

Patologisk cerebrospinalvätska kan tidigt tyda på alzheimer

Idag söker allt fler patienter med lättare minnessvårigheter sjukvård, ofta eftersom de är rädda för att ha drabbats av Alzheimers sjukdom. Av de personer med lättare minnessvårigheter som söker hjälp på specialiserade minneskliniker utvecklar 30–50 procent alzheimer inom 4–6 år. Drygt hälften av de sökande har dock en stabil form av minnesstörning eller är drabbade av ett tidigt stadium av någon annan typ av demenssjukdom, t ex vaskulär demens.

Djurstudier har visat att nya lovande terapier mot alzheimer, t ex immunterapi mot β -amyloid, har mycket bättre effekt om behandlingen påbörjas tidigt i sjukdomsförloppet, innan neurodegenerationen är alltför utbredd, dvs innan patienten blivit dement. Därför är vi idag i stort behov av objektiva metoder för att kunna förutsäga vilka av de personer med lättare minnessvårigheter som senare kommer att utveckla alzheimer.

I en studie publicerad i *Lancet Neurology* har man studerat om man kan förutse utveckling av alzheimer hos patienter med lättare minnessvårigheter genom att analysera vissa proteiner i cerebrospinalvätska (CSV). I studien, genomförd i samarbete mellan Malmö och Sahlgrenska Universitetssjukhuset, deltog 180 patienter med lättare minnessvårigheter, av vilka 137 lämnade CSV-prov i anslutning till första besöket. Denna cerebrospinalvätska analyserades för nivåerna av total-tau, fosforilerat tau och β -amyloid₁₋₄₂, proteiner som är centrala för sjukdomsprocessen vid alzheimer.

Efter 4–6 år hade ca 40 procent av patienterna utvecklat alzheimer, medan de resterande hade stabila kognitiva funktioner eller hade utvecklat andra former av demens. Genom att använda en kombination av tau och β -amyloid₁₋₄₂ i CSV kunde man med en sensitivitet på 95 procent och en specificitet på 83 procent förutse vilka patienter med lättare minnessvårigheter som skulle komma att utveckla alzheimer inom 4–6 år. Positivt och negativt prediktivt värde var 81 respektive 96 procent. Dessutom fann man att det prediktiva värdet av patologiska nivåer av tau och β -amyloid₁₋₄₂ i CSV var oberoende av andra etablerade riskfaktorer för alzheimer som ålder, kvinnligt kön och apolipoprotein E-genotyp.

Om resultaten i studien bekräftas av andra, liknande studier med lång uppföljningstid bör man framöver följa pati-

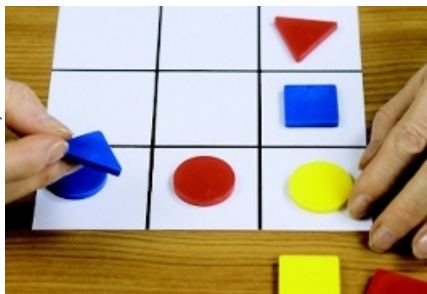


Foto: Science Photo Library

Av de personer med lättare minnessvårigheter som söker hjälp på minneskliniker utvecklar bortåt hälften Alzheimers sjukdom.

enter med lättare minnessvårigheter och patologiska fynd i CSV mer regelbundet i kliniken. Dock bör diagnosen alzheimer inte ställas innan patienten uppfyller gängse demenskriterier, då 19 procent av de personer som hade patologisk CSV och lättare minnessvårigheter i studien inte utvecklade alzheimer inom 4–6 år.

Resultaten från studien kan komma att påverka kliniska behandlingsstudier, där man testar nya terapier mot alzheimer på patienter med lättare minnessvårigheter. I tidigare behandlingsstudier på denna patientgrupp har 50–80 procent av patienterna i placebogruppen inte utvecklat alzheimer under uppföljningen. Eftersom nya terapier, exempelvis immunterapi, skulle kunna leda till svåra biverkningar kan det vara oetiskt att inkludera patienter med låg risk att utveckla alzheimer i sådana studier. För att komma runt detta problem skulle man framöver kunna överväga att endast inkludera patienter med lättare minnessvårigheter och patologisk CSV.

Sammanfattningsvis kommer vi i framtiden att med hjälp av CSV-biomarkörer, funktionell MR och PET kunna identifiera de patienter med lättare minnessvårigheter som har kraftigt ökad risk att utveckla alzheimer inom 5–10 år. Förhoppningsvis kommer då nya terapier att vara tillgängliga som hejdar sjukdomsförloppet och som kan påbörjas innan nervcellsdegenerationen är alltför utbredd och patienterna redan är dementa.

Oskar Hansson

med dr, AT-läkare, neuropsykiatriska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Hansson O, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol.* 2006;5:228-34.

