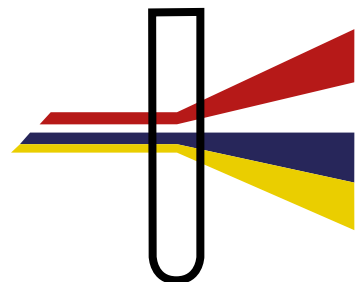


Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 3, vol. 22, 2010

There's **never** been a **better time** to get into **the game**.

Join the most experienced team in lab automation.

What's true on the playing field is equally true in the field of laboratory automation: You can't win until you're in the game.

With the recent addition of the new *AutoMate* 1200 and 2500 sample processing systems to Beckman Coulter's winning automation lineup, the time is right to collaborate with the market leader in lab automation. Get off the sideline and score big results no matter what your level of throughput – from low volume to ultra-high.

Focusing solely on the goals of your lab, Beckman Coulter can help you develop a strategy to optimize your workflow, turnaround time and efficiency.

Don't wait to automate. Team up with your Beckman Coulter representative or visit us on the web today.

www.beckmancoulter.com

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



Power Processor



AutoMate 600



AutoMate 800



AutoMate 1200/2500



AutoMate 1250/2550

Vulkanutbrott och ekonomisk kris	4
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Nytt från NFKK.	8
<i>Per Simonsson</i>	
Ingunn Þorsteinsdóttir – ny ordförande för NFKK.	10
<i>Per Simonsson</i>	
Normalvärdier på blodprøver fra gravide	12
<i>Pal B. Szecsi och Steen Stender</i>	
Olgas och Ralphs sjukdom - Imerslund-Gräsbecks syndrom	20
<i>Ralph Gräsbeck</i>	
Apolipoprotein B niveau, APOB alleler, og risiko for iskæmisk kardiovaskulær sygdom i den generelle befolkning	34
<i>Marianne Benn</i>	
Nordiska kongressen i Oslo 2010	38
<i>Per Simonsson</i>	
Kongressen er gennemført	46
<i>Tor-Arne Hagve</i>	
Welcome to Reykjavik in 2012!	47
<i>Isleifur Olafsson</i>	
Astrup pris-konkurrencen 2010	48
<i>Linda Hilsted</i>	
At rejse er at leve	50
<i>Leifur Franzson</i>	
Den vandrande vetenskapsmannen: Hotel Continental, Tangier	52
<i>Per Simonsson</i>	
NORDFOND – Medel för nordiska samarbetsprojekt	54

Forside: Eyjafjallajökull, Island.

Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir

Vulkanutbrott och ekonomisk kris

Ingunn Þorsteinsdóttir

Island är som bekant en liten ö mitt i Nordatlanten med enbart drygt 300 000 invånare. I Europa och världen i övrigt har Island varit ovanligt framträdande i nyhetssändningarna under senare år under braskande rubriker. Först var det den ekonomiska krisen som slog ovanligt hårt på Island efter att den amerikanska banken Leeman Brothers föll den 15 september 2008 och påverkade hela världsekonomin. I år har det handlat om vulkanen med det svåra namnet Eyjafjallajökull, vars aska vissa dagar lagt sig som ett osynligt täcke över delar av Europa och hindrat flygtrafiken.

Vi islänningar har levt isolerade sedan åttahundra-talet när våra norska förfäder emigrerade på flykt undan Harald den hårfagre, som försökte bilda ett enat Norge. Intill början av nittonhundratalet levde generation efter generation som generationen innan, i torvhus och av det som landet och havet gav. Antalet invånare var ganska konstant, en sjättedel av dagens befolkningstal. Med jämna mellanrum blev de påminda om naturens

otämjda krafter. Kalla vintrar bragte havsis från Grönland, med missväxt och svält som följd. Kraftiga jordbävningar skakade södra delen av landet. Vulkanerna Hekla och Katla och även de med lite svårare namn, som Eyjafjallajökull, Öræfajökull och Lakagígur vaknade med oregelbundna mellanrum från sin slummer. Tyvärr kan ingen veta hur länge en vulkan sover. Sömnens hade varit 5000 år på Heimaey på Vestmannaöarna, när vulkanen vaknade med besked en vinternatt 1973.

Tidigare har vulkanutbrotten på Island främst lett till lokala katastrofer för den egna befolkningen. Viktigaste orsaken till dagens uppmärksamhet är moderna människors stora - kanske allt för stora - beroende av moderna flygplans jetmotorer. Askan från Eyjafjallajökull, strömmande tusentals meter upp i atmosfären med kring 750 ton i sekunden, visar hur sårbar våra moderna tekniker är och den maktlöshet vi människor i grunden har inför naturens urkrafter.

(Leder fortsätter side 6)



Foto: Eythor Björnsson.

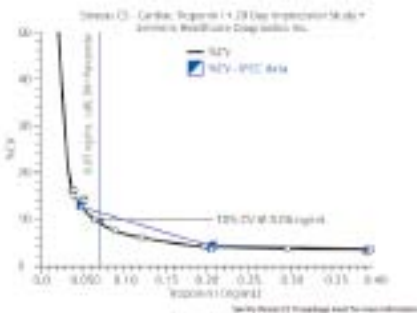
Markers to cover the full spectrum of acute cardiac care in the emergency and cardiac care units

The Stratus® CS Acute Care™ Diagnostic System provides quantitative cardiac assays for fast, cost-effective evaluation of patients presenting with suspected myocardial ischemia. Its efficiency and ease of use make it ideal for both point-of-care testing and lab applications.

Acute care depends on timeliness, safety and effectiveness. The Stratus CS Acute Care diagnostic system's robust and comprehensive cardiac marker panel provides reliable near-patient testing which gives you answers to critical questions with a fast time to first result of only 14 minutes.

Troponin I is the preferred marker for myocardial necrosis.

The international definition from ESC, ACC, AHA, NACB and IFCC for a high sensitive Troponin I method, states that increased troponin levels should be defined as a measurement exceeding the 99th percentile of the reference population and that an acceptable imprecision for measurements of the 99th percentile is <10% CV. The Stratus CS Troponin I assay meets this criteria with a 99th percentile of 0.07 ng/mL and a 10% CV at 0.06% ng/mL. The test provides an accurate tool for the diagnostics of myocardial infarction (AMI) and risk stratification of patients with acute coronary syndrome (ACS).



Siemens NT-proBNP marker helps you evaluate and manage heart failure and acute coronary syndromes.

Due to a high negative predictive value, it can be used to accurately exclude heart failure in cases with suspicious symptoms (e.g. dyspnea).

For patients presenting with symptoms of dyspnea, D-Dimer is a highly valuable marker. The marker has a high negative predictive value for venous thromboembolism (VTE) and thus provides the physician with a valuable diagnostic tool in critical situations.



The Stratus CS Acute Care diagnostic system perfectly fulfills laboratory practice needs as it is designed in compliance with laboratory accrediting agencies allowing the use of a daily system check instead of daily testing of liquid controls. The system uses whole blood and is conveniently run with no sample preparation and no user contact with blood or waste.

The comprehensive menu covers the necessary biomarkers for acute cardiac care such as Troponin I, NT-proBNP, CK-MB mass, Myoglobin, D-Dimer Cardiophase® CRP, and in addition also β -hCG.

For more information about the Stratus CS Acute Care diagnostic system visit us at www.siemens.com/diagnostics or contact your local Siemens representative.

ADVERTISEMENT

(Leder fortsat fra side 4)

Jag skrev en ledare i KBN för ett par år sedan om det ständigt ökade antalet mätningar överallt på klinisk kemiska laboratorier i Norden. Island hade närmest identisk utveckling fram till oktober 2008 då Islands tre största banker gick i konkurs och landets hela ekonomiska system rasade. En av följderna har varit stora besparingar inom hela den offentliga sektorn, inklusive sjukvården. Samtidigt har kostnadsmedvetenheten hos den isländska allmänheten ökat påtagligt. Det märks både i det privata och på arbetsplatserna. Lönerna både inom den offentliga och privata sektorn har varit frusna sedan början av 2009. Landspítalinn, landets största sjukhus, liksom alla andra offentliga inrättningar lever under stora och växande sparkrav. Det är långtifrån en enkel sak att uppfylla alla dessa krav, särskilt eftersom den isländska kronan har halverats i värde och utrustning och driftsmaterial till övervägande delen inhandlas från utlandet.

Alla har nu blivit oerhört varse sjukvårdens kostnader, och våra kliniska kollegor har fått stora direkta besparingskrav medan Laboratoriemedicin och Bildmedicin har fått indirekta sparkrav. Sjukhusledningen har krävt att antalet mätningar skall minska med 15% år 2010 jämfört med året innan. Klinikcheferna bär ansvaret för kostnadsminskningen.

Landspítalinn's IT-avdelning har utvecklat ett datorprogram som löpande mäter och rapporterar antalet mätningar inom klinisk kemi, hematologi, bakteriologi, virologi och immunologi. Information ges också om individuella mätningarnas kostnader/priser. I programmet finns också rapporter över hur avdelningar och enskilda doktorer använder mätningarna. Enskilda läkare inom sjukhuset kan se sitt beställningsmönster, men än så länge inte andras. Klinikcheferna har befogenheter att övervaka de beställningsmönster som den egna avdelningens läkare uppvisar. Med sin detaljerade kunskap om verksamheten kan klinikchefen göra en rimlighetsbedömning av enskilda läkares beställningsmönster. Erfarenheten hittills visar att detta mycket smidiga verktyg ger förutsättningar för uppföljning av sjukhusledningens mål om att minska det antal mätningar som används i sjukhusets verksamhet. Primärvården har självklart besparingskrav och samma program underlättar också för läkarna att följa hur de använder laboratorieundersökningar.

Sjukhuset har publicerat kliniska vägledning om hur olika mätningar bör användas. På intensivvården gäller nya instruktioner om provtagningsmönster och

klinikchefen för avdelningen för gastroenterologi har publicerat vägledning om användningen av leverprover. Nya kliniska riktlinjer gäller även för användningen av CRP.

Produktionsstatistiken för Landspítalinn's laboratorium för Klinisk kemi ger många skäl till eftertanke. Redan i november 2008, månaden efter att bankkrisen slog till på Island, började antalet mätningar att minska. Fram tills dess hade vi en ständig ökning varje år. Redan året 2009 var antalet nere på 2007-års nivå. De fyra första månaderna av 2010 har antalet mätningar minskat ytterligare, och det ser ut som sjukhusledningens mål om 15% färre analyser 2010 jämfört med 2009 kan komma att nås. Under samma tidsperiod har liknande minskning av undersökningar ägt rum inom sjukhusets andra laboratoriespecialiteter. Antalet bildmedicinska undersökningar har också minskat med 8% de fyra första månaderna i år jämfört med förra årets. Samtidigt förkortas inläggningstiderna ytterligare.

Det är förstas först vid årets slut som vi med rimlig säkerhet kan säga om en minskning på 15% på årsbasis uppnås. Flera studier visar att kliniska vägledning ger störst effekt i början men att effekten klingar av med tiden. Frågan är således om de nuvarande effekterna blir temporära eller varaktiga.

Minskar åtstramningen och det minskade antalet mätningar sjukvårdens kvalitet? Det är förstas enkelt att ge sig på de delar av sjukvården som är lättast att mäta – Laboratorie- och Bildmedicin. Borde man inte heller minska antalet av de undersökningar som har sämre diagnostiska egenskaper men snarare öka antalet av andra i stället för att ställa upp ett generellt nedskärningsmål på 15%? När det dras ner på laboratorieundersökningar ökar förstas riskerna att viktiga diagnoser överses som thyreoidea, parathyreoidea, diabetes, infektions- och inflammationssjukdomar – för att nämna några.

I svåra tider är enkla och mätbara mål avgörande. I det ljuset accepterar jag ett årligt och allmänt besparingsmål på 15%. Det gäller nu ännu mer än tidigare att öka kostnadseffektiviteten. Behöver sjukvården alltid ta alla de leverprover som ingår i en traditionell leverprofil? Nej absolut inte! Behövs mätning av CRP på akuten hos alla patienter med uppenbara infektioner? Behövs uppföljning varje dag med CRP hos inneliggande patienter med infektioner? Budskapet nu är om möjligt ännu viktigare än tidigare: laborera rätt och lagom!



ALLERGY AS YOU'VE NEVER SEEN IT

ImmunoCAP® Molecular Allergology pinpoints disease-causing allergens, for unparalleled insight into allergy

Now you can take allergy diagnosis to a whole new level. Because Phadia, pioneers in allergy testing with nearly 40 years of expertise, are pleased to bring you **ImmunoCAP Molecular Allergology**. It's the most precise, comprehensive and advanced diagnostic technology available today.

Unlike traditional allergy testing, **ImmunoCAP Molecular Allergology** uses single allergen components to quantitatively detect IgE antibodies. It's a level of insight previously unimaginable – one that gives you the ability to accurately assess the risk of allergic reaction, identify cross-reactivity patterns, and determine a patient's suitability for specific immunotherapy. All of which means that you can help your patients put their allergy in perspective, and get back to enjoying life.

To learn more about the advancements we're making in allergy testing, contact your local Phadia representative or visit www.phadia.com.



ImmunoCAP is a registered trademark of Phadia AB.

Phadia

Setting the Standard

Nytt från NFKK

Per Simonsson

Styrelsen för NFKK hade möte omedelbart före kongressens öppnande. Ny ordförande är Ingunn Þorsteinsdóttir och som kassör började Henrik Jørgensen från Köpenhamn.

Tor-Arne Hagve, kongressens general, har i många år varit en pelare i det nordiska samarbetet. Han har som huvudredaktör för SJCLI gjort ett utmärkt arbete med att hålla tidskriftens kvalitet och utveckling på hög nivå. Nu lämnar han SJCLI:s ledning och efterträds av Jens Petter Berg, också från Oslo, med närhet till redaktionen som ligger här.

Den gamla och rätt rostiga hemsidan för både NFKK och KBN skall ses över och få en ny hemmahamn och ett modernare gränssnitt, bl.a. med sökfunktion för gamla artiklar i KBN.



Baldersbrå, *matricaria maritima*. Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir.

Ett samarbete mellan våra länder när det gäller nationella ST-kurser vore mycket bra. Vi beslutade att utreda detta vidare för att öka utbudet av kurser för läkare under specialistutbildning. Givetvis skall NFKK fortsätta med egna kurser som Finse och Helene. Så valla skidor och öva knopar inför nya expeditioner tills fjälls och till havs, i Amundsens och Heyerdahls anda!

Nyheter från de olika länderna:

Finland

Ny enhet för HbA1c är nu införd och det har fungerat bra. Än så länge så rapporteras svar både som mmol/mol Hb och %. Sannolikt kan detta upphöra tidigare än efter två år, som planerades initialt.

”Labs are vital” är ett koncept som föreningen satsar på, för att göra lab mer synligt i samhället.

Norge

Här avvaktar man ytterligare innan några förändringar görs med HbA1c.

Sverige

En hemsida för HbA1c har skapats, med det lämpliga namnet www.hba1c.nu har etablerats tillsammans med bl.a. diabetologerna. Här skall information samlas inför övergången i september till mmol/mol Hb.

Danmark

Dubbelrapporteringen verkar ha skapat vissa problem rörande HbA1c. Kanske är det bättre att gå över snabbt och radikalt?

Ny specialistutbildning skissas med ny målbeskrivning. En fortsatt, tvingande profilering av specialanalyser pågår och skall vara klar i sommar. Det skapar konflikter.

Island

Ekonomiska krisen ligger tung över landet och nu gäller ett sparbeting på 10%, årligen! Men det hindrar inte de tappra sex kollegorna att planera inför kongressen i juni 2012.

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
- Better compliance and satisfied patients



Ingunn Þorsteinsdóttir – ny ordförande för NFKK

Per Simonsson

Sol, varm vind, Ingunn Þorsteinsdóttir, ny NFKK-ordförande framför Oslo Opera. Benen dinglar över kajens kant. Kisar över fjorden, bländad av sol, efter lång isländsk vinter. Svartklädd framför Operans glaciär av vita fasad, snöklädda sluttningar av sten, vit sten. Sol, äntligen, varm vind.



Ingunn Þorsteinsdóttir, ny ordförande i NFKK.
Foto: Per Simonsson.

Q: Vad betyder Norden för dig?

A: *Mycket! Island är litet, vi är ett fåtal kliniska kemister. Då behövs det kollegor att kontakta.*

Q: Men varför Norden? Varför inte England? USA?

A: *De flesta av oss, men inte alla, har fått specialistutbildning i Skandinavien. Då har vi våra nätverk där. Det känns också naturligt. Vi är från början utvandrade norrmän.*

Q: Vad vill du göra som ny ordförande?

A: *Jag skall fortsätta det som pågår. Vi borde få igång nya projekt, till exempel om pediatrika referensintervall. NFKK har pengar men det svåra är att finna tid. Det gäller att hitta projektledare som har tid och lust. Sen tycker jag att kurserna är viktiga! Finse- och helenekurserna ger mycket, inte minst nya kontakter. Jag vill satsa på nätverk, genom nordiska kongressen, tidskriften, kurser. Det är viktigt för de yngre. Men också för oss äldre.*

Q: Sen skall du ordna nordiska kongressen 2012 också...

A: *Det blir trevligt och jag har redan fått intresserade frågor. Det är spännande att komma till Island. Men vi är en mycket liten förening och kongressen kommer att betyda mycket arbete för oss på Island de närmaste två åren.*

Q: Vad är speciellt för Island och klinisk kemi där?

A: *Vi är ett litet land, 300 000 invånare, som Uppland i Sverige. Men med flera lab, i Reykjavik finns sjukhuslab och tre privata lab. Det finns ytterligare små lab för vi har mindre sjukhus i olika delar av landet. Vi har också mycket bioteknikföretag bl.a. deCode. Det betydde mycket för Island när det startade. Många som jobbade utomlands kom hem och fick jobb här. Det*

finns också mindre bioteknikföretag och forskningsinstitut som Icelandic Heart Association. Det är en forskningsinstitution finansierad av National Institute of Aging i USA. Med eget lab för rutinanalyser som ingår i studien. Där jobbar jag en dag i veckan.

Q: Hur är rekryteringen?

A: Det behövs nu. Jag är själv yngst bland de aktiva. Flera har nyligen gått i pension.

Q: Hur kom du själv till klinisk kemi?

A: Jag träffade Per Venge i Chicago 1993 på en middag. Han berättade om möjligheten att forska. Då jobbade jag inom reumatologin i Uppsala. Det lät intressant. Så jag fick ett vikariat och blev sen ST-läkare. 1998 återvände jag och familjen till Island. Men jag kom tillbaka till Uppsala 1999 för att disputerat. Och jag har hållit kontakten sedan dess.

Q: Vad forskade du om?

A: Eftersom jag jobbat som reumatolog fick jag en särskild nisch vid sidan av astmaforskningen på Pers lab. Jag forskade i ett projekt om aktivering av neutrofila celler och monocytter vid reumatoid artrit.

Q: Vad betyder NFKK för dig?

A: Jag tänker på olika samarbeten. Projekt som NORIP som väl är det största projektet som NFKK gjort. Det blev mycket bra. Men också på alla kontakter som skapas. Jag är med i redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden. Det betyder mycket för mig.

Q: Är det lätt att vara isländska i det nordiska samarbetet?

A: Det är det. Det är lite exotiskt. Jag får ibland frågor om tips inför semesterresor till Island. Det är trevligt och sådana tips ger jag gärna!

Q: Vad betyder Island för dig?

A: Jag älskar Island! På Island finns min familj. Jag älskar att vandra över fjäll och glaciärer. Sen sticker jag isländska tröjor. Då kopplar jag av, slappnar av, glömmer tid och problem. För mig är Island hemma.

