

Långtidseffekter av för tidig födsel

För tidigt födda bildar inte familj i samma utsträckning som individer som fötts efter fullgången graviditet, och de avslutar heller inte sina studier i samma utsträckning. Dessa oväntade och kontroversiella rön presenteras av en norsk forskargrupp i tidskriften *New England Journal of Medicine*.

Författarna har utgått från nationella register och inkluderat data från drygt 900 000 norrmän födda under perioden 1967–1983. Av dessa föddes runt 44 000 prematurt, vilket definierats som före graviditetsvecka 37, medan övriga föddes efter eller under vecka 37. Endast barn där man inte noterat någon utvecklingsstörning vid födseln har inkluderats. Forskarna har sedan samlat in medicinska och sociala data från 2003, då individerna alltså var mellan 20 och 36 år gamla. Uppgifter har inkluderats om bl a äktenskap, barn, arbete och lön men också om exempelvis mental retardering och CP-skada. Bland de mycket tidigt födda var dödligheten hög; som exempel kan nämnas att bland de barn som föddes före eller under vecka 27 nådde knappt 20 procent vuxen ålder.

Det visade sig att förekomst av CP-skada var betydligt högre bland prematurt födda. Prevalensen var 0,1 procent för dem som fötts efter/under vecka 37. Det ska jämföras med gruppen födda mellan vecka 23 och 27, där förekomsten var 9,1 procent. Även för mental retardering noterades stora skillnader, med en prevalens på 0,4 procent bland dem som fötts efter/under vecka 37 tid jämfört med 4,4 procent för individer födda mellan graviditetsveckorna 23 och 27.

Därtill noterades skillnader även vad gäller sociala aspekter. Resultaten visar att bland de individer som fötts under vecka 23–27 var sannolikheten att de avslutat gymnasiet 10 procent mindre än för dem som fötts efter fullgången graviditet. Sannolikheten att individen blivit förälder var 20 procent mindre bland mycket tidigt födda (vecka 23–27), medan sannolikheten att individen var höginkomsttagare också var 20 procent mindre bland mycket tidigt födda än bland dem som fötts efter fullgångna graviditeter.

I fråga om eventuell anställning/arbetslöshet och kriminell belastning noterades dock inte någon statistiskt sä-

kerställd skillnad mellan de prematurt födda och dem som fötts efter fullgången graviditet. Författarna konstaterar att prematur födsel kan leda till såväl medicinska som sociala konsekvenser.

Medicinska landvinningar har bidragit till att allt fler barn överlever prematur förlösning. Vilka långtgående konsekvenser detta kan få i termer av sociala aspekter är ett fält som man först nu börjar kunna forska på, givet att de individer som fötts för tidigt måste nå vuxen ålder för att man ska kunna göra studier, skriver författarna, som hoppas få se fler undersökningar inom området i framtiden. Flera studier har nyligen publicerats inom fältet; bl a har det visats att för tidigt födda löper ökad risk att drabbas av autism. De noterade sambanden till trots betonar författarna till den aktuella studien att de flesta prematurt födda växer upp till ett normalt liv, socialt såväl som medicinskt.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

anders.hansen@sciencecap.se

N Engl J Med. 2008;359:262-73.

Mekanismerna bakom smärta av narkosmedel

Vissa läkemedel som används för generell anestesi har paradoxala biverkningar. Propofol och etomidat orsakar smärta vid injektion. Halogenerade inhalationsgaser kan irritera luftvägarna, vilket, hos känsliga patienter, ibland utmynnar i ett astmatiskt tillstånd. Dessa effekter är väl kända bland anestesiologer. Syftet med en färsk molekylärbiologisk studie i *PNAS* [1] var att klarlägga de bakomliggande mekanismerna.

Inhalationsgaser dämpar förstås aktiviteten i CNS men tycks påverka även jonkanaler av typen transient receptor potential (TRP), som finns i perifera neuron. Ungefär hälften av de nociceptiva perifera neuronerna har en sådan receptor kallad TRPV1, och 25 procent av dessa uttrycker också subgruppen TRPA1, som är känslig för många luftburna irriterande ämnen. Båda receptorer är inblandade i uppkomsten av neurogen inflammation och smärtekänslighet. Knockoutmöss där TRPV1-genen tagits bort saknar t ex termisk hyperalgesi, och TRPA1 förmedlar bradykinin-inducerade smärtupplevelser.

De aktuella försöken utfördes först på transfekterade celler av typ HEK293F.



Inhalationsgaser ger paradoxala biverkningar: de kan irritera luftvägarna och ge ett astmatiskt tillstånd hos känsliga patienter.

Foto: SPL/IBL

Resultaten visade att inhalationsgaserna isofluran och desfluran stimulerar TRPA1-receptorn i kliniskt relevanta koncentrationer och på ett dosberoende sätt. Gaserna sevofluran och halotan, som har mindre stickande lukt, saknade denna effekt. Även propofol och etomidat stimulerade TRPA1-receptorn men saknade effekt på TRPV1.

Vidare försök på odlade ganglioceller från mus stärkte slutsatsen att TRPA1 är ansvarigt för den smärta som uppkommer av propofol och etomidat samt den irriterande effekten av isofluran och desfluran. Någon budbärare tycks inte vara inblandad. Däremot stimulerar propofol och gaserna olika platser på TRPA1-receptorn. Slutsatserna om pro-

pofol, som är ett vanligt induktionsmedel för anestesi, vidimerades på knockoutmöss som saknade antingen TRPV1-genen eller TRPA1-genen.

Till sist prövade man om inhalationsgaser orsakar inflammation. En irritant applicerades på örat på levande möss som var vakna eller hade sövts med olika gaser. Svullnaden blev större när musen fått isofluran. Författarna hävdar att inflammationen i öronen varierade med respektive läkemedels förmåga att aktivera TRPA1-receptorn. Denna effekt är något oväntad, då tidigare studier snarast talat för att isofluran mildrar inflammation.

Författarna använder framgångsrikt flera modeller för att koppla de nervstimulerande effekterna av vanliga anestesimedel till TRPA1-receptorn. Resultaten erbjuder en mekanistisk förklaring till flera anestesimedels tendens att skapa lokal irritation.

Robert Hahn

FoUU-chef, Södertälje

Matta JA, et al. General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:8784-9.

Patientperspektiv på epidemiologisk risk

Medicinsk teknologi används i allt större omfattning för att påvisa risker för sjukdomar som ännu är okända för individen. Kunskapen om hur denna information påverkar den enskilde är dock begränsad. Det är känt att läkare och patienter tolkar begreppet »risk« på olika sätt. Hur läkaren talar om risk och osteoporos blir centralt för hur den enskilde uppfattar sitt tillstånd, och läkaren har ett ansvar för att i sina samtal med patienter söka komma nära personens egen förståelsehorisont.

Susanne Dalsgaard Reventlow har i en färsk dansk sammanläggningsavhandling lagt fokus på patientperspektivet och undersökt kvinnors subjektiva erfarenheter av osteoporos, både som sjukdom och som risk. Avhandlingens syfte var att utforska hur 60–70-åriga kvinnor uppfattar osteoporos och hur de upplever att vara en riskperson. Hon har särskilt fokuserat på risk som ett praktiskt, socialt och kulturellt fenomen. Avhandlingen har en kvalitativ antropologisk forskningsansats och i delarbetena används fokusgruppsdiskussioner, enskilda intervjuer och deltagande observation som metod. Deltagarna i undersökningen var utvalda från en befolkningsundersökning och bestod av kvinnor mellan 60 och 70 år.

Resultaten visade att kvinnornas uppfattning om osteoporos sträckte sig mellan två ytterligheter: Några kvinnor såg det som en väsentligen normal åldrandeprocess medan andra uppfattade det som en allvarligt invalidiserande sjukdomsutveckling. Hur man förstår



Foto: SPL/IBL

Avhandlingen visar vilka personliga konsekvenser och ibland negativa följder som introduktionen av en »risk«, t ex i samband med screening för osteoporos, kan medföra.

begreppet »risk« sammanhänger med hur personen uppfattar termen »sannolikhet« och hur man förstår den medicinska teknologin. De tekniska förfaringssätt som brukades var bentäthetsmätningar. Bilderna från undersökningarna gav kvinnorna, genom kulturella föreställningar och språkliga metaforer, en mycket konkret uppfattning om osteoporos. Kvinnor som hade fått besked att de hade osteoporos kunde uppfatta sig själv som skröpliga och sårbara. Skelettet, som är en viktig bärande struktur och som håller kroppen upprest, var under destruktion. Man kunde inte längre lita på sin kropp.

