

Kansi:

ORION DIAGNOSTICA.

Cholestech LDX

Lisätiedot: Katja Laitinen, puh. 010429 2718,
sähköposti katja.laitinen@oriondiagnostica.fi**Päätoimittajat:**

Marjaana Ellfolk

Yhtyneet Laboratoriot Oy

Höyläämötie 14, 00381 Helsinki

puh. 09-5060 5214

sähköposti marjaana.ellfolk@
yhtyneetlaboratoriot.fi

Henrik Alfthan

HYKS-Laboratoriodiagnostiikka

Naistenklinikka

Haartmaninkatu 2, 00290 Helsinki

puh. 09-471 61457

sähköposti henrik.alfthan@hus.fi

Toimituskunta:

Aimo Harmoinen (03) 247 6533

Pertti Koskinen (02) 313 1890

Timo Kouri (08) 315 4640

Päivi Laitinen (08) 315 4430

Aila Leino (02) 313 1913

Outi Malminiemi (03) 247 5619

Tiina Mäki (09) 580 1581

Ilkka Penttilä (040) 582 5564

Kari Savolainen (017) 173 176

Ursula Turpeinen (09) 471 72845

Ilmoitukset:

Aimo Harmoinen

(03) 247 6533, fax (03) 247 5554,

e-mail aimo.harmoinen@tays.fi

Tilaukset ja osoitteenmuutokset:

Jaana Ikonen-Toivanen

(016) 243 643, fax (016) 243 657

Kongressikalenteri:

Kari Savolainen

(017) 173 176, fax (017) 173 179

e-mail kari.savolainen@kuh.fi

Tilauhinta: 30 €**Julkaisija:**

Suomen kliinisen kemian

yhdistys r.y., Föreningen för

klinisk kemi i Finland r.f.

Kirjapaino:

Tekstias Oy & Offset

Puh: (03) 31400 900, Fax: (03) 31400 950

*Paljonko on paljon?**Entä miten paljon on vähän?*

Marjaana Ellfolk, Henrik Alfthan 27

Ihan vain standardihommaako?

Jarkko Ihalainen 28

Ateroskleroosin tulehdusteoria

Terho Lehtimäki, Nina Airla ja Mari Kalijärvi 29

Sihteerin palsta 36*Väitöskirja**Kliinisten laboratoriodien**laadunvarmistuksen mittaukset*

Solveig Linko 37

Kongressikalenteri 38

MEDINOR

Paljonko on paljon? Entä miten paljon on vähän?

Clinical Chemistry'n numerossa 1/2003 julkaistiin mielipidekirjoitus¹, jonka keskeinen viesti on se, että laboratoriotulosten raportointi on parikymmentä vuotta tallannut paikoillaan. Paljoakaan ei olla tehty sen eteen, että analyysijä tilannut klinikko saisi nopeasti ja helposti hahmotettua, mikä potilaan tuloksissa on poikkeavaa. Numerotulvan hallitsemiseen ei juurikaan ole kiinnitetty huomiota, laboratoriotulokset esitetään vielä pitkinä numeroriveinä. "Liputus" korkean tai matalan tuloksen kohdalla voi olla riittämätön, ja tiettyyn kokonaisuuteen liittyvät tulokset on ripoteltu sinne tänne useille paperiarkeille. Kirjoittajien mukaan tulosten raportointi graafisin keinoin auttaisi hoitavaa lääkäriä nopeammin ja helpommin hahmottamaan suurenkin määrän laboratoriotuloksia. Omassa laboratoriossaan he ovat kehittäneet väreillä "rikastetun" graafisen raportointitavan, jossa tulokset esitetään kumulatiivisesti aihepiireittäin.

Toisaalta, graafinen esitystapa on "vain" tapa helpottaa numerojonon havainnollistamista esittämällä se käyränä x-y-koordinaatistossa. Enemmän hyötyä voisi saada tietojen yhdistämisestä: logistinen regressio ja neuraaliverkot, joissa monen eri komponentin (= analyysituloksen) yhteisvaikutus voidaan syöttää matemaattiseen kaavaan ja saada summavaikutukselle lukuarvo asteikolla 0-100, saattaisi olla seuraava askel laboratoriotuloksia jalostettaessa. Mahdollisia kokonaisuuksia voisi olla B12-, folatti-, homokysteiini- ja transkobolamiini II -määritykset makrosytoottisen anemian toteamisessa tai ateroskleroosin riskin arviointi käyttäen hyväksi LDL-, HDL-, triglyseridi- ja kolesterolituloksia.

Prostatasyövän todennäköisyydelle on jo rakennettu toimiva malli, jossa riskin arviointi perustuu totaali PSA:lle, vapaan ja totaalisen PSA:n suhteelle, DRE:hen ja prostatan tilavuuteen. Mallin toimivuutta voi vapaasti kokeilla internetissä osoitteessa www.finne.info.

Vaikka emme heti innostuisikaan muuttamaan tulosten raportointia mielipidekirjoituksessa esitettyyn suuntaan graafisine esityksineen ja väreineen päivineen, on kirjoitus omiaan herättämään pohdintaa siitä, miten laboratorion asiakas tulisi parhaiten palvelluksi. Selkeä tulosraportti on epäilemättä perusasia, jonka varaan on hyvä rakentaa. Graafinen esitys tuo helpollisuutta, "reflex-testaus" säästää aikaa, ja tulosten logistinen yhdistäminen luo uutta tietoa. Voidaan kuitenkin perustellusti kysyä, onko vuoropuhelu asiakkaan ja laboratorion välillä riittävä. Toivooko asiakas enemmän lukujen tulkintaa ja ehdotuksia jatkotutkimuksista kuin nykyisin useimmissa paikoissa on tapana tarjota? Ovatko laboratorion tuottamat lausunnot riittävän selkeitä vai herättävätkö ne enemmän kysymyksiä kuin antavat vastauksia?

Laboratoriotyön kehittämisen kannalta näitäkin näkökohtia kannattaa aika ajoin pohtia.

MARJAANA ELLFOLK

HENRIK ALFTHAN

Ihan vaan standardihommaako?

Ihan vaan standardihommaako?

Otsikon ilmaisulla vähätellään usein jonkun työn tärkeyttä tai vaativuutta. Kuitenkin erilaiset standardit ovat lähes kaikkien teknisten laitteidemme toiminnan perusta. Kliinisen laboratoriotyön standardisointikin etenee monella rintamalla. Tieteellisten ja ammatillisten järjestöjen kautta osallistumiselle on tilaisuus ja tarve. Standardit ovat hyviä työkaluja, jos ne sellaisiksi tehdään, itsestään ei hyviä standardeja synny!

Jos Suomen laboratorioammattilaisilta kysyttäisiin tuttua standardia, veikkaisin selväksi voittajaksi laatujärjestelmästandardia SFS EN ISO 17025. Myös toinen laatujärjestelmästandardi ISO 9000 / ISO 9004 lienee iskosunut tietoisuuteemme, vaikkei se terveydenhuollon alalla vielä ole kovin monen käyttämä. Valistuneimmat alkanevat tuntea myös uudet laboratorioalan tuotevalmistusta koskevat eurooppalaiset standardit, joiden lista löytyy Internetistä¹.

Olemme mukana sopimassa toimintatavoista

Varsinaisten standardien ohella käytössämme on suuri joukko muita yhteisiä tai järjestöllisiä sopimuksia tai suosituksia toimintatavoista. Tällaisia ovat esimerkiksi Kuntaliiton laboratoriotutkimusnimikkeistö, Labqualityn suositukset ja IFCC:n menetelmäsuositukset. Duodecim-seuran Käypä hoito -suosituksiakin voidaan pitää yrityksenä terveydenhuollon toimintatapojen standardisoimiseksi. Kun tässä kirjoituksessa puhun standardeista, sisällytän termiin myös nämä epäviralliset ohjaavat työkalut.

Tässä kolumnissa ei standardisoinnin yleisesittelyyn ole tilaa. Sen sijaan haluan kehottaa kiinnostumaan standardeista, standardisoinnista ja muusta toimintatapojen sopimisesta.

Sekä varsinaisten standardien että niitä muistuttavien järjestöjen ja muiden tahojen laatimien dokumenttien laatu riippuu suuresti siitä, miten edustava ja sitoutunut joukko asiantuntijoita on käyttänyt aikaansa niiden parissa. Myös työryhmän ilmapiiri ja yhteisymmärryksen syntymisen tapa säätelevät standardin laatua. Yleisesti pidetään ongelmana käyttäjä- ja kuluttajataso asiantuntijoiden vähäistä osallistumista standardien laadintaan. Hyvä standardi syntyy työkaluksi tarpeeseen ja täyttää tarkoituksensa; ei muuta. Turha, päällekkäinen, tarpeetoman laaja tai huono standardi aiheuttaa pitkäaikaisen harmin.

Laaja osallistuminen "standardisointiin" valmistaa myös lopputuotteen käyttöönottoon. Jos standardin valmisteluvaiheessa on käyty riittävän laajasti keskustelua

standardin sisällöstä, valmiin julkaisun sisältö ja syntyhistoria ovat suurelle joukolle tutut eikä uuden standardin soveltaminen aiheuta yllättäviä ongelmia.