Uppsala var fint och jag trivdes där. Men det är inte hemma där. Jag kan inte kulturen och språket som jag kan därhemma.

Q: Vad är nackdelarna med Island?

A: Isländska samhället har varit hektiskt, materialistiskt, lite mycket för min smak. Nu när det är kris är det andra värden som prioriteras. Man tar det lugnare och tar bättre hand om varann. Det är skönt.

Q: Vad blir det svåra med att leda NFKK?

A: Jag är inte orolig, ligger inte sömlös. Det har jag lärt mig med tiden. Jag gör det jag vill göra. En naturlig prioritering. Jag har aldrig känt mig oersättlig. Jag kan koppla av. Det räcker med en helgs vandring!

Q: Varför ser du så fransk ut?

A: Jag liknar min far och min farmor. Hon föddes på slutet av 1800-talet. Under flera århundraden har många franska och spanska fiskare fiskat i havet norr och öster om Island. Ibland blev de strandsatta på Island. Det finns nog franska gener i familjen från den tiden.



Barðsnæs, Island. Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir.

Normalværdier på blodprøver fra gravide

Pal B. Szecsi og Steen Stender

Klinisk Biokemisk Afdeling, Gentofte Hospital, Københavns Universitets Hospitaler, København

Det har længe været kendt, at de fysiologiske forandringer under graviditet kan ændre nogle blodprøveværdier, uden det er tegn på sygdom. Referenceintervaller baseret på ikke-gravide kvinder, kan derfor være uanvendelige for kliniske beslutninger hos gravide kvinder og føre til forkert diagnose og behandling.

I Region Hovedstaden i Danmark, og nogle steder i den øvrige del af Danmark har der siden 1984 været brugt referenceintervaller for gravide baseret på langt færre kvinder end de 120 der anbefales af CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) til udarbejdelse af referenceintervaller. Desuden har alle laboratorieinformationssystemer (LIS) rapporteret referenceintervaller fra ikke-gravide sammen med analyseresultater på en blodprøve fra en gravid, og obstetrikere har været tvunget til at have anekdotiske gravid-referenceinterval-sedler i lommen.

Med nogle få undtagelser har der ikke eksisteret valide opdaterede klinisk biokemiske referenceintervaller for gravide kvinder. Referenceintervaller under graviditet er opsummeret i *Handbook of clinical laboratory testing during pregnancy*

Gronowski AM, ed., hvoraf det fremgår, at i langt de fleste tilfælde er CLSI vejledningen ikke fulgt.

Metoder til etablering af laboratoriers referenceintervaller er diskuteret i CLSI nyligt reviderede dokument *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in Clinical Laboratory, Approved Guideline-Third Edition (C28-A3)*, som blev offentliggjort i november 2008. Dokumentet giver laboratoriet vej-

ledning i at opstille kriterier for at vælge en sund relevant referencebefolkning, i at beregne antallet af målinger, i at identificere outliers, og i at foretage de nødvendige beregninger for at generere et gyldigt referenceinterval.

Blodprøver fra gravide på Gentofte Hospital

I 2005 besluttede Klinisk Biokemisk afdeling og Gynækologisk-obstetrisk afdeling på Gentofte Hospital at etablere referenceintervaller for en række blodprøveanalyser hos kvinder under komplikationsfri graviditet og i de første dage efter en komplikationsfri fødsel.

I perioden juni 2006 til oktober 2007, blev i alt 801 kvinder over 18 år med singleton graviditet rekrutteret blandt 2147 kvinder ved første trimesterscreening. Af disse havde de 391 kvinder en helt ukompliceret graviditet, fødsel og post-partum forløb. Der blev tilstræbt 7 sæt blodprøver på hver deltager i gestationsugerne 13-20, 21-28, 29-34, 35-42, samt ved aktiv fødsel og 1. og 2. post-partum dag. Gestationsalderen blev bestemt af crown rump length, ved ultralydsscanning udført i uge 11-13 af jordmødre. På hver blod-

prøve blev udført i alt 32 kemiske-, 13 hæmatologiske-, 17 koagulations-, 3 thyreoidea- samt CA125 analyser. Hæmatologiske analyser blev

udført på Advia 2120 (Siemens); kemiske på Vitros 950 (Johnson & Johnson); lipidanalyser på Cobas Integra 400 plus (Roche); hormonanalyser på Immulite 2500 (Siemens) og koagulationsanalyser på STA-R Evolution (Stago) eller ELISA, alle ifølge producentens anvisninger og ISO 15189 akkreditering.

Da referenceintervaller også bør afspejle præanaly-

(Fortsætter side 14)

Lykken er at vide, hvad der er normalt

Inge og Sten Hegeler, Ekstrabladets/Expressens/Dagbladets sexbrevkasse 1968

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 12)

tiske forhold, blev alle blodprøverne taget, behandlet og analyseret sammen med de almindelige rutineprøver. Kun prøver til de sjældne koagulationsanalyser blev frosset ned til senere analysering. Mere end 250000 analyser blev foretaget og mere end 50000 kliniske data blev registreret. For alle analyser blev 95 interpercentil referenceinterval med 90% konfidensinterval for øvre og nedre værdi beregnet for hver af ovenstående graviditetsperioder, som anbefalet af IFCC, med non-parametrisk bootstrap metode med 500 iterationer (RefVal version 4.11 software). Outliers blev fjernet med Dixon's algoritme.

De inkluderede kvinder havde en gennemsnitsalder på 32 år, et BMI på 22 kg/m², 44% var førstegangsfødende, havde en gennemsnitsgraviditetslængde på 283 dage, og barnet en gennemsnitsfødselsvægt på 3601 gram. De tilsvarende tal for alle kvinder der fødte på Gentofte Hospital i denne periode var 33 år og 23 kg/m², og 43% var førstegangsfø-

dende. På landsbasis er gennemsnitsalder for fødende kvinder 30,4 år, og gennemsnitsfødselsvægt er på 3522 gram. Det tyder på, at de gravide kvinder, der indgik i referenceintervaltableringen på Gentofte Hospital, i hvert fald hvad ovennævnte tal angår, var repræsentative for Danmarks gravide kvinder.

Vi valgte kun at anvende resultaterne fra de 391 kvinder, der havde en helt ukompliceret graviditet, fødsel og post-partum forløb til beregning af referenceintervaller for at undgå, at resultaterne kunne blive påvirket af eventuelle patologiske tilstande. En så stor eksklusion kunne give anledning til bekymring vedrørende referenceintervallernes repræsentativitet. Vi har derfor sammenlignet referenceintervallerne for kvinderne med og uden komplikationer og fandt kun mindre sporadiske forskelle mellem de to grupper. Vi kunne således have anvendt resultaterne fra alle 801 kvinder og ville have opnået næsten identiske referenceintervaller.

(Fortsætter side 16)

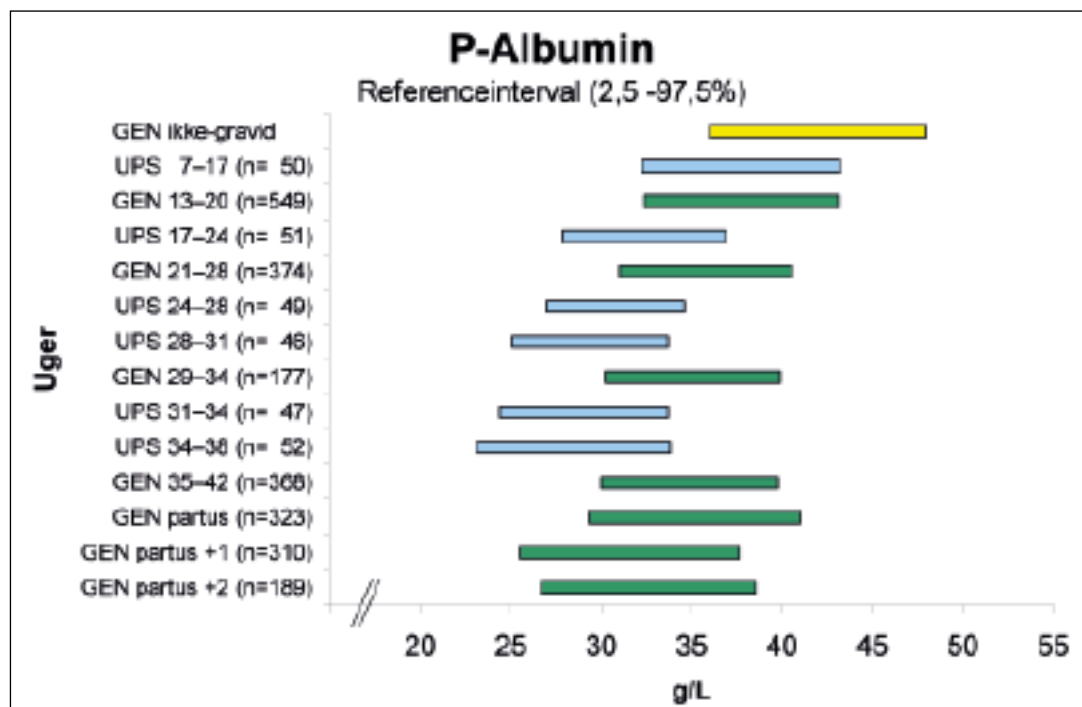
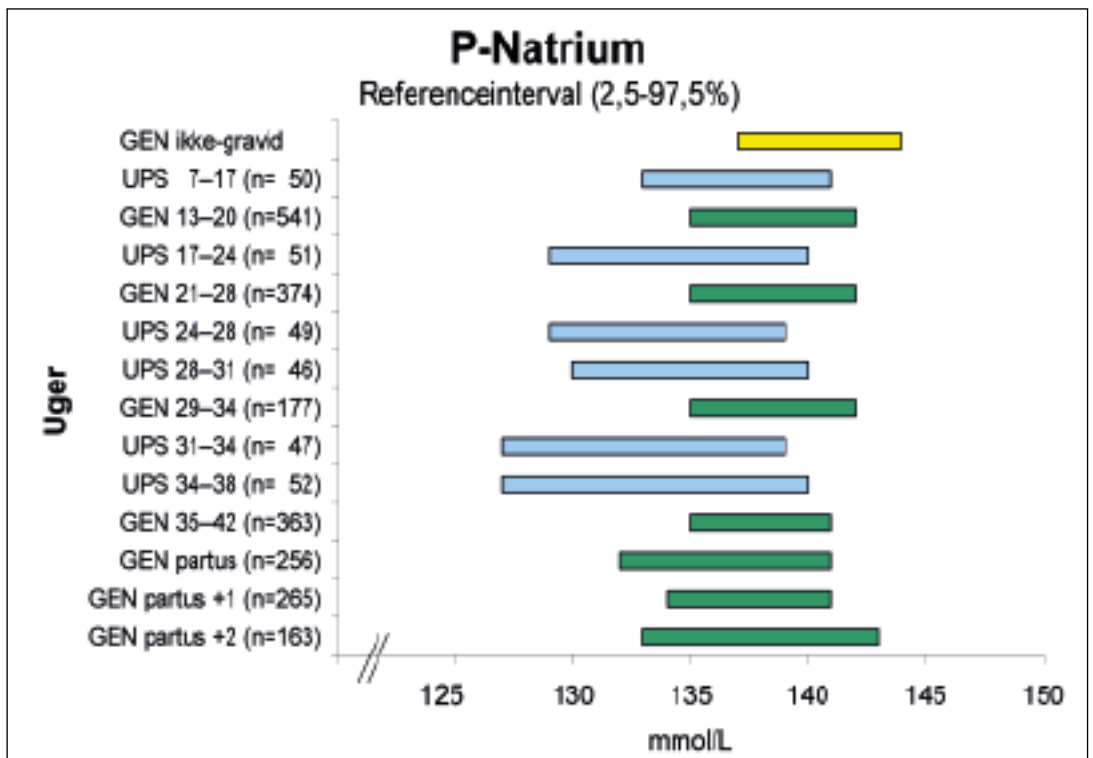
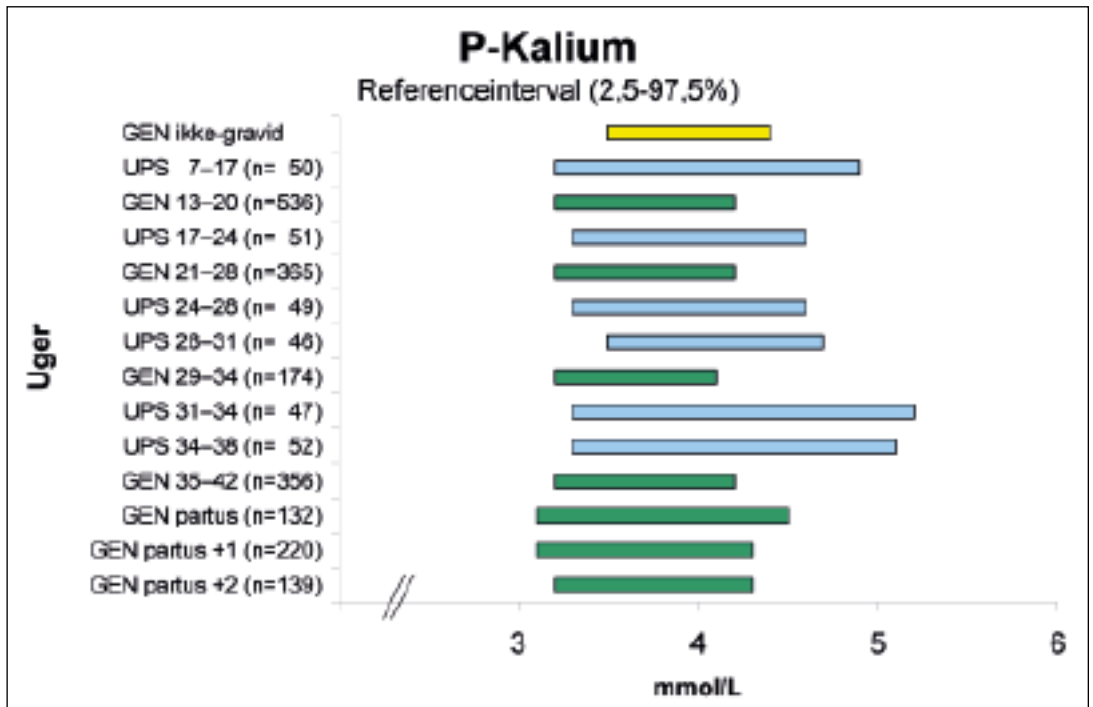


Fig. 2. Referenceinterval for P-Albumin, P-Kalium og P-Natrium.

GEN referenser til de referenceintervaller, der er blevet bestemt på Gentofte Hospital 2006-2008.

UPS referenser til de referenceintervaller, der er blevet bestemt på Universitetshospitalet i Uppsala. Ikke-gravidintervallerne er fra NORIP. n er antallet af de personer, hvis blodprøver har været anvendt til at etablere det pågældende referenceområde. Intervallet efter GEN og UPS angiver gestationsugerne for blodprøvetagningen.



(Fortsat fra side 15)

Referenceintervaller for hyppigt anvendte analyser

Kun få blodprøveværdier var helt stabile under graviditet, men mange af de observerede ændringer var små og værdierne lå inden for ikke-gravide referenceintervaller. Under fødslen og i den umiddelbare postpartum periode var stort set alle værdier påvirkede.

ALAT og ASAT var under graviditet stabile inden for ikke-gravide referenceintervaller, modsat fund rapporteret i nogle ældre artikler. Dette kan skyldes forskel i analysemetoder, da de tidligere anvendte analysemetoder formentligt ikke havde pyridoxal phosphate tilsat. LDH og basiske phosphataser udviste en mindre stigning under graviditet, medens ALAT, ASAT, LDH og basiske phosphatase værdier alle var over øvre grænse for ikke-gravide under fødslen og i den umiddelbare postpartum periode.

Modsat andre publicerede undersøgelser fandt vi stabilt niveau af CRP, og en noget højere værdi end den øvre grænse for referenceintervallet for ikke-gravide, og med en udtalt stigning omkring fødslen. Lignende så vi for leucocytaltallet. Disse ændringer kan gøre det sværere at anvende CRP og leukocytaltallet til vurdering af infektion omkring fødselstidspunktet.

Hæmoglobin, hæmatokrit, MCV, MCHC, erythrocyttal, jern, transferrin og jernmætning var alle stabile under graviditet og omkring fødslen, mens trombocytaltallet faldt lidt postpartum.

Albumin i plasma under graviditet

Gennemsnits-albuminværdien var allerede i gestationsuge 13-20 lige over nedre grænse i ikke-gravidens referenceinterval med et yderlig cirka 9% fald til uge 21-28, hvor niveauet holdt sig ind til fødslen, hvorefter der var et yderligt fald i postpartum perioden (Fig 1A). Vi fandt stort set samme albuminniveau i uge 13-20 som en nylig undersøgelse i Uppsala fandt i uge 7-17. Uppsala-undersøgelsen fandt imidlertid et mere udtalt fald i albumin i løbet af graviditeten, end det vi observerede (Fig 2). Forskellen kunne skyldes, at man til albuminanalysen i laboratoriet i Uppsala anvendte bromcresolpurpur på en Architect, mens vi anvendte bromcresolgrønt tørkemi på Vitros. Der har været beskrevet forskelle mellem albuminresultaterne baseret på de to metoder. Det er forskelle, der fremkommer under graviditet og kunne tilskrives metodernes forskellige reaktion på den øgede fibrinogenkoncentration i plasma. Fald i albuminkoncentrationen

under graviditet har i de fleste obstetriske lærebøger være tilskrevet "hæmodilution", et udtryk som har været anvendt for effekten af plasmavolumenøgningen. Det er veldokumenteret at plasmavolumen øges under graviditet, men det sker hovedsageligt mellem gestationsuge 6 og 12. Det drejer sig om ca. 300 ml plasma. Det er dog påfaldende, at andre makromolekyler i plasma såsom α_2 -macroglobulin og HDL ikke fortyndes af denne "hæmodilution".

Det er mere sandsynligt at syntesen og/eller katabolismen af albumin og andre makromolekyler påvirkes af graviditet. Den ekstracellulære albuminmængde øges under graviditet og der rapporteres om en 50% stigning i leverens albuminsyntese til 9 gram per dag. Denne store synteseøgning burde hurtigt kompensere for en øgning i plasmavolumen på 300 mL, svarende til ca. 20 gram albumin eller 2 dages syntese. Et alternativ til hæmodilutionsforklaringen er, at den øgede katabolisme af albumin til foster og placenta overstiger leverens kapacitet til at opretholde det ikke-gravide albuminniveau under graviditet.

Kalium og natrium i plasma under graviditet

Som målt ved flammefotometri fandt vi, at kaliumniveauet i plasma lå stabilt igennem hele graviditeten lige under niveauet for ikke-gravide. Uppsala-gruppen fandt en let stigning, især en meget højere 97,5 percentil som gradvist steg til 5 mmol/L (Fig2). Dette kunne selvfølgelig skyldes forskel mellem Uppsala- og Gentofte-afdelingerne i præ-analytisk håndtering, men denne ville næppe ændre sig med gestationsalderen. En anden årsag kunne være forskel på analysemetoderne. På Vitros anvendes en direkte ionselektiv elektrode metode, mens Architect anvender en indirekte metode. Hvis dette er årsagen til forskellen, så er de to metoder forskelligt påvirket af noget som ændrer sig i prøvematerialet under graviditeten.

Vi fandt også et stabilt niveau af natrium. Her fandt Uppsala-gruppen et gradvist lavere niveau, næsten 5 mmol/L lavere ved nedre grænse (Fig 2). Præ-analytisk håndtering spiller ikke ind her, men metodeforskelle kan stadig være en faktor, selvom det nu er i modsatte retning end for kalium.

