

Klinisk Kjemi i Norden

Tidsskrift for Nordisk Forening for Klinisk Kjemi



INNHOLD

Et liv uten internett - er det mulig? Et reisebrev fra utlandet. <i>Tor-Arne Hagve</i>	4
Nyt fra Styret <i>Ebba Nexø</i>	7
Så mycket klinisk kemi – så få kliniska kemister <i>Per Simonsson</i>	8
Molecular Medicine 2002. Oppsummering. <i>Anders Larsson</i>	10
Taru's sjukdom eller glycogenos type VII med västerbottnisk ursprung <i>Gunnar Ronquist</i>	13
Bokanmeldelse: "Statistisk kvalitetsudvikling i klinik og laboratorium" av Per Winkel. <i>Per Hyltoft Petersen</i>	15
Ny akkrediteringsstandard. Et innlegg i debatten. <i>Per Simonsson</i>	18
P-Calcium bör tas utan stas. Gamla iakttagelser gäller fortfarande <i>Anders Larsson</i>	20
Paraneoplastiske nevrologiske syndromer. Antistoffer av stor betydning for diagnostikk <i>Christian A. Vedeler</i> <i>Bjørn J. Bolann, Gunn Nøstdal</i>	22
Første annonsering av "XXIX Nordic Congress in Clinical Chemistry"	24
Hyperreaktive peripheral neutrophils in periodontitis <i>Margareta Fredriksson</i>	25
Eosinophilic cationic protein: Expression levels and polymorphisms <i>Jonas Bystrøm</i>	26
Nogle epidemiologiske aspekter af den almindelige genetiske polymorfi af apolipoprotein E <i>Ulrik Gerdes</i>	28
Møtekalender	30

*Forsidebilde: Sångglada finska deltagare på Nordiske kongressen i Island.
Foto: Leifur Franzson.*



DiffMaster is used at a number of institutions including the Sahlgrenska University Hospital in Gothenburg, the University Hospital in Malmö (MAS) and the Rigshospitalet in Copenhagen.

Isn't it time to leave your microscope?



Work that involves the differential counting of blood cells has altered completely. The differential count used to be a manual procedure done through the microscope, requiring total, undisturbed concentration. Nowadays, this work can be carried out using a practically automated process – ideal for the constantly changing situations in which the laboratory technician has to work.

This great difference is called DiffMaster and is a digital system for advanced image analysis with results clearly presented straight on the computer screen. We will be pleased to visit you and give you a demonstration.

Please call our sales manager, Lars Juliusson, on +46 46 286 44 12.

CellaVision develops and markets products for digital image analysis, thereby helping to simplify and improve the quality of health care. The Headquarters are in Lund, Sweden.

CELLAVISION 

Introducing Homocysteine!

BAYER: LEADING THE WAY



ACS:180*

ADVIA Centaur*

*ADVIA Centaur only

ADNA, ADNA Centaur, and ACS:180 are registered trademarks of Bayer Corporation.
© 2002 Bayer Corporation. All rights reserved.

DISEASE STATE ASSAY GROUPS

Allergy*
Anemia
Bone Metabolism
Cardiovascular
Diabetes
Fertility
Infectious Disease
Oncology
Quality Control Materials
Therapeutic Drug Monitoring
Thyroid

CARDIOVASCULAR ASSAYS

Homocysteine
Troponin I
CK-MB
Myoglobin
BNP *in development*

For more information on Bayer cardiovascular assays, call your local Bayer Diagnostics representative or visit us on the Web at www.bayerdiag.com. To get the latest diagnostics news, visit www.labnews.com.

Homocysteine

Bayer 
Diagnostics

Making a positive
difference to
human health

www.bayerdiag.com

Introducing Intact PTH!

BAYER: LEADING THE WAY

ACS:180*



ADVA Centaur*

DISEASE STATE ASSAY GROUPS

Allergy+
Anemia
Cardiovascular
Fertility
Infectious Disease
Oncology
Therapeutic Drug Monitoring
Thyroid

THYROID FUNCTION ASSAYS

Intact PTH New!
anti-TPO New!
anti-Tg New!
TSH
TSH-3
T3
T4
Free T3
Free T4
T Uptake

For more information on Bayer thyroid function assays, call your local Bayer Diagnostics representative or visit us on the Web at www.bayerdiag.com. To get the latest diagnostics news, visit www.labnews.com.

Intact PTH

Bayer 

Diagnostics

Making a positive
difference to
human health

www.bayerdiag.com

*ADVA Centaur only

ADVA, ADVA Centaur, and ACS:180 are registered trademarks of Bayer Corporation.
© 2002 Bayer Corporation. All rights reserved.

Et liv uten internett, er det mulig? Et reisebrev fra utlandet


Situasjonen kan kort og godt beskrives som "pas d'internet". Det er selvsagt ikke riktig at her mangler internett. I et land hvor befolkningen har vært vant til det nasjonale "internett" *Minitel* i 20-25 år er *www* en naturlig del av hverdagen, som det er det hjemme. Men skal man uttrykke seg på fransk blir det gjerne med det enkle og med tilnærminger. Her er internett, men jeg har ikke tilgang akkurat når jeg vil, slik jeg er vant til og nærmest er avhengig av. I køen til den ene tilgjengelige PC med internett-tilkobling er det på dagtid to post-docs, en doktorgrads-stipendiat, tre hovedfagstudenter og en til tider frustrert gjesteforsker. For ikke å glemme hustruen med kontak-behov til de hjemlige trakter. Selvsagt står det PC'er med port til den elektroniske verden på nesten alle personlige kontorer. Men det er ikke så greit å ta seg inn på andres kontor og inn i andres personlige datarom. I hvert fall ikke til enhver tid. Studentene har helt klart andre muligheter som ikke er kjent og sannsynligvis lite tilgjengelig for besøkende.

Etter hvert befinner man seg da på Internett-cafe med en cappuchino, omgitt av unge mennesker som spiller bloddryppende spill med noen i Japan. I en atmosfære som får en til å føle seg mange år yngre. Prisen for foryngende utlendighet er 1 euro for 12 minutter. Det er jo ingen kostnad å snakke om for livgivende mail om all verdens videverdigheter. Hovedsakelig problemer riktignok. Dårlig nytt på mail er kanskje bedre enn ingen mail og intet nytt. Da har man i hvert fall følelsen av å være orientert. Men det holder jo ikke i lengden, å dra til byens jernbanestasjon i tide og utide for å frekventere Internett-cafeen. Det ble bitt i det sure eplet og hele den kjære Addresseliste ble informert om at man nærmest er ute av spill for noen måneder. Følgen var som forventet at antallet kontakter via skjermen umiddelbart droppet til bortimot ingen. Etter den første rastløse abstinens med uttalt følelse av isolasjon begynte man å venne seg til mailløshet. Trangen til å sjekke Inn-



boksen som første ting hver morgen fortok seg, gamle kunster som brevskrivning og spenningen ved å sjekke postkassen (ikke den elektroniske, men den andre) ble gjenoppdaget. Gleden ved å få brev og endog postkort med bilde av den lille havfruen i København ble like stor som for 10-15 år siden. Det fungerer. Bare litt langsommere. Det lar seg endog gjøre å redigere KKN 3/2002 uten mail og uten internett. Det tar bare litt lengre tid. Da må man planlegge at det tar lengre tid. Og det har man jo anledning til når en slipper å forholde seg til 20-30 mailer hver dag. Det går faktisk an å leve et fullverdig liv uten internett. Kanskje ikke så veldig lenge dog, og kanskje ikke uten å ha god tid og evne til å takle den elektroniske tomhet. Jeg er fornøyd i min ensomhet. Nå skal jeg maile dette lille innlegget til trykkeriet og be om at trykking av heftet kan starte, drikke ut cappuchinoen og så forlate tempelet for å kjøpe en *Bourgogne Rosé* som koster som 20 minutter i varmen på *www. Au revoir*. Online. Om noen måneder.

Hilsen Tor-Arne Hagve



Achieving A Higher Level
Of Efficiency Requires
The Right Partner.

Take The Next Step With Beckman Coulter
Progressive Automation Solutions.

When it comes to automating your laboratory, Beckman Coulter knows all the right steps. Our open-architecture approach gives flexibility that's unequaled in the industry. And our expertise in configuration and implementation means you'll find a solution that works for you.

Open architecture enables a small lab to build automation affordably over time—without investing in all new equipment. For a larger lab, open architecture offers more automation options and strategies, as you progressively build comprehensive, integrated solutions. No matter how large or small your laboratory may be,



The Power Processor system improves turnaround times and enhances efficiency by automating every pre-analytical task in your lab.

Beckman Coulter is the ideal partner for reaching your productivity goals.

We can help you fully automate sample processing—the most labor-intensive part of your lab's workflow—or streamline your entire testing process from start to finish. The choice is yours.

For more information about how your lab can improve turnaround times and reduce costs, visit us on the web at www.beckmancoulter.com or contact your Beckman Coulter representative for an in-depth LAB IQ process analysis. Because no one is in step with your automation needs like Beckman Coulter.



SIMPLIFY • AUTOMATE • INNOVATE

VITROS® Do More. For Life.



HE MAY NOT HAVE YOUR EYES, BUT APPARENTLY HE SHARES YOUR LOVE OF VITROS!

VITROS^{ECI}
immunochemistry
an **intellitect**

VITROS® ECI System with Intellitect™. First on your wish list.



In the event you find yourself wishing for a high-performance immunodiagnostic system, make note of the VITROS ECI. It's the only system that offers Intellitect, our proprietary Integrated Process Control that delivers unique results integrity. And because it's a VITROS system, it's so easy to use that it's sure to be the love of your lab. Don't be surprised if even your kid wants one.

Denmark
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson
Postboks 280, Søkkens 39
DK-1460 Sønderød
Denmark
Tel: +45 45 94 42 00
Fax: +45 45 94 42 20

Norway
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson
Rindögveien 52
N-1965 Hvalstad
Norway
Tel: +47 66 98 29 00
Fax: +47 66 98 29 50

Sweden
Ortho-Clinical Diagnostics
c/o Johnson & Johnson AB
Stationsväg 2
S-191 87 Järentuna
Sweden
Tel: +46 829 22 00
Fax: +46 829 22 20

 **Ortho-Clinical Diagnostics**
a **Johnson & Johnson** company

VITROS is a registered trademark of Ortho-Clinical Diagnostics.
Intellitect is a trademark of Ortho-Clinical Diagnostics.
© Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. 2008 **OCD 1210202**

Nyt fra styret

Nok en meget vellykket og vel besøgt nordisk kongres i klinisk kemi er bleet til virkelighed med Molecular Medicine 2002 på Island. Nu er det tid at sige TAK. Tak til de mange der bidrog til et flot videnskabeligt program, men først og fremmest tak til den islandske kongreskomite, der fik det hele til at hænge sammen og som nok engang fik os alle til at føle os som en stor nordisk klinisk (bio)kemisk familie.

I forbindelse med kongressen fik NFKK *ny formand*. Per Simonsson fra Malmø overtog hvervet og vil andetsteds i bladet fortælle om de opgaver og visioner der venter forude.

I den forløbne firårige formannsperiode har NFKK beskæftiget sig med en lang række af de udfordringer vores fag møder her omkring århundredeskiftet.

Rekruttering og fastholdelse af dygtige medarbejdere til faget har været på dagsordenen, og var baggrunden for den workshop NFKK afholdt ved kongressen for to år siden i Bergen. Udformningen af speciallægeuddannelsen i de forskellige nordiske lande blev diskuteret med fokus på mulighed for fælles-nordiske initiativer.

