

Bråttom ta hand om TIA och mindre stroke

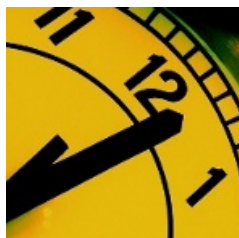
Första veckan efter en TIA eller mindre stroke är kritisk. Men tiden från symtom till behandling är i många fall lång. I England sker bedömning via tidbokad besök på specialistmottagning. Så var också fallet i Oxford, där EXPRESS-studien [1] genomfördes.

EXPRESS-studien utgör en del av en större populationsbaserad undersökning kallad OXVASC [2-5]. Den bedrivs genom aktiv insamling av alla fall av stroke och TIA i en kohort omfattande 91 000 individer, som är listade hos 63 primärvårdsläkare vid nio mottagningar. EXPRESS-studien hade som syfte att förkorta tiden som gick mellan det att patienten sökte vård och behandling sattes in. Behandlingen kunde bestå i trombocythämmare, statiner, ACE-hämmare och i vissa fall perorala antikoagulantia eller karotiskirurgi.

I första studiefasen, mellan åren 2002 och 2004, remitterades patienterna via fax till specialistmottagningen. Patienterna kom till klinisk bedömning, dator-tomografi av hjärnan och EKG inom tre dagar (medianvärdet). Ultraljudsundersökning av hjärtat ordnades inom en vecka. Remissvaret, med råd om behandling, faxades tillbaka till inremitterande läkare inom 24 timmar räknat från den kliniska bedömningen. I andra studiefasen, mellan 2004 och 2007, kunde patienterna komma direkt till specialistmottagningen. Väntetiden förkortades till mindre än en dag (medianvärdet). Behandling sattes in direkt på mottagningen, och recept för en månads förbrukning skrevs ut. Remissvar faxades inom 24 timmar.

Den största andelen av de patienter som drabbades av TIA eller mindre stroke i kohorten under studietiden kom till specialistmottagningen (48,5 procent). En betydande andel hamnade på sjukhus (47,5 procent), och några sökte inte alls (4,0 procent).

Hälften av patienterna kom således till specialistmottagningen. Av dessa var 33 procent gamla, 80 år eller äldre. Efter en månad hade 97 procent fått acetylsalicylsyra. Det gällde både fas 1 och 2. Motsvarande siffror för statiner och blodtrycksläkemedel var cirka 60 procent i fas 1 och 80 procent i fas 2. Endast 5 procent genomgick karotiskirurgi. Resulta-



TIA och mindre stroke bör handläggas inom en dag, är EXPRESS-studiens konklusion.

Foto: Scanpix

tet av insatta åtgärder är förvånande gott. Under fas 1 insjuknade 63 patienter (9,9 procent) i stroke i hela kohorten jämfört med 27 (4,2 procent) under fas 2, en minskning med 5,4 procent i absoluta tal och 54 procent i relativa. Om man enbart ser till den andel (48,5 procent) patienter som kom till specialistmottagningen var motsvarande siffror 32 (10,3 procent) under fas 1 och 6 (2,1 procent) under fas 2, en nedgång med 7,2 procent i absoluta tal och 79,6 procent i relativa.

Det finns inga tecken på att andelen hjärnblödningar i kohorten ökade under studietiden. Antalet gastrointestinala blödningar var lågt, tre i fas 1 och fyra i fas 2. Under studietiden inträffade tre hjärtinfarkter i fas 1, jämfört med en i fas 2. Vad gäller dödsfall inträffade sju i fas 1 och fyra i fas 2.

Konklusionen av EXPRESS-studien blir att alla fall av TIA och mindre stroke skall handläggas akut. Dessutom kan man med god säkerhet kombinera flera behandlingar redan de första dagarna.

Andreas Terént

professor, akut- och rehabdivisionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

1. Rothwell PM, et al; on behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. Epub 2007 Oct 8.
2. Lovelock CE, et al; Oxford Vascular Study. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):487-93. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2007;6(9):757.
3. Fairhead JF, et al. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology*. 2005;65(3):371-5.
4. Rothwell PM, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005;366(9479):29-36.
5. Rothwell PM, et al; Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004;363(9425):1925-33.

