

Ett stort steg fram för tissue engineering i rekonstruktiv urogenitalkirurgi

THE LANCET Tissue engineering är en växande vetenskap som innebär att autologa celler odlas utanför kroppen för att sedan transplanteras tillbaka efter cellexpansion. Teoretiskt skulle tissue engineering kunna användas för reservdelsproduktion inom de flesta organsystem. Inom barnkirurgi, där missbildningar med vävnadsbrist utgör en stor del av sjukdomspanoramata, kan metoden vara till stor hjälp vid rekonstruktiv behandling. Inom vuxenkirurgi kan metoden användas efter traumatiska skador eller efter cancerbehandling.

Kliniskt har tissue engineering med odlade kroppsegna keratinocyter använts sedan början av 1980-talet för behandling av svåra brännskador [Lancet. 1981;1:75-8]. Den långa kliniska erfarenheten inom brännskadevården och laborativa kvalitativa in vitro-studier har visat att celler som odlats under lång tid behåller sin differentiering (fenotyp) och att strukturella kromosomavvikelser inte uppstår i miljön utanför kroppen [Cells Tissues Organs. 2005;181:11-22].

Inom barnurologi behandlas barn med små och dåligt fungerande urinblåsar. Dessa barn drabbas ofta av urininkontinens och återkommande infektioner och kan utveckla allvarliga njurskador. Genom att förstora urinblåsan kan en del av dessa problem avhjälpas.

Idag används en frikopplad del av patientens tarm för att förstora urinblåsan. Tarmen har egenskaper som efterliknar urinblåsans vägg, såsom eftergivlighet och förmåga att öka sin volym utan tryckökning, vilket gör den lämplig som ersättningsvävnad. Men en stor nackdel är

att tarmens slemhinna har utvecklats för absorption av vatten och salter till skillnad från barriärfunktionen i urinblåsans urotel. De negativa effekterna som då uppstår utgörs av rubbningar i kroppens vätske- och saltbalans samt slem- och stenbildning. På senare år har man även uppmärksammat en ökad risk för malignitet [Urol Int. 1999;63:40-5].

Forskning rörande kirurgisk rekonstruktion av urinblåsan med cellbaserad tissue engineering-teknik startade för ungefär 20 år sedan. Inom barnurologi har vi i Sverige använt odlade urotelceller för rekonstruktion av urinröret vid behandling av särskilt svår hypospadi [J Ped Urol. In press 2006], och forskning för urinblåseförstoring pågår. Vid Wake Forest-universitetet i North Carolina och Harvard Medical School i Boston presenteras nu en första klinisk studie med sju patienter med medfött ryggmärgsbräck. De hade alla preoperativt dysfunktionell högtrycksblåsa med dålig eftergivlighet och urininkontinens. Patienterna, som var 4–19 år, har fått en urinblåseförstoring med autologa odlade urotelceller och glatta muskelceller.

Vid en första operation togs en biopsi av urinblåsan med öppen teknik för att isolera urotelceller och glatta muskelceller för cellodling och expansion in vitro. För att erhålla en urinblåseliknande form användes homolog urinblåsa som behandlats till cellfrihet till de fyra första patienterna. Till de senare tre användes ett kompositmaterial av kollagen och polyglykolsyra som syddes till en skålform. Formarnas yta var 70–150 cm² och tjockleken 2 mm. Då formarna steriliserats med ultraviolett ljus och etylenoxid såddes de glatta muskelcellerna ut på for-

marnas utsida och urotelcellerna på insidan. Efter 7–8 veckor var de tredimensionellt urinblåseliknande transplantaten färdiga för transplantation. Vid urinblåseförstoringen fick de sista fem patienterna en kärllförsedd förstärkning av transplantatet genom att bukhinna syddes över ytan. Postoperativa kontroller skedde med cystometri, cystoskopier med biopsi och mätningar av kreatinin, elektrolyter, standardbikarbonat och pH i serum. Uppföljningstiderna var mellan 22 och 61 månader.

Resultaten visar att de patienter vars transplantat hade förstärkts med bukhinna hade tydligt ökad blåskapacitet och minskat urinläckage. Ingen patient uppvisade metabol påverkan, njurpåverkan eller stenbildning i urinblåsan. Histologisk analys visade en väggstruktur snarlik den nativa urinblåseväggen. I artikeln beskrivs hur metodförbättringar skett under studiens gång. Modifieringar vad gäller cellskörd, odlingsförfarande, bärrarmaterial och uppföljning kan troligen leda till ytterligare förbättringar, och metoden kan då bli ett reellt kirurgiskt alternativ för en grupp patienter med svårt handikappande besvär.