De nordiske kongresser er en fælles faglig og social ramme om den kliniske biokemi i Norden og det er i den forbindelse en stor glæde at der i forbindelse med kongresserne kan afholdes Astrup konkurrencer. På baggrund af en forudgående bedømmelse inviteres fem forskere inden for faget til at holde foredrag og belønnes med støtte til deres fortsatte aktiviteter.

Kvalitetssikring af vore analysemetoder er en selvfølge. Igennem mange år var det et af de vigtigste områder for NFKK, men i dag løses denne opgave af nationale kvalitetsorganisationer, der på fornem vis arbejder sammen på tværs af de nordiske lande. Et aspekt kræver dog fortsat opmærksomhed også i regi af NFKK. Hvordan sikres sporbarhed for kalibreringsmaterialer. Det



er en opgave, der vil kræve samarbejde mellem de faglige organisationer og industrien.

Den kliniske nytte af en klinisk biokemisk analyse kræver et samspil mellem mange forhold, hvor kvaliteten af analysemetoden kun udgør en

enkelt brik. NFKK har på baggrund af referenceintervalprojektet mulighed for at støtte et andet aspekt, der kan være med til at give klinisk anvendelige analyser. Referenceintervalprojektet ledes af Pål Rustad fra Norge. Blodprøver fra alle de nordiske lande er indsamlet og analyseret, og i forbindelse med kongressen blev en lang række af de opnåede resultater fremlagt.

Vi vil alle kunne få nytte af dette store arbejde. For det første vil en stor database rumme alle resultaterne fra projektet og for det andet er der nu etableret en **NFKK-biobank**, hvor alle - efter bestemte retningslinjer - vil kunne få adgang til blodprøver med henblik på etablering af referenceintervaller. Som optakt til det fortsatte arbejde afholdt NFKK på Island en velbesøgt workshop om biobanker. Det forventes at NFKKs "bank" vil blive åbnet i løbet af efteråret.

Forskning, specielt forskning der kan fremme laboratoriemedicin støttes gennem **NORDFOND**, der hvert år kan uddele ca. 100.000 Dkr. Ved sidste uddeling i forbindelse med NFKKs styremøde i Island blev tre projekter tilgodeset.

Forskning og navnlig **formidling** støttes gennem de to tidsskrifter, der udgives under paraply af NFKK. Scandinavian Journal of Clinical Investigations (SICLI) arbejder under ledelse af Tor-Arne Hagve løbende med at udvikle tidsskriftet, så det kan vedblive at være et godt sted at formidle nye resultater inden for alle aspekter af det

klinisk biokemiske område. Klinisk Kemi i Norden (KKN) er blevet et uundværligt talerør for gensidig orientering og opdatering om begivenheder og faglig udvikling. Frem til 1 januar 2003 ledes KKN af Tor-Arne Hagve, men herefter sætter Palle Wang sig i chefredaktørstolen.

Den vigtigste faktor i forbindelse med alle disse aktiviteter er de mennesker, der arbejder inden for faget. Glæden ved at være formand for NFKK knytter sig i høj grad til glæden ved samvær med og engagement fra kolleger i de nordiske lande,

der har taget sig tid til at engagere sig i NFKKs arbejde, både i styret men også som drivkraft i arbejdsgrupper og ved igangsættelse af nye aktiviteter. Og det er en glæde, der ikke stopper nu hvor jeg takker af efter fire år som formand for NFKK. Også fremover vil jeg glæde mig ved at følge - og af og til møde - alle de kolleger, der til sammen former NFKK og den kliniske biokemi i Norden.

Tak for tiden som formand

Ebba Nexø

Så mycket klinisk kemi - så få kliniska kemister!

Per Simonsson,
Nyvalgt formann i NFKK

Vi är mitt i en accelererande utveckling inom biomedicin, biokemi och bioteknik. Vi inom klinisk kemi står mitt i den. Det är vårt uppdrag att stå just där, i denna brännpunkt. Det sjuder av liv på laboratorierna, i diagnostikaindustins verkstäder, i programmerarnas datorfyllda rum, på operatörssalar och mottagningar. Vi skall inte bara stå där som passiva åskådare. Vi skall delta i denna utveckling, föra den vidare, utvärdera den och se hur den passar in i det alldeles speciella perspektiv som är vårt: Det diagnostiska perspektivet. Och vi skall leda utvecklingen. Det är vad våra sjukhus och universitet betalar oss för. Varken mer eller mindre.

Relationer och promiskuitet

Detta kräver relationer, samarbeten, kontakter, samverkan. Det måste ske på olika nivåer: Lokalt, regionalt, nationellt, internationellt. Kort och tvärs. Det finns inga relationer som är fel. Snarare är det promiskuiteten som behövs, utifrån de uppgifter vi står inför. För situationen känner vi alltför väl: Så mycket klinisk kemi - men så få kliniska kemister!

NFKKs roll i nätverken

Behövs då NFKK? Självfallet är det den första frågan som en tillträdande ordförande måste ställa



sig. Det är min förvissning om att NFKK kan spela en roll i detta spindelvävsliknande nät av trådar. NFKK kommer inte att vara utslagsgivande. Men kan NFKK ge några nya s a m a r b e t e n , skapa några nya kontakter så är f ö r e n i n g e n s existens berättigad. NFKK kan

vara ännu en tråd i ett nödvändigt nätverk av relationer som vi i norra Europa behöver. Inte som konkurrerande till alla andra föreningar, utan som komplement.

Gemenskap och likheter dominerar

För visst har vi en gemenskap i Norden. Traditionerna finns. Som ung följde jag min far till Voksenåsen i Oslo där han forskade med Arne Naess. Jag hörde honom också lyriskt berätta om det

Nordiska Sommaruniversitetet, om de tvärvetenskapliga diskussionerna i den ljusa skandinaviska natten. Sådan barndomsminnen formar en vuxen människa. Men jag tror att det finns mer än nordisk nostalgi om brödrafolken i midnattsolens ljus bakom min förhoppning på NFKK. För vi är ändå mycket lika i Norden! Det gör det samma att klinisk kemi och hela den biokemiska flodvägen är internationell, och att vi MÅSTE tänka internationellt, faktum kvarstår att vi i Norden har gemensamma värden och världar. Vi lever i samma sjukvårdssystem, samma universitetssystem, vi har samma förutsättningar. Det må vara att vi har många beröringspunkter med tyska och amerikanska kollegor men när vi väl börjar skrapa på ytan så framstår klara skillnader i hur vi bedriver, och måste bedriva, vårt dagliga arbete. Vi i Norden har helt enkelt mycket snarlik bakgrund och mycket snarlika spelregler att spela efter.

Befruktande olikheter

Men visst finns det olikheter! Låt oss befruktas av dem! Som att namnet Benny Andersson betyder något helt annat för en svensk än vad Benny Andersen betyder för en dansk! Benny Andersson är den gudabenådade melodiskaparen bakom ABBA, därom råder inget tvivel. Benny Andersen, däremot, är den moderna danske skalden. Det nordiska samarbetet har lärt mig skillnaden, och genom Ebba Nexö, denna begåvade, beresta och belästa företrädaren på ordförandeposten, har jag lärt känna mer av Benny Andersens poesi. Så jag tänker avsluta med en mycket dansk och nordisk bordsbön av Benny Andersen. För visst är brödet och smöret, delat i gemenskap, ytterligare en viktig ingrediens i NFKKs arbete, synliggjord i våra nordiska kongresser!

*Giv mig i dag,
mit brød at smøre.
B lædt og strengt skal mødes
i mine hænder
og smørets solskin overvælde
brødets mørke.
Lad mig røre ved det vi lever af,
brunt brød, gult smør,
kærlighed.*

Molecular Medicine 2002. XXVIII Nordic Congress in Clinical Chemistry and XXXV Nordic Conference on Coagulation, Reykjavik, August 10-13, 2002



Anders Larsson,
Avdelningen för klinisk kemi och Farmakologi, Akademiska sjukhuset,
Uppsala.
E-mail: anders.larsson@clm.uas.lul.se

Jag har precis återkommit från Island efter att ha deltagit i nordiska kongresserna i klinisk kemi och koagulation och sedan tillbringat en vecka med att bila runt på norra och västra Island. Jag har nu kommit tillbaka med huvudet fullt av nya intryck. Det är det som kongresser (och även semesterar) är till för.

Jag vill inleda med att tacka våra isländska kollegor för två mycket bra kongresser. De måste ha lagt ner ett enormt arbete på att förbereda dessa möten. Inte minst med tanke på att det är ett fåtal personer som deltagit i planeringen. Man är ju bara ungefär 7 klin kemister på hela Island.



Deltagarna i Astrup-tävlingen. Från vänster: Joanna Webb, Kristina Persson, Lars Bo Nielsen, Holger Jon Møller och Mårten Steen.

Vi förstod tidigt att det skulle bli en bra kongress då man var tidigt ute med förberedelserna. Direkt efter kongressen i Bergen för två år sedan började man skicka ut information om kongressen. Det är också glädjande att se att Skåne tagit efter detta initiativ och redan börjar skicka ut information om nästa kongress (se detta nummer av KKN och www.nfkk2004.org). Vi har också under de senaste två åren fått flera vackra bilder från Island vilket lockade oss att semestra på Island och kanske också bidrog



I den Blåa Lagunen.

till att det blev så många deltagare. Det är viktigt att vara ute i god tid med förberedelserna eftersom det är mycket som skall ordnas. Inte minst gäller det att vara ute i god tid för att få tag på de bästa föreläsarna. Det var säkert en viktig faktor för att man fick ihop så många intressanta föreläsare. Det var också imponerande att man fick tag på en så duktig ersättare när en av plenarföreläsarna var tvungen att lämna återbud bara fyra dagar före kongressen.

Molecular Medicine 2002 hade en tydlig inriktning mot framtiden. Det var mer fokus på det som kommer om något år än våra vardagsproblem. De nationella svenska mötena har under senaste åren haft en tydlig prägel av vardagsproblemen och kvalitetssäkring. Det här var en trevlig kontrast till detta. Jag tycker det känns naturligt att de nationella mötena är koncentrerade på vardagen medans de nordiska och internationella mötena gärna skall vara lite mer inriktade mot framtiden precis som Molecular Medicine 2002 var. Det är intressant att höra om de nya teknikerna och fundera hur dessa kommer att appliceras på laboratorierna.

En stor andel av föreläsningarna handlade om molekylärbiologiska tekniker, men det märktes

också att proteomics har fått en renässans under de senaste åren. Inledningsföreläsningen om 2D och masspektrometri var ett exempel på detta. Det är en mycket kraftfull teknologi och jag förväntar mig att vi inom de närmaste åren kommer att se att dessa metoder kommer att användas för sjukdomsdiagnostik. Inte minst bör det vara av intresse inom onkologin. Dr Hochstrasser hade 40 masspektrometrar på sitt lab och en stab av statistiker och dataexperter för att tolka alla resultat. Det är ju inte något som skulle vara möjligt på ett sjukhuslaboratorium, men ett instrument kanske kommer att finnas på de större laboratorierna. Den masspektrometriska analysen av en 2D gel tog ca 1 timme vilket ger en kapacitet på drygt 20 prov per dygn eller minst 5000 prover per år. Som jag ser det idag så bör det vara mer än tillräckligt.

Mikroarray teknologin är ett annat område där vi mycket snart kommer att se flera kliniska applikationer. Även här kommer sannolikt många applikationer vara inom onkologin.