Rimlig glukosnivå tillräckligt för IVA-patienter

Strikt blodsockerkontroll, baserad på en studie från 2001 av företrädesvis postoperativa toraxkirurgiska patienter [*N Engl J Med* 2001;345:1359-67], är väl etablerad inom intensivvården. Trots den stora genomslagkraft studien har fått har frågan väckts huruvida regimen gynnar även andra grupper av intensivvårdspatienter än kirurgiska.

En randomiserad, icke-blindad, encenterstudie har nu studerat strikt blodsockerkontroll på 1 200 medicinska intensivvårdspatienter med förväntad vårdtid på IVA mer än tre dygn. I behandlingsgruppen startades kontinuerlig insulininfusion vid ett blodsocker >6,1 mmol/l med målvärde 4,4–6,1 mmol/l, medan kontrollgruppen fick insulin vid ett blodsocker >12 mmol/l med målvärde 10–11 mmol/l.

Resultaten visade ingen minskad sjukhusmortalitet med strikt blodsockerkontroll, 37,3 procent vs 40,0 procent. Däremot noterades minskad morbiditet i form av mindre njurfunktionspåverkan, snabbare träning ur respirator samt kortare vårdtider på IVA och sjukhus. Hypoglykemi förekom oftare med strikt blodglukoskontroll. För de drygt 700 patienterna med vårdtid >3 dygn fann man förutom minskad morbiditet signifikant minskad mortalitet med strikt blodsockerkontroll, 43,05 vs 52,5 procent.

Fyndet stöder sålunda inte till fullo den entusiasm som strikt blodsockerkontroll tidigare rönt, och författarna ifrågasätter själva, i avsaknad av större multicenterstudier, rutinmässig strikt blodsockerkontroll av alla intensivvårdspatienter. En ledare i tidskriften efterfrågar likaledes resultat från större studier men påpekar vikten av att inte tillåta de höga blodsockervärden som en gång i tiden accepterades.

Jag delar uppfattningen – undviker höga blodsockervärden, använder ett högre lägsta gränsvärde för att minimera risken för hypoglykemi och bibehåller en rimlig, låg blodglukosnivå för de patienter som kräver lång vårdtid.

Hans Blomqvist

docent, anestesi och intensivvård, S:t Görans sjukhus, Stockholm

Van den Berghe, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.

Barn som får hjärtstopp på sjukhus har lika bra prognos som vuxna

I decennier har något av en dogm rått, nämligen att vuxna patienters hjärtstopp till absolut övervägande del orsakas av genomblödningsrubbningar, som leder till partiell myokardischema, som i sin tur leder till kammartakykardi eller kammarrubbingar. Vuxnas hjärtstopp har därför ansetts ha god prognos, förutsatt att de hävs tidigt. Barns hjärtstopp har till lika övervägande del ansetts orsakade av asfyxi, eftersom barns myokardcirkulation sällan är störd i grunden. Asfyxin leder till bradyarytmi, eventuellt asystoli. Prognosen vid hjärtstopp hos barn har ansetts vara dålig, då hjärtstopp inträffar sent i ett asfyktiskt förlopp, som inte gått att vända hos en svårt sjuk patient – annars skulle hjärtstopp inte ha inträffat.

Nadkarni och medförfattare visar i den aktuella studien att denna uppfattning kan behöva omprövas. I en prospektiv observationsstudie har de undersökt hjärtstopp på sjukhus hos barn och vuxna under tiden 1 januari 2000–30 mars 2004 som rapporterats till the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation (NRCPR), en frivillig sammanslutning av sjukhus i USA och Kanada. Hypotesen var att barn hade relativt sett färre hjärtstopp på sjukhus orsakade av ventrikelflimmer/ventrikeltakykardi (VF/VT) och därför sämre överlevnad.

Totalt 36 902 sjukhusvårdade vuxna (>18 år) och 880 barn (<18 år) hade i denna studie hjärtstopp som krävde hjärtkompressioner och/eller defibrillering. Hjärtstopp på förlossningsavdelning, neonatal intensivvårdsavdelning och prehospitalt exkluderades.

Tvärtemot författarnas hypotes hade

barnen en oväntat hög andel VF/VT som första dokumenterade hjärtrytm – 14 procent – medan vuxna, lika oväntat, hade högre andel asystoli eller pulslös elektrisk aktivitet, PEA (tidigare kallad EMD, elektromekanisk dissociation) – 35 procent.

Likaså hade barnen, tvärtemot författarnas hypotes, bättre överlevnad till utskrivning från sjukhuset än de vuxna – 27 procent mot 18 (vilket också är bättre än tidigare rapporterade resultat, där barnens överlevnad efter hjärtstopp på sjukhus varit 10–18 procent). Av de överlevande hade 65 procent av barnen och 73 procent av de vuxna »good neurological outcome«, definierat som (Paediatric) Cerebral Performance Category 1 eller 2 på den sexgradiga skala, där 1 är »good«, 2 är »moderate cerebral disability« och 6 är »brain death«.

