

# Bakre subtalammiska området bra mål för stimulering vid essentiell tremor

**AVHANDLING.** Essentiell tremor är en av de vanligaste rörelsestörningarna. Av drabbade patienter är bara ungefär hälften hjälpta av mediciner. I farmakorefraktära fall kan stereotaktisk funktionell neurokirurgi övervägas som behandlingsalternativ. Numera har implantation av elektroder för djup hjärnstimulering (DBS) nästan helt ersatt lesioneringskirurgin. Under längre tid har DBS i ventrolaterala talamus (Vim) varit den etablerade referensmetoden i kirurgisk behandling av essentiell tremor. Det är dock endast ca 80 procent som får tillfredsställande effekt av operationen, och toleransutveckling ses över tid. Under senare år har lovande resultat presenterats när det gäller DBS i bakre subtalammiska området (PSA), som omfattar zona incerta (Zi) och radiatio prelemniscalis (Raprl).

Syftet med avhandlingen var att utvärdera kirurgisk behandling av essentiell tremor och optimalt stimulationsmål. Prognostiska faktorer och kirurgiins påverkan på livskvalitet analyserades också.

**Långtidseffekter** av talamotomi utvärderades i en retrospektiv studie med en uppföljningstid på 20,8±5,2 år efter operation. Den optimala elektrodlokaliseringen utvärderades genom att jämföra effekt och kontaktlokalisering hos två grupper: en med DBS i ventrolaterala talamus och en med DBS i bakre subtalammiska området. Effekten av DBS i zona incerta följdes upp i en prospektiv studie av 21 patienter. Prognostiska fak-



Elektrod i zona incerta – här på vänster sida – gav signifikant förbättring av ADL-funktioner.

torer (ålder, kön och preoperativ grad av tremor) undersöktes i en prospektiv studie på 68 patienter. Slutligen undersöktes graden av livskvalitetsförbättring ett år efter DBS i zona incerta hos 16 patienter.

**Talamotomi hade** vissa gynnsamma effekter men var behäftad med många komplikationer. DBS i zona incerta förbättrade handtremorn och handfunktionerna med 95 procent. Utvärderingen av det optimala stimulationsmålet visade att den bästa effekten erhöles i bakre subtalammiska området. Effekten av DBS vid essentiell tremor är inte korrelerad med ålder, kön eller grad av tremor. Därmed korrelerade den absoluta tremorreduktionen med graden av preoperativ

tremor. Vad gäller livskvalitet sågs statistiskt signifikanta förbättringar (71 procent) i ADL-funktioner, medan förbättringen mätt med livskvalitets-specifika utvärderingsverktyg var mer modest, i vissa fall insignifikant. Det skulle kunna tyda på att nya sjukdomsspecifika verktyg för utvärdering av livskvaliteten skulle behövas. Vad gäller talamotomier kunde en viss positiv effekt ses i långtidsuppföljningen, men behandlingen var behäftad med många komplikationer.

**Sammanfattningsvis** pekar avhandlingens resultat på att bakre subtalammiska området är ett effektivt och säkert mål för DBS-behandling vid essentiell tremor. När DBS i ventrolaterala talamus respektive i zona incerta jämförs har de elektrodkontakter med bäst effekt varit belägna i zona incerta-området. Den preoperativa graden av tremor var den enda signifikanta prognostiska faktorn som kunde påvisas i detta material. DBS i zona incerta gav signifikant förbättring i ADL-funktioner, som har visat sig vara nära kopplade till uppfattningen av livskvalitet.

**Ulrika Sandvik**

ST-läkare, med dr,  
neurokirurgiska kliniken, Norrlands  
universitetssjukhus, Umeå

Sandvik U. Stereotactic functional procedures in the treatment of essential tremor. Umeå: Umeå universitet, institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, neurokirurgi; 2011.

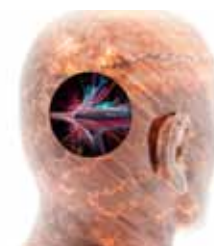
## Poängskala kan förutsäga risk för komplikationer vid behandling

Högre poäng på skalan CHADS<sub>2</sub> kan kopplas till ökad risk för negativa utfall och död bland patienter som behandlas med antikoagulantia för förmaksflimmer. Det visar en studie publicerad i *Annals of Internal Medicine*.