Island är starkt inom molekylärbiologin. Det märktes inte minst på de många duktiga isländska föreläsarna. Det var också intressant att höra om deCODE genetics och de isländska projekten att



Ísleifur Ólafsson, Per Venge och Elvar Theodórsson.

samla in och genkartera stora delar av befolkningen.

Andra områden som jag skulle vilja nämna är angiogenes och endotelfunktion. Detta är två områden inom vilka det sker en snabb utveckling av nya läkemedel. Inte minst gäller detta angiogeneshämmare (cancer, diabetes m.m.) och angiogena faktorer (ischemiska sjukdomar). Rekombinant PDGF är redan godkänt av FDA för lokal sårbehandling. Föreläsningarna visade på den snabba utvecklingen inom området och hur mycket vi har lärt oss under det sista årtiondet. Ett annat prioriterat område för läkemedelsindustrin är trombocyt/trombinhämmare. Nyligen såg jag en sammanställning över mer än 100 patenterade trombinhämmare. Det är bara ett exempel på intresset. Trombinhämmare och trombocyter var också ämnet för flera av föreläsningarna.

Något som ständigt är aktuellt för alla laboratorier är markörer för hjärtinfarkt. Detta område täcktes på ett föredömligt sätt med ett symposium under ledning av Per Venge. Det omfattade jämförelse mellan olika troponin metoder och deras prognostiska värde, natriuretiska peptider, inflammation

och pro-trombotiska markörer vilka samtliga är av stort kliniskt intresse.

Lösligt CD163 förefaller vara en intressant markör för monocyt/makrofag aktivering och bör också snart få intressanta kliniska applikationer. "Laboratory informatics" var också ett mycket intressant område som belystes på ett föredömligt sätt. Det här är bara ett litet axplock ur programmet. Andra intressanta punkter var bland annat farmakogenomics, antikoagulantabehandling, osteoporos, proteaser m.m. Det var så mycket som var intressant att man hela tiden måste välja bort något av intresse. Det var också närmare 100 poster att titta på. Sammanfattningsvis var det en mycket intressant kongress med hög vetenskaplig standard. Det var också ett mycket trevligt socialt program. Det gäller inte minst simturen i blå lagunen som kommer att bli ett oförglömligt minne. Det var också trevligt att höra sångerna framförda av alla dessa duktiga sångare från de olika länderna. Här vill jag framföra en rättelse. När jag skickade in den svenska APTT sången så skrev jag att Andreas Hillarp var upphovsman. Det är istället Per Hansson (numera i Borås) som skall ha äran för att ha skrivit denna sång. Jag ber härmed att få be om ursäkt för mitt misstag.

Många av kongressdeltagarna passade också på att göra egna små utflykter. En del åkte på valsafari och andra red på islandshäst. Det sistnämnda märktes på gången på några som inte ridit de sista 20 åren och som de närmaste dagarna var ömma både här och där.

Själv åkte vi runt på Island i en hyrbil. Det var en minnesvärd vecka med många vackra vyer och varma bad. Bland annat så badade vi utomhus i en varm källa i centrala Island omringade av fjälltoppar. Även om det var lite svalt när man kom upp så var det en fantastisk upplevelse precis som hela vår vistelse på Island.

Stort tack till alla er som arbetat med kongressen.

Fallbeskrivning

Ansvarlig: Anders Larsson. (anders.larsson@clm.uas.lul.se)

Tarui´s sjukdom eller glykogenos typ VII med västerbottniskt ursprung

Gunnar Ronquist, Akademiska laboratoriet, klinisk kemi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Fallbeskrivning: 39 årig man med icterus som renderat honom diagnosen morbus Gilbert under flera år inkommer för utredning av tilltagande trötthet och snabbt insättande utmattningstendenser efter fysisk ansträngning. Har tidigare kunnat försörja sig som taxichaufför, heltidsarbete, men nu tvingats gå ned till halvtidstjänstgöring p g a tilltagande trötthet. Gulsoten utreddes ytterligare och det visade sig att han, jämte en äldre broder och en yngre syster samt slutligen den ene av den äldre broderns söner hade Tarui´s sjukdom, glykogenos typ VII.

Tarui´s sjukdom är en sällsynt åkomma, som orsakas av en medfödd brist på M-subenheten i fosfofruktokinas (PFK), som är det tredje enzymet i glykolysen. Det är ett s k allosterat reglerat enzym, vilket implicerar en tetramer struktur. De fyra peptidsubenheterna kan vara av muskeltyp (PFK-M eller A), levertyp (PFK-L, eller B) och trombocyt (eller hjärn)typ (PFK-P eller C), vilka står under separat genetisk kontroll. Mänskliga muskel- och lever- PFK är homotetramerer (M4 och L4), medan erytrocyt-PFK är en heterotetramer med sammanlagt 5 st isoenzymer (M4, M3L, M2L2, ML3 och L4). Kongenital brist på PFK-M hos människa är associerad med myopati, och/eller hemolys eller en asymptomatisk form (1). Det vanligaste härvidlag är förekomsten av kombinationen av muskelsjukdom och mild hemolys benämnd glykogenos VII eller Tarui´s sjukdom (2). Den beskrevs för nästan 40 år sedan men till dags dato är bara ett 50-tal familjer med denna sjukdom beskrivna i litteraturen. En sådan familj har sitt ursprung i Västerbotten. Det var Olle Rudolphi, nu pensionerad överläkare vid kliniskt kemiska laboratoriet vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå, som ville ytterligare utreda en

icterus hos en då 39-årig man, som haft diagnosen morbus Gilbert under flera år. Det blev tydligt att patientens icterus var resultatet av en icke sfärocytär hemolytisk orsak uppvisande en helt ordinär osmotisk resistenskurva. Likaså kunde, efter grundlig undersökning, extrakorporulära orsaker till hemolysen uteslutas. Följaktligen måste orsaken till hemolysen finnas knuten till själva röda blodkroppen. Vid en närmare titt på patientens familj visade det sig att en 7 år äldre broder hade haft diagnosen mb Gilbert under de 20 närmaste åren p g a en kronisk icterus. Slutligen hade också en 5 år yngre syster till patienten noterat att hon haft, så länge hon kunnat minnas, en lätt gul-färgning i sclerae samt i huden. Gemensamt för de bägge bröderna var också deras påtagliga uttrötthet och ibland muskelvärk efter fysisk aktivitet. Detta var något som besvärade systemen mindre, som dock alltid undvikit alltför mycket fysiska övningar. Den äldre brodern hade emellertid en 15-årig son, som olikt sina 2 andra bröder, men i likhet med fadern blev mycket lätt uttrötad efter fysisk aktivitet.

Vi undersökte de röda blodkropparna från dessa 4 familjemedlemmar (d v s patienten, hans äldre bror och hans yngre syster samt den äldre broderns 15-årige son) och fann vid upprepade tillfällen tämligen lätt men tydligt sänkta aktiviteter av PFK i samtliga 4 fall: Dessutom befanns samtliga ha en c:a 50% reduktion av 2,3 bisfosfoglycerat (2,3 DPG) med följkaktligen också en tydligt vänsterförskjuten syrgasdissociationskurva (3). Detta senare faktum bidrog säkert till att ingen av familjemedlemmarna hade någon anemi –den var kompenserad till följd av en ökad insöndring av erythropoietin.

Vidare undersökningar av de fyras röda blodkroppar visade på påtagliga membran- viskosi-

tetsökningar efter autokubation. Mera remarkabelt sågs också en xerocytos (celldehydrering) efter 24 timmars autokubation av patienternas röda blodkroppar i närvaro av kalciumjoner (heparinblod) med således tydlig minskning av MCV och tydlig ökning av MCHC till skillnad mot kontrollerna som betedde sig precis tvärtom. Å andra sidan, då samma autokubation gjordes i kalciumjonfrånvaro (EDTA-blod) erhöles konkordanta MCV och MCHC –värden mellan patient och kontroller. Vår slutsats blev därför, att ett patologiskt läckage förelåg av extracellulära kalciumjoner in i röda blodkroppar hos dessa patienter (4). Vid en ökad pool av metaboliskt aktiva kalciumjoner i erytrocyterna aktiveras kaliumjonkanalerna med ett selektivt utträde av kaliumjoner som följd (s k Gardos-effekt), vilket leder till xerocytbildning (celldehydrering). Den ökade intracellulära närvaron av kalciumjoner fick också till följd att det kalciumberoende ATPaset (jonpumpen) aktiverades med ökad ATP-omsättning som följd. Detta ledde i sin tur till ökat glykolytiskt flöde –mätt som laktatbildning- trots den tämligen lätta sänkningen av fosfofruktosaktiviteten i deras erytrocyter. I ett separat arbete kunde den ökade kalciumjonkoncentrationen i patienterytrocyterna fastställas (5). Den icterus som patienterna uppvisade kan snarast således förklaras med förkortad livslängd hos dessa erytrocyter i cirkulationen p g a kalciumjoninducerad ökad membranviskositet (rigiditet), vilket medför för tidigt borttagande av dessa erytrocyter i mjälten sinusoider. Det bör påpekas att intraerytrocytära kalciumjoner inte bara inducerar celldehydrering (xerocytos), utan också andra cytoskeletala förändringar. En sådan skulle kunna vara en fosfatidylserin flip-flop, vilket skulle kunna medföra olägenheter, t ex en triggerfunktion på koagulationssystemet.

Vår konklusion blir att Tarui´s sjukdom har som ett koexisterande fenomen en rubbad kalciumjonkanalfunktion i erytrocyterna, som medför ett ökat läckage av kalciumjoner in i dessa celler. Huruvida denna störning av kalciumjonhomeostasen är begränsad till enbart erytrocytmembranet eller involverar också andra membran, som t ex myocytmembranet får framtida forskning utvisa.

Referenser

1. Vora S, Davidson M, Seamon C, Miranda AF, Noble NA, Tanaka KR, Frenkel EP, Dimauro S. Heterogeneity of the molecular lesions in inherited phosphofruktokinase deficiency. *J Clin Invest* 72: 1995 – 2006, 1983
2. Tarui S, Okuno G, Ikura Y, Tanaka T, Suda M, Nishikawa M. Phosphofruktokinase deficiency in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 19: 517 – 523, 1965
3. Rudolphi O, Ek B, Ronquist G. Inherited phosphofruktokinase deficiency associated with hemolysis and exertional myopathy. *Eur J Haematol* 55: 279 – 281, 1995
4. Ronquist G, Rudolphi O, Engström I, Waldenström A. Familial phosphofruktokinase deficiency is associated with a disturbed calcium homeostasis in erythrocytes. *J Intern Med* 249: 85 – 95, 2001
5. Waldenström A, Engström I, Ronquist G. Increased erythrocyte content of Ca²⁺ in patients with Tarui´s disease. *J Intern Med* 249: 97 – 102, 2001

Bog anmeldelse

Ansvarlig: Ingunn Thorsteinsdottir (e-mail: ingunth@rsp.is)

Per Winkel: "Statistisk kvalitetsudvikling i klinik og laboratorium"

Ingeniøren/bøger 2002.

