

BIOKEMISK DIAGNOSTIK VID ALZHEIMERDEMENS

Hälften av tidigt debuterande Alzheimersjukdom kan troligen förklaras av mutationer i gener på kromosomerna 1, 14 och 21. I fråga om sent debuterande sjukdom har det visat sig att vissa former av apolipoprotein E ger ökad risk.

De metabola rubbningar som leder till sjukdomen börjar nu identifieras, och amyloidprekursorprotein liksom β -amyloid tilldrar sig forskarintresset vid utveckling av biokemisk diagnostik.

Tidig diagnostik blir viktig den dag effektiva läkemedel finns tillgängliga.

De senaste årens snabba utveckling inom Alzheimerforskningen började 1984 med upptäckten att amyloiden i plack och kärlväggar bestod av en 40–42 aminosyror lång peptid som kallades β -amyloid [1, 2]. Det konstaterades tre år senare att β -amyloid är en

nedbrytningsprodukt av ett 695–770 aminosyror långt membranbundet protein, amyloidprekursorproteinet (APP) [3]. Sedan dess har utvecklingen gått i rasande fart, med nya avgörande upptäckter varje år [4].

Ärftlighet

Torsten Sjögren och medarbetare visade genom genealogiska undersökningar på 1940- och 50-talen att sjukdomen ibland uppträder som ett klassiskt autosomalt dominant anlag med mendelsk ärftlighetsgång [5]. Många fall av sjukdomen är sporadiska men även ärftliga former förekommer, främst där sjukdomen bryter ut tidigt. De snabba framstegen inom molekylärgenetiken det senaste decenniet har givit utdelning även på Alzheimerområdet.

1987 påvisades genetisk koppling till kromosom 21 samt att APP-genen ligger på denna kromosom [3, 6], ett fynd väl i linje med att personer med trisomi 21 (Downs syndrom) utvecklar Alzheimerencefalopati redan i medelåldern [7]. 1991 upptäcktes flera mutationer i kodon 717 i APP-genen i Alzheimerfamiljer med tidig debut [8–10], och året därpå fann forskargruppen vid Huddinge sjukhus en dubbelmutation i position 670/671 i APP-genen, även kallad den »svenska» mutationen [11]. Mutationer i APP-genen på kromosom 21 är sällsynta orsaker till Alzheimerdemens och har påvisats i endast ett 20-tal familjer i världen (Tabell I).

Alzheimergen på kromosom 14

1992 upptäcktes genetisk koppling mellan mycket tidigt debuterande familjär Alzheimers sjukdom och den mellersta regionen av långa armen på kromosom 14 [12]. Därefter påbörjades en intensiv jakt mellan olika forskargrupper runt om i världen för att finna genen. Peter St George-Hyslops forskargrupp i Toronto vann kapplöpningen. De lyckades sommaren 1995 klona genen på kromosom 14, i vilken mutationer identifierades hos flera olika Alzheimerfamiljer [13]. Genprodukten (benämnd S182 eller presenilin I) är ett 467 aminosyror långt protein med ca 30 procent homologit till ett membranprotein (Spe-4) funnet hos nematoden C

elegans. Detta protein är involverat i formation och stabilisering av ett organellkomplex i anslutning till golgiapparaten. Funktionen är troligen förvaring och transport av lösliga och membranbundna polypeptider. Proteinsekvensen för presenilin I tyder på att proteinet innehåller sju hydrofoba transmembrana domäner och att proteinet är ett membranprotein, t ex en receptor, en jonkanal eller ett transportprotein (Figur 1).

Mutationer i presenilin I-genen

Idag är minst 23 olika mutationer identifierade i olika Alzheimerfamiljer [14]. Ingen av dessa mutationer finns i normalpopulationen, och de är alla lokaliserade till konserverade domäner av proteinet. Detta tyder på att nukleotidsubstitutionerna inte är normala varianter utan sjukdomsorsakande mutationer. Preliminära data visar att proteinet ej finns på cellytan utan är lokaliserat till endoplasmatiska retiklet och vesiklar i dess närhet [St George-Hyslop, pers med 1996]. Vi har lyckats påvisa två nya mutationer (Met146Val och His163Tyr) i denna gen i två familjer i Sverige med mycket tidigt debuterande Alzheimers sjukdom [15]. Mutationerna i presenilin I-genen tycks ha hög penetrans och ge sjukdom med ovanligt tidig debut (35–50 år).

Presenilin II-genen på kromosom 1

Ytterligare en gen, kallad presenilin II, identifierades med ny metodik kort efter kromosom 14-genen. Genom att söka i DNA-databaser efter sekvenser homologa till presenilin I hittade man en DNA-sekvens som var belägen i en gen på kromosom 1. Denna gen visar stark homologit med presenilin I-genen. Hittills har två mutationer identifierats i genen, Asn141Ile och Met239Val, ännu så länge endast i två Alzheimerfamiljer. Dessa mutationer är associerade med en senare debutålder (55–70 år) än presenilin I-mutationerna och kan ha reducerad penetrans [16, 17].

De mutationer som upptäckts i APP-genen och de båda presenilingenerna är de hittills enda kända orsakerna till Alzheimers sjukdom. Drygt hälften av tidigt debuterande familjär Alzheimerde-

Författare

LARS LANNFELT

biträdande överläkare, docent

MALENE JENSEN

fil mag, doktorand

SUSANNE FROELICH

fil mag, doktorand

HANS BASUN

överläkare, med dr; dessa vid Alzheimercentrum, institutionen för klinisk neurovetenskap och allmänmedicin, geriatriska kliniken, Huddinge sjukhus

JAN NÄSLUND

apotekare, doktorand

CHRISTER NORDSTEDT

läkare, med dr; dessa vid laboratoriet för biokemi och molekylär farmakologi, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

ANNONS

Tabell I. Karakteristik av gener som är inblandade i patogenesisen vid Alzheimers sjukdom.

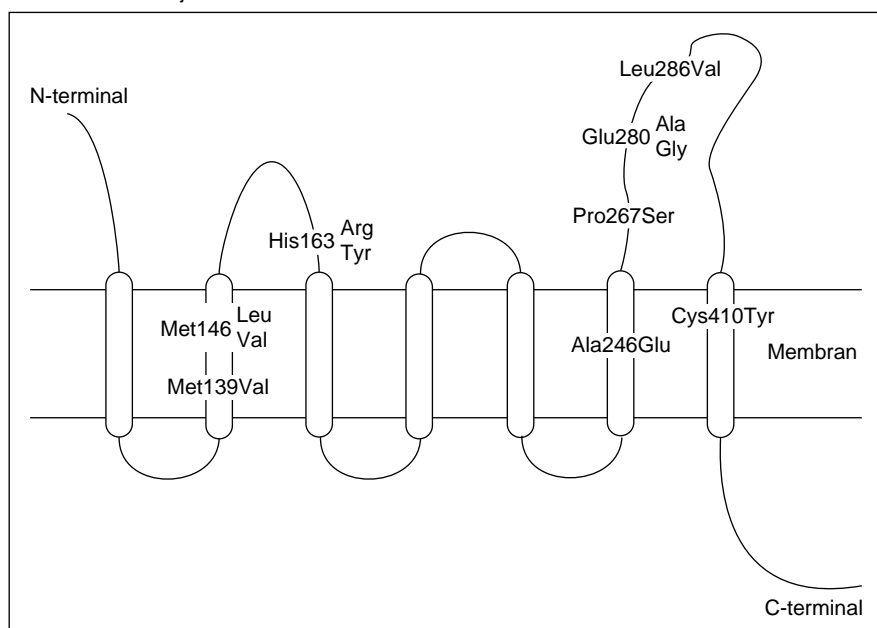
Lokalisation	Gen	Debutålder, mutationer	Ärftlighet, förekomst	Förekomst i världen
Kromosom 1q31–42	Presenilin II	50–70 år. Två mutationer kända	Autosomalt dominant Reducerad penetrans	Ett fåtal familjer
Kromosom 14q24	Presenilin I	Vanligen före 50 år. 25 olika mutationer är kända	Autosomalt dominant Mycket hög penetrans	En stor del av tidig debuterande familjär sjukdom
Kromosom 19q13.2	Apolipoprotein E	Främst vid sent debuterande sjukdom, efter 65 års ålder	Sårbarhetsgen. $\epsilon 4$ -allelen ökar risken för sjukdomen tre–fyra gånger	Ca 50 procent av de sjuka har $\epsilon 4$ -allelen, jämfört med 15–20 procent hos kontroller
Kromosom 21q21	Amyloidprekursorn (APP)	45–60 år. Fyra mutationer kända	Autosomalt dominant Mycket hög penetrans	Ett 20-tal familjer

mens kan kanske förklaras av förändringar i dessa gener (Tabell I).