Författarna sammanfattar att den första registrerade hjärtrytmen hos såväl barn som vuxna typiskt är asystoli eller PEA. Eftersom barn har bättre överlevnad än vuxna efter sådana rytmrubbningar klarar de sig bättre, trots färre hjärtstopp på grund av VF/VT.

I diskussionen noterar författarna att även vuxna som drabbas av hjärtstopp på sjukhus oftast har en icke-defibrillerbar rytmrubbning, eftersom den vanligaste bakomliggande orsaken är progredierande andningssvikt och/eller cirkulatorisk chock, vilket leder till just bradyarytmi-PEA-asystoli. Situationen på sjukhus är alltså helt annorlunda än vid hjärtstopp hos vuxna som inträffar ute i samhället. Ändå är defibrillerbara rytm-

rubbningar relativt vanliga i båda grupperna. Trots att prognosen vid asystoli och PEA anses usel överlevde 24 procent av barnen och 18 procent av de vuxna till utskrivning från sjukhuset – de flesta med god cerebral funktion. Som kontrast var resultaten efter hjärtstopp vid defibrilleringsbara rytmrubbningar »statistiskt lika« i båda grupperna – 29 procent bland barnen och 36 procent bland de vuxna. 18 procent av barnen i materialet hade egentligen inte hjärtstopp, som tillståndet definieras, då hjärtkompressioner inleddes innan de blivit pulslösa. Författarna drar slutsatsen att tidig, aktiv hjärt-lungräddning (HLR) för barn kan förbättra prognosen.

Artikeln kommenteras i en ledare i samma nummer av JAMA. Skribenten konstaterar att de två hittills skilda synsätten på hjärtstopp hos barn och vuxna nu behöver omvärderas. »Cardiac arrest care is about systems, which are best expressed as the chain of survival.« – – – »The pediatric and adult in-hospital and out-of-hospital chains of survival appear one and the same. What a great relief it would be to say to those individuals involved in resuscitation care, regardless of the arrest patient's age and setting, there is a universal approach. What is good for the goose is also good for the gosling.«

Bror Gårdelöf

överläkare, ANOP, OP-K,
Universitetssjukhuset, Linköping

Nadkarni VM, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. JAMA. 2006;295(1):50-7.

Små barn löper störst risk att bli hundbitna

I USA sker årligen 1,3 fall av hundbett per 1 000 invånare där den drabbade söker sjukvård för bittet. Forskare från Österrike har undersökt riskfaktorer för att bli hundbiten i en studie, som presenteras i tidskriften Pediatrics.

Forskarna har identifierat 341 barn i åldrarna 0–16 år som sökt pediatrik vård vid Universitetssjukhuset i Graz efter att ha blivit bitna av en hund någon gång under perioden 1994–2003. Störst risk att drabbas av hundbett löpte de små barnen. Allra flest bett råkade ettåringarna ut för, och incidensen föll sedan med stigande ålder. I en majoritet av fallen, 82 procent, var det hundar som bar-

nen var bekanta med som orsakade betten. I hälften av fallen hade barnen skadat ansikte, huvud eller hals. Vissa hundraser var överrepresenterade, det visade sig exempelvis att den relativa risken att bli biten av en dobermann var fem gånger så hög som att bli biten av en labrador.

Forskarna förespråkar utbildning och träning av hundar och hundägande familjer så att antalet olyckor med hundbett kan minskas framöver.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm
anders.hansen@sciencecap.se

Pediatrics 2006;117:374-9.



Dobermann – en hundras som är överrepresenterad vad gäller barn som skadats av hundbett.

Foto: Pressens Bild

Stor risk att torterade flyktingars svåra psykiska belastning inte minskar på lång tid

Den här refererade avhandlingen utgår från Rehabiliterings- och forskningscentret för tortyroffer (RCT) i Köpenhamn. Målet med projektet var att undersöka psykisk hälsa och livskvalitet hos vuxna flyktingar som varit utsatta för tortyr, beskriva ändringar i psykisk hälsa och livskvalitet över tid och att identifiera prediktorer för psykisk hälsa och livskvalitet. De områden av psykisk hälsa som studerades var symtom på posttraumatiskt stressyndrom (PTSD), depression och ångest, eftersom de är några av de vanligaste beskrivna psykiska symtomen bland traumatiserade flyktingar.

Avhandlingen är baserad på två studier, en prospektiv och en retrospektiv kohortstudie. Den prospektiva studien följde alla som var på bedömningssamtal på RCT perioden 2001–2002. Deltagarna blev intervjuade kort efter bedömningssamtalen (n=86) och efter nio månader (n=68). I den retrospektiva studien deltog alla som varit på bedömningssamtal på RCT perioden 1991–1994. Av de 232 personer som varit på bedömningssamtal under denna period deltog 151 personer vid uppföljningen åren 2002–2003.

