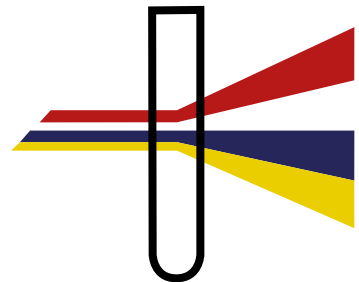


Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 4, vol. 21, 2009

| | |
|--|----|
| Ledare | 4 |
| <i>Tor-Arne Hagve och Kristin M. Aakre</i> | |
| Nytt från NFKK. | 7 |
| <i>Jarkko Ihalainen</i> | |
| Antimüllersk hormon. | 8 |
| <i>Trine Holm Johannsen, Lennart Friis-Hansen og Jens F. Rehfeld</i> | |
| Astrup-prisen videreføres | 14 |
| Astruppriset | 15 |
| Nytt om Labmed 2010 i Oslo | 16 |
| Om prostasomer och deras relation till prostatacancer | 18 |
| <i>Göran Ronquist</i> | |
| Hönsantikroppar som behandling vid cystisk fibros. | 22 |
| <i>Charlotte Woschnagg</i> | |
| Kvalitetsovervakning og kontrollkort | 28 |
| <i>Johan Bjerner og Elvar Theodorsson</i> | |
| EUROMEDLAB 2009: Med hjärtat i fokus. | 36 |
| <i>Per Simonsson och Ingunn Þorsteinsdóttir</i> | |
| Den norske laboratoriegeneralen | 38 |
| <i>Tor-Arne Hagve</i> | |
| IFCC News. | 40 |
| <i>Päivi Laitinen</i> | |
| Den vandrande vetenskapsmannen: Matrosen och stjärnan | 44 |
| <i>Per Simonsson</i> | |

Forside: Rådhuset i Oslo dit Nordens kliniska kemister är inbjudna till mottagning i samband med nordiska kongressen 2010. Foto: VisitOSLO/Nancy Bundt.

Small enough to
fit on your desk.

Large enough to
transform your lab.



Introducing the UniCel® DxH 800 Coulter® Cellular Analysis System.

The UniCel DxH 800 is designed to be your next step toward greater productivity. Unparalleled, high-quality results are assured by a host of new and proprietary technologies including High Definition Cellular Analysis and Flow Cytometric Digital Morphology. However, this is only the beginning.



Innovative efficiency tools enable the UniCel DxH 800 to provide one of the leanest platforms in the

Magnetic transport system delivers auto repeat and "load 'n' go" capability.

industry. In only a small desktop footprint, the DxH 800 produces 10 times more data on each cell than traditional hematology systems.

And while it may be small in size, the UniCel DxH 800 offers revolutionary scalability* to meet precisely your laboratory's present and future needs.

To learn how the UniCel DxH 800 can transform your laboratory for a new era of cellular analysis, contact your Beckman Coulter representative or visit us at beckmancoulter.com/DxH.

Chemistry Immunodiagnosics Centrifugation Molecular Diagnostics Hematology
Disease Management Hemostasis Information Systems Lab Automation Flow Cytometry Primary Care



Den siste av de første...

Tor-Arne Hagve

Laboratoriemedisinsk senter, Akershus universitetssykehus, Oslo

tor.arne.hagve@ahus.no

”Behövs verkligen ytterligare en tidsskrift?” var den aller første setningen som ble trykket i Klinisk biokjemi i Norden. De siste 20 årene har vist at det er et behov for en møteplass og at det medisinsk biokjemiske miljøet ville vært betydelig fattigere uten KBN. Da redaksjonen for første gang var samlet i Uppsala i mars 1989 var det med stor usikkerhet og kanskje tvil om at det var mulig å etablere et levedyktig tidsskrift. Det var tidligere gjort flere forsøk uten å lykkes. Når KBN har hatt en sentral rolle i vårt fagmiljø såpass lenge skyldes det i all hovedsak den første hovedredaktøren, Kristoffer Hellsings ustoppelige optimisme, entusiasme og kreativitet. Han klarte å skape den nødvendige positive atmosfære i fagmiljøet og ikke minst i redaksjonen, hvilket har vært særdeles viktig for det redaksjonelle arbeidet i alle år.

Redaktørmøtene har vært kjernen i det reaksjonelle samarbeidet. Det er ikke langt fra sannheten å si at det aller meste som er trykket i KBN er resultat av de mange kreative innspill på redaktørmøtene.

Da jeg selv overtok som hovedredaktør var strategien å fortsette i Kristoffers spor og ikke minst konsolidere økonomien.

Palle Wang som hovedredaktør gjorde på sin lune og stillferdige måte store forbedringer i lay-out, form og stil, og tok initiativ til å få frem små betraktninger om faglivets mangfoldigheter og morsomheter. Han innførte også obligatorisk lesing av vinkart på redaktørmøtene.

Per Simonsen viser gode takter med en åpenbar strategi om å gjøre tidsskriftet mer litterært.

Som den siste av de første er det vemodig å forlate redaksjonen etter 20 år. Men det er en tid for alt og det er viktig å lage plass for nye kolleger. Jeg blir å savne de gode diskusjonene, de ville ideene og samarbeidet, samholdet og vennskapet i redaksjonen. Det er betryggende å være overbevist om at min etterfølger vil passe godt inn og være en ressurs i redaksjonen, og jeg ønsker henne og de andre redaktørene lykke til.

(Leder fortsætter side 6)



Do you trust your team
to keep you on top?



Laboratory automation delivered by people with their feet on the ground - so you can make it to the top.

Experts in lab optimization – with over 500 automation installations worldwide, our dedicated consulting team provides fully customized solutions to meet your lab's needs, whatever its size. Contact Siemens today and enjoy the view from the top. www.siemens.com/diagnostics-automation

Answers for life.

SIEMENS

(Leder fortsat fra side 4)

...og den neste av de nye

Kristin M. Aakre

Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland Universitetssykehus, Bergen
kristin.moberg.aakre@helse-bergen.no

Det er ikke uten en viss skrekkblandet fryd at man setter seg i redaktørstolen i KBN. Det følger naturlig et visst forventningspress med å overta en slik oppgave, og spesielt etter en mann som Tor-Arne Hagve. Som ved alle nye utfordringer vet man ikke om det lykkes før det er forsøkt. Og jeg vil gjerne forsøke.

Som en start skal jeg presentere meg selv. Jeg hadde egentlig tenkt å bli indremedisiner. Det kan være, vil noen kanskje hevde, et dårlig utgangspunkt for å bli redaktør i KBN. Jeg er ikke enig. Jeg tror en mangeartet bakgrunn er ganske typisk for oss som jobber i medisinsk biokjemi, og absolutt en stor styrke for faget. Det gikk slik til; For fem år siden mer eller mindre tvangsflyttet min mann meg fra

en utdanningsstilling innen indremedisin på et lite lokalsykehus på Vestlandet i Norge til Bergen by. Det var tilfeldighetene som førte til at faget deretter ble medisinsk biokjemi og ikke mikrobiologi, immunologi, patologi, farmakologi eller fortsatt indremedisin. Jeg hadde tenkt på å forsøke noe nytt, og det var ved Laboratorium for klinisk biokjemi jeg først fikk tilbud om jobb. Så enkelt var det, og jeg tror ikke jeg er alene om den prosedyren for å bli rekruttert inn i faget. Jeg visste lite om hva medisinsk biokjemi innebar, men tenkte det kunne være spennende å finne ut.

Siden den gang har jeg forsøkt å utvikle det jeg vil kalle den "biokjemiske sjel". Hva er det? Og hvordan



ervertes den? Jeg synes det er verd å si noe om det. I Norge har det de siste år utviklet seg et ungt fagmiljø parallelt med de erfarne "traverne". Medisinsk biokjemi skiller seg fra for eksempel indremedisin eller kirurgi ved at det ikke er intuitivt hva jobben skal bestå i. Der ligger ingen pasienter og venter på legevisitten, og her finnes ingen blindtarmen som skal fjernes. Man kan engasjere seg i alt fra kjernereseptorer til tolkning av kreatininresultater i allmennpraksis. Man kan drive utelukkende rutine laboratoriearbeid, og /eller man kan lære seg administrasjon og ledelse. De fleste som er nye i medisinsk biokjemi famler en del og lurer på hva de egentlig skal drive på med. For hvor finnes vår sjel?

Den uendelig frihet som finnes innenfor faget er et stort privilegium, og samtidig et stort ansvar. Her trengs dyktig avdelingsledelse og veiledere. Det å raskt gi faglige rutineoppgaver med konstruktiv og hyppig veiledning, skaper trygghet og gjør det begripelig hva medisinsk biokjemi dreier seg om. Utdanningskandidatene må også raskt bli inkludert i gode og realistiske forskningsprosjekter. Dette er uvurderlig for den enkeltes faglige utvikling og selvtilitt. Slik kan man beholde gode medarbeidere, kun ved å stadige gi nye utfordringer. For mange er jobben kun stimulerende så lenge man lærer noe nytt.

Innenfor faget finnes noen gode, og etter mitt syn helt spesielle, tradisjoner når det gjelder å gi faglig veiledning utenom det som kreves for spesialistutdannelsen. SJCLIs skrivekurs arrangeres snart for andre gang på Finse. Her kan man komme, grøn som en agurk, og bli veiledet av erfarne redaktører fra et viktig laboratortidsskrift. Styremedlemmer fra IFCC og EFCC arrangerer jevnlig kurs i evidensbasert laboratoriemedisin, KBN har sitt Helene kurs og mentorer innen laboratoriemedisinsk statistikk inviterer også til årlige til kurs. Dette arbeidet drives av ildsjeler. Vi som er nye må forstå verdien av det, det må taes vare på, og videreføres.

Det er få andre spesialiteter der det er så kort avstand mellom fotfolket og toppene tror jeg. Det er en stor fordel for de uerfarne. For den som er ny i faget ligger hovedansvaret i å engasjere seg, se utfordringene og gripe dem selv om det kanskje kan virke overveldende ved første gangs gjennomtenkning. Det er dette jeg forsøker å omsette i handling når jeg nå, med ikke liten frykt, går inn i oppgaven som redaktør i KBN. Så får framtiden vise om den sjelelige transformasjon har vært vellykket.

Nytt från NFKK

Jarkko Ihalainen



Ansökningsperiod för medel från NORDFOND, som annonserades i somras (KBN 3/2009), löper ut den 1 november 2009. Hittills har vi inte fått många ansökan för stöd till sammannordiskt aktivitet. Jag vill uppmuntra nordiska kolleger till samarbete och NFKK är glad om vi kan stöda dessa processer.

Vi har inte haft styrelsemöte inom NFKK sedan senaste KBN men aktivitetet har fortsatt på flera håll. Annonsen för Astruppris kommer ut i det här bladet och nationella föreningar har kontaktats.

Kursen för vetenskaplig publikation som SJCLI organiserar tillsammans med NFKK i början av 2010 närmar sig. Nytt datum är 26-29 januari. För mer information kontakta Tor-Arne Hagve, tor.arne.hagve@ahus.no

I början av juni möts vi i Oslo vid Nordisk Kongress. Det lönar sig att följa www.labmed2010.no för att lämna in abstracts och registrera sig i tid.

Many activities are taking place in national associations and I recommend you to visit the websites of your neighbour associations to keep up to date. The links you can find either at the website of KBN or NFKK.

Antimüllersk hormon

Trine Holm Johannsen, Lennart Friis-Hansen og Jens F. Rehfeld

Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, Københavns Universitet, København

trine.holm.johannsen@rh.regionh.dk



Trine Holm Johannsen og
Lennart Friis-Hansen

Jens F. Rehfeld

Resumé

Antimüllersk hormon (AMH) er afgørende for føtal kønsdifferentiering, men er nu også ved at vinde indpas som markør i fertilitetsbiologien. I denne artikel beskriver vi baggrunden for og udfordringerne ved at indføre AMH-plasmanmålinger i den klinisk-biokemiske rutinefunktion samt den kliniske anvendelighed af analysen.

Baggrund

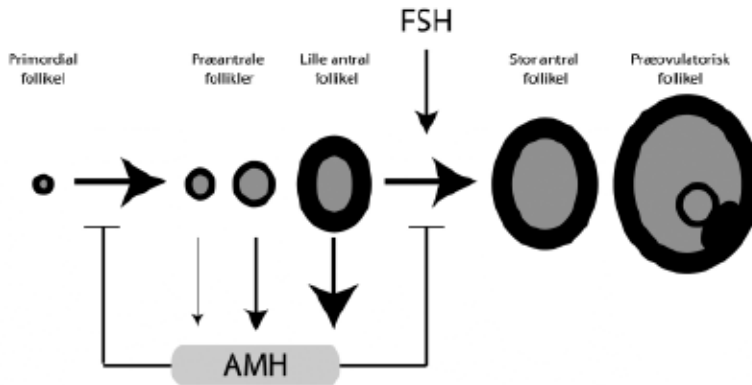
Antimüllersk hormon (AMH), tidligere benævnt Müllersk Inhiberende Substans (MIS), er navngivet efter dets funktion i føtal kønsdifferentiering, idet det medfører regression af de embryonale Müllerske gange, dvs. forstadiet til tubae uterinae, uterus og øverste del af vagina. AMH tilhører transformering growth factor- β (TGF- β)-superfamilien, som er involveret i vækst og differentiering. Familien omfatter også TGF- β , aktivin og inhibin (1).

AMH er udtrykt i ovariets granulosaaceller fra 36. gestationsuge (2), og dets fravær hos det hunlige foster er afgørende for, at de Müllerske strukturer kan differentiere til feminine genitalia interna. Musestudier har vist, at AMH hæmmer både rekrutteringen fra den hvilende primordialfollikel til den voksende follikel (3) og følsomheden for follikelstimulerende hormon (FSH) i den antrale follikel (4), Figur 1.

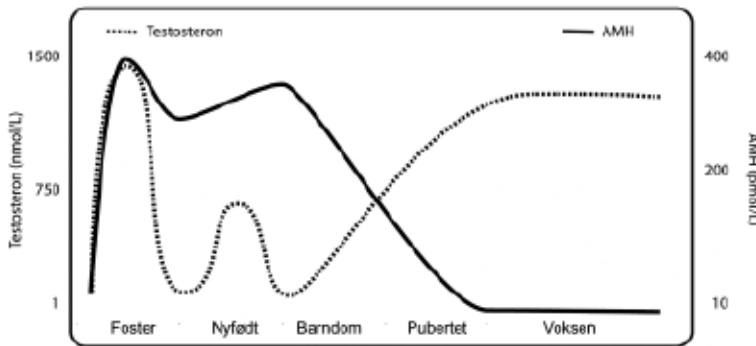
Ekspressionen af AMH er størst i granulosaaceller fra præantrale og små antrale follikler (≤ 4 mm), og den forsvinder gradvist i større antrale follikler (4-8 mm) (5). Hvorledes den ovarielle AMH-produktion reguleres er ukendt. Plasmaniveauet af AMH er hos piger rapporteret umåleligt til lavt i den første levemåned (6-8) med en beskedne stigning gennem barndommen frem til puberteten (8), hvorefter AMH-koncentrationen falder frem til umålelige værdier i menopause (9;10)

AMH-transkriptionen er i de testikulære Sertoliceller påvist ved *in situ* hybridisering fra cirka 8. gestationsuge, hvilket medfører irreversibel regression af de Müllerske strukturer (11). Sammenlignet med piger er plasmaniveauet af AMH højt hos drenge i føtallivet og i det første leveår, hvorefter niveauet falder frem til puberteten (6-8), Figur 2. Flere faktorer, herunder steroidogenic factor-1, testosteron, FSH og *entry* til meiosen, er nævnt som mulige regulatorer af den testikulære AMH-sekretion (12), men den biologiske betydning af AMH hos den voksne mand er endnu kun sparsomt belyst.