279 sider,

ISBN 87-571-2306-3

Pris: DKK 398

Vi kender alle Shewhart-kortet - eller burde kende det - og de fleste mener så, at de ved alt om kvalitetskontrol, og at der ikke er brug for yderligere hjælpemidler til kvalitetsvurdering. Det er selvfølgelig forkert, men det kan måske undskyldes med, at det har været svært at finde en lærebog, der "holder læseren i hånden" fra de velkendte statistiske grundbegreber til de avancerede redskaber, der anvendes til proceskontrol. Men nu er bogen kommet, som kombinerer den basale og let forståelige statistik med den rationelle anvendelse af stikprøver/ kontroller, helt frem til den elegante tidsserieanalyse, hvor det afsløres, at begreber som 'exponential weighted moving average', EWMA, på trods af det komplicerede navn, i virkeligheden er en ganske simpel - og yderst praktisk anvendelig - beregning af den løbende middelværdi, hvor det sidst udførte resultat får størst vægt i beregningerne.

Per Winkel skriver om kvalitet og om de værktøjer, der kan anvendes i den løbende kvalitetsvurdering og i kvalitetsudvikling. Han beskriver dynamiske udviklinger og hvordan man får optimal information fra tidsserieanalyser, både i relation til klinisk biokemi med dens traditionelle anvendelse af de simple kontrolkort, og i den avancerede kvalitetsevaluering og udvikling. Vi kommer helt frem til Jesper Kristiansen's beregning af "uncertainty" efter MODUS-systemet og til beregning af Taguchi's standarddeviation.

Bogen er velskrevet med flere morsomme og illustrative eksempler, der vist ikke alle er lige sande; men bogens største styrke ligger i den meget omfattende gennemgang af et klinisk materiale på 870 patienter, hvor en lang række kvali-

tetsindikatorer bliver behandlet og den optimale data-præsentation bliver gennemgået trin for trin, så det klart fremgår, hvad der i hvert enkelt tilfælde er den relevante databehandling. Han gennemgår hvordan man vælger sample-størrelse og regner på kliniske data, som for eksempel 'fysiologisk score' og kirurgiske og medicinske komplikationer. Og han diskuterer tolkning af datamønstre i relation til de første trin i fejlfindingsprocedurer med henblik på optimering af processer.

Per Winkel har med anvendelsen af sin store statistiske viden og praktiske kunnen skabt en bog, der giver indsigt uden at være uoverkommelig. Af bogens 7 kapitler gør han meget ud af at samle os op i en gennemgang af de statistiske grundbegreber, der er knyttet til histogrammer, Gauss-kurver og en let forståelig udvikling til sandsynlighedsfordelinger, hvorefter vi får de elementære principper for statistisk proceskontrol med stikprøvekontrol med Shewhart kontrolkort. Derefter er der to hovedlinier i bogen: En der henvender sig mest til klinisk biokemikere domineret af behandling af data målt på ratio skala, og en der er stærkt klinisk relateret, hvor først og fremmest ordinal skalaen danner grundlag. Det fremgår klart, at det har været et mål for Per Winkel at skrive en bog, der ikke alene omfatter klinisk biokemi, men også - og måske især - giver værktøjerne til at tage fat på kliniske kvalitetsudviklingsopgaver, som vi nok er lidt bange for, fordi vi føler os usikre på data-behandlingen. Men det er der rådet bod på nu med Per Winkel's bog - og der er ikke længere undskyldning for at lade disse vigtige opgaver i kvalitetsudvikling vente.

Alt i alt en uundværlig bog til klinisk biokemi og til kvalitetsudvikling såvel i laboratorium som i klinik.

Per Hyltoft Petersen

A NOVEL APPROACH FOR THE MANAGEMENT OF HEART FAILURE

Heart failure facts

- Correct diagnosis, classification and treatment of patients difficult
- High morbidity and lethality
- Increasing prevalence
- Most frequent cause of hospitalisation in the elderly

Medical needs

- Objective and reliable identification of patients with ventricular dysfunction
- Assessment of patient's prognosis
- Monitoring of therapy to optimise treatment

The solution

Elecsys proBNP detects

blood test for

- Fast and reliable detection of proBNP in serum
- Fully compatible with existing clinical laboratory equipment
- Helps to exclude ventricular dysfunction
- Helps to identify patients who need further cardiac evaluation
- May help to optimise therapy

Elecsys proBNP detects B-type natriuretic peptide (BNP) and its inactive precursor (proBNP) in response to ventricular stretch, which are associated with ventricular dysfunction. The level of proBNP is elevated in heart failure.

www.roche.com



Diagnostics

Roche Diagnostics Scandinavia AB
Kärlbodavägen 30, Box 147
SE-181 26 Bromma
tel +46 8 404 66 00
fax +46 8 98 44 42

Roche a/s, Diagnostics
Industrivej 69
DK-2650 Hvidovre
tel +45 3638 9854
fax +45 3638 9861

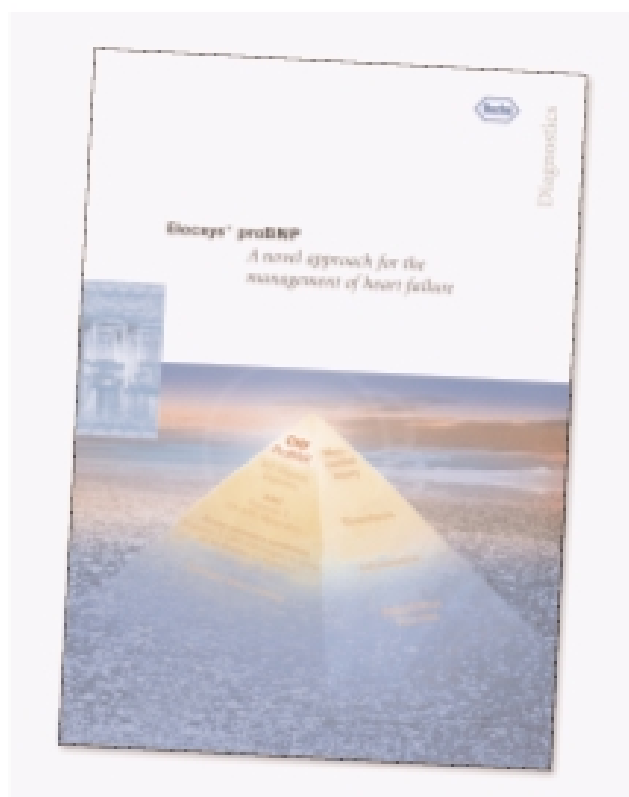
Roche Norge AS, Division Diagnostics
Postboks 6810, Etterstad
NO-0607 Oslo
tel +47 23 37 33 00
fax +47 23 37 33 99

ROACH NAGEMENT LURE

P: A fully automated objective
heart failure
able quantification of NT-
erum and plasma
patible with the routine work-flow
laboratories
lude patients without cardiac

ntify patients that require
ic assessment
improve heart failure

the N-terminal fragment of the prohormone
le (NT-proBNP). It is released mainly from
e to myocardial stretch. Elevated NT-proBNP
a decreased cardiac function (usually left
has, it can be used as biochemical marker



Roche Oy, Diagnostics
Siimilentie 10B, 4. krs, P.O. Box 12
FIN-02031 Espoo
tel +358 9 525 331
fax +358 9 525 333 51

Ny akkrediteringsstandard. Et innlegg i debatten

Per Simonsson (per.simonsson@klkemi.mas.lu.se)

”Anders kaster nok en brannfackel”, skriver Tor-Arne Hagve i KKN, Nr 1, 2002. Och Anders är givetvis Anders Kallner, och brandfacklan berör akkrediteringsstandarder for labmedicin. Jo, Anders har kastar flera senaste året, och ingen är mer kompetent än Anders Kallner att engagera sig i debatten. Han har i många frågor varit internasjonellt aktiv och medförfattare till dokumenten.

Internationella standarder erbjuder en for en nykomling en förvirrande värld av förkortningar, organisationer, och kommittéer som får katolska kyrkans maktstruktur att te sig lekmanamässig. Att besluta om en ny standard är också tidskrävande och mödosamt, på sätt snarlikt den process som i Vatikanen föregår en helgonförklaring.

SFKKs åsikt

En intensiv diskussion har förekommit i Sverige om framtida standard for akkreditering. En sådan standard krävs eftersom EN 45001 oåterkalleligt upphör att gälla 1 juli 2002. Diskussionens vågor avslöjar att detta är en svår fråga.

Efter diskussion i styrelsen for SFKK är vår åsikt att stödja användningen av 17025 från och med 020701. En uppenbar motivering är att det helt enkelt inte finns någon annan internasjonellt godkänd standard färdig att användas i klinisk rutin tills dess. Efter ett godkännande behövs tid for både SWEDAC och laboratorier som vill akkreditera sig enligt den nya standarden 15189 att gå igenom kraven och ta fram tillämpningsdokument respektive uppdatera rutiner och dokumentation på laboratoriet.

Vi står således inför en situation där akkrediteringsmyndigheten inte kan akkreditera efter halvårsskiftet annat än med 17025, den primärstandard som kommer att gälla även i framtiden.

SFKKs styrelse har i vinter kommit fram till följande ståndpunkt:

- SFKKs styrelse är positiva till införande av 15189.
- Styrelsen anser att standarden skall vara internasjonellt godkänd innan den används.
- Eftersom det inte går att förlänga EN 45001 stöder SFKKs styrelse ett införande av 17025 som akkrediteringsstandard, gärna med förslaget till 15189 som tillämpningsdokument.
- SFKKs styrelse har vid upprepade tillfällen uppmanat SWEDAC att förbättra informationen och uppdatera nuläget for denna komplicerade fråga for att minska osäkerheten vid våra laboratorier.
- Akkrediterade laboratorier skall ha möjlighet att välja vilken europeiskt *godkänd* standard som man vill akkreditera sig efter.

Det är också styrelsens uppfattning att det i praktiken inte innebär väsentliga skillnader i den svenska klinisk kemiska vardagen vilken av de två som nyttjas.

Vad är skillnaden? Var ligger konflikten?

Den senaste versionen av 15189 visar inte på några stora praktiska skillnader jämfört med den mer övergripande primära standarden 17025. Den innehåller också ett appendix som visar på hur pass parallella de två dokumenten är till sitt konkreta innehåll. Det har också skett en jämkning under arbetets gång, med överlappning både som mål och som resultat. ISO 17025 används också redan internasjonellt, t ex i nordiska grannländer och erfarenheterna har varit god. Intressant nog har motsvarande diskussion inte förekommit i resten av Norden.

Det är därför förvånande att det uppstått en sådan diskussion och med ett sådant tonläge. I praktiken är skillnaden liten. Det stora undantaget är att 15189 givetvis blir mer explicit och detalje-

rad, med risk att flexibiliteten efter lokala förutsättningar blir mindre. Och de lokala frihetsgraderna är viktiga! Vi är alla olika, både som organisationer och laboratoriemedicinare. Så frågan är om inte diskussionen blivit en storm i ett vattenglas.

Praktiska erfarenheter

Under våren har de första ackrediteringarna enligt 17025 gjorts i Sverige, bl a i Malmö där jag verkar. Det har inte inneburit några kännbara förändringar jämfört med ackreditering enligt EN 45001. Några nya frågor har dryftats, t ex våra avtal och löften till våra beställare. Det har varit positivt och det går i linje med att betona det kliniska uppdrag vi har inom sjukvården.

Därtill har bedömningarna under senare år, tvärt emot vad Anders Kallner hävdar, varit givande och inte fyllt av petitessfrågor. För mig som ansvarig för ett stort laboratorium, och konsult vid ett mindre, har det varit en gott stöd. Här har SWEDAC lärt sig av kritiken. Och de bedömare som Anders kritiserar har visat sig vara kunniga, kloka och lyhörda. Mycket kan sägas om SWEDAC men Anders bild av hur tillsynerna sker stämmer inte med min bild!

