

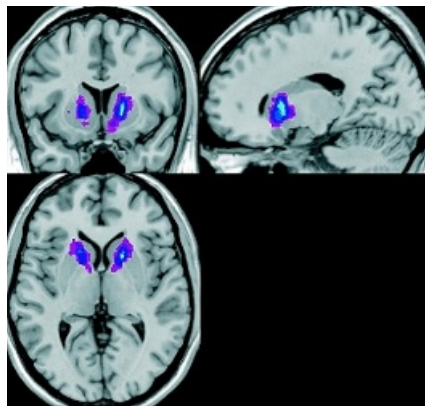
Neurokirurgisk behandling av tvångssyndrom – både bra och dålig

Neurokirurgisk behandling av tvångssyndrom har bedrivits i Sverige sedan 1950-talet och har understundom varit ett omtvistat ingrepp för patienter som inte kunnat hjälpas med annan behandling. Nyligen publicerades en svensk långtidsuppföljning av den vanligaste neurokirurgiska metoden för tvångssyndrom, kapsulotomi. Vid kapsulotomi skärs nervfibrer i capsula interna av, antingen med konventionell stereotaktisk kirurgi eller genom gammastrålning med sk strålkniv.

I denna studie följde man 25 patienter upp till 17 år efter operationen genom klinisk intervju med patient och anhörig, skattningsinstrument, neuropsykologisk undersökning och magnetkameraundersökning. Operationsindikationen var terapiresistent tvångssyndrom. Samtliga 23 som var i livet deltog i undersökningen. Huvudutfallsmåttet var symtomskattningsskalan Y-BOCS.

En signifikant minskning sågs från genomsnittligen 34 poäng före operationen till 18 poäng vid långtidsuppföljningen. Respons (definierat som ≥ 35 procents minskning i Y-BOCS) sågs hos 12 av 25 patienter. Förbättring sågs också på ångest- och depressionsmåten.

Tio patienter hade biverkningar i form av apati, dyssexektivitet eller sexuell av-



Långtidsresultat visar att kapsulotomi kan vara effektivt för att lindra symtomen vid terapiresistent tvångssyndrom, men biverkningarna är betydande. Bilden visar överlappande kapsulotomilesioner. Blått = störst överlappning, lila = minst överlappning.

hämning. Sex av dessa tio hade genomgått multipla kirurgiska ingrepp eller fått höga stråldoser vid ingreppet med strålkniv. En genomsnittlig viktuppgång på 6 kilo sågs ett år efter operation. Biverkningarna som rapporteras här är både mer frekventa och allvarligare än i majoriteten av tidigare studier.

MR-analysen av elva patienter antyder att mindre lesioner kan minska ris-

ken för biverkningar. Studiens främsta svaghet är att den är okontrollerad. Slutsatsen är att kapsulotomi är ett relativt effektivt ingrepp för att lindra tvångssymtom hos patienter med svårt och terapiresistent tvångssyndrom men att biverkningsrisken samtidigt är betydande.

Resultaten talar för att kapsulotomi bör användas mycket restriktivt och att riskerna noggrant måste vägas mot den möjliga nyttan. Kanske kan framtida forskning leda till säkrare former av kirurgi genom att målområdet kan optimeras. För närvarande finns ett stort intresse kring psykiatriska användningsområden av djup hjärnstimulering (deep brain stimulation, DBS). Sannolikt är denna reversibla metod säkrare än kapsulotomi, men det återstår också att visa.

För att inte historien ska upprepa sig kan förhoppningsvis en robust evidensprövning av DBS vid t ex tvångssyndrom föregå mer utbredd användning.

Christian Rück

överläkare, Psykiatri Sydväst; Centrum för psykiatriforskning Stockholm

Rück C, et al. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up of 25 patients. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(8):914-21.

Ansträngningsutlöst barnastma kan förutspå fortsatt astma

Symtom på astma, särskilt i samband med förkylningar, är vanligt under småbarnsåren. Prognos och riskfaktorer för fortsatt sjukdom är intressant för både behandlare och föräldrar. Tidigare studier har identifierat nedsatt lungfunktion, ärftlighet för astma och sensibilisering som riskfaktorer. Syftet med den aktuella studien var att följa en grupp barn med rapporterade symtom på astma i Manchester, England, för att påvisa karakteristika för persisterande sjukdom.