AMH signalerer, ligesom de øvrige medlemmer af TGF- β -superfamilien, via to transmembrane serin/treonin-receptorer, benævnt type I og type II. Type II-receptorer binder liganden, men kræver tilstedeværelsen af en type I-receptor for signaltransduktion. AMH-receptoren (AMHR2, tidligere også kaldet AMHR) er en type II-receptor, som primært binder sig til type I-receptoren activin receptor-like kinase 3 (ALK3). Mens AMH kun binder sig til AMHR2, så kan ALK3 også binde sig til andre type II-receptorer. Mutationer i generne for henholdsvis AMH eller AMHR2 kan medføre den sjældne autosomt recessive tilstand *Persistent Müllerian Duct Syndrome* (PMDS) (OMIM #261550) kendetegnet ved bevaring af de Müllerske strukturer hos et ellers normalt viriliseret XY-individ (13).



Figur 1. Schematisk fremstilling af AMH's roller under follikeludviklingen. AMH udtrykkes i præantrale og små antrale follikler (pilene angiver det relative bidrag til plasmakonzentrationen). AMH hæmmer dels rekrutteringen fra hvilende primordialfollikler til præantrale follikler, dels de antrale folliklers følsomhed for FSH. Figur modificeret fra Broekmans et al (28).



Figur 2. Skematisk fremstilling af svingninger i koncentrationerne af AMH og testosteron gennem drenges/mænds liv. Figur modificeret fra Teixeira et al (29).

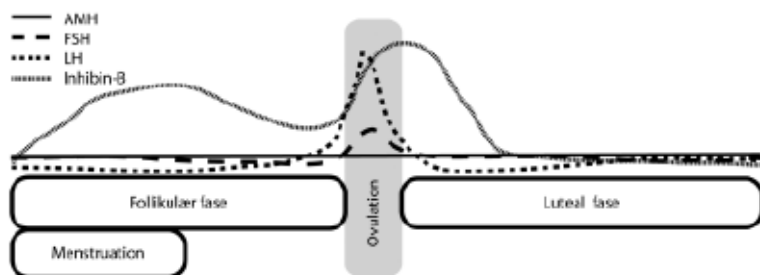
Molekylærbiologi og biokemi

AMH-genet findes på kromosom 19 p13.3 (14), er 2.8 kb langt og består af 5 exons. AMH syntetiseres som et 560 aminosyrer langt preproprotein. Efter fraspaltning af signalpeptidet dannes det 535 aminosyre lange proAMH, som før sekretion glykosyleres og spaltes. Den C-terminale del på 109 aminosyrer fraspaltes ved et monobasisk spaltningsted, hvorved det 12.5 kDa C-terminale biologisk aktive fragment frigøres fra den 57 kDa N-terminale del. Både det C- og N-terminale fragment cirkulerer som homodimerer bestående af henholdsvis to 12.5 kDa-subunits og to 57 kDa-subunits, og de to dele forbliver non-kovalent forbundne (15). Den C-terminale del af AMH udviser stor homologi med de øvrige medlemmer af TGF- β -superfamilien, men i modsætning til dem er den N-terminale del af AMH-molekylet nødvendig for potensering af det C-terminale fragment til fuld bioaktivitet (16).

Assays

Der er i øjeblikket to kommercielt tilgængelige AMH Enzym-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)-assays: Immunotech EIA AMH/MIS (A16507, Marseille, Frankrig) og Diagnostics Systems Laboratories MIS/AMH ELISA (DSL-10-14400, Webster, Texas, USA). Begge assays er nu en del af Beckman Coulter Company. Begge er indtil videre Research Use Only-assays; dog er Immunotech ISO-certificeret (ISO 9001/13485). Korrelationen imellem de to assays er god ($r \approx 0.61-0.88$) (17-19), men således at de absolutte koncentrationer er lavere, når de analyseres med DSL-assayet. Det tyder på en forskel i kalibreringen, hvilket kan skyldes forskelle i kalibratorpræparationer af rekombinant AMH (20). Det er uvist, hvilket assay, som måler mest korrekt, da der ikke findes en international kalibrator. Endvidere kan hverken nativt eller rekombinant AMH købes, hvorfor det

(Fortsætter side 10)



Figur 3. Skematisk fremstilling af svingninger i koncentrationerne af AMH, FSH, LH og inhibin-B gennem kvindens cyklus. Koncentrationerne af FSH, LH og inhibin-B udviser et cyklisk mønster, hvorimod koncentrationen af AMH næsten er konstant gennem kvindens cyklus. AMH kan derfor anvendes som markør uden viden om, hvornår i cyklus en prøve er taget.

(Fortsat fra side 9)

på nuværende tidspunkt ikke er muligt for os at fremstille kalibratorer. Vi er derfor i gang med at måle AMH-koncentrationen i internationale referencpræparationer for på den måde at identificere et materiale, som kan anvendes som midlertidig standard, indtil rekombinante referencpræparationer foreligger.

Den næste udfordring er, at der ikke eksisterer kommercielt kontrolmateriale produceret med henblik på at kunne anvendes som interne kontroller. Ved gennemmåling af de interne kontrolmaterialer, som vi allerede anvender i vores rutinefunktion, har vi dog fundet, at to kontroller, Seronorm TM Immunoassay Liq L-1 og Seronorm TM Immunoassay Liq L-2 (Sero AS, Billingstad, Norge), kan anvendes som henholdsvis høj (35 pmol/L) og lav kontrol (6 pmol/L).

Dernæst mangler et eksternt kvalitetskontrolprogram. Vi har derfor indledt et samarbejde med United Kingdom National External Quality Assessment Service (UK NEQAS) om at etablere et eksternt kvalitetskontrolprogram baseret på det eksisterende kvalitetskontrolprogram for luteiniserende hormon (LH) og FSH, idet disse indeholder AMH i klinisk relevante koncentrationer.

Sluttelig er der i øjeblikket ikke større referencmaterialer for plasmaniveauer af AMH, hvorfor vi endvidere er ved at etablere et normalmateriale på ca. 800 deltagere fra Norden med udgangspunkt i materialet fra *The Nordic Reference Interval Project Biobank (NOBIDA)*.

Både Immunotech- og DSL-assayet er sandwich-ELISA-assays. Den analytiske følsomhed er for Immunotech-kittet angivet til 0.7 pmol/L (1 ng/mL ≈ 7.14 pmol/L), med en intraassay- og interassay-præcision på henholdsvis 12.3% og 14.2%. For DSL-

kittet er den analytiske følsomhed 0.006 ng/mL med en intraassay- og interassay-variationen på 4.6% og 8.0%. Begge assays skulle være specifikke for AMH, men pga. den manglende adgang til rekombinant AMH, trunkerede varianter og homologe molekyler er det ikke velbeskrevet, hvilke molekyllære former der måles.

Klinisk anvendelighed

AMH-koncentrationen afspejler funktionen af Sertollicellerne og er således en markør for præpubertal testikeludvikling. Men AMH-måling kan også bidrage ved udredning af forstyrrelser i kønsdifferentieringen.

Hos kvinden er AMH en ny markør for den ovarielle reserve (21). Da AMH-koncentrationen korrelerer positivt med antal ovarielle antrale follikler og negativt med kvindens alder, bliver AMH dermed en af markørerne for kvindens ovariers biologiske alder (den "ovarielle alder") (9;10). Modsat FSH, LH og østradiol udviser plasmakoncentrationen af AMH kun små fluktuationer i menstruationscyklus (22), Figur 3. AMH er desuden en af de bedste enkeltmarkører for prædiktation af ovarierespons ved stimulationsbehandling med gonadotropin (23). Plasma-AMH kan bruges til identifikation af kvinder i risiko for overstimulationssyndrom, da disse har højere koncentrationer af AMH (24). Forhøjede AMH-koncentrationer er endvidere påvist ved polycystisk ovariesyndrom (PCOS), et syndrom kendetegnet ved mange små antrale follikler. AMH-koncentrationen kan formentlig bruges som markør for graden af PCOS, idet koncentrationen korrelerer til andre parametre for PCOS, såsom klinik, endokrinologi og ultralyd (25). Endelig er AMH en både følsom og

(Fortsætter side 11)

EXPERTline

... make your work flow

- Reliable & standardised laboratory workflow
- Short reaction times for requests from wards
- Cost reduction for processes
- Disease management concepts
- Innovative parameters
- Sophisticated technical validation and support



Sysmex Sverige
Marios Gata 13, 434 37 Kungsbacka
Phone 0300 56 72 02 · Fax 0300 56 72 03
info@sysmex.se · www.sysmex.se

Sysmex Norge
Hvamsvingen 24, 2013 Skjetten
Phone 63 84 01 60 · Fax 63 84 31 40
info@sysmex.no · www.sysmex.no

Sysmex Danmark
Møsvråvej 23 · 6051 Almind
Phone 70 20 45 01 · Fax 70 20 45 41
info@sysmex.de · www.sysmex.dk



(Fortsat fra side 10)

specifik markør for tilstedeværelsen af granulosa-cel-letumor (26). Måske kan AMH også blive en markør for den ovarielle kapacitet, som er tilbage efter kemo-terapibehandling af anden malign tilstand, eksempel- vis brystcancer (27).

Konklusion

AMH er en lovende ny markør i reproduktionsbiolo- gien. Men før analysen kan indføres som rutineana- lyse, skal der etableres en international standard, et eksternt kvalitetskontrolprogram og et kommercielt kontrolmateriale til intern kontrol. Yderligere vil det være nødvendigt, at der udvikles kits til analysero- botter, således at svartiden kan reduceres til få timer og højst få dage. Sluttelig mangler der endnu kliniske studier, der kan afdække, i hvilket omfang AMH- analysen kan indfri forventningerne til den. Der er således stadig mange udfordringer, før AMH bliver en rutineanalyse - men det er også udfordringen. Vi afventer nu, hvad fremtiden vil vise om AMH's anvendelsesmuligheder.

Taksigelser

Vi takker afdelingsbioanalytiker Lisbeth Andreassen og bioanalytiker Ayse Köse, for deres store, kyndige og utrættelige arbejde med opsætning af AMH- analysen.

Referencer

1. Massagué J. The transforming growth factor- beta family. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6: 597- 641.
2. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Græm N, Müller J, Cate RL, Skakkebak NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: asso- ciation with differentiation of Sertoli and gra- nulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3836-44.
3. Durlinger ALL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JTJ, Grootegoed JA, Them- men APN. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140: 5789-96.
4. Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction* 2002; 124: 601-9.
5. Weenen C, Laven JSE, von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kra- mer P, Fauser BCJM, Themmen APN. Anti- Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for ini- tial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 77-83.
6. Guibourdenche J, Lucidarme N, Chevenne D, Rigal O, Nicolas M, Luton D, Léger J, Porquet D, Noël M. Anti-Müllerian hormone levels in serum from human foetuses and children: pattern and clinical interest. *Mol Cell Endo- crinol* 2003; 211: 55-63.
7. Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, Bergadá C, Campo S, Rey RA. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Mül- lerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocri- nol Metab* 2006; 91: 4092-8.
8. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silver- man B, Crist GB, Best S, Hasegawa Y, Noto RA, Schoenfeld D, MacLaughlin DT. Mul- lerian inhibiting substance in humans: nor- mal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 571-6.
9. van Rooij IAJ, Broekmans FJM, Scheffer GJ, Looman CWN, Habbema JDE, de Jong FH, Fauser BJCM, Themmen APN, te Velde ER. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longi- tudinal study. *Fertil Steril* 2005; 83: 979-87.
10. de Vet A, Laven JSE, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77: 357-62.
11. Josso N, Lamarre I, Picard J-Y, Berta P, Davies N, Morichon N, Peschanski M, Jeny R. Anti- Müllerian hormone in early human develop- ment. *Early Hum Dev* 1993; 33: 91-9.
12. Rey R. Endocrine, paracrine and cellular

- regulation of postnatal anti-Müllerian hormone secretion by Sertoli cells. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 271-6.
13. di Clemente N, Belville C. Anti-Müllerian hormone receptor defect. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 599-610.
 14. Cohen-Haguenuer O, Picard JY, Mattéi MG, Serero S, Nguyen VC, de Tand MF, Guerrier D, Hors-Cayla MC, Josso N, Frézal J. Mapping of the gene for anti-müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet* 1987; 44: 2-6.
 15. Pepinsky RB, Sinclair LK, Chow EP, Mattaliano RJ, Manganaro TF, Donahoe PK, Cate RL. Proteolytic processing of Mullerian inhibiting substance produces a transforming growth factor- β -like fragment. *J Biol Chem* 1988; 263:18961-4.
 16. Wilson CA, di Clemente N, Ehrenfels C, Pepinsky RB, Josso N, Vigier B, Cate RL. Mullerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological activity, a novel finding within the transforming growth factor-beta superfamily. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 247-57.
 17. Streuli I, Fraise T, Chapron C, Bijaoui G, Bischof P, de Ziegler D. Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril* 2009; 91: 226-30.
 18. Fréour T, Mirallié S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barrière P, Masson D. Measurement of serum anti-Müllerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: Comparison and relevance in assisted reproduction technology (ART). *Clin Chim Acta* 2007; 375: 162-4.
 19. Bersinger NA, Wunder D, Birkhäuser MH, Guibourdenche J. Measurement of anti-mullerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA in assisted reproduction: differences between serum and follicular fluid. *Clin Chim Acta* 2007; 384: 174-5.
 20. Al-Qahtani A, Groome NP. Editorial: Anti-Müllerian hormone: Cinderella finds new admirers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3760-2.
 21. Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 234: 81-6.
 22. Hehenkamp WJK, Looman CWN, Themmen APN, de Jong FH, te Velde ER, Broekmans FJM. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4057-63.
 23. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mulle-rian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG* 2004; 111: 1248-53.
 24. Lee T-H, Liu C-H, Huang C-C, Wu Y-L, Shih Y-T, Ho H-N, Yang Y-S, Lee M-S. Serum anti-müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008; 23: 160-7.
 25. Laven JSE, Mulders AGMGJ, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 318-23.
 26. La Marca A, Volpe A. The Anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 265-73.
 27. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, Ginsburg E. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril* 2009 (in press).
 28. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JSE, Broer SL, Themmen APN, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 340-7.
 29. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev* 2001; 22: 657-74.

Astrup-prisen videreføres

Astrup-prisen blev etableret i 1979 af Radiometer A/S Danmark som en anerkendelse af professor Poul Astrups store indsats inden for syre-base området. Poul Astrup var den første professor i klinisk kemi (1964-79).

Astrup-prisen blev de første 2 gange uddelt som hæderspriser til Poul Astrup i 1979 og anden gang til professor Ole Siggaard-Andersen. Siden da er Astrup priskonkurrencen blevet en vigtig del af de nordiske kongresser i klinisk (Bio)kemi. Mange unge talenter i klinisk biokemi har gennem årene præsenteret egne

forskningsresultater ved konkurrencerne (se tabel). Radiometer ophørte med sponsering af priskonkurrencen i 2008.