Antioxidanter inget skydd mot makuladegeneration

Åldersbetingad makuladegeneration (age related macular degeneration, AMD) är en av de vanligaste orsakerna till blindhet i västvärlden. Patogenesen är ofullständigt känd, men klart är att rökning och hög ålder ökar risken samt att det finns en hereditär komponent. Behandlingsarsenalen är begränsad. Det har hävdats att tillskott i form av antioxidanter skulle ha en skyddande effekt. Retina exponeras kontinuerligt för ljus och tros utsättas för omfattande oxidativ skada, vilket skulle kunna betyda att det kan vara motiverat att försöka begränsa denna för att skydda mot sjukdomen.

Nu visar forskare från Australien i en metaanalys presenterad i *BMJ* att evidens saknas för att antioxidanter skulle fungera skyddande (som primärprevention) mot AMD. Författarna har ställt samman nio prospektiva kohortstudier, samtliga publicerade under de senaste tio åren, som totalt omfattar 149 000 personer. Av dessa drabbades 1 878 av AMD under studiernas gång. Bland antioxidanttillskotten som undersökts hör bl a vitamin A, C, E, zink, lutein och alfa- och betakaroten. Resultaten visar sammanlagt att antioxidanter har »liten eller ingen« effekt när det gäller att skydda mot AMD. Man har också tittat på tre randomiserade kliniska studier som även de visar att tillskott av antioxidanter inte skyddar mot AMD.

Resultaten står sig även efter att man rensat för faktorer som rökning och ålder. Alla ingående studier bidrog dock inte med data till varje antioxidant, varför författarna flaggar för att det finns en möjlighet att eventuella synergistiskt gynnsamma effekter av att ta ett antal olika antioxidanter samtidigt kan vara ofullständigt utredda. Metaanalysen har heller inte tittat på sekundärpreventiva effekter av antioxidanter. Då evidens för primärpreventiv effekt av antioxidanter saknas finns det således bara en faktor som kan påverkas för att minska risken för AMD, och det är rökning, skriver författarna, som anser att rökare bör informeras om ytterligare en god hälsoeffekt av att lägga sitt missbruk på hyllan.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2007;335:755.

Radikal operation – viktigaste prognostiska faktorn vid differentierad tyreoidcancer

Prognosen vid differentierad tyreoidcancer (DTC) är mycket god, och i de flesta studier överskrider 10-årsöverlevnaden 90 procent efter diagnos och behandling. Diskussioner världen över har förts om hur extensiv den kirurgiska behandlingen bör vara.

Många förespråkar total tyreoidektomi med postoperativ radiojodbehandling, medan andra anser att det räcker med hemityreoidektomi för de mindre tumörerna. Målet med denna studie var att ta reda på om den kirurgiska tekniken och olika postoperativa behandlingar påverkade överlevnaden för patienter med DTC.

Från det svenska cancerregistret identifierades 5 123 patienter med DTC under perioden 1958–1987. Under samma period identifierades, ur dödsorsaksregistret, de 693 patienter som avlidit i sin DTC. För 595 av dessa kunde data insamlas från journaler och analyseras. Lika många kontroller (dvs patienter med DTC som inte avlidit i sin sjukdom) matchades med avseende på kön, ålder och kalenderperiod, och samtliga följdes

fram till år 2000. Denna sk nested fall-kontrollstudie omfattade således nära 1 200 patienter.

Patienter som inte hade opererats alls hade sämst prognos. Risken att avlida påverkades inte av vilken kirurgisk teknik som använts (subtotal eller total tyreoidektomi, hemityreoidektomi etc) med undantag för patienter med DTC i TNM-stadium III, som hade bättre överlevnad efter total tyreoidektomi. I samtliga stadier var ett av de viktigaste kriterierna för bättre prognos att den första operationen gjorts med radikalt avlägsnande av primärtumören. Omfattningen av operationen i övrigt påverkade således inte prognosen i TNM-stadium I och II.

För de patienter som fick ett lokalrecidiv ökade risken för död i DTC under uppföljningsperioden femfaldigt. Där emot påverkade den postoperativa behandlingen (radiojod och kemoterapi) inte överlevnaden gynnsamt.