En alternativ forklaring kunne være forskel i indtagelse af kalium og natrium mellem gravide kvinder i Uppsala og Gentofte. Svenske myndigheder anbefaler gravide at indtage en lav-natrium kost og nogle anbefaler endog indtagelse af kalium/natrium-chlorid

(Fortsætter side 18)

Fig. 1A

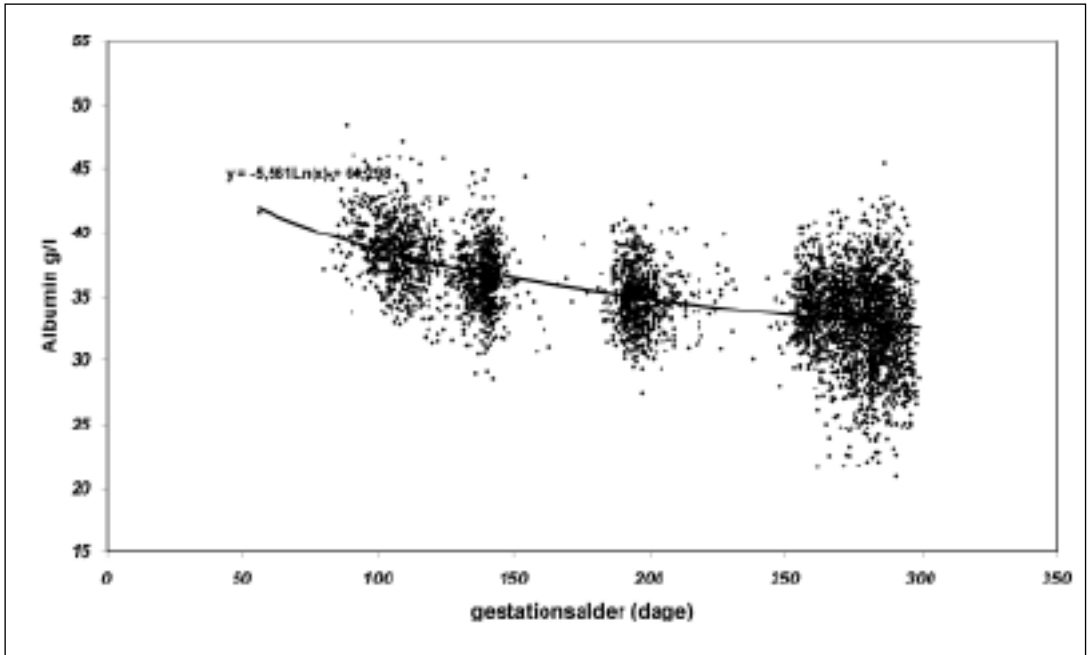


Fig. 1B

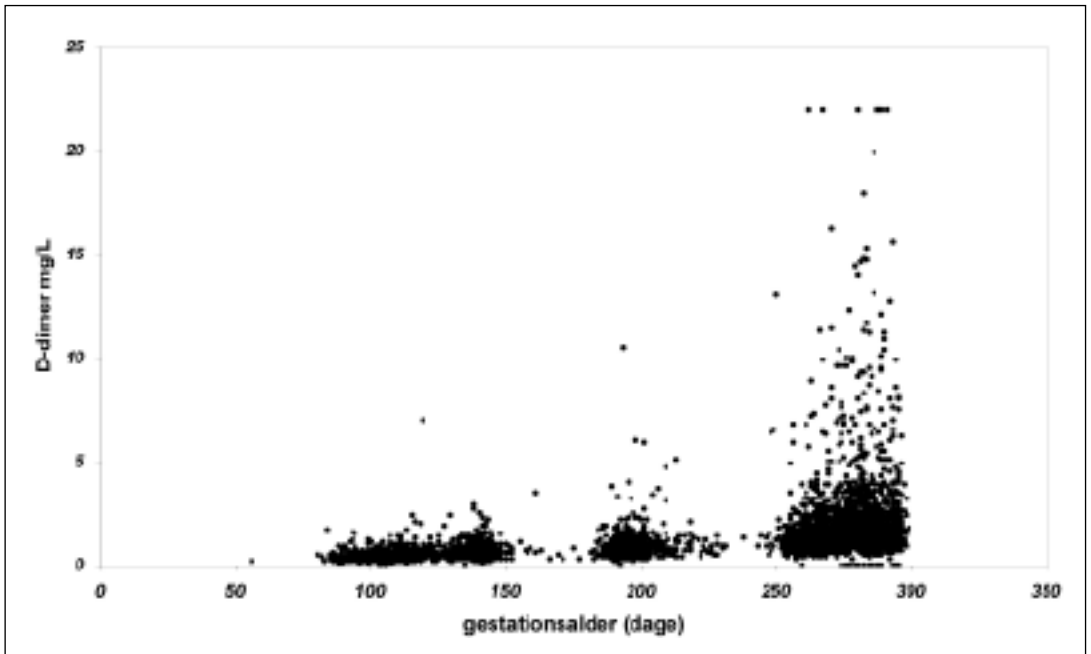


Fig. 1A og 1B

Albumin og D-dimer værdier i plasma på 801 gravide kvinder fra Gentofte Hospital plottet efter gestationsalder i dage.

(Fortsat fra side 16)

salte fremfor rent natriumchlorid. Danske myndigheder har ingen sådanne anbefalinger. Normalt er det svært at ændre blodets elektrolytkoncentrationer med fødeindtagelse, men under graviditet kan det være anderledes. Der er ingen studier på mennesker, der underbygger kosthypotesen, men gravide rotter, der udsættes for lav-natrium foder udviste i plasma et fald i natrium og en stigning i kalium, medens ikke-gravide rotter forblev upåvirket.

Koagulationsfaktorer under graviditeten

Koagulationsfaktor II, V, X, XI, XII, antithrombin, protein C, aPTT og INR var stort set uændrede, og værdierne lå både under graviditeten og omkring fødslen inden for de tilsvarende ikke-gravide referenceintervaller.

Protein S aktiviteten faldt stot igennem graviditeten og begyndte at stige igen 2. postpartum dag. Allerede i gestationsuge 13-20 havde omkring halvdelen af kvinder værdier under den ikke-gravide nedre referencegrænse. Denne fraktion steg til 80% sidst i graviditeten. Et lignende, dog mindre udtalt fald blev set for frit protein S, som udviste et mere stabilt, men dog lavt niveau. Frit protein S steg hurtigt efter føds-



På 1200 meters höjd. Isranunkel, *ranunculus glacialis*. Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir.

len. Den 2. postpartum dag havde 75% af kvinderne værdier inden for det ikke-gravide referenceinterval. Totalprotein S-koncentrationen var stabil igennem graviditeten og omkring fødslen på et niveau omkring nedre ikke-gravide referencegrænse. Denne analyse er nok den mest pålidelige til at afsløre protein S mangel under graviditet.

Fibrinogen steg dramatisk fra gestationsuge 28 til cirka det dobbelte af ikke-gravid niveau sidst i graviditeten, hvorefter koncentrationen lå stabilt til efter 2. postpartum dag. D-dimer steg gradvist igennem graviditeten og kulminerede 1. postpartum dag (Fig 1B). Allerede i gestationsuge 13-20 havde mere end 25% af kvinderne D-dimer over den klassiske cut-off grænse på 0,5 mg/L og i uge 36-42 havde stort set alle kvinder højere værdier med en top omkring fødslen, hvorefter niveauet begyndte at falde 2. postpartum dag. Spredningen af værdierne steg med gestationsalderen og en ikke ringe andel af kvinder havde endog meget høje værdier ved en helt komplikationsfri fødsel. Da stort set ingen kvinder havde D-dimer niveauer under 0,5 mg/L fra gestationsuge 20 ind til 2. postpartum dag, kan denne beslutningsgrænse ikke anvendes for gravide. Det er i det hele taget tvivlsomt hvad D-dimer overhovedet kan anvendes til under graviditet.

Formidling af referenceværdier for gravide

Vi har trykt nogle plastikbeskyttede lommekort med referenceintervaller for de almindeligste analyser. Kortene kan rekvireres gratis så længe oplag haves ved at maile til evyekh01@geh.regionh.dk. Yderlige informationer kan ses på hjemmesiden http://www.gentoftehospital.dk/menu/afdelinger/klinisk_biokemisk_afdeling/Referenceintervaller_for_gravide/.

Ideelt set bør LIS rapportere de korrekte referenceintervaller for gravide, og lommekortene gøres overflødige. Da laboratorierne ikke via cpr-nummer kan se tilstedeværelse af graviditet, kræver det en aktiv indsats fra klinikerne, men selv med LIS som ikke har mulighed for at tage forhold for graviditet kan man afgive korrekte referenceintervaller.

Det kræver, at der oprettes en separat analyse for hver gestationsperiode for de relevante analyser. F.eks. kan der ud over den almindelige albumin oprettes "Albumin uge 13-20" etc. LIS leverer automatisk de korrekte referenceintervaller og laboratoriet analyserer, som de altid har gjort. Det kræver kun, at der er plads til flere analyser i LIS, og at klinikerne vælger den rigtige test.

Lokale referenceintervaller

At etablere lokale referenceintervaller der afspejler den lokale præanalytiske håndtering og analyse- metode, er både besværligt og dyrt. Vores undersøgelse tyder endda på at nogle metodeforskelle kun kommer til syne i plasma fra gravide, der har en anden sammensætning end normalplasma. Tilsvarende gør sig formentlig gældende for plasma der har en sygelig sammensætning. Man kan med en vis ret sige, at de analysemetoder der sædvanligvis anvendes, er optimerede til at analysere normalplasma. Det afspejler sig også i laboratorierne normale kontroller og i harmoniseringsbestræbelserne mellem laboratorierne. Giver forskellige analysemetoder til bestemmelse af en given analyt, i eksterne kontroller med normal sammensætning, samme resultat tages det som udtryk for at det samme er tilfældet i prøver med sygelig sammensætning. Men det behøver –som anført- ikke altid at være tilfældet.

For hyppigt anvendte analyser kan arkiverede data fra LIS anvendes til etablering af alders og køns bestemte referenceintervaller som det er vist i Realab projektet. Dette er ikke muligt for gestationsafhængige referenceintervaller, da disse data ikke er tilgængelige i LIS. En samkøring med andre database ville kunne løse problemet. Det vil dog være opportunt at anvende Realab princippet med mellemrum, da referenceintervaller med tid har en tendens til at overskride ”udløbsdatoen”. Dels ændres baggrundsbefolkningen sig over tid, dels ændres både den præanalytisk håndtering og analysemetoderne. Som det har været foreslået fra svensk side er det tidligere anvendte udtryk til mærkning af fødevarer ”bedst før 2012” eller ”mindst holdbar til og med 2012” måske ikke så tosset også til referenceintervaller.

Ethvert laboratorium kan simpelt undersøge om laboratoriet kan adoptere Gentoftes referenceintervaller for gravide. Ifølge Horn et al., og anbefalet af CLSI, kan man tage f.eks. 20 raske gravide og bestemme de blodprøveværdier, for hvilke referenceintervallerne ønskes undersøgt. Hvis højst 2 af resultaterne falder uden for det pågældende referenceinterval, så er der statistisk grundlag for at acceptere intervallet. Tilsvarende princip kan bruges til at teste anvendeligheden af alle andre referenceintervaller også for ikke-gravide. Og meget lokalt arbejde er sparet.

At formidle brugbare referenceintervaller må betragtes som en kerneydelse for en klinisk biokemisk afdeling på linie med at formidle korrekte, reproducerbare og billige analyseresultater.

Litteratur

- Gronowski AM, ed. Handbook of clinical laboratory testing during pregnancy. Totowa, NJ, USA, Humana Press, 2004.
- Grossi E, Colombo R, Cavuto S, Franzini C. The REALAB project: a new method for the formulation of reference intervals based on current data. Clin Chem 2005;51:1232-40.
- Horn PS, Horowitz GL, Pesce AJ. Determining Laboratory Reference Intervals: CLSI Guideline Makes the Task Manageable. LABMEDICINE 2009;40:75-6.
- http://www.gentoftehospital.dk/menu/afdelinger/klinisk_biokemisk_afdeling/Referenceintervaller_for_gravide/
- Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP, Andersen MR, Jørgensen M, Bjørngaard B, Barfoed A, Haahr K, Stender S. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. Clin Chem Lab Med 2010;48:237-48.
- Larsson A, Palm M, Hansson LO, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 2008;115:874-8.
- Larsson A, Palm M, Hansson LO, Basu S, Axelsson O. Reference values for α_1 -acid glycoprotein, α_1 -antitrypsin, albumin, haptoglobin, C-reactive protein, IgA, IgG and IgM during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2008;87:1084-8.
- Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Hvas AM. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. Eur J Haematol 2007;79:39-46.
- Solberg HE. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. Clin Chem Lab Med 2004;42:710-4.
- Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. Thromb Haemost 2010;103:718-27

Olgas och Ralphs sjukdom

*Imerslund-Gräsbecks syndrom ("IGS")**

Ralph Gräsbeck

Medicinska forskningsinstitutet Minerva, Biomedicum Helsinki 2U, Helsingfors

ralph.grasbeck@fimnet.fi



Det är naturligt att beskriva detta syndrom i en samnordisk tidskrift. Syndromet eller sjukdomen beskrevs samtidigt i Finland och Norge och vid utredningen av dess molekylära basis har betydande insatser gjorts av danskar. Nu när sjukdomsmekanismen studeras på molekylnivå har man funnit, att de involverade membrantransportfaktorerna har ett stort antal ligander och att många fysiologiska och patologiska processer är avhängiga av samma faktorer som det aktuella syndromet. Det skadar därför inte att laboratoriefolket i Norden intar en liten dos av kunskap om detta syndrom.

Bandmask och B₁₂

På 1950-talet hörde jag till den av Bertel von Bonsdorff ledda forskargruppen, som löste gåtan varför det uppträdde en megaloblastisk anemi hos bärare av den breda bandmasken, *Diphyllobothrium latum*. Vi visade, att masken genom att uppta stora mängder vitamin B₁₂ alias kobalamin (B₁₂) hämmade tarmens vitaminupptag till den grad att hälften av maskbärarna hade patologiskt låga serum-B₁₂-värden (1). Självt "exporterades" jag till Johns Hopkins-universitetet i USA, för att lära mig de aktuella laboratorieteknikerna på området. Där ägnade mig speciellt åt den

"mystiska" principen intrinsic factor (IF) och lyckades visa, att magsaften innehöll två B₁₂-bindande proteiner, som vid elektrofores vandrade med olika hastighet. Den långsamt vandrande hade IF-aktivitet in vivo medan den andra, snabbare (Rapid eller R binder, numera omdöpt till haptokorrin) saknade IF-aktivitet (och vars funktion än i dag är oklar) (2). Förmågan att bilda ett komplex med B₁₂ var på den tiden det enda sättet att påvisa IF in vitro och genom att rena den långsamt vandrande bindaren isolerade min forskargrupp människans IF slutligen år 1965 (3). In vivo-aktiviteten mättes med Schilling-testet, som på det sättet blev introducerat i Norden (2,4).

De första fallen

Dessa forskningar gjorde att jag hade ett batteri undersökningar lämpliga för diagnostisering av makrocytära anemier. Vid årsskiftet 1957-1958 konsulterades jag beträffande en 11-årig gosse på Barnkliniken i Helsingfors, som var intagen åttonde gången för utredning av megaloblastisk anemi och proteinuri, som debuterat vid 2 års ålder. Med hjälp av mitt B₁₂-batteri och absorptionstester, som då intresserade mig (5), kom jag till att det rörde sig om en selektiv malabsorption av vitamin B₁₂. Endast B₁₂ absorberades dåligt. Fallet presenterades tillsammans med pediatrikern Ilmari Kantero på Nordiska barnläarkongressen i Helsingfors 1958 (6). Redan då framkastade vi att felet låg i tarmens B₁₂-acceptor (som man visste fanns i ileum) och att proteinurin berodde på något fel i njurtubuli, som har många egenskaper som liknar tarmens.

Vid den tiden arbetade jag på von Bonsdorffs klinik för svenskspråkig undervisning, IV Medicinska

*Lätt modifierad version av en artikel, som utkommit i *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2008;168:44-51.

Notera att i slutet av artikeln ber författaren om din hjälp att hitta nya inressanta fall.

kliniken, Helsingfors universitet. Sköterskorna på min avdelning viskade om en sjuksköterskeelev, som sedan 9 månaders ålder haft recidiverande makrocytär anemi, som tidvis behandlats med leverpreparat. Hon var rädd för att de entusiastiska maskforskarna som vampyrer skulle slå ned på henne, men gick slutligen med på att bli undersökt. Fyndet var helt analogt dem vi funnit hos nyssnämnde gosse, varför misstanken uppstod att det rörde sig om en tidigare okänd sjukdom eller ett syndrom. Att tillståndet var ärftligt föreföll sannolikt, ty föräldrarna var dubbelkusiner, kusiner på både fädernet och mödernet.

Fallen undersöktes då och senare extra noga. Sannolikt har inga senare fall i hela världen blivit så grundligt undersökta. Vi visade, att det rörde sig om en B₁₂-brist, vars orsak var dålig absorption av vitaminet, men att absorptionsrubbningen inte berodde på brist på intrinsic factor (IF), generell malabsorption, bandmask, patologisk tarmflora, dålig retention av kobalamin i vävnaderna, IF-antikroppar o.s.v. Malabsorptionen var alltså selektiv. Njurfunktionen var god och njurbiopsi utfördes av Börje Kuhlback – mycket avancerat på den tiden. Biopsin från gossen var inte

helt lyckad, men obetydliga histologiska förändringar sågs ändå, hos den unga kvinnan saknades de.

De grundligt undersökta fallen rapporterades i en artikel, som 1960 publicerades i *Acta Medica Scandinavica* (7). Titeln beskrev patogenesen och lydde "Selective vitamin B₁₂ malabsorption with proteinuria in young people. A syndrome." I artikeln nämnde vi några tidigare beskrivna fall som eventuellt representerade samma sjukdom. Närmast kom ett fall från Jugoslavien beskrivet 1952 av Najman och Brausil (8), men undersökningsmetoderna var då rätt primitiva. Genom att mata magsaft i patienter med genuin pernicios anemi (Castles test) kunde författarna påvisa IF i patientens magsaft, men i så små mängder att sjukdomen ansågs bero på nedsatt IF-produktion.

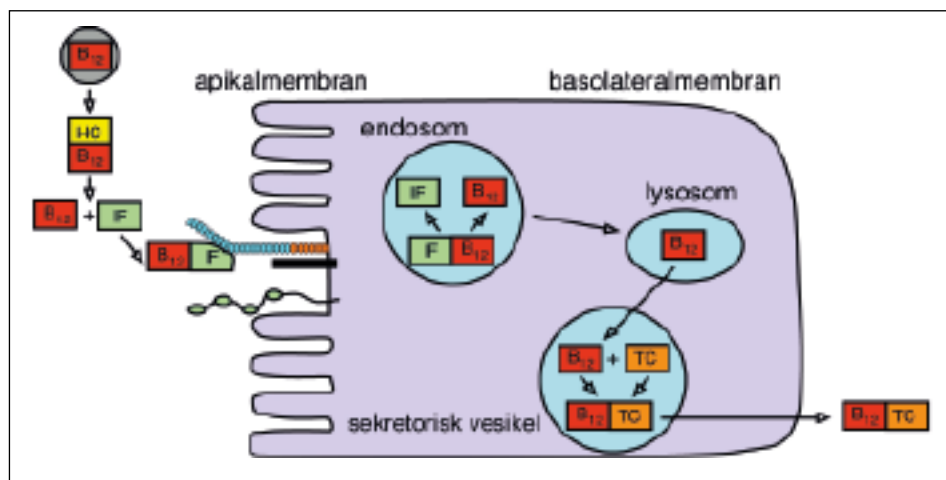
Norska fall

Men så hände någonting oväntat. Några dagar innan vi lämnade in vårt manus, ringde Kantero till mig och sade att han funnit att Osloprofessorn Leif Salomonson i en lärobok (9) nämner att det existerar en idiospatisk familjär sjukdom som liknar pernicios anemi

(Fortsätter side 22)



Eyjafjallajökull, före utbrottet, sommaren 2009. Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir.