Nu har Siemens sammen med NFKK besluttet at videreføre traditionen.

Call for abstracts er annonceret på næste side.

Tabel 1. Modtagere af første pris i Astrup-priskonkurrencen 1981-2008 (Ebba Nexø, publicerad i KBN 2008 nr 4)

| År | Navn | Land | Nuværende stilling |
|------|---------------------|---------|---|
| 1981 | Jørn Dyerberg | Danmark | Professor emeritus |
| 1983 | Bent Nyboe Andersen | Danmark | Specialechef, Med. Afd., Vejle Sygehus |
| 1984 | Anders Grubb | Sverige | Professor, överläkare, Klinisk kemi och farmakologi, Universitetssjukhuset i Lund |
| 1986 | Steen Stender | Danmark | Led. Overlæge, professor. Klinisk Biokemi, Gentofte Hospital |
| 1988 | Björn Dahlbäck | Sverige | Professor, överläkare, klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö |
| 1990 | Jens F. Rehfeld | Danmark | Laboratoriechef, professor, Klinisk Biokemi, Rigshospitalet |
| 1992 | Leena Peltonen | Finland | Professor, Wellcome Trust Sanger Center, Cambridge, England och Helsingfors univeristet |
| 1994 | Finn Cilius Nielsen | Denmark | Overlæge, professor, Klinisk Biokemi, Rigshospitalet |
| 1996 | Magnus Abrahamson | Sverige | Universitetslektor, prefekt, Klinisk kemi och farmakologi, Universitetssjukhuset i Lund |
| 1998 | Lars Bo Nielsen | Danmark | Overlæge, professor, Klinisk Biokemi, Rigshospitalet. |
| 2000 | Sven Björnsson | Sverige | Docent, överläkare, klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö |
| 2002 | Lars Bo Nielsen | Danmark | Overlæge, professor, Klinisk Biokemi, Rigshospitalet. |
| 2004 | Anna Blom | Sverige | Professor, klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö |
| 2006 | Asfaque Ahmed Memon | Danmark | Post.doc, Klinisk Biokemi, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus |
| 2008 | Jeppé Zachø | Danmark | Klinisk assistent, Klinisk Biokemi, Herlev Hospital |



The Astrup Prize competition

Call for abstracts

Siemens Healthcare Diagnostics, in cooperation with the Nordic Society for Clinical Chemistry, arranges a prize competition to reward contemporary Nordic research work related to the field of clinical chemistry. The competition takes place every second year in connection with the Nordic Congress in Clinical Chemistry.

Scientists (below the age of 40 years) who have not previously received the Astrup Prize and who are working in the Nordic countries are requested to submit an abstract of a recent scientific work with a maximum length of 1,000 words (incl. references) and not more than two illustrations. The work must be either unpublished or recently published (defined as published on Pub Med after July, 2009).

Abstracts including the name and affiliation of the author(s), which must be received by January 15, 2010 at the latest, should be addressed to:

Siemens Healthcare Diagnostics
Borupvang 3
DK-2750 Ballerup
Denmark
Att.: Lisbeth Wiggers-Ursin

In February 2010 a Nordic prize committee will select up to three of the submitted contributions, to be presented by the authors at the XXXII Nordic Congress in Clinical Chemistry, Oslo, June 1-4 2010. The speakers will be reimbursed for all expenses related to congress participation, travelling (within Scandinavia), and accommodation. The individual presentation should not exceed twenty minutes and will be followed by a free discussion.

These authors are invited to publish the presentations, either as a Regular paper or as part of a Review in The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. The manuscript must be submitted before October 31, 2010.

Based on the scientific value of the paper, and the quality of its oral presentation, the prize committee will award a first prize of DKK 60,000.00, a second prize of DKK 30,000.00 and a third prize of DKK 10,000.00.

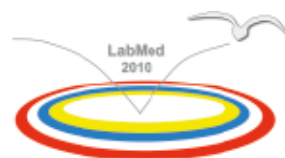
For questions regarding the Poul Astrup prize, please contact Linda Hilsted at the e-mail address: linda.hilsted@rh.regionh.dk

The Astrup Prize 2010

Answers for life.

SIEMENS

Labmed 2010 News Nr. 4



XXXII Nordic Congress in Medical Biochemistry

Facts of today - visions for tomorrow

Oslo, June 1-4 2009

General information

The planning of the scientific program, of the social activities, housing, invitation to sponsors and exhibitors are on the track according to our time schedule.

Find updated information on www.labmed2010.no

A taste of the scientific program

Symposium "Biomarkers in renal disease"

Professor Greg Miller: U-albumin: What sample to collect and what units to use.



Dr Greg Miller is professor of Pathology at the Virginia Commonwealth University, USA. He is chair of the Laboratory Working Group of the NKDEP (National Kidney Disease Education Program) and the Joint NKDEP-IFCC Working Group for Standardization of Albumin in Urine.

During the last years urine albumin testing has been recommended not only for diabetic patients but also to evaluate target organ damage for patients with hypertension and cardiovascular disease. Some of the newer clinical guidelines on renal disease advocate urine albumin to replace urine protein as the primary screening test for kidney damage. A number of urine albumin measurement issues are under investigation including: the molecular forms of albumin that are most important in kidney disease, the influence of various urine matrix components, and the heterogeneity in antibody reactivity. No international reference material nor reference measurement procedure

is available for urine albumin, although both are in development. The current practice is to trace calibration for urine albumin to CRM 470, which is a serum protein reference material, but dilution protocols are not standardized and there is variability of results between different methods.

There has been an ongoing debate on how to perform urine albumin testing and there is large diversity in actual practice. There is confusion about type of urine sample to collect (random, first or second morning, timed, overnight, 24-hour). The different sample types and test procedures have lead to use of different reporting units and a variety of reporting options (e.g. albumin concentration, albumin excretion, albumin-to-creatinine ratio). Finally there is a discussion on what cut-off value to apply, should specific cut-off values for gender, race, and age be implemented or is a single cut-off value sufficient. Studies evaluating biological variation of urine albumin show diverse results and there has been a large heterogeneity in study design. These issues make interpretation of urine albumin results difficult, and lack of consensus may influence follow-up and treatment of patients in an inappropriate way.

Professor Greg Miller will in his talk "U-albumin: What sample to collect and what units to use" during the symposia "Biomarkers in renal disease" highlight these issues and give the current status of the important work to standardize urine albumin measurements, reporting and interpretation of test results.



Foto: VisitOSLO/Matjaz Intihar och Terje Bakke Pedersen.

Rådhuset

Oslo City Hall

Oslo City Hall is the city's administrative body and the seat of the City Council. It is centrally located by the sea. The Nobel Peace Prize Ceremony also takes place here in December each year.

The City Hall was built 1931 – 1950. The paintings in the main hall are inspired by the period before and after the Second World War, as well as the development of new and modern ways of living. Every hour different pieces of music are played from the bell tower.

As a part of the opening ceremony a reception will be held in the Oslo City Hall.

Avhandling av Göran Ronquist: Om prostasomer och deras relation till prostatacancer

Göran Ronquist

Institutionen för medicinska vetenskaper, klinisk kemi, Akademiska sjukhuset,

Uppsala universitet, Uppsala

goran.ronquist@medsci.uu.se



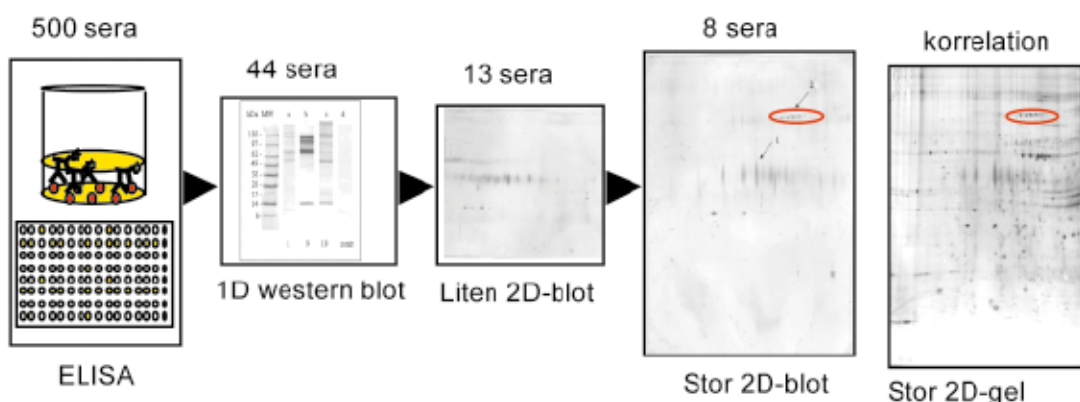
Prostata är en sekretorisk manlig könskörtel och prostatavätskan utgör volymsmässigt uppemot 30 % av seminalvätskan. Under sent 70-tal upptäcktes att prostatas epitelceller också utsöndrar membranomgärdade extracellulära vesikler och ytterligare undersökning av dessa vesikler gav vid handen att de agerar som stöd för spermerna i deras ambition att nå och fusera med ägget. Prostatasomer har tillskrivits egenskaper som befordrare av framåtriktad rörlighet för spermier, immunosuppression/komplementhämning, antioxiderande kapacitet, antibakteriella egenskaper och påverkansförmåga på akrosomreaktionen.

Misstankar om att prostasomer kan vara inblandade i utvecklingen av prostatacancer har länge funnits och målet med avhandlingen var att undersöka eventuella skillnader i prostasomsammansättningen mellan prostasomer från normala celler och sådana från prostatacancerceller för att därigenom hitta mera prostatacancerspecifika markörer.

Det är sedan flera år känt att PSA läcker ut i blodet från prostatacancerangripen vävnad och man kan på goda grunder spekulera i att också prostasomerna (40-500 nm i diameter) tar sig ut i blodet. De två första artiklarna i avhandlingen började därför med att undersöka prostasomkopplade autoantigen och deras möjligheter som markörer för prostatacancer.

Prostatacancerpatienter uppvisade i delarbete 1 autoantikroppar mot 25 prostasom-associerade proteiner, där 9 var isoformer, varav flera tillhörde stressprotein familjen.

Prostatacancerpatienter uppvisade i delarbete 1 autoantikroppar mot 25 prostasom-associerade proteiner, där 9 var isoformer, varav flera tillhörde stressprotein familjen.



Figur 1. I delarbete 1 undersökte vi 500 sera med förhöjda PSA-värden för anti-prostasomantikroppstitrar. Från dessa användes sedan 44 sera med förhöjda titrar mot prostasomer för 1D-western blottar. Blottar med tydliga och varierande band (13 st) valdes för små 2D-blottar. Slutligen valdes 8 sera med tydliga mönster i de små 2D-blottarna för att göra stora 2D-blottar. Immunogena infärgade proteiner korrelerades och stansades ut från en motsvarande stor 2D-gel. Utstansade proteiner identifierades med MALDI-TOF. Inringade proteiner i stora blotten och motsvarande i stora gelen identifierades som HSP 70.

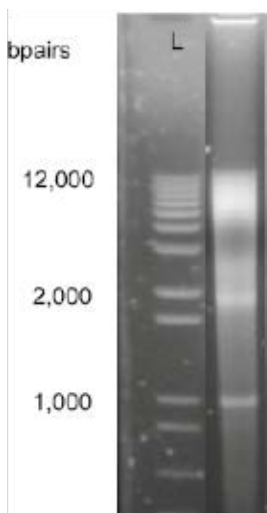
| Mass (Da) | Protein namn |
|-----------|---|
| 89819 | Transitional endoplasmic reticulum ATPase |
| 71082 | Heat shock cognate 71 kDa protein 8 |
| 70294 | Heat shock 70 kDa protein 1 |
| 33073 | F-actin capping protein alpha-1 subunit |
| 33536 | Chromosome 17 open reading frame 25 |
| 36997 | Clusterin |
| 36761 | Alcohol dehydrogenase [NADP+] |
| 32595 | Syntenin 1 |
| 26642 | Prostate specific antigen |
| 22783 | Heat-shock protein beta-1 |
| 24904 | Peroxiredoxin 6 |
| 20588 | Lactoylglutathione lyase |
| 45294 | Semenogelin I ? |
| 15805 | Superoxide dismutase [Cu-Zn] |
| 16572 | Prolactin-inducible protein [Precursor] |
| 19891 | DJ-1 protein |

Tabell 1. Identifierade prostatosom proteiner med antikroppssvar i sera från patienter med förhöjda PSA-värden.

Det är sedan tidigare känt att stressproteiner är uppreglerade i samband med cancer. Ett av de vanligast förekommande identifierade prostatosomautoantigenen var clusterin. Clusterin tillhör gruppen stressproteiner och har tillskrivits en rad egenskaper i normala fysiologiska processer och sjukdomstillstånd, bland annat i samband med prostatacancer. Clusterin har också tillskrivits både pro- och antiapoptotisk funktion genom olika splicing-former. Därför undersökte vi i delarbete 2 anticusterin autoantikroppstitrar hos prostatacancerpatienter och hur dessa korrelerade med etablerade måttstockar för prostatacancers framväxt. Vi såg att anticusterin titern ökade med ökad prostatastorlek och vi såg också ett inverterat samband mellan titrarna och metastasering till lymfkörtlar.

Dessutom fanns ett starkt samband mellan anticusterin titer och antiprostatosom titer och detta kan tolkas som att clusterin är ett viktigt antigen i prostatosomen. Clusterin-titern hos kontrollerna var också hög, vilket var förbryllande.

I delarbete 3 valde vi att närmare undersöka prostatosomers association till nukleinsyra. Tidigare undersökningar hade indikerat att DNA på något sätt kunde vara kopplat till prostatosomer och en första rening av seminalt prostatosomalt DNA visade fragmentstorlekar från ungefär 13 kilobaspar (kbp) och nedåt med urskiljbara band vid 2 och 1 kbp.



Figur 2. Seminalt prostatosomalt DNA separerat på 1% agarosgel. DNA-fragmenten visar på en storlek från c:a 13 kilobaspar och nedåt. Man kan också se två band, ett vid 2 kilobaspar och det andra vid 1 kilobaspar.

Motsvarande framrening av prostatosomalt DNA från PC3-cell prostatosomer uppvisade fragment av likartade storlekar men utan banden vid 2 och 1 kbp. Prostatosomer inkuberade med DNAs visade ingen fragmentering tydande på insides lokalisering av DNA i prostatosomer. För att närmare undersöka identiteten av det prostatosomala DNA:t klonades 13 fragment

(Fortsätter side 20)

| Kliniskt-patologiska variabler versus serum antikroppstitrar | n | rs-värde | p-nivå |
|--|-----|----------|--------|
| Transrectal ultraljudsvolym av transition zone | 214 | 0.17 | 0.015 |
| Transrectal ultraljudsvolym av totala prostatan | 304 | 0.13 | 0.021 |
| Lymfkörtel metastas (endast 11 patienter hade denna diagnos) | 161 | -0.16 | 0.047 |
| IgG anti-prostatosom antikroppar (IgG-APA) | 391 | 0.14 | 0.007 |

Tabell 2. Korrelationen mellan anticusterin antikroppstitrar och olika prostatacancervariabler visade signifikanta korrelationer i tre fall.