Sårbarhetsgener vid sent debuterande Alzheimerdemens

Apolipoprotein E (apoE) är ett kolesteroltransporterande protein vars gen ligger på kromosom 19. Tre vanliga isoformer av proteinet finns beskrivna: E2, E3 och E4 som kodas av allelerna $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ respektive $\epsilon 4$ och som skiljer sig åt i en eller två aminosyror. Bland Alzheimerpatienter finns en förhöjd förekomst av allel $\epsilon 4$, cirka hälften har $\epsilon 4$ -allelen jämfört med 15–20 procent av kontroller. Individer homozygota för $\epsilon 4$ har sex till åtta gånger ökad risk för att insjukna [18–20]. Hur apoE4-proteinet är involverat i sjukdomens patogenes är ännu ej klarlagt men man har funnit att apoE och β -amyloid bildar svårösliga komplex i human hjärna [21].

Figur 1. Presenilin I-proteinet kodas av en gen på kromosom 14. Proteinet passerar membranet sju gånger, och består av 467 aminosyror. Elva mutationer är markerade, vilka ger upphov till tidigt debuterande familjär Alzheimers sjukdom i olika familjer. Funktionen av presenilin I-proteinet är ännu okänd. Mutationerna Met146Val och His163Tyr är funna i svenska Alzheimerfamiljer.



Nyligen har ytterligare två möjliga sårbarhetsgener för Alzheimerdemens föreslagits, α_1 -antikymotrypsin [22] och VLDL-receptorn [23]. Polymorfismer i dessa gener ger upphov till genotyper som uppges ge ökad risk för Alzheimers sjukdom. Vissa genotyper förstärker effekten av $\epsilon 4$ -allelen, och en samverkan mellan sårbarhetsgener skulle kunna existera.

En genetiskt komplex sjukdom

Man kan tänka sig att Alzheimerdemens har fler etiologier, men en gemensam patofysiologi där störningar i amyloidproteinets metabolism uppträder tidigt i patogenesisen. Flera olika genotyper kan ge en likartad fenotyp och sjukdomen är därför heterogen ur genetisk synvinkel. Så kallad sporadisk Alzheimers sjukdom skulle kunna tänkas uppkomma då flera sårbarhetsgener sammanfaller och ger en genotyp med hög risk för sjukdomsutveckling.

Samverkan arv–miljö spelar eventuellt en roll vid uppkomsten av sjukdomen i en del fall. Skalltrauma är den bäst dokumenterade miljöfaktorn, och effekten av skalltrauma tycks leda till demens i större utsträckning hos individer med $\epsilon 4$ -allelen av apoE [24].

Amyloidhypotesen

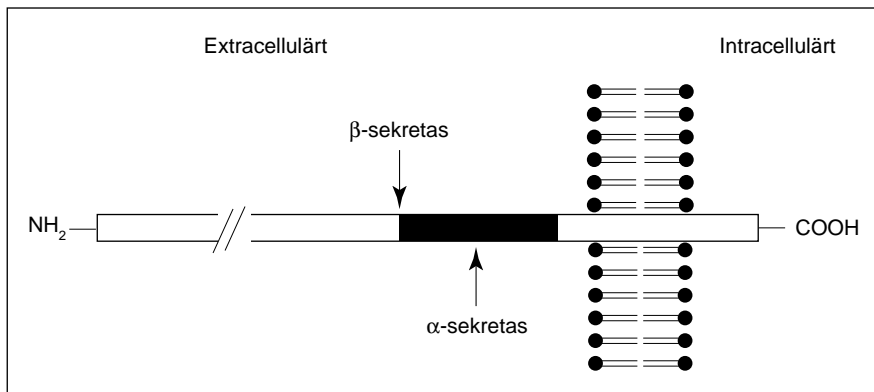
APP är ett mycket vanligt förekommande protein i hjärnan (Figur 2). Dess omsättning är snabb och kan ta olika metabola vägar. Klyvning kan ske i den C-terminala delen av APP mitt i sekvensen för β -amyloid av ett enzym kallat α -sekretas, vilket ger en inaktivering av β -amyloid. Denna klyvning genererar en löslig form av APP, kallad α APP [25]. Ibland klyvs APP alldeles före β -amyloidsekvensen av enzymet β -sekretas. Denna klyvning frigör en annan löslig form av APP [26]. Klyvning kan även ske strax efter β -amyloidfragmentet vilket genererar intakt β -amyloid. De proteaser som är inblandade är identifierade endast som specifika aktiviteter och är ännu ej isolerade eller karakteriserade.

APP finns till stor del intracellulärt och molekylerna modifieras på sin väg mot cellytan genom påkoppling av socker, fosfat och sulfat. APP återvänder från cellytan till endosomer via så kallade «clathrinklädda vesiklar» [27]. Man har funnit att C-terminala APP-fragment som innehåller β -amyloid ackumuleras i celler som behandlats med lysosominhibitorer [28]. β -amyloid produceras troligen i en sur cellorganell nära cellmembranet (endosomer/lysosomer) och släpps snabbt ut ur cellen [29]. Mycket lite β -amyloid finns intracellulärt.

Enligt amyloidhypotesen är felaktig omsättning av APP centralt vid alla former av Alzheimers sjukdom. Att kartlägga funktionen av presenilin I och II blir av stor betydelse, och amyloidhypotesen kan bli bekräftad eller måste kanske modifieras om det visar sig att dessa proteiners funktion ej alls är relaterad till APP eller β -amyloid.

APP-mutationernas effekter

Cellkulturer transfekterade med APP-genen med den svenska mutationen har visats ge upphov till fem–sex gånger högre utsöndring av β -amyloid än kontrollkulturer [30, 31]. Dessutom har mätningar i odlingsmedium från fibroblaster från familjen med den svenska mutationen visat att fibroblaster med mutationen utsöndrar två–tre gånger mer β -amyloid än normala fibroblaster.



Figur 2. APP är ett av de vanligast förekommande proteinerna i hjärnan och molekylerna passerar cellmembranet. β -amyloidfragmentet är endast en liten del av APP.

roblasterna [32, 33]. En överproduktion av β -amyloid är alltså troligtvis den patogena mekanismen vid den svenska mutationen. Ökad utsöndring föreligger hos individer med mutationen redan innan de insjuknar. Troligen leder en långvarig överproduktion av β -amyloid, kanske under decennier, till en successiv ackumulering och symtomen börjar uppträda först när en viss gränsvärde överskrids.

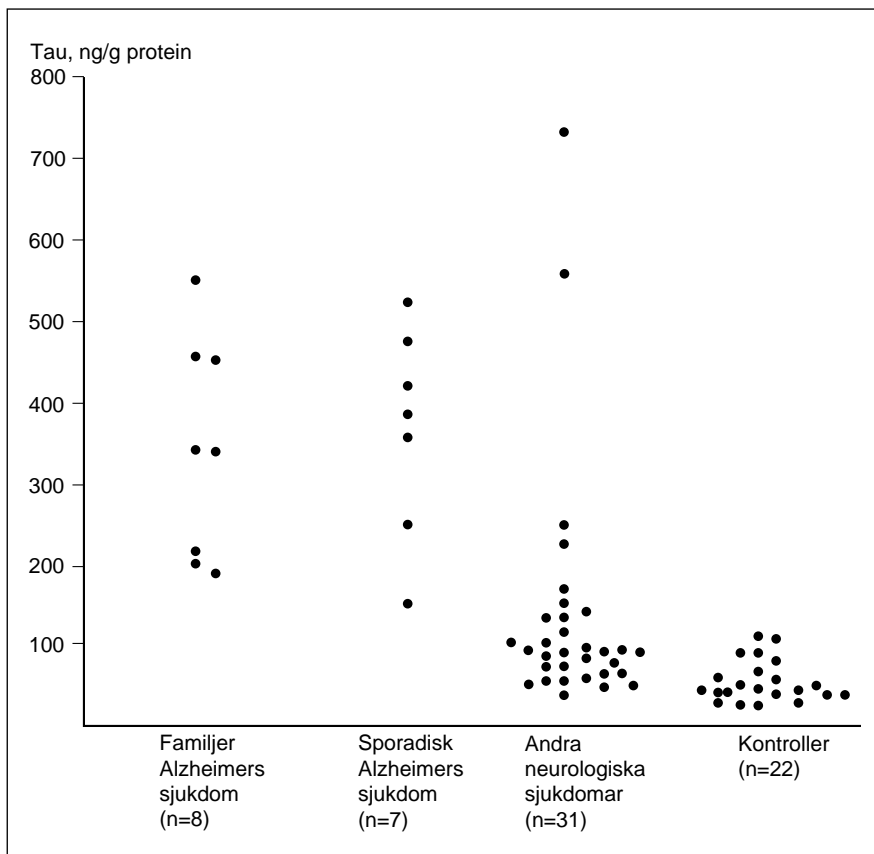
Mutationerna i kodon 717 verkar via en annan mekanism. Den totala mängden β -amyloid är där oförändrad, men

andelen långa β -amyloidpeptider (42 eller 43 aminosyror långa) är i stället betydligt förhöjd [34]. Dessa längre peptider har visat sig vara ytterst hydrofoba och bildar fibriller mycket snabbare än peptider med 40 aminosyror, vilket leder till ökad inlagring av amyloid i hjärnan [35, 36].

BIOKEMISK FÖRSTÅELSE Samband mellan plack och fibrillnystan

Plack och fibrillnystan (tangles) förekommer främst i temporo-parietala hjärnregioner vid sjukdomen. Ett sam-

Figur 3. Halten av tau-protein i CSF är förhöjd hos Alzheimerpatienter jämfört med kontrollpersoner och patienter med andra neurologiska sjukdomar såsom MS, slaganfall och Parkinsons sjukdom. Två individer med slaganfall hade kraftigt förhöjda värden, men vi har ej kunnat undersöka deras kognitiva status.



band mellan kognitiv status och antalet fibrillnystan har tidigare påvisats, och nyligen har också en god korrelation mellan kliniska symtom och plack visats med ny metodik [37]. De senaste årens teorier om patogenesen vid sjukdomen utgår från att förändring i APPs och β -amyloids metabolism är primära händelser vid sjukdomsuppkomsten – den så kallade amyloidhypotesen – och att uppkomsten av fibrillnystan är ett senare fenomen [38]. Dessa representerar sannolikt döda nervceller och har varit lättare att korrelera med kliniken. Fibrillnystan utgörs till största delen av proteinet tau i hyperfosforilerad form. Detta protein är normalt en beståndsdel i neuronets stödstruktur. Att bildning av fibrillnystan är ett resultat av en felaktig APP-metabolism stöds av nya resultat som tyder på att β -amyloid i fibrillform orsakar hyperfosforivering av tau-proteinet [39]. Tau aggregerar därmed i fibriller och förlorar sin mikrotubulastabiliserande förmåga.

Biokemisk diagnostik

Den kliniska diagnosen är ganska svår, speciellt i en tidig fas av sjukdomen. Moderna centra med hög specialisering kan uppnå en träffsäkerhet på ca 85 procent jämfört med den neuropatologiska diagnosen. Sjukdomsbilden i tidigt skede är relativt mångfacetterad och några säkra diagnostiska markörer har hittills ej kunnat påvisas. Plack och fibrillnystan i förhöjt antal är sjukdomens neuropatologiska definition, och vanligen kan kunskap om dessa markörer erhållas endast efter döden, om man bortser från det fåtal fall där hjärnbiopsier utförs.

I fokus för vårt intresse när det gäller att finna diagnostiska markörer står de ämnen som är involverade i patogenesen: APP, β -amyloid och tau. Vi undersöker hur de kan användas i olika kliniska sammanhang som diagnostiska instrument, framför allt i tidigt stadium av sjukdomen.

β -amyloid och tau i CSF

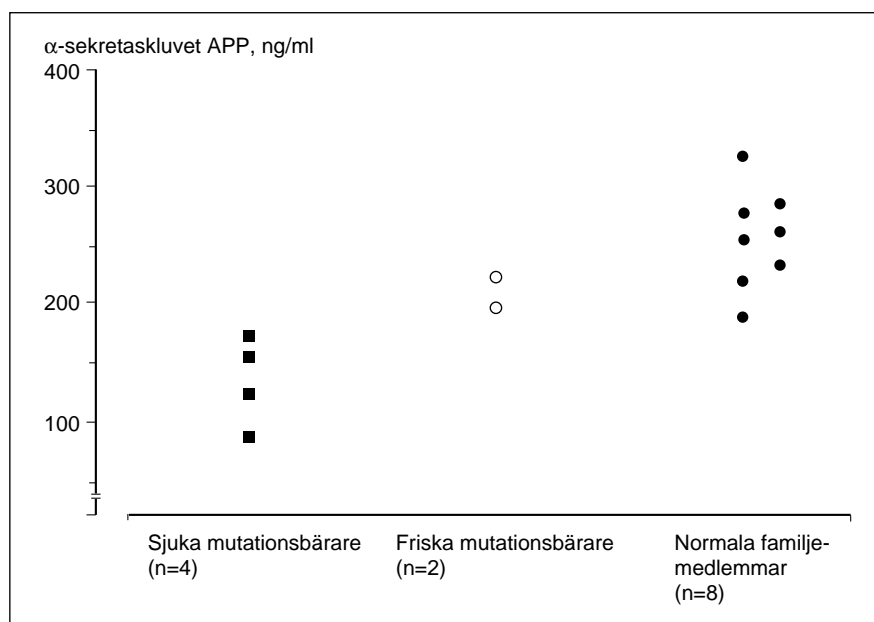
Vi har undersökt β -amyloidnivåerna i ryggmärgsvätska (CSF) hos familjen med den svenska APP-mutationen. Förvånande nog var β -amyloid ej förhöjd i CSF hos individer med mutationen, dvs β -amyloid i CSF är ej någon bra diagnostisk markör [40]. En stark korrelation föreligger dock mellan tilltagande demens och sjunkande β -amyloidnivå. Andra forskargrupper har gjort liknande fynd [41]. Förklaringen kan vara att β -amyloiden i CSF binder till plack i hjärnan och på så sätt rensas från CSF då antalet plack i hjärnan ökar tidigt i sjukdomsutvecklingen.