Sammanfattningsvis innebär studien ett stort steg framåt för fortsatt klinisk tillämpning av tissue engineering inom rekonstruktiv urogenitalkirurgi.

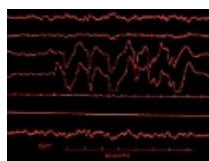
Magdalena Fossum

med dr, specialist i barn- och ungdomskirurgi, kliniken för barnkirurgi, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

Atala A, et al. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. Lancet. 2006;367:1241-6.

REM-sömnrörningar tidigt tecken på neurologisk sjukdom

Störningar i REM-sömnen – rapid-eye-movement (REM) sleep behaviour disorder eller RBD – kan vara ett första tecken på en neurologisk sjukdom, som Parkinsons sjukdom. Det visar forskare från Spanien i en studie som presenteras i Lancet Neurology. RBD är ett sömnlignande tillstånd som bl a omfattar obehagliga drömmar och förlust av muskeltonus under sömnens REM-fas. Det är känt sedan tidigare att orsaken till RBD kan vara neurologisk sjukdom, men tillståndet kan även förekomma idiopatiskt. De spanska forskarna har tittat på 44 pa-



Noggranna kontroller rekommenderas vid RBD, ett sömnlignande tillstånd med obehagliga drömmar och förlust av muskeltonus.

Foto: Science Photo Library

tienter som fått diagnosen RBD och följt dessa fortlöpande med omfattande neurologiska undersökningar. Det visade sig att drygt fem år efter det att patienterna fått diagnosen RBD hade 45 procent (20 patienter) av dem utvecklat en neurologisk sjukdom. Närmare hälften av dem

som blivit sjuka (nio patienter) hade utvecklat Parkinsons sjukdom medan sex hade utvecklat Lewykroppsdemens.

Forskarna konstaterar att RBD kan vara ett första tecken på en neurologisk sjukdom och rekommenderar att patienter som diagnostiseras med tillståndet bör följas noggrant med löpande neurologiska kontroller.

Anders Hansen

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

Lancet Neurology. 2006;5:572-7.

Förtidspension tycks ha samband med för tidig död

10 procent av den svenska arbetskraften, 540 000 personer, uppstår sjukersättning (förtidspension) med anledning av varaktigt nedsatt arbetsförmåga på grund av sjukdom. De medicinska konsekvenserna av förtidspensionering är föga kända och outforskade.

Det mest odiskutabla måttet på ohälsa är död. Fem svenska populationsstudier, omfattande tillsammans 10 808 personer, har använts för att studera mortalitet hos förtidspensionerade män och kvinnor jämfört med jämnåriga kontrollpersoner av samma kön boende på samma ort. I studiepopulationen var 6 887 personer yngre än 65 år vid den första undersökningen (baslinjen), varav 1 693 personer hade förtidspension vid baslinjen eller fick det under den upp till 18 år långa uppföljningen, som avslutades år 2002. 525 personer (7,6 procent) avled under uppföljningstiden.

Tidigt förtidspensionerade hade en mer än sju gånger högre risk att dö tidigt än jämnåriga icke-pensionärer, såväl kvinnor som män. Överrisken minskade ju närmare ålderspensionen som förtidspensionen beviljades men var ändå kraftigt förhöjd fram till 65-årsdagen. I genomsnitt hade män 3,4 gånger och kvinnor 2,8 gånger högre risk än motsvarande icke-pensionärer.

Förtidspensionerade på grund av sjukdom är odiskutabelt sjukare än icke-pensionärer. Dock är förtidspensionsdiagnoser sällan letala. I detta forskningsmaterial var 48 procent förtidspensionerade på grund av sjukdom i rörelseorganen, 18 procent på grund av psykiatriska diagnoser, 13 procent på grund av sjukdom i cirkulationsorganen och resterande 21 procent på grund av diverse sjukdo-

mar. Mortalitetsdiagnoserna skilde sig inte mellan förtidspensionärer och icke-pensionärer. Studien visade att förtidspensionärer hade kraftig överdödlighet och att dödsorsakerna inte var kopplade till pensioneringsdiagnos. Dödlighetskillnaderna mellan förtidspensionärer och kontroller berodde inte på skillnader mellan grupperna i ålder, kön, utbildning, civilstånd, rökvanor eller drogmissbruk och inte heller på pensionsorsak eller annan underliggande sjukdom.