Muutoksia akkreditointiin tai viitealueisiin odotettavissa?

Edellisessä SKKY-kolumnissani ennustelin jostakin standardeihin liittyvää keskustelunaihetta vuodelle 2003. Mielikuvituksen puutteesta syytetyksi joutumisen uhalakin toistan vielä osan tuosta listasta ajantasaisin lisätiedoin höystettynä.

Kliinisten laboratorioiden laatujärjestelmästandardi ISO 15189 on vuoden 2002 lopussa hyväksytty loppuäänestyksessä. Alustavien tietojen mukaan FINAS voi jatkossa akkreditoida kliinisiä laboratorioita joko tähänastisen SFS EN ISO 17025 tai uuden (SFS EN) ISO 15189 mukaan. Laboratorio saisi itse päättää, kumpaa standardia toivoo sovellettavan. Onko Sinulla riittävät tiedot tuon päätöksen tekemiseen tai toisten tekemien päätösten merkityksen arviointiin?

IFCC:n uuden entsyymisuosituksen käyttöönoton yhteydessä (viimeisin tavoiteaikataulu pohjoismaisella tasolla on vuoden 2003 aikana) muun muassa LD:n ja amylaasin viitealueet muuttuvat huomattavasti. Ainakin Saksassa ja muissa Pohjoismaissa on jo kohdattu ensimmäiset ongelmat. Mistä on kysymys? Onko Suomessa sovittu yhteinen toimintatapa?

Osana Kansallista terveysprojektia selvitetään tietojärjestelmien saumattomia rajapintoja. Yhteinen terminologia on keskeisen tärkeä ymmärrettävien sanomien välittämiseksi tietojärjestelmästä toiseen. Miksei Kuntaliiton nimikkeistöä käytetä ajantasaisemmin ja kattavammin kaikissa Suomen laboratorioissa?

Järjestö on vaikuttamisen ja tiedottamisen kanava

Keskusteleminen valmisteilla olevista standardeista ja tarvittaessa valmisteluun vaikuttaminen ovat SKKY:n kaltaisen tieteellisen järjestön luonnollisia toimintoja. Tunnustan henkilökohtaisesti kantavani hieman huonoa omaatuntoa ylläolevan kolmikön ensimmäisestä ja viimeisestä teemasta. Silti pidän tarpeellisenä, ellei peräti välttämättömänä, että järjestömme ottaa sekä virallisen standardisoinnin että muun yhteisten toimintatapojen sopimisen suhteen aktiivisen roolin; joitain käytännön asioita on jo vireillä. Valmistelua on eri tahoilla menossa tavattoman paljon ja rajalliset voimavaramme on kohdennettava niistä tärkeimpiin. Mitä ne ovat? Jäsenistön yhteydenotot ja ehdotukset ovat tervetulleita!

Ateroskleroosin tulehdusteoria

Terho Lehtimäki, Nina Airla ja Mari Kalijärvi

Yhteenveto

Sydän- ja verisuonisairaudet ovat edelleenkin pääasiallinen kuolemaan johtava syy Yhdysvalloissa, Euroopassa ja valtaosassa Aasiaa. Ateroskleroottinen vaurio sisältää sarjan spesifisiä solu- ja molekulaarisia vasteita, joita voidaan parhaiten kuvata tulehdussairautena. Tämä katsaus perustuu edesmenneen Russel Rossin New England Journal of Medicine -lehdessä kuvaamaan ateroskleroosin tulehdushypoteesiin (Ross R. N Engl J Med 1999; 340:115-26).

Johdanto

Ateroskleroosi eli valtimokovettumatauti on tulehdussairaus (1). Koska plasman korkea kolesterolipitoisuus, varsinkin LDL:n (low-density lipoprotein) korkea pitoisuus plasmassa, on ateroskleroosin huomattavimpia riskitekijöitä, on ateroskleroosin uskottu johtuvan pääasiallisesti rasva-aineiden kertymisestä verisuonen seinämään. Ateroskleroosin kehittymiseen vaikuttavat tämän lisäksi muutkin tekijät. Elämäntyylin muuttamisesta ja uusien seerumin rasvoja vähentävien farmakologisten hoitojen käyttöönotosta huolimatta sydän- ja verisuonisairaudet ovat edelleenkin pääasiallinen kuolemaan johtava syy (1).

Ateroskleroottiset vauriot, jotka sijaitsevat pääosin suurissa ja keskikokoisissa kimmoisissa lihasvaltimoissa, voivat johtaa sydämen, aivojen tai alaraajojen hapenpuutteeseen aiheuttaen infarktin. Imeväisikäisillä ja nuorilla lapsilla esiintyvät varhaiset ateroskleroottiset vauriot eli rasvajuovat ovat puhtaasti tulehduksellisia vaurioita, jotka sisältävät ainoastaan monosyyteistä syntyneitä makrofageja ja T-lymfosyyttejä. Hyperkolesterolemialla henkilöillä näiden solujen virtausta verisuonen seinämän sisään edeltää solunulkoisen amorfisen ja kelmumaisen lipidin kertyminen. Esittämällä kysymyksiä verisuonen tulehduksesta voimme saada lisää vihjeitä ateroskleroosin kehittymiseen liittyvästä tapahtumasarjasta (1).

Etiologiset tekijät tulehduksen tai ateroskleroosin aiheuttajina ja edistäjinä

Suuri joukko patofysiologisia havaintoja ihmisillä ja eläimillä johti ateroskleroosin kehitystä kuvaavan ns.

”response-to-injury” -hypoteesin syntymiseen (2). Tämä hypoteesi ehdotti alkuaan muutosta, jonka mukaan endoteelin kuluminen, tai sittemmin hypoteesin muunnetussa versiossa ehdotettu endoteelin toimintahäiriö, olisi ateroskleroosin ensimmäinen vaihe. Mikä hyvänsä tapahtumasarja onkin käynnissä, jokainen verisuonen ateroskleroosille tyypillinen vaurio edustaa erilaista vaihetta pitkällisessä tulehdusprosessissa; mikäli se on laantumaton ja liiallinen, tämän tapahtumasarjan lopputuloksena syntyy pitkälle kehittynyt monimutkainen vaurio. Mahdollisia endoteelin toimintahäiriöön ja ateroskleroosiin johtavia syitä ovat koholla oleva ja muuntunut LDL (taulukko 1), tupakoinnin aiheuttamat koholla olevat vapaat radikaalit, hypertensio, diabetes, geneettiset muutokset, koholla oleva plasman homokysteiinipitoisuus, tarttuvat infektiot, kuten herpesvirukset tai keuhkoklamydia, sekä näiden ja muiden tekijöiden yhdistelmät (1).

Vauriosta johtuva endoteelin toimintahäiriö johtaa korvaaviin vasteisiin, jotka muuntelevat endoteelin normaalin aineenvaihduntasapainon ominaisuuksia. Vaurion eri muodot lisäävät valkosolujen ja verihiutaleiden kiinnittymistä endoteeliin sekä endoteelin läpäisevyyttä. Endoteelin tehtäviin kuuluu veren hyytymisen estäminen, mutta sen ateroskleroottiset vauriot lisäävät hyytymisherkkyyttä ja vasoaktiivisten molekyylien, sytokiinien ja kasvutekijöiden muodostusta. Mikäli tulehdusvaste ei tehokkaasti kumoa tai poista tarjolla olevaa syytä, tulehdus voi jatkua määräämättömästi. Kun näin käy, tulehdusvaste vilkastuttaa sileälihassolujen vaellusta ja lisääntymistä, jolloin ne sekoittuvat tulehtuneeseen alueeseen ja muodostavat välimuotoisen vaurion. Tällaisen vasteen jatkuessa laantumattomana verisuonen seinämä voi paksuuntua, mikä kompensoituu suonen vähittäisenä laajenemisena ulospäin siten, että lähtökohdasta verisuonen ontelo pysyy muuttumattomana. Tätä ilmiötä kutsutaan käsitteellä uudelleenmuodostuminen. Tulehdussoluista granulosityytit on harvoin paikalla missään ateroskleroosin kehitysvaiheessa; sen sijaan vastetta välittävät monosyyttien johdannaisina syntyvät makrofagit ja spesifiset T-lymfosyyttien alatyypit ovat läsnä sairauden joka vaiheessa (1, 3).

Tulehduksen jatkuessa verenkierrosta tulevien makrofagien ja T-lymfosyyttien määrä vauriossa lisääntyy, ja ne jakaantuvat vaurion sisällä. Näiden solujen akti-

Taulukko 1. Hapettuneen LDL:n (ox-LDL) proaterogeenisiä vaikutuksia
Kemotaktisuus monosyyttejä, T-soluja ja makrofageja kohtaan
Makrofagien jätereseptorien ilmentymisen lisääminen
Ox-LDL:n kasautumisen lisääminen
Vasta-aineiden muodostumisen lisääminen ja T-lymfosyyttien aktivointi
Suonen seinämän erittämien kasvutekijöiden ilmentymisen lisääminen
Solujen adheesiomolekyylien ilmentymisen lisääminen
Monien tulehdukseen liittyvien geenien ilmentymisen lisääminen
Protromboottiset vaikutukset
Mitogeeni sileille lihassoluille ja makrofageille
Sytotoksinen suonen seinämän soluille
Matriksimetalloproteiinaasien ilmentymisen sääteleminen
Valtimoiden relaksaatiokyvyn heikentäminen

vaatio johtaa hydrolyyttisten entsyymien, sytokiiniinien, kemokiiniinien ja kasvutekijöiden vapautumiseen, mikä voi aiheuttaa lisävauriota ja lopulta paikallisen kuolon. Mononukleaaristen solujen syklistäinen kertyminen, sileälihassolujen vaeltaminen ja lisääntyminen sekä sidekudoksen muodostuminen johtaa siis vaurion laajentumiseen ja uudelleenjärjestäytymiseen siten, että sidekuduskatto päällystää rasvatäyteistä ja nekroottista kudosta sisältävää ydintä eli pitkälle edistynyttä monimutkaista vauriota. Tietyissä pisteessä verisuoni ei voi enää kompensoitua laajenemalla, ja vaurio tunkeutuu onteloon muuttaen veren virtausta (1).