Figur 1.

Hur vitamin B12 upptas från mag-tarmkanalen. Vitaminet frigörs genom digestion och fastnar först på haptokorrin (HC) (R-protein, kobalofilin) som finns i saliv och andra kroppsvätskor samt leukocyter. Vitaminet frigörs när pH förändras och genom digestion. Det frigjorda vitaminet binds till intrinsic factor (IF) och förs med tarminnehållet till ileum, där komplexet först fastnar på B12-IF-receptors kubilinkomponent i närvaro av kalciumjoner. Komplexet internaliseras (endocyteras) med hjälp av amnionless och megalin, dissocierar, och B12 binds till transcobalamin (TC) och transporteras med blodet till andra vävnader. Vår forskargrupp har utrett flera detaljer i denna process, speciellt transportproteinerna. Av gruppens medlemmar har doktorsavhandlingar på området lagts fram av författaren (1956), Kai Simons (1964), Uf-Håkan Stenman (1974), George Marcoullis (1978) och Ilkka Kouvonen (1981).

(Fortsat fra side 21)

men att magsaften här innehåller saltsyra och urinen ofta protein. Vi skrev och bad Salomonsen om detaljer. Han svarade att cirka 11 fall i 5–6 familjer hade hittats av Olga Imerslund, som ännu inte publicerat sina fynd.

Detta stärkte förstas vår åsikt att vi hade hittat en ny sjukdomsenhet. När vi fick korrektur på vår artikel, hade Imerslunds doktorsavhandling som beskrev sjukdomen utkommit (10). Den citerade vi sedan i ett Addendum. Hon rapporterade 10 fall av bägge könen och ansåg att sjukdomen var autosomal och recessiv. Den kliniska bilden och den familjära förekomsten var väl dokumenterade, men den patogenetiska förklaringen till tillståndet var föga utredd: Hon visade bara att magsaften band B₁₂ in vitro och att anemin inte reagerade på behandling med magsaft (IF) + B₁₂ per os, vilket tydde på att sjukdomen inte var pernicios anemi. I många fall förekom morfologiska anomalier i urinvägarna: speciellt fördubbling av pelves renales och uretärer. Två fall saknade proteinuri. Nedsatt njurfunktion kunde inte påvisas, inte ens hos en patient som haft åkomman i 17 år.

Avhandling med förhinder

Långt senare fick jag höra att Imerslunds doktorsavhandling inte hade godkänts eller snarare inte ens inlämnats. Jag har försökt ta reda på varför och fått svaret (11) att man på den tiden krävde mer experimentell forskning, och onekligen hade Olga (som jag aldrig har träffat) gjort rätt få försök att utreda grundmekanismen. Jag har undrat över om jag själv indirekt bidrog till refuseringen; på den tiden beskrev jag utförligt i nordiska tidskrifter nya metoder att undersöka B₁₂- och folsyrabrist, och i princip hade jag ju kunnat stå till tjänst med analyser. Tre år efter publiceringen av doktorsavhandlingen kompletterade Imerslund i samarbete med Pål Bjørnstad sina undersökningar med moderna metoder, bl.a. Schillingstestet, och gjorde samma fynd som vi, d.v.s. visade att patienterna led av en selektiv malabsorption av B₁₂ (12), med andra ord att det rörde sig om samma sjukdom. Sjukdomen har vanligen kallats Imerslund-Gräsbecks eller Gräsbeck-Imerslunds syndrom eller sjukdom. Ibland nämns också Najman, och även termerna megaloblastisk anemi I och enterocyte cobalamin malabsorption

(Fortsätter side 24)



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

(Fortsat fra side 22)

förekommer. Den förstnämnda är vanligast, förkortas vanligen IGS, och den har jag själv efter moget övervägande accepterat.

Redan i våra tidiga publikationer (6,13) framkastade vi att proteinurin berodde på en oförmåga att reabsorbera protein i njurtubuli. Vi påpekade också att eventuella histologiska förändringar i njuren sannolikt hade orsakats av bristtillståndet.

Nya fall och rön

Redan 1961 rapporterade Lamy et al. (14) liknande fall från Frankrike. Intresset för sjukdomen har varit stort i det landet, och jag har varit jugs-de-thèse då doktorsavhandlingar på temat försvarats vid franska universitet. Något senare började man rapportera fall från hela världen, bl.a. från länder med semitisk befolkning. Finländska pediatriker och populationsgenetiker har bidragit till forskningen (15,16). Furuhielm och Nevanlinna publicerade 1973 en genealogisk studie (17) och visade släktband mellan de finländska fallen och en anhopning av deras äldsta kända förfäder i vissa socknar. Kring 1966 fick jag en i mitt tycke smickrande inbjudan att skriva om sjukdomen i ett projekt som kallades Europa medica. Artikelnen skulle utkomma samtidigt i talrika europeiska tidskrifter av typ Läkartidningen (företaget sammanhänge med de trender som ledde till grundandet av EU). Min yngre medarbetare Gösta Kvist och jag lade ned stor möda på att gå igenom alla rapporterade fall (då 47 st.) samt presenterade i detalj tre nya fall och 16 ytterligare undersökta. Nyttillkomna undersökningar, som även gjordes på våra första fall, innefattade bl.a. njur- och tunntarmsbiopsier, bestämning av transkobalaminer i serum, autoimmuna antikroppar av olika slag m.m.

Biopsifynden var vanligen negativa, men i några fall syntes svaga tecken på en lätt membranös glomerulonefrit. Några intressanta rön rapporterades: Det är känt att jättedoser B₁₂ per os leder till att en liten del absorberas utan medverkan av IF, tillräckligt för att behandla pernicios anemi (jfr preparatet Betolvex[®]). Genom att undersöka absorptionen av megadoser B₁₂ märkta med små mängder radioaktivt vitamin fann vi att patienterna absorberade mindre av dessa jättedoser än patienter med pernicios anemi. Det andra rönet, som jag tidigare rapporterat i Nordisk Medicin (5) var att B₁₂-brist i sig kan orsaka en generell malabsorption, – också enterocyterna lider av bristen. Generell malabsorption kan sålunda endast uteslutas

med prover utförda när bristtillståndet är hävt. Detta gäller även Schillingprovet: trots att patienten lider av IF-brist (d.v.s. lider av pernicios anemi), ökar samtidigt administrerad IF inte absorptionen av radioaktivitet. När vi insåg detta, hittade vi många nya fall av IGS, som tidigare ansetts ha generell malabsorption, speciellt celiaki.

Artikelnen utkom på många språk, bland dem tyska och franska (18,19), men inte på engelska, som var manusets språk. Det sades, att British Medical Journal dragit sig ur projektet (britterna älskar ju inte EU). Språkbarriären har lett till att rönen i vår artikel ytterst sällan noterats. Ett kort påpekande av mig om fynden i New England Journal of Medicine (20) citeras dock ibland.

Så småningom började nya fall rapporteras, men en tid rätt sällan. Eftersom få nya fall hittades i Finland, tänkte man sig att en exogen faktor, t.ex. dieten, hade förändrats och motverkat uppkomsten av B₁₂-bristen (21). Några skeptiska kolleger misstänkte att hela syndromet inte existerade. Själv har jag inte iakttagit någon klar minskning av fallen, utan de har dykt upp ungefär i den takt prevalensen 1:200 000 i Finland (22) teoretiskt förutsäger. År 2006 hade 27 fall i 19 familjer från Finland och 19 fall i 15 familjer från Norge rapporterats (22). Totalt har i dag ca 350 fall publicerats, men en del torde vara feldiagnostiserade. Sjukdomen har även hittats hos hundar, först riesenschnautzer (23). Genom inavel har nya fall ästadkommit, vilket har möjliggjort studier i en djurmodell.

De nefrologiska aspekterna

Efter Imerslund (som avled 1987) har de norska fallen uppföljts av Harald Broch med medarbetare (24), som bl.a. intresserat sig för de nefrologiska aspekterna. Norrmännen och finländska kolleger har i ljusmikroskopiskt funnit lätta tecken på membranös glomerulonefrit och i elektronmikroskopiskt (24,25) vissa tecken på glomerulopati av mesangioproliferativ typ, ökad mesangial matrix, förtjockning av basalmembranen och mesangiala pålagringar (deposits). Emellertid har sådant vanligen hittats bara hos obehandlade patienter, och fynden korrelerar inte med proteinurin. Några patienter har undergått biopsi både före och efter hävandet av bristtillståndet, och de patologiska förändringarna har vanligen saknats efter behandlingen. Broch har rapporterat (personligt meddelande) att den äldsta norska patienten förolyckats och njurarna undersökts vid obduktion. Biopsi hade

tidigare gjorts på patienten och elektronmikroskopiska förändringar hade då hittats, men nu var de försvunna. Det förefaller klart, att njurförändringarna beror på B₁₂-bristen, som torde afficera alla celler i kroppen; förändringarna är analoga med megaloblastosen, som beror på en hämning av DNA-syntesen. Anatomiska abnormiteter i njurvägarna var vanliga i Imerslunds avhandling (10), men senare har få fall med sådana hittats, inte ens i Norge (Broch, personligt meddelande). Från olika håll har enstaka fall kombinerade med anomalier av andra slag rapporterats, men tydlig koppling till IGS har inte påvisats (22). Kombinationen megaloblastisk anemi och proteinuri kan anses ha varit den iakttagelse som ledde till att sjukdomen upptäcktes. Men det är märkligt att proteinurin inte är så vanlig som vi trodde. I Imerslunds ursprungliga material (10) förekom inte proteinuri hos två patienter och i vår Europa medica-artikel inte hos två av 19. Nu när diagnosen ställts med genteknik och syndromet hittats även hos släktingar och okarakteristiska patienter har proteinurifrekvensen minskat. Tillsammans med Virve Wahlstedt-Fröberg m.fl. (26) fann vi år 2003 proteinuri hos bara sex av 13 finländska patienter. Den var vanligen mycket lätt; i detta

material fann vi bara tre med klart ökad exkretion av totalprotein och albumin samt i mindre grad av transferrin, lätta immunglobulinkedjor, alfa1- och beta2-mikroglobulin, tre med lätt ökad utsöndring, medan resten uppvisade knappt ökad eller ingen proteinuri. Proteinurin kan anses vara varken typiskt glomerulär eller tubulär utan beror på en oförmåga att i tubuli reabsorbera protein från primärurinen. I hela litteraturen tycks man vara ense om att njurfunktionen är god och inte försämras med åren.

Tidiga receptorstudier

Min och andra forskargrupper lade ned åtskillig energi på att isolera tarmreceptorn för B₁₂-IF-komplexet och upptäcka vilket det molekylära felet var hos patienterna. Vi kom rätt långt, visade tidigt att bindningen av liganden till receptorn krävde kalciumjoner och senare att receptorn bestod av två subenheter (27,28). Nedsatt exkretion i urinen av receptorn påvisades hos de finländska patienterna, medan arabpatienternas utsöndring även kunde vara ökad (27,29). (De sistnämnda torde ha lidit av IF-brist, se nedan). Konklusionen var att sjukdomen hade undergrupper

(Fortsätter side 26)



Broddanes, Island. Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir.

(Fortsat fra side 25)

troligen beroende på olika slags genetiska fel. Vidare började det komma rapporter om att njurreceptorn var identisk med tarmreceptorn och även band andra ligander än B₁₂-IF-komplexet, t.ex. albumin, vilket förklarar proteinurin (30). Att receptorn hade flera ligander föreföll sannolikt, ty jag har alltid ställt mig skeptisk till att naturen unnat sig lyxen att utveckla en unik mekanism för tarmupptaget av en enda nutrient, B₁₂. Det förefaller mer sannolikt, att transportmekanismerna är gemensamma eller varianter på samma tema (31). – Hur B₁₂ behandlas i mag-tarmkanalen illustreras i Figur 1.

De genetiska felen

På Albert de la Chapelles initiativ började man undersöka det molekylärgenetiska felet bakom sjukdomen, och Maria Aminoff-Backlund disputerade på ämnet år 2000 (21) i närvaro bl.a. av Harald Broch. Det första genombrottet skedde 1995 då man med kopplingsanalys i finländska IGS-familjer kunde lokalisera genmutationen till ett lokus på korta armen av kromosom 10 (32). Fyndet talade entydigt för recessiv nedärvning med hög penetrans, och därmed var det slut med spekulationerna om att syndromet inte existerar.

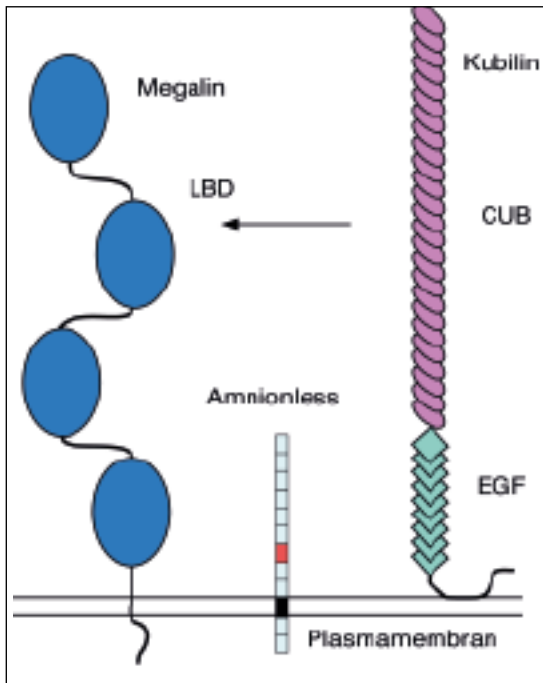
Ivriga ansträngningar att finna den ”skyldiga” genen ledde inte till snabb framgång. I stället var det dansken Moestrups grupp som kom med följande viktiga fynd: den klonade och beskrev genen kubilin, som tillsammans med megalin bildar tarmreceptorn för kobalamin (33). Danskarna tog även det följande avgörande steget: de lokaliserade kubilingenen hos människan till det lokus på kromosom 10 som redan upptäckts i Finland (34). Därmed framstod kubilin som en stark kandidatgen för IGS, och följande år kunde säcken knytas ihop i och med att mutationer i kubilingenen påvisades hos finländska IGS-familjer (35). Substansen kubilin hittades vid studier över membrantransport i olika system, bl.a. i epitelet i tarm, njure och gulesäck. Kubilin är en multiligand-receptor med molekylvikten ca 480 kDa, och den befanns alltså vara identisk med tarmens och njurarnas B₁₂-IF-receptor (se 21). Substansen har en egenartad struktur bestående av en kedja av 113 aminosyror följd av en ansamling (kluster) av 8 EGF (epidermal growth factor)-regioner följd av 27 CUB-domäner (CUB är en förkortning för tre proteiner). Ett typiskt N-terminalt transmembransegment (membranankare) och en cytoplasmisk domän saknas men substansen hålls kvar på cellmembranen

genom att vara bunden till megalin. Megalin är en annan multiligand-receptor och binder ett stort antal substanser, bland dem kubilin och transkobalamin, som transporterar B₁₂ från blodet till vävnaderna. Kubilin hittas i det apikala borstbrämet i polariserade epitelceller, förutom i ileum och njure även i placenta och är receptor också för lipoprotein A-1 och medverkar i endocytosen av HDL-lipoproteiner, hemoglobin och D-vitamin i njuren. Multiligand-receptorerna illustreras i Figur 2. Ämnet har vuxit enormt, varför jag här bara hänvisar till några nya artiklar (36-38).

Norska patienter är annorlunda

De norska patienterna kunde emellertid inte visas ha fel på kubilingenen, trots att kopplingsanalys av begränsad omfattning ursprungligen tydde på samma lokus i kromosom 10 som hos finländska patienter (32). Men det visade sig att en individ i Norge fått fel diagnos, och detta bidrog till de missvisande kopplingsfynden. Det började verka som om sjukdomen i Norge vore förorsakad av en annan gen än i Finland, något som för en sällsynt sjukdom måste anses synnerligen osannolikt. En ny kopplingsanalys på norska patienter pekade nu på ett lokus på kromosom 14, men det innehöll inte sannolika kandidatgener. Gruppen under de la Chapelle angrep problemet genom att anta att den felaktiga genen exprimerades i olika vävnader ungefär som kubilin och letade i register efter statistiskt sannolika kandidater, där generna låg nära det ställe där kopplingsanalys indikerade att sjukdomsgenen var belägen. AMN (amnionless), en faktor som behövs för gastrulationen hos möss, blev en kandidat, trots att studier på dessa djur visat att homozygota mutationer i den genen är letala. Men det norska felet visade sig faktiskt bero på denna gen (39); våra och Imerslunds fall berodde alltså på fel i olika gener. Fenomenet är ett exempel på genetisk heterogenitet: en fenotyp – flera gener.

Kubilin och AMN lokaliserade sig lika i polariserade epitelceller och fastnade samtidigt på B₁₂-IF-komplexet. Kombinationen av kubilin och AMN anses representera B₁₂-IF receptorn och döptes till cubam (40). Tarmabsorptionen börjar med att B₁₂-IF fäster sig på kubilinet. AMN binds till kubilinet aminoterminala ända och dirigerar dess lokalisering i cellen och kubilinet endocytos med sin ligand. – Vilka alla komponenter som ska räknas som delar av receptorn kan diskuteras, måhända bör också megalin räknas som en av dess subenheter. På sistone har



Figur 2.

Schematisk framställning av komplexet kubilin-megalin-amnionless enl. Kozyraki och Gofflot (36). Megalin består av fyra cisteinrika kluster, som bildar de ligandbindande domänerna (LBD), separerade av 17 upprepningar av EGF och 8 spacerregioner innehållande s.k. YWTD-upprepningar. Substansen har en enda membranpenetrerande domän som fortsätter med en kort cytoplasmisk svans, som deltar i endocytosfenomenet och möjligen styr receptorn till cellens apexregion. Kubilin består av 27 CUB-domäner och 8 EGF-liknande upprepningar. Transmembrandomän och membranankare saknas. Amnionless är ett transmembranprotein och har ett cisteinrikt område (mörkrött) i sin extracellulära del. Dess cytoplasmiska del deltar i endocytosprocessen.

mutationsanalys på misstänkta IGS-patienter gjorts i de la Chapelles laboratorium i Columbus, Ohio, speciellt av hans medarbetare Stephan Tanner. Många rätt så typiska fall befanns inte ha fel på vare sig kubilingenen eller AMN. Felet kunde emellertid lokaliseras till kromosom 11 och den gen som kodar för magsäckens (gastrisk) intrinsic factor (GIF). Mutationer av olika slag hittades (41). Sjukdomen var alltså inte IGS utan brist på IF, ett slags medfödd pernicios anemi. Sådana fall har länge varit kända (42). En orsak till att fallen diagnostiserats som IGS är att exogen IF icke ökat absorptionen av radioaktivt B₁₂ vid Schilling-provet, som alltså visat ”malabsorptionsrespons”. Detta beror vanligen på att provet utförts under bristtillståndet, som orsakar försämrad enterocytfunktion. Provet har dessutom många andra felkällor, och slutligen har man på många håll i brist på radioaktivt B₁₂ inte kunnat göra testet.

