

Autonome målinger – ikke helt glemt

Vegard Bruun Wyller skriver i Tidsskriftet nr. 7/2006 at målinger av autonom aktivitet er fraværende i norsk forskning (1). Det stemmer nok ikke. Den slags målinger er i Norge mye brukt innen psykologisk og psykosomatisk forskning (2, 3). Vår gruppe av gastroenterologer har, i samråd med psykologiprofessor Sven Svebak, i en lengre periode brukt respiratorisk sinusarytmi (RSA), dvs. mikrofluktuasjoner i hjertefrekvens, som mål for vagusnervefunksjon og strømledningsevne i hud (skin conductance) som mål for sympatikusfunksjon (2, 4). Dette er validerte og enkle tester for autonome variabler (3). Vi har vist at lav vagustonus er relatert til dyspepsi, både hos pasienter med funksjonell dyspepsi og hos diabetikere med autonom nevropati (2, 4).

Hypotesen er at n. vagus medierer reflekser som styrer viktige mage- og tarmfunksjoner. Ved svekket vagustonus forstyrres motiliteten, analogt med den forstyrrelsen man fikk hos pasienter som fikk utført kirurgisk, proksimal gastrisk vagotomi (5, 6). Lav vagustonus er også en risikofaktor for koronar hjertesykdom og ulike former for svekket minne (7).

Måling av autonome variabler er altså etablert metode innen flere forskningsområder i Norge. Det er grunn til å applaudere for mer oppmerksomhet og økt forskning på området, noe som vil kunne utvikle teknikken videre og gi spennende resultater.

Karl Anton Undeland

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Arnold Berstad

Haukeland Universitetssjukehus

Litteratur

1. Wyller VB. Autonom dysfunksjon – en oversett patofysiologisk mekanisme? Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 923.
2. Hausken T, Svebak S, Wilhelmsen I et al. Low vagal tone and antral dysmotility in patients with functional dyspepsia. Psychosom Med 1993; 55: 12–22.
3. Grossman P, Svebak S. Respiratory sinus arrhythmia as an index of parasympathetic cardiac control during active coping. Psychophysiology 1987; 24: 228–35.
4. Undeland KA, Hausken T, Svebak S et al. Wide gastric antrum and low vagal tone in patients with diabetes mellitus type 1 compared to patients with functional dyspepsia and healthy individuals. Dig Dis Sci 1996; 41: 9–16.
5. Undeland KA, Hausken T, Gilja OH et al. Gastric meal accommodation studied by ultrasound in diabetes. Relation to vagal tone. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 236–41.
6. Malagelada JR, Rees WD, Mazzotta LJ et al. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanechol. Gastroenterology 1980; 78: 286–93.
7. Hansen AL. The influence of heart rate variability in the regulation of attention and memory process. Doktoravhandling. Bergen: Universitetet i Bergen, 2003.

V. Bruun Wyller svarer:

Jeg har *ikke* skrevet (eller ment) at «målinger av autonom aktivitet er fraværende i norsk forskning», slik Undeland & Ber-

stad hevder. Mine to hovedpoenger var som følger.

Det autonome nervesystemet spiller sannsynligvis en viktig rolle ved mange lidelser, men innsikten i de patofysiologiske mekanismene er foreløpig begrenset, og mer forskning er påkrevd. På dette punktet tror jeg vi er helt enige.

Måling av autonom nerveaktivitet byr på store metodologiske utfordringer, noe innlegget til Undeland & Berstad bekrefter. De refererer blant annet til forskning der respiratorisk sinusarytmi later til å være brukt som en generell markør for vagustonus, det vil si parasympatisk nerveaktivitet i sin alminnelighet. Dette er ikke uproblematisk. For det første har det autonome nervesystemet en langt mer differensiert virkemåte enn tidligere erkjent (1). Måling av parasympatisk nerveaktivitet til hjertet gir altså begrenset informasjon om den parasympatiske nerveaktiviteten til andre organer. For det andre er respiratorisk sinusarytmi ikke avhengig av tonus – det vil si gjennomsnittlig nerveaktivitet – men av *fluktuasjoner* i nerveaktiviteten (1, 2). Dette er ikke språklig pirk, men peker mot en viktig fysiologisk realitet. Når tonus blir svært høy, forsvinner nemlig fluktuasjonene. Toppidrettsutøvere er et godt eksempel; i hvile har de meget høy parasympatisk tonus til hjertet (og derfor lav hjertefrekvens), noe som fører til at den respiratoriske sinusarytmien blir nærmest fraværende. Generelt gjelder altså følgende spissformulering: Å bruke variabiliteten i kardiiovaskulære variabler som et mål på autonom tonus, blir som å forveksle gjennomsnitt og standardavvik (3).

