

anbefaling, vente minst 8 timer etter inntak, før prøvetaking.

Tiltak ved mistanke om interferens i analysen

Ved mistanke om feil prøvesvar, vil man i første omgang reanalysere prøven og deretter eventuelt fortynne prøven, for å se om utslag av interferens blir mindre.

Videre tiltak vil være avhengig av type analyse og aktuell form for interferens.

Ved spørsmål om makroprolaktin utføres felling med PEG, rutinemessig.

Dersom man har tilgang på blokkeringsreagens, IgG antistoff fra mus, kan dette tilsettes prøven for å blokkere/binde heterofile antistoffer før reanalyse. Hensikten vil i så fall være å dokumentere sannsynlig interferens (9).

Enkelte analyser kan utføres med LC/MS (væskekromatografi med massespektrometer), hvor interfererende stoff vil kunne skilles fra analytten.

Generelt er et godt tips å ha oversikt over hvilke analysemetoder som benyttes på andre laboratorier, slik at man kan videresende prøven for analyse med en annen analysemetode.

Hvis man blir kjent med en type interferens er det viktig å informere rekvirenten slik at vedkommende kan gi pasienten beskjed om forholdsregler i forkant av neste prøvetaking, der det er aktuelt.

Det er svært viktig å melde inn mistanke om interferens til leverandør/produzent av analysen. Leverandør har ofte et større apparat for utvidet testing slik at interferens kan bli påvist og konkludert. Dersom flere melder fra om samme problem vil produsenten se behovet for videreutvikling og forbedring av analysen.

Oppsummering

Interferens i analyser er ikke et hyppig problem, men vi må likevel være bevisst på at det forekommer, uavhengig av leverandørens dokumentasjon. Bevissthet rundt økt bruk av biologiske legemidler i for eksempel behandling av kreft, alvorlige betennelsessykdommer og sannsynligvis flere indikasjoner i fremtiden, er viktig.

Reagensprodusentene må jobbe kontinuerlig for å forbedre reagensene og blokkere for antistoffinterferens. Flere analyser kommer nå med produktoppdateringer, der terskelverdi for biotin

er økt betraktelig. I tillegg har noen av analysene fått et bedre streptavidin-blokkerende protein, som gjør dem mindre utsatt for streptavidininterferens.

Det er en fordel at ikke alle laboratorier har samme analysemetoder, slik at man har mulighet til å kontrollere resultater med en annen metode.

Et godt samarbeid mellom klinikere og bioingeniører og leger i laboratoriene er viktig, slik at de i større grad er i stand til å vurdere prøvesvar på sine pasienter. Vi er i mange tilfeller avhengige av at klinikerne gir tilbakemelding om uventede resultater slik at vi kan starte jakten på mulig interferens!

Takk

Jeg vil takke avdelingsoverlege Gunnhild Kravdal for lån av tabeller og enkelte figurer. ■

Referanser

1. NOKLUS generelle kommentarer til utsendelsene; labquality Hormoner A; Letter 42-02007-062019.pdf
2. Bolstad N, Nustad K. Interferens fra heterofile antistoffer i immunometriske analyser. *Bioingeniøren*. 2012;6/7:16-22.
3. Folkehelseinstituttet. Strategimøte 2016: Kvalitetskontroll av infeksjonsserologiske metoder: <https://www.fhi.no/publ/strategimoter/strategimote-2016-kvalitetskontroll-av-infeksjonsserologiske-metoder/> (31.08.2019).
4. Bjerner J, Nustad K. Heterofile antistoffer – en kilde til analyseinterferens. *Norsk Epidemiologi* 2006;16 (1):29-33.
5. Nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi. Prolaktin: <http://brukerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=8dc3209ad2b1e085d9ab> (20.11.2019).
6. Folkehelseinstituttet. Biotin (Qizenda) til behandling av primær og sekundær progressiv multipel sklerose (PPMS og SPMS): <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/biotin-qizenda-til-behandling-av-primar-og-sekundaer-progressiv-multipel-sklerose-ppms-og-spms> (31.08.2019).
7. Stender S. Biotin-interferens af laboratorieanalyser. *Klinisk Biokemi i Norden*. 2018;4:32-4.
8. Nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi. Proteinelektroforese. <http://brukerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=6185e620c2314e4dc312> (20.11.2019).
9. Bolstad N, Warren DJ, Bjerner J, Kravdal G, Schwetmann L, Olsen KH, et al. Heterophilic antibody interference in commercial immunoassays; a screening study using paired native and pre-blocked sera. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(12):2001-6.

Immunologisk

Immunologiske mekanismer for sykdom, diagnostikk og behandling er godt etablert innen somatikken, men også psykisk stress påvirker immunsystemet – og immunsystemet kan være involvert i utvikling og vedlikehold av psykisk lidelse.

Av Solveig Klæbo Reitan

Lege og avdelingssjef, Divisjon psykisk helsevern, St. Olavs hospital

I antikken hadde man en idé om at psykiske lidelser, som annen sykdom, var forårsaket av ubalanse i kroppsvæsker/galle. I renessansen og opplysningstiden lærte

psykiatri

man mye om hvordan kroppen «utenfor hjernen» fungerer; man fikk mikroskop og så celler, man oppdaget bakterier og man forsto fysiologiske prosesser for hvordan kroppen fungerer. Dermed hadde man et rammeverk for å forstå sykdom og tilhelingsprosesser. Psyken ble imidlertid holdt utenfor. Descartes beskrev en dualisme mellom kropp og sjel som har vedvart frem til nå. Det har ført til at vi har sett på psyken som noe helt annet enn resten av mennesket. Hjernen består imidlertid av de samme cellene som resten av kroppen. Vi vet

dessuten at rusmidler (som er kjemiske substanser) virker på psyken og vi bruker kjemiske substanser i form av medisiner (psykofarmaka) for å påvirke psyken. I dag tenker vi derfor at også hjernecellene er en del av den biologiske kroppen.

Subjektive symptomer og objektive tegn

Vi kan likevel ennå ikke diagnostisere og kategorisere psykisk lidelse med naturvitenskapelige målemetoder. Observasjoner og beskrivelser av psykisk lidelse er basert på pasientens subjektive opplevde ubehag (symptomer) og andres objektive observasjoner og tolkninger av pasienten (objektive tegn).

Til gruppen subjektive symptomer hører for eksempel følelsen av tristhet, redsel, manglende livsglede, manglende matlyst, ►



smarter i kroppen, hjertebank, konsentrasjonsvansker. Objektivt observerte tegn blant annet ansiktsmimikk, tydelig redsel/frykt, irritabilitet, manglende logisk sammenheng i det man sier og avvikende sosial atferd.

For alle disse symptomene og tegnene må det være et avvik fra det som er vanlig i kulturen, det som kan forklares av andre forhold (pågående kriser, akutt sorg, ruspåvirkning) og det må helst være en endring fra slik personen har vært før. Basert mye på klinisk erfaring og etter hvert litt på naturvitenskapelig kunnskap om psykiske lidelser, er det laget psykiatriske kategorier/diagnoser. Diagnosene inneholder ulike sammensetninger av symptomer og tegn som ofte opptrer sammen og som ofte krever lik tilnærming. Psykose-lidelser/realitetsbrist (herunder schizofreni) er en slik hovedgruppe. Depresjoner og mani en annen. Angst, tvangslidelser og posttraumatisk stressyndrom inngår i en tredje. Personlighetsforstyrrelser er en del av en fjerde osv.

Vi vet imidlertid at innad i hver gruppe kan det være stor forskjell i hvilken behandling som virker, og vi vet at disse gruppene er alt for grovt inndelt. Det ser også ut som om det finnes undergrupper i hver diagnosegruppe hvor immunsystemet er påvirket.