Flera mutationer funna

Ett flertal mutationer i generna CUBN och AMN har hittats, t.ex. två mutationer i den förra beskrevs redan av Maria Aminoff-Backlund med medarbetare (35). Den ena, FM1, var en missense-mutation i CUB-domänen 8 där prolin ersatts med leucin. Den andra, FM2, var en annan mer komplicerad punktmutation,

den fanns nämligen i en intronsekvens mellan CUB-domänerna 5 och 6 som resulterade i införandet av stopp-kodoner i CUB-domänen 6, vilket leder till att kubilinet inte syntetiseras.

Dessutom hittades en patient, som var en blandad heterozygot FM1-FM3, där FM3 är en tredje mutation. IGS är vanligast i Norden och Mellanöstern. I en undersökning av 42 familjer (43) fanns kubilinmutationer hos alla undersökta fall i Finland. I Norge hittades amnionlessmutationer hos alla undersökta fall, ett oväntat fynd, sannolikt slumpmässigt betingat. (Senare har en kubilinmutation hittats). I Turkiet, Israel och Saudiarabien hittades tre olika AMN- och tre CUBN-mutationer. De nordiska fallen beror tydligen på en anrikning till följd av grundareffekter, medan en kombination av grundareffekter och efterföljande anrikning leder till hög genfrekvens kring Medelhavet. Härtill kommer att höggradigt släktskap mellan föräldrarna (speciellt kusiningifte) leder till hög patientfrekvens i denna region.

Undersökningar av IGS hos hundar har visat att felet är analogt människans AMN-mutation (44).

Kliniska synpunkter

Nordens läkare känner sannolikt till hur megaloblas-

(Fortsätter side 30)



cobas[®] 8000 modular analyzer series *Intelligent LabPower*

Vår senaste analysplattform, cobas[®] 8000 modular analyzer series, har en unik design och flexibel konstruktion. Den levererar tillförlitliga resultat med korta 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.





”
*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 27)

tiska anemier diagnostiseras och att deras orsak vanligen är störd absorption från tarmen. En beskrivning av diagnostiken hittas i en rätt färsk översikt (22). Viktigt är att B₁₂-bristen inte alltid uttrycker sig som en blodsjukdom utan ibland som infertilitet, en neuropsykiatrisk eller oftalmologisk åkomma, o.s.v. samt bidrar till uppkomsten av artärskleros, demens och osteoporos (45, 46, se även nättidskriften Rondellen, www.rondellen.net).

IGS torde vara den vanligaste orsaken till B₁₂-brist hos barn i Finland. Andra orsaker är celiaki och bandmask. Situationen i resten av Norden känner jag inte till. Brist uppstår även hos barn som ammas av mödrar som missbrukar lustgas. Vegandiet kan även vara orsaken. Det råder i dag enighet om att inget laboratorieprov, t.ex. erythrocytindexen MCH och MCV, total-B₁₂ i serum, homocystein och metylmalonat, är den bästa indikatorn på B₁₂-brist. Ett nytt bekymmer är att man har upphört att saluföra radioaktivt vitamin, som behövs för Schillingprovet. Genom insatser av Ebba Nexøs grupp har bestämning av transkobalaminbundet B₁₂ ("aktivt B₁₂") i serum på sistone kommit på modet (47), och bestämning av värdet före och efter oral tillförsel av B₁₂ ska med framgång ha använts för att diagnostisera IGS (48). En beprövad metod är att ge en injektion av B₁₂ och studera om det retikulocytos och blodbilden och andra tecken på bristtillståndet korrigeras. Typiskt för IGS är att sjukdomen inte debuterar omedelbart efter födseln som en del andra rubbningar i B₁₂-omsättningen, utan tidigast vid några månaders ålder och ibland så sent som i tonåren. De första symtomen är diffusa, långsam utveckling samt återkommande respiratoriska och gastrointestina infektioner. Laboratorieprov visar i regel megaloblastisk anemi, medan de neurologiska symtomen brukar vara svaga. Proteinuri leder förstås tanken till IGS. Sedan påvisas B₁₂-brist och att den enda nutrient som absorberas dåligt är B₁₂. I praktiken är det svårt att grundligt undersöka patienter med misstänkt IGS. Genanalys är då en utväg. För tillfället görs det endast i de la Chapelles laboratorium, där Stephan Tanner analyserat prover från patienter som på förhand utretts rätt väl. Den vanligaste "feldiagnosen" har varit kongenital brist på IF. Behandlingen av IGS och medfödd IF-brist är emellertid densamma.

På sistone har proteinurin intresserat mig. Mot bakgrunden av att B₁₂-brist kan vara rätt symtomlös,

borde det existera fall av IGS, där det enda symtomet är en långvarig benign proteinuri. Jag gissar att sådana fall existerar, och de borde hittas om man bestämmer serum-B₁₂ på patienter med lätt proteinuri utan klar orsak. *Det vore trevligt om läsaren av denna artikel höll detta i minne och inkluderade bestämning av serum-B₁₂ vid utredningen av fall av "benign proteinuri" samt lät mig veta när sådana fall hittats.*

Behandlingen består i livslång tillförsel av B₁₂. Själv rekommenderar jag en injektion av hydroxokobalamin i månaden. Rätt skött är åkomman benign. Jag brukar säga att om man måste välja att drabbas av en ärftlig sjukdom är denna ett beaktansvärt alternativ.

Tack

Under senare år har min forskning understötts av Magnus Ehrnrooths stiftelse och Medicinska understödsföreningen Liv och Hälsa. Albert de la Chapelle har reviderat och förbättrat manuskriptet, speciellt i den genetiska delen.

Referenser

1. Nyberg W, Gräsbeck R, Saarni M, Bonsdorff B von. Serum vitamin B₁₂ levels and incidence of tapeworm anemia in a population heavily infected with *Diphyllobothrium latum*. *Am J Clin Nutr* 1961;9:606-12.
2. Gräsbeck R. Studies on the vitamin B₁₂-binding principle and other biocolloids of human gastric juice. *Acta Med Scand* 1956; Suppl 314: 1-87.
3. Gräsbeck R, Simons K, Sinkkonen I. Isolation of intrinsic factors from human gastric juice. *Acta Chem Scand* 1965;19:1777.
4. Gräsbeck R, Nyberg W, Siurala M. Urinexkretion av radioaktivt B₁₂-vitamin ("Schilling-test") *Nord Med* 1956;56:1656-60.
5. Gräsbeck R. Malabsorptionens laboratoriediagnostik: vitaminer. *Nord Med* 1962; 68:1232-34.
6. Gräsbeck R, Kantero I. Ett fall av juvenil B₁₂-avitaminos. *Abstrakt, XII Nordiska barnläkarkongressen, Helsingfors, 1958, p 77.*
7. Gräsbeck R, Gordin R, Kantero I, Kuhlback B.

- Selective vitamin B₁₂ malabsorption and proteinuria in young people. A syndrome. *Acta Med Scand* 1960; 167:289-96.
8. Najman E, Brausil B. Megaloblastische Anämie mit Relapsen ohne Achylia gastrica in Kindesalter. *Ann Paediatr* 1952;178:47-59.
 9. Salomonsen L, i Fanconi G, Wallgren A, ed. *Lehrbuch der Pädiatrie*. Benno Schwabe & Co. Basel/Stuttgart, 1958, p 318.
 10. Imerslund O. Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. *Acta Paediatr* 1960; Suppl 119:1-115.
 11. Seip, M. Brev datert i Sandvika, Norge 30/3 1994.
 12. Imerslund O, Bjørnstad P. Familial vitamin B₁₂ malabsorption. *Acta Haematol* 1963; 30: 1-7.
 13. Gräsbeck R., Kantero I. A case of juvenile vitamin B₁₂ deficiency (abstrakt). *Acta Paediatr* 1959; suppl 118: 140-1.
 14. Lamy M, Besançon F, Loverdo A, Afifi F. La malabsorption spécifique de la vitamine B₁₂ avec protéinurie. L'anémie mégaloblastique d'Imerslund-Najman-Gräsbeck. Etude de quatre cas. *Arch Franç Pédiat* 1961; 18;1109-20.
 15. Anttila R, Salmi HA. Selective malabsorption of vitamin B₁₂ with proteinuria in children. *Acta Paediatr Scand* 1967;53:238-40
 16. Visakorpi JK, Furuholm U. Selective malabsorption of vitamin B₁₂. *Mod Probl Pediat* 1967; 11:150-60.
 17. Furuholm U, Nevanlinna H. Inheritance of selective malabsorption of vitamin B₁₂. *Scand J Haematol* 1973; 11: 27-34.
 18. Gräsbeck R, Kvist G. Kongenitale spezifische Vitamin-B₁₂-Malabsorption mit Proteinurie. *Münch Med Wochenschr* 1967; 109: 1936-44.
 19. Gräsbeck R, Kvist G. La malabsorption congénitale et sélective de la vitamine B₁₂ avec protéinurie. *Europa medica. Cah Coll Med Hôp Paris* 1967; 8: 935-44.
 20. Gräsbeck R. Familial selective vitamin B₁₂ malabsorption. *New Engl J Med* 1972; 287:358.
 21. Aminoff-Backlund M. Molecular genetics of selective intestinal malabsorption of vitamin B₁₂. The Gräsbeck-Imerslund disease (megaloblastic anemia 1). *Doktorsavhandling, Helsingfors universitet, Helsingfors* 2000. <http://ethesis.helsinki.fi/en/>.
 22. Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B₁₂ malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:17. www.OJRD.com/content/1/1/17.
 23. Fyfe JC, Zezyk PF, Giger U, Patterson DF. Inherited selective malabsorption of vitamin B₁₂ in giant schnauzers. *J Am Animal Hosp Ass* 1989; 25:533-9.
 24. Broch H, Imerslund O, Monn E, Hovig T, Seip M. Imerslund-Gräsbeck anemia. A long-term follow-up study. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73:248-53.
 25. Collan Y, Lähdevirta J, Jokinen EJ. Selective vitamin B₁₂ malabsorption with proteinuria. Renal biopsy study. *Nephron* 1979; 23:297-303.
 26. Wahlstedt-Fröberg V, Pettersson T, Aminoff M, Dugué B, Gräsbeck R. Proteinuria in cubilin-deficient patients with selective vitamin B₁₂ malabsorption. *Pediatric Nephrol* 2003; 18: 417-21.
 27. Gräsbeck R. Selective cobalamin malabsorption and the cobalamin-intrinsic factor receptor. *Acta Biochim Polon* 1997;44:725-34.
 28. Kouvonen I, Gräsbeck R. Topology of the hog intrinsic factor receptor in the intestine. *J Biol Chem* 1981; 256:154-8.
 29. Dugué B, Ismail E, Sequeira F, Thakkar J, Gräsbeck R. Urinary excretion of intrinsic factor and the receptor for its cobalamin complex in Gräsbeck-Imerslund patients: The disease may have subsets. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:227-30.
 30. Birn H, Fyfe JC, Jacobsen C, Mounier F, Verroust PJ, Ørskov H, Willnow TE, Moestrup SK, Christensen EI. Cubilin is an albumin binding protein important for renal tubular albumin reabsorption. *J Clin Invest* 2000; 105:1353-61.
 31. Gräsbeck R, Kouvonen I. The intrinsic factor and its receptor – are all the membrane transport systems related? *Trends Biochem Sci* 1983; 8:203-5

(Fortsætter side 32)

(Fortsat fra side 31)

32. Aminoff M, Tahvanainen E, Gräsbeck R, Weisenbach J, Broch H, de la Chapelle A. Selective intestinal malabsorption of vitamin B₁₂ displays recessive Mendelian inheritance: Assignment of a locus to chromosome 10 by linkage. *Am J Hum Genet* 1995; 57:824-31.
33. Moestrup SK, Kozyraki R, Kristiansen M, Kayesen JH, Holm Rasmussen H, Brault D, Pontillon F, Goda FO, Christensen EI, Hammond TG, Verroust PJ. The intrinsic factor-vitamin B₁₂ receptor and target of teratogenic antibodies is a megalin binding peripheral membrane protein with homology to developmental proteins. *J Biol Chem* 1998; 273:5235-42.
34. Kozyraki R, Kristiansen M, Silahatoglu A, Hansen C, Jacobsen C, Tommerup N, Verroust PJ, Moestrup SK. The human intrinsic factor-vitamin B₁₂ receptor: cubilin, molecular characterization and chromosomal mapping of the gene to 10p within the autosomal recessive megaloblastic anemia (MGA1) region. *Blood* 1998; 91:3593-600.
35. Aminoff M, Carter JE, Chadwick RB, Johnson C, Gräsbeck R, Abdelaal MA, Broch H, Jenner LB, Verroust PJ, Moestrup SK, de la Chapelle A, Krahe R. Mutations in CUBN, encoding the intrinsic factor-vitamin B₁₂ receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia 1. *Nat Genet* 1999; 21:309-13.
36. Kozyraki R, Gofflot F. Multiligand endocytosis and congenital defects: Roles of cubilin, megalin and amnionless. *Curr Pharmaceut Design* 2007; 13:3038-46.
37. Christensen EI, Verroust PJ, Nielsen R. Receptor-mediated endocytosis in renal proximal tubule. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 2009;458:1039-48.
38. Tauris J, Christensen EI, Nykjær A, Jacobsen C, Petersen CM, Ovesen T. Cubilin and megalin co-localize in the neonatal inner ear. *Audiol Neurotol* 2009;14:267-78.
39. Tanner SM, Aminoff M, Wright FA, Liyanarachchi S, Kuronen M, Saarinen A, Massika O, Mandel H, Broch H, de la Chapelle A. Amnionless, essential for mouse gastrulation, is mutated in recessive hereditary megaloblastic anemia. *Nat Genet* 2003; 33:426-9.
40. Fyfe JC, Madsen M, Højrup P, Christensen EI, Tanner SM, de la Chapelle A, He Q, Moestrup SK. The functional cobalamin (vitamin B₁₂) –intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood* 2004; 103:1573-79.
41. Tanner SM, Li Z, Perko JD, Öner C, Çetin M, Altay Ç, Yurtsever Z, David KL, Faivre L, Ismail EA, Gräsbeck R, de la Chapelle A. Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene. *Proc Natl Acad Sci US* 2005; 102:4130-33.
42. Chanarin I. *The Megaloblastic Anaemias*. 2nd ed. Blackwell, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1979.
43. Tanner SM, Li Z, Bisson R, Acar C, Öner C, Öner R, Çetin M, Abdelaal MA, Ismail EA, Lissens W, Krahe R, Broch H, Gräsbeck R, de la Chapelle A. Genetically heterogeneous selective intestinal malabsorption of vitamin B₁₂: Founder effects, consanguinity, and high clinical awareness explain aggregations in Scandinavia and the Middle East. *Human Mutat* 2004; 23:327-33.
44. He Q, Fyfe JC, Schäffer AA, Kilkenney A, Werner P, Kirkness EF, Henthorn PS. Canine Imlerslund-Gräsbeck syndrome maps to a region orthologous to HSA14q. *Mammalian Genome* 2003; 14:758-64.
45. Gräsbeck R. Megaloblastic anaemia. *Hematology* 2005; 10: Suppl. 1:227-8
46. Loikas S. Vitamin B₁₂ deficiency in the aged: laboratory diagnosis, prevalence and clinical profile. *Doktorsavhandling, Åbo universitet (Turun yliopisto), Åbo, 2007.* [https://oa.dosia.fi/Åbo Universitet/D775.pdf](https://oa.dosia.fi/Åbo%20universitet/D775.pdf).
47. Bor MV, Nexø E, Hvas AM. Holo-transcobalamin concentration and transcobalamin saturation reflect recent vitamin B₁₂ absorption better than does serum vitamin B₁₂. *Clin Chem* 2004; 50:1043-9
48. Bor MV, Çetin M, Aytaç S, Altay Ç, Nexø E. Nonradioactive vitamin B₁₂ absorption test evaluated in controls and in patients with inherited malabsorption of vitamin B₁₂. *Clin Chem* 2005;51:2151-5.



- Troponin I
- CKMB
- Myoglobin
- CRP
- D-dimer
- BhCG
- 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



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

Afhandling af Marianne Benn

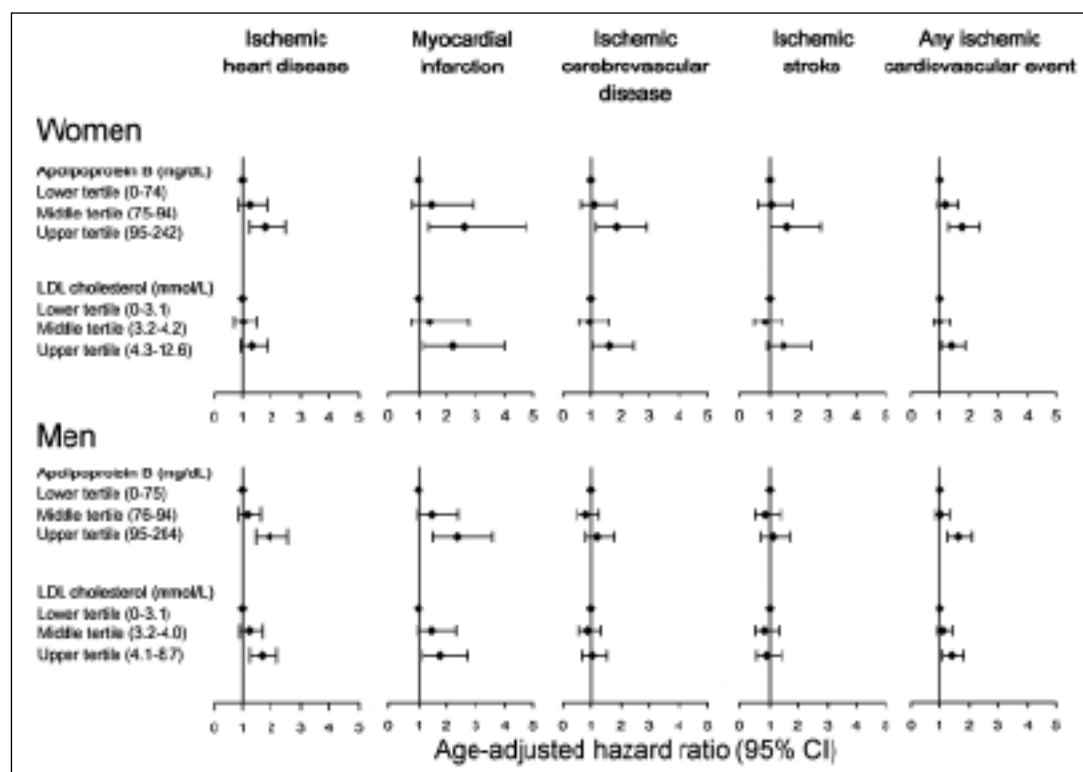
Apolipoprotein B niveau, APOB alleler, og risiko for iskæmisk kardiovaskulær sygdom i den generelle befolkning

Marianne Benn, MD, PhD, DMSc

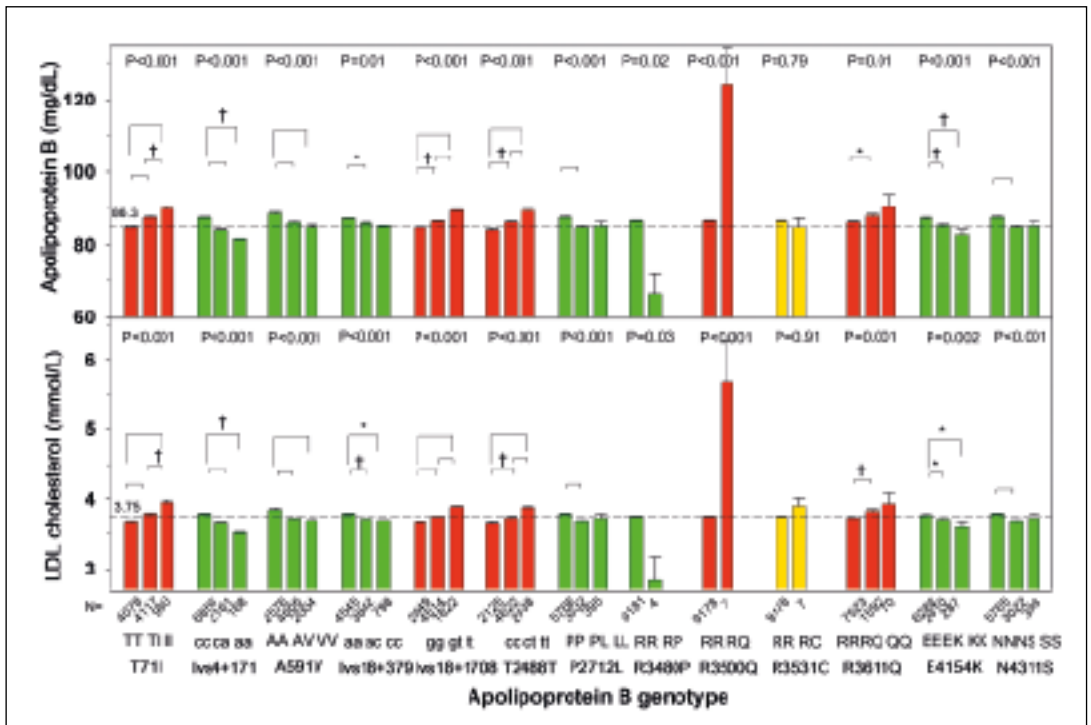
Klinisk biokemisk afdeling, Herlev Hospital, Københavns Universitets Hospitaler, København
marben21@heh.regionh.dk

Apolipoprotein B findes hos mennesket som fuld-længde apolipoprotein B-100 og apolipoprotein B-48, svarende til de amino-terminale 48% af apolipoprotein B-100. Apolipoprotein B-48 dannes i tarmens enterocytter og er essentiel for dannelse af kylomik-

roner og sekretion af disse til blodet(1). Kylomikro-nerne transporterer triglycerider fra tarmen til lever, fedtvæv og muskelvæv. Triglycerider i kylomikro-nerne fraspaltes ved hydrolyse og frie fede syrer afgives til vævene hvor de er en vigtig energikilde. Den



Figur 1. Risiko for iskæmisk hjertesygdom, myokardieinfarkt, iskæmisk cerebrovaskulær sygdom, iskæmisk cerebral apopleksi og alle iskæmiske events som funktion af plasma apolipoprotein B og LDL kolesterol tertiler i den almindelige befolkning, Østerbundersøgelsen.