Hyperkolesterolemia, muuntuneet lipidit ja lipoproteiinit

LDL, joka voi muuntua hapettumisen, sokeroitumisen (diabeteksessa), yhteen kasautumisen, proteoglykaaneihin tai immuunikomplekseihin liittymisen vaikutuksesta, on pääasiallinen endoteelin ja taustalla olevan sileän lihaksen vaurion aiheuttaja. Mikäli LDL-partikkelit jäävät ansaan verisuonen seinämään, ne voivat hapettua asteittain ja joutua makrofagien syömiksi. Tämä johtaa lipidiperoksidien muodostumiseen, edistää kolesteroliesterien kertymistä ja seurannaisvaikutuksena vaahtosolujen muodostumista (4).

Ox-LDL:n kuljetus soluun tapahtuu jätereseptori A:n (scavenger-reseptori A, SR-A) välityksellä, jonka Kodama ym. kloonasivat vuonna 1990 (5). Jätereseptorien luokkaan A kuuluvat homotrimeeriset membraaniproteiinit SR-AI ja SR-AII syntyvät kummatkin yhden geenin esimRNA:n erilaisen silmukoitumisen tuloksena. Kummallakin reseptorityypillä on laaja ligandispesifisyys (6). Koska jätereseptorivälitteisessä reitissä negatiivinen palautesäätelyjärjestelmä ei toimi, makrofageihin

kertyy kolesterolia kunnes ne muuttuvat vaahtosoluiksi. Ox-LDL voi päästä soluihin myös lektiinin kaltaisen LOX-1-reseptorin (7) ja CD36-reseptorin välityksellä.

LDL:n hapettumisaste voi vaihdella laajasti. Makrofagien sisäänottama muuntunut LDL kykenee aktivoimaan vaahtosolun. Muuntuneen LDL:n poisto ja takavarikointi ovat tärkeitä tekijöitä makrofagien alkuvaiheen tehtävässä suojata tulehdusvasteelta ja minimoida muuntuneen LDL:n vaikutuksia endoteeli- ja sileälihassoluihin (taulukko 1). Monien suonen seinämän solujen erittämien kasvutekijöiden ilmentymisen on havaittu lisääntyvän ox-LDL:n vaikutuksesta. Ox-LDL lisää mm. verisuonten kasvutekijä-1:n (VEGF1) (8), verihitaleiden kasvutekijä-A:n (PDGFA) (9) ja fibroblastien kasvutekijä-1:n (FGF1) (10) ilmentymistä. VEGF:n tehtäviin kuuluu endoteelin profileraation ja läpäisevyyden lisääminen, kun taas PDGF:llä on vaikutuksia solujen kasvuun, profileraatioon ja erilastumiseen (11). FGF-tyypin kasvutekijät vaikuttavat mm. angiogeneesiin, haavojen parantumiseen ja useiden solutyypin syntymiseen (12). Antioksidantit, kuten a-tokoferoli, voivat myös vähentää muuntuneen LDL:n aiheuttamaa vapaiden radikaalien tuotantoa. Muuntunut LDL on myös kemotaktinen toisille monosyyteille ja voi voimistaa endoteelisoluista peräisin olevan makrofagikasvutekijän (macrophage colony stimulating factor 1, MCSF-1) ja monosyyttejä houkuttelevan proteiinin (monocyte chemotactic protein, MCP) ilmentymistä. Täten se voi auttaa tulehdusvastetta laajentumaan edistämällä monosyyteistä peräisin olevien makrofagien kahdentumista ja uusien monosyyttien pääsyä vaurioihin (1). Tulehdusvasteella itsessään voi olla syvällinen merkitys lipoproteiinien liikkumiselle verisuonen sisällä. Spesifisemmin tulehduksen välittäjäaineet, kuten tuumorinekroositekijä alfa (TNFa), interleukiini-1

ja makrofagikasvutekijä-1, lisäävät LDL:n sitoutumista endoteeliin ja sileälihassoluihin sekä lisäävät LDL-reseptorin transkriptiota (6). Jätereseptoreihin sitoutumisen jälkeen *in vitro* muuntunut LDL aloittaa joukon solunsisäisiä tapahtumia, joihin kuuluvat urokinaasin ja tulehdusta aiheuttavien sytokiinien, kuten interleukiini-1:n, erityksen käynnistäminen (13). Tulehduksen noidankehää, lipoproteiinien muuntumista ja edelleen lisääntyvää tulehdusta voidaan ylläpitää muuntuneiden lipidien läsnäollessa (1).

Hapettunutta LDL:ää on ihmisen ateroskleroottisissa vaurioissa (14). Hyperkolesteroleemisilla eläimillä antioksidantit rajoittavat vaurioiden kokoa ja vähentävät rasvajuovia (15). Jälkimmäinen havainto tuo mieleen, että antioksidanteilla on tulehdusta vähentäviä vaikutuksia, jotka ehkäisevät monosyyttien adheesiomolekyylien ilmentymistä. Antioksidantit lisäävät ihmisen LDL:n vastusta hapettumiselle *ex vivo* suhteessa plasman E-vitamiinipitoisuuteen. E-vitamiinin saanti on käänteisessä suhteessa sydäninfarktin ilmenemiseen, ja alustavissa kliinisissä kokeiluissa E-vitamiinin nauttiminen on vähentänyt sepelvaltimotautitapahtumia (16, 17). Tästä poiketen muilla antioksidanteilla, kuten beetakaroteenilla, ei ole vaikutusta.

Homokysteiini

Homokysteiini, joka on endoteelitoksinen ja protromboottinen, lisää kollageenin tuotantoa ja vähentää typpioksidin saatavuutta. Homokysteiinin korkean plasmapitoisuuden ajateltiin alun perin liittyvän pitkälle edenneeseen ateroskleroosiin. Potilailla, joilla on virheellinen homokysteiinimetabolian kannalta tärkeä entsyymi (esim. kystationibeetasyntetaasi tai metyleenitetrahydrofolaattireduktaasi), kehittyy vakava ateroskleroosi jo lapsuudessa, ja monet heistä saavat ensimmäisen sydäninfarktin 20 ikävuoteen mennessä (18). Plasman homokysteiinitasot ovat lievästi lisääntyneet monilla potilailla metyleenitetrahydrofolaattireduktaasin geenin normaalin polymorfismin vaikutuksesta (19). Näillä potilailla on lisääntynyt riski oireiseen sepel-, aivo- ja perifeeristen valtimoiden ateroskleroosiin. Foolihappohoito voi palauttaa heidän plasman homokysteiinipitoisuutensa normaaliksi. On tekeillä hoitokokeiluja, joissa tutkitaan voidaanko foolihapolla estää ateroskleroosivaurioiden progressiota tai mahdollisesti aikaansaada niiden regressiota.

Hypertensio

Angiotensiini II:n, joka on reniini-angiotensiinijärjestelmän päätuote, plasmapitoisuudet ovat usein koholla hypertensiopotilailla; angiotensiini II on voimakas vasokonstriktori. Hypertension lisäksi se voi vaikuttaa atrogeneesiin stimuloimalla sileän lihaksen kasvua. Angiotensiini II sitoutuu spesifisiin reseptoreihinsa sileälihassoluissa aktivoiden fosfolipaasi C:n, mikä voi johtaa solunsisäisen kalsiumin lisääntymiseen ja sileän lihaksen supistumiseen, lisääntyneeseen proteiinisynteesiin sekä sileän lihaksen liikkasvuun (20). Se myös lisää sileän lihaksen lipoksigenaasiaktiivisuutta, mikä

voi lisätä tulehdusta ja LDL:n hapettumista. Hypertensioon liittyy myös proinflammatorisia vaikutuksia: se lisää vetyperoksidin ja vapaiden radikaalien, kuten superoksidianionien ja hydroksiradiakaalien, muodostusta plasmassa (21). Nämä aineet vähentävät endoteelin typpioksidin tuotantoa, lisäävät leukosyyttien adheesiota ja lisäävät perifeeristä vastusta. Vapaiden radikaalien muodostus välittää joitakin hyperkolesterolemian ja hypertension vaikutuksista (1).