(Fortsat fra side 19)

från seminala prostatasomer och 16 fragment från PC3-cell prostatasomer. De klonade fragmenten hade ett blandat ursprung från olika kromosomer och 31 % av de seminala och 25 % av fragmenten från PC3-cell DNA identifierades som "featured genes" efter BLAST-sökning.

I det fjärde och sista delarbetet undersökte vi proteinuppsättningen i prostatasomer framrenade från skelettmastaser med prostatacancerursprung. En observation här var att proteiner med en möjlig inblandning i angiogenes uppträdde med ett högt mass-score (MALDI-TOF identifikation av utstansade 2D-gel separerade proteiner).

Sammanfattningsvis visar avhandlingen att pro-

stasomer är immunogena och kan ge upphov till autoantikroppar. De vanligaste förekommande autoantikropparna var riktade mot 25 prostatasomala proteiner, men inget av dessa var prostata-specifikt. Trettio proteiner kartlades i prostatasomer framrenade från skelettmastaser med prostatacancerursprung, men inget av dessa var prostatacancer-specifikt. Humant kromosomalt DNA identifierades i prostatasomer av både normalt och malignt ursprung. Detta DNA synes vara internaliserat i prostatasomerna. Vi går nu vidare med att undersöka om prostatasomalt DNA kan överföras till spermieceller och, i fallet med prostatasomer från maligna celler, om dessa prostatasomer är involverade i så kallad horisontell DNA-överföring mellan celler.

| Seminala prostatasomer | | |
|-------------------------|---|-------------|
| chromosome | features | BLAST score |
| chr 12 | C1q domain containing 1 isoform 1,2 | 1528 |
| chr 9 | ankyrin repeat domain 20 family, member A4 | 1266 |
| chr 6 | KH domain-containing, RNA-binding, signal transduction-associated 2 | 1074 |
| chr 21 | Down syndrome cell adhesion molecule | 1042 |
| PC-3 cell prostatasomer | | |
| chromosome | features | BLAST score |
| chr 14 | breast cancer metastasis-suppressor like-1 | 1384 |
| chr 14 | MAM domain containing 1 | 1365 |
| chr 11 | odd OZ/ten-m homolog 4 | 1339 |
| chr 13 | TSC22 domain family, member 1 isoform 1 | 1339 |

Tabell 3. Träffar för sekvenser identifierade som "featured genes" vid BLAST-sökningen.



Foto: Henrik Alfthan.



Troponin I
CKMB
Myoglobin
CRP
D-dimer
 β hCG
NT-proBNP
Troponin T*
hsCRP*
PT-INR*
APTT*

* in development

Result in just 18 minutes

The new AQT90 FLEX immunoassay POCT analyzer

- Cardiac, coagulation, infection and pregnancy markers from a single sample
- Superior analytical performance
- Measures on whole-blood or plasma - no sample preparation
- Automated mixing and measurement
- All tests done in parallel - up to 30 tests per hour
- No contact with blood or waste
- Full connectivity

Simpler, faster, better

RADIOMETER 

Denmark

Radiometer Danmark
Åkandevvej 21
DK-2700 Brønshøj
Tel: +45 38 27 28 29
Fax: +45 38 27 27 12
www.radiometer.dk

Norway

Bergman Diagnostika AS
P.O. Box 403
N-2001 Lillestrøm
Tel: +47 63 83 57 50
Fax: +47 63 83 57 40
www.bergmandiag.no

Sweden

TRIOLAB AB
Åbäcksgatan 6, Box 2109
SE-431 02 Mölndal
Tel: +46 31 81 72 00
Fax: +46 31 81 72 28
www.triolab.se

Finland

Triolab Oy
Lemminkäisenkatu 20
FI-20520 TURKU
Puh.: +358 201 226 600
Fax: +358 201 226 601
www.triolab.fi

Avhandling av Elin Nilsson: Hönsantikroppar som behandling vid cystisk fibros

Charlotte Woschnagg

Institutionen för medicinska vetenskaper,

Akademiska sjukhuset, Uppsala

charlotte.woschnagg@medsci.uu.se



Elin Nilsson

Patienter med cystisk fibros (CF) drabbas av återkommande bakterieinfektioner i lungorna. Dessa behandlas ofta med höga doser av antibiotika, med risk för antibiotikaresistens och allvarliga biverkningar som följd. En ny avhandling från Uppsala Universitet visar att hönsantikroppen IgY kan vara ett alternativ till en säkrare behandling av dessa patienter. IgY har dessutom potential att bli ett alternativ till antibiotika, även vid andra infektioner.

Ett av de största problemen för CF-patienter är att de drabbas av upprepade lunginfektioner, framförallt orsakade av bakterien *Pseudomonas aeruginosa*. De första *Pseudomonas*-infektionerna brukar kunna botas, men med tiden blir patienterna vanligen kroniskt infekterade. Detta leder till att lungorna skadas och lungfunktionen försämras, ibland så mycket att lungtransplantation blir nödvändig.

– *Pseudomonas* ger mest problem, framför allt hos äldre CF-patienter, i form av sjukdomar och dödlighet, säger Elin Nilsson, forskaren bakom avhandlingen.

I den här studien har CF-patienter som haft en eller flera *Pseudomonas*-infektioner fått hönsantikroppen IgY mot *Pseudomonas aeruginosa* i en vattenlösning som de har gurglat under två minuter varje kväll innan de skulle sova.

– Vi såg att IgY-behandlingen minskade antalet *Pseudomonas*-infektioner, med längre tid mellan dem.

Några av patienterna var till och med helt fria från infektionerna under studien.

Patienterna fick en utspädd antikroppslosning med en fadd eller svag äggs smak, vad tyckte de om den?

– De patienter som är kvar i studien, de tycker att det går bra och har vant sig vid smaken. Några patienter har hoppat av, för att de tyckte det var för jobbigt att gurgla varje kväll.

Men även om det låter besvärligt för oss, så väger vinsten upp, för med färre *Pseudomonas*-infektioner så mår patienterna mycket bättre och behovet av antibiotika blir dessutom mindre.

Behandling av sjukdomar med hönsantikroppar är inget nytt, utan redan de gamla grekerna under Hippokrates ledning behandlade magsjuka med råa ägg.

I det här arbetet immuniserades hönor med *Pseudomonas aeruginosa* och de specifika anti-*Pseudomonas* IgY som därför bildades renades sedan fram i hög koncentration från gulan (Se bild 1).

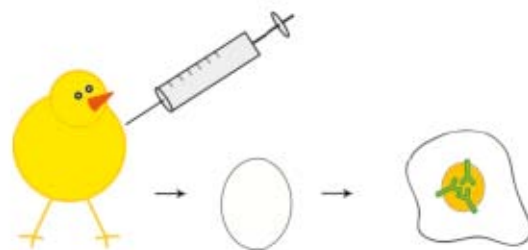


Bild 1: Hönor vaccineras med *Pseudomonas*-bakterier och därefter renas IgY-antikroppar mot *Pseudomonas* fram från äggulan. (Bild: Per Ångquist)

Betyder detta att alla borde äta ett rått ägg dagligen?

– Ja, det kan vara bra, eftersom hönan utsätts för många olika bakterier, så finns det ju IgY mot många olika bakterier naturligt i ägget. Dessutom så innehåller det också väldigt mycket mineraler, vitaminer och spårämnen.

Varje dos som patienterna fick motsvarade ungefär ett halvt ägg. Det är enklare, och därför också billigare, att rena fram antikroppar från ägg än från blod från exempelvis kanin. Inga biverkningar tycks det heller bli av behandlingen, då det kan jämföras med att äta rå ägggula. Alla utom äggallergiker skulle därför kunna behandlas på detta sätt. Kan antibiotika helt bytas ut mot IgY?

– Syftet med studien var att förhindra uppkomsten av nya Pseudomonasinfectioner hos CF-patienter. IgY har lokal effekt i munhåla och svalg, men om bakterien ändå har tagit sig ner i lungorna, så måste den då behandlas med antibiotika. IgY är alltså ett komplement till antibiotika, som är både billigare och utan biverkningar. Men det viktigaste är att bakterierna inte blir resistenta mot IgY.



Bild 2: Anti-Pseudomonas IgY binder till proteinet flagellin som bygger upp flagellen. (Bild: Per Ångquist)

Med proteomikmetodik har Elin Nilsson i sin avhandling också visat att IgY binder till proteinet flagellin som finns på bakterien. Flagellin bygger upp flagellen, den del av bakterien som man kan likna vid en svans och som den använder för att kunna röra sig. (Se bild 2)

– Vi vet inte den exakta effekten av att IgY binder till proteinet. Men teorin är att när den binder till flagellen, så hindrar det bakterien från att binda till värdcellen. Antingen direkt eller på grund av att bakterien inte kan röra sig.

Pseudomonas aeruginosa finns i princip överallt

(Fortsätter side 26)



Fisk på tork på Island. Foto: Henrik Alfthan.

Möt oss på ScanLab

25–27 november 2009

**Då missar du inte
lanseringen av**

cobas® 8000 modular analyser series
Intelligent LabPower

Vår senaste analysplattform, cobas® 8000 modular analyser series, har en unik design och flexibel konstruktion. Den levererar tillförlitliga resultat med snabba svarstider, hög kapacitet och intelligent arbetsflöde – utan att begränsa dess kvalitet eller säkerhet. Vi erbjuder dessutom hög effektivitet, innovativa och skräddarsydda lösningar samt en omfattande testmeny.





”
*Eftersom krävande jobb behöver
intelligenta och kraftfulla lösningar,
idag såväl som i framtiden.*

Intelligent LabPower

Med en passion för flexibilitet

Roche Diagnostics eftersträvar att erbjuda en fullständig laboratorielösning för såväl små som stora laboratorier. Vi levererar tester som garanterar viktig klinisk information inom ett brett medicinskt område, från infektions- och hjärtsjukdomar till hjärnskador och cancer.

(Fortsat fra side 23)

runtomkring oss. Den trivs bäst i fuktiga miljöer, som exempelvis badrum. Man brukar avråda CF-patienter från att vara i frukt- och grönsaksavdelningar i de affärer där det sprutas ut fukt över varorna för att hålla dem fräscha. Något som inte kan vara bra att andas in för någon annan heller.

– Hos en frisk person tar immunförsvaret hand om bakterien och hindrar den från att infektera. Det är då ingen fara alls.

Varför CF-patienterna oftare drabbas av infektioner än andra är fortfarande oklart, men det finns många olika tänkbara förklaringar.

– Bland annat är cellerna i immunförsvaret hos CF-patienter sämre på att fagocytera och ta hand om bakterien. Pseudomonasbakterien binder, genom att fastna i det seiga slemmet i lungorna, också lättare till epitelcellerna i de övre luftvägarna. Pseudomonas trivs bra i den miljö som finns i lungorna hos dessa patienter, med bland annat en låg syrenivå, vilket gör att bakterien utvecklas och går över till en mer svårbotad form med tiden.

I dag finns det runt 600 patienter med CF i Sverige. Trots att man numera vet att sjukdomen beror på en mutation i genen för en kloridkanal (CFTR) som finns på olika sorters celler, så finns det ännu ingen bot. Behandlingen består just nu bland annat av antibiotika, slemlösande medel, fysisk träning och kostråd. Förhoppningen är att IgY ska börja användas som behandling av patienter i sjukvården i framtiden.

– Innan det kan komma ut på marknaden så behövs det först en större studie för att bekräfta våra resultat. Men eftersom det finns för få patienter i Sverige för att göra detta, så måste andra länder också inkluderas. Vi söker just nu pengar för att kunna genomföra detta arbete.

Avhandlingen är nu klar, men det finns fortfarande frågor kvar att besvara om IgY.

– Jag ska fortsätta arbeta med Anti-Pseudomonas IgY, och försöka förstå mer exakt betydelse av att IgY binder till flagellen. Men jag ska också studera effekten av IgY vid olika stadier av bakterien och andra sorters bakterier, avslutar Elin Nilsson.

Huvudhandledare har Professor Anders Larsson på Institutionen för Medicinska Vetenskaper, klinisk kem, vid Uppsala Universitet varit.

Bihandledare har Professor emeritus Hans Kohlberg på Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa vid Uppsala Universitet varit.

Publikationer i avhandlingen:

I. Nilsson E, Larsson A. (2007) Stability of chicken antibodies freeze-dried in the presence of lactose, sucrose and trehalose. *J Poult Sci*, 44:58-62.

II. Nilsson E, Hanrieder J, Bergquist J, Larsson A. (2008) Proteomic characterization of IgY preparations purified with a water dilution method. *J Agric Food Chem*, 56:11638-42.

III. Nilsson E, Amini A, Wretling B, Larsson A. (2007) Pseudomonas aeruginosa infections are prevented in cystic fibrosis patients by avian antibodies binding Pseudomonas aeruginosa flagellin. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 856:75-80.

IV. Nilsson E, Larsson A, Olesen HV, Wejåker PE, Kollberg H. (2008) Good effect of IgY against Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*, 43:892-9.

Och om du vill läsa hela avhandlingen:

<http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-100191>



Blommor på Island. Foto: Henrik Alfthan.



Identical twins? Look beneath the surface.

There's always more to a picture than meets the eye. What may appear similar or even identical, isn't. Looking beneath the surface is what Ortho Clinical Diagnostics have been doing for nearly 70 years. Finding answers and providing the global healthcare community with the means to make better-informed decisions.

The **VITROS® 3600** Immunodiagnostic System combines three high-quality proprietary technologies into a single system that is self-monitoring, highly efficient, and best of all, easy to use. With minimal staff interventions and reduced error potential, you get quality results.

The **VITROS 5600®** Integrated System consolidates testing like never before with Sample Centered Processing, 5 proven VITROS® technologies, and over 100 assays onboard. So you get performance and quality that improve the lab—and results that touch lives.



Ortho Clinical Diagnostics
a *Johnson & Johnson* company

VITROS^{System} 3600 **VITROS^{System} 5600**
Immunodiagnostic Integrated

Kvalitetsovervåking og kontrollkort

Johan Bjerner og Elvar Theodorsson

Først medisinsk laboratorium, Oslo og IKE, Klinisk kjemi, Universitetet i Linköping

jbjerner@furst.no



Johan Bjerner

Denne artikkelen vil omhandle bruk av internkontroller, Cusum og pasientdata for fortløpende overvåking av analysekvalitet.

Internkontroller

Ved å analysere prøver med kjent konsentrasjon i tillegg til pasientprøvene kan vi overvåke analysekvaliteten. Matriks til kontrollprøvene (internkontroller) skal være mest mulig lik matriks i pasientprøvene, slik at vi ved å måle internkontroller:

1. får et estimat for måleusikkerheten for pasientprøver.
2. blir varslet når analyseinstrumentet er ute av kontroll.