**CHADS<sub>2</sub>** är en validerad skala för att utvärdera vilken strokerisk en patient med förmaksflimmer har om han/hon inte behandlas med antikoagulantia. Ett poäng ges för hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥75 år och diabetes mellitus och två poäng för tidigare stroke eller TIA. Om patienten har ett poäng brukar rikt-

linjerna rekommendera warfarin eller ASA. Om patienten har två poäng eller mer rekommenderas warfarin. Det har även kommit modifierade varianter av skalan. Det finns dock endast begränsade data kring CHADS<sub>2</sub>-skalans förmåga att förutsäga komplikationer under faktisk behandling med antikoagulantia.

**I en sekundäranalys** av RE-LY-studien (som jämförde effekten av warfarin med effekten av den nya trombinhämmaren dabigatran) har man nu granskat CHADS<sub>2</sub>-skalan under behandling. RE-LY-studien rekryterade 18 112 patienter



CHADS<sub>2</sub>-skalan kan användas för att överväga risker och fördelar med antikoagulationsbehandling.

Foto: SPL/IBL

med förmaksflimmer och 0–6 poäng på CHADS<sub>2</sub>-skalan som behandlades med antingen warfarin eller dabigatran (110 eller 150 mg/dag) i snitt i två år. I en post hoc-analys delades patienterna in i tre

## DT och MR kan inte ersätta traditionella obduktioner

Undersökning med datortomografi (DT) och magnetkamera (MR) kan fastställa dödsorsak i två fall av tre, men metoderna är ännu inte tillräckligt exakta för att kunna ersätta »vanliga« obduktioner. Så kan man sammanfatta en studie som presenteras i Lancet.

**Studien har bedrivits** vid två sjukhus i Storbritannien under perioden 2006–2008. Forskarna har studerat 182 avlidna som undersökts med både DT och MR innan de obducerades. Undersökningarna avsåg helkroppundersökning med både DT och MR. Två radiologer granskade varje undersökning (två för DT och två för MR) och bedömde dödsorsak utifrån respektive undersökning. Samtliga fyra radiologer har därefter tillsammans bedömt undersökningarna och kommit fram till en konsensus, som baserats på både MR och DT.

Resultaten har jämförts med den dödsorsak som fastställdes vid den traditionella obduktionen. För DT-undersökningen skilde sig dödsorsaken bedömd utifrån enbart denna med obduktionsresultatet i 32 procent av fallen. För MR-undersökningen och konsensusbedömningen var motsvarande andelar 43 respektive 30 procent.

**Radiologerna fick** även gradera hur säkra de var på sin diagnos i en fyrgradig skala (definitivt, sannolikt, möjligt eller osäkert; definite, probable, possible or uncertain). När det gäller DT angav radiologerna att de var definitivt säkra i 62 av 182 fall. I 16 procent av dessa fall avvek resultatet jämfört med obduktio-

»Till dödsorsaker som ofta missades med MR och DT hör vanliga orsaker som kardiovaskulär sjukdom, lungemboli ...«

nen. För MR var säkerheten »definitiv« i 76 av 182 fall. Resultaten i dessa 76 fall avvek från obduktionsresultatet i 21 procent av fallen. När det gäller konsensusbedömningen var säkerheten graderad som »definitiv« i 88 av 182 fall. I 16 procent av dessa fall avvek resultaten.

**Till dödsorsaker** som ofta missades med MR och DT hör vanliga orsaker som kardiovaskulär sjukdom, lungemboli och pneumoni. Det gör att författarna anser att MR/DT inte kan ersätta traditionella obduktioner i nuläget. Vårt att tänka på är att radiologer normalt inte har särskilt stor vana av att titta på undersökningar av avlidna, vilket skulle kunna innebära att resultaten blir bättre över tid då de blir mer vana vid frågeställningarna. MR/DT föreslås ibland som alternativ till obduktion, men studien visar att metoderna i nuläget inte är tillräckligt tillförlitliga.

Den aktuella studien har inte tittat på hälsoekonomiska konsekvenser, dvs om DT/MR är billigare eller dyrare än vanliga obduktioner.

**Anders Hansen**

leg läkare, frilansjournalist  
andershansen74@hotmail.com

Roberts I, et al. Lancet. Epub 22 nov 2011.  
doi: 10.1016/S0140-6736(11)61483-9

## Onkologer behöver mer smärtutbildning

Onkologer i USA upplever ett antal hinder när det gäller medicineringen vid cancersmärta och har behov av vidareutbildning, enligt en studie i Journal of Clinical Oncology. Prevalensen av kronisk cancersmärta varierar påtagligt mellan olika cancerdiagnoser och har uppskattats till 14–100 procent. Trots att farmakoterapi kan erbjuda god lindring till flertalet patienter visar studier i bl a USA att följsamheten till riktlinjerna för smärtlindring är låg.

År 1990 visade en stor enkät att endast 51 procent av ett stort antal onkologer ansåg att deras patienter fick god eller mycket god smärtkontroll. En majoritet uttryckte missnöje med sin egen utbildning i ämnet.

**I en ny enkät** kontaktades 2000 amerikanska onkologer, varav 32 procent svarade. Onkologerna ansåg generellt att deras specialitet var bra på att behandla cancersmärta (medianpoäng 7 på en skala 0–10) men att kvaliteten på smärtutbildningen under både grund- och ST-utbildningen var låg (medianpoäng 3 respektive 5 på en skala 0–10).

De största hindren för förskrivning ansågs vara dålig utvärdering av patientens smärta och en ovilja bland patienterna att ta opioider. Vissa var också oroliga för att skriva ut opioider. Endast 14–16 procent remitterade regelbundet patienter till smärtläkare. Förutom frågor om attityd ställdes de svarande inför två kliniska scenarier, båda kring en patient med dåligt kontrollerad cancersmärta, där de skulle bedöma vilken handläggning som var rimlig utifrån olika definierade svarsalternativ. Vissa alternativ var olämpliga och föreslog tex alltför höga eller låga doser av opioider eller föreslog icke-evidensbaserade läkemedel. Minst ett av dessa olämpliga svar valdes ändå av 60 respektive 87 procent av de svarande i de två scenarierna.

Trots att fler onkologer i den aktuella enkäten ansåg att deras specialitet var bra på smärtlindring verkar det alltså finnas betydande utrymme för förbättring. Vidareutbildningen för onkologer har stärkts sedan 1990 men behöver förbättras ytterligare, anser författarna.

**Karin Sundström**

läkare, doktorand

**Karin Sundström**

läkare, doktorand, Karolinska institutet,  
Stockholm

Breuer B, et al. J Clin Oncol. Epub 14 nov 2011.  
doi: 10.1200/JCO.2011.35.0561

Oldgren O, et al. Ann Intern Med. 2011;155(10):660-7.

## med antikoagulantia

ungefär lika stora grupper efter CHADS<sub>2</sub>-poäng (0–1 poäng, 2 poäng och 3–6 poäng).

Insjukandet per år i stroke eller systemisk emboli, större blödning, intrakraniell blödning och dödsfall i kärlrelaterade orsaker steg med ökande CHADS<sub>2</sub>-poäng (P < 0,0001 för samtliga jämförelser). Detta gällde i både warfarin- och dabigatrangrupperna. Insjukandet i stroke eller systemisk emboli steg från 0,9 procent per år i gruppen med 0–1 poäng till 1,2 procent per år i gruppen med 2 poäng och till 2,2 procent per år bland dem med 3–6 poäng.

Motsvarande siffror för större blödning i de olika grupperna var 2,3, 3,1 och 4,4 procent. För intrakraniell blödning gällde siffrorna 0,3, 0,4 och 0,6 procent.

Resultaten bör tolkas med försiktighet men kan användas för övervägningar kring för- och nackdelar med antikoagulantibehandling – det konstaterar man på ledarplats i tidskriften.

**Karin Sundström**

läkare, doktorand, Karolinska institutet,  
Stockholm

## Genterapi mot brist på alfa-1-antitrypsin

I Nature har en grupp forskare tagit ett steg närmare genterapi vid alfa-1-antitrypsinbrist.

Alfa-1-antitrypsinbrist är en autosomal, recessiv genetisk sjukdom som beror på otillräcklig produktion av akutfasproteinet alfa-1-antitrypsin, som skyddar cellerna mot nedbrytande proteaser. Sjukdomen upptäcktes av forskare i Lund i början av 1960-talet och manifesteras i bla lever (risk för cirrosutveckling) och lungor (risk för emfysem). Ett stort antal mutationer i genen för proteinet finns beskrivna.

**I den nu aktuella studien** har man utgått från inducerade pluripotenta stamceller (iPS-celler) som skördats från hudbiopsier från patienter med alfa-1-antitrypsinbrist. Med hjälp av en modifierad molekyl kallad zinkfingernukleas har man lyckats klyva genen vid platsen för mutationen och därefter satt in en bit » fungerande « DNA (kallad piggyBac). Detta har gjorts på båda kro-

mosomerna. Patienter med alfa-1-antitrypsinbrist är som bekant homozygota för den skadade genen. Runt 11 procent av stamcellerna hade rätt DNA-sekvens på båda kromosomer efter ingreppet.

