

- nancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:72-7.
21. Xu B, Pekkanen J, Hartikainen AL et al. Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:732-3.
 22. Xu B, Pekkanen J, Järvelin MR. Obstetric complications and asthma in childhood. *J Asthma* 2000;37:589-94.
 23. Håkansson S, Källen K. Caesarean section and the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis. *Clin Exp Allergy* 2003;33:757-64.
 24. Juhn YJ, Weaver A, Katusic S et al. Mode of delivery at birth and development of asthma: a population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:510-6.
 25. Werner A, Ramlau-Hansen CH, Jeppesen SK et al. Caesarean delivery and risk of developing asthma in the offspring. *Acta Paediatr* 2007;96:595-6.
 26. Marra F, Lynd L, Coombes M et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma? *Chest* 2006;129:610-8.
 27. Wickens K, Pearce N, Crane J et al. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:766-71.
 28. Small FM, Gyte GM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007482.
 29. Joffe TH, Simpson NA. Caesarean section and risk of asthma. *J Pediatr* 2009;154:154.
 30. Pattenden S, Antova T, Neuberger M et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tobacco Control* 2006;15:294-301.
 31. Roos N, Sahlén L, Ekman-Ordeberg G et al. Maternal risk factors for postterm pregnancy and cesarean delivery following labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1003-10.
 32. Kominiares MA, Vanveldhuisen P, Hibbard J et al. The maternal body mass index: a strong association with delivery route. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:264.e1-7.
 33. Visness CM, London SJ, Daniels JL et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Asthma* 2010;47:822-9.
 34. Hirschler V, Calcagno ML, Clemente AM et al. Association between school children's overweight and maternal obesity and perception of their children's weight status. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:641-9.
 35. DiMatteo MR, Morton SC, Lepper HS et al. Caesarean childbirth and psychosocial outcomes: a meta-analysis. *Health Psychol* 1996;15:303-14.
 36. Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:794-800.
 37. Oddy WH, Holt PG, Sly PD et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999;319:815-9.
 38. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG et al. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1091-5.

Kirurgisk reinnervation med nerveanastomoseteknik har potentiale til behandling af neurogen blære- og tarmdysfunktion

Mikkel Mylius Rasmussen^{1,2,3}, Dorte Clemmensen², Yazan F. Rawashdeh⁴, Hatice Tankisi⁵, Peter Christensen¹ & Klaus Krogh⁶

STATUSARTIKEL

1) Kirurgisk Afdeling P, Aarhus Universitetshospital, Aarhus Sygehus, 2) Neurokirurgisk Afdeling NK, Aarhus Universitetshospital, Aarhus Sygehus, 3) Neurokirurgisk Afdeling K, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, 4) Urologisk Afdeling K, Aarhus Universitetshospital, Skejby, 5) Neurofysiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aarhus Sygehus, og 6) Neurogastroenterologisk Enhed, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital, Aarhus Sygehus

Neurogen blære- og tarmdysfunktion er blandt de største gener hos patienter med rygmærskader og myelomeningocele [1-3]. For begge grupper er livslængden øget pga. moderne behandlingsprincipper, og da rygmærskadede gennemsnitligt kun er 28 år ved traumet, og myelomeningocelepatienter fødes med deres tilstand, medfører det, at patienterne lever mange år med deres handicap.

Behandlingsudfordringen skifter dermed fra et fokus på livslængde til også at indeholde livskvalitet [4, 5].

Den ideelle behandling, som er rekonstruktion af de afficerede medullære strukturer, er endnu uopnåelig. Behandlingen har derfor været rettet mod symptomatologien med brug af farmakologi, ren intermitterende blærekateterisation, transanal irrigation, urostomi, kolostomi og elektrisk stimulation (brug af Brindley-stimulatorer og sakralnervestimulation). Ulemperne er flere. Ved farmakologisk behandling er der ofte problemer med bivirkninger, transanal irrigation er tidskrævende, urostomi og kolostomi har kosmetiske ulemper, og ved de elektroniske implan-

tater er risikoen for elektrodefejl og infektion samt nødvendigheden af batteriskift til stede gennem hele patientens restlevetid. Brindley-proceduren medfører desuden en irreversibel nerveskade (dorsal rhizotomi).

Behandlingsmetoder med en større grad af patientkontrol og med en mere naturlig mekanisme, der effektivt kan bedre både blære- og tarmdysfunktion, er derfor attraktive. Siden Xiao introducerede den somatoautonome refleksbue i 1994, har den fået stor international opmærksomhed. Metoden anvendes især i Kina, hvor det anslås, at ca. 3.000 patienter er blevet opereret. Behandlingen er ved at blive indført i en række vestlige lande, men den er stadig kun baseret på få dyrekserperimentielle og enkelte små humane studier.

Formålet med denne statusartikel er at give en historisk gennemgang af forsøg på reinnervation som behandling af neurogen blære- og tarmdysfunktion samt en beskrivelse af principper og dokumentation for kirurgisk dannelse af en somatoautonom refleksbue.

REINNERVATION VIA ANASTOMOSERING

Nerveanastomoser som behandlingsmetode blev introduceret i 1907 af *Kilvington* og er gennem årene udelukkende blevet undersøgt som behandling af neurogen blæredysfunktion, som tidligere var den altdominerende faktor for morbiditet og mortalitet ved rygmarsvlæsioner og myelomeningocele.

Kilvington udførte bilaterale anastomoser mellem L7- eller S1- og S2- eller S3-rødder på hunde. Efter reinnervation påvist ved stimulation af anastomosen perineal muskelkontraktion, men ikke blærekontraktion [6]. Flere har siden gjort vellykkede erfaringer med blæreinnervation. *Vorstman et al* konkluderede i 1986 på basis af deres forsøg med katte, at blæreinnervation er mulig med en unilateral lumbal til sakral anastomose [7]. *Carlsson & Sundin* og senere *Chuang & Chang* raffinerede princippet ved at adskille dorsale (sensoriske) og ventrale (motoriske) nerverodsfibre i proceduren [8, 9].

De tidligste forsøg på reinnervation via nerveanastomose hos mennesker var uden sikker effekt. I 1967 udførte *Carlsson & Sundin* som de første nerveanastomose på et barn med lumbalt myelomeningocele. Den observerede effekt på blærefunktionen var desværre ikke blivende. I 1980 opnåede samme forfattere, ved at benytte T12-rødder kranielet for læsionen anastomoseret til S2 og S3, igen som de første reinnervation og blærekontrol hos to paraplegiske patienter, der havde T12/L1-frakturer [8, 10].

Inden for de seneste ti år har *Livshits et al* i 2004 publiceret resultater om en T11/T12-anastomