

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

pigste (GS-2) har mutationer i Rab27A og en svær cellulær immundefekt. De ovenfor beskrevne patienter havde alle GS-2. Patienter med GS-1, der har mutationer i Myo5a, er immunologisk normale, men har derimod neurologiske forstyrrelser. Fælles for de to typer er partiel albinisme.

GS-2 er klinisk præget af immundefekten, der medfører alvorlige virale infektioner. Tilstanden kompliceres ofte af en letal inflammatorisk aktivering (såkaldt accelereret fase), og mors indtræder hyppigt inden toårsalderen. Den inflammatoriske aktivering manifesterer sig ved hæmofagocytose, der formentligt beror på det frustrante infektionsrespons, typisk udløst af EBV. Tilstanden er klinisk karakteriseret ved hepatosplenomegali, pancytopeni, dissemineret intravaskulær koagulation og leverpåvirkning. Sent i denne fase kan der ses svær neurologisk påvirkning på grund af lymfocytær infiltration i centralnervesystemet [1, 4].

Fundet af partiel albinisme er det kliniske træk, der ofte vil henlede opmærksomheden på GS-2. Diagnosen stilles ved mikroskopi af hår, der viser typiske melaninsøer, og ved fund af nedsat NK-celle-aktivitet, og diagnosen kan bekræftes ved mutationsundersøgelser. Differentialdiagnostisk skal Chédiak-Higashis syndrom overvejes. Denne sygdom er ligeledes karakteriseret ved partiel albinisme og immundefekt, men adskil-

ler sig fra GS-2 ved den genetiske baggrund samt ved forekomsten af karakteristiske inklusionslegemer i granulocytter og monocytter.

Ubehandlet er GS-2 letal, men efter allogen knoglemarvs-transplantation angives overlevelsen at være 60-70%. Er sygdommen i accelereret fase skal denne forud for transplantationen bringes i ro med immunosuppression.

Korrespondance: Klaus Gottlob Müller, Pædiatrisk Klinik II, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.

Antaget: 4. september 2003  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Børneafdelingen og Patologifdelingen på Hillerød Sygehus takkes for samarbejde omkring patientbehandling og fremsendelse af materiale.

#### Litteratur

1. Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D et al. A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency. *Am J Med* 1978;65:691-702.
2. Seabra MC, Mules EH, Hume AN. Rab GTPases, intracellular traffic and disease. *Trends Mol Med* 2002;8:23-30.
3. Hume AN, Collinson LM, Hopkins CR et al. The leaden gene product is required with Rab27a to recruit myosin Va to melanosomes in melanocytes. *Trafic* 2002;3:193-202.
4. Schuster F, Stachel DK, Schmid I et al. Griscelli syndrome: report of the first peripheral blood stem cell transplant and the role of mutations in the Rab27a gene as an indication for BMT. *Bone Marrow Transplant* 2000;28:409-12.

## Nationwide Inpatient Sample – NIS

### Korrelationer mellem patientvolumen og outcome

Professor Jens Astrup  
E-mail: jens.astrup@dadlnet.dk

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Neurokirurgisk Afdeling GS

NIS står for Nationwide Inpatient Sample og er en amerikansk database etableret 1988. I databasen registreres forløbet for 5-7 mio. indlagte patienter pr. år fra omkring 1.000 hospitaler i 24 stater svarende til repræsentative 20% af patienter og hospitaler uafhængigt af betalingsform [1]. I NIS genereres en række sundhedsdata i form af oplysning om diagnose, behandling (akut/elektiv), patientdemografi, kirurg, komplikationer, mortalitet, indlæggelsestid, udskrivelse til hjem/institution. Den store datamængde muliggør analyse af selv sjældnere, men endnu ikke helt sjældne sygdomme.

I 2003 er der i *Journal of Neurosurgery* og i *Neurosurgery* fremkommet en række artikler om sammenhængen mellem

patientvolumen og *outcome*. **Tablet 1** viser nogle data fra disse analyser for en række sygdomme og deres behandling. Analyserne viser ikke overraskende en aftagende morbiditet og mortalitet med stigende patientvolumen for både hospitaler og kirurger; jo mere erfaring, des bedre resultater generelt. Den samme sammenhæng mellem volumen og *outcome* ses også ved andre kirurgiske behandlinger [2, 3], og på den baggrund er der i USA etableret en større sammenslutning af arbejdsgivere – The Leapfrog Group – som for deres forsikrede medarbejdere kræver behandling på hospitaler og af kirurger med et vist patientvolumen for fem højrisikoperationer (koronar bypass, aortaaneurysme, koronar angioplastik, øsofagektomi og carotis endarterektomi) [4].

Nu er Danmark ikke USA, men der er næppe tvivl om, at en volumen-*outcome*-relation er et generelt fænomen, som også har gyldighed i Danmark. Det særlige ved NIS er, at alle patienter er med, således at vi nu for første gang ser den samlede morbiditet og mortalitet for samtlige behandlinger og ikke som hidtil resultater fra kliniske undersøgelser, som kan

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

Tabel 1. Sammenhæng mellem antal (volumen) behandlede patienter (pr. hospital og pr. kirurg) samt morbiditet og mortalitet.

Diagnose	Antal patienter	Analyseperiode		Hospitalsvolumen		Kirurgvolumen		Gennemsnit	
				lav	høj	lav	høj	hospital	kirurg
Maligne hjernetumorer	7.547	1996-1997	Volumen Mortalitet	1-84 3,8%	>292 1,8%	1-6 4,1%	>21 1,3%	2,8%	
Transsfenoidal kirurgi for hypofyseadenoma	5.497	1996-2000	Volumen Mortalitet DOH Komplikationer	1-5 0,9% 5,4% 31,1%	>25 0,4% 2,6% 23,0%	1-2 1,1% 6,2% 33,2%	>7 0,2% 2,7% 22,7%	10 (1-126) 3 (1-33) 0,6% 26,5%	
Acusticusneurinom <sup>c</sup>	2.643	1996-2000	Volumen Mortalitet DOH Komplikationer	1-6 1,1% 12,3% 30%	>36 0,6% n.s. 4,1% 20%	1-2 1% 13,8 34%	>10 0% n.s. 2,7% 23%	19 (1-229) 5 (1-34) 24,5%	
MVD <sup>d</sup>	1.326	1996-2000	Volumen DOH Komplikationer	1-2 5,1% 4%	>19 1,6% 1,8%	1-2 6,1% 5,4%	>23 0,5% 0,5%	5 (1-195) 3 (1-109) 3%	
SAH <sup>e</sup>	16.399	1998-2000	Volumen Mortalitet	1-9 38,7%	36-158 27,0%			32,7%	
SAH – clip <sup>f</sup>	12.023	1995-1999	Volumen Mortalitet	<20 9,4/14,7% E/A	>65 4,5/8,9% E/A			30 6,6/12,2% E/A	
Ikkerumperede aneurysmer – clip <sup>g</sup>	3.498	1996-2000	Volumen Mortalitet DOH	1-3 3,7% 17,6 %	>23 1% n.s. 5,2 %	2% 16,4 %	0% n.s. 0%	9 (1-61) 3 (1-9) 1,7% 7,6%	
Ikkerumperede aneurysmer endovaskulære <sup>h</sup>	421	1996-2000	Volumen Mortalitet DOH	1-3 3,7% 17,5%	>20 1% n.s. 5,2%	1% 5,2%	0% n.s. 0%	9 (1-61) 3 (1-9) 1,7% 7,6%	

DOH: *Discharge to other than home*

MVD: mikrovaskulær dekompression

SAH: subaraknoidal blødning

n.s.: nonsignifikant

a) *Neurosurgery* 2003;52:48-54.b) *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 4709-19.c) *Laryngoscope* 2003;113:1332-43. Tumorstørrelse ikke kodet i NIS.d) *Neurosurgery* 2003;52:1251-62. Mikrovaskulær dekompression MVD. Fire patienter døde, heraf tre opereret af kirurger, der kun opererede få patienter.e) *J Neurosurg* 2003;99:810-7. Hospitalsmortalitet. 2,1% af hospitalerne med få patienter havde endovaskulær service mod 61% med mange patienter. Skævhed i tallene mod flere ældre og ikkebehandlede patienter på hospitaler med få patienter.f) *J Neurosurg* 2003;99:947-52. E/A: elektiv/akut indlæggelse.g) *Neurosurgery* 2003;52:995-1009.h) *Am J Neuroradiol* 2003;24:1409-20.

være mere eller mindre selekterede og udsat for *bias*. Således er mortaliteten efter operation for maligne hjernetumorer 2% for patienter i alderen 30-59 år, 3,5% for 60-69-årige, 4% for 70-79-årige og 7% for ≥80-årige, hvilket forekommer højere end litteraturens angivelser for selekterede grupper. Som naturligvis bemærket i kommentarer og ledere [5, 6] om disse analyser, er der forskel på patientgrupper, hospitaler og kirurger med højt og lavt patientvolumen. For eksempel var der flere ældre med SAH uden behandling på hospitaler med lavt volumen, men generelt viste stratificeringen ikke forklarende forskelle. Tallene slører endnu subgrupper, f.eks. i den blandede gruppe med maligne hjernetumorer, og kan ikke bruges som opslagstabel for den enkelte patients risiko.

Hvordan er de danske patientvolumina for hospitaler og kirurger i sammenligning med de amerikanske? USA har mange små hospitaler og klinikker med meget lave patientvolumina efter danske forhold, men har også meget store cen-

tre med meget høje patientvolumina. For eksempel er de ca. 60 transsfenoidale operationer for hypofyseadenomer om året i Danmark nogenlunde forholdsmæssigt fordelt på de fem neurokirurgiske afdelinger og foretages af 7-8 kirurger, hvilket svarer til de amerikanske tal for højt volumen, således at resultaterne i Danmark må forventes at ligge på et tilsvarende niveau. Alligevel er der i USA store centre, hvor man opererer op til 126 patienter om året fordelt med op til 33 operationer pr. kirurg, svarende til at alle danske hypofysepatienter blev opereret på en afdeling med to kirurger. Som bekendt er de ca. 50 operationer om året for acusticusneurinom i Danmark centraliseret på H:S Rigshospitalet og Amtssygehuset i Gentofte og foretages af et team på 2-3 kirurger, hvilket svarer til højt patientvolumen i USA. Også den danske praksis på aneurysmeområdet modsvarer de amerikanske tal for højt volumen. De ca. 500 patienter med SAH om året i Danmark behandles nogenlunde forholdsmæssigt fordelt på fem afdelin-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

ger, hvilket svarer til de amerikanske tal for højt volumen. Derimod ligger det lille antal MVD-operationer i Danmark fordelt på fem afdelinger i den lave ende.

Endnu har vi ikke tal for endnu sjældnere sygdomme med hyppigheder på ti eller mindre om året i Danmark. Der er næppe tvivl om, at sådanne tal vil indikere yderligere centralisering i forhold til den nuværende tradition, såfremt alene hensynet til resultater og komplikationer skal være afgørende. »Halveringer« af morbiditet og mortalitet lyder stærkt, men er i realiteten ændringer i meget små tal. Også legale, økonomiske og politiske tolkninger af disse tal vil få indflydelse, sådan som det er ved at ske i USA i disse år.

## Litteratur

1. www.ahcpr.gov/data/hcup/nisintro.htm/dec 2003.
2. Epstein AM. Volume and outcome – it is time to move ahead. *N Engl J Med* 2002;346:1161-4.
3. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-37.
4. Birkmeyer JD, Finlayson EV, Birkmeyer CM. Volume standards for high-risk surgical procedures: potential benefits of the Leapfrog initiative. *Surgery* 2001;130:415-22.
5. Heros RC. Case volume and mortality. *J Neurosurg* 2003;99:805-6.
6. Heros RC. Case volume and outcome. *J Neurosurg* 2003;99:945-6.

## &gt; AKADEMISKE AFHANDLINGER

1. *reservelæge Finn T. Sellebjerg:***Methylprednisolone treatment, immune activation and intrathecal inflammation in multiple sclerosis**

Disputatsen består af otte publicerede artikler og en oversigt og er baseret på undersøgelser foretaget under ansættelser på Neurologisk Afdeling, Amtssygehusene i Gentofte og Glostrup fra 1993 til 1996 og Klinisk Biokemisk Afdeling, Statens Serum Institut fra 1996 til 1997.