Om bentäthetsmätningen visade på osteoporos påverkade det kvinnornas beteende och hur de tolkade olika kroppsupplevelser. De kvinnor som uppfattade osteoporosbeskedet som nå-

got omedelbart riskfyllt begränsade sin fysiska aktivitet, och kroppsidentiteten förändrades. Studierna visar att det finns en påtaglig skillnad mellan en enskild patients erfarenhet av risk och det epidemiologiska begreppet risk. Den enskildes upplevelse av risk knyter an till kulturella föreställningar om kroppen och en mycket konkret fara för konsekvenser av det »sköra« skelettet.

Avhandlingens värde ligger i att patientens perspektiv på ett risktillstånd har satts i fokus. Studierna visar vilka personliga konsekvenser och ibland negativa följder som introduktionen av en risk kan föra med sig. I medicinsk praktik görs i dag många screeningundersökningar och utredningar som studerar risk för sjukdom och inte sjukdom i sig (t ex blodtrycks- och blodfettsmätningar, genanalyser som ska förutse risker för diabetes, demens m m).

Denna avhandling speglar vad denna »riskepidemi« för med sig för den enskilde beträffande osteoporos. Studier med liknande upplägg behöver göras när det gäller andra risktillstånd.

Bengt Mattsson

professor, enheten för allmänmedicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Avhandling: Dalsgaard Reventlow S. Risikopfattelse og osteoporose hos kvinder i alderen 60–70 år. En kvalitativ undersøgelse af risikoplevelse, kulturelle forestillinger, kropslige opfattelser og kropspraksis. København: Forskningsenheden for almen praksis og afdeling for almen medicin, Københavns universitet; 2008.

Karotiskirurgi inte kostnadseffektiv för kvinnor och äldre män

Kostnader och hälsoeffekter av karotiskirurgi för patienter utan symtom är dåligt utvärderade både i Sverige och internationellt. Mot bakgrund av detta har kostnadseffektiviteten av karotiskirurgi för symtomfria patienter undersökts i en studie från Sverige, som publicerats i British Journal of Surgery.

Studien bygger på kliniska data från den randomiserade ACST-studien i vilken tio svenska centra deltog. I en modellstudie kombinerades kliniska data från ACST med kompletterande data från publicerade källor för att beräkna kostnader och hälsoeffekter av kirurgisk behandling inklusive »best medical management« samt ett alternativ med enbart »best medical management«. Re-

sultaten visade att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) var under 500 000 kronor för män under 74 år. För män över 73 år och för kvinnor var kostnaden per QALY över 500 000 kronor.

Även om det är svårt att säga exakt för vilka grupper som karotiskirurgi är kostnadseffektiv konkluderar författarna att mot bakgrund av befintlig information leder kirurgi till en förbättring av hälsan, som kan anses acceptabel jämfört med de resurser som åtgår för män runt 70 år eller yngre, medan kirurgi inte kan rekommenderas för äldre män och kvinnor i nuläget.

Då studien bygger på robusta kliniska

data torde slutsatserna stå sig relativt väl, men det blir ändå intressant att ta del av den tioårsuppföljning av ACST-studien som kommer att presenteras i höst. Vidare vore det önskvärt att i större utsträckning försöka utreda för vilka patienter kirurgi är kostnadseffektiv, då den nuvarande studien endast gjorde en uppdelning på ålder och kön.

Martin Henriksson

fil dr, hälsoekonom, Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi, Linköpings universitet

Henriksson M, et al. Cost-effectiveness of endarterectomy in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. Br J Surg. 2008;95(6):714-20.

Betablockad hellre än steroider vid hemangiom hos barn

Hemangiom hos barn har i de flesta fall ett okomplicerat förlopp som inte kräver behandling. Om hemangiomet på grund av storleken eller lokaliseringen påverkar vitala funktioner, som synen, är kortikosteroider peroralt förstahandsmedel.

Författarna till den aktuella artikeln beskriver hur man hos två barn, som på grund av hjärtsjukdom behandlats med propranolol, kunde se att de hemangiom som dessa barn hade blev avsevärt mindre. Mot bakgrund av denna iakttagelse behandlades nio barn födda 2006 och 2007 med behandlingskrävande hemangiom med propranolol 2 mg/kg/dygn.