Figur 2. Plasma apolipoprotein B og LDL kolesterol niveau som funktion af APOB mutationer og polymorfier i den almindelige befolkning.

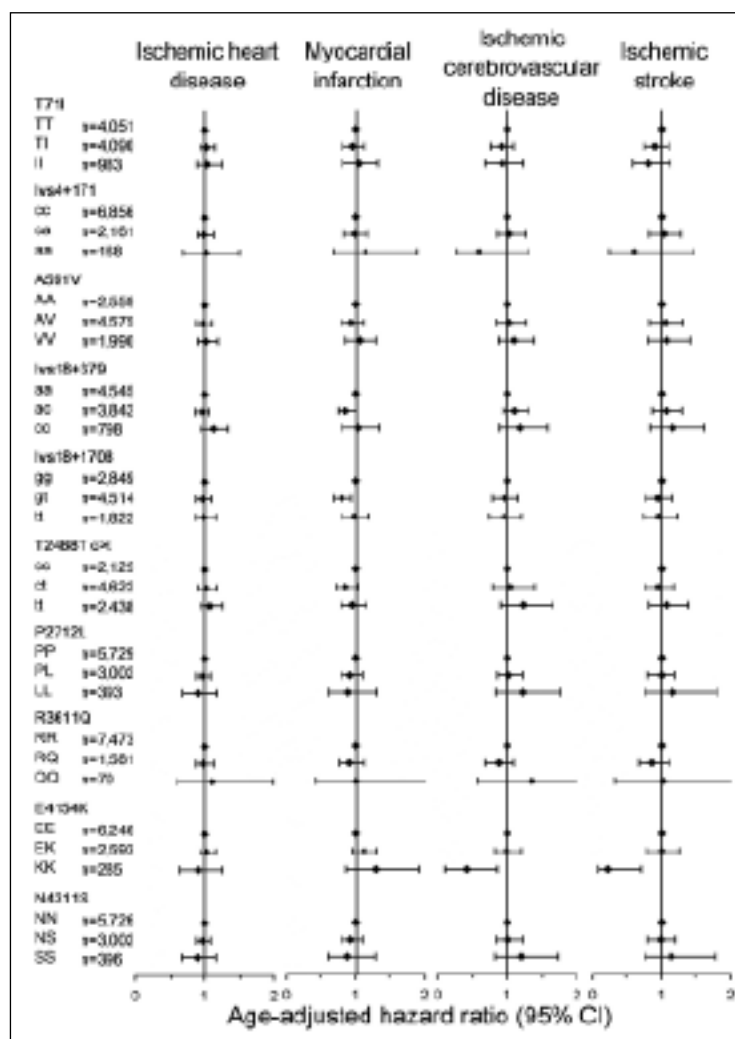
tilbageværende kylomikronrestpartikel indeholder kolesterylestre, apolipoprotein B, og apolipoprotein E og fjernes fra blodet ved binding til leverens restpartikelreceptor. Apolipoprotein B-100 syntetiseres i leveren og er essentiel for lipidering af very low density lipoprotein (VLDL) partikler. VLDL partiklerne transporter triglycerider fra leveren til de perifere væv. Efter sekretion til blodet hydrolyseres triglyceriderne hvorefter frie fede syrer afleveres til muskel- og fedtvæv. Efterhånden som triglyceriderne fraspaltes, omdannes VLDL partiklerne til intermediate density lipoprotein (IDL) partikler, der kan fjernes fra blodet via leverens restpartikelreceptor eller hydrolyseres til low density lipoprotein (LDL) partikler. LDL partiklerne fjernes fra blodet ved direkte binding af apolipoprotein B til leverens LDL receptorer(1).

Subendothelial aflejring af apolipoprotein B-holdige partikler (små VLDL partikler, IDL partikler, LDL partikel og kylomikron restpartikler) er nødvendig for dannelse af arteriosklerotiske plaques i karvæggen og høje plasmaniveauer af apolipoprotein B og LDL kolesterol er risikofaktorer for arterioskle-

rose, mens lave niveauer formentlig beskytter mod denne sygdom. Tvillingestudier anslår at 50-60% af variationen i plasma niveauet af apolipoprotein B er genetisk bestemt. Sjældne genetiske varianter i APOB genot, der koder for apolipoprotein B, er vist at være associeret med både hyperkolesterolemia (Familiær defekt apolipoprotein B – FDB, OMIM 144010) og hypobetalipoproteinæmi, mens effekten af hyppige genetiske varianter, single nucleotide polymorphisms(SNPs), er mere tvetydig.

Studierne, der indgår i afhandlingen, er en del af Østerbrounderundersøgelsen, en prospektiv befolkningsundersøgelse af næsten 10.000 voksne danskere tilfældigt udvalgt fra den almindelige befolkning. Første delformål var at studere plasma apolipoprotein B niveau som prædiktor af risiko for iskæmisk kardiovaskulær sygdom, og sammenligne den prædiktive værdi af apolipoprotein B versus LDL kolesterol, der aktuelt anvendes som risikomarkør for iskæmisk hjertesygdom. Studiet viste, at apolipoprotein B prædikerer risiko for iskæmisk kardiovaskulær sygdom

(Fortsætter side 36)



Figur 3. Risiko for iskæmisk hjertesygdom, myokardieinfarkt, iskæmisk cerebrovaskulær sygdom og iskæmisk cerebral apopleksi som funktion af APOB genotype i den almindelige befolkning.

(Fortsat fra side 35)

hos både mænd og kvinder i den almindelige befolkning og er bedre end LDL kolesterol i den henseende (Figur 1). Specielt var plasma apolipoprotein B god til at prædikere risiko for iskæmisk cerebrovaskulær sygdom og iskæmisk cerebral apopleksi hos kvinder². For at kunne inkludere apolipoprotein B blandt de tests, der rutinemæssigt bruges til diagnostik af dyslipidæmi og monitorering af behandling med lipidsænkende medikamenter, skal plasma apolipoprotein B vurderes i interventionsstudier, hvor apolipoprotein B niveau er både inklusionskriterium og behandlingsmål.

Andet delformål var at undersøge association mel-

lem hyppige genetiske varianter i APOB, plasma apolipoprotein B niveau og risiko for iskæmisk hjertesygdom i den almindelige befolkning. Til udvælgelsen af hvilke SNPs vi ville undersøge, genotypedede vi blandt andet syv "tag" SNPs (Tag SNP er genetiske varianter, der ifølge det internationale HapMap projekt kan være proxy for al genetisk variation i et gen, idet varianterne nedarves sammen på grund af koblingsuligevægt), der skulle repræsentere hele den genetiske variation i APOB genen, men fandt at koblingsstrukturen af APOB varianter er kompleks, og at den genetiske information ikke kunne reduceres ved brug af "tag" SNPs⁽³⁾. I vore studier undersøgte vi derfor ti hyppige SNP'er (allelfrekvenser fra 9 til

48%) i *APOB* og fandt, at de alle var associeret med enten forøgede eller reducerede plasma apolipoprotein B niveauer, men at effekterne af varianterne var beskedne (Figur 2)⁽³⁻⁵⁾. Flere af varianterne blev også undersøgt for, om de påvirker LDL metabolismen in vivo, og vi fandt at både sjældne og hyppige varianter havde effekt på LDL omsætningen^(4,5). Med undtagelse af *APOB* E4154K SNP'en, der er associeret med en tre-fold reduktion i risiko for iskæmisk cerebrovaskulær sygdom, prædikerede de hyppige genetiske varianter ikke risiko for iskæmisk kardiovaskulær sygdom i den almindelige befolkning (Figur 3)⁽³⁻⁵⁾.

Da de undersøgte hyppige genetiske varianter kun associerer med beskedne ændringer i plasma apolipoprotein B, ikke overbevisende med risiko for iskæmisk kardiovaskulær sygdom, og samlet kun forklarer omkring 1% af variationen i plasma apolipoprotein B, diskuteres det i afhandlingen med baggrund i hypoteserne om sjældne versus hyppige varianter som forklaring på multifaktorielle sygdomme, hvor det resterende genetiske bidrag til variationen i plasma apolipoprotein B skal findes.

En afkortet version af afhandlingen er publiceret som et review i *Atherosclerosis* 2009;206:17-30⁽⁶⁾.

Referencer

- (1) Havel RJ, Kane JP. Structure and Metabolism of Plasma Lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D et al., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001;2705-2716.
- (2) Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B. The Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:661-670.
- (3) Benn M, Stene MC, Nordestgaard BG, Jensen GB, Steffensen R, Tybjaerg-Hansen A. Common and rare alleles in apolipoprotein B contribute to plasma levels of LDL cholesterol in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1038-1045.
- (4) Benn M, Nordestgaard BG, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Tybjaerg-Hansen A. Polymorphism in *APOB* associated with increased low-density lipoprotein levels in both genders

in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5797-5803.

- (5) Benn M, Nordestgaard BG, Jensen JS, Tybjaerg-Hansen A. Polymorphisms in apolipoprotein B and risk of ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3611-3617.
- (6) Benn M. Apolipoprotein B levels, *APOB* alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the general population, a review. *Atherosclerosis* 2009;206:17-30.



Hveragerði, Island. Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir.

Nordiska kongressen i Oslo 2010

Per Simonsson

DON'T BELIEVE ANYTHING YOU HEAR AND ONLY HALF OF WHAT YOU CAN SEE

*Gardar Eide Einarsson, installation, 2010,
Astrup Fearnley museum, Oslo*

Så står han då i talarstolen, årets nordiske president, kongressens hövding. Tor-Arne Hagve, som i mycket och under många år personifierat nordiskt samarbete. För dagen iförd mörk kostym och slips, torr i halsen, trött och nöjd så här den första timmen. Det är nordisk kongress nummer 32 i ordningsföljden, alltsedan en liten skara möttes i en norsk fjällstuga, alldeles i krigets skugga. Tor-Arne hälsar välkommen, mån om att detta skall bli det organisatörerna jobbat för – den bästa kongressen någonsin. Oddsen talar till deras fördel redan första soliga dagen.

B12 nya aspekter, ny komplexitet

B12 och folat verkar vara ett oavslutligt ämne, alltid med nya vinklingar. Så också nu. Det är känt att vitaminbehovet är extra stort i tillväxtfaser, som under graviditet och spädbarnsåldern. Det är också varnat



Hövdingen Tor-Arne Hagve i sommarsol.
Foto: Helle Borgstrøm Hager.

för att brist, även en subklinisk, hos modern kan leda till kliniska bristsymtom hos barnet, när reserverna inte räcker för det stora behovet av att skapa en ny människa. Anne-Lise Bjørke Monsen, Bergen, nyttjar sin tidigare karriär som barnläkare till att ge sig i kast med frågan.

Gravida äter för lite folat, med risk för neuralrörs-defekter hos barnet. Vegetarianer och än mer veganer har usla depåer B12. Det saknas bra markörer för nyfödda, men Homocystein rekommenderas, och bör ligga lågt, under 6 mikromol/L. Detta är ett kostproblem av stor betydelse i utvecklingsländer men i värsta fallet också hos oss. Paradoxalt nog innehåller bröstmjölken, som anses vara så bra, låga halter B12. Däremot är de konstgjorda formerna av näringslösningar till spädbarn rika på kobalaminer. Tvärt om således - det är inte lätt att hitta rätt i rekommendationerna.

Helga Refsum, nu arbetande på engelsk mark i Oxford, ger också sin uppdatering. Vad är egentligen en brist? När metylmalonsyra börjar stiga? Men då har ju de flesta brist? Är det därför de flesta bli lite glömska med åren? Och den MMA-halt – gyllene standard i all ära - vi mäter är bara delvis betingad av kobalamintillgången. Andra faktorer spelar in, som GFR och ålder. Därtill okända faktorer. Vad skall vi rekommendera?

Lägger vi sen till de mutationer som upptäckts inom kobalaminmetabolismen och som Lars Mørkrid redogjorde för (se också Ralph Gräsbäcks artikel i detta nummer av KBN!) så har vårt kunnande höjt oss högt upp i förvirringens gyllene stratosfär.

Oslo juni 2010:

De vadar i olja, de vadar i sol, sommarsol, måste åka norrut, hit till Oslo, för att få sommarsol. Karl Johan packat i sommarsol, Akershus, Akers Brygge, segelfartyget Christian Radisch, norsk shippings stolta dam, allt i sol. Flaggorna vajar men den norska vajar mest. Nordiska kongressen i sommarsol, som det skall vara, var den än är. Nordiska kongressen - the gathering of the tribe – så anakronistisk i EU-tider. Men så är vi ändå Norden, inte EU, alla inte

ens med, de flesta av oss fortfarande fumlande med mynt i medeltida valörer, plötsligt starka som glas-pärlor och spegelskärvor, nu i eurokrisens tidevarv.

Petrolokraternas i sol, beställande in skummande vin, som om ölen inte är dyr nog. Sommarsol, allt förlåtet, alla priser svalda, likt kyld öl ur immiga glas. Allt förlåtet, också vintern, nordbor kravlandes sig ur vinteriden, fjällkåtor, snötäckt bastu, yrvakna björnar, bländade.

Coagulation empowerment!

Koagulationsanalyser med patientnära metoder använder vi inte mycket i Norden. Inte jämfört med t ex Tyskland där 140 000 patienter har egna mätare för att följa sin antikoagulationsterapi. Lars Hvilsted Rasmussen från Aalborg hade förberett ett mycket spännande föredrag, som pga. frånvaro hölls med den äran av moderatören Sverre Sandberg själv. Med lite egna reflektioner, kanske en god idé för framtida kongresser?

Snart står två procent av befolkningen på waran så det finns en marknad för egentestning. Och det fungerar, alldeles utmärkt därtill på den tredjedel av patienterna som kan och vill sköta provtagning och ordination själva. Det är ett starkt redskap för att göra patienten själv ansvarig och motiverad. Det viktiga är att patienten också ordinerar sin dosering själv, inte bara gör analysen. Det är en situation som känns igen från diabetes. Studier visar också att bäst PK-nivåer har dessa engagerade patienter. *Patient empowerment!*

Danska staten satsar nu tre miljarder kronor (sic!) på olika former av egentestning och patient empowerment, med kemiska metoder. Djärvt grepp. Grundar sig också på de slutsatser som entydigt lyfts fram i en färskt Cochraneanalys. Inte bara terapinivån är bättre, därtill minska komplikationer som trombos och död. Men som sagt, max effekt får först om patienten själv ordinerar sin medicin.

Vågar vi släppa detta till patienten? Vetenskapen talar för det, i selekterade fall, och efter utbildning, följd av examination och körkort.

Egentestning eller patientnära verksamhet i övrigt med små mätare ställer delvis nya krav på kvalitets-säkring. I två föredrag av bergenskollegorna Anne Vegard Stavelin och Uma Ørvim Sølvik drogs slutsatserna att interna kontroller bör göras med specifikt material, medan den externa kan skötas med split sample, men att patientmaterialet skall komma från en patient med stabil nivå. De olika apparaterna har

delvis olika metoder och mäter delvis olika aspekter så helt överensstämmande kan de inte bli. Bäst att hålla sig till en metod.

Oslo juni 2010:

Så tågar vi iväg till mässingsorkesterns musik, nerför gatorna, avspärrade för detta brokiga följe, i sol och syrendoft, ner till rådhuset. Ett märkligt hus, svårsmält, tungt i form och färg. Hur länge skall det ta innan historien hinner i fatt denna arkitektur? Samma med salens väggmålningar, grova, med ett närmast arabiskt mönster mellan de schabloniserade figurerna. Solen lyser förmildrande över oss och konsten, ett eko av en hård tid, åren efter kriget, oklart vad konsten och arkitekturen vill säga oss. Kanske att det aldrig skall bli så illa som det då hade varit för Norge och dess folk.

Ett hjärta är ett hjärta är inte ett hjärta

Det paradoxala är att i takt med att våra hjärtskademarker blir allt känsligare – och nu gör att vi kan mäta nivåer hos hjärtfriska – är att kliniken blir allt viktigare. Förr var det klarare; detekterbar nivå betyder hjärtskada. Diagnoskriterierna har nu en myriad av olika alternativ, baserade mycket på övergående troponinstegring, men klinisk frågeställning och anamnes är avgörande. Redan 1957 skrev kardiologen Paul Dudley White att ”Small myocardial infarctions are so common, that they are almost within the normal range.” Biologisk riktigt tänkt men ett litet helvete för jourhavande läkare på akuten.

Den som talar positivt och övertygande om detta är Rob Christianson, ättling av den begåvningsreserv som en gång lämnade fattiga Skandinavien för att söka lyckan *over there*. Där försvann nog en massa goda kreativa gener, som alltid vid folkförflyttningar.

Företagen tävlar om känsligaste metod, just nu leder Siemens Centaurs TnI - men ledartröjan växlar bärare. Helt klart är att åldersrelaterade beslutsgränser kan behövas. Gamla hjärtan läcker helt enkelt mer. Eller är det kontinuerliga koronarsyndrom de lider av?

En positiv aspekt av den ökande känsligheten är att standardiseringen, i vart fall *de facto* jämkningen, verkar bli bättre. Vid låga nivåer ser man inte längre de skillnader som tidigare funnit mellan olika TnI-metoder.