Multipel sklerose (MS) er karakteriseret ved inflammatorisk demyelinisering i centralnervesystemet. Forløbet præges hos de fleste initialt af sygdomsattakker såsom akut opticusneuritis (ON). Tidligt er der ofte god remission efter attackerne, men efterhånden udvikler de fleste permanente deficit.

Da immunmekanismer menes at være centrale i patogenesen, har man længe behandlet MS med glukokortikoider, men der har været sparsom evidens for en gavnlig effekt. I to dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser af peroral, højdosis methylprednisolon fandt vi kun beskeden effekt ved ON (hvor der var god spontan remission), mens behandlingen resulterede i en signifikant hurtigere bedring efter andre MS-attakker. Vi fandt også, at patienter med sygdomsaktivitet på magnetisk resonans (MR)-scanning havde længere attackvarighed, og responderede bedre på behandling.

Behandling med methylprednisolon førte til ændringer i CD4 T-celler, fald i IgG-syntese og stigning i cerebrospinalvæske (CSF)-koncentrationen af det immunmodulerende cytokin *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ 1. IgG-syntese, TGF- $\beta$ 1, leukocyttallet og matrix metalloproteinase (MMP)-9-aktivitet i CSF korrelerede med sygdomsaktivitet på MR-scanninger før behandling. Inflammatoriske reaktioner og sygdomsaktiviteten var også associeret til genetiske faktorer hos den enkelte patient. Efter behandling var der ikke ændring i MMP-9-aktivitet og leukocyttal i CSF, men der var markant suppression af MR-sygdomsaktivitet. Til gengæld havde patienter med MMP-9-aktivitet i CSF hurtigere ny attackaktivitet. Det foreslås, at disse fund kan afspejle, at intratekal inflammation ved MS er en flertrinsproces, hvor inflammation i subaraknoidalrummet og det perivaskulære rum er nødvendig men ikke tilstrækkelig til at initiere parenkyminflammation og myelin/axonskade, idet det kun er parenkyminflammation, der er associeret med sygdomsaktivitet på MR-scanninger.

Resultaterne understøtter brugen af peroral, højdosis methylprednisolon ved MS-attakker, særlig hvis der er aktiv sygdom på MR-scanning. Virkningen kan snarere relateres til en modulation af T-celle-aktivering, IgG-syntese og induktion af TGF end til en generel hæmning af leukocytmigration og MMP-9-produktion i CNS. Disse resultater er dels af betydning ved rutinemæssig anvendelse af behandling med methylprednisolon, dels ved planlægning af fremtidige behandlingsforsøg, hvor methylprednisolon kombineres med andre immunmodulerende stoffer.

Forf.s adresse: Slettevej 22, DK-2870 Dyssegård.

E-mail: sellebjerg@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 27. februar 2004, kl. 14.30, Auditorium A, Teilmum-bygningen, Frederik V's Vej 11, København.

Opponent: *Alastair Compston*, England, og *Carsten Geisler*.

*Cand.mag.pæd. Gitte Wichmann-Hansen:***Praktik i lægeuddannelsen**

Et kvalitativt studie om læring og vejledning i klinikken

Dette ph.d.-studie blev gennemført på Enhed for Medicinsk Uddannelse, Aarhus Universitet. Formålet var at beskrive og analysere, hvordan klinikken fungerer som praktiksted for lægestuderende i kirurgiske og medicinske klinikophold på 7./8. semester. Der blev gennemført et feltstudie og et interviewstudie. Feltstudiet foregik som deltagende observation af seks lægestuderende fordelt på 38 klinikdage suppleret med individuelle interview før og efter klinikopholdet. Feltstudiet viste, at klinikken er præget af en række dilemmaer, der vanskeliggør en optimal udnyttelse af dens læringspotentiale som praktiksted. Især viste en sprogteoretisk analyse, at de studerendes uddannelsesbehov står i kontrast til arbejdspladsens produktionsbehov. Konsekvensen er, at de studerende forbliver peri-