Immunsystemet og hjernen – mulige mekanismer

Vi vet at sykdom og skade i visse deler av hjernen kan gi psykiatriske symptomer. Psykiatriske følger av infeksjon med syfilis var kjent for 200 år siden og i dag ser vi at svulster, infarkter og andre skader på visse deler av hjernen, kan gi psykiatriske symptomer. Fra nevrologi vet vi at hjernen kan utsettes for autoimmune sykdommer, som multippel sklerose. Det er derfor nærliggende at autoimmune prosesser i hjernen også kan gi psykiatriske problematikk. Hjerneinflammasjon mediert av autoantistoffer er en slik situasjon (se senere i artikkelen).

Kommunikasjon mellom nevroner/hjerneceller foregår ved hjelp av molekyler (nevrotransmittorer som serotonin, dopamin, noradrenalin) som slippes fra en celle, binder reseptorer i naboceller og igangsetter nye responser der. Denne signaloverføringen er meget potent. Det er i stor grad ved å hemme eller stimulere

slik signaloverføring at psykofarmaka og rusmidler virker. Vi vet nå at nevroner/hjerneceller også uttrykker reseptorer for cytokiner (1). Det er da nærliggende å tenke at cytokiner, som sirkulerer i forbindelse med inflammasjon, også kan påvirke psykiske forhold på samme måte som nevrotransmittorer, psykofarmaka og rusmidler når de binder reseptorer på hjerneceller.

En tredje mekanisme for hvordan immunsystemet kan påvirke psyken går via indoleamin-2,3-dioksygenase (IDO) (2). Inflammasjon medfører oppregulering av IDO som forbruker tryptofan, og siden tryptofan er forløperen til serotonin kan vi se for oss at mengde serotonin reduseres ved inflammasjon. Vi vet ikke sikkert at dette gir depresjon, men vi vet at medisiner som brukes mot depresjon øker mengde serotonin i synapsene. Dette er derfor en mulighet som må utforskes. IDO har også en annen effekt som kan påvirke psyken; det øker mengde kynurenin og kynureninmetabolitter. Flere av disse påvirker reseptorene på nevroner/hjerneceller og andre kan være nevrotoksiske.

Immunpsykiatri og psykoimmunologi

I tillegg til at det finnes teoretiske modeller for hvordan immunsystemet kan påvirke psyken (immunopsykiatri) har vi også modeller for hvordan psyken påvirker immunsystemet (psykoimmunologi). Det er vel kjent at psykisk stress påvirker kortisol, og vi vet at mennesker med alvorlig depresjon har forhøyede nivåer av kortisol (3). Kortisol påvirker som kjent immunsystemet. Psyken påvirker også det autonome nervesystemet via vagusnerven. Vagusnerven innnerverer hjerte, lunger, tarm slik at vi har lavere puls, puster bedre, magen virker. Vagusnerven bruker Acetylcholin (Ach) som nevrotransmittor. Vagusnerven innnerverer også milten der leukocytene passere – de har reseptorer for Ach. Det er derfor mulig at det å slappe godt av også roer ned immunsystemet (4).

Det er altså modeller som teoretisk åpner for samhandling begge veier mellom psyke og immunsystem.

Immunfunn ved psykisk lidelse

Depresjon. Det er godt etablert kunnskap at alvorlig deprimerte mennesker

har forhøyede inflammasjonsmarkører i både cerebrospinalvæske og serum. Cytokinene har ingen kliniske referanseområder ennå, men når man sammenligner grupper friske med grupper deprimerte, finner man høyere nivåer av proinflammatoriske cytokiner som IFN γ og TNF, samt ofte IL-6, hos de deprimerte (5, 6). Det er også vist at når man behandler depresjonen, normaliseres cytokinnivåene (7, 8). Disse funnene i seg selv sier ingenting om årsakssammenheng. Det er derfor interessant å finne ut hva som skjer når man tilfører cytokiner til psykisk friske mennesker. Dette har for eksempel vært gjort ved å gi IFN γ (Introna) til mennesker med Hepatitt C. De får IFN γ for å kurere hepatitt, men samtidig blir 20 – 30 prosent deprimert eller får angst (9). Det er altså funnet inflammasjon ved depresjon og vi vet at inflammasjon kan gi depresjonssymptomer. Vi vet imidlertid ennå ikke om det er inflammasjon som ligger til grunn for depresjonen i den store gruppen pasienter med depresjon. Dermed vet vi heller ikke om immunmodulering er aktuelt i behandling av depresjon. Det gjenstår å gjøre studier på det.