Så finns det någon fantastisk ny markör? Vi har ju sett många kandidater men ingen som ger *added value*.

(Fortsätter side 40)

(Fortsat fra side 39)

Nu talar vissa fynd för att copepsin skulle kunna ge snabba indicier. Copepsin är en släkting till ANP och andra natriuretiska peptider. Och nivåer stiger redan vid debut av akut koronarsyndrom. Den som lever, mer eller mindre hjärtfrisk, får se vad den kan erbjuda.

Bland natriuretiska peptider framstår proBNP108, d.v.s. hela den 108 aminosyror långa propeptider, som en bättre markör än NT-proBNP, speciellt i den gråzon där man inte kan utesluta hjärtsvikt med säkerhet. Andra markörer som ökar redan vid $t = 0$ är galectin3. Och IL22 (aka ST2) tycks lovande som ett prognosticum.

BNP och NT-proBNP står sig dock som allt starkare pelare i hjärtsviktsvården. Långtidsstudier visar att även lätt ökade nivåer prognostiserar för framtida svikt. Även vid diskreta ökningar.

Oslo juni 2010:

Båtar guppar vid Akers Brygge, nej, inte guppar, sådana skepp kan inte guppa, miljonskepp gungar värdigt och musiken ljuder över däck - Girls just wanna have fun - och här finns plast och fernissa för

miljardärer, när vi andra européer är överbelånade fattiglappar, tigger tilltugg och plastglasvin i utställningarnas montrar. Tigger, riddare av vetenskap, i den mogna branschen klinisk kemis söta, efterrätts-söta skymningsljus. Där vi går och leker kunder när alla vet att det är ekonomerna och byråkraterna som handlar redskapen åt oss. Inte ens pruta får vi göra, tigger tilltugg. Salta pinnar.

Svenska gästarbetare i varje café, svenska gästarbetare på varje lab.

Gyllene kvinna i gyllene byxdräkt, sextiotal, uringad, gyllene oljekvinna, kirurgiskt skulpturerad, biotech för petrolotechs.

Bankett, priser och fest

Så är det fest, alla i klanen samlas i den varma skymningen, inomhus, här går det inte att lita på vädret, och det går inte att veta att det skall bli en gudasänd sommarvecka att njuta av. Så vi går ner i nöjespalatsets nattklubbsdunkel. I år är det två priser, när vi för två år sedan trodde att NFKK skulle stå utan något pris att hylla kollegor med.

Astruppriset vanns av Felicitas Müller, Stockholm, med en mycket spännande presentation om polyfos-



Foto: Henrik Alfthan.

fater som koagulationsfaktorer. Helt nya fynd, i vart fall för mig, med en helt ny mekanism genom vilken trombocyter kan aktivera koagulationen. Fosfater som aktiva substanser låter inte så troligt. Men så är det. Polyfosfater *en masse* lagras i blodplättarna, utsöndrar och aktiverar Faktor XII. Det krävs mer än 60 fosfater i pärlbandet för att uppnå effekt. Spännande och nytt. Och oväntat. Vi pratar oss så varma för biokemi och så verkar detta praktexempel på oorganisk kemi ha stora kliniska effekter.

Bensparker och show, kött och vin, tal och hyllningar. Så nästa pris: Lorenz Eldjerns pris. Donation från denne pionjär och föregångare i norsk och nordisk labmedicin. Som nu skall delas ut till dem som skrivit bästa arbeten i SJCLI senaste fem åren. Här var det inte de ungas race. Här var det erfarenhet. Och ihärdighet! Trägen vinner, men konsten är att veta vad man skall vara trägen om. Här krävs det kompetens och erfarenhet, *gut feeling* och lite tur. Christer Alling har nyligen resonerat om detta i sin artikel i nr 1 2010 i Klinisk Biokemi i Norden. Här vanns tävlingen i stället av en veteran, Anders Grubb, med decenniernas hårt och bra arbete om cystatin C i meritlistan. Ett lysande arbete, från upptäckt av proteinet hos njursjuka, till införande i kliniken, med datorstödd estimering av GFR. Nytt är att patientnära metod är på väg. Och att en försoning skett mellan cystatin C och kreatinin, de behövs båda två, och kan komplettera varann. Ett utmärkt exempel på att jobba vidare efter sin vetenskapliga vision och intuition.

Andra pris fick Pål Rustad, ledare för NORIP och NOBIDA. Ett stort nordiskt samarbete, vardagsslit snarare än *flashy science*, som han skall ha alla heder för. Det finns gott om X kvar och hållbarheten är enligt studier god. Likaledes finns det många prover kvar i biobanken NOBIDA som gärna kan nyttjas i olika sammanhang. Kontakta NOBIDA vid behov!

I en uppföljning visar det sig också att implementeringen av NORIP i Norden varit framgångsrik, om än inte total. I vissa fall, t ex lipider, har vi valt att använda beslutsgränser, snarare än referensintervall. Kliniskt och klokt.

Jaana Renko fick tredjepris för arbete om matrix metalloprotein 9. En annan aspekt av forskningen, nysökande, ännu inte någon klinisk plats. Kan bli spännande framtida analys eller förklaringsmodell. Att våra biobanker är värdefulla kommer också fram tydligt i hennes arbete.

Oslo juni 2010:

Styret för NFKK samlas, gamla vänner, något nytt ansikte, rotation på posterna, ett surr av nordiska stämmor. Alltid viss spänning att inte veta hur mycket som missförstås, och hur mycket som måste fyllas i med livlig språkfantasi. Bänkar oss på gammal Christianiarestaurang, inrökt träpanel och kristallkronor stora som upphängda fjäll. Serveras långkokt kött, gammal ko, rimmat, gammalt djur, livserfarenheten smakar moget, mättat, mäktigt, gammal ko kokt sen hjemmefrontens dagar, sönderfallande på färskt potatis och spetskål, skummig senapssås. Detta är Babettes gästabud, Babettes gästabud som husmanskost.

Forskningens framtid av ljus men osäker

För hur skall vi stimulera denna klinisk kemiska forskning? Hur få fram en ny Anders Grubb? Eller skall vi det? Har tiderna förändrats så att det är andra sorters utveckling vi skall göra? Hur vi kan stimulera forsk-

(Fortsätter side 42)



Foto: Henrik Alfthan.



*Eldjernpristagarna 2010,
Pål Rustad, Anders
Grubb och Jaana Renko.
Foto: Helle Borgström
Hager.*

(Fortsat fra side 41)

ning och utveckling togs upp på ett symposium. Forskning finns i olika former, med olika metoder, utanför den gammaldags modellen. Ulf-Håkan Stenman skisserade utifrån sin långa erfarenhet. Ett drag av translationell forskning behövs. Men det kan gälla allt från basala mekanismer till standardisering av metoder. Outcome-studier behövs. Och industrisamarbeten kan ge nya infallsvinklar.

Ulf-Håkan Stenman har utan tvekan stor erfarenhet att falla tillbaka på, och han hade nya infallsvinklar. Flera behov tog han upp:

- Labmedicinska samarbeten – över gränserna
- Kliniska samarbeten
- Frihet att prova nytt
- Mod och entusiasm
- Speciellt stöd till nya oetablerade forskargrupper

Det hade varit intressant att höra en ung kollega ge sina idéer också. Vad skulle skilja sig?

Lars Eikvar som leder koncern med fyra lab i Oslo, var inne på liknande tankar. Han betonade också att forskningen måste argumentera för sin roll i klinisk kemi. Högre upp i hierarkin är den inte självklar. Marknadsföring av sina tjänster, helt enkelt. Därtill har kliniska kemister blivit osynliga. Vi lider av the

co-author's syndrome. Vi är medförfattare i egenskap av dataleverantörer, men inte principal investigators. Vi är en servicefunktion. Och medförfattare får varken ära eller pengar.

Lars Eikvar tog upp olika företagsmodeller, enligt Michael Porter. Vi har *value chain* företagen som förädlar hela produkten, inklusive preanalys och marknadsföring och konsultationer. Vi har *value shop*, fixaren av andras problem. Och så har vi *Value network*, där företaget lever på att förädla relationer mellan andra. Lars verkade förespråka den senare modellen.

Men samtidigt sitter vi stadigt i de andra, inte minst den första med hela vår produktionsapparat, av traditionellt industriellt snitt. Eller skall vi i framtiden sälja ut analysarbetet till underleverantör? Det är kanske inte något som ger ett mervärde? I alla fall för forskningen? Helt klart har vi lite av varje, kan bli splittrade och tappa fokus på det vi vill vara bäst på. Klinisk kemi är en diversehandel. Här finns det mycket att diskutera!

Detta tangerar också en korridoriskussion, eller två, om vår yrkesroll som läkare på lab. Vi behöver profilera den tydligare. Delegera uppgifter. Satsa på utveckling och konsultationer. Men då måste vi först lämna gamla roller. Och få nya mål och uppdrag. Väger vi det? Vem skall ta första steget? Är de privata laboratorierna bättre på detta?

*Astrupristagarna 2010:
Pia Kamstrup, Felicitas
Müller, Maceij Menicki.
Foto: Helle Borgstrøm
Hager.*



Oslo juni 2010:

*ANDIDYUCANTTAKEAJOKEYOUCANGET-
HEFUCKOUTOFMYHOUSE*

Christopher Wool (1992)

Astrup Fearnley museum, Oslo

Molekyl och bild hör ihop

I ett industriseminarium redogjorde Andreas Kjare, Köpenhamn, för hur han som klinisk fysiolog och bildexpert ser hur biokemi och imaging skulle kunna samarbeta mer. Det var för mig nya tankar. Vi bidrar med molekylerna, speciellt de cirkulerande, och bild-diagnostisörerna bidrar med lokaliseringen. De har ju en fascinerande teknikutveckling där våra markörer skulle kunna få nya roller. Molekyl + bild + IT! Här ligger en ny väg redo.

Nya analyser

Hepcidin är en kommande anemimarkör, en liten peptid, svåranalyserad. Något av järnmetabolismens insulin, för att citera föreläsaren Ganz, som sänker plasmanivån av järn genom att minska upptag och stänga av alla utflöden från järndepåer i lever och mjälte. Hepcidin finns i överskott vid inflammation och njursvikt och kan förklara järnresistent anemi

och användas i diagnostiken av den. Nya mutationer har hittats som därtill kan förklara vissa undergrupper av hemokromatos.

Aarhusgänget var aktiva med flera presentationer och ett finalbidrag till Astruppriset. CD 163 finns i fokus och flera studier visade hur denna molekyl, antingen i löslig form eller cellbunden, kan påverka metabola processer och prognostisera för sjukdomar som diabetes.

Oslo juni 2010:

Death DEATH

MIGHTY HIGH

Blesses and cured,

Endless mystery

Pilgrimage to the sky

Ida Ekblad, Tomb Poetry (2008)

Astrup Fearnley museum, Oslo

MikroRNA närmar sig kliniken

MikroRNA, dessa små snuttar av icke-kodande material som cirkulerar, ofta i membrankapslar, är spännande, oförklarliga, och nu ett tusental att hålla reda på. En rysare för alla vänner av ordentlig nomenklatur! Och som uppgjort för forskning. Och den är på

(Fortsätter side 44)

(Fortsat fra side 43)

gång i våra lab. Kari Bente Foss Haug, Oslo, gav en bakgrund om dessa oftast translationshämmande nukleotidfragment. Inga enkla nätverk utan promiskuösa molekyler med många mål och effekter. Deras betydelse för celltillväxt och cancer står klar. Och de skulle kunna användas som läkemedel i framtiden. För oss kliniska kemister är det glädjande att de är stabila i plasma så vi slipper problemen som finns för vanligt RNA och som finns inom proteomiken. Skönt att höra! Helge Røsjø berättade om de mönster av olika mikroRNA som uppdagats vid hjärtsvikt. Några nukleotider – miRNA208 och miRNA423-5p – verkar vara hjärtspecifika. Kan de brukas i diagnostiken? Terapin?? *Stay tuned!*

Preimplantationsgenetisk diagnostik

Detta är svårt, och ovanligt. Det är inte många fall per år i Norden och verksamheten är centraliserad främst till Huddinge och Bryssel. Trine Prescott, barnläkare från Oslo, höll en mycket god introduktion till genetik, kliniken och inte minst etiken. Hur hantera nya etiska frågor? Är det rätt att selektera fram *saviour siblings*, d.v.s. syskon som har just den genetiska uppsättning som gör att de kan bli benmärgsdonatorer till en sjuk storebror eller storasyster? Tanken svindlar. Hur känns det att veta att just jag lever bara för att vara en möjlig organdonator? Hur berättar man detta för sina barn? Tanken går till Kuzuo Ishiguros roman *Never let me go* från 2005. Som rekommenderas, bland de mest förbryllande och rörande böcker jag läst senaste åren.

Calprotectin en kioskvältare

Calprotectin är ett av de proteiner som upptäcktes i Carl-Bertil Laurells verkstad för länge sedan, av Magne Fagerhol som då var gästforskare. Liksom för Cystatin C tar det ofta decennier innan en analys har fått sitt genombrott i kliniken. Många hinder skall överbryggas. Magne Fagerhol själv höll en översikt. Nu görs analysen via post, d.v.s. när tarmpatienten känner att symptomen tilltar så skickar patienten ett prov per post till lab. Snabbt kan läkaren avgöra om ett nytt skov är på väg och terapi, som nu är effektiv, kan sättas in tidigt. Vilket genombrott! Och klinikern Jørgen Johnsen understryker: Aldrig utan mitt calprotectin! Men en viss försiktighet för de äldre. Även divertikulit och cancer kan ge proteinökningen.

Alltid lika kreativa Lars-Olof Hansson presente-

rade en poster om automatisering av faecesprover. Faeces börjar bli stort, igen, och automation uppskattas, inte minst från labs personal. Nyttänk!

Utmärkt organisation och stort hjärta

Tor-Arne Hagve hade som ambition att göra *the best ever* nordiska kongressen. Jag tror, även om kriterierna är diffusa, att han lyckats. Inte bara de praktiska aspekterna var bra. Gästvänligheten, den kollegiala tonen, all humorn och glädjen, dessa egenskaper som saknar internationell kalibrator, men som märks om de saknas, fanns där hela tiden. Från invigningens temporära högtidlighet till avslutningens försök att sjunga blues som allsång till Hövdingen elbas.

Och den svenske emigranten Johan Bjerner, nu ordförande i nya hemlandets sällskap, publicerade ett fullmatat nyhetsbrev om dagen. Hans hårdaste jobbvecka hitintills!

Bättre presentationsteknik behövs

Kritiken jag har gäller inte arrangörerna så mycket som föreläsarna. Situationen är stundtals komisk. Hundra ”åhörare” sitter i mörkret och läser de powerpointpresentationer som ”föreläsaren” själv läser högt ur. Det kan vi ju för f-n göra via internet! Måste vi öka koldioxidutsläppen helt i onödan? Lokalerna är också ofta alldeles för stora. Det är omöjligt att diskutera en hangar. Bättre att klämma in sig i fulla små seminarierum. Nu är det mest exhibitionister som vågar stiga fram till mikrofonerna. Nej, bättre pedagogik, mer dialog, mer ögonkontakt. Så stäng av datorn ibland, eller ta en grundkurs i presentationsteknik! Något för NFKK att ordna?

Nästa kongress skall tydligen hållas på Hilton i Reykjavik. Låter lovande. Föreläsningar i matsalen. Seminarier i baren. Varför inte i en het källa? *Nordic collaboration, hot and steaming!*

Oslo juni 2010:

Henrik Ibsen skriver nu i Karl Johans granitgolv, stora bokstäver, flanerar och läser, det ger tyngd att skriva i granitblock. Ord han kastade ner i brev till Georg Brandes 17 februari 1871, plötsligt eviga, helt sanna, också för klinisk biokemi: ”Hverken moralbegreberne eller konstformerne har nogen evighed for sig.”

IDS-iSYS - Our Fully Automated Speciality Analyzer

IDS- iSYS assay menu

Calcitropic Hormones

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

Bone Turnover

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

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

Growth Disorders

hGH
IGF-I
IGF-BP3*

Hypertension

Renin*
Aldosteron*
* in development



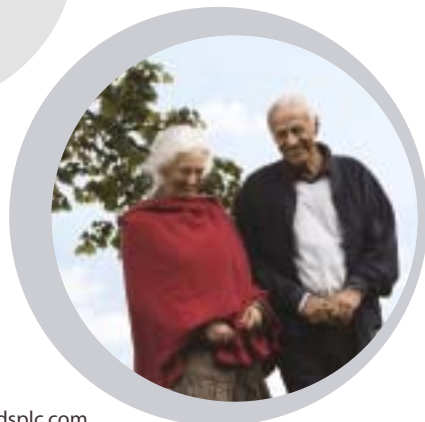
Automated Vitamin D now available!

Come and visit us at

American Association for
Clinical Chemistry (**AACC**)

Location: Anaheim, California

Date: 25th-29th July, 2010



Immunodiagnostic Systems Nordic a/s (IDS Nordic)

Marielundvej 30, 2. sal, 2730 Herlev, Denmark

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

IDS- iSYS – Our fully Automated Speciality Analyzer

LabMed 2010 News nr. 11

Kongressen er gjennomført

LabMed 2010 er over og vi er godt i gang med evalueringsprosessen. Vi er fornøyde med gjennomføringen, vi kan ikke annet. Det ble slik vi hadde planlagt uten noen store uforutsette problemer eller uheldige episoder

Det meste ble faktisk bedre enn planlagt, hvilket i noen grad skyldes ren flaks. Været for eksempel, var jo fantastisk og dermed en fin ramme for deler av kongressen. Den viktigste årsak til at vi kom vel i havn er imidlertid at alle involverte bidro med litt mer aktivitet, litt mer entusiasme og litt mer kreativitet enn vi hadde drømt om. Et eksempel på dette er redaksjonen for kongressavisen "Labmed News", Kristin Aakre, Helle Hager og ikke minst redaktøren selv Johan Bjerner. Det er jo helt utrolig at de klarte å servere en rykende fersk avis hver morgen med til dels detaljerte referater fra det faglige programmet fra dagen før, samt bilder av deltakerne i ulike (også nattlige) sosiale sammenhenger. Lange nattetimer og lite søvn er viktige stikkord. Dette er et stunt det står respekt av.

Vi er også imponert over nivået på de faglige innleggene og på posterne. Det vil alltid være slik at kvalitetene på foredrag varierer, og det gjorde det også her. Men jevnt over var det lagt usedvanlig mye arbeid i presentasjonene og fremføringene. Det er en kollektiv innsats vi setter veldig pris på.

Den musikalske duoen "Rom B2.2003" (felles kontor for trubadurene Ragnhild Skauby og Yngve Thomas Blikksrud) beriket vår kongress med sine talenter og sin sjarme både på åpningen av kongressen, på banketten og i forbindelse med avslutningssermonien. Det er flott at slike finnes i vårt miljø.

Og slik kunne vi fortsette lenge, for veldig mange har bidratt. De som deltok på kongressen vet allerede at gjennomføringen er og blir et felles løft for det nordiske miljøet innen medisinsk biokjemi og det er viktig at det gjøres bra for de nordisk kongressene er kanskje den viktigste felles aktiviteten vi har innen medisinsk biokjemi i de nordiske land. Vi vil nok en

gang å takke alle som har bidratt til gjennomføring av kongressen.

Nå gleder vi oss til neste kongress som er på Island i 2012. All erfaring tilsier at det blir en stor opplevelse som ikke kan unnværes. I tillegg til det faglige programmet gleder vi oss spesielt til gjestfriheten, landskapet, heite pottur og tørrfisk&svartadaudir.

*På vegne av organisasjonskomiteen for LabMed 2010
Tor-Arne Hagve*



Foto: Helle Borgstrøm Hager.