**Författarna har därefter** lyckats inducera de »lagade« stamcellerna till att bli leverceller. Några leverceller i egentlig mening är det inte fråga om, snarare celler med vad som anges som »hepatocytlika egenskaper«, vilket innebär att de kan lagra glykogen, utsöndra albumin och har cytokrom P450-aktivitet. Dessa hepatocytlika celler har författarna sedan transplanterat till möss med alfa-1-antitrypsinbrist. Det visade sig att cellerna började producera alfa-1-antitrypsinproteinet efter ett par veckor.

**Inducerade pluripotenta stamceller** har en intressant potential då de, i alla fall teoretiskt, bör kunna användas för att

skapa celler som kan ersätta celler som förstörts. Alternativt, och som i detta fall, kan de modifieras till egenskaper som bärarens celler saknar. En svårighet med metoden är att inducerade pluripotenta stamceller tenderar att mutera, och för att säkerställa att så inte skett genomfördes en sekvensering av cellernas arvs massa innan de återfördes till levern. Dessutom var det bara ett fåtal celler (dvs de transplanterade cellerna) i mössens lever som faktiskt producerade alfa-1-antitrypsin.

Men även om den aktuella studien bara visar mycket prematura resultat och dessutom har gjorts på möss så är den principiellt intressant då den visar att autolog stamcells baserad genterapi faktiskt tycks kunna fungera.

**Anders Hansen**

leg läkare, frilansjournalist

Yusa K, et al. Nature. 2011;478:391-4.  
doi:10.1038/nature10424

## Strålning efter kirurgi minskar risken för återfall i bröstcancer

Kvinnor som opereras för bröstcancer med bröstbevarande kirurgi och som genomgår strålbehandling efter ingreppet löper minskad risk att drabbas av återfall jämfört med kvinnor som genomgått samma ingrepp men inte strålbehandlats. Det visar en studie som presenteras i Lancet.

Artikeln beskriver en metaanalys som omfattar 17 olika studier, samtliga påbörjade före år 2000. Totalt omfattar dessa studier 10 871 kvinnor med bröstcancer som opererats med bröstbevarande kirurgi.

**Resultaten kan sammanfattas** med att bland de kvinnor som inte strålbehandlades efter operation hade 35,0 procent drabbats av återfall i sjukdomen efter tio år, vilket ska jämföras med 19,3 procent bland strålbehandlade. Även vad gäller mortalitet i sjukdomen noterades skillnader, dock inte lika uttalade. 15 år efter operationen hade 25,2 procent av de kvinnor som inte strålbehandlats avlidit till följd av sin malignitet jämfört med 21,4 procent av de strålbehandlade.

**Riskminskningen** av strålning vad gäller risk för återfall var särskilt uttalad under det första året efter operation. Strålning var därtill särskilt effektiv för kvinnor med bröstcancer som hade



Foto: Javier Larrea/AGE/Scampix

Även om de nyare studier där tamoxifen använts visade något lägre riskreduktion skyddar sannolikt strålning fortfarande mot ny bröstcancer.

spridit sig till omgivande lymfkörtlar (node-positive). Bland dessa drabbades 42,5 procent av de strålbehandlade av återfall inom tio år jämfört med 63,7 procent av de icke-strålbehandlade. Totalt avled 42,8 procent av kvinnorna med spridning till lymfkörtel inom 15 år

jämfört med 51,3 procent av de icke-strålbehandlade.

Strålning gav dock även skydd vid bröstcancer som inte spridit sig till omgivande lymfkärl (node-negative); av de strålbehandlade drabbades 15,6 procent av återfall inom tio år jämfört med 31,0 procent av de icke-strålbehandlade. Totalt avled 17,2 procent av de strålbehandlade med en bröstcancer som inte spridit sig till omgivande lymfkörtel jämfört med 20,5 procent av de icke-strålbehandlade.

**Författarna understryker** att mycket hänt under perioden sedan studien påbörjades, bland annat har kirurgin utvecklats. De noterade att riskreduktionen av strålning var något lägre i nyare studier där tamoxifen använts i ökad utsträckning. Detta innebär sammantaget att det är oklart om resultaten skulle bli desamma i dag. I en kommentar till artikeln, även den i Lancet, konstateras dock att strålning sannolikt skyddar mot återfall i bröstcancer efter bröstbevarande kirurgi även i dag.

**Anders Hansen**

leg läkare, frilansjournalist

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2011;378:1707-16.  
doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2