Psykisk stress. Mennesker med psykisk lidelse har generelt høyere forekomst av en del autoimmune sykdommer (10). Det er også vist at mennesker med posttraumatisk stresslidelse har forhøyede inflammasjonsmarkører (11) og det samme gjelder for eksempel de som har opplevd omsorgssvikt og mobbing i barndommen (12). Hos pasienter med CFS/ME (kronisk utmattelsessyndrom), en lidelse vi ikke vet årsaken til, har vi funnet forhøyet CRP sammenlignet med friske kontroller (13). Vi har nylig publisert en studie på mennesker med agitasjon/uro under alvorlig psykisk sykdom (akuttinnlagte). Her fant vi høyere nivåer av Transforming Growth Factor (TGF) og lavere nivåer av IFN enn hos andre pasienter (14). Dette er forhold som kan tenkes å ha betydning for opprettholdelse av psykiske plager – og som også bidrar til økt forekomst av somatiske lidelser hos mennesker med psykiske plager.

Psykose. Studier som er gjort på mennesker med psykose viser et litt annet immunmønster enn hos deprimerte. Pro-

inflammatoriske responser er ikke uttalt. Tvert imot kan det se ut til at Th2-responser er mer fremtredende (15). Hos mennesker med schizofreni er det dessuten funnet forhøyede nivåer av kynurenin (16). Store epidemiologiske studier så vel som studier på mus, indikerer at inflammasjon i overgangen fra første til andre trimester av svangerskapet, øker risikoen for at barnet utvikler schizofreni i ung voksenalder (17). Dette leder frem til spørsmålet om hvorvidt immunmodulering kan påvirke forløpet av psykose. Det vi vet er at i en studie på pasienter som får immundepende behandling, i tillegg til antipsykotika, har de sterkere reduksjon i psykosesymptomene enn de som bare får antipsykotika (18). Det finnes også studier på personer med risiko for å utvikle schizofreni, hvor man ved inntak av omega 3 (som modulerer immunsystemet) reduserer insidensen av schizofreni (19). Foreløpig er det imidlertid for få studier og for usikker kunnskap til at vi kan begynne å behandle personer som har psykosesymptomer med immunmodulerende medisin. Det er behov for flere studier. Det er nå i gang en norsk klinisk studie der pasienter med psykose får tilbud om å randomiseres til enten vanlig behandling med tillegg av prednisolon i seks uker eller vanlig behandling med tillegg av placebo i seks uker. Pasientene skal så følges i et år for å se om tillegget av prednisolon påvirker forløpet av psykoselidelsen (EudraCT nummer 2017-000163-32).

For psykose er det også et annet interessant og viktig immunologisk fenomen; vi kan finne antineuronale antistoffer som er paraneoplastiske. Slike antineuronale antistoffer gjør ingen skade så lenge blod-hjernebarrieren (BBB) er intakt. Ved blant annet meningitt, kraftige epilepsianfall, hodetraumer og amfetaminbruk kan imidlertid BBB skades og antistoffene kommer inn i CNS. Da kan antineuronale antistoffer gjøre skade. Et vel etablert klinisk bilde er autoantistoffer rettet mot NMDA-reseptorene (20). Disse kan gi autoimmun inflammasjon, blant annet i de sentrale limbiske strukturene i hjernen (der mye av følelsene sitter) og forårsake et klinisk bilde som ligner schizofreni. Man kan se endringer på MR men diagnostikken er først og fremst serologisk påvisning av disse anti-

stoffene. Det er essensielt at riktig diagnose settes da disse pasientene skal ha immunmodulering og ikke vanlig antipsykotisk behandling.