Problemet är ett annat

Det stora problemet för ackrediteringen i Sverige just nu är inte frågan om standard. I stället är det de tillämpningsdokument som behövs och som i takt med att frågorna blivit alltmer komplexa också blivit allt svårare att ta fram. Det gäller främst dokumenten om mätosäkerhet och om informationssäkerhet. I båda dessa fall har det varit svårt för SWEDAC att ta fram godtagbara vägledningar. Här har tillsynsmyndigheten inte förmått att skapa goda och kliniskt bra vägledningar.

När det gäller mätosäkerheten har det visat sig svårt och inte heller vettigt att praktisera det regelverk som finns för andra provningslaboratorier (t ex Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement). Och en realistisk kompromiss har havererat.

För informationssäkerheten – viktigare än någonsin i vår digitala labvärld – har problemfältet visat sig vara brett och spritt på många händer.

Det rör sig inte längre om åtgärder som ett enskilt lab kan göra. Det handlar om samspel i informationshanteringen mellan lab, sjukvård, IT-leverantörer och landstingens organisationer. Att säkra informationskvalitet är mer komplicerat än att säkra kvaliteten på ett labs pipetter. Det är ju också i gränssnittet mellan olika enheter – t ex lab och vårdavdelning – som det uppstår de stora feilen.

Här finns det stora systemfelet med ackrediteringen: Den är gjord för fristående laboratorier, inte för integrerade medspelare till sjukvården i övrigt. Kanske kan ISO 15189 ta ytterligare ett steg på vägen i den frågan. Det får vi avgöra när vi i framtiden inför denna nya standard på våra lab. Eller så kommer olika delar av vårt arbete omslutas av olika kvalitetssystem. Där vissa är bra för den tekniska delen och andra passar för den kundinriktade delen.

Framtiden

Som redan sagt är kvalitetssystem något som ständigt skall utvecklas. Det tar arbete och tid. Det finns inte en gyllene standard som löser kvalitetsproblemen. Den stora utmaningen blir att göra kloka kvalitetssystem som omfamnar hela den diagnostiska processen. Här behövs ett nytt, brett systemtänkande. Tills dess kommer ackrediteringen tjänst sitt huvudsyfte för att stödja laboratoriet inre verksamhet, en förvisso viktig uppgift. I detta arbete är ISO 17025 i dagens läge en god standard för teknisk ackreditering.

P-Calcium bör tas utan stas. Gamla iakttagelser gäller fortfarande

Anders Larsson¹ Ulla-Carin Johansson² och Kicki Palmberg²

Avdelningen för klinisk kemi och farmakologi¹, Akademiska Sjukhuset och Primärvården, Landstinget Uppsala Län².

E-mail: anders.larsson@clm.uas.lul.se

I slutet av 70-talet publicerades det några arbeten som visade att stas och muskelarbete gav upphov till ökade koncentrationer av celler, proteiner och proteinbundna substanser (bl.a. calcium). Man rapporterade att calciumvärdena efter stas/muskelarbete blev 5-10% högre och ibland ännu högre. Detta skulle kunna resultera i skillnader på 0,2-0,3 mmol/L mellan olika provtagningsstillfällen. Då P-Calcium har ett smalt referensintervall så motsvarar denna skillnad mer än halva referensintervallet. Det skulle innebära att med kraftig stas så kommer mer än 50 % av de individer som normalt har P-Calcium inom referensintervallet att få patologiska calciumvärden! Man föreslog också albuminmodifiering av calciumvärdena för att minska påverkan av stas.

Dessa studier verkar man åtminstone i Sverige inte tagit hänsyn till, eftersom det är få kliniskt kemiska laboratorier som i sina provtagningsanvisningar rekommenderar att totalcalcium bör tas utan stas. De nya svenska rekommendationerna om att man ej bör albuminmodifiera calcium är också en helomvändning i förhållande till slutsatserna i arbetena från 70-talet.

Hade man verkligen så totalt fel i dessa studier? Något som gällde på 70-talet borde väl gälla även nu? De arbeten som var skrivna av nordiska författare var säkert också utförda med nordiska försökspersoner. Vi kan därför inte säga att effekterna inte gäller nordiska individer. Visst skiljer vi oss lite mellan de olika nordiska länderna, men jag har svårt att tänka mig att t.ex. svenskar och danskar skiljer sig åt vad gäller analyspåverkan av stas. Insamlingen av de nordiska referensmaterialen bygger ju också på att det inte är några större skillnader mellan länderna. Vår uppfattning är att Christiansen med flera nog hade rätt när de

skrev att man bör ta totalcalcium utan stas, däremot är det inte lika säkert att det blir bättre om man albuminmodifierar calcium även om det teoretiskt låter rätt.

Bakgrunden till att vi började titta på dessa gamla referenser var att man på tre av vårdcentralerna inom landstinget rapporterade en hög andel patologiska P-Calcium och P-Albuminmodifierat calcium. Vi fann 4 till 11 % förhöjda P-Calcium värden och 12 till 23 % förhöjda P-Albuminmodifierat calcium på dessa vårdcentraler. Det låter osannolikt att vi skall ha så hög andel patienter med hypercalcemi i primärvården. Man noterade också att patienter som haft ett högt P-Calcium vid ett provtagningsstillfälle hade normala P-Calcium nivåer en månad senare trots att de inte fått någon behandling. Skillnaden mellan värdena kunde vara 0,2-0,3 mmol/L eller mer. Samtliga analyser har utförts vid samma laboratorium. Genomgång av interna kontrollmaterial för calciumanalyserna visar inga tecken till problem. Laboratoriet skiljer sig inte heller nivåmässigt från övriga laboratorier i Sverige i externa kvalitetssäkringsprogram (EQUALIS). Calcium har en låg analytisk variationskoefficient. Detta talar emot att ovanstående fynd skulle bero på analys-tekniska problem. Den sannolikaste förklaringen är istället att det rör sig om ett preanalytiskt problem. Det är för oss något överraskande att albuminmodifierat calcium är ännu känsligare för preanalytisk påverkan än P-Calcium. Fyndet är dock i linje med den nya svenska nationella rekommendationen till laboratorier om att sluta med P-Albuminmodifierat calcium och enbart rapportera P-Calcium.

Effekten av stas kontrollerades också på nio friska individer. Två av dessa individer med nor-

malt P-Calcium utan stas fick med stas och muskelarbete patologiska P-Calcium värden. Det var stora individuella skillnader i hur man reagerade på stasning. Hos fyra av individerna var skillnaden mindre än 0,1 mmol/L, men hos fem personer steg P-Calcium värdet med minst 0,1 mmol/L (0,1; 0,1; 0,11; 0,15 och 0,40 mmol/L). Effekterna av stas förefaller alltså variera från individ till individ och troligen även från ett provtagningsstillfälle till ett annat.

Sammanfattning:

Vi har funnit en hög andel patologiska calciumvärden. Sannolikt beror detta på stas och att vissa patienter pumpar med handen i samband med provtagningen. Detta medför att vätska pressas ut ur blodbanan medan högmolekylära proteiner och substanser bundna till dessa stannar kvar i blodbanan och man får ökade koncentrationer av dessa ämnen. Det smala referensintervallet gör att calcium analyser är särskilt känsligt för detta fenomen. Vi rekommenderar därför att man skall undvika/ansvända minimal stas i samband med provtagnning för calcium.

Referenser

1. Tryding N. Referensvärdenas och laboratorieresultatens beroende av provtagningsproceduren och andra faktorer. Finska Läkaresällskapets Handlingar. Årg 139. 1979; 123:100-9.
2. McNair P, Nielsen SL, Christiansen C, Axelsson C. Gross errors made by routine blood sampling from two sites using a tourniquet applied at different positions. Clin Chim Acta. 1979; 98: 113-8.
3. Christiansen C, Naestoft J, Hvidberg EF, Larsen NE, Petersen B. An easy procedure for in vivo estimation of protein binding and correction of elevated serum values induced by venous stasis. Clin Chim Acta. 1975; 62: 65-71.
4. Walker BE, Payne RB. Adjusted calcium conflict resolved? Differing effects on plasma total calcium of changes in plasma albumin after venous stasis or myocardial infarction. J Clin Pathol. 1979; 32: 488-91.
5. Renoe BW, McDonald JM, Ladenson JH. The effects of stasis with and without exercise on free calcium, various cations, and related parameters. Clin Chim Acta. 1980; 103: 91-100.
6. McEnroe E, McKenna MJ, Diamond D, Covington AK, Freaney R. Dependence of measured ionized calcium on protein concentration as measured by three ion-selective electrodes. Ann Clin Biochem. 1992; 29: 443-9.

Paraneoplastiske neurologiske syndromer. Antistoffer av stor betydning for diagnostikk

Christian A. Vedeler, Neurologisk avdeling
Bjørn J. Bolann, Gunn Nøstdal, Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland sykehus, N-5021 Bergen

Paraneoplastiske neurologiske syndromer, også kalt "neurologiske fjerneffekter av kreft", er sjeldne (ca. 1 – 2% av alle kreftformer), men klinisk viktige, fordi de neurologiske symptomene hos 50-70% av pasientene presenterer seg mens den underliggende kreftsvulsten er asymptomatisk (1). Erkjennelsen av et paraneoplastisk syndrom kan derfor føre til at kreftsykdommen avsløres mens den ennå er på et helbredelig stadium. I tillegg kan onkologisk behandling reversere eller stabilisere de neurologiske symptomene, som kan være meget invalidiserende for pasienten. Småcellet lungekreft er den kreftformen som oftest er assosiert med paraneoplastisk neurologisk sykdom. Andre krefttyper, som er relativt vanlige i denne sammenheng, er eggstokk-kreft og brystkreft, men også andre typer kreft kan være involvert. De vanligste neurologiske paraneoplastiske syndromene er encefalomyelitt, cerebellær degenerasjon, nevropati og myastent syndrom (2-4).

Den mest sannsynlige mekanismen for utvikling av paraneoplastiske neurologiske syndromer er at kreftcellene uttrykker antigener som ligner, eller er identiske med, antigener som finnes i nervesystemet, såkalte nevroonkogener (5,6). Kreftsvulsten utløser en immunrespons som kryssreagerer med nervevev. Hypotesen støttes av at man kan finne ansamling av mononukleære celler i nervevev, og at pasienter med paraneoplastisk syndrom har cytotoksiske T-lymfocytter og paraneoplastiske antistoffer i serum og eventuelt i spinalvæsken rettet mot nevroonkogener.

Hvorfor paraneoplastiske neurologiske syndromer opptrer hos noen pasienter og ikke hos andre med tilsynelatende samme type kreft er ukjent. Det er mulig at dette til en viss grad skyldes ulik ekspresjon av HLA-molekyler som er viktig for antigen-presentasjon til T-lymfocytter.