Frågeformulär om förekomst av astma inklusive antal attacker, utlösande agens och andra sjukdomar, såsom eksem och

»Studiens fynd, att enkla anamnesticke uppgifter har stort prediktivt värde, är dock av stor vikt.«

hösnuva, skickades ut till föräldrar med barn under 16 år vid fem tillfällen 1993–2004. Av de 628 barn som deltog i studien rapporterade 201 (32 procent) pipande, väsande andning vid det första tillfället (baslinjen); av dessa hade 27 procent symtom vid ett senare tillfälle (persisterande astma).

Endast ansträngningsutlösta besvär (oddskvot, OR, 3,94; 95 procents konfidensintervall, CI, 1,72–9,00) och annan allergisk sjukdom såsom eksem eller hösnuva (OR 4,44; 95 procents CI 1,94–10,13) vid baslinjen predicerade för persisterande astma. Om båda faktorerna var närvarande vid baslinjen hade 53,2 procent av barnen kvarstående besvär, och om endast en faktor fanns närvarande hade 17,2 procent besvär. Antal attacker framkom inte som en risk.

Författarna konkluderar att två enkla

anamnestiska förhållanden kan förutspå kvarvarande sjukdom. En svaghet med studien är det begränsade antalet individer, vilket innebär små möjligheter att identifiera ytterligare riskfaktorer.

Under 1990-talet påbörjades flera prospektiva födelsekohortstudier där man nu specifikt kan studera hur tidiga prediktorer, pubertetsutveckling och genetiska faktorer inverkar på persisterande astma. Studiens fynd, att enkla anamnesticke uppgifter har stort prediktivt värde, är dock av stor vikt.

Catarina Almqvist Malmros

barnläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus Stockholm

Frank PI, et al. Long term prognosis in preschool children with wheeze: longitudinal postal questionnaire study 1993-2004. BMJ. 2008;336(7658):1423-6.

Barn utsatta för övergrepp löper ökad astmarisk

Barn som utsatts för fysisk misshandel eller sexuella övergrepp löper ökad risk att drabbas av astma. Det visar en studie presenterad i *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Författarna har utgått från ca 1 200 barn från Puerto Rico som svarat på frågor kring om de utsatts för eller blivit vittne till våld, alternativt utsatts för sexuella övergrepp perioden 2001–2003. En uppföljning gjordes två år efter den initiala utfrågningen då man undersökte om barnen diagnostiserats med astma. 14 procent uppgav vid den initiala undersökningen att de blivit vittne till våld, 7 procent att de utsatts för våld och 6 procent uppgav att de utsatts för sexuella övergrepp.

Det visade sig att barn som uppgett att de utsatts för våld eller övergrepp löpte ökad astmarisk. Bland barn som utsatts för våld eller övergrepp diagnostiserades 20 procent med astma i samband med uppföljningen, vilket ska jämföras med

11,5 procent bland barn som inte utsatts för våld eller övergrepp.

Riskökningen är rejäl: Barn utsatta för misshandel och övergrepp löpte fördubblad risk att diagnostiseras med astma och medicinerades med astmapreparat. Som jämförelse är sexuella övergrepp en större riskfaktor för astma än hereditet för astma på faderns sida, visar studien. Orsaken till kopplingen är inte känd. Författarna spekulerar över om hormonnella rubbningar i hypotalamus–hypofysaxeln till följd av misshandel och övergrepp skulle kunna vara bidragande. Forskarna anser sammantaget att man bör vara särskilt noga med att undersöka barn som utsatts för våld och övergrepp för astma.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

anders.hansen@sciencecap.se

Am J Resp Crit Care Med. 2008;178: 453-9.

Exokrina pankreasceller blev betaceller

Amerikanska forskare har lyckats omvandla celler från exokrina pankreas till insulinproducerande betaceller. Exokrina pankreas är den största delen av körteln, och syftet med studien var att skapa en metod för att omvandla adulta exokrina celler till betaceller på möss utan att först utgå från stamceller (inducerade pluripotenta eller humana embryonala).

Metoden man använde är i sig ingen nyhet: att med hjälp av ett virus föra in transkriptionsfaktorer i cellen för att påverka genuttrycket. Svårigheten är att hitta rätt kombination av transkriptionsfaktorer för att få cellen att utvecklas som man planerat.

Grundprincipen är att sträva efter att göra omvandlingen med få transkriptionsfaktorer. Ofta krävs ett stort antal, vilket gör processen komplicerad då cellen går igenom en mängd olika steg innan den når målet, men författarna har lyckats göra omvandlingen med bara tre transkriptionsfaktorer. Att identifiera dessa har varit en mödosam process.

Utgångspunkten var ca 1 000 transkriptionsfaktorer, som man lyckades minska till 200 som uttrycktes i pankreascellerna. Av dessa 200 lyckades man välja ut ca 30 som uttrycks särskilt i betacellerna. Av de 30 återstod till slut bara tre, som alltså kan omvandla cellen från

exokrin till endokrin. Författarna erkänner dock att de haft tur när de »träffade rätt« och hittade de tre transkriptionsfaktorerna Ngn3, Pdx1 och MafA.

De nyskapade betacellerna går inte att skilja från vanliga betaceller, skriver forskarna, som också visat att de nybildade cellerna kan bilda och utsöndra insulin som ett svar på hyperglykemi. Uttrycket av transkriptionsfaktorerna klingade av två månader efter att de förts in med viruset, men cellerna var då fortsatt »omvandlade« till betaceller. Rönen är intressanta både inom diabetesforskningen och rent principiellt givet de möjligheter som öppnas för att omvandla eller »reparera« skadade organ.

Rönen visar att tekniken fungerar, att funktionella adulta celler kan omvandlas till andra celler utan att man utgår från stamceller, men saknar ännu implikationer för diabetespatienter. Det finns avsevärda problem som måste lösas innan metoden kan användas på människor, och man flaggar också för att det kommer ta lång tid innan det kan ske.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Nature. doi:10.1038/nature07314

Väsande andning kan tolkas olika av olika föräldrar

I engelskspråkig litteratur om astma hos barn är »wheezing« ett centralt begrepp. Uttrycket är ljudhärmande och målande. På svenska brukar vi översätta det med »pipande och väsande andning«, vilket ligger nära originalet.

»Wheeze« är inte obligat för astmadiagnosen men avsaknad av »wheeze« bör göra att man funderar extra på om diagnosen är rätt.

Uttrycket »wheeze« är dock behäftat med åtminstone två problem. Det kan vara svåröversatt till andra språk. Därtill är det inte säkert att föräldern lägger in detsamma i uttrycket som doktorn. Det gäller både det engelska »wheeze« och det svenska »väsande andning«. Detta kan ge problem både vid anamnestagning och när föräldrar besvarar enkätformulär i epidemiologiska undersökningar.

I en studie publicerad i *Archives of Disease in Childhood* har en forskargrupp i Aberdeen undersökt vad föräldrar som i en enkät svarade att deras tvååring hade »wheeze« lade in i begreppet. Inte förvånande stod uttrycket för olika ljud för olika föräldrar. För en del var ljudet liktydigt med »whistling« (visslande, pipande), andra beskrev det som »purring« (som när en katt spinner), medan många med »wheeze« menade »rattling« (rasslande, rosslande).

»Whistle« visade sig vara associerat med hereditet för astma, medan barn som hade »rattle« eller »purr« ofta var utsatta för tobaksrök. Studien undersökte också den prognostiska betydelsen av olika »wheeze«. Det ljud som var kopplat till kvarstående »wheeze« och astmamedicinering vid 5 års ålder var »whistle«.

Slutsatsen blir att vi kan fortsätta att fråga efter väsande andning, men vi måste förklara vilket ljud vi menar, t ex pip i bröstet, annars riskerar vi att komma fel. Som man frågar får man svar.

Göran Wennergren

professor, överläkare,

avdelningen för

pediatrik, Drottning Silvias barn- och

ungdomssjukhus, Göteborg

Turner SW, et al. Early rattles, purrs and whistles as predictors of later wheeze. *Arch Dis Child*. 2008;93: 701-4.

Malariaprofylax för turister

Malaria orsakas av den encelliga parasiten Plasmodium, av vilken fyra arter kan ge malaria hos människa. Mortaliteten i malaria är relaterad till Plasmodium falciparum, och all profylax är ägnad åt att skydda mot falciparummalaria. I endemiska områden får patienter med febersjukdomar ofta behandling mot malaria för säkerhets skull, vilket leder till överförbrukning av malariamedel med åtföljande resistensutveckling. Turister som åker till malariaområden måste skyddas mot sjukdomen dels genom att sticka av den anofelesmyggan förhindras, dels med medicin mot malaria. Som vid varje preventiv åtgärd vägs risken av att ett stort antal personer i onödan utsätts för medikamenter med biverkningar mot att ett mycket litet antal förhindras att insjukna eller dö i malaria.

Freedman inleder sin artikel med en typisk fråga på en vaccinationscentral: En familj på tre personer, ett barn, en gravid och en deprimerad, ska åka till Afrika – vilken malariaprofylax ska ges? Innan facit ges går författaren igenom malarians geografiska utbredning, baserad på uppgifter från WHO och CDC. Förutom att det inom berörda länder finns avsevärda skillnader i malariasmittorisk finns det stora säsongsvariationer. Den relativa risken att drabbas av malaria i Afrika uppges till 210 mot 11 för sydöstra Asien och 54 för södra Asien. Beräkningarna refererar till ett arbete med över 1 000 fall av malaria hos korttidsurister [Clin Infect Dis. 2004;39:1104-12].

Icke-medicinsk profylax berörs kortfattat: täckande klädsel, insektsrepellerande medel och luftkonditionering under natten förespråkas. Men tyngdpunkten i artikeln ligger på genomgång och strukturering av medikamentell profylax. Atovakvon/proguanil, meflokin, primakin och doxycyklin är de medel som står till buds när nästan all falciparummalaria är klorokinresistent. Med en pedagogisk bild belyses malariaparasitens livscykel och var de olika medlen har sin verkan. Med undantag för atovakvon/proguanil och primakin, som har effekt på parasitstadier före och i leverfasen, är malariaprofylax egentligen tidig behandling av den erytrocytära fasen, som är grunden för symtomen, vilka inträffar när antalet parasiterade röda blodkroppar blivit tillräckligt stort.

En tabell ger en översikt över doseringen av olika malariamedel till vuxna och barn, när behandlingen ska inledas,



Vilket malariaskydd ska man ge en 7-åring med gravid mamma och deprimerad pappa på väg till Afrika? Det är inledningen till en aktuell genomgång av malariaprofylax.

Foto: Fotex/IBL

hur länge den ska pågå, uppgifter om biverkningar samt om gravida kan använda medlet med säkerhet eller inte. Listan upptar också primakin för primär profylax, som inte ingår i svenska rekommendationer. Primakin har effekt endast på parasitens leverfas och ger ingen »tidig behandling» av blodfasen. Minsta parasitgenomsläpp, t ex efter glömda doser, skulle alltså kunna ge klinisk malaria.

Slutligen får man facit på profylax till familjen som var på väg till Krügerparken och Victoriafallen: atovakvon/proguanil till 7-åringen och hans deprimerade pappa och meflokin till den gravida kvinnan (i vecka 15). Rekommendation om myggprofylax och en diskussion om att uppskjuta resan till senare i graviditeten ingår också.

I stort sett sammanfaller artikelns rekommendationer med dem som tillämpas i Sverige för korttidsurister, men vi använder inte primakin som primärprofylax. Vår hållning är att vid korttidsurism ganska sällan använda meflokin, utan vi föredrar atovakvon/proguanil. Meflokin ges inte till gravida, i varje fall inte i första trimestern. Om risken för malaria är låg och läkemedelsbiverkningar förväntas kan svenska resenärer förses med medel för egenbehandling, vilket inte tycks tillämpas i USA.