Det ideala när man ska studera överlevnadseffekt efter en viss behandling är prospektiva, randomiserade studier. För

DTC-patienter är en sådan studie sannolikt inte genomförbar på grund av den relativa sällsyntheten, den mycket goda prognosen samt behovet av många decenniers uppföljningstid.

Denna populationsbaserade nested fall-kontrollstudie omfattar ett större antal patienter som avlidit i DTC än någon annan studie. Vi kunde därmed värdera olika faktorer inverkan på överlevnad och bl a visa att den viktigaste prognostiska faktorn för patienter med DTC är radikalt borttagande av tumören.

Valet av kirurgisk metod är av mindre betydelse, med undantag för patienter med DTC i TNM-stadium III. Adjuvant behandling kan möjligen uppskjuta recidiv men tycks inte avgörande för överlevnad på sikt.

Catharina Ihre Lundgren
specialistläkare, kirurgiska kliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Lundgren CI, et al. Influence of surgical and postoperative treatment on survival in differentiated thyroid cancer. *Br J Surg.* 2007;94(5):571-7.

Rehabilitering via Internet för långtidssjukskrivna gav resultat

Ett 20 veckor långt rehabiliteringsprogram har testats i en randomiserad studie omfattande 55 individer (27 i behandlingsgruppen och 28 i kontrollgruppen) med smärtproblematik och/eller utmattningssyndrom. Målet var att öka livskvaliteten och om möjligt även arbetsförmågan för dem som inte redan hade permanent sjukersättning.

Rehabiliteringsprogrammet har genomförts via Internet. Varje vecka har man sett en film från ett autentiskt sokratiskt samtal med en grupp långtidssjukskrivna personer. Filmerna har haft olika teman (att ta sig ur helvetet, förväntningar och besvikelser, kris och kaos, förändringsprocessen, hinder för förändring, skuld och skam, självkänedom, kränkning, omgivningen, behov, självdestruktivitet, gränssättning, sorg, relationer och konflikter, försvar, depad eller deprimerad, identitet, stress, styrka och svaghet).

Till varje film har en text presenterats och fem frågor att reflektera över. I ett samtalsrum på Internet har man därefter delat sina erfarenheter. I detta samtal har även kursledaren samt en »värkmäs-

tare« – en god förebild – deltagit. Vid jämförelse mellan grupperna kunde man efter avslutad rehabiliteringskurs observera statistiskt signifikanta förbättringar avseende depression, smärta, vitalitet, social funktion och stressymtom i behandlingsgruppen. 13 av de 23 individer (57 procent) som inte hade permanent sjukersättning vid projektets start hade ökat sin arbetsförmåga. Motsvarande siffra i kontrollgruppen var 9 procent.

Även vid uppföljningen ett år efter avslutad rehabiliteringskurs fanns det en tydlig skillnad avseende arbetsförmåga mätt i antal arbetade timmar per vecka. I behandlingsgruppen rapporterade 52 procent ökad arbetsförmåga jämfört med arbetsförmågan vid projektets start; detta trots att en person insjuknat i hjärntumör och en annan i hjärtflimmer under uppföljningstiden. Flera individer hade dessutom ökat sin arbetsförmåga ytterligare under uppföljningsåret. I kontrollgruppen hade 13 procent ökat sin arbetsförmåga.

Projektet visar att man via Internet kan rehabilitera långtidssjukskrivna,



Foto: Scanpix

Filmer och frågor via Internet att reflektera över gav signifikant förbättring avseende depression, smärta, vitalitet, arbetsförmåga etc.

traumatiserade personer med smärtproblematik och utmattningssyndrom till ökad såväl livskvalitet som arbetsförmåga.

Gunilla Brattberg
leg läkare, specialist i anesthesiologi och smärtlindring, adjungerad professor i rehabiliteringspedagogik, Lunds universitet

Brattberg G. Internet-based rehabilitation for individuals with chronic pain and burnout: a randomised trial. *Int J Rehab Res.* 2006;29(3):221-7.

Brattberg G. Internet-based rehabilitation for individuals with chronic pain and burnout II: a long-term follow-up. *Int J Rehab Res.* 2007;30(3):231-4.

Dåliga relationer ökar risken för hjärt-kärlsjukdom

Kan man minska risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdom genom att förbättra relationen med sina närstående? Det tror en grupp forskare från Storbritannien, som i en studie presenterad i tidskriften Archives of Internal Medicine visar att ett dåligt äktenskap eller dåliga relationer med närstående ökar risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdom.

Studien bygger på närmare 8 500 offentliganställda i Storbritannien som under andra halvan av 1980-talet svarade på ett omfattande frågeformulär om relationer, främst rörande relationen med make/maka, sambo etc men också med nära vänner. Ingen av studiedeltagarna, som i genomsnitt var i 40-årsåldern vid studiens början, hade då någon känd hjärt-kärlsjukdom.

Frågorna rörde aspekter som hur mycket emotionellt och praktiskt stöd de fick från närstående, om de kände att de kunde avlasta sina problem genom att tala med sina närstående och hur mycket stress de upplevde att relationen orsakade dem.

En uppföljning tolv år senare visade att närmare 600 av studiedeltagarna drabbats av hjärt-kärlsjukdom. För individer med dåliga relationer, som exempelvis uppgett att de upplevde att det blev värre om de talade med närstående om problem, var risken att drabbas av



Dåligt äktenskap eller dåliga relationer med närstående visade sig efter tolv år ge hjärt-kärlsjukdom, även justerat för faktorer som alkohol, stress, hypertoni etc. Foto: SPL/IBL

hjärt-kärlsjukdom 34 procent högre än för de individer som hade goda relationer. Justerat för depression, en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom, hade risken ökat med 25 procent.

Resultaten står sig efter justering för faktorer som kön, ålder, socioekonomisk status, alkoholintag, upplevd stress på arbetsplatsen och sjukdomar som bl a hypertoni, hyperlipidemi och diabetes.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Arch Intern Med. 2007;167:1951-7.

Överlevnad efter koloncancer kan bli bättre

BJS Överlevnaden efter behandling för kolorektal cancer i Sverige har förbättrats under de senaste decennierna. Förbättringen är mer uttalad efter rektalcancer än efter koloncancer, vilket tillskrivs riktade insatser i form av forskning, förändring av operationsteknik och centralisering av behandlingen. Liknande riktade insatser är önskvärda för att på motsvarande sätt förbättra överlevnaden efter koloncancer. Syftet med den refererade studien var att utvärdera resultaten efter behandling för koloncancer i Stockholm-Gotlandregionen och att försöka identifiera sätt att förbättra resultaten.

Samtliga 2 855 patienter som diagnostiserades med koloncancer i regionen 1996–2000 ingick i studien och följdes till 2005. Medianåldern var 74 år och

femårsöverlevnaden 46 procent. Hos patienter utan känd fjärrmetastasering var operationen, som utfördes lokalt, inkomplett i 13 procent av fallen.

Överlevnaden korrelerade starkt till radikal kirurgi och tumörstadium. Akut operation var en oberoende riskfaktor för sämre överlevnad. Medianantalet undersökta lymfkörtlar var sex, trots att vårdprogrammet stipulerar minst tolv undersökta körtlar för korrekt stadielin-delning. Skillnader i antal undersökta körtlar fanns mellan olika sjukhus, vilket kan bero på skillnader dels i kirurgisk teknik, dels i undersökning av preparaten. Även vissa skillnader i överlevnad sågs mellan olika sjukhus.

Författarna konkluderar att förbättring av resultaten efter koloncancerbehandling bör kunna åstadkommas genom en ökning av andelen patienter där man lyckas avlägsna all tumörvävnad.

Alzheimerdiagnos med blodprov?

Forskare från Stanforduniversitetet i Kalifornien har upptäckt en grupp proteiner som skulle kunna användas för att ställa alzheimerdiagnos med hjälp av ett blodprov. Det uppmärksammade rönet presenteras i Nature Medicine.

Forskarna har utgått från 259 blodprov från patienter med alzheimer i tidig fas och från friska kontroller. I proven har man tittat på 120 signalproteiner, samtliga inblandade i kommunikation mellan neuron. Det visade sig att för 18 av dessa proteiner var nivåerna förändrade hos alzheimerpatienter.