Elvar Theodorsson

Vi kan lage internkontroller fra materiale fra pasienter eller friske givere. Alternativt kan internkontroller kjøpes. Det er viktig å tenke på:

1. Internkontroller skal skiftes så sjelden som mulig, men selv ved oppbevaring ved $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, vil kvaliteten på internkontroller endres med tiden. Lag så store mengder som mulig uten at kontrollmaterialet vil forringes grunnet holdbarheten.
2. Kontrollene bør oppbevares i passe bruksporsjoner slik at du unngår gjentatt frysing og tining.
3. Filtrering (gjennom 0,22 eller 0,45 μm filter) gjør ofte kontroller mer stabile.
4. Prøver fra syke individer kan inneholde høye konsentrasjoner av fargede stoffer (som bilirubin) som gir "bakgrunnsstøy" i målingen i form av økt signal (bias) eller økt måleusikkerhet. Kontroller med lav "bakgrunnsstøy" kan derfor gi misvisende resultater, spesielt i det lave måleområdet, og feilaktige deteksjonsgrenser.

5. Ikke bruk opp alt kontrollmateriale i rutinen. En liten porsjon av kontrollen kan med fordel spares slik at du i ettertid kan studere langtidsstabilitet.

Innkjøring av kontroller

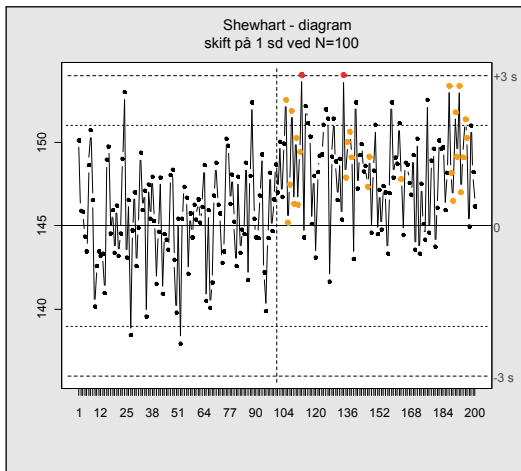
Før kontrollen blir tatt i rutinebruk, må en ha sikre estimater for gjennomsnitt og standard avvik (usikkerheten i målemetoden) for en kontrollprøve. Vi analyserer derfor kontroller gjentatte ganger. Tillagt verdi er gjennomsnittet av målingene. Standardavviket er noe vanskeligere. En bør helst ha minst ti gjentatte målinger, og helst tjue. Ved få målinger er usikkerheten i standardavviket stor, og en bør også bruke korreksjonsfaktor (se NIST). Med flere enn ti gjentatte målinger kan standard avvik beregnes på vanlig måte:

$$s \approx \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Kontrollkort og kontrollregler

I gamle dager ble kontrollresultatene ført inn manuelt på et kontrollkort, i dag lagres resultatene digitalt. Regler etableres for når prøving må avbrytes. Shewhart (Shewhart 1931) foreslo grenser på et fast antall standard avvik ovenfor eller nedenfor tillagt konsentrasjon. For eksempel kan en bruke en kontrollregel som tilsier at dersom kontrollresultatet ligger over tillagt konsentrasjon pluss tre standard avvik eller under tillagt konsentrasjon minus tre standard avvik så skal prøvingen avbrytes og feilfinning startes. En må da også vurdere hvorvidt prøver som har vært analysert like før feilen ble oppdaget må analyseres på nytt. Kontrollresultater gjengis ofte grafisk (Figur 1a og 1b) i et diagram som har flere benevninger: Shewhart-, Levey-Jennings- eller Henry & Segalove-diagram (Henry 1952)

Kontrollregler vil medføre falsklarm, dvs. at normal drift blir avbrutt av et unødig stopp. Gjennom-



Figur 1a. Shewhart-diagram over en kontroll for natrium som har gjennomsnitt 145 mmol/L og standard avvik 3 mmol/L. Kontrollgrenser er ± 3 standard avvik. Etter hundre kontroller ($N=100$) endres gjennomsnitt til 148 mmol/L med uendret standardavvik. Etter ca 20 kontroller ble nivåskift oppdaget (røde punkt). Ved å se på flere kontroller etter hverandre, kan nivåskift oppdages raskere og sikrere (gule punkt).

snittlig tid det tar før kontrollregelen brytes ved normal drift er:

$$T = \frac{1}{2[1 - \Phi(k)]}$$

hvor k er kontrollgrensen i standardavvik og Φ er den kumulative normalfordelingen som kan hentes fra tabell. Ved et nivåskift m har vi (se geometrisk fordeling):

$$T = \frac{1}{1 - \Phi(k - m) + \Phi(-k - m)}$$

Ved bruk av en stopperregel på 3 standardavvik, vil gjennomsnitt av stoppetid uten nivåskift bli

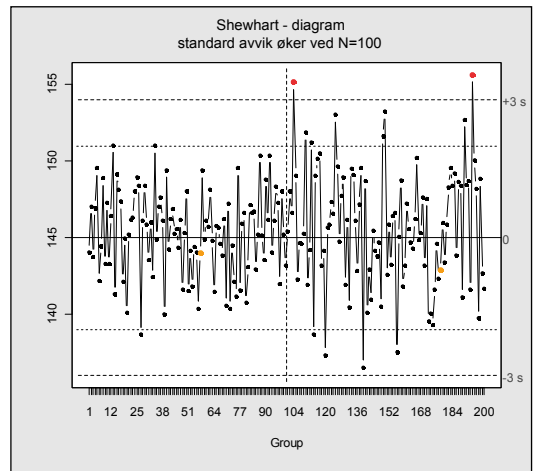
$$\frac{1}{2[1 - \Phi(3)]} \approx \frac{1}{2[1 - 0,99865]} \approx 370 \text{ kontroller.}$$

Ved et nivåskift på 1,5 standardavvik, vil gjennomsnitt av stoppetid bli:

$$\frac{1}{1 - \Phi(3 - 1,5) + \Phi(-3 - 1,5)} \approx \frac{1}{1 - 0,933} \approx 15 \text{ kontroller.}$$

Medisinsk skjønn for kontrollgrenser

Kontrollgrenser settes som regel på statistiske grunner, og vi uttrykker dem vanligvis i antall standardavvik. Men de medisinske kravene til forskjellige analyser varierer stort. For eksempel er de medisinske kravene til lav analysevariasjon større for en kalsiumanalyse enn for en ALAT-analyse. Lærebøker



Figur 1b. Shewhart-diagram over en kontroll for natrium som har gjennomsnitt 145 mmol/L og standard avvik 3 mmol/L. Kontrollgrenser er ± 3 standard avvik. Etter hundre kontroller ($N=100$) øker standard avvik til 4,24 mmol/L med uendret gjennomsnitt. Feilen ble oppdaget relativt raskt (røde punkt).

og annen litteratur i området omnevner dette kun summarisk, men rutinert laboratoriepersonale legger vanligvis mer ressurser på å minimere analysevariasjonen for de medisinske viktigste komponentene, og dette blir tatt hensyn til når kontrollgrenser skal bestemmes. Dersom de medisinske kravene tilsier lav analysevariasjon snevres kontrollgrensene inn, og

(Fortsætter side 30)



Foto: Henrik Alftan.

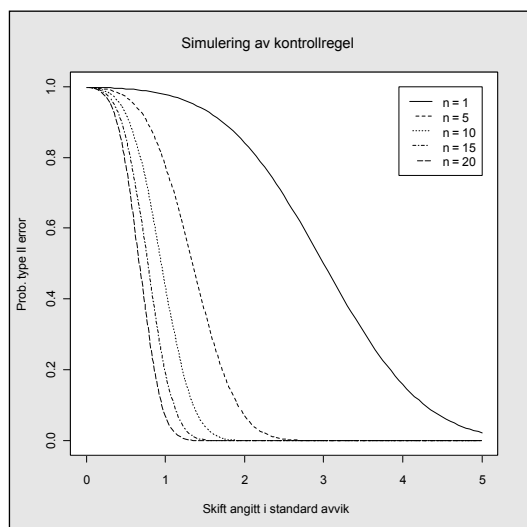
(Fortsat fra side 29)

kontrollgrensene gjøres videre for analyser med liten betydning. Vi må også veie inn hvor ofte vi kan forvente reelle maskinfeil (feilprevalensen). Forekommer slike feil sjelden, vil vi ha få reelle alarmer, og falsklarmene vil dominere stort.

For vide kontrollgrenser er vanlig i klinisk kjemi. Interessen for kvalitetskontroll i faget oppsto med Technicons "SMAC" (Sequential Multiple Analyzer plus Computer) på 1970-tallet. Metoder og teorier (se t ex <http://www.westgard.com>) fokuserte på god kontroll innen hver batch som ble analysert snarere en langtidsprestanda over dager og uker. Dette til tross for att opphavsmannen til statistisk kvalitetskontroll, Walter Shewhart, med sine bøker publisert på 1930-tallet (Shewhart 1931; Shewhart 1939) betonet at man observasjonsperiodene under normal drift må være tilstrekkelig lange til å fange alle aktuelle variasjonskilder. Dersom viktige kilder blir oversett, vil de kontrollgrenser som brukes bli alt for snevre.

Det er også vært å notere at i eksempler brukes normalfordelte kontrollresultater. Større avvik forekommer dog noe hyppigere i virkeligheten enn normalfordelingen tilsier. Dette bør veies inn når en bestemmer kontrollgrenser.

Bruk av meget vide kontrollgrenser (fire standard



Figur 2. Simulering av enkel kontrollregel. Sannsynligheten for at et nivåskift ikke er oppdaget etter N prøver. Store skift (5 standard avvik) vil bli oppdaget etter en kontrollprøve, men mindre skift (1 standard avvik) blir ofte ikke oppdaget før etter tyve kontrollprøver.

avvik eller større) er heller ikke å anbefale, selv for analyser hvor kravene til analysekvalitet er små. Hvis en har for vide grenser, risikerer en å overse at instrumentet ikke fungerer som det skal, og dermed unødige instrumenthavarier.

Utvidet bruk av kontrollkort - Western Electric rules

Grenser på tre standardavvik er nyttige for å oppdage store feil. Det er verdt å notere at vi med store feil kan ha en forandring i gjennomsnittet (et hopp) med fortsatt god presisjon (som i Figur 1a), og/eller at analyseinstrumentet begynner å produsere resultater med dårlig presisjon men med samme gjennomsnitt (som i Figur 1b). Små feil, som for eksempel et hopp på et halvt til et standardavvik i kontrollnivå, er vanskelige å få øye på. Det ble etter hvert praksis å se på flere kontrollresultater tilbake i tid. Ingeniørfirmaet Western Electric innførte 1956 (Thomas 1956) følgende regler (Western Electric rules) for kontrollkort:

Proessen stoppes dersom:

1. En kontrollmåling er utenfor $\pm 3 \sigma$
2. To av de tre siste målingene faller utenfor 2σ på samme side.
3. Fire av de fem siste målingene faller utenfor 1σ på samme side.
4. De ni siste målingene faller alle på samme side av midtlinjen.

I medisinsk biokjemi ble varianter av disse reglene lansert på 1970-tallet av James Westgard, og kalles gjerne for "Westgard rules". I figur 1a og 1b er noen punkter markert med gult – disse er kontroller som ville vært stoppet hvis en hadde sett på flere kontrollverdier etter hverandre. Når flere regler kombineres er det ikke innlysende hvor rask et gitt nivåskift oppdages, heller ikke hvor mange ubegrunnede stopper det blir. En simulerer derfor gjerne data og tester for hvor lang tid (hvor mange kontrollprøver) det vil gå før skiftet vil bli oppdaget, gitt et bestemt nivå av ubegrunnede stopper (vi uttrykker gjerne ubegrunnede stopper som sannsynligheten for falsk forkastelse, "probability for false rejection/pfr"). Et eksempel på en simulering er gitt i figur 2.

CUSUM – den optimale overvåkingsparameteren

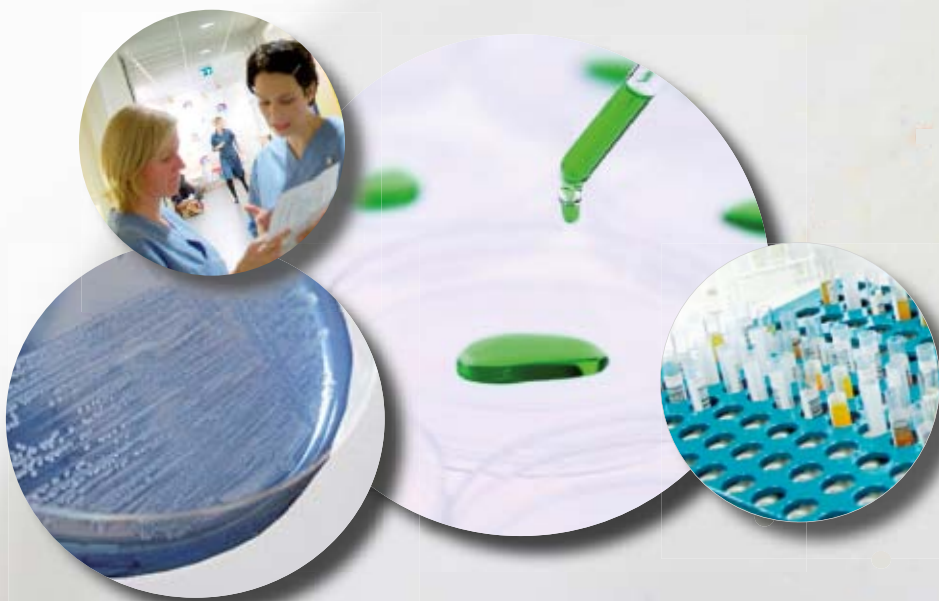
CUSUM er den mest effektive overvåkingsparameteren for å finne et nivåskift av ukjent størrelse som

(Fortsætter side 32)

SafirLIS Deltrix - ett ÄKTA multidisciplinärt LIS

- › Ett komplett stöd från provtagning till provsvar - stöd för hela laboratorieprocessen
- › Förenklad och förbättrad driftsituation - ett system istället för flera
- › Nya medicinska möjligheter - patientdata tillgängligt över disciplingränserna i ett och samma system
- › Förenklad integration mot omgivande vårdsystem - gränssnitt mot endast ett laboratedatasystem
- › Förbättrad kvalitet, säkerhet och spårbarhet - data på ett ställe i ett och samma system

SafirLIS Deltrix är nästa generations laboratedatasystem med stöd för klinisk kemi, mikrobiologi och patologi/cytologi.



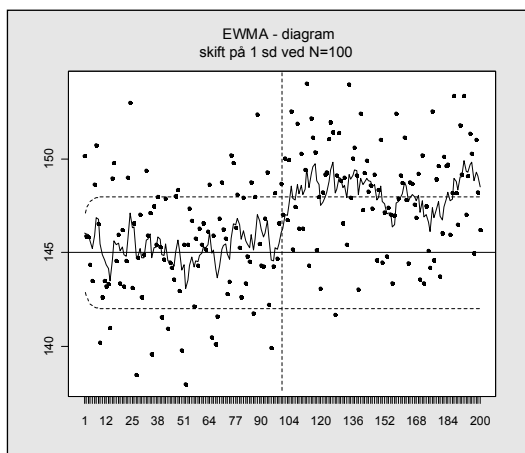
- STRAIGHT TO QUALITY CARE

profdoc®

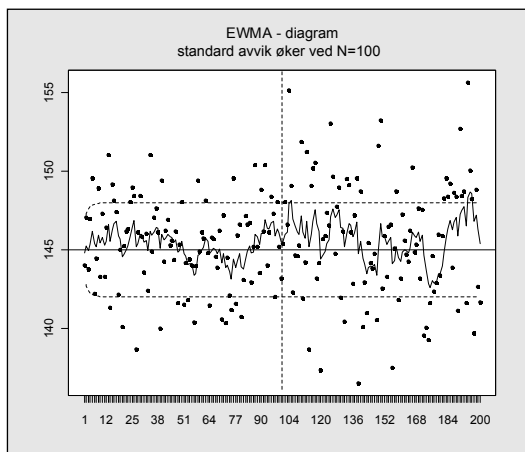
Profdoc Lab AB
Cirkelgatan 14
SE-781 72 Borlänge
T: +46 243 21 76 00
F: +46 243 21 76 01
E: info.lab@profdoc.com

Profdoc Norge AS
Postboks 163
NO-1325 Lysaker
T: +47 815 69 069
F: +47 219 36 301
E: firmapost@profdoc.no

Profdoc Danmark A/S
Messingvej 35
DK-8940 Randers SV
T: +45 8861 2000
F: +45 6980 4600



Figur 3a. Samme analyse som i figur 1a. Eksponensielt vektet gjennomsnitt er ikke en måte å rask oppdage feil, men gir et godt bilde av feilens størrelse, her et nivåskift på 3 mmol/L.