Vegard Bruun Wyller

Barneklivnikken
Rikshospitalet
og
Avdeling for fysiologi
Universitetet i Oslo

Litteratur

1. Malpas SC. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282: H6–H20.
2. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043–65.
3. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability – what they really mean and what we really measure. Am J Cardiol 1993; 72: 821–2.

På kjempenes skuldrer

I Tidsskriftet nr. 5/2006 siterer Charlotte Haug sir Isaac Newton: «Hvis jeg har sett lenger, er det fordi jeg har stått på skuldrene til kjemper» (1). I et innlegg i nr. 7/2006 tillegger Pål Møller Carl Gustav Jung dette utsagnet og mener at meningsinnholdet da blir noe annerledes (2).

Det er godt mulig at Jung kan ha sagt det, og det er trolig at heller ikke Newton var først ute. Imidlertid er det fra ham det er best kjent, fra et brev til Robert Hooke

omkring 1676. Bakgrunnen for utsagnet, og dermed meningsinnholdet, er imidlertid ikke så flatterende som man kan få inntrykk av. I originalspråket er sitatet: «What Descartes [René Descartes] did was a good step. You have added much in several ways, & especially in taking ye colours of thin plates into philosophical consideration. If I have seen farther, it is by standing on the shoulders of Giants.» Newton hadde i sin forskning om optikk bygget videre på arbeid gjort av Hooke, men ytterst selvbevisst som han var, ville han ikke dele æren med den eldre Hooke. Han henviste i stedet til Descartes, for å poengtere at Hookes arbeid ikke var banebrytende. Et ytterligere moment er at Hooke var kortvokst, med skjev rygg. I utsagnet kan det ligge en insinuasjon om at Hooke ikke bare fysisk, men også intellektuelt var en liten mann (3).

Christian Lycke Ellingsen

Stavanger universitetssjukehus

Litteratur

1. Haug C. På kjempenes skuldrer. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 125: 583.
2. Møller P. På kjempenes skuldrer. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 125: 1224.
3. Gribbin J. Science: A history. London: Penguin Books, 2003, 161–4

Genefec – hva skal den brukes til?

Under overskriften «Colorectal Cancer – tidlig diagnostisering gir god prognose» beskrives Genefec i en helsides annonse i Dagens Medisin (1). Testen beskrives som en sensitiv DNA-test til tidlig påvisning av kolorektal cancer. Ved henvendelse til firmaet for dokumentasjon har jeg fått utlevert en artikkel som omtaler selve prinsippet for testen (2), samt en artikkel fra Dagens Medisin som ikke inneholder data fra populasjonsundersøkelser (3). Et søk på PubMed over «Genefec» gav intet resultat, søk på «colorectal, screening, DNA» og andre kombinasjoner gav heller ikke artikler om større undersøkelser av denne testen. Det finnes mange artikler som taler for at man må gå videre med utprøving av DNA-tester til screeningundersøkelser (4–6).

Mine spørsmål til firmaet er: Finnes det noen vitenskapelige undersøkelser over denne testens anvendelse på mennesker? Skal testen anvendes til screening av symptomfrie individer, eller til diagnostikk hos pasienter hvor man mistenker kolorektal cancer? Hvordan sikres det at anvendelsen av denne testen ikke kommer til å forringe diagnostikken, og forlenge utredningsperioden for pasienter med kolorektal cancer? Med andre ord: Finnes det veldokumenterte indikasjoner for testens anvendelse?

Vår kolorektalenhet mottar meget ofte pasienter med kolorektal cancer som har gått meget lenge før de kommer til behandling, fordi man har hatt en negativ avfø-

ringsprøve. Den i annonsen omtalte høye sensitivitet ligger jo formentlig godt under 45 %, avhengig av om man anvender den i screening eller i diagnostikk på symptom-pasienter. Vi finner derfor ingen indikasjon for anvendelse av avføringsprøver, verken i vår avdeling eller i allmennpraksis, hos symptom-pasienter. Hvis prøven er positiv, skal det allikevel utføres en koloskopi, hvilket også anføres av firmaet. Hvis den er negativ, skal man også utføre koloskopi på mistanke om kolorektal cancer. Den eneste effekt prøven kan ha, er en forsinkelse av behandlingen.

Anvendelse av avføringsprøve i screening – altså hos symptomfrie personer, brukes jo i flere land, bl.a. England og Danmark. Etablerte screeningprogrammer anvender de «gamle» avføringsprøver, som baserer seg på påvisning av blod i avføringen, fordi disse er velvaliderte i store undersøkelser med mer enn 100 000 testpersoner, og fordi screeningprogrammer skal designes ut fra meget mer komplekse forutsetninger enn bare sensitivitet og spesifisitet av en enkelt test.

Usystematisk anvendelse av avføringsprøver kommer med stor sikkerhet til å forringe diagnostikk og forsinke behandlingen av pasientene. Jeg ser ingen positiv effekt av å anvende den.

Gunnar Baatrup

Kirurgisk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus

Litteratur

1. Annonse. Dagens Medisin 2006; nr. 7: mot side 12.
2. Zev Z, Kisliitsin D, Rennert G et al. Utilization of K-ras mutations identified in stool DNA for the early detection of colorectal cancer. *J Cell Biochem Suppl* 2000; 34, 35–9.
3. Hauger MR. Unødvendig mye gastroskopi. *Dagens Medisin* 2003; nr. 5: 8.
4. Hardison DM, Shuber AP. Stool DNA: a viable option for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2005; 129: 2128–9.
5. Harford WV. Colorectal cancer screening and surveillance. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 1–20.
6. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351: 2704–14.

NorDiag svarer:

Genefec er et diagnoseverktøy for symptomatiske pasienter. Kreft i tykk- og endetarm er den hyppigst forekommende kreftform i Norge, og det er velkjent at tidlig diagnostikk av tykktarmskreft er knyttet til svært gode behandlingsresultater. Leger står foran en betydelig utfordring ved at symptomene ofte er utydelige og uspesifikke. Terskelen for å bruke en invasiv test som koloskopi blir derved høy. I praksis ser vi at legen ofte velger å bruke en ikke-invasiv test til å detektere blod i avføringen (FOBT). Lav sensitivitet og lav spesifisitet ved slike tester leder til det problemet Gunnar Baatrup beskriver: Pasienter med

falskt negativ avføringstest går lenge før de kommer til behandling. I tillegg gjennomføres det mange unødvendige koloskopier. Interessen for forbedrede, ikke-invasive analyser for tidlig påvisning av tykktarmskreft er derfor stor internasjonalt.

Kliniske studier av Genefec blir presentert av Aloysius og medarbeidere og av Løvlie og medarbeidere på WCGC-kongressen i Barcelona juni 2006. En stor populasjonsbasert studie med 700 pasienter i Tyskland er nå i ferd med å avsluttes. Dokumentasjonsstudier på kreftbiopsier viser at ca. 60 % har K-ras- og p53-mutasjoner (1). Genbaserte avføringstester er også utført på mange tusen pasienter og viser at analyser av genmutasjoner i DNA isolert fra avføring er av verdi i tidlig deteksjon av tykktarmskreft. Sammenliknet med påvisning av blod i avføring (punkt-FOBT) er det vist at slike gentester kan detektere 3–4 ganger så mange krefttilfeller og redusere unødvendige koloskopier med inntil 80 % pga. den høye andel falskt positive tester som FOBT-tester normalt er assosiert med (1).