Ved hjelp av immunologiske teknikker kan det

påvises ulike paraneoplastiske antistoffer mot nervevev. Slike antistoffer kan være tidlige markører for kreft. Anti-Hu, anti-Yo og anti-Ri har fått sine navn etter bokstaver i etternavnet til de første pasientene de ble påvist hos. Disse antistoffene er rettet mot RNA-bindende proteiner (Hu, Ri) og DNA-transkripsjonsproteiner (Yo) som er nødvendig for nevron-overlevelse. Ved paraneoplastisk cerebellær degenerasjon kan muligens anti-Yo antistoffer påvirke reguleringen av c-myc som igjen fører til apoptose av Purkinje-celler i cerebellum. Det er imidlertid sannsynlig at spesifikke cytotoksiske T-lymfocytter spiller en større rolle i patogenesen ved paraneoplastisk encefalomyelitt og cerebellær degenerasjon som er assosiert til disse antistoffene. Antistoffer rettet mot overflate-antigener (ionekanaler/reseptorer), som anti-VGCC (mot spenningsstyrte Ca-kanaler) og anti-AchR ved henholdsvis Lambert-Eaton myastent syndrom og myastenia gravis, har imidlertid en sikker patogenetisk betydning. Disse, samt andre markører, undersøkes nå rutinemessig ved Laboratorium for klinisk biokjemi i samarbeid med Nevroloimmunologisk forskningslaboratorium, Haukeland sykehus, Bergen.

Tabell 1 gir en oversikt over de vanligste paraneoplastiske antistoffer og deres relasjon til neurologisk syndrom og type kreft. Testene har meget høy spesifisitet, og påvises slike antistoffer i serum eller eventuelt i spinalvæske er det derfor overveiende sannsynlig at underliggende kreft er årsak til pasientens neurologiske symptomer og funn. Sensitiviteten er derimot lavere, og pasienter kan derfor ha paraneoplastisk neurologisk syndrom uten at slike antistoffer kan påvises.

For analyse av paraneoplastiske antistoffer tas 1 – 2 ml serum på glass uten tilsetning eller på gelglass. Hemolyse må unngås. Prøven sendes, med kliniske opplysninger, til Nevro-revma laborato-

riet, LKB, Haukeland sykehus, N-5021 Bergen, Norge. Det er ikke nødvendig å sende spinalvæske da antistoffene så å si alltid også påvises i serum.

Vanligvis blir det først utført immunhistokjemiske undersøkelser for å undersøke om det er antistoffer til stede. Positivt eller usikkert resultat går videre til Western blot for nærmere karakterisering av type antistoff. Anti-VGCC- og anti-AChR-antistoffer undersøkes direkte med radioimmuno-assay og anti-titin og anti-MAG antistoffer med ELISA. Anti-VGKC-antistoffer videresendes til annet laboratorium.

Prøvene analyseres vanligvis i løpet av 1 - 2 uker. Svar angis sammen med normalt referanseområde. Det henvises også til "Brukerhåndbok, veiledning for rekvirenter" utgitt av medisinske service-avdelinger ved Haukeland sykehus.

Litteratur

1. Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. *Brain Pathol* 1999;9:275-84.
2. Giometto B, Scarravilli F. Paraneoplastic syndromes. *Brain Pathol* 1999;9:247-250.
3. Storstein A, Vedeler C. Neuropathy and malignancy: a retrospective study. *J. Neurol* 2001;248:322-7.
4. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-94.
5. Giometto B, Taraloto B, Graus F. Autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes. *Brain Pathol* 1999; 9:261-273.
6. Sutton I, Winer JB. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Sci* 2002; 102: 475-486.

Tabell 1 Paraneoplastiske neurologiske syndromer og assosiert tumor og antistoff

Neurologisk syndrom	Tumor	Antistoff
Encephalomyelitt	lunge	anti-Hu anti-CV2
Cerebellær degenerasjon	bryst testis	anti-amphiphysin anti-Ma2
	eggstokk, bryst lunge	anti-Yo anti-Hu anti-CV2 anti-VGCC anti-Tr
Opsoclonus/myoklonus	bryst testis	anti-Ri anti-Ma2
"Stiff person" syndrom	bryst lunge	anti-Ri anti-Hu
Cancer-assosiert retinopati	bryst, lunge	anti-amphiphysin
Nevropati	lunge	anti-recoverin anti-Hu anti-CV2
Lambert-Eaton myastent syndrom	bryst plasmacytom	anti-amphiphysin anti-MAG
	lunge	anti-VGCC
Nevromyotoni	thymus, lunge	anti-VGKC
Myasthenia gravis	thymus anti-AChR	anti-titin



Dear colleagues,

Welcome to the XXIX Nordic Congress in Clinical Chemistry to be held in Malmö, Sweden on 24-27 April, 2004!

Clinical chemistry is in a dynamic phase working in the interface between clinical medicine and biochemical research. The congress will bridge the span between these two dynamic forces by focusing on "***The diagnostic perspective***". It is essential to address our work from the perspective of the clinical challenges: How can we be active players in the medical settings of today and tomorrow?

Based on these ideas the organising committee will create a program that will give you valuable new knowledge which will be of use in your future professional work.

See you in Malmö in 2004!

Per Simonsson

Chairman

XXIX Nordic Congress in Clinical Chemistry 2004

Hyperreactive peripheral neutrophils in periodontitis Fcγ-receptor activation and plasma proteins

Margareta Fredriksson, Inst. f. med. lab. vet. och teknik, Avd. f. klinisk kemi
C1 74 Huddinge universitets sjukhus, 141 86 Huddinge

Disputationen förättades den 8 juni 2001 på institutionerna för odontologi och klinisk kemi Karolinska institutet, Huddinge

Titeln anger att avhandlingen omfattar studier av perifera neutrofiler dvs. den typ av vita blodkroppar som utgör front-linjen i kroppens försvar mot inträngande bakterier mm. Neutrofilerna kan fagocytera (= äta upp) inträngande bakterier efter att ha aktiverats på olika sätt. Denna aktivering sker via receptorer (= antenner) på cellens yta, vilket leder till att cellen producerar och tömmer ut de gifter som skall döda bakterien. Gifterna består av fria syreradikaler och enzym som bryter ned protein och effekten av dessa ämnen kan jämföras med en briserande mina.

Neutrofiler isolerades ur venblod från patienter och kontroller över en Percoll gradient efter lysering med ammoniumklorid. Neutrofilerna aktiverades med opsoniserade (= antikroppsklädda) bakterier eller phorbol-myrista acetat (PMA). Mängden syreradikaler mättes med chemiluminescence förstärkt med luminol (mäter totala produktionen av syreradikaler) eller isoluminol (mäter extracellulära syreradikaler dvs. lokaliserade utanför cellen). Vi mätte också olika proteiner (CRP, haptoglobin, α -1-antitrypsin) och signalsubstanser (TNF α , IL8) i blodplasma med ELISA. Neutrofilernas produktion av signalsubstanser (TNF α , IL-1 β , IL8) och effekter av rökning på dessa mättes också med ELISA. Produktionen av syreradikaler intracellulärt (= inuti cellen) mättes med flödescytometri. I samtliga studier analyserades antalet och typ av blodceller hos försökspersonerna för att kontrollera eventuella avvikelser hos deltagarna.



Studierna bekräftade att neutrofiler hos parodontit-patienter överreagerar i jämfört med kontroller avseende produktion av syreradikaler. En delstudie visade att det inte var själva metoden att isolera cellerna som gav denna skillnad och

att mängden receptorer på cellytan var lika hos alla. Det var heller ingen skillnad i produktion av väteperoxid intracellulärt mellan patienter och kontroller. Däremot var skillnaden mellan den totala produktionen av syreradikaler och den extracellulära mängden statistiskt säkerställd, men endast om neutrofilerna var aktiverade med opsoniserade bakterier. En skillnad i koncentrationen av IL-8 i blodplasma förelåg också om patienterna ej behandlats för parodontit före provtagningen. Plasma proteiner var lika hos patienter och kontroller liksom antal och typ av blodceller. Produktionen av signalsubstanser påverkades kraftigt av rökning.

Konklusion: Endast icke rökande försökspersoner bör delta i studier av parodontitens patogenes. Neutrofiler hos parodontitpatienter överreagerar om de aktiveras via Fc γ -receptorn.

Eosinophil cationic protein: Expression levels and polymorphisms

Jonas Byström

Institutionen för Medicinska Vetenskaper, Klinisk Kemi, Uppsala Universitet, Uppsala, Sverige

Det eosinofila kationiska proteinet (ECP) och dess gen har varit ämnet för denna avhandling. Proteinet produceras mestadels under den eosinofila granulocytenes mognad i benmärgen och förvaras i de stora sekundära granule i samma cell. Proteinet är ett ribonukleas men har flera andra kända effekter *in vitro* som cytotoxicitet, orsakar histamin frisättning från mast celler och fibroblastaktivering. Genen ligger på kromosom 14 och består av två exoner varav endast den sista är proteinkodande.

Denna avhandling är uppdelad i två delar. I del ett har två andra inflammatoriska celler än eosinofiler analyserats för att se om de innehåller ECP samt det har utretts hur proteinet hamnar i dessa celler. I del två har ECP-genen studerats för att utröna om det finns interindividuell genetisk skillnad. Polymorfier vart funna och prevalensen för en av dessa har studerats hos två patientgrupper med eosinofilassocierade sjukdomar.

Del ett

eosinofiler cirkulerande i blodet innehåller cirka 10 pg ECP per cell. Cirkulerande neutrofiler (1) och monocyter/macrofager (2) studerades för att avgöra hur eosinofilspecifikt proteinet är. RIA mätningar visade att monocyter innehåller 10 fg ECP per cell och neutrofiler, 100 fg per cell. Intracellulärt ECP studerades också med hjälp av flödescytometri vilket validerade tidigare resultat. Macrofager i submucosa som färgats immunohistokemiskt innehöll inget ECP. Infärgade cirkulerande neutrofiler däremot, analyserade med ljusmikroskop, konfokal mikroskop och elektronmikroskop (EM), innehöll ECP. EM antydde också att ECP var lokaliserat till granule. Neutrofiler lyserades och fraktionerades för att studera olika intracellulära komponenter. ECP visade sig finnas i fraktioner som innehöll neutrofila primära granule. Vidare analyserades mRNA innehåll i de olika cellerna för att avgöra om proteinet producerades *de novo*. Cirkulerande



lerande monocyter och myelomonocytiska cell linjer innehöll ECP mRNA men alevolära makrofager innehöll det inte. ECP produktionen studerades i den myelomonocytiska cell linje U-937 när den mognade ut till makrofag fenotyp. ECP produktionen minskade under utmognaden.

Då cirkulerande neutrofiler inte producerar ECP gjordes experiment för att utröna om cellen kan ta upp proteinet. ECP inkuberades med celler och analyserades därefter med hjälp av flödescytometri och cell fraktionering. Neutrofilen visade sig kunna ta upp proteinet och en del hamnade i de primära granule. Proteinet kunde åter-utsöndras vid stimulering.

Cirkulerande monocyter innehåller och producerar liten mängd ECP och denna produktion är nedreglerad under cellens utmognad till makrofag. Detta skulle dock kunna ske genom en annan transkriptionell reglering än den som råder i eosinofiler. Proteinet kan å andra sidan tas upp av neutrofiler genom en mekanism som troligen inte är beroende av en specifik receptor. Detta upptag sker till största delen i benmären under neutrofilens mognad eftersom cellen sannolikt befinner sig i blodet för kort tid för att kunna ta upp 100 fg ECP. Vid stimulering av neurofilen utsöndras proteinet igen.

Del två

70 individers ECP gen analyserades och polymorfier där en nukleotid skiljer (SNPs) var funna på tre ställen (3). Dessa SNPs position och ändrade nukleotid är 277(C>T), 434(G>C) och 562(G>C) enligt gen bank no. NM_002935 (ECP mRNA). De två första polymorfierna ger förändring av aminoamnsyror arg45cys och arg97thr, den sista ligger utanför den proteinkodande delen av genen. Fördelningen av polymorfien på position 434 var följande: 53% hade den ursprungligen publicerade sekvensen, 434GG, 4% var homocygota för 434C och 43% var heterozygoter, 434GC. 277(C>T) var funnen i heterozygot form i två av de 70 individerna. 434(G>C) polymorfin var funnen belägen i ett klyvningställe för restriktions enzymet PstI vilket möjliggjorde snabb screening av många individer för denna polymorfi.