Man kan tänka sig fyra alternativa förklaringsmodeller till den ökade mortalitetsrisken bland förtidspensionärerna. Den första är den underliggande sjukdomen, men eftersom hänsyn togs till effekten av denna är den förklaringen osannolik. En annan tänkbar förklaring är att de som blev pensionärer hade annan allvarlig sjukdom, som inte framgick av pensionsdiagnoserna, men eftersom man i analysen även tog hänsyn till sjukhusvård för annan sjukdom än pensionsdiagnoserna är även denna förklaringsmodell osannolik. En tredje förklaring kan vara att pensionärerna levde mera »osunt« än icke-pensionärerna, men eftersom man justerade för effekten av sådana faktorer är även denna förklaring osannolik.

En fjärde möjlighet är att sjukskrivnings/pensioneringsprocessen har skadande effekt. Flera andra studier har visat att arbetslöshet leder till ökad dödlighet även bland till synes friska personer. Den gemensamma faktorn är dels att dessa personer berövas halva sitt sociala nätverk, det arbetsplatsrelaterade, dels att självkänslan får sig en knäck.

Man kan fråga sig vad som skulle ha hänt om man haft en alternativ hantering, t ex om man kunde låta dessa personer gå kvar i jobbet men med lägre produktionskrav (kanske motsvarande pensionskostnaden). Det hade inte blivit dyrare men kanske humanare. Enda sättet att veta vore att göra en randomiserad klinisk prövning av förtidspensionering enligt gängse modell gentemot alternativa modeller.

Thorne Wallman

allmänläkare, doktorand, institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Uppsala universitet och FoU Centrum/CKF Sörmland

Wallman T, et al. The prognosis for individuals on disability retirement – an 18-year mortality follow-up study of 6887 men and women sampled from the general population. BMC Public Health. 2006;6(1):103.



Foto: Science Photo Library

Vanan att avnava sent bör återinföras i förlossningsvården. Risk för anemi, järnbrist och negativ mental utveckling finns vid tidig avnavling.

Dags att sluta avnava tidigt

Sedan ett sekel tillbaka har obstetrikern och barnläkaren spekulerat kring hur snabbt efter förlossningen navelsträngscirkulationen ska avslutas. Forskningsresultat under 1960- och 1970-talen, till stor del med svenskt ursprung, visade att om man låter naturen ha sin gång och väntar med att avnava innebär det en blodtransfusion på 10–30 procent av barnets blodvolym. Det gäller om man väntar med att avnava tills pulsationerna i navelartären avtagit, vilket anses hända efter ca 1–4 minuter.

Samtidigt angav man att om man väntade med att avnava kunde det nyfödda barnet drabbas av andningsstörning, hyperbilirubinemi och polycytemi. Därför har behovet av att säkerställa ett pH-värde från navelsträngen förstärkt detta handläggningssätt, och i manualen för det nya fosterövervakningssystemet ST-analys (STAN) anges att barnmorskan ska klampa navelsträngen omedelbart.

I kontrast till ovanstående har en nyligen publicerad studie i Pediatrics visat att avnavling efter 1 respektive 3 minuter inte innebär några nackdelar för barnet, men att det i stället får högre hematokrit. I artikelns material uppfyllde enbart 2 respektive 3 procent av barnen med sen avnavling (1 respektive 3 min) kriterierna för anemi, jämfört med 16 procent av de barn som avnavlades tidigt (<15 s); detta med en signifikans på $P < 0,014$ (1 min mot 15 s) respektive $P < 0,027$ (3 min mot 15 s). I förlängningen kan detta innebära att tidigt avnavlade barn utvecklar järnbrist och anemi, vilket alltmer forskning visat kan vara negativt för barnets mentala utveckling. Författarna konstaterar att vanan att avnava sent bör återinföras inom förlossningsvården.

Ola Andersson

överläkare, barn- och ungdomskliniken, Länssjukhuset, Halmstad

Ceriani Cernadas JM, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values. Pediatrics. 2006;117:779–86.

.....
»En fjärde möjlighet är att sjukskrivnings/pensioneringsprocessen har skadande effekt. Flera andra studier har visat att arbetslöshet leder till ökad dödlighet även bland till synes friska personer. Den gemensamma faktorn är dels att dessa personer berövas halva sitt sociala nätverk, det arbetsplatsrelaterade, dels att självkänslan får sig en knäck.«