Forskarna gick sedan vidare med 20 patienter som samtliga utretts för alzheimer och där en del av dem, inte alla, fått alzheimerdiagnos. De kände inte till vilka patienter som fått diagnos. Genom att titta på uttrycket av de 18 proteinerna kunde man ställa samma diagnos som alzheimerutredningen kommit fram till i 18 av de 20 fallen. Hos en patient indikerade proteinerna alzheimer, medan utredningen inte gett diagnosen. I ett fall flaggade proteinerna inte för alzheimer, medan utredningen gjort det.

Författarna konstaterar att de avvikande nivåerna för de 18 signalproteinerna indikerar en systemisk dysreglering av bl a hematopoes, immunförsvar och apoptos hos alzheimerpatienterna. Rönen måste verifieras i större studier men är givetvis intressanta med tanke på de svårigheter som finns behäftade med att diagnostisera alzheimer.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Nat Med. doi:10.1038/nm1653

Mer extensiv kirurgi och optimerad undersökning av preparaten kommer också att leda till en mer korrekt stadielin-delning, där man hittar fler patienter med metastasering i lokala lymfkörtlar. Därigenom kommer andelen patienter som erbjuds adjuvant kemoterapi att öka, vilket i sin tur förbättrar överlevnaden.

Annika Sjövall

biträdande överläkare, med dr, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Sjövall A, et al. Colon cancer management and outcome in relation to individual hospitals in a defined population. Br J Surg. 2007;94:491-9.

Polydaktyli – en ciliär sjukdom

Oeri (1901) var den förste som beskrev det som efter 1933 kallas Kartageners syndrom efter dennes noggranna beskrivning: sinuit, bronkiektasier och situs inversus. Även spermier och tubor kan drabbas, och manliga patienter är ofta sterila.

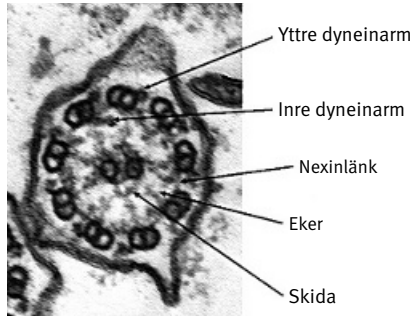
Sedan man funnit att deras spermier var orörliga visade Afzelius (1975) med elektronmikroskopi att cilierna i luftvägar och spermier var defekta. Situs inversus förklaras av att cilierna i den embryonala noden (Hensens nod) är orörliga. Då blir kroppens asymmetri slumpartad, och situs inversus uppträder i 50 procent av fallen.

Åtminstone 13 olika ciliedefekter har beskrivits. Vid några av dem är ciliernas rörlighet delvis bevarad. Därför förekommer situs inversus i mindre än 50 procent av fallen. Sjukdomen kallas nu primär ciliär dyskinesi och omfattar även fallen utan situs inversus.

De flesta av kroppens celler har endast en cilie, vilken som regel är orörlig och kallas primärt cilium, oftast med sensorisk funktion. Ett exempel är i näshinnans tappar och stavar. I blodceller tycks det inte finnas cilier. Det finns åtminstone 250 olika proteiner i cilierna. Dessa proteiner kan också finnas på andra ställen i cellerna. Sedan 2003 har man börjat förstå att många egendomliga syndrom beror på mutationer som drabbar cilierna. Situs inversus förekommer vid några av dessa. Manifestationerna blir mycket varierande, beroende på vilken del eller funktion av cilien som drabbas och på dess betydelse för organet eller vävnaden. Polydaktyli kan uppträda, möjligen för att vandrigen av celler inte registreras på rätt sätt av cilierna när extremiteterna bildas.

Exempel på ciliesyndrom är autosomal dominant och autosomal recessiv polycystnjure, Meckel-Grubers syndrom, Ushers syndrom och Jouberts syndrom. Vid fyra syndrom, nefronoftis (ingår även i Senior-Løkens syndrom), Alströms syndrom, orofacialdigitalt syndrom, som omfattar tio varianter, och Bardet-Biedls syndrom, drabbar mutationen centriol/basalkropp, ciliens rot-system.