Även tau-proteinet utsöndras i CSF. Vi har mätt tau med ELISA (Innogene-

tics, Belgien) i CSF från familjära och sporadiska Alzheimerpatienter samt patienter med andra neurologiska sjukdomar som multipel skleros, slaganfall, facialispares, Parkinsons sjukdom och neurofibromatos. Våra och andras mätningar visade en signifikant höjning av tau i CSF hos Alzheimerpatienter jämfört med friska kontrollpersoner (Figur 3) [42, 43]. Vid ett gränsvärde på 180 ng tau/g totalprotein erhöles en sensitivitet på 95 procent med specificiteten 93 procent mot kontrollgrupp, respektive 87 procent mot övriga neurologiska sjukdomar. Tau i CSF i den svenska mutationsfamiljen var förhöjt hos mutationsbärare jämfört med icke-bärare. Även ännu ej sjuka bärare hade höga värden, vilket indikerar att förhöjt β -amyloid kan vara neurotoxiskt och ge upphov till en onormal utsöndring av tau-proteinet till CSF innan kliniska symtom uppstår. Dock fanns en överlappning mellan Alzheimerfallen och gruppen av övriga neurologiska sjukdomar. Orsaken till att halten av tau ökar i CSF är inte klar, men en mekanism kan vara att tau läcker ut från döende neuron. Tau i CSF är ett lovande diagnostiskt test och vi utvärderar för närvarande den kliniska tillämpningen av testet i större patientmaterial.

β -amyloid i plasma

β -amyloid förekommer i lösform normalt även i blod [26] och ej som tidigare antogs endast vid patologiska tillstånd i hjärnan. β -amyloid förekommer i låga nivåer och är möjligtvis bundet till ett bärarprotein på grund av sin hydrofoba karaktär. Det är inte stabilt i blodprov i rumstemperatur utan börjar brytas ner redan efter någon timme. Vi har i samarbete med Steven Younkens forskargrupp i USA, med en mycket känslig ELISA [34], mätt β -amyloidnivåerna i blodplasma från medlemmar i familjen med den svenska mutationen. Denna metod kan specifikt skilja mellan β -amyloid 1–40 och 1–42(43) och mäter koncentrationer ner till låga pikomolarnivåer. Både β -amyloid 1–40 och 1–42(43) var två–tre gånger förhöjt hos samtliga mutationsbärare. Grupperna av bärare och icke-bärare separerades fullständigt för 1–40, medan en svag överlappning förekom mellan grupperna för 1–42(43). Andelen 1–42(43) av den totala β -amyloidmängden var den samma (ca 10 procent) i båda grupperna, vilket överensstämmer med försök gjorda i cellkultur med denna mutation. Mutationsbärare med många år kvar till sjukdomsdebuten hade lika höga β -amyloidnivåer som redan sjuka bärare. Det indikerar att en felaktig APP-metabolism spelar en viktig roll redan tidigt i sjukdomsprocessen, åtminstone i denna familj.



Figur 4. α -sekretaskluvet APP i CSF hos den svenska familjen med APP-mutation. De sjuka individerna hade låga nivåer och mutationsbärarna intermediära värden jämfört med kontrollpersonerna.

En viktig fortsättning av studien är att undersöka andra familjer med ärftlig Alzheimers sjukdom och sporadiska Alzheimerfall för att se om förhöjda β -amyloidhalter i blodplasma är ett generellt fenomen vid Alzheimers sjukdom. Om så skulle vara fallet, kan β -amyloid bli ett utomordentligt hjälpmedel i den diagnostiska proceduren. Biokemiska markörer som β -amyloid eller tau kan kanske bli viktiga komplement till demensutredningen, vars riktlinjer skisserats av den svenska konsensusgruppen [44].