Två typer av inflammatoriska sjukdomstillstånd där eosinofiler är inblandade är Hodgkin Lymfom (HL) och allergisk astma. Speciellt vid nodulär skleros formen av Hodgkin Lymfom (HL-NS), försämrar tumör infiltrerande eosinofiler prognosen. I den astmatiska lungan ökar antalet eosinofiler 50–100 gånger mer än neutrofiler.

Prevalensen av 434(G>C) polymorfin studerades hos 43 patienter med HL och fanns vara samma som den för normalmaterialet ovan. 434GG polymorfin visade sig dock vara överrepresenterad hos patienter med HL-NS, 72%. Sänka som är en negativ prognostisk faktor i HL var också högre hos patienter med 434GG ($p = 0.009$).

434(G>C) polymorfin studerades också hos 209 medicinstuderande och 76 astmatiska patienter (4). Prevalensen för polymorfin hos studenterna var 53%, 39% och 8% för de olika genotyperna 434GG, 434GC och 434CC. Studenterna fyllde i en hälsodeklaration där de skrev om de hade allergi eller inte och 117 och av studenterna analyserades för allergi m h a Phadiatop (Pharmacia Diagnostics). Studenter som rapporterat allergi hade högre prevalens för 434G allelen än icke allergiska studenter ($p = 0.0056$). Av studenter som var Phadiaop positiva och hade allergiska symtom, hade 79% 434GG polymorfin medan 434GC och 434CC genotyperna fanns till 82% hos dem som var phadiatopnegativa ($p < 0.001$). Hos 76 astmatiska patienter var det en större del

av patienterna med allergisk astma än de som hade icke allergisk astma som hade 434GG ($p = 0.04$). Ingen av patienterna med 434CC i de två grupperna hade allergi.

Polymorfierna 277(C>T) och 434(G>C) ger båda hoppov till ändrade aminosyror. En förändrad aminosyra kan ge upphov till ett protein med en förändrad funktion. ECP434 polymorfin är relaterad till histologisk typ av HL och till utvecklande av allergisk astma. Eosinofiler och ECP är inblandade i båda dessa sjukdomar. En förändrad funktion av ECP arg97thr variant proteinet skulle kunna vara involverad i fenotyputvecklingen i de båda ovan analyserade sjukdomarna. Funktionella studier av proteinvarianterna krävs för att bringa vidare klarhet här!

Avhandlingen i sin helhet kan laddas ner från följande adress.

<http://publications.uu.se/theses/fulltext/91-554-5336-8.pdf>

Reference List

1. Bystrom J, Garcia RC, Hakansson L, Karawajczyk M, Moberg L, Soukka J, Venge P: Eosinophil cationic protein is stored in, but not produced by, peripheral blood neutrophils. *Clin Exp Allergy* 32: 1082-1091, 2002
2. Byström J, Tenno T, Håkansson L, Amin K, Trulson A, Högbom E, Venge P: Monocytes, but not macrophages, produce the Eosinophil Cationic Protein. *APMIS* 109: 507-516, 2001
3. Byström, J., Molin, D., Jönsson, U. B., Enblad, G., Sundström, C., Högbom, E., and Venge, P. Identification of polymorphisms in the ECP-gene. Relation to disease activity in Hodgkin's lymphoma. 1-1-2002. Ref Type: Unpublished Work
4. Jonsson UB, Bystrom J, Stalenheim G, Venge P: Polymorphism of the eosinophil cationic protein-gene is related to the expression of allergic symptoms. *Clin Exp Allergy* 32: 1092-1095, 2002

Nogle epidemiologiske aspekter af den almindelige genetiske polymorfi af apolipoprotein E

Ulrik Gerdes; overlæge ved Klinisk Biokemisk afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aarhus Amtssygehus, Danmark. E-mail: ulrik.gerdes@dadnet.dk. Internet: www.ulrik-gerdes.suite.dk (afhandlingen kan hentes i pdf-format på hjemmesiden).

Doktorafhandling fra Århus Universitet

Apolipoprotein E (apoE) er et lille glykoprotein (299 aminosyrer) som har nogle helt centrale funktioner i den systemiske og cerebrospinale fjerntransport af lipider, men apoE deltager også i lokal transport og recirkulation af lipider i vævene. ApoE har hæmmende og stimulerende effekter på forskellige celletyper (herunder immunokompetente celler), binder metaller og har antioxidative egenskaber, og har derudover nogle subtile effekter i forbindelse med remodeling og reparation af nervevæv.

Den almindelige genetiske polymorfi

Genet for apolipoprotein E (APOE) findes på kromosom 19q13.2 og der er beskrevet en lang række mutationer og polymorfier i både exons, introns og promotorregionen. To enkelt-base polymorfier (SNPs) i position 3937 og 4075 i exon 4 resulterer i tre almindeligt forekommende alleler — APOE*2, APOE*3 og APOE*4. De koder for apoE isoformer hvis aminosyresekvenser kun er forskellige i position 112 og 158: apoE2 har cystein i begge positioner, mens apoE3 har henholdsvis cystein og arginin, og apoE4 har arginin i begge positioner.

De epidemiologiske aspekter

Trods de beskedne forskelle i primær-strukturen, er der tydelige forskelle i apoE isoformernes sekundær- og tertiær-struktur, og i deres funktionelle egenskaber. Og på det epidemiologiske niveau er der nogle påfaldende associationer mellem APOE genotype og risiko for udvikling af flere almindelige sygdomstilstande og/eller med prognosen ved allerede udviklet sygdom. Det gælder især kardiovaskulær sygdom og Alzheimers sygdom, hvor APOE*4 bærere (genotyperne APOE 24, 34 og 44) er dårligere stillede end mennesker med APO 33 genotypen og APOE*2



bærere (genotyperne APOE 22 og 23) er bedre stillet.

Jeg har netop forsvaret en doktorafhandling der vedrører disse epidemiologiske aspekter, men som også indeholder beskrivelser af forskellene i hyppighederne af de tre APOE alleler

rundt omkring i verden og en diskussion af de mulige årsager til forskellene, og nogle spekulationer om evolutionen af APOE polymorfien. Jeg har valgt at fokusere på disse emner i denne præsentation af mit arbejde, fordi de ligger fjernt fra de emne-kredse man traditionelt beskæftiger sig med indenfor klinisk biokemi, og derfor kan have en vis nyhedsinteresse for bladets læsere.

Hvilke af de tre APOE alleler er det originale?

APOE*3 er det hyppigste allel i alle verdens befolkninger (på nær nogle enkelte; se Figur 2 nedenfor) og har derfor været betragtet som det originale, eller »wild-type« allelet. Der er imidlertid flere holdepunkter for, at APOE*4 faktisk er det originale allel, og at APOE*3 og APOE*2 først opstod for omkring 200.000 år siden, dvs. relativt kort før udviklingen af det anatomisk moderne menneske.

Men hvis det er sandt, hvorfor er APOE*3 så blevet så udbredt? Skyldes det positiv selektion, og i så fald hvorfor? Det er bl.a. foreslået at APOE*3 bærere (og især mennesker med APOE 33 genotypen) er mere reproduktive, og at de kan være mere modstandsdygtige overfor de typer af infektionssygdomme som dukkede op i forbin-

delse med at mennesker begyndte at leve sammen i større grupper og at holde dyr (fx kopper, tuberkulose, mæslinger og influenza). Der er også undersøgelser, som peger på at APOE*4 bærere kommer sig dårligere efter hovedtraumer end mennesker med APOE 33, hvilket kan have haft en væsentlig betydning i forhistorisk tid. Endelig er der fremført den interessante hypotese, at APOE*3 kan have fået en vigtig betydning i forbindelse med udviklingen af »grandmothering« hos mennesker, dvs. det at bedstemødrene tager sig børnene, når forældrene er ude og skaffe føde (eller er døde). APOE*3 er forbundet med et mindre aldersbetinget tab af kognitive funktioner (og det kan måske have været mere udpræget under barske levevilkår), således at bedstemødre med APOE*3 har været bedre til at sikre deres børnebørns overlevelse.

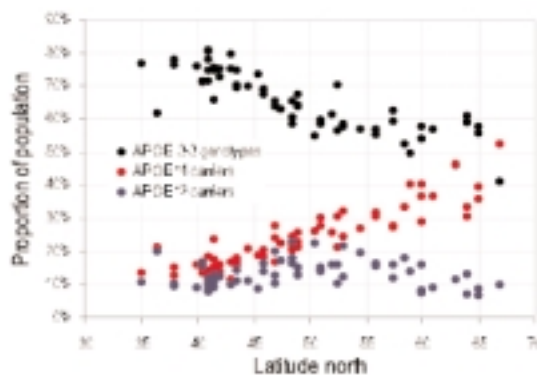
Men hvorfor er APOE*4 så ikke helt forsvundet, men stadig et ret hyppigt allel i visse befolkninger? Hvilke fordele kan APOE*4 bærere have? Der er visse holdepunkter for, at de har en bedre absorption af fedtstoffer fra tarmen, og det er muligt at dette kan øge overlevelschancerne når der ikke er meget mad, eller når mængden og kvaliteten er meget varierende. Det er fx påfaldende, at de højeste hyppigheder af APOE*4 findes i befolkninger som er (eller indtil for nyligt var) jægere og samlere, mens de laveste hyppigheder af APOE*4 findes i befolkningerne i de ældste landbrugsområder (Mellemøsten og Syd-europa, Sydøstasien og Mellemamerika; se også nedenfor). Det er også muligt, at APOE*4 bærere er mere robuste overfor visse infektionssygdomme), som kan have udbredte i oldtiden og stadig er det visse steder (fx hepatitis). Endelig har jeg en hypotese, som præsenteres i næste afsnit.

Hyppighederne af de tre APOE alleler i Europa

Figur 1 viser, at der en påfaldende syd-til-nord gradient af APOE*4 i Europa, med proportioner af APOE*4 bærere stigende fra 10-15% i syd til 40-50% i nord. Hyppigheden af APOE*2 er mere konstant, men dog lidt højere i Mellem-europa end i syd og nord. Lignende gradienter ses for en række andre genetiske polymorfier, og kan skyldes den migration af landbrugere fra Mellemø-

sten, der begyndte for omkring 10.000 år siden, og som først gik mod vest langs Middelhavets nordkyst, og siden nordpå i Europa. APOE*4 gradienten kan således være opstået som en blandingsgradient, hvis APOE*4 hyppigheden var lav i de migrerende befolkninger af landbrugere, men høj i de originale befolkninger i nord.

Jeg har spekuleret på, om der kan være en anden forklaring, eller i hvert fald et forhold som kan have bidraget til at vedligeholde APOE*4 gradienten i mange tusind år: beskytter APOE*4 beskytter mod udvikling af vitamin D mangel? Mekanismen kunne være relateret til en bedre absorption af fedt fra tarmen, en bedre reabsorp-



Figur 1. Proportionerne af APOE*2 og APOE*4 bærere, og af individer med APOE 33 genotypen i forskellige europæiske befolkninger, afbildet som funktioner af breddegrad.

tion af vitamin D i nyrene (apoE og vitamin D bindende protein binder til samme receptor i nyrene), eller måske en mere effektiv UVB-induceret produktion af vitamin D3.