Figur 3b. Samme analyse som i figur 1b. Eksponensielt vektet gjennomsnitt endres ikke når standardavviket øker.

(Fortsat fra side 30)

inntreffer på ukjent tidspunkt. CUSUM starter med kontrollprøve 1 som ligger 0,28 standardavvik over gjennomsnittet. CUSUM har nå verdien 0,28. Kontrollprøve 2 måles til 0,56 standardavvik over gjennomsnittet, CUSUM får nå verdien $0,28 + 0,56 = 0,84$. Dette fortsetter til CUSUM passerer en alarmgrense, for eksempel 5,1 eller faller til 0.

CUSUM er vanligvis tosidig, dvs. at vi samler CUSUM på begge sider av midtlinjen, og dersom alarmgrensen er h , så utløses alarm både når CUSUM er større enn $(+)h$ og når CUSUM er mindre enn $(-)h$.

h . I tekstbøker beskrives dog vanligvis enksidig CUSUM, og tosidig CUSUM blir ofte referert som summen av to regler.

Vi har en variant av CUSUM fra Westgard, hvor CUSUM-beregninger først starter når en kontroll passerer en terskelverdi. Tanken var å kunne ha en terskelverdi som gjorde at alarmgrensen for CUSUM sammenfalt med alarmgrensen i Shewhartplottet og at disse to kunne plottes sammen. Terskelverdien gjør CUSUM noe dårligere, og det gjør også CUSUM vanskeligere å regne på. I utgangspunktet bør en derfor bruke CUSUM uten terskelverdi. Det finnes approksimeringer for å beregne gjennomsnitt av stoppetid for CUSUM, som:

$$T = \left(\frac{h}{m}\right) \coth(mh) - \frac{1}{2m^2} - \frac{h^2}{2\sinh^2(mh)}$$

når det systematiske avvik m ikke er 0, og $T = \frac{h^2}{2}$

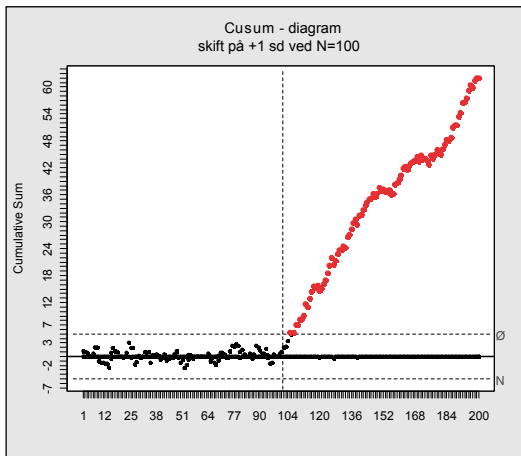
når m er 0, for normalfordeling, terskelgrense h og tosidig, nivåskift m (m og h er uttrykt i standardavvik). Hvis vi ifølge denne approksimasjonsformelen setter en CUSUM-grense på 8, vil vi uten skift ha et stopp i gjennomsnitt hver 32. kontrollprøve, og vi vil oppdage et nivåskift på et halvt standardavvik etter 16 prøver og et skift på ett standardavvik etter 7,5 prøver. Oftest er det dog enklere å simulere data enn å bruke approksimasjonsformelen. I figur 4a og 4b er det gjengitt hvordan CUSUM endres når gjennomsnitt og standard avvik endres.

Løpende gjennomsnitt og eksponensielt vektet gjennomsnitt (EWMA)

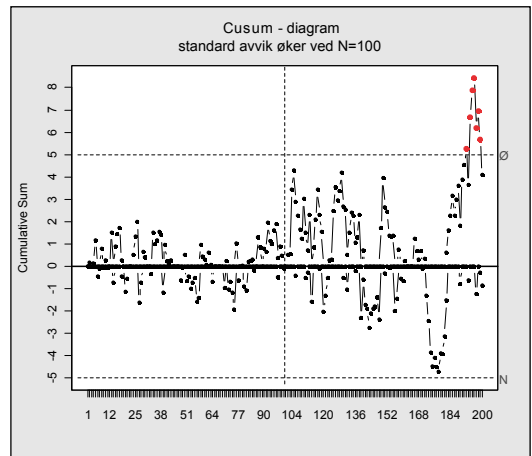
Vi kan velge å regne gjennomsnitt av de 20 siste kontrollverdiene (moving average). Hver gang vi får et nytt resultat oppdateres gjennomsnittet. Det nye gjennomsnittet (G_{ny}) vil kunne beregnes fra gammelt gjennomsnitt (G_{gammel}) pluss effekten av ny verdi (R_i) og minus effekten av det 21. resultatet (R_{21}) som forsvinner ut:

$$G_{ny} = G_{gammel} + \frac{R_i}{20} - \frac{R_{21}}{20}$$

Bedre er å vekte resultatene slik at de siste resultatene har høyere vekt enn eldre resultater (weighted moving average). En korrekt (argumentasjonen for "korrekt" vil ikke bli gjengitt her) vektning er eksponensielt fallende (exponentially weighted moving average/EWMA), slik at den siste kontrollprøven kan gis vekt 1, den tiende kontrollprøven bakover i



Figur 4a. Samme analyse som i figur 1a. CUSUM identifiserer rask et nivåskift.



Figur 4b. Samme analyse som i figur 1b. CUSUM er et dårlig verktøy til å identifisere endringer i standard avvik.

tid vekt 0,5, den tjuende prøven vekt 0,25 osv. Vi kan sammenligne dette med radioaktivitet, og vi har altså en nedbrytningskonstant α :

$$G_{ny} = \alpha \cdot (R_1 \cdot 1 + R_2 \cdot (1-\alpha) + R_3 \cdot (1-\alpha)^2 + R_4 \cdot (1-\alpha)^3 + R_5 \cdot (1-\alpha)^4 + R_6 \cdot (1-\alpha)^5 + \dots)$$

For oppdateringer har vi:

$$G_{ny} = \alpha \cdot R_1 + (1-\alpha) \cdot G_{gammel}$$

Analogt med halveringstid for radioaktivitet kan vi uttrykke nedbrytningskonstanten som en halveringstid (hvor halveringstiden N er antall kontrollprøver tilbake i tid for halvert vekt):

$$\alpha \approx \frac{2}{N+1}$$

Når den tiende kontrollprøven skal gis halv vekt får vi:

$$\alpha \approx \frac{2}{10+1} \approx 0,18 \text{ og: } G_{ny} = 0,18 \cdot R_1 + 0,82 \cdot G_{gammel}$$

EWMA tar i utgangspunktet med et uendelig antall gamle kontrollresultater, hvilket ikke er praktisk mulig når EWMA skal startes. I praksis bruker en noen resultater tilbake i tid. Dersom vi ønsker å bruke det antall resultater (N_R) som tilsvarer 99 % av den totale vekten (uttrykkes som $p=0,01$) har vi for vårt eksempel over:

$$N_R \approx -\frac{(N+1)}{2} \cdot \ln(p) \approx -\frac{(10+1)}{2} \cdot (-4,60) \approx 25 \text{ prøver}$$

Bruk av EWMA og CUSUM

CUSUM forteller oss når vi har et systematisk skift, men ikke hvor stort dette skift dette er. EWMA gir informasjon om størrelsen til den systematiske feilen, men gir senere varsel og er derfor en dårlig overvåkingalgoritme. Koeffisienten α kan betraktes som en glattingskoeffisient. Velger vi å ta med mange resultater (lav α) så får vi et EWMA med liten variasjon (glattet), velger vi å ta med få resultater (høy α) får vi et EWMA som varierer mer (ikke så glattet). Figur 3a og 3b viser hvordan EWMA endres ved endringer i gjennomsnitt og standardavvik.

Median og løpende median

Med median mener vi den midtre observasjonen i et sett. Medianen av de 21 siste kontrollene beregnes ved å sortere resultatene og finne det ellefte største resultatet. Medianen av de 20 siste kontrollene vil være gjennomsnittet av det tiende og det ellefte største resultatet. Medianer beregnet på denne måten vil vanligvis preges av en avrundingsfeil av samme størrelse som avrundingsfeilen på originalresultatet. En annen svakhet med medianen er at det kun er et par, sentrale observasjoner, som blir talt med. Alternativt kan vi derfor beregne en estimator for medianen fra pasientdata, som ikke preges av avrundingsfeilen, og hvor også flere resultater enn de som ligger i midten teller med. Denne estimatoren er:

$$c, \text{ hvor } c \text{ er det tall som minimerer: } \sum_{i=1}^N |x_i - c|$$

(Fortsætter side 34)

(Fortsat fra side 33)

Gjennom gjentatte søk (iterering) eller optimering kan vi finne denne med et dataprogram. Vi kan nå også lage en eksponensielt vektet median. Vi tar utgangspunkt i en median og oppdaterer denne analogt med EWMA:

$$M_{ny} = \alpha \cdot \left(M_{gammel} + \frac{R_1 - M_{gammel}}{|R_1 - M_{gammel}|} \sqrt{|R_1 - M_{gammel}|} \right) + (1 - \alpha) \cdot M_{gammel}$$

Vi har nå en eksponensielt vektet median.

Bruk av median og eksponensielt vektet median

Medianen virker attraktiv som måleparameter, og virker tilsynelatende mer stabil (har mindre variasjon) enn et gjennomsnitt. Men, vi må huske at medianen blir beregnet fra et sett med sannsynligvis normalfordelte måleresultater. Og normalfordelingen kan karakteriseres fullt ut med et gjennomsnitt og et standardavvik. Dette betyr at det ikke er noen som helst ny informasjon å få fra en median sammenliknet med et gjennomsnitt, dersom utgangsdata er normalfordelt (se Fisher 1922). *Medianer for normalfordelte data inneholder ingen ny informasjon sammenliknet med gjennomsnitt. Medianer er derfor bare nyttige for ikke normalfordelte data.*

Kontrollregler fra pasientprøver

Pasientresultater kan også brukes for løpende kvalitetskontroll. Et nivåskift i analysen gir tilsvarende skift i median- eller gjennomsnittsverdien for en pasientpopulasjon. En kan derfor bruke CUSUM for overvåking og EWMA for å vise størrelsen til nivåskiftet. I totalvariasjonen til pasientresultatene inngår dog både komponenter fra biologisk (både inter- og intraindividuell variasjon) og analytisk variasjon, og for kvalitetskontroll er vi kun interessert i den analytiske, og biologisk variasjon er ”støy”.

Autokorrelasjon og syklisk variasjon

Overvåking av analyser med pasientdata forutsetter at prøvene analyseres i tilfeldig rekkefølge. Vi kan teste dette ved å måle autokorrelasjonen, dvs korrelasjonen mellom en pasientprøve og påfølgende pasientprøve (de fleste statistikkprogrammer har funksjoner for å beregne autokorrelasjonen). Autokorrelasjonen er oftest lav (ved mitt laboratorium), men det finnes en del unntak. Det kommer gjerne flere prøver fra IVF-poliklinikker samlet, og dette er prøver etter ovarialstimulering med svært høye østradiolverdier.

En annen forutsetning er at det ikke finnes biologiske sykluser. For kortisol og prolaktin har vi døgnsykluser, for vitamin D har vi en årssyklus. Teoretisk kan det korrigeres matematisk for slike sykluser, men det fungerer sjelden i praksis.

Hvor effektiv er overvåking med pasientdata?

Overvåking med pasientdata er effektiv, dersom:

1. Antallet pasientprøver er stort.
2. Den analytiske usikkerheten er stor relativt den biologiske variasjonen.
3. Autokorrelasjonen er liten.
4. Det ikke finnes biologiske sykluser.

Et eksempel hvor alle kriterier er oppfylt er natrium i serum, hvor overvåking med pasientdata er effektiv.

Kalibrering og rekalkibrering

Dersom kontrollregler brytes og analyseringen stoppes, må en vurdere å kalibrere instrumentene på nytt. Kontrollverdiene kan her ikke brukes som ”kalibrator”. Kontrollen påvirkes av mange forhold utover analytiske forhold. Når kontrollen ligger utenfor kontrollgrensen, er det sannsynlig at det er et bidrag også fra andre kilder, og at derfor reelt målefeil er noe mindre (dette gjelder for både intern og ekstern kvalitetskontroll). Det er lett med slike resultater å overvurdere (såkalt magnitud- eller type M-feil) målefeilen. En bør alltid være forsiktig med kalibreringer, slik at en unngår at analysen hopper opp og ned. Tettere kalibreringer betyr ikke alltid lavere måleusikkerhet.

Retrospektiv analyse

En kan analysere alle kontrollresultater fra et eller flere år og dele dem opp i varianskomponenter. Vi kan da se hvor stor innen-dag-variasjon, dag-til-dag-variasjon, måned-til-måned-variasjon, lot-til-lot-variasjon, mellom-analysemaskinvariasjon med mer er. Formålet med dette er å identifisere mål for forbedringstiltak, Variansanalyse (ANOVA) er meget komplekst, fordi vi har både en ubalansert og hierarkisk variansanalyse. Ikke uventet domineres variansskildene av innen-dag-variasjon og lot-til-lot-variasjon.

Praktiske kontrollrutiner

En bør ha en regel for enkeltkontroller, oftest tre standard avvik. I tillegg bør en ha et system for å se små endringer over tid. Enklest (og best) er en implementering av CUSUM-algoritmen. Alternativt kan

flere av Western Electric Rules (gjerne beskrevet som Westgard Multirule) implementeres. Ved simuleringer ser en at samtidig bruk av flere av disse reglene resulterer i en overvåkingsalgoritme som i sensitivitet og spesifisitet er meget lik CUSUM. Et eksponentielt vektet gjennomsnitt gir en oppfatning over hvor stort det systematiske avviket er i analysen, men det trenger ikke å være kontrollregler knyttet til dette.

Pasientresultater er nyttige til overvåking av analyser der den analytiske komponenten er stor i forhold til den biologiske (som for natrium i serum). Beste overvåkingsalgoritme er også her CUSUM, men den forutsetter at resultatene er normalfordelt, eller kan gjøres om til en normalfordeling.

Takk

Takk til Pål Rustad og Anders Kallner for mange virkelig gode kommentarer. Takk til Pål Rustad for hjelp med korrektur.