Diskussion om malariaprevention är alltid intressant. Panoramat förändras vad gäller läkemedelsresistens och resenärernas ökande krav på att riskfritt resa till vilka områden som helst trots komplicerande sjukdomar – och under hela livet från vaggan till seniet.

Birgitta Castor

överläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Freedman D. Malaria prevention in short-term travelers. N Engl J Med. 2008;359:603-12.

Feberkramper hos barn sällan livshotande

Feberkramper hos barn upplevs ofta av föräldrarna som ett livshotande tillstånd. De får lugnande information om att så inte är fallet, men hur är det egentligen? För att svara på denna fråga har en forskargrupp från Århus genomfört en omfattande registerstudie på 1 675 643 barn födda 1977–2004, varav 55 215 haft feberkramper. Motivet att åter studera detta vanliga barnmedicinska tillstånd, som drabbar ca 3 procent av alla barn, anges vara att tidigare studier omfattat ett för litet antal barn och att uppföljningstiden, som i denna studie var upp till 28 år, varit för kort för att tillåta säkra slutsatser.

Man fann att 132 av 100 000 barn avlidit inom två år efter en feberkramp jämfört med 67 av 100 000 barn utan feberkramp, en 90 procent högre risk (mortality rate ratio 1,89). Denna riskökning fanns inte kvar efter två år och försvann om endast feberkramper kortare än 15 minuter, som inte upprepades inom 24 timmar, räknades. Riskökningen vid övriga feberkramper förklarades delvis av samtidig neurologisk sjukdom eller senare epilepsi. Slutsatsen blir att långtidsöverlevnaden inte påverkas av feberkramper men att komplexa sådana medför en något ökad risk under de första två åren.

Informationen att enkla feberkramper inte är livshotande är således fortfarande giltig. När det gäller risken vid andra feberutlösta kramper behövs bättre beskrivning av anfall och samtidig sjuklighet än vad den genomförda registerstudien tillåter. Missbildningar, tumörer och andra allvarliga sjukdomar har inkluderats och bidragit till mortaliteten, som i dessa fall inte kan tillskrivas feberkramper.

Paul Uvebrant

professor i neuropediatrik, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Vestergaard M, et al. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. Lancet. 2008;372:457-63.



Information till föräldrar att enkla feberkramper inte är livshotande gäller fortsatt.

Foto: SPL/IBL

Fetma-gen påverkar aptiten hos barn

Forskare från Storbritannien har upptäckt att en tidigare känd gen kopplad till fetma påverkar hunger och mättnadskänsla hos barn. Genen i fråga går under namnet FTO (fat mass and obesity associated) och är belägen på kromosom 16. Den har tidigare visats vara kopplad till övervikt hos vuxna. En studie presenterad 2007 i Science med närmare 40 000 deltagare visade att individer med FTO i sin »ogynnsamma« form på en kromosom i genomsnitt vägde 1,5 kg mer än individer med normalvarianten av genen, medan homozygoter av den ogynnsamma formen i genomsnitt vägde 3 kg mer. Samma studie visade också att homozygoter löpte drygt 60 procent ökad risk att drabbas av fetma (BMI över 30) än individer med normalvarianten på båda kromosomer.

Författarna till den aktuella studien har utgått från drygt 3 300 barn mellan 8 och 11 års ålder. Uppgifter om barnens vikt och längd har inkluderats liksom information om kost och ätbeteende, som inhämtats från barnens föräldrar. Ätbe-

teendet utvärderades utifrån skalan Satiety Responsiveness and Enjoyment of Food. Studien bekräftar de tidigare kända rönen, då barn med den ogynnsamma varianten av genen på en eller båda kromosomer löpte ökad risk för övervikt än barn med normalvarianten. Dessutom noterade man att barn med den ogynnsamma genen på båda kromosomerna hade betydligt lägre poäng på Satiety Responsiveness, vilket innebär att de upplevde nedsatt mättnadskänsla efter att ha ätit och hade svårt att avgöra när de ätit klart. Resultaten står sig även efter att författarna rensat för faktorer som BMI, kön och socioekonomisk bakgrund.