Tupakointi

Tupakointi lisää vapaiden radikaalien tuotantoa. Erityisesti tupakan nikotiini lisää antigeeniä esittelevien solujen kostimulatoristen molekyylien, kuten CD86:n, CD40:n, MHC II:n, ja adheesiomolekyylien, kuten LFA-1:n ja CD54:n, ilmentymistä. Tämän lisäksi nikotiini lisää annosvastaavasti proinflammatorisen Th1-sytokiinin IL-12:n eritystä (22).

Infektio

Useat tutkimukset ovat osoittaneet korrelaation ateroskleroosin esiintymistiheyden ja ainakin kahden tyyppisen tarttuvan mikro-organismien, herpes-viruksen ja keuhkoklamydian välillä. Molemmat eliöt on löydetty ateroskleroottisesta vauriosta sepelvaltimoista ja muista ruumiinavauksista saaduista elimistä (23). Näiden mikro-organismien koholla olevia plasman vasta-ainepitoisuuksia on käytetty ennustamaan tulevia epäsuotuisia tapahtumia potilailla, joilla on ollut sydäninfarkti (24). Silti ei ole olemassa suoraa näyttöä, että nämä mikro-organismit aiheuttaisivat ateroskleroosivaurioita. Vaikka näitä mikro-organismeja on läsnä useissa kudoksissa, niiden injektio verenkiertoon koe-eläimillä ei aiheuta vauriota (25). Ateroskleroosi voi toisaalta kehittyä myös täysin mikrobittomassa ympäristössä (26), mikä asettaa mikrobien roolin etiologisena tekijänä kyseenalaiseksi. On kuitenkin mahdollista, että infektio yhteisesti muiden osatekijöiden kanssa voi joillakin potilailla olla vastuussa vaurion synnystä.

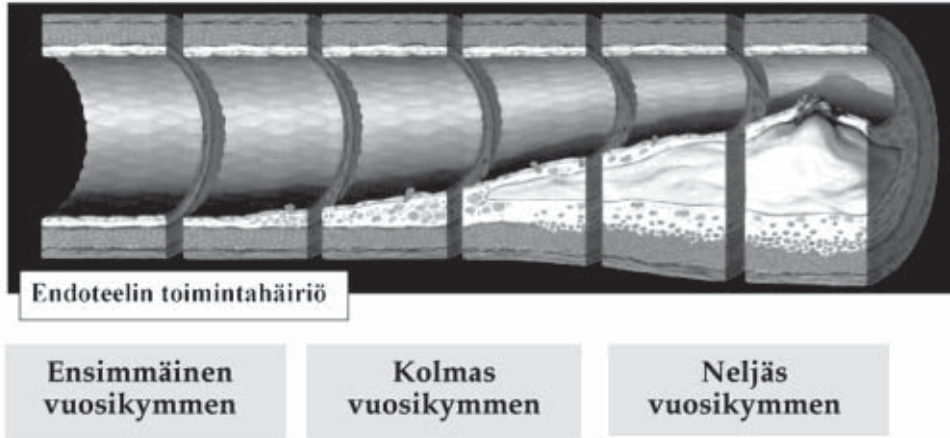
Tulehdusvaste ateroskleroosissa

Endoteelisolujen, monosyyttien ja T-solujen vuorovaikutukset

Erityiset verisuonten kohdat, kuten haaraosat, kaarteet ja latvaosat, aiheuttavat luonteenomaisia muutoksia veren virtauksessa, kuten vähentynyttä virtausjännitystä ja lisääntynyttä pyörretilaa. Näissä kohdissa muodostuu endoteelissä spesifisiä molekyyliä, jotka vastaavat monosyyttien ja T-solujen tarttumisesta, vaeltamisesta ja kertymisestä. Nämä adheesiomolekyylit, jotka toimivat reseptoreina monosyyteissä ja T-soluissa oleville yhteen liittyneille glykoproteiineille ja intergriineille, sisältävät useita selektiinejä, solujen välisiä adheesiomolekyylejä (ICAM-1) ja verisuonten adheesiomolekyylejä (VCAM-1). Leukosyyttien vaellukseen endoteelin läpi osallistuvat molekyylit, kuten verihitule-endoteelisolu-adheesiomolekyylit, toimivat yhdessä endoteelin, sileälihassolujen ja monosyyttien tuottamien puoleensa ve-

ATEROSKLEEROOSIN ETENEMINEN

(A) Intiman paksuuntuma (B) Rasva-juoste (B) Välimuotoinen leesio (C) Aterooma (C) Fibroottinen plakki (D) Komplisoitu leesio



Kuva 1. Ateroskleroosin patogeneesi.

KOHTA A.

Endoteelin toimintahäiriö ateroskleroosissa. Ensimmäiset vaurion muodostumista edeltävät muutokset tapahtuvat endoteelissa. Näitä muutoksia ovat: 1) typpioksidin, prostasykliinin, verihitalekasvutekijän (PDGF), angiotensiini II:n ja endoteliinin eritysepätasapainon vaikutuksesta endoteelin läpäisevyys lipoproteiineille ja muille plasman aineosille kasvaa, 2) leukosyytiadheesiomolekyylien, kuten L-selektiinin ja integriinien, ja verihitale-endoteeliadheesiomolekyyli-1:n sekä 3) endoteeliadheesiomolekyylien, kuten E-selektiinin, P-selektiinin, soluväliadheesiomolekyyli-1:n ja verisuoniadheesiomolekyyli-1:n, ilmentyminen lisääntyy ja 4) hapettuneen LDL:n (low-density lipoprotein), monosyyttejä houkuttelevan proteiinin 1:n, interleukiini-8:n, verihitalekasvutekijän, makrofagikasvutekijän ja osteopontiinin vaikutuksesta leukosyyttien tunkeutuminen valtimon seinämään lisääntyy.

KOHTA B.

Rasvajuosten muodostuminen ateroskleroosissa. Rasvajuosteet koostuvat lipideistä täyttyneiden monosyytti-makrofagien eli ns. vaahtosolujen lisäksi T-lymfosyyteistä. Myöhemmin rasvajuosteeseen kerääntyy myös moninainen määrä sileälihassoluja. Rasvajuosten muodostuminen tapahtuu vaiheittain: 1) verihitalekasvutekijän, fibroblastien kasvutekijän 2:n ja transformoivan kasvutekijän b:n vaikutuksesta sileälihassolut tunkeutuvat valtimon sisäkerrokseen. 2) T-solut aktivoituvat tuumorinekroositekijä a:n, interleukiini-2:n ja granulosyytti-makrofagikasvutekijän vaikutuksesta, 3) vaahtosoluja muodostuu hapettuneen LDL:n, makrofagikasvutekijän, tuumorinekroositekijä a:n ja interleukiini-1:n vaikutuksesta ja 4) verihitaleet kiinnittyvät sekä kasautuvat integriinien, P-selektiinin, fibriinin, tromboksaani A₂:n, kudostekijän ja kohdassa 1A kuvattujen leukosyyttien kiinnittymiseen ja vaeltamiseen liittyvien tekijöiden vaikutuksesta.

KOHTA C.

Komplisoituneiden ateroskleroosivaurioiden muodostuminen. Rasvajuovan kehittyessä välimuotoiseksi tai komplisoituneeksi vaurioksi niiden pintaan muodostuu sidekuduskatto, joka toimii rajana vaurion ja verisuoniontelon välillä. Ilmiö muistuttaa haavan parantumista. Sidekuduskatto peittää leukosyyttien, lipidien ja kuolleitten solujäännösten sekoitusta, joka voi muodostaa vaurion kuolioytimen. Tällaiset vauriot etenevät edelleen erityisesti hartia-alueiltaan uusien leukosyyttien kiinnittyessä endoteeliin ja niiden siirtyessä sen läpi samojen tekijöiden vaikutuksesta, joita on esitetty kohdissa 1A ja B. Tärkeimpiä makrofagien kerääntymiseen vaikuttavia tekijöitä ovat makrofagikasvutekijä, monosyyttejä houkutteleva proteiini-1 ja hapettunut LDL. Nekroottinen ydin muodostuu lähinnä apoptoottisten solujen, lisääntyneen proteolyttisen aktiivisuuden ja lipidien keräytymisen sekä LDL-partikkelien yhteensulautumisen seurauksena. Sidekuduskatto muodostuu lisääntyneen verihitalekasvutekijän, tuumorinekroositekijä-b:n, interleukiini-1:n, tuumorinekroositekijä-a:n ja osteopontiinin aktiivisuuden ja vähentyneen tukikudoksen hajoamisen vaikutuksesta.

KOHTA D.

Epästabiili sidekudoksinen ateroskleroosivaurio. Sidekuduskaton repeämä tai sidekudosplakin haavauma voi johtaa nopeasti tromboosiin. Repeämä tapahtuu tavallisesti pitkälle edennyttä vauriota päällystävän sidekuduskaton ohentuneilla alueilla. Sidekuduskaton ohentumisen avulla johtuvan vaurioon ja plakkien hartia-alueille jatkuvasti keräytyvistä makrofageista, jotka erittävät metalloproteinaaseja ja muita proteolyttisiä entsyymejä. Tällaiset entsyymit hajottavat solunulkoista väliainetta, mikä voi johtaa plakin katon repeämiseen ja plakinsisäiseen verenvuotoon sekä valtimotrombin ja verisuoniontelon tukoksen muodostumiseen.

tävien molekyylin, kuten MCP1:n, osteopontiinin (27) ja muuntuneen LDL:n, kanssa houkutelakseen monosyyttejä ja T-soluja suonen seinämän sisään (kuva 1A) (1).