Endast personer som redan har asyl i Danmark kallas till bedömningssamtal på RCT. Den behandling som erbjuds består oftast i en multidisciplinär insats med bl a psykologer, läkare och socialrådgivare. I bägge studierna användes strukturerade och semistrukturerade frågeformulär samt öppna intervjuer. Till skattning av PTSD användes Har-



Foto: Pressens Bild

Tortyr, att vara utan sysselsättning och att ha få sociala kontakter var prediktorer för sämre psykisk hälsa och lägre livskvalitet.

vard Trauma Questionnaire (HTQ) del IV och till skattning av depression och ångest Hopkins Symptom Checklist-25 (HSCL-25). Dessutom utfördes i den prospektiva studien observationsskattningar med Hamiltons depressionsskala (HDS). Som mått på livskvalitet användes WHO Quality of life-Bref (WHOQOL-Bref). HTQ och HSCL-25 fanns redan översatta till arabiska och farsi, de två största språkgrupperna i bägge studierna. WHOQOL-Bref hade tidigare översatts till arabiska och blev under det förberedande arbetet översatt och tillbaka översatt till farsi. Huvudsakligen män remitteras till RCT, och detta avspeglades i

bägge studierna, där andelen män var 76 respektive 90 procent. Den genomsnittliga åldern bland deltagarna i den prospektiva studien var 38 år och i den retrospektiva studien 45 år. Majoriteten av deltagarna i bägge studierna kom ursprungligen från Mellanöstern, huvudsakligen Irak, Iran och Afghanistan.

Resultaten av studierna tyder på svår psykisk belastning och påverkad livskvalitet många år efter det att studiedeltagarna utsatts för tortyr och efter ankomsten till Danmark. Den estimerade prevalensen av PTSD och depression (HTQ, HSCL-25) vid baslinjen i den prospektiva studien var 89 respektive 94 procent.

Vid uppföljningen i den retrospektiva studien var den estimerade prevalensen av PTSD 56 procent och av depression 63 procent. Inga förändringar i symtom eller livskvalitet sågs efter nio månader i den prospektiva studien. Detta tyder på en tendens till kroniska besvär, även om uppföljningen i den retrospektiva kohorten visade en mindre förbättring i psykisk hälsa över tid. Prediktorer för en sämre psykisk hälsa och lägre livskvalitet var i bägge studier tortyr, att vara utan sysselsättning och att ha få sociala kontakter.

Jessica Carlsson

fil dr jessica_c@email.dk

Avhandling. Carlsson JM. Mental health and health-related quality of life in tortured refugees. Köpenhamn: Panum Institutet; 2005.

Sentinel node-biopsi bra teknik vid malignt melanom

Berk och medarbetare har publicerat en retrospektiv analys av verksamheten vid Stanford University Medical Center och Stanford Melanoma Clinics gällande 274 konsekutiva patienter, med malignt melanom ≥ 1 mm tjocka, som opererats med sentinel node-biopsi åren 1997–2004. Man inkluderade även melanom < 1 mm om de var ulcererade, hade markerade regressionsfenomen eller infiltrerade djupt i dermis (Clark-nivå IV/V).

Syftet med studien var att se hur stor andel som var positiva och hur sentinel node-status relaterade till andra prognostiska faktorer. Hos 95 procent av patienterna kunde man identifiera en sentinel node. Biverkningarna var minimala. De undersökta körtlarna seriesnitta-

des, och hos totalt 15 procent av patienterna var de metastatiska.

Efter en medianobservationstid på 29 månader var sentinel node-status den starkaste prediktiva faktorn när det gäller sjukdomsåterfall; 46 procent av de sentinel node-positiva fick återfall jämfört med 14 procent av de sentinel node-negativa.

Författarna konkluderar att sentinel node-biopsi är en metod med hög precision när det gäller prognostisering av patienter med malignt melanom.

Det finns fortfarande många olösta frågor när det gäller metoden, men som prognostiskt instrument är den nu accepterad och oslagbar, vilket den aktuella studien, bland andra, visar. I Sverige

började sentinel node-biopsi användas vid malignt melanom 1997, men indikationen har till 2005 varit tumörtjocklek $\geq 1,5$ mm.

Allt fler regioner ändrar dock nu sina indikationer till samma som Stanfordgruppen beskrivit, och det måste betonas att alla som behandlar malignt melanom bör tillägna sig den tekniken, som krävs för korrekt AJCC-stadieindelning av sjukdomen.

Jan Mattsson

överläkare, kirurgkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Möln dal

Berk DR, et al. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: The Stanford experience, 1997–2004. Arch Dermatol. 2005;141:1016–22.