Forskarna konstaterar att FTO tycks reglera aptit, och för den ofördelaktiga formen av genen förefaller denna funktion vara nedsatt. Det innebär att FTOs påverkan på kroppsvikten primärt går via nedsatt mättnadskänsla hos bäraren och inte via faktorer som påverkad ämnesomsättning eller ändrat upptag av fett. Bärare av genen blir alltså inte överviktiga

per automatik utan riskerar övervikt för att de inte känner tydligt att de ätit klart, något som gör dem känsliga i dagens samhälle med stora portioner mat och i princip oändliga möjligheter att äta.

Att den genetiska bakgrunden till fetma är mycket komplex med många inblandade gener råder det knappast något tvivel kring. Flera gener har tidigare utropats som »ultimata« fetmagener, vilket resulterat i överdrivna förhoppningar om nya och mirakulösa behandlingsmetoder, som sedan kommit på skam. Forskarna anser att den aktuella upptäckten är ett steg mot ökad förståelse av de genetiska grunderna till fetma/övervikt men betonar också att det sannolikt lär ta många år innan de genetiska framstegen inom fältet resulterar i färdiga mediciner.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

J Clin Endocrinol Metab. doi:10.1210/jc.2008-0472

Allt fler läkemedelsorsakade dödsfall i USA

Antalet dödsfall till följd av felanvändning av receptbelagda läkemedel (fatal medication error) har ökat kraftigt i USA under de gångna två decennierna. Forskare från University of California i San Diego har i en studie presenterad i Archives of Internal Medicine tittat på samtliga dödsfall i USA till följd av feldosering av läkemedel, såsom överdosering eller intag av substanserna i kombination med alkohol och/eller narkotika, under perioden 1983–2004.

Totalt rör det sig om närmare 225 000 dödsfall. De har delats in i grupper beroende på om individen avled i eller utanför hemmet (sjukhus undantaget) samt om alkohol och/eller andra droger var involverade. För samtliga dödsfall till följd av överdosering, oavsett var de skedde och om alkohol eller andra droger var inblandade, noterades en ökning på 360 procent under perioden 1983–2004. Ökningen var särskilt kraftig för individer mellan 40 och 59 år. Den totala ökningen är markant högre än vad som noterats för dödsfall till följd av läkemedelsbiverkningar, som ökat med drygt 30 procent under samma period. Det är också mer än vad som rapporterats vad gäller dödsfall till följd av alkohol eller

andra droger utan inblandning av läkemedel, där en ökning kring 40 procent noterats under perioden.

Särskilt kraftig var ökningen när det gäller dödsfall till följd av kombinationen läkemedel och alkohol/droger i hemmet. Här noterades en ökning på närmare 3 200 procent, vilket innebär att detta blev mer än 30 gånger så vanligt under den studerade perioden. Dödsfall i hemmet till följd av läkemedel där alkohol/droger inte var inblandade ökade med drygt 500 procent. Däremot var dödligheten i princip oförändrad vad gäller dödlighet utanför hemmet till följd av läkemedel när alkohol/narkotika inte var inblandade.

Bidragande till den dystra utvecklingen kan enligt författarna vara det faktum att allt fler patienter behandlas med receptbelagda preparat i hemmet. Mycket görs för att förbättra säkerhet och rutiner kring läkemedelsanvändning på sjukhus och vårdinrättningar, inte minst när det gäller äldre patienter. Men för yngre och medelålders patienter som tar sina preparat hemma är situationen inte tillfredsställande, konstaterar de och efterfrågar omfattande interventionsprogram. Läkare och farmaceuter måste



Foto: iImage State/IBL

Dödsfall i hemmet till följd av kombinationen läkemedel och alkohol/droger ökade allra mest, med mer än 3 000 procent.

tex vara extremt noga med att informera om riskerna med att blanda läkemedel med alkohol eller narkotika, skriver författarna. Medialt uppmärksammade fall som kan avskräcka råder det som bekant ingen brist på. Såväl Elvis Presley som Marilyn Monroe tros ha avlidit till följd av läkemedelsöverdosering. Det senaste uppmärksammade exemplet är den australiske skådespelaren Heath Ledger som avled i början av året, sannolikt till följd av överdosering av sederande preparat.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Arch Intern Med. 2008;168:1561-6.