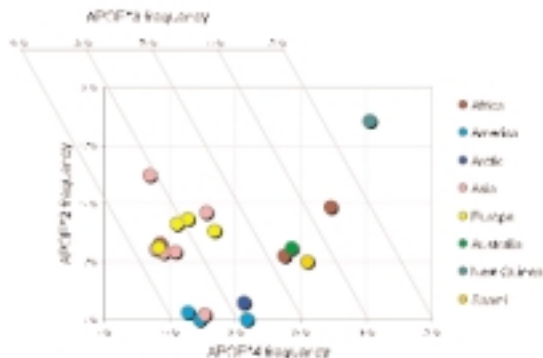
Det er i denne sammenhæng interessant, at man kan ane en lignende APOE*4 gradient i Japan, og at APOE*4 hyppigheden er høj hos Inuit, og meget høj hos mørkhudede folk (melanin reducerer UVB absorptionen), og især hos de folk der lever i tropiske skove, hvor der ikke er meget lys.

Hyppighederne af APOE allelerne andre steder i verden

Figur 2 viser hyppighederne af de tre alleler i forskellige aboriginale befolkninger rundt omkring i verden, og viser nogle interessante mønstre.

For det første er APOE*2 praktisk taget fraværende hos Inuit og hos amerikanske indianere, og allelet findes heller ikke. Hyppigheden af APOE*4 er høj hos Inuit, men varierer ligeså meget blandt amerikanere som blandt europæere. For det andet er hyppigheden af APOE*4 generelt lav i Asien, på samme niveau som i Sydeuropa, mens APOE*2 hyppigheden varierer fra 0 hos

sin tid) til en ret høj værdi hos kinesere. For det tredje er APOE*4 hyppigheden meget høj hos australiere og i befolkningen på Ny Guinea, hvor også hyppigheden af APOE*2 er høj. Endeligt er hyppigheden af APOE*4 meget høj hos afrikanere (fraset arabere ved nordkysten) og især blandt folk som fx Khoi San og Pygmæer. Denne observation er i øvrigt et af argumenterne for, at APOE*4 må være det oprindelige allel.



Figur 2. Hyppighederne af APOE*2, APOE*3 og APOE*4 forskellige steder i verden. (aggregerede data fra mange individuelle studier).

Evenki hyrder i Sibirien (som er efterkommere af de mennesker der befolkede Amerika og Arktis i

Nye epidemiologiske aspekter?

Den mulige sammenhæng mellem APOE polymorfien og vitamin D metabolismen er interessant, især fordi der også er holdepunkter for en vis (men kompleks) betydning af APOE genotype for udviklingen af osteoporose. De mulige sammenhænge mellem APOE genotype og modstanddygtighed overfor visse infektionssygdomme er bestemt også værd at undersøge nærmere. Flere nyere studier peger på at APOE*4 har en negativ betydning for prognosen ved multipel sklerose og Parkinsons sygdom, og baggrunden for denne sammenhæng bør undersøge nærmere. Endelig er der enkelte studier som peger på, at APOE genotype kan spille en rolle som markør for cancerisiko.

Mötekalender

Ansvarende: Ilkka Penttilä, Kuopio, Finland, tel: +358,40,5825564, fax: +358,17,2884488,
E-mail: ilkka.penttila@pp.inet.fi

Danmark

8.11.2002

Møde nr. 372 i Dansk Selskab for Klinisk Biokemi:
Emne: Lipider og cardiovascular sygdom i relation til klinisk biokemisk diagnostik – state of the art,
Frederiksberg Hospital, Auditoriet
Inromation: soren1@biobase.dk

Finland

12.11. - 14.11. 2002

Kemia-kemi 2002, Provtagning och preanalytik.
Helsingfors Mässcentrum, Helsingfors
Information: skks@kemia.pp.fi, <http://www.kemian-seura.fi>

27.11. - 28.11. 2002

Höstmötet av Föreningen för Klinisk Kemi i Finland,
Tallinn, Estonia
Information: Jaana Toivanen, fax: +358,16,243657,
E-mail: jaana.toivanen@lpshp.fi

Sverige

8.11. - 8.11. 2002

Equalis användarmöte: Expertgruppskollegium
Information: E-mail: Lena.Kallin@equalis.se

27.11. - 29.11. 2002

Läkarellskapets Riksstämman, Svenska Mässan,
Göteborg.
Information: Bodil Olander, fax: +46 8 753 0283

pO_2 cNa^+ $ctBil$ $ctHb$

FHbF

If life depends on measurements

 $cGlu$ $clac$ 

Our line of blood gas analyzers is the cornerstone of our critical care testing solutions. All analyzers measure blood gases and pH value. Models vary according to the amount of extra parameters and configuration available. Blood volume, degree of automation, portability, and also the maintenance required also differ from model to model.

RADIOMETER
COPENHAGEN



RED SYSTEM™
IN DIALOGUE WITH RADIOMETER



Denmark
Radiometer Denmark A/S
Valbøjs Allé 176
Tel: + 45 38 27 28 29
www.radiometer.com

Norway
Bergman Diagnostika AS
P.O. Box 403, N-2001 Lillestrøm
Tel: + 47 63 83 57 50
www.bergmandiag.no

Sweden
TRIOLAB AB
Box 2109, SE-431 02 Mölndal
Tel: + 46 31 81 72 00
www.triolab.se

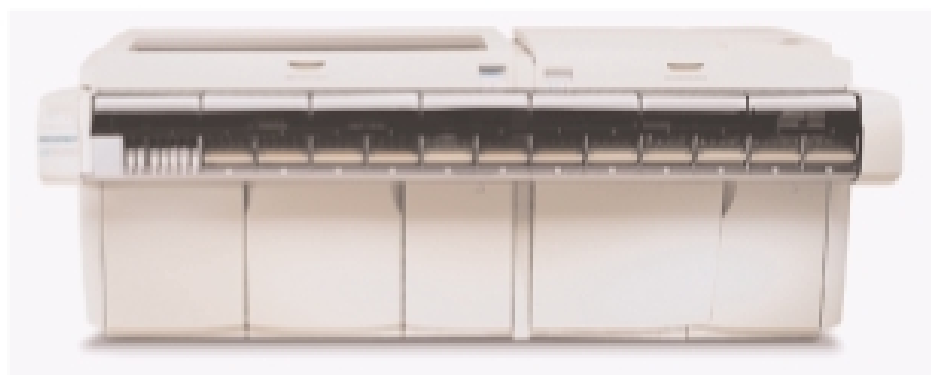
Finland
Triolab Oy
P.O. Box 78, FIN-02631 Espoo
Tel: + 358 9 72581160
www.triolab.fi

ARCHITECT™

Intelligent integration by design

ARCHITECT® *ci8200*

one Tube, one Operator, one Workstation



True integration

Clinical chemistry and immunoassay testing
All on one reliable platform

ARCHITECT® *ci8200*

The power to be at one with your lab.

Redaksjonskomiteen for Klinisk Kjemi i Norden:

Hovedredaktør: Tor-Arne Hagve

Danmark Overlæge Palle Wang
Afdeling KKA
Odense universitetshospital
DK 5000-Odense C
Telefon: +45 65411683
Telefaks: +45 65411911
E-post: palle.wang@ouh.fyns-amt.dk

Finland Professor Ilkka Penttilä
Avdelningen för klinisk-kemi
Kuopio universitetscentralsjukhus
SF-702 10 Kuopio
Telefon: 358 405825564
Telefaks: 358 172884488
E-post: ilkka.penttila@pp.inet.fi

Norge Overlege Tor-Arne Hagve
Klinisk-kjemisk avdeling
Rikshospitalet
N-0027 Oslo
Telefon: +47 23071071
Telefaks: +47 23071080
E-post: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no

Sverige Anders Larsson
Avdelningen för klinisk kemi
Akademiska sjukhuset
S-751 85 Uppsala
Telefon: +4618663000
Telefaks: +4618552562
E-post: anders.larsson@clm.uas.lul.se

Island Avdelingsläkare Ingunn Thorsteinsdottir
Department of Clinical Biochemistry
Landspítali – University Hospital
Hringbraut
IS-101 Reykjavik
Telefon: 354 560 1837
Telefax: 354 560 1810
E-post: ingunnth@rsp.is

NFKK Per Simonsson
Klinisk kemi
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö
Tlf 46-40-331459
E-post: per.simonsson@klkemi.mas.lu.se

Nordisk Forening for Klinisk Kjemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i ulike arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Kjemi i Norden, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styret består av Per Simonsson (leder), samt fra Danmark: Jørgen Hjelm Poulsen (Aarhus) og Palle Wang (Odense); fra Finland: Marjaana Ellfolk (Helsingfors) og Päivi Laitinen (Uleåborg); fra Island: Leifur Franzon (Reykjavik) og Ísleifur Ólafsson (Reykjavik); fra Norge: Kristian Bjerve (Trondheim) og Bjørn Bolann (Bergen); fra Sverige: Per Simonsson (Malmø) og Lennart Nordström (Karlstad)

Til manuskriptforfattere

Bidrag til Klinisk Kjemi i Norden sendes i to eksemplarer samt en elektronisk versjon (E-mail eller på diskett) til den nasjonale redaktøren som er angitt på andre omslagside av heftet. Formen på manuskriptet skal være som beskrevet i Van couver-avtalen (<http://www.etikkom.no/NEM/REK/vancouv.htm>). Meddelelser og korte innlegg skrives fortløpende, mens lengre artikler med fordel bør inndeles i avsnitt med en kort overskrift. Tabeller skrives på eget ark sammen med en tekst som gjør tabellen selvforklarende.

Figurer skal være av teknisk god kvalitet med tekst og symboler store nok til at figuren tåler forminskning. Til hver figur skal det finnes en forklarende tekst. Tabeller og figurer kan også med fordel sendes i elektronisk form.

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskript-teksten og skrives som i følgende eksempel (Vancouver-stil):

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

Det faglige innhold i de innsendte manuskripter vil ikke bli vurdert med referee-system. Redaksjonskomiteen vurderer imidlertid alle manuskripter innholdsmessig og redaksjonelt og foreslår eventuelle endringer.

DPC
www.dpcweb.com



*Add allergy
to your
immunoassay testing.*



A company on the move

DPC

Sweden

DPC Scandinavia AB
Körregatan 8
SE-431 53 Malmö
Sweden
Tel: +46 31 86 64 00
Fax: +46 31 87 18 44
E-mail: info@dpc.se

Estonia/Lithuania

DPC Baltic OÜ
Põhja tee 25B
10127 Tallinn
Estonia
Tel: +372 637 93 44
Fax: +372 637 93 45
E-mail: info@dpc.eu

Latvia

DPC Baltic SIA
Brīvības iela 226/2
LV-1039 Rīga
Latvia
Tel: +371 78 01 187
Fax: +371 75 41 477
E-mail: info@dpc.lv

Finland

DPC Finland OY
Indokata 1-5 D 233
00930 Helsinki
Finland
Tel: +358 9 3434 960
Fax: +358 9 3434 9696
E-mail: info@dpcosha.fi

Norway

DPC Norway as
Postboks 562, Brokryggen
2002 Drammen
Norway
Tel: +47 32 24 32 24
Fax: +47 32 84 87 10
E-mail: general@dpc.no

Denmark

Greenland / Ireland
DPC Scandinavia
Sandvedsvej 1
DK-4600 Søge, Denmark
Tel: +45 70 200 145
Fax: +45 70 200 146
E-mail: info@dpcweb.dk