Virtauksen luonne, toisin sanoen onko virtausjännitys tai -pyörteisyys korkea vai matala, ratkaisee ilmaantuuko vaurioita näihin kohtiin. Virtauksen muutokset muuntelevat niiden geenien ilmentymistä, joiden promoottori-alueella on virtausjännitykseen vastaavia säätelyelementtejä. Esimerkiksi ICAM-1:n (28), verihytaleiden kasvutekijän (PDGF) B-ketjun (29) ja kudostekijän (30) geenit endoteelisoluissa sisältävät tällaisia elementtejä, ja niiden ilmentyminen lisääntyy alentuneen seinämän jännityksen vaikutuksesta. Verenvirtauksen muutokset näyttäisivät olevan ratkaisevia tekijöitä määrätessä, mitkä verisuonen kohdat ovat taipuvaisia ateroskleroosivaurioille. Monosyyttien ja T-solujen rullaus ja tarttuminen tapahtuu näissä kohdissa johtuen adheesiomolekyylin ilmentymisen lisääntymisestä sekä endoteelissä ja leukosyyteissä.

Kemokiinit voivat olla vastuussa makrofagien houkuttelemisesta ja kertymisestä rasvajuoviin (kuva 1B) (31). Monosyyttien ja T-solujen aktivaatio johtaa niiden pinta-reseptorien, kuten selektiineihin sitoutuvien musiinin kaltaisten molekyylin, adheesiomolekyyleihin sitoutuvien immunoglobuliinien suurperheeseen kuuluvien intergriinien ja houkuttelevien molekyylin reseptorien ilmentymisen lisääntymiseen. Nämä ligandi-reseptorivuorovaikutukset aktivoivat lisää mononukleaarisia soluja, aiheuttavat solujen jakautumista ja auttavat määrittämään ja paikantamaan tulehdusvasteen ateroskleroosivaurioalueilla (kuva 1) (1).

Geneettisesti muunnelluilla hiirillä, joilta puuttuu apolipoproteiini E (ja joilla on hyperkolesterolemia), solujen välisen adheesiomolekyyli-1:n ilmentyminen on konstitutiivisesti lisääntynyt ateroskleroosille alttiilla alueilla (32). Itse asiassa adheesiomolekyyli-1 on normaaleilla hiirillä endoteelisolujen pinnalla ateroskleroosille alttiilla alueilla, mutta on lisääntynyt hiirillä, joilta puuttuu apolipoproteiini E. Verisuoniadheesiomolekyyli-1 taas puuttuu normaaleilta hiiriltä näistä kohdista, mutta on solujen välisen adheesiomolekyyli-1:n kanssa samoissa kohdissa hiirillä, joilta puuttuu apolipoproteiini E. Monosyyttien ja T-solujen tarttuminen voi tapahtua yhden tai useamman adheesiomolekyylin ilmentymisen lisääntymisen jälkeen, mikä voi toimia yhteistyössä luokseen houkuttelevien molekyylin, kuten monosyyttejä houkuttelevan proteiini-1:n, interleukiini-8:n, tai muuntuneen LDL:n kanssa. Voisiko näistä useista adheesiomolekyyleistä ainoastaan yhden häiriintyminen olla riittävä tekijä vähentämään tulehdusta ja siten ehkäisemään ateroskleroosin kehitystä?

Sellaisilla hiirillä, joilta puuttuvat täysin solujen välinen adheesiomolekyyli-1, P-selektiini, CD18 tai näiden molekyylin yhdistelmät, rasvojen syöttäminen johtaa pienempiin ateroskleroosivaurioihin (32). Näiden molekyylin keskinäisen merkityksen vertaileminen tulehtuneissa veri- ja mikroverisuonissa voi antaa johtolankoja niille ominaisesta merkityksestä tulehdusvasteessa ja siten ateroskleroosin muodostumisesta.

ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) -proteiiniperheen molekyylejä on identifioitu endoteeliin, sileään lihakseen ja makrofageihin (33). Nämä solukalvon läpi kulkevat proteiinit, jotka näyttäisivät olevan osallisena solu-soluvuorovaikutuksessa, sisältävät metalloproteinaasijakson solun ulkopuolisessa osassa. Metalloproteinaasijakso sallii niiden aktivoitua molekyylejä, kuten tuumorinekroositekijä a:n, pilkkoa FAS-ligandin, lohkaista angiotensiinikonvertaasin, TNF-reseptorin, IL-6-reseptorin ja CD30:n solun ulkoisen osan. ADA-Meita ei ole löydetty normaaleista suonista, mutta yksi niistä, ADAM15, on läsnä ateroskleroosivaurioissa (33). Adheesiomolekyylit, kuten L-selektiini, voivat lohjeta leukosyyttien pinnalta tällaisen metalloproteinaasin vaikutuksesta, minkä perusteella pitkällisessä tulehduksessa on mahdollista mitata plasmaan kulkeutuneita molekyylejä, kuten adheesiomolekyylejä, merkinä jatkuvasta tulehdusvasteesta. Disintegriniitit voivat olla osallisena tällaisissa tapahtumissa (1).

Monosyytit ja immunitetti

Monosyytit, makrofagien edeltäjät, ovat läsnä kaikissa ateroskleroosin vaiheissa. Monosyyttijohdannaiset makrofagit ovat puhdistavia ja antigeeniä esitteleviä soluja, jotka erittävät sytokiineja, kemokiineja, kasvua säätelviä molekyylejä, metalloproteinaaseja ja muita hydrolyyttisiä entsyymejä. Mononukleaaristen solujen jatkuva sisään virtaus, henkiinjääminen ja kahdentuminen vaurioissa riippuu osaksi eri tekijöistä, kuten monosyyteillä makrofagikasvutekijästä ja granulositytti-makrofagikasvutekijästä sekä lymfosityteillä interleukiini-2:sta. Makrofagien jatkuva altistuminen makrofagikasvutekijälle sallii makrofagien elonjäämisen *in vitro* ja mahdollisesti niiden moninkertaistumisen vaurion sisällä. Tulehdussytokiinit, kuten interferoni-g, aktivoivat makrofageja ja tietyissä olosuhteissa aiheuttavat niiden ohjelmoidun solukuoleman. Mikäli tämä tapahtuu *in vivo*, makrofagit voivat liittyä kuoliassa olevan keskustan osaksi, joka on pitkälle edenneen komplisoidun vaurion ominaispiirre (kuva 1C) (1).

Alkuaan sileälihasolujen ajateltiin olevan ainoita jakautumiskykyisiä soluja ateroskleroosivaurion laajentumisessa. Kuitenkin monosyyteistä peräisin olevien makrofagien ja T-solujen kahdentuminen saattaa olla yhtä tärkeää. Makrofagien kyvyllä tuottaa sytokiineja, kuten TNF:aa, interleukiini-1:ä, transformoiva kasvutekijä b:a, proteolyttisiä entsyymejä, etenkin metalloproteinaaseja, ja kasvutekijöitä, kuten PDGF:ää, insuliinin kaltainen kasvutekijä-1:ä, voi olla ratkaiseva merkitys ateroskleroosin vauriomuodostuksessa, korjauksessa ja etenemisessä (kuva 1B) (1).

Aktivoidut makrofagit ilmentävät luokan II MHC-molekyylejä, kuten HLA-DR2:a, jotka sallivat niiden esitellä antigeenejä T-lymfosityteille. Ei siis ole yllättävää, että soluvälitteiset immuunivasteet voivat olla mukana aterogeneesissä, koska sekä CD4+ ja CD8+ T-soluja on läsnä kaikissa eri asteisissa ateroskleroosimuutoksissa (1). CD4+ T-solut aktivoituvat sitoutuessaan makrofagien prosessoimaan ja esittelemään antigeeniin.

Th1-soluaktivaation seurauksena erittyy sytokiinejä, kuten interferoni-g:a, interleukiini-2:a, TNF:a ja b:a, jotka vahvistavat tulehdusvastetta (34, 35). Vaurion silealihassoluilla on pinnallaan myös luokan II HLA-molekyylejä, oletettavasti interferoni-g:n indusoimana, joiden avulla ne voivat myös esitellä antigenejä T-soluille. Yksi mahdollinen antigeeni on hapettunut LDL (tai joku sen useista eri lipidi- tai proteiini osista), jota makrofagit voivat tuottaa ja jonka vasta-aineita on myös löydetty niin eläinten kuin ihmistenkin ateroskleroosiplakeista (36) ja seerumista (37). Lämpöshokkiproteiini 60 voi myös vaikuttaa autoimmunitettiin. Sillä ja muilla lämpöshokkiproteiineilla on useita funktioita, kuten kerääntyminen, solun sisäinen kuljetus, proteiinien hajottaminen ja proteiinien denaturoitumisen estäminen. Nämä proteiinit voivat olla koholla endoteelisoluissa ja osallistua immuunivasteeseen.