Genefec I (K-ras) ble brukt inntil april 2005 og Genefec II (p53 og K-ras) etter april 2005. Ved Genefec I-analysen ble det oppdaget 23 pasienter med tykktarmskreft (inklusive forstadier) og to tilfeller av bukspyttkjertelkreft. Hos 22 pasienter var førstegangsendoskopi negativ, men videre oppfølging har vist at det også blant disse er flere som har fått påvist forstadier til tykktarmskreft. Genefec detekterer de molekylære forandringene som finner sted tidlig i karsinogenesen. Derfor er det ikke uventet at vi nå begynner å påvise pasienter med positive funn etter opprinnelig negativ endoskopi.

Genefec gir legen tilleggsinformasjon for en bedre diagnosestilling i risikogruppen med uklare abdominalsymptomer, hvor endoskopi anses som uegnet som første utredningsundersøkelse. Dagens versjon av Genefec er følgelig et godt alternativ til FOBT-tester og vil være komplementær til koloskopi. Vi anbefaler bruk av Genefec på samme kliniske indikasjoner som fagmiljøene anbefaler bruk av FOBT-test. I de tilfeller der de kliniske funn ikke samsvarer med laboratorifunnet, anbefaler vi videre utredning også ved negativt prøvesvar. For å imøtekomme behovet for en ikke-invasiv test med høy treffsikkerhet, arbeider NorDiag kontinuerlig med å videreutvikle testen, blant annet ved implementering av nye genmarkører.

Christian Horn
David Parker

NorDiag

Litteratur

1. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351: 2704–14.

Forsøker byråkrater i Helse Nord å lure helsemyndighetene?

Det er nå ni år siden Statens helsetilsyn kom med sine faglige krav til fødeinstitusjoner, fordi det er viktig at leger og øvrig personell får tilstrekkelig erfaring og kompetanse for å ivareta problemer omkring svangerskap og fødselshjelp på en profesjonell måte. En fødeavdeling bør derfor ha minst 400–500 fødsler per år for å få kalle seg fødeavdeling. Utvalget som vurderte saken, mente at 10–15 keisersnitt og 10–15 operative vaginale forløsninger per lege utgjør «et minimum behandlingsvolum for å opprettholde nødvendig operativ kompetanse for hver lege, og hos personalet for øvrig.»

Hålogalandssykehuset, som hører til under Helse Nord, har tre lokalsykehus med hver sin fødeavdeling: Harstad sykehus med ca. 350 fødsler per år, Stokmarknes sykehus med ca. 300 fødsler per år og Narvik sykehus med ca. 250 fødsler per år. For ikke å komme under 400 fødsler per år har man nå besluttet å skape én fødeavdeling lokalisert til tre sykehus som ligger langt fra hverandre. Plutselig har Hålogalandssykehuset fått en «fødeavdeling» med ca. 900 fødsler per år!

Som ved så mange andre tilfeller, ser byråkratene bare på tall og ikke på hva som ligger bak tallene. Å skape en artifiisiell avdeling gir ikke flere fødsler, keisersnitt eller operative vaginale fødsler per lege. Var det ikke det å opprettholde kompetanse som lå bak forslaget om et visst antall fødsler per avdeling? Man kan spørre seg om byråkratene i helseforetaket bryr seg om å opprettholde kompetanse eller om det er viktigere at tallene ser bra ut på papiret.

Hva sier Sosial- og helsedirektoratet, som har overtatt Statens helsetilsyns funksjoner på dette området, om dette tiltaket? Hvis dette ikke er juks, kan vi jo slå oss sammen med ytterligere flere småsykehus til vi får 1 500 fødsler per år, slik at vi blir en kvinneklinikk med spisskompetanse i fødselsomsorg! Finnes det noen der ute i lyset som kan gi klarhet for en gynekolog i byråkratets mørke?

Anders Thelin

Hålogalandssykehuset Stokmarknes