Immunopsykiatrisk laboratoriesamarbeid

Som det fremgår er det tidvis behov for å følge med inflammasjon generelt hos psykiatriske pasienter, blant annet i form av hsCRP og serologi. Det kan være inflammasjon involvert i patogenesen, men først og fremst er dette en pasientgruppe med øket forekomst av samtidig infeksjoner og annen sykdom. Mange medisiner som brukes i psykiatri påvirker også immunsystemet slik at vi må følge ekstra godt med.

Når det gjelder cytokinmålinger og kynurenin/kynureninmetabolitter, er dette foreløpig på forskningsstadiet. Det samme gjelder klinisk immunmodulering av psykiatriske lidelser. Men det er trolig bare et spørsmål om tid før dette også tas i bruk i klinikken. ■

Referanser

- Schobitz B, Voorhuis DA, De Kloet ER. Localization of interleukin 6 mRNA and interleukin 6 receptor mRNA in rat brain. *Neurosci Lett*. 1992;136(2):189-92.
- Guillemin GJ, Kerr SJ, Smythe GA, Smith DG, Kapoor V, Armati PJ, et al. Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection. *J Neurochem*. 2001;78(4):842-53.
- Butler PW, Besser GM. Pituitary-adrenal function in severe depressive illness. *Lancet*. 1968;1(7554):1234-6.
- Olofsson PS, Rosas-Ballina M, Levine YA, Tracey KJ. Rethinking inflammation: neural circuits in the regulation of immunity. *Immunol Rev*. 2012;248(1):188-204.
- Dantzer R, Capuron L, Irwin MR, Miller AH, Ollat H, Perry VH, et al. Identification and treatment of symptoms associated with inflammation in medically ill patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(1):18-29.
- Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L, et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol Psychiatry*. 2009;66(3):287-92.
- Hestad KA, Tonseth S, Stoen CD, Ueland T, Aukrust P. Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2003;19(4):183-8.
- Dahl J, Ormstad H, Aass HC, Malt UF, Bendz LT, Sandvik L, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;45:77-86.

- Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry*. 2002;7(9):942-7.
- Song H, Fang F, Tomasson G, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernandez de la Cruz L, et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA*. 2018;319(23):2388-400.
- Toft H, Lien L, Neupane SP, Abebe DS, Tilden T, Wampold BE, et al. Cytokine concentrations are related to level of mental distress in inpatients not using anti-inflammatory drugs. *Acta Neuropsychiatr*. 2019;1-9.
- Copeland WE, Wolke D, Lereya ST, Shanahan L, Worthman C, Costello EJ. Childhood bullying involvement predicts low-grade systemic inflammation into adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(21):7570-5.
- Groven N, Fors EA, Reitan SK. Patients with Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome show increased hsCRP compared to healthy controls. *Brain Behav Immun*. 2019;81:172-7.
- Larsen JB, Stunes AK, Vaaler A, Reitan SK. Cytokines in agitated and non-agitated patients admitted to an acute psychiatric department: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222242.
- Dunjic-Kostic B, Jasovic-Gasic M, Ivkovic M, Radonjic NV, Pantovic M, Damjanovic A, et al. Serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2013;25(1):55-61.
- Erhardt S, Schwieler L, Engberg G. Kynurenin acid and schizophrenia. *Adv Exp Med Biol*. 2003;527:155-65.
- Meyer U, Nyffeler M, Yee BK, Knuesel I, Feldon J. Adult brain and behavioral pathological markers of prenatal immune challenge during early/middle and late fetal development in mice. *Brain Behav Immun*. 2008;22(4):469-86.
- Muller N, Krause D, Dehning S, Musil R, Schenach-Wolff R, Obermeier M, et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res*. 2010;121(1-3):118-24.
- Amminger GP, Schafer MR, Papanageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(2):146-54.
- Tuzun E, Zhou L, Baehring JM, Bannykh S, Rosenfeld MR, Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol*. 2009;118(6):737-43.