α -sekretaskluvet APP

Mätning av totalt APP i CSF har tidigare med begränsad framgång använts som diagnostisk markör vid Alzheimersdemens [45]. Nyligen har vi undersökt familjen med den svenska APP-mutationen med en ny mätmetod som selektivt mäter lösligt alfasekretaskluvet APP (α APP) i CSF. Sjuka mutationsbärare hade låga nivåer av α APP utan överlappning gentemot de normala familjemedlemmarna (Figur 4). Två presymtomatiska bärare hade intermediära värden. Det fanns en stark korrelation mellan minskad α APP-nivå och ålder bland mutationsbärarna. Minskade CSF-nivåer av α APP hos mutationsbärare innebär troligen att alternativ metabolisering av APP spelar en central roll vid denna form av sjukdomen [46]. Denna nya metod att mäta α APP är lovande och ska nu tillämpas på ett större patientmaterial.

Kommentar

Det viktigaste med ovan beskrivna upptäckter är att de ger ny kunskap om hur Alzheimersdemens uppkommer. Förståelse av de genetiska defekterna vid sjukdomen gör att modellsystem kan

skapas i cellkulturer och i transgena djur. I dessa modellsystem kan ytterligare kunskap erhållas om de patogena processerna.

Vidare finns möjligheten att undersöka vilka substanser som påverkar de metabola system som är inblandade. Små molekyler som minskar β -amyloidens produktion eller aggregering skulle kunna bli möjliga framtida läkemedel som påverkar tidiga stadier av sjukdomsutvecklingen.

Litteratur

- Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 1131-5.
- Basun H, Lannfelt L. Alzheimers sjukdom. Stora steg framåt i kunskap om orsak trots brist på behandling och markörer. *Läkartidningen* 1995; 92: 419-20.
- Sjögren T, Sjögren H, Lindgren ÅGH. Morbus Alzheimer and Morbus Pick. A genetic, clinical and patho-anatomical study. *Acta Psychiatr Scand* 1952; suppl 82.
- Mullan M, Crawford F, Axelman K, Houlden H, Lilius L, Winblad B et al. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of β -amyloid. *Nat Genet* 1992; 1: 345-7.
- Sherrington R, Rogaeve EI, Liang Y, Rogaeve EA, Levesque G, Ikeda M et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375: 754-60.
- Van Broeckhoven C. Presenilins and Alzheimer disease. *Nat Genet* 1995; 11: 230-2.
- Clark RF, Hutton M, Fuldner RA, Froelich S, Karran E, Talbot C et al. The structure of the Presenilin I (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nat Genet* 1995; 11: 219-22.
- Lannfelt L, Basun H, Winblad B. Alzheimers sjukdom. Starkt samband mellan apo-

- lipoprotein E och Alzheimers sjukdom. Läkartidningen 1994; 91: 1500-2.
20. Lannfelt L, Lilius L, Nastase M, Viitanen M, Fratiglioni L, Eggertsen G et al. Lack of association between apolipoprotein E allele $\epsilon 4$ and sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1994; 169: 175-8.
 21. Näslund J, Thyberg J, Tjernberg LO, Wernstedt C, Karlström AR, Bogdanovic N et al. A β and apolipoprotein E complexes from Alzheimer disease brain: purification and structural characterization. *Neuron* 1995; 15: 219-28.
 27. Nordstedt C, Caporaso GL, Thyberg J, Gandy SE, Greengard P. Identification of the Alzheimer $\beta/A4$ amyloid precursor protein in clathrin-coated vesicles purified from PC 12 cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 608-12.
 32. Citron M, Vigo-Pelfrey C, Teplow DB, Miller C, Schenk D, Johnston J et al. Excessive production of amyloid β -protein by peripheral cells of symptomatic and presymptomatic patients carrying the Swedish familial Alzheimer's disease mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11993-7.
 33. Johnston JA, Cowburn RF, Norgren S, Wiehager B, Venizelos N, Winblad B et al. Increased β -amyloid release and levels of amyloid precursor protein (APP) in fibroblast cell lines from family members with the Swedish Alzheimer's disease APP670/671 mutation. *FEBS Lett* 1994; 354: 274-8.
 36. Näslund J, Jensen M, Tjernberg LO, Thyberg J, Terenius L, Nordstedt C. The metabolic pathway generating p3, an A β fragment, is probably non-amyloidogenic. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 204: 780-7.
 37. Cummings BJ, Cotman CW. Image analysis of β -amyloid load in Alzheimer's disease and relation to dementia. *Lancet* 1995; 346: 1524-7.
 40. Lannfelt L, Basun H, Vigo-Pelfrey C, Wahlund LO, Winblad B, Lieberburg I et al. Amyloid β -peptide in cerebrospinal fluid in individuals with the Swedish Alzheimer amyloid precursor protein mutation. *Neurosci Lett* 1995; 199: 203-6.
 43. Jensen M, Basun H, Lannfelt L. Increased cerebrospinal fluid tau in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1995; 186: 189-91.
 44. Wallin A. Konsensus om demenssjukdomar (I): Klassifikation och utredning. *Läkartidningen* 1990; 87: 3856-65.
 46. Lannfelt L, Basun B, Wahlund LO, Rowe BM, Wagner S. Decreased cerebrospinal fluid α -secretase cleaved amyloid precursor protein as a diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Nat Med* 1995; 1: 829-32.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från docent Lars Lannfelt, Karolinska institutet, Institutionen för klinisk neurovetenskap och allmänmedicin, Novum, Huddinge sjukhus, 141 86 Huddinge.