Welcome to Reykjavik in 2012!

On behalf of the Organising Committee we cordially invite you to the XXXIII Nordic Congress in Clinical Chemistry that will be held on the 12th - 15th June, 2012 at Hilton Reykjavík Nordica Hotel, Reykjavik.

Our scientific committee is planning an ambitious and interesting program that will cover the forefront of science as well as current developments in the practice of clinical chemistry and laboratory medicine. Details of the programme will be published on the website of the conference (www.nfkk2012.is) as it develops. Beside plenary lectures and other presentations, posters will be on display in the congress hall. Also, a trade exhibition will take place at the congress venue throughout.

The first circular for the congress pictures the arctic tern, a relatively small but one of the most determined of all birds. Of all migratory birds that come to Iceland in the spring, the arctic tern travels the longest distance. Even though it is small it is still able to accomplish the remarkable feat of migrating over 35,000 km each year —all the way from Antarctica. In fact, this small bird travels longer distances than any other animal on earth and it is known to be in daylight more than dark because of its migration schedule.

Just like the arctic tern, the small Icelandic Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine is determined to make the XXXIII Nordic Congress in Clinical Chemistry a success in all aspects.

Internationally, Iceland has been in focus due to

the financial crisis hitting its inhabitants hardly and also because of the eruption in Eyjafjallajökull glacier and the effects of the volcanic ash on air traffic. At present the Icelandic economy is step by step recovering and gaining strength. The eruption was certainly a catastrophic event for those living near the glacier, but most Icelanders carried on with their normal daily life. Cohabitation with volcanoes and numerous other potential hazards of nature has been accepted as a fact of life and for many exciting. The general attitude is that there is little point in worrying over unpredictable forces of nature.

Instead of worrying over what harm the Icelandic nature can give rise to we encourage the participants of the congress in Iceland not only to enjoy the city of Reykjavik but to make the most out of their trip to Iceland and visit attractions such as Thingvellir, Gullfoss, Geysir, Landmannalaugar, Vestmannaöarna, Skaftafell, Myvatn, Akureyri, Stykkisholmur and the uninhabited areas of the Westfjords and the Icelandic interior. Other activities to be recommended are whale watching, deep sea fishing, horse riding, river rafting, glacier hiking, snowmobile and jeep tours and mountain hiking.

Hope to see you in Reykjavik!

Isleifur Olafsson

President

XXXIII Nordic Congress in Clinical Chemistry



Astrup pris-konkurrencen 2010

Linda Hilsted

Klinisk biokemisk afdeling, Rigshospitalet. København

linda.hilsted@rh.regionh.dk



Astrup prisen blev uddelt for 16. gang ved den XXXII Nordiske kongres i klinisk biokemi i Oslo, som et af højdepunkterne under en fantastisk kongresbanke på Wallmans Saloner. Dagen før havde 3 unge forskere: Felicitas Müller, Maciej Manecki og Pia Kamstrup præsenteret deres forskningsresultater under en

session på kongressen. Alle 3 leverede en performance med en meget høj grad af professionalisme, alle 3 præsenterede ny forskning af meget høj standard og alle 3 svarede godt for sig på de mange spørgsmål. Spændingen blandt tilhørerne (og formentlig også blandt foredragsholderne!) om hvem, der skulle få prisen, var derfor særlig stor, da komitéen trak sig tilbage for at votere. Men – traditionen tro – blev intet lækket, spændingen blev holdt til det sidste.

Astrup prisen blev indstiftet i 1979 af Radiometer A/S for at hædre den første danske professor i klinisk kemi, Poul Astrup, og hans indsats inden for både forståelse, og måling af syre-base forstyrrelser. Poul Astrup (1915-2000) ydede bl.a. en pionerindsats under polioepidemien i Danmark i 1952-53. Poul Astrups arbejde skaffede ham international berømmelse, og han var professor på Rigshospitalet i København fra 1964 til 1979. Astrup prisen blev de første 2 gange givet som hæderspriser (til Poul Astrup og til prof. Ole Siggaard-Andersen) og har siden været uddelt efter en priskonkurrence i forbindelse med de nordiske kongresser. I 2008 var det sidste gang Radiometer sponsorerede prisen, og ved kongresmiddagen i Helsinki takkede prof. Ebba Nexø (formand for bedømmelseskomiteen 1998-2008) Radiometer for firmaets mangeårige engagement, og udtrykte et håb om, at konkurrencen i en eller anden form kunne fortsætte.

Birgit Eskildsen (Siemens Healthcare Diagnostics) greb opfordringen, kontaktede sine nordiske kolleger og henvendte sig til Dansk Selskab for Klinisk Biokemi's formand med den gode nyhed, at Siemens var interesseret i at videreføre traditionen. NFKK's bestyrelse kontaktede herefter prof. Poul Astrups søn, for at spørge om familien ville acceptere, at navnet på konkurrencen blev fastholdt – i disse nye rammer. Det ville familien meget gerne!

NFKK's bestyrelse valgte at forankre priskomiteén i de nationale selskabers bestyrelser, og disse blev opfordret til at udpege en repræsentant (og en suppleant). Priskomiteén bestod således denne gang af prof. Johan Stenflo (Sverige), prof. Kristian Bjerve (Norge), prof. Isleifur Olafsson (Island), prof. Terho Lehtimäki (Finland) og prof. Lars Melholt Rasmussen (Danmark). Aldersgrænsen for ”yngre forsker” på 40 år blev fastholdt – men der blev åbnet op for at data kunne være (nyligt) publicerede. Da fristen for indsendelse af abstracts var udløbet, var der modtaget 11 abstracts, alle af høj kvalitet. Udvælgelsen til mundtlig præsentation sker ud fra en vurdering af arbejdets videnskabelige niveau og betydning for klinisk biokemi. De 3 udvalgte forskere får som en del af anerkendelsen for deres arbejde dækket alle udgifter til deltagelse i kongressen. De får desuden tilbudt at publicere deres data i *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*.

Priskomiteén udvalgte følgende 3 abstracts til præsentation ved kongressen:

- *Felicitas Müller (Sverige)*: Platelet polyphosphates are procoagulant and proinflammatory by plasma contact system activation in vivo.
- *Maciej Manecki (Danmark)*: Bladder cancer metastasis may be triggered by heterotypic cell fusion between tumor cells and CD163-expressing macrophages.

- *Pia Kamstrup (Danmark): Lipoprotein(a) and risk of myocardial infarction – genetic, epidemiologic evidence of causality and mechanism of action.*

Og så kom den sidste del af anerkendelsen - Prof. Johan Stenflo (formand for priskomiteén) gik på podiet, kaldte alle 3 konkurrencedeltagere op, og Birgit Eskildsen (Siemens Healthcare Diagnostics) overrakte Astrup prisen til Felicitas Müller (1. præmie, dkr. 60.000), Pia Kamstrup (2. præmie, dkr. 30.000) og Maciej Manecki (3. præmie, dkr. 10.000). Som det blev sagt, er det ærefuldt i sig selv at være blevet udta-

get til priskonkurrencen, og det må have været svært at vælge, hvem der alt i alt havde leveret den bedste præstation. Ud over at glædes over at der er så mange talentfulde yngre forskere i Norden, er der også grund til at glædes over, at traditionen fortsætter. Alle der har modtaget Astrup prisen husker, hvor meget den begivenhed betød for dem.

På NFKK's bestyrelses vegne: Tak til priskomiteén for deres indsats og en særlig tak til Siemens Healthcare Diagnostics for at det kunne lade sig gøre igen at afholde Astrup priskonkurrencen.



Barðsnæs, Island. Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir.

“At rejse er at leve“

Leifur Franzson

Afdeling for Genetics and Molecular Medicine, Landspítali, Reykjavík

“At rejse er at leve”. Sådan startede hovedredaktøren, livskunstneren og livsfilosoffen Palle Wang annoncen for rejsestipendier til kliniske biokemikere i Klinisk Biokemi i Norden.

Formålet med rejsestipendiet er at styrke den klinisk biokemiske udvikling i Norden. Pengene skal anvendes til rejse og ophold ved et laboratorium i udlandet med henblik på at:

- Lære nye analytiske teknikker at kende.
- Fortsætte en del af ens eget forskningsprojekt i en periode på et udenlandsk laboratorium, der har særlig ekspertise på området.
- Skabe kontakt mellem ens eget laboratorium og et Center of Excellence i udlandet.

Stipendiet kan søges af alle, som arbejder inden for klinisk biokemi/kemi i et af de nordiske lande.

Klinisk Biokemi i Norden spiller en meget vigtig rolle inden for det klinisk-biokemiske felt i Norden med indholdsrige artikler og nyheder fra Norden. Tidsskriftet KBN udgives fire gange om året, dets økonomi er god, og ved at tilbyde rejsestipendier går KBN endnu et skridt videre i at styrke kontakter inden for det klinisk biokemiske felt.

Jeg fik for snart 5 år siden opgaven at starte et projekt, der beskæftiger sig med en udvidet screening af nyfødte børn. Det indebærer målinger af de forskellige aminosyrer og acylcarnitiner til detektion af aminoacidemier, organiske acidemier og defekter i fedtsyreoxydationen. Til dette formål blev et LC-MSMS installeret. I dag måler vi 20 aminosyrer og 36 acylcarnitiner - og det klarer “Massen” på 2.2 minutter.

Efter min erfaring er LC-MSMS et helt “anderledes” apparat - ikke blot “et plug-in-and-play instrument” - og det kan tage tid at lære det at kende. I forbindelse med udviklingen af metoder er det nødvendigt at være i kontakt med andre brugere. Ved brug af de forskellige software programmer, der fin-

des til LC-MSMS, findes der mange muligheder for at lave metaboliske undersøgelser, måle diverse analyter, medikamenter, hormoner og lign. på en meget hurtig og effektiv måde til en rimelig pris.

Da der kun er omkring 5000 fødsler i Island, overvejede vi at bruge LC-MSMS til flere analyser end kun til screening af nyfødte. Formålet med ansøgningen var derfor at komme i kontakt med et sygehus - et Center of Excellence - hvor man kunne få oplysninger om de forskellige metoder, der allerede er etableret og kører rutinemæssigt.

Kursen blev sat mod Vejle, en dejlig lille by ved Vejle Fjord i Jylland, Danmark. Vejle ligner faktisk ikke en dansk by - der findes stejlere bakker at cykle på, end man er vant til her i Island.

Vejle Sygehus blev i 2008 kåret til Danmarks bedste sygehus og er i dag en del af Sygehus Lillebælt. En bekendt igennem snart mange år, Ivan Brandslund, leder stedets laboratorium, og min kollega, cand. pharm Anne Schmedes, står for driften af LC-MSMS delen. Atmosfæren på laboratoriet var afslappet og lun, samarbejdet åbenlyst godt, og det hele fungerede for mig som en meget produktiv og solid enhed.

De analyser, som var af største interesse var S-25OHD, S-Methyl malonat samt målinger af forskellige medikamenter som for eksempel S-Cyclosporin. Det er ikke kun vigtigt at følge med i selve analysen og læse analyseproceduren, men også at følge med i laboratoriets daglige rutiner: se hvordan de forskellige “små tekniske fiduser” virker; hvor de forskellige kalibratorer og reagenser købes; hvad der især skal passes på; og selvfølgelig at stille kritiske og nogle gange også halvdumme spørgsmål. Maskinerne kører godt og sikkert på Vejle sygehus - dag og nat.

I løbet af ugen var jeg med til et yderst spændende og interessant møde med en gruppe kemikere, der arbejder på andre klinisk biokemiske laboratorier i Jylland. Under mødet blev der rapporteret, hvad de var i gang med, og hvilke planer de havde for

målinger af nye analyter i den nærmeste fremtid. Og der var spændende planer og projekter, men desværre er afstanden mellem Danmark og Island så stor, at der for sjældent er mulighed for at deltage i denne type møder.

At etablere kontakter inden for et begrænset felt som LC-MSMS er af yderst stor værdi og gør arbejdet lettere, mere interessant og der kommer altid spin-off

projekter ud af det. Opholdet i Vejle var meget indholds- og lærerigt, og jeg lærte dejlige mennesker at kende. Klinisk biokemi i Norden skal have ros og en stor tak for sit initiativ til disse rejsestipendier, som alle kan og burde ansøge om.

At rejse er at *leve*, men at leve er også at *rejse* - og *livet* er i sig selv en rejse.



Den vandrande vetenskapsmannen: Hotel Continental, Tangier

Per Simonsson



Bild: Birgitta Alemo.

Tangier: Frihamn. Fristad. Kosmopolitiskt, alla valutor. Inga frågor, inga svar.

Dit regenter och kontraband alltid sökt sig. Mötesplats, transit. Fartyg på alla kurser, Atlanten i väst, Medelhavet i ost. Europa i norr, Afrika i söder.

En atlantvinter abdikerar. En sista kuling nerför Gibraltarsund, förbi Herkules stoder. Isis, nymålad, gulskimrande, mot de blå och turkosa fiskebåtarna i hamnen. Sol, värme. Ståldäck hett mot nakna fötter, känsligare nu, tusentals sjömil senare. Redo.

*I danced with a man
Who dances with a girl
Who danced with the Prince of Wales*

Hotel Continental, Tangier. Röda väggar. Färgat föns-

terglas, blått och grönt, bakom ornamenterade föns-tergaller. Reception så dunkel att abdikerade regenter utan problem kan uppträda *in cognito*, medan Sinatra sjunger diskret i bakgrunden.

Här satt de 1936, den första aftonen utomlands, efter abdikationen. Första natten på främmande mark. Här tog de en drink – Vad dricker man efter att ha förlorat de rosa kartornas imperium? – med utsikt över Tangiers hamn och Afrikas berg. Med Fästning Gibraltar – *The Rock* – precis tillräckligt långt borta för att inte skymta i diset.

Hur älskar man när man offrat ett kungadöme?

Här signalerade han slutet för monarki som föreställning. Efter detta svek - denna felsagda replik, oåterkallelig - öppnades portarna. Allt var bara kulissmarnas verk, målat på duk.

Här drack de dry martini – Vad annat var möjligt? – till kärlekens och svekets lov.

Han valde kärleken. När ett helt imperium kallade på honom. Han lämnade plikt och ära, i ett ögonblick när molnen hopade sig. Lämnade för en existens i exil, sysslolös exil, barnlös, med en pekinges i famnen. Lämnade för en *American divorcée*, han som hade kunnat få alla charlontokiga prinsessor, *this side of Suez*.

*I danced with a man
Who dances with a girl
Who danced with the Prince of Wales*

– Nej, tack.

Den moderna människan. Främlingen.

Vid grannbordet äter två gråhåriga amerikanskor lunch.

Hotel Continental, Tangier. Härifrån väntade bara exilens leda. Den kalla handen från de svikna. Föraktet från de miljoner som tvingades att välja plikten. Fyrtio år ökenvandring. Pekinges i hamnen.

Eller satte de verkligen sin fot här? Är det över huvud taget möjligt? Bäst att inte fråga. Det gör man inte i Tangier. Vill inte veta svaret, som sannolikt ändå inte är sant. Bäst att slå ner blicken, inte fråga. Vårda sannolikheten, glöm sanningen. Den gömmer sällan på så många skatter.

Amerikanskorna går och jag blir ensam kvar på den moriska verandan, med de färgade fönstren öppna mot havet.

- *Dry martini, s'il vous plait.*

- *Non, monsieur. Pas d'alcool.*

Det fria valets meningslöshet. Parskapets dårskap. *Folie à deux.* Pekinges i famnen.

Hotel Continental, generationer senare: Flagnande rappning, prång och gångar, kakel och reliefer, väggfasta arabiska soffor, dammiga mattor, rum förseglade med hänglås, fransklädda kypare på verandans servering.

Soppa, bröd, vatten.

Tangier – ett tillstånd, tillåtande, förlåtande, nedslagen blick, lekplats för författarna. Dit hon kanske rest, hon som Bob Dylan saknar: *If you see her, say hello/ She might be in Tangier.*

Non, pas d'alcool. Inga hyllningsskålar möjliga. Inga tröstens droppar.



NORDFOND – Medel för nordiska samarbetsprojekt

Ansökningsfrist 1 oktober 2010

Vad är fondens syfte?

Fondens syfte är att främja utveckling av klinisk kemi och andra laboratoriespecialiteter i Norden. Resultat som uppnåtts via projekt som stöds av fonden skall förmedlas till laboratorier i Norden, helst via *Klinisk Biokemi i Norden*.

Vem kan söka?

Medel kan sökas till projekt som uppfyller fondens syfte och som utförs i samarbete mellan minst två nordiska länder.

Vilka utgiftsposter kan täckas?

NORDFOND-medel skall i första hand täcka utgifter för mötesverksamhet, men kan i viss omfattning också täcka driftsutgifter och andra utgifter.

Vad skall ansökningsinnehållningen innehålla?

Ansökningsinnehållningen skall innehålla:

- En kort resumé
- Projektbeskrivning (max 5 sidor)
- Upplysning om deltagare och deras acceptans för deltagande
- Budget med upplysning om eventuell medfinansiering från andra källor



Hornafjörður, Island. Foto: Ingunn Þorsteinsdóttir.

Hur mycket kan delas ut?

Under år 2010 kan fonden dela ut totalt ca 100 000 DKK.

Vem skall ha ansökningsinnehållningen?

Ansökningar skickas till ordförande i NFKK:
 Ingunn Thorsteinsdóttir
 Department of Clinical Biochemistry
 Landspítali – University Hospital Hringbraut
 IS-101 Reykjavík, Island
 E-mail: ingunnth@landspitali.is

Ansökningsfristen är 1 oktober 2010

Vad lägger man vikten på vid behandling av ansökningar?

- Att det rör sig om ett projekt av god kvalitet.
- Att det är ett samarbete mellan flera nordiska länder.
- Att projektet har betydelse för klinisk kemi och/eller andra laboratorieområden.

När får man svar?

Ansökningarna behandlas av NFKK:s styrelse och svar sänds ut före 31. december 2010.

När skall pengarna användas?

Pengarna skall användas före 1. januari 2013. Eventuella resterande medel betalas tillbaka till NORDFOND.

När skall projektet rapporteras?

Projektet skall rapporteras till NFKK senast 1. januari 2013 och omfatta avslutade räkenskaper och en kort resumé om projektet, eventuellt i form av en artikel, tryckt eller insänd till *Klinisk Biokemi i Norden*.

Var kan man få ytterligare upplysningar?

Ytterligare upplysningar kan fås av styrelsemedlemmar i NFKK. Namn och adresser finns i *Klinisk Biokemi i Norden* eller på NFKK:s websida: <http://nc.ibk.liu.se/nfkk/>

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
Hospítal Hringbraut
IS-101 Reykjavík
Telefon: +354 543 5033
Telefax: +354 543 5539
E-mail: ingunnth@landspitali.is

Sverige

Docent Per Simonsson
Klinisk kemi Skåne
Skånes Universitetssjukhus
SE-205 02 Malmö
Telefon: +46 4033 1459
E-mail: per.simonsson@med.lu.se

NFKK

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

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 manuskriptteksten 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.

Klinisk Biokemi i Nordens redaktion 2010

Linda Hilsted, Kristin Aakre, Per Simonsson,
Palle Wang, Henrik Alfthan, Ingunn
Þorsteinsdóttir, 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), Henrik Jørgensen (Bispebjerg), Tuula Metso (Helsingfors), Harri Laitinen (Helsingfors), Jón Jóhannes Jónsson (Reykjavík), Ingunn Þorsteinsdóttir (Reykjavík), Lars Eikvar (Oslo), Johan Bjerner (Oslo), Per Simonsson (Malmö), Per Bjellerup (Västerås).

Ordförande: Ingunn Þorsteinsdóttir. Sekreterare: Vakant.

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