Referanselitteratur

Basseville M and Nikiforov IV. Detection of Abrupt Changes: Theory and Application.
<http://www.irisa.fr/sisthem/kniga/kniga.pdf>

NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods
<http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/>

Referanser

Fisher, R.A. (1922). *On the mathematical foundations of theoretical statistics*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A 222: 309–368.

Henry RJ, Segalove M. *The running of standards in clinical chemistry and the use of the control chart*. J Clin Pathol 1952;27:493-501.

Shewhart, W. A. (1931). *Economic control of quality of manufactured product*. New York, D. Van Nostrand Company.

Shewhart, W. A. (1939). *Statistical method from the viewpoint of quality control*. New York, Dover Publications.

Thomas, D. W., C. S. Barrett, et al. (1956). *Statistical Quality Control Handbook*. New York, Western Electric Co.



Geysir Strokkur, Island. Foto: Henrik Alfhan.

Euromedlab 2009, Innsbruck: Med hjärtat i fokus

Per Simonsson och Ingunn Þorsteinsdóttir

De europeiska mötena brukar vara utmärkta tillfällen för bred fortbildning. Så också detta möte i lilla Innsbruck, med korta promenadvägar och relativt diskussionsvänlig kongresslokal.

Troponin reglerar

Det var flera sessioner om detta alltid aktuella ämne. Många fina presentationer och intressanta diskussioner gav mycket. Slutsatsen är att troponinerna är bra, och bättre ju känsligare analyser vi har. Samtidigt innebär känsligheten ytterligare diagnostiska utmaningar och ibland förvirring. Frågan nu är inte om patienten har en hjärtskada, utan vad som orsakat den, och vad man skall göra med patienten.

Med allt känsligare metoder för troponiner minskar behov av andra markörer och det är tveksamt om det finns behov av myoglobulin och CK-MB längre. Troponiner har högre specificitet och sensitivitet än CK-MB för hjärtskada, CK-MB finns i andra vävnader än hjärtat. Intressant nog visade dock Kari Pulkki, som ledde ett IFCC-symposium i ämnet, att vi är dåliga på att städa undan utdaterade analyser. 40 % av europeiska lab kör fortfarande CK och ASAT som kompletterande markörer för hjärtskada. Många också LD. Städdags således i sortimentet!

De nya känsligare troponinmetoderna ger högre sensitivitet och lägre specificitet för hjärtmuskulär skada. Troponinmetodernas ökade känslighet ställer till med förvirring, som vi alla känner från vår vardag. Flera föreläsare tog upp problem med mindre analytisk och klinisk specificitet med känsligare metoder.

Internationella riktlinjer rekommenderar 99de percentilen för troponiner, med CV < 10 %, för diagnostik av hjärtinfarkt. Men kliniska läkare vill ibland veta olika saker. En akutläkare vill ha en känslig metod för att tidigt utesluta, medan kardiologerna vill ha en specifikare men inte så känslig metod. Kanske behöver vi olika beslutsgränser? Om vi nu skall förvirra ytterligare?

Med känsligare metoder för troponiner kan vi snart mäta troponiner hos hela populationen. När vi kan mäta troponin inom referensintervallet för friska, då blir faktorer som biologisk variation viktiga. Den biologiska variationen kan vara stor, speciellt om man har med hårt motionerande personer att göra. Ett maratonlopp ger en stigring av troponin i cirkulationen. Äldre personer har också högre värden för troponiner. Skall vi fånga en förändring av troponin måste skillnaden därför vara minst 50 % för att den skall tala för en hjärtcellskada.

Känsligt troponin ökar sensitivitet men ger lägre specificitet för akut koronarsyndrom. Det är då viktigt att vi håller hårt på de etablerade diagnoskriterierna, med flera olika parametrar, för att inte en diagnosglidning skall ske. Men en fördel med ökad känslighet är att det tar kortare tid till patologiska fynd, och att provtagningsintervall kan kortas, sannolikt ner till 3 h. Studier behövs för att klarlägga hur de nya känsliga metoderna för troponin skall användas i det akuta skedet av en hjärtinfarkt. Förhöjt troponin kommer att mätas hos flera patienter som kommer in till akuten med bröstsmärtor. Det är viktigt att komma ihåg att stegring av troponin i serum tyder på en skada i hjärtmuskulaturen, men inte är specifik för en hjärtinfarkt. Lätt förhöjt troponin hos individer med tidigare hjärtinfarkt och hos hjärtfriska individer är en oberoende riskfaktor för hjärtkärlsjukdom.

Flera företag marknadsför reagens för analys av troponin I. Analyssvar mellan dessa metoder kan i dagsläget inte jämföras. En internationell standard för analys av troponin I behövs. Arbeta pågår.

Nya markörer och nya indikationer

Multipla markörer för olika facetter av hjärtskadan har ju diskuterats och det forskas friskt om det. *But do they give higher resolution or higher confusion?* Det har visats att den kliniska nyttan – *the add-on extra value* – är låg. Teoretiskt kan t ex Growth Differentiation Factor 15, fettsyra-bindande protein, ischemimodifierat albumin

och löstligt CD40 vara bra, men om man som kliniker samtidigt har tillgång till den kliniska informationen ökar de inte beslutsstödet. Troponin räcker!

Studier med högkänsligt troponin T har visat att denna metod kan vara av nytta vid lungemboli. Detta i ljuset av nya guidelines från 2008. Lungembolipatienter med troponinökning har en ökad dödlighet. Och denna information kan eventuellt påverka terapin och komplettera analys av BNP. Här har också de nya fina teknikerna med *imaging* gett nya möjligheter som gör biokemisk analys mindre viktig.

Även den stora identifierade myriaden av polymorfier som associeras till hjärtkärlsjukdom ger inte mycket. Varje SNP-variant bär för lite prognostisk information. Det är bättre att utnyttja klinisk information och de klassiska riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdom för att riskbedöma patienter. Och terapin för patienter med hjärt-kärlsjukdom är relativt standardiserad, oavsett om risk för reinfarcering är liten eller stor.

Den stora utmaningen för lab är också, något som två föreläsare tog upp, att finna terapistyrande analyser. T.ex. hur länge antikoaguleringsbehandling skall fortsätta. Analys av ASA- och clopidogilresistens kan vara av värde eftersom dessa tillstånd har sämre prognos. Flera symposier om farmakogenetik hölls också.

Natriuretiska peptider

Natriuretiska peptider är givetvis ett outtömligt diskus-

sionsämne. Vad skall vi ha för beslutsgränser? För vilka tillstånd? Diagnostik eller uteslutning av hjärtsvikt? Tidigare var ekokardiografi referensmetod men BNP står nu allt starkare som den som ligger sanningen närmast. Collinson, kliniker och klinisk kemist, lyfte fram gråzonsproblemet fint. Kanske skall vi inte vara så rädda för dessa gråzoner? Visst finns de. Och de skall finnas. Där olika kliniska bedömningar måste få spela in. Biologin är inte en standardiserad värld, inte människan heller, speciellt inte vid hög ålder. Det är en insikt vi inte skall vara rädda för att ge våra kliniska kollegor, som gärna vill att vi på lab skall ge Sanningen, med tre siffrors noggrannhet.

Är det värt pengarna?

Kan vi då räkna ekonomi på dessa enorma mängder hjärtmarköranalyser som vi utför? Ja, Bob Christensen anser att man i USA i första hand kan spara 200 miljoner dollar genom att helt sluta med CK-MB och myoglobin, vars betydelse nu är liten. Sen har han räknat på vinster av BNP vid hjärtsvikt. Denna mycket allvarliga sjukdom kräver stora resurser av sjukvården och studier har visat att BNP som markör kan minska värdkostnaderna 25 %. En metaanalys visar att i USA skulle därmed 500 miljoner dollar årligen kunna sparas, inklusive ökade analyskostnader. Det förutsätter dock att det inte blir en kraftig indikationsglidning så att dyra analyser görs på oselektade patienter. Då äts delar av besparing upp av reagenskostnaderna.



Innsbruck från linbana. Foto: Päivi Laitinen.

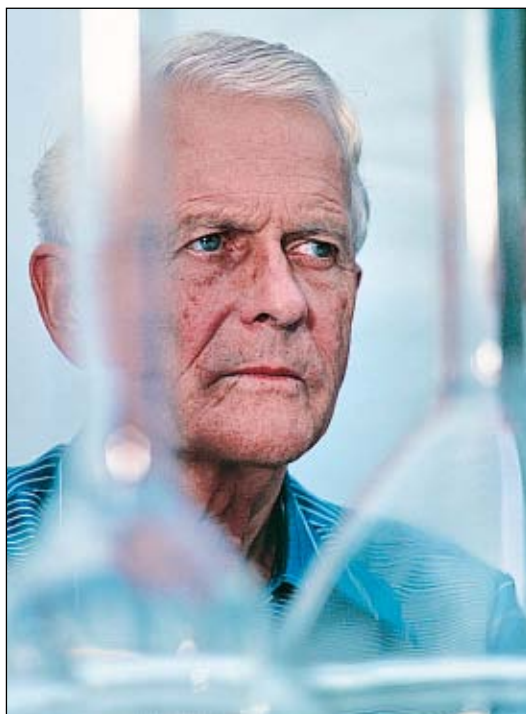
Den norske laboratoriegeneralen

Tor-Arne Hagve

The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation

Fakultetsdivisjon Akershus universitetssykehus, Universitetet i Oslo

tor.arne.hagve@ahus.no



Lorentz Eldjarn

Lorentz Eldjarn var i løpet av sin karriere med på å bygge opp fire laboratorier. Første gang var under siste verdenskrig i konsentrasjonsleiren Grini like ved Oslo der han på et kott på to kvadratmeter etablerte et lite medisinsk laboratorium for å betjene leirens 7000 skjebner. Den andre gangen var i 1949 da han bygget opp et biokjemisk kreftlaboratorium på Det norske Radiumhospital. I 1959 etterfulgte han Asbjørn Følling som sjef på Avdeling for klinisk kjemi på Rikshospitalet og fikk i denne posisjonen anled-

ning til å etablere et laboratorium for tredje gang, denne gangen et forskningslaboratorium. Institutt for klinisk biokjemi ble etablert i 1961 under Universitetet i Oslo og har preget norsk forskningen innen medisinsk biokjemi i mange tiår. Da Eldjarn for fjerde gang etablerte et nytt laboratorium tok han helt og fullt initiativet og styringen selv. I en alder av 58 år og etter 30 år i det offentlige helsevesen forlot han dette og etablerte med stor suksess sin egen bedrift for produksjon og salg av kvalitetskontrollprodukter.

Lorentz Eldjarn var ikke bare en kreativ organisator, gründer og gjennomfører. Som det fremkom i et intervju fra 1991 var det forskning som opptok han mest. "Eldjarn understreker at det likevel er forskningen innenfor stråleradiologi og medfødte stoffskiftesykdommer som har vært hans interesseområde. Det er her han har lagt ned sitt livsverk. For denne innsatsen har han mottatt en rekke høythengende priser, blant annet "Distinguished Clinical Award" (fra IFCC, 1975) og "Anders Jahres medisinske pris" (1976).

Etter medisinsk embedseksamen i 1947 studerte Eldjarn kjemi og fysikk og ble raskt vitenskapelig assistent på Fysiologisk institutt, Universitetet i Oslo. I en periode arbeidet han ved Nobel-instituttet i Stockholm hos Hugo Theorell hvilket resulterte i doktorgradsarbeidet "The metabolism of cystamine and cysteamine". Etter at Eldjarn ble sjef på Avdeling for klinisk kjemi, Rikshospitalet og senere på Institutt for klinisk biokjemi ble det frem til hans avgang i 1977 produsert ca 35 doktorgrader og Eldjarn var faglig involvert i mange av disse.

Lorentz Eldjarn var sentral i opprettelsen av "Norsk Forbund for Klinisk Kjemi", tok initiativ til og gjennomførte opprettelsen av "Statens Fysiokjemikerskole" i 1961, var formann i "Nordisk Forening for

Klinisk Kjemi”, var leder for organisasjonkomiteen for den ”XIII Nordiske kongress i klinisk kjemi” i 1971, og han var involvert i en rekke råd og utvalgt i ulike sammenhenger. Han var Hovedredaktør for ”Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation” (SJCLI) fra 1968 til 1980. I 1971 var han en av to redaktører som utga første utgave av boken ”Klinisk biokjemi og fysiologi” som brukes av bortimot alle medisinerstudenter utdannet i Oslo og som i økende grad også brukes ved de andre universitetene i Norge. Boken kommer i sin 15. utgave til neste år.

Lorentz Eldjarn ble tidlig i sin karriere en pioner og pådriver for innføringen av kvalitetskontroll i laboratorievirksomhet. I samarbeid med Nycomed startet han industriell produksjon av kontrollsera i 1963. Fra 1978 og til han ble pensjonist i 1991 brukte han all sin energi på utviklingen av bedriften SERO AS som fortsatt er en voksende norsk bioteknologisk eksportbedrift.

Hvorfor så denne plutselige interesse for Lorentz Eldjarn? Det er viktig at vi ikke glemmer historien og vi skal være bevisst at noen gikk foran og staket opp veien til der vi er i dag. Lorentz Eldjarn er helt klart en av de viktigste veiviserne innen fagområdet medisinsk biokjemi i Norge, Norden og internasjonalt. Han har mye av æren for at fagområdet fikk sin utbredelse og at det i dag har en betydelig status som medisinsk spesialitet.

I tillegg har Lorentz Eldjarn og hans hustru Torunn generøst donert penger til opprettelse av en ny pris, ”The Lorentz Eldjarn Prize Competition for Best Publication”. I premissene for donasjonen heter det at ”The Prize is intended to support and promote the international distribution of the journal ”The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation”. Denne prisen vil føre til at dyktige kolleger får tilført ressurser som gjør det mulig å styrke egen forskningsaktivitet.

Prisen skal deles ut hvert annet år knyttet opp mot de nordiske kongresser. Prisen gis til forsteforfatter av beste artikkel publisert i SJCLI de siste fem år. Utvelgelsen skjer ved at det gjøres en preseleksjon av 20 manuskripter basert på antall siteringer, og en jury bestående av en redaktør i SJCLI fra hvert av landene samt hovedredaktør velger ut de tre beste artiklene. Forsteforfatter av disse inviteres til den kommende nordiske kongress for å holde et kort innlegg om hvilken betydning det aktuelle arbeidet har og har hatt på

utviklingen av fagfeltet. Basert på en totalvurdering av fremstillingene deles det ut første, andre og tredjepris. Prisen vil for første gang deles ut på ”XXXII Nordic Congress in Medical Biochemistry” i Oslo i juni 2010. Det vises for øvrig til omtale av selve prisen i KBN 3/2009.

Lorentz Eldjarn uttalte i 1970 at ”Den kliniske kjemikers ansvar er bortsett fra på rekvisisjoner å produsere resultatene av tallrike og ulike analyser, først og fremst å danne en bro mellom basal biokjemisk og biologisk vitenskap på den ene siden og medisinen ved sykesengen på den annen side”. Eldjarns karriere, hans egenskaper som organisator og inspirator og en uvanlig evne til å skape kontakter, er helt i tråd med denne filosofi. Han har satt viktige spor etter seg i historien, og med opprettelse av ”Eldjarn prisen” vil han sette nye spor i fremtiden.



Foto: Henrik Alfthan.