Immuunivastetta säätelevä molekyyli, CD40-ligandi, voi ilmentyä ateroskleroottisten leesioiden makrofageissa, T-soluissa, endoteelissa ja silealihaksessa *in vivo*, ja sen reseptori CD40 ilmenee samoissa soluissa (38). Molempien ilmentyminen on vaurioissa lisääntynyt tuoden lisänäyttöä immuuniaktivaatiosta ateroskleroosivaurioissa. Lisäksi CD40-ligandi saa aikaan interleukiini-1b:n erittymisen verisuoniston soluista, mahdollisesti lisäten tulehdusvastetta. CD40:n toiminnan estäminen vasta-aineella vähentää vauriomuodostusta hiirillä, joilta puuttuu apolipoproteiini E:n geeni (39).

Verihiutaleet

Verihiutaleiden tarttuminen ja seinämätromboosi liittyvät ateroskleroosivaurion kehittymiseen eläimillä ja ihmisillä (kuvat 1B ja 1D). Verihiutaleet voivat tarttua toimintahäiriöiseen endoteeliin, paljastuneeseen kollageeniin ja makrofageihin. Aktivoituneista verihiutaleista vapautuu rakeita, jotka sisältävät sytokiineja ja kasvutekijöitä (PDGF); yhdessä trombiinin kanssa nämä voivat vaikuttaa silealihassolujen ja monosyyttien vaeltamiseen ja lisääntymiseen (1, 40). Verihiutaleiden aktivoitumisen johdosta vapautuu arakidonihappoa, joka voidaan muuttaa prostaglandiineiksi, kuten tromboksaani A₂:ksi, joka on yksi voimakkaimmista verisuonisu-pistajista ja verihiutaleita yhteen liittävästä aineista, tai leukotrieneiksi, jotka voivat voimistaa tulehdusvastetta.

Ateroskleroosiplakin repeäminen ja tromboosi ovat merkittäviä pitkälle edenneiden vaurioiden komplikaatiota, jotka johtavat epästabiliileihin sepelvaltimo-syndroomiin tai sydäninfarktiin (kuva 1D). Verihiutaleet ovat tärkeitä verisuonien eheyden ylläpitäjiä vaurion puuttuessa ja suoja itsestään tapahtuvaa verenvuotoa vastaan. Aktivoituneet verihiutaleet voivat tarttua verisuonten seinämiin ja houkutellessa lisää verihiutaleita laajentuvaan trombiin. Verihiutaleiden tärkeä osa on fibrinogeenireseptori (glykoproteiini IIb/IIIa), joka kuuluu adheesiomolekyylireseptorien suurperheeseen ja ilmenee verihiutaleiden pinnalla niiden aktivaation aikana ja trombin muodostuksessa (1, 40). Nämä reseptorit palvelevat tärkeässä verenvuotoa tyrehdyttävässä tehtävässä, ja niiden vastavaikuttaja estää

trombin muodostusta sydäninfarktin saaneilla potilail-la.

Plakkien epästabilius ja repeämä

Useimmilla potilailla sydäninfarktin syynä on plakin sidekuduskaton epätasainen ohentuminen ja kuluminen usein vaurion hartia-alueelta, mihin makrofagit saapuvat, kertyvät ja aktivoituvat, ja missä voi myös tapahtua niiden ohjelmoitu solukuolema (41). Sidekuduskaton rikkoutuminen voi johtua metalloproteinaaseista, kuten kollageenaaseista, elastaaseista ja stromelysiineistä (kuva 1D) (42, 43). Erittämällä INF-g:aa aktivoidut T-solut voivat stimuloida ateroskleroosiplakkien makrofagien metalloproteinaasituotantoa, mikä edistää niiden epästabiliutta, ja vetää ne edelleen mukaan immuunivasteeseen. Näitä muutoksia voi tapahtua yhtä aikaa kudostekijän ja muiden veren hyytymistekijöiden tuotannon kanssa, mikä edelleen lisää tromboosin mahdollisuutta.

Stabiileilla pitkälle edenneillä vaurioilla on kauttaaltaan paksu sidekuduskatto. Potentiaalisesti vaaralliset vauriot eivät usein ole tukkeuttavia ja ovat siksi vaikeita diagnosoida sepelvaltimoiden varjoainekuvauksella, vaikkakin ruumiinavauksessa aktiivinen tulehdusvaste on ilmeinen johtuen makrofagien kasautumisesta plakkirepeämään. Plakin repeämä ja tromboosi voi olla vastuussa jopa 50 prosentista akuuteista koronaarisyndroomista ja sydäninfarkteista.

VIITTEET

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
2. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973;180:1332-9.
3. van der Wal AC, Das PK, Bentz van de Berg D, van der Loos CM, Becker AE. Atherosclerotic lesions in humans. In situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. *Lab Invest* 1989;61:166-70.
4. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272:20963-6.
5. Kodama T, Freeman M, Rohrer L, Zabrecky J, Matsu-daira P, Krieger M. Type I macrophage scavenger receptor contains alpha-helical and collagen-like coiled coils. *Nature* 1990;343:531-5.
6. Hajjar DP, Haberland ME. Lipoprotein trafficking in vascular cells. Molecular Trojan horses and cellular saboteurs. *J Biol Chem* 1997;272:22975-8.
7. Sawamura T, Kume N, Aoyama T ym.. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 1997;386:73-7.
8. Inoue M, Itoh H, Tanaka T ym. Oxidized LDL regulates vascular endothelial growth factor expression in human macrophages and endothelial cells through activation

- of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:560-6.
9. Zwijsen RM, Japenga SC, Heijen AM, van den Bos RC, Koeman JH. Induction of platelet-derived growth factor chain A gene expression in human smooth muscle cells by oxidized low density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;186:1410-6.
 10. Ananyeva NM, Tjurnin AV, Berliner JA ym. Oxidized LDL mediates the release of fibroblast growth factor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:445-53.
 11. George D. Platelet-derived growth factor receptors: a therapeutic target in solid tumors. *Semin Oncol* 2001;28(5 Suppl 17):27-33.
 12. Cancilla B, Davies A, Cauchi JA, Risbridger GP, Bertram JF. Fibroblast growth factor receptors and their ligands in the adult rat kidney. *Kidney Int* 2001;60:147-55.
 13. Geng YJ, Libby P. Evidence for apoptosis in advanced human atheroma. Colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme. *Am J Pathol* 1995;147:251-66.
 14. Ylä-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME ym. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 1989;84:1086-95.
 15. Carew TE, Schwenke DC, Steinberg D. Antiatherogenic effect of probucol unrelated to its hypocholesterolemic effect: evidence that antioxidants in vivo can selectively inhibit low density lipoprotein degradation in macrophage-rich fatty streaks and slow the progression of atherosclerosis in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:7725-9.
 16. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450-6.
 17. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993;328:1444-9.
 18. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6.
 19. Voutilainen S, Lakka TA, Hamelahti P, Lehtimäki T, Poulsen HE, Salonen JT. Plasma total homocysteine concentration and the risk of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *J Intern Med* 2000;248:217-22.
 20. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia. Autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992;90:456-61.
 21. Lacy F, O'Connor DT, Schmid-Schonbein GW. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J Hypertens* 1998;16:291-303.
 22. Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, Cooke JP, Zeiher AM, Dimmeler S. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation* 2003;107:604-11.
 23. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96:4095-103.
 24. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T ym. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:252-7.
 25. Aalto-Setälä K, Laitinen K, Erkkilä L ym. Chlamydia pneumoniae does not increase atherosclerosis in the aortic root of apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:578-84.
 26. Wright SD, Burton C, Hernandez M ym. Infectious agents are not necessary for murine atherogenesis. *J Exp Med* 2000;191:1437-42.
 27. Giachelli CM, Lombardi D, Johnson RJ, Murry CE, Almeida M. Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo. *Am J Pathol* 1998;152:353-8.
 28. Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF, Jr., Gimbrone MA, Jr. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;94:885-91.
 29. Resnick N, Collins T, Atkinson W, Bonthron DT, Dewey CF, Jr., Gimbrone MA, Jr. Platelet-derived growth factor B chain promoter contains a cis-acting fluid shear-stress-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:7908.
 30. Lin MC, Almus-Jacobs F, Chen HH ym. Shear stress induction of the tissue factor gene. *J Clin Invest* 1997;99:737-44.
 31. Boring L, Gosling J, Chensue SW ym. Impaired monocyte migration and reduced type 1 (Th1) cytokine responses in C-C chemokine receptor 2 knockout mice. *J Clin Invest* 1997;100:2552-61.
 32. Hynes RO, Wagner DD. Genetic manipulation of vascular adhesion molecules in mice. *J Clin Invest* 1996;98:2193-5.
 33. Herren B, Raines EW, Ross R. Expression of a disintegrin-like protein in cultured human vascular cells and in vivo. *Faseb J* 1997;11:173-80.
 34. Hansson GK, Jonasson L, Seifert PS, Stemme S. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989;9:567-78.
 35. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:3893-7.
 36. Ylä-Herttuala S, Palinski W, Butler SW, Picard S, Steinberg D, Witztum JL. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb* 1994;14:32-40.
 37. Lehtimäki T, Lehtinen S, Solakivi T ym. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in patients with angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:23-7.

38. Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY, Pober JS, Libby P. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation* 1997;96:396-9.
39. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, Atkinson E, Libby P. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature* 1998;394:200-3.
40. Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM. Adhesion of activated platelets to endothelial cells: evidence for a GPIIb/IIIa-dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), alpha v beta 3 integrin, and GPIIb/IIIa. *J Exp Med* 1998;187:329-39.
41. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1859-67.
42. Nikkari ST, Järveläinen HT, Wight TN, Ferguson M, Clowes AW. Smooth muscle cell expression of extracellular matrix genes after arterial injury. *Am J Pathol* 1994;144:1348-56.
43. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493-503.

Kirjoittajat:

TERHO LEHTIMÄKI, *Professori*

NINA AIRLA, *FM*

MARI KALIJÄRVI, *FM*

Ateroskleroosigenetiikan laboratorio, Tampereen yliopiston lääketieteen laitos ja Tampereen Yliopistollinen sairaala, Laboratoriokeskus, Kliinisen kemian yksikkö

Tampereen yliopistollinen sairaala
Laboratoriokeskus
Ateroskleroosigenetiikan laboratorio
Finn-Medi 2/ 3. kerros
PL 2000
33521 Tampere
puh 03 247 4066
fax 03 247 4048
sähköposti: terho.lehtimaki@uta.fi

SIHTEERIN PALSTA

Kliinisen kemian kongressi Barcelonassa

Yhdistys järjestää ryhmämatkan Barcelonan kongressiin 1.-6.6.2003. Matkan hinta on 894 €/hlö jaetussa kahden hengen huoneessa ja 1174 €/hlö yhden hengen huoneessa hotelli Montblancissa.

Lennot

1.6. Hki-Barcelona 8.00 – 10.55
AY 905

6.6. Barcelona-Hki 11.55 – 16.45
AY 906

Matkajärjestelyistä huolehtii Marke Ruonakangas Kuopion Matkatoimistosta, yhteystiedot 017-5505301, e-mail marke.ruonakangas@smt.fi.

SKKY jakaa apurahoja kongressimatkaa varten. Apuraha-anomukset osoitetaan pj. Jarkko Ihalaiselle.

SKKY:n johtokunta

Johtokunnan kokoonpano ja yhteystiedot ovat seuraavat:

Puheenjohtaja Jarkko Ihalainen

Raisiontie 11 B 10, 00280 Helsinki.
p 09-4587735(koti), 040-5286239
email: jarkko.ihalainen@welho.com

Varapuheenjohtaja Tiina Mäki

Suomen Punainen Risti, Veripalvelu Kivihaantie 7, 00310 Helsinki
p. 09-5801581/050-3742745,
email tiina.maki@veripalvelu.fi

Rahastonhoitaja Kari Savolainen

KYS, Kliinisen kemian osasto
PL 1777, 70211 Kuopio
p. 017-173 176/050-5632083,
e-mail: kari.savolainen@kuh.fi

Sihteeri Jaana Ikonen-Toivanen

Länsi-Pohjan keskussairaala, laboratorio
Kauppakatu 25, 94100 Kemi
p. 016-243643, fax 016-243657,
e-mail: jaana.toivanen@lpshp.fi

Kari Mattila

TYKS, Keskuslaboratorio
Kiinanmyllykatu 4-8, 20520 Turku
p. 02-261192, fax 02-2613920,
e-mail: kari.mattila@tyks.fi

Tomi Koski

TAYS, Laboratoriokeskus
PL 2000, 33521 Tampere
p. 03-2475111,
e-mail: tomi.koski@tays.fi

Virva Huotari

OYS, Laboratorio
PL 500, 90029 OYS
p. 08-315 4432,
email: virva.huotari@ppshp.fi

Terveisin sihteeri

JAANA IKONEN-TOIVANEN

Nimityksiä

Tampereen yliopiston kansleri on nimittänyt FT **Aimo Harmoisen** Tampereen yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan sairaalakemian dosentin virkaan 1.2.2003 lukien toistaiseksi.

Väitöskirja

Kliinisten laboratorioden laadunvarmistuksen mittaustyökalut



Solveig Linko

Tausta: Kliinisten laboratorioden on tuotettava luotettavia analyysituloksia kohtuullisessa toimitusajassa. Laboratorion palvelun laadun on tuettava lääkärin hoitopäätöksen tekoa. Laadun on oltava hyvä näytteenotosta mittaukseen ja edelleen tulosten raportointiin asti. Laboratorioprosessien hallinta edellyttää, että osava henkilökunta tekee oikeita asioita oikealla tavalla. Laatu ei ole uusi asia ja kliinisillä laboratoriodella on pitkät perinteet tulosten oikeellisuuden osoittamisessa. Viime aikoina laadun merkitys on kuitenkin kasvanut mittaustulosten kaupallistumisen myötä.

Menetelmät: Väitöskirjatyössä tutkittiin kuuden eri laadunvarmistustyökalun käyttökelpoisuutta. Tutkimusaineistona käytettiin koehenkilöiden veri- ja solunäytteitä, niistä tehtyjä mittaushavaintoja sekä julkaistua lisä- ja vertailumateriaalia. Mittausmenetelmät edustivat yleisesti käytettyjä laboratorio- tai itsetestausmenetelmiä (verensokerimittarit), kansainvälisiin mittastandardeihin perustuvia tunnustettuja referenssimenetelmiä sekä laboratoriohenkilökunnan mielipidetiedusteluita.

Tulokset: Huolimatta laadunvarmistustyökalujen erillaisuudesta niiden käytön tutkiminen paljasti yhteisiä ja tärkeitä piirteitä. Joillain työkaluilla saadut tulokset kohdistuivat selvimmin laboratorion tekniseen suorituskykyyn, toiset taas henkilökunnan osaamiseen, testaus-

menetelmien käyttökelpoisuuteen ja laboratorion käyttämiin laatutoimiin. Laboratoriomittausten laatu osoitettiin hyväksi. Jäljitettävyyden kansainväliseen mittanormaaliin osoitettiin vain osassa niistä mittauksista, joissa jäljitettävyyden on mahdollista. Tulostasojen vertailtavuuden parantamiseksi, erityisesti verensokerimittareilla, tarvitaan jatkuvaa yhteistyötä kansainvälisten organisaatioiden, kliinisten laboratorioden, mittalaittevalmistajien ja viranomaisten välillä. Laadun ylläpitäminen edellyttää jatkuvia laboratorion laatutoimia, joiden uudelleen arviointi on suoritettava säännöllisesti.

Väitöskirja tarkastettiin Helsingin yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa 8.2.2003. Väitöskirjan ohjaajina olivat dosentti Jaakko-Juhani Himberg sekä dosentti Eino Puhakainen ja vastaväittäjänä toimi dosentti Erkki Seppälä.

SOLVEIG LINKO

(solveig.linko@hus.fi)

HYKS-Laboratoriodiagnostiikka

Lasten ja Nuorten sairaala

Stenbäckinkatu 11

00290 Helsinki

<http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/kliin/vk/linko/>

KONGRESSI-KALENTERI

Koulutus- ja kongressikalenterin ylläpidosta vastaa dosentti Kari Savolainen (Kuopion yliopistollinen sairaala, Kliinisen kemian osasto, FIN-70211 Kuopio, puh. 017-173176, fax 017 173179, e-mail: kari.savolainen@kuh.fi). Tiedot uusista kongresseista ja koulutustilaisuuksista ovat tervetulleita. Kongressitiedon yhteydessä on maininta, jos ryhmämatka on järjestetty. Kalenteriin viety uusi kongressitieto on varustettu päivämäärän jälkeen olevalla merkinnällä *. Kalenteri on saatavana myös elektronisessa muodossa www-dokumenttina osoitteessa: <http://personal.inet.fi/private/ilkka.penttila>.

2003

19.3.-20.3.

Kliinisen kemian kevätkoulutuspäivät, Helsinki, aiheina pohjoismainen viitearvoprojekti, uudet entsyymisuositukset, kliinisten laboratoriodien hallintomallit; järj. SKKY ja Sairaalakemistien jaosto, tiedustelut Jaana Ikonen-Toivanen, e-mail: jaana.toivanen@lpshp.fi

19.3.-22.3.

Second International Symposium on PPARs: From Basic Science to Clinical Applications, Florence, Italy; e-mail: info@lorenzinfoundation.org

24.3.-26.3.

9th Bergmeyer Conference, Grainau, Germany; järj. IFCC ja Roche, <http://www.freeunited.com/roche.htm>, <http://www.ifcc.org/divisions/ccd/meets/beckman2003/>

24.3.-26.3.*

BioTech Helsinki 2003, Business-People-Research, Helsinki; <http://www.biohelsinkiconf.com/>

23.3.-27.3.

225th Meeting of the American Chemical Society, New Orleans, USA; information: Email: natlmtgs@acs.org, www.acs.org/meetings/

1.4.-4.4.

BioAnalytica 2003, München, Germany; <http://www.bioanalytica.de/>

2.4. -4.4.

Vårmtøtet i Norsk Selskap for Klinisk Kjemi, Soria Moria, Oslo. Kontaktperson: Lars Eikvar, lars.eikvar@labmed.uio.no

7.4.*

Nordiske referanseintervallprosjekt NORIP, Soria Moria, Oslo; carola.henriksson@ullevaal.no

8.4.*

EQUALIS, Användarmöte – Klinisk immunologi; lena.kallin@equalis.se

8.4.-9.4.*

Etterutdanningskurs nr. 40 i klinisk kjemi, Oslo; carola.henriksson@ullevaal.no

9.4.-10.4.*

EQUALIS, Användarmöte – DNA/Proteiner; lena.kallin@equalis.se

9.4.-11.4.