Hos alla barn observerades efter 24 timmar en förändring i hemangiomet färg och konsistens. Ytterligare regress kom senare i förloppet.

Författarna förklarar effekten av betablockadbehandling med vasokonstriktion

och minskat uttryck av generna VEGF (vascular endothelial growth factor) och bFGF (basic fibroblast growth factor) genom nedreglering av RAF-mitogenaktiverat proteinkinase samt apoptos av kapillära endotelceller.

Författarna har ansökt om patent för att använda betablockad vid behandlingskrävande hemangiom hos barn.

A Taieb har refererat studien på ett pediatrikt dermatologmöte i Aten våren 2008, och jag uppfattar att betablockad kan ersätta kortikosteroider, vilket ju är en fördel på grund av steroidernas biverkningar.

Ann Broberg

överläkare, hudkliniken,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset,
Göteborg

Léauté-Labrèze C, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358(24): 2649-51.



Foto: Mike Devlin/SPL/IBL

Behandlingskrävande hemangiom hos barn kan behandlas med betablockad, enligt en aktuell studie.

Munhälsa kan vara indikator på hjärt-kärlsjukdom

Munhälsans betydelse för allmänhälsan har på senare tid fått ökad uppmärksamhet. Vissa studier har funnit en association mellan munhälsa och hjärt-kärlsjukdom, medan andra studier inte kunnat påvisa ett samband. Bevis om ett orsakssamband saknas fortfarande.

I denna avhandlings delarbeten har vi studerat förekomsten av lokal inflammation vid tandlossning och undersökt relationen mellan munhälsa och hjärt-kärlsjukdom. Gingivalexsudat från sjuka tandköttsfickor uppvisade signifikant förhöjda nivåer av interleukin-1 (IL-1) och ökad benresorptionsaktivitet jämfört med friska fickor.

Behandling reducerade både nivåerna av IL-1 och benresorptionsaktiviteten. I en tvärsnittsstudie omfattande 4 254 individer fanns ett dosberoende samband mellan tandlossningens svårighetsgrad och den självrapporterade förekomsten av hjärtinfarkt och högt blodtryck justerat för ålder, kön och rökning. Förekomsten av hjärtinfarkt ökade också med sjunkande antal tänder.

Vidare var antalet tänder associerat med förekomst av metabola syndromet och antalet leukocyter i en studie omfat-



Foto: Oscar Burnel/SPL/IBL

Antalet tänder var i denna avhandling den bästa markören för förekomst av kardiovaskulär sjukdom.

tande 1 016 individer, 70 år gamla från Uppsala.

I en prospektiv studie med 7 674 individer och en median uppföljningstid på 12 år var antalet tänder på ett dosberoende sätt relaterat till total mortalitet och mortalitet i kardiovaskulär sjukdom. Efter justering för ålder, kön och rökning hade individer med <10 tänder sju gånger högre risk för död i hjärtinfarkt än individer med >25 tänder.

I en fall-kontrollstudie, slutligen, uppvisade individer med hjärtinfarkt sämre munhälsa än till synes hjärtfriska kon-

troller, justerat för de vanligaste kardiovaskulära riskfaktorerna. Hjärtinfarktgruppen hade också högre antikropps-nivåer mot bakterien *Porphyromonas gingivalis*, som är viktig för uppkomsten av tandlossning. In vitro-studier har visat att denna bakterie också kan påverka utvecklingen av ateroskleros. Den kan vara en möjlig biologisk länk mellan munhälsa och kardiovaskulär sjukdom.

I denna avhandling var munhälsan associerad med förekomst av kardiovaskulär sjukdom, med antal tänder som bästa markör. Munhälsan är en lättillgänglig riskindikator för hjärt-kärlsjukdom som kan bli användbar i det preventiva arbete. För att munhälsa ska kunna betraktas som en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom kvarstår att med randomiserade, kontrollerade behandlingsstudier visa att en förbättrad munhälsa minskar risken för hjärt-kärlsjukdom.

Anders Holmlund
över tandläkare,
specialisttandvården,
Gävle sjukhus

Avhandling: Holmlund A. Oral health and cardiovascular disease. Uppsala: medicinska fakulteten, Uppsala universitet; 2008.