Endast vid en av dessa ciliopatier förefaller besvär från respirationsvägarna vara vanliga, bl a sinuit och pneumoni, nämligen vid Alströms syndrom, men elektronmikroskopi av cilierna har inte rap-



Elektronmikroskopisk bild av tvärsnitt av normal cilie från näsan. De namngivna strukturerna kan saknas eller vara defekta vid primär ciliär dyskinesi. Med tillstånd av Acta Paediatrica. Foto: Birgitta Carlén

porterats. Vid Bardet-Biedls syndrom har astma beskrivits.

Nyligen fick vi ciliepreparat från näsa och bronker från ett syndromfall för diagnostik. Kliniskt föreligger likheter med såväl Bardet-Biedls syndrom som orofacialdigitalt syndrom, och dessutom från födelsen upprepade besvär från respirationsvägarna. Elektronmikroskopi visade ytterst få cilier, och de var normala. I flertalet celler låg basalkropparna, alltså just de strukturer som skall vara drabbade vid dessa två syndrom, långt nere i cytoplasman i stället för vid cellytan. I cytoplasman utformades ibland cilier och ofta cystor.

Vi föreslår termen »centriole/basal body disarray« för denna förändring. Inget sådant fall har tidigare beskrivits. Fler patienter med ciliopatier, särskilt med symtom från luftvägarna, bör naturligtvis undersökas med elektronmikroskopi av cilierna.

Mutationerna kan dock vara av sådan art att strukturella förändringar inte fångas med konventionell elektronmikroskopi. Det är sedan länge känt att cilierna i enstaka fall av Kartageners syndrom ser normala ut. Ljusedmikroskopisk immunfluorescens eller elektronmikroskopisk immuncytokemi kan kanske avslöja några sådana defekter, liksom genetik och proteomik.

Unne Stenram
professor emeritus,
Patologen,
Lunds universitet

Stenram U, et al. Orofacialdigital-like syndrome with respiratory tract symptoms from birth and ultra-structural centriole/basal body disarray. Acta Paediatr. 2007;96:1101-4.

Telomerens roll omvärderas

Telomeren består av en kort sekvens baspar, som upprepas ett stort antal gånger, lokaliserade i slutet av varje kromosom. Den har visats ha en stabiliserande funktion och skyddar genom från nedbrytning och från sammanslagning av olika kromosomer. Telomeren »klippas« också ned för varje celldelning, vilket begränsar antalet gånger en cell kan delas. Då kromosomerna i äldre individers celler visats ha kortare telomere än hos yngre individer har telomeren kopplats till åldrande.

Men nu visar en grupp forskare från Schweiz att telomeren även har en annan roll: den transkriberas nämligen till RNA-molekyler. Rönen presenteras i tidskriften Science. Forskarna gjorde upptäckten av en slump då de tittade på ett protein som bryter ned RNA och fann sekvenser av RNA som överensstämde med telomerens sekvens.

RNA-molekylerna fanns lokaliserade främst i anslutning till själva telomeren. Exakt vilken funktion dessa RNA-molekyler har är emellertid inte känt, men forskarna spekulerar över att de på något sätt skulle kunna påverka längden av själva telomeren. Rönen skulle kunna vara relevanta inom bl a onkologi, då telomerens funktion visats vara utslagen i vissa tumörer, något som bidrar till att cellerna kan delas okontrollerat. Den korta upprepade sekvensen troddes i sig – fram till den aktuella artikeln i Science – inte spela någon roll utom att den alltså skyddar kromosomen och förkortas vid varje celldelning.

Att telomeren utgör bas för RNA är inte den enda uppmärksammade nyheten kring telomeren. En studie presenterad i tidskriften Genes & Development, och som refereras i News@Nature, visar hur lång telomeren minst måste vara för att den ska fungera normalt. Studien visar att om telomeren inte består av minst 12,8 repeterade sekvenser på vardera sex baspar (vilket alltså ger en total längd på 77 baspar) så skyddas inte kromosomen utan riskerar att smälta samman med en annan kromosom.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Azzalin C, et al. Telomeric repeat-containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends. Science. Epub 2007 Oct 4. Genes Devel. doi: 10.1101/gad439107 News@Nature. doi:1038/449515a