VIII Kansallinen Teelääketieteen seminaari, ms Mariella Helsinki - Tukholma – Helsinki; informaatio: anja.kettunen@oamk.fi

10.4.-13.4.

37th Annual Meeting of the European Society for Clinical Investigation The Pathophysiology of Diseases: from bench to bedside, Verona, Italy; e-mail: g.ricevuti@smatteo.pv.it

19.4.-22.4.

The 7th Alps and Adria Congress, Regensburg, Germany; <http://www.ifcc.org/divisions/CCD/meets/Alps&Adria/Alps&Adria.htm>

23.4.-24.4.*

Svensk förening för flödescytometri – Vårmtøte, Örebro, Sverige; bodil.olander@ks.se

26.4.-30.4.

6th European Congress of Endocrinology, Lyon, France; e-mail: info@endocrinology2003.com, <http://www.endocrinology2003.com>

30.4.-2.5.

The XVI Congreso Latino Americano de Bioquímica Clínica, San Josi, Costa Rica; <http://www.ifcc.org/divisions/CCD/meets/>

6.5.-8.5.

Vårmtøte för SFKK, SSKF, SKKLF och IBL, Jönköping, Sweden; information: Håkan Ossowicki, tel: +46,36,321000

6.5.-9.5.

The 1st Annual Cytomics Conference entitled "A New Era in Cell-Based Research—Cytometric, Proteomic and Microarray Technologies: Innovation, Applications and Exploitation", Newport, Wales, UK, <http://www.ifcc.org/divisions/CCD/meets/>

8.5.-12.5.*

30th European Symposium on Calcified Tissues, Rooma, Italia; www.ectsoc.org

15.5.-16.5.

Suomen Lääkäriliiton Kliinisen kemian alaosaston kevätkokous, Oulu. Informaatio: jarkko.romppanen@kuh.fi

22.5.-24.5.*

Nordiskt koagulationsmöte, Helsingfors, Finland; vesa.rasi@redcross.fi

22.5.-25.5.

9th Annual Scandinavian Atherosclerosis Conference, Krogerup Høj-skole, Humlebaek, Denmark; informaatio: larsbo@rh.dk tai kati.oorni@wri.fi

23.5.-30.5.

Genetics of Complex Diseases and Isolated Populations, Tortoli, Sardinia, Italia; information: www.genosconference.it

30.5.-31.5.

IFCC/Beckman Coulter European Conference: Biological and Cellular Applications of Proteins in Medical Laboratory, From Laboratory Testing to Clinical Outcome, Barcelona, Spain; e-mail: proteins@beckmancoulter.com

1.6.-5.6.

EUROMEDLAB Barcelona 2003, Barcelona, Spain; e-mail: euromedlab2003@mzcongressi.com, <http://www.bcn2003.org>

5.6.-6.6.

XVII Helsinki University Congress of Drug Research, Helsinki, Finland; e-mail: petteri.piepponen@helsinki.fi, www.biocenter@helsinki.fi/drugres

10.6.-12.6.

Epidemiology and prognostic significance of asymptomatic atherosclerosis, The "Men born 1914" study in retrospect, Univ. Of Lund, Malmö, Sweden; www.smi.mas.lu.se/1914

19.6.-22.6.*

ENDO 2003: 85th Annual Meeting, Philadelphia, USA; www.endo-society.org

OLYMPOS FINLAND
ILMO

21.6.-25.6.*

4th International Symposium on Hormonal Carcinogenesis, Valencia, Espanja;
www.kumc.edu/hormonecancers

24.6.-27.6.

First World Congress on Information Technology in Environmental Engineering ITEE 2003, Technical Univ. of Gdansk, Poland; www.icsc-naiso.org/conferences/itee2003/index.html

27.6.-30.6.*

CLINBIO 2003 - 13th International Conference on Laboratory Medicine and 10th European Conference of Clinical Molecular Biology, Capri, Italy; clilnbio@mzcongressi.com

4.7.-8.7.

Special FEBS 2003 Meeting on Signal Transduction, Brussels, Belgium; ICEO – International Congress
fax: +32,2,7795960,
e-mail: febs@iceo.be,
<http://www.febs-signal.be>

10.7.-13.7.

International Symposium on Triglycerides, Metabolic Diseases and Cardiovascular Disease, New York, USA. Information: Email: TG2003@lorenzinfoundation.org,
www.lorenzinfoundation.org/

12.7.-18.7.

19th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) & 49th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee, Birmingham, UK;
<http://www.isth2003.co.uk>

20.7.-24.7.

55th National Meeting of the American Association of Clinical Chemistry (AACC), Philadelphia, PA, USA; AACC **Customer Service**,
fax: +1,202,8334576,
e-mail: custserv@aacc.org,
<http://www.aacc.org>

20.7.-25.7.

XIX International Congress on Biochemistry and Molecular Biology, Toronto, Canada;
e-mail: iubmb2003@nrc.ca, <http://www.nrc.ca/confserv/iubmb2003>

3.8.-8.8.

12th world Conference on Tobacco or Health Global Action for Tobacco Free Future, Helsinki, Finland; information: CongCreator Ltd.,
fax: +358,9,45421930,
<http://www.wctoh2003.org>

24.8.-29.8.

The 18th International Diabetes

Federation (IDF) Congress, Paris, France; e-mail:
idfparis2003@congressworld.co.uk

30.8.-3.9.

22nd World Congress of Pathology and Laboratory Medicine, Seoul, Korea;
<http://www.waspalm2003.org/>

7.9.-11.9.

8th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, Basel, Switzerland,
<http://www.ictdmct2003.ch/>

7.9.-11.9.

226th Meeting of the American Chemical Society, New York, USA; information: Email: natmtgs@acs.org,
www.acs.org/meetings/

6.9.-6.9.*

Pre-congress Symposium: Transplantation Immunotherapy, where do we go here?/8th International Congress on Therapeutic Drug and Clinical Toxicology, Basel, Switzerland; http://www.ictdmct2003.ch/meeting_information.htm

7.9.-11.9.*

8th International Congress on Therapeutic Drug and Clinical Toxicology, Basel, Switzerland;
http://www.ictdmct2003.ch/meeting_information.htm

9.9.-12.9.

IXth International Congress on Pediatric Laboratory Medicine, Bucharest, Romania; information:
Email: ralcom@fx.ro

12.9.-13.9.*

A Satellite Workshop: New Advances in Model-Based Individualized Drug Therapy/8th International Congress on Therapeutic Drug and Clinical Toxicology, Basel, Switzerland;
http://www.ictdmct2003.ch/meeting_information.htm

24.9.-28.9.*

4th Croatian congress of medical biochemists, Zadar, Croatia;
<http://www.ifcc.org/products/IFFCawards/congresses%202002-2003.html#hdmg>

28.9.-2.10.

XIIIth International Symposium on Atherosclerosis, Kyoto, Japan; information: Email: info@athero.org

28.9.-31.9.

EUROTOX 2002 Congress, Florence, Italy;
e-mail: marina.marinovich@unimi.it,
<http://www.eurotox.com>

28.9.-2.10.

XIIIth International Symposium on Atherosclerosis, Kyoto, Japan; ; IAS,
tel: +39,02,29061879,
fax: +39,02,29063581,
e-mail: isa@congre.co.jp

29.9.-1.10.*

11th EFES Postgraduate Course in Clinical Endocrinology, St. Catherin's College, Oxford, UK;
www.euro.endo.org

6.10.-10.10.

PhD-course of Preventive Cardiovascular Medicine, the Department for Preventive Cardiovascular Medicine, University of Southern Denmark, Esbjerg, Denmark; information: —hhrasmussen@health.sdu.dk

9.10.-10.10.*

ENDO-päivät, Espoo;
johanna.t.arola@helsinki.fi

11.10.-14.10.

PhysPharm 2002, Scandinavian Congress of Physiology and Pharmacology, Odense, Denmark;
<http://www.physpharm.sdu.dk>

23.10.-25.10

6. Danske kongres i Klinisk Biokemi 2003, Holmen, Kobenhagen, Denmark; sorenl@biobase.dk

19.11.-22.11.*

MEDICA 2003, Düsseldorf, Germany;
<http://www.medica.de>

2004**1.9.-4.9.**

International Society of Endocrinology Congress 2004, Lisbon, Portugal; ISE,
tel: +44,20,76064012,
fax: +44,20,77964676

21.4.-24.4.

5th International Symposium on Women's Health and Menopause – New Strategies-Improved Quality of Life, Florence, Italy;
e-mail: info@lorenzinfoundation.org

24.4.-27.4.*

The XXIX Nordic Congress in Clinical Chemistry – The Diagnostic Perspective, Malmö, Sweden;
per.simonsson@klkemi.mas.lu.se,
<http://www.nfkk2004.org>

4.9.-8.9.*

European Association Nuclear Medicine Congress, Helsinki, Finland; <http://www.eanm2004.com/general.html>