IFCC NEWS

Päivi Laitinen

IFCC Secretary

paivi.h.laitinen@ppshp.fi



This year we had a nice, warm sunny summer in Northern Finland, which we were expecting so anxiously. As I wrote in my previous column the summer started with the happy event of the high school graduation of our younger son. The next happy family event was on July 17, when our first grandchild was born,

on his uncle's 20th birthday, the one who graduated at the end of May. My husband and I spent a part of our summer vacation helping the young parents with the baby. It is amazing how small the babies are; one forgets it so soon!

The EuroMedLab 2009 was held in Innsbruck on June 7-11, 2009. Innsbruck itself was a nice experience with the Alps around the city, what a beautiful place! The congress was well-organized and the congress venue was in the middle of the city. EuroMedLab 2009 was a success with 2681 participants from altogether 84 countries. The scientific program consisted of 32 scientific sessions and 29 industry sponsored workshops by 90 speakers. 867 posters presented interesting and important scientific achievements. In the exhibition about 70 companies from all over the world exhibited their latest equipment and instruments on an area of 2620 square metres. Social program was also interesting with the Get-together Party in front of the Golden Roof, organ and symphony concerts and the Summer Ball. I took one afternoon some time for a short sightseeing tour to see the Ski Jump Tower. EuroMedLab was a memorable experience.

The EuroMedLab 2009 Innsbruck Congress was a success, the scientific and social program were excellent in quality and gave all participants possibilities

to meet with each other, hear good music and learn many new scientific achievements. The congress week was a long tournament and I have to confess that with all the meetings and other responsibilities I had and all the lectures I listened during the congress, I was exhausted by the last day of the congress.

I had a very busy congress schedule. IFCC Executive Board had its two-day meeting prior the congress. During the congress days I had several IFCC and EFCC meetings. On Sunday, prior the Opening Ceremonies, IFCC Executive Board had an open meeting "Adding value to Laboratory Medicine". This was an important meeting, where IFCC President Graham Beall first informed the meeting of the on-going projects to improve the recognition of our specialty. The main message was that about 70% of clinical decisions are based on laboratory medicine and yet we use less than 4% of the budget of the whole healthcare. Laboratory medicine is one of the main targets of the budget-cuts in hospitals. How much can you save in healthcare by cutting the budgets of the laboratories? And yet there are publications showing that by using more laboratory tests the cities and counties could save more in total cost of healthcare.

The take-home message was that we all professionals need to be more actively contacting clinicians, clinical associations and even politicians in cities and counties to convince them of the importance of laboratory medicine.

It was fascinating to hear how much effort and time our colleagues in different countries are willing to put into laboratory medicine. A lady from Romania told how she had taught laboratory medicine to general practitioners, which tests to order, how to interpret test results etc. This was a

(Fortsætter side 42)

NEW CELLAVISION[®]
DM1200
for medium-sized laboratories



You can't do that on a microscope ...

... but you can do it on the CellaVision[®] DM1200. It automatically locates and pre-classifies blood cells in peripheral blood—and it allows slides to be reviewed from any location on your network.



Find out what the analyzer do for you—download product sheet at www.cellavision.se/DM1200.

CELLAVISION 

(Fortsat fra side 40)

perfect example of how to add value to laboratory medicine. This is also something we all should be doing in our own hospitals. But are we in Nordic countries willing for the extra effort?

One of the meetings concerned an EFCC Working Group on cardiac markers, which I am chairing. The Working Group had its meeting in Innsbruck. We were discussing the survey which we are presently performing in European countries on the use and implementation cardiac markers and the guidelines for their use. I hope all Nordic laboratories will respond to this survey. It is important that we have responses from all European countries and as many laboratories as possible. You will find the questionnaire on the website (<http://www.carmague.fi/2/>).

On Wednesday June 6th EFCC had its General Assembly. In this meeting a new Executive Board was elected and the site for the 2013 EuroMedLab was voted for. Rita Horvath is the new EFCC President, Ian Watson is the President-Elect, Vic Blaton the Past-President. Hans van Pelt was elected unopposed to be the Secretary, Peter Schuff-Werner the Treasu-

rer. Mario Pazzagli and Kari Pulkki were elected for their second terms as Members-at-large after voting. The main excitement of the General Assembly was the selection of the 2013 EuroMedLab site. There were three bids, Stockholm, Paris and Milano and their representatives gave presentations on their sites. Hans Wallinder gave a very nice presentation on Stockholm bid, but on voting Milano was elected by a majority of votes and Stockholm and Paris got equal votes.

I have been reporting of the IFCC website being under development. The new IFCC website went alive in January and it has been updated in June with all the databases (www.ifcc.org). Website is an important tool of communication for IFCC. Please, visit this website often, because there you will find all the important dates of the forthcoming meetings, information on the Executive Board meetings and Division meetings. The next important date is April 16-19, 2010, when the IFCC General Conference will be held in Corfu, Greece.

I wish you all a colourful autumn!



IFCC Executive Board in Innsbruck.



EliA™ on ImmunoCAP™ 250

*Automation and quality both in allergy
and autoimmunity testing*

*State of the arts analytes
EliA™ CCP and EliA™ Celikey*

Phadia

Phadia AB
Marknadsbolag Sverige
Box 6460
SE-751 37 Uppsala

Phadia AS
Nydalsveien 33
Postboks 4814, Nydalen
NO-0422 Oslo

Phadia OY
Rajatorpantie 41 C
FIN-01640 Vantaa

Phadia Aps
Gydevang 33
DK-3450 Allerød

Den vandrande vetenskapsmannen

Matrosen och Stjärnan

Per Simonsson

Det finns många världens ände för den Vandrande Vetenskapsmannen att färdas till: Land's End, Finisterre, Finistère. Och alla är de sin världs ände. Finistère är centraleuropas ände. Slutstation. Utpost mot det olodbara havet. Där ligger Brest.

Och dit förlade Reiner Werner Fassbinder sin sista film, innan han 1982 stupade av narkotika och sprit och skapande. Fyrtiotre filmer på fjorton år. Ömsom svartvita realistiska studier, ömsom melodramatiska skrönor med Hanna Schygulla som stjärna.

Men den sista Stjärnan förlade han till världens ände, Finistère: Ett teaterdekorens Brest, evigt skymningsljus över däck och hamnkvarter, mardrömmens fuktig värme, de svettiga sjömannens nakna bringor.

Fassbinder fick slutligen ihop essensen av sin människobild i "Querelle – Matrosen och Stjärnan". Han tog den franske författaren Jean Genets roman, målade i Technicolor, regisserade en åldrad Jeanne Moreau, långt från den tid då de två ynglingarna Jules och Jim svärmade för henne.

Jean Genet var *enfant terrible* i fransk efterkrigslitteratur. Förbrytare och våldsvärkare sen ungdomen fick han den kulturella eliten, med Jean Cocteau och Jean-Paul Sartre i spetsen, att verka för frigivning från utdömt livsidsstraff. Logiken var fransk: Inte kan väl, Monsieur Le President, en så lovande författare, om än till depraverade amoraliteter, hållas inspärrad? Inte i kulturens hemland, La France!

Logiken fungerade och Genet blev befriad från sin dom, till ett liv av lysande litteratur och oförfäddlig skörlevnad. Han reste gärna till oroshärdar, hyllade

svarta pantrar i USA och flyktingar i Palestina. En gång besökte han till och med Norden, som han fann vara ett puritanskt helvete på jorden.

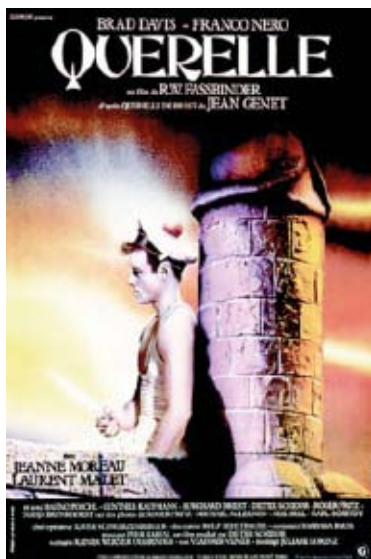
I Matrosen och Stjärnan släpper Fassbinder all politik och alla försök att fånga sitt hemlands kluvna själ. Just då lyckas han måla det mästerverk som alltid gäckat honom, från film till film. I berättelsen om Querelle, naturbarnet, bögnarnas helgon, matrosen utan moral, i föreningen av våld och sex, träder Fassbinders arma människa fram. Eller arma människor. Alla lika villrådigt attraherade av Querelles obefläckade mördare. Löjtnanten som aldrig vågar erkänna sin läggning. Brodern. Bordellmamman, spelad av en halvklädd Jeanne Moreau, sjungande Oscar Wildes ord ur Ballad of Reading Gaol:

*"Each man kills the thing he loves
Each man kills the thing he loves
Lalala oh lalala."*

Allt medan man efter man lämnar hennes kvinnlighet för förnekaren av alla värden, den vackra matrosen, han med Stjärnan. Querelle.

Så slutar Fassbinders konstnärskap. Så satte han punkt, som om han visste att slutet var nära. Det blev ett själsnära mästerverk, att äcklas över, att förfasas över, att känna att här sägs något bortom ord och värderingar, sägs något osägbart om att vara människa.

I filmen står den röda nedgående solen evigt ett finger över horisonten. I verklighetens Brest vråker den glittrande över de nydesignade hamnkvarteren. Chibattacaféer har tagit över efter bordeller och barer. Det goda 55+livet med högkvalitativt boende regerar



nu Europas alla hamnvarter. Till och med i Finistère, Världens Ände.

Men så plötsligt, denna dag i Brest: Mitt emot, snett mitt emot, i denna stund, i solen, med en öl i hand, sitter en lycklig kvinna. Långt grått hår, uppbundet, slarvigt som om hon nyss stigit upp ur sin kärastes säng. Förälskad. Då det inte behövs något förskönande. Huvudet i sin fria hand, glaset i den andra, och hon är helt och hållet här. Kan inte ta ögonen från sin älskade.

Kär på nytt, kriminellt kär och hon strålar och hon skrattar stilla, efter tusentals nätter av ensamhet.

Men har man sett Matrosen och Stjärna så anas Jeanne Moreaus raspiga uppgivenhet där i fjärran, därute på den mörka Atlant:

*"Each man kills the thing he loves
Each man kills the thing he loves
Lalala oh lalala."*



Island. Foto: Henrik Alfthan.

IDS Nordic

Bone, Growth and Cartilage Diagnostics



IDS-iSYS – Our Fully Automated Speciality Analyzer

Assay menu

Calcitropic Hormones

25-Hydroxy Vitamin D
1,25-Dihydroxy Vitamin D*
Intact PTH*
Bioactive PTH (1-84)*

Bone Turnover

Intact PINP
Serum CrossLaps® (CTX-I)*
BoneTRAP® (TRACP 5b)*
N-MID® Osteocalcin*
Ostase® BAP*

Growth Disorders

hGH
IGF-I*
IGF-BP3*

Hypertension

Renin*
Aldosterone*
* in development



Automated Vitamin D now available!

Immunoassays

Bone Markers

25-Hydroxy Vitamin D
1,25-Dihydroxy Vitamin D
Intact PTH (1-84)
OSTASE® BAP
N-MID® Osteocalcin
BoneTRAP® (TRACP 5b human)
CrossLaps® (CTX-I)

Cartilage Markers

Urine CartiLaps® (CTX-II)
Total Aggrecan



Please ask for our full product catalogue including all pre-clinical markers.

Immunodiagnostic Systems Nordic a/s (IDS Nordic)

Marielundvej 30, 2. Sal, 2730 Herlev, Denmark

Tel: +45 44 84 0091 Email: info.nordic@idsplc.com www.idsplc.com

Visit www.idsplc.com for an extended range of products

Redaktionskomitén for Klinisk Biokemi i Norden:

Hovedredaktør: Per Simonsson · Tryk: Clausen Offset

Danmark

Overlæge Linda Hilsted
Klinisk biokemisk afd. KB
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
DK-2100 København Ø
Telefon: +45 35 45 20 16
Telefax: +45 35 45 28 80
E-mail: linda.hilsted@rh.regionh.dk

Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB
Kvinnokliniken
Haartmangsgatan 2
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
Telefax: +358 9 471 74806
E-mail: henrik.alfthan@hus.fi

Norge

Overlege Kristin Moberg Aakre
Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland Universitetssykehus
N-5020 Bergen
Telefon: +47 5597 3188
Telefax: +47 5597 5976
E-mail:
kristin.moberg.aakre@helse-bergen.no

Sverige

Professor Anders Larsson
Avdelningen för klinisk kemi
Akademiska sjukhuset
S-751 85 Uppsala
Telefon: +46 18 6114271
Telefax: +46 18 552562
E-mail: anders.larsson@akademiska.se

Island

Överläkare Ingunn Þorsteinsdóttir
Department of Clinical Biochemistry
Landspítali - University
Hospital Hringbraut
IS-101 Reykjavík
Telefon: +354 543 5033
Telefax: +354 543 5539
E-mail: ingunnth@landspitali.is

Sverige

Docent Per Simonsson
Klinisk kemi
Universitetssjukhuset MAS
5205 02 Malmö
Telefon: +46 4033 1459
E-mail: per.simonsson@med.lu.se

NFKK

Medicinsk direktör
Jarkko Ihalainen
Oy Medix Laboratorier Ab
Knektbrogränden 1
FIN-02630 Esbo
Telefon: +358 9 5256259
Telefax: +358 9 5256255
E-mail: jarkko.ihalainen@medix.fi

Til manuskriptforfattere

Bidrag til Klinisk Biokemi i Norden sendes i elektronisk versjon til den nasjonale redaktøren som er angitt ovenfor. Formen på manuskriptet skal være som beskrevet i Vancouver-aftalen (<http://www.etikkom.no/NEM/REK/vancouver.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 sendes i elektronisk form.

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptet 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.

Redaktion för Klinisk Biokemi i Norden 2009

Linda Hilsted, Henrik Alfthan, Palle Wang,
Ingunn Þorsteinsdóttir, Tor-Arne Hagve,
Per Simonsson, Anders Larsson



Se også KBN's hjemmeside: www.kkno.org

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (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 like arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskapelige ansvar for *Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI)*, har ansvar for utgivelse av *Klinisk Biokemi i Norden*, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styre består av Nete Hornung (Randers), Niklas Rye Jørgensen (Roskilde), Tuula Metso (Helsingfors), Harri Laitinen (Helsingfors), Elin Olafsdóttir (Reykjavík), Ingunn Þorsteinsdóttir (Reykjavík), Bjørn Bolann (Bergen), Johan Bjerner (Oslo), Per Simonsson (Malmö), Per Bjellerup (Västerås).

Ordförande: Jarkko Ihalainen. Sekreterare: Pamela Edgren (Helsingfors).

Does anyone offer a custom-fit these days?



Siemens Healthcare Diagnostics offers a broad portfolio of innovative hemostasis solutions that fit like they were made just for your lab.

We understand that every hemostasis lab is different. That's why we offer the largest selection of analyzers and assays in the industry. From small labs with routine testing needs, to fully automated specialty labs—we've got you covered. With a history of innovative leadership for more than 30 years, we understand your lab's unique needs and deliver the high quality results you expect. Find out how we can help you get a custom fit: www.siemens.com/diagnostics

Answers for life.

SIEMENS