E-post: lars.lannfelt@kfcm13.hs.sll.se

TELEFONKONTROLL EFTER DAGKIRURGI

Verksamt led i kvalitetsarbetet

Telefonintervju efter ortopedisk dagkirurgi har prövats på Helsingborgs lasarett. En sjuksköterska ringde samtliga patienter och fick bl a svar på frågor om smärta, sjukintyg och om informationen varit tillräcklig.

Verksamheten är ett lönsamt kvalitetsarbete och ett uppskattat stöd.

Satsningen på dagkirurgi har ökat inom många specialiteter under det senaste decenniet. Inom ortopedin görs numera minst hälften av operationerna i öppen vård. Från början var det mest karpaltunnelsyndrom, hammartåoperationer och liknande, men numera är det nästan all meniskkirurgi samt majoriteten av rekonstruktiv fotkirurgi och handkirurgi. Också axelkirurgi och diskbråckskirurgi har i viss utsträckning gjorts polikliniskt.

Kvalitetsbevakningen vid en överföring av operativa ingrepp från sluten till öppen vård blir osäkrare. Postoperativ telefonintervju har prövats bl a på Huddinge och Nacka sjukhus men utfallet har ej publicerats [1]. Vid Helsingborgs lasarett startade vi 1993 och redovisar här en del erfarenheter.

METOD

En sjuksköterska (SH) vid ortopediska kliniken åtog sig att ringa upp patienten under de första dagarna efter operationen och fråga om smärtstillning, aktuell smärta, genomblödning av förbandet, sjukintyg, allmänt bemötande i samband med operationen samt huruvida informationen hade varit till-

Författare

BJÖRN M PERSSON
docent, chefsöverläkare

SIV HANSEN
leg sjuksköterska; båda ortopediska kliniken, Lasarettet i Helsingborg.

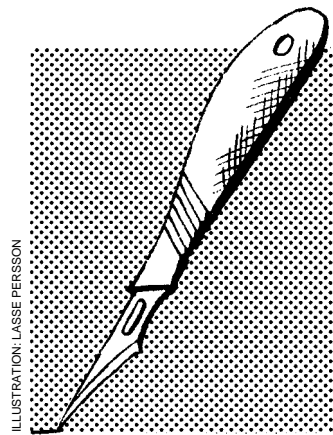


ILLUSTRATION: LARSE PERSSON

»Satsningen på dagkirurgi har ökat inom många specialiteter under det senaste decenniet.»

räcklig. Till stöd för samtalet hade hon dels patientens journal med operationsberättelse, dels ett strukturerat telefonintervjublad. Intervjuerna tog i medeltal 10 minuter (spridning 5–25 minuter). Hälften av intervjuerna gjordes inom tre dagar och samtliga inom sju dagar. Totalt ingick 596 patienter uppringda under tiden september 1993–maj 1994; 70 procent svarade. Övriga svarade ej, saknade telefon eller dylikt.

RESULTAT

Patientmaterialet grupperades i fyra diagnosgrupper: knäledsartroskopier, fotoperationer, handoperationer samt övrigt. I gruppen »övrigt» fanns axeloperationer, extraktion av höftspikar, etc.

Nästan ingen patient var missnöjd med smärtstillningen vid operationen. En fjärdedel svarade att de ej haft behov av smärtstillning, vilket innebär att de haft narkos eller perfekt fungerande ledningsanestesi medan resten var nöjda ändå med given anestesi, ofta lokalbedövning som t ex alltid ges vid hallux valgus-operationer.

Aktuell smärta var obetydlig. Endast några procent hade det fortfarande besvärligt men ingen i gruppen handkirurgi.

Genomblödning av förbandet hade noterats bland hälften av artroskopipatienterna och en fjärdedel av fotoperationsfallen men endast efter några få