att identifiera och bekämpa sjukdomar på bästa sätt.

Nu lever vi i symbios. Två starka företag har blivit ett.

Tack vare samgåendet är vi mer resursstarka och kan därför ge våra kunder bättre service. Vi har också ett betydligt större produktutbud. Dessutom får vi möjlighet att satsa ytterligare på det mest väsentliga. Nämligen forskning och utveckling som ligger till grund för hela vår verksamhet.

Vi ser fram emot att samarbeta med dig.

Sverige

Tel: +46-8 740 58 80

Danmark

Tel: +45-44 88 82 27

Finland

Tel: +358-0 870 991

Norge

Tel: +47-22 72 79 50

Syva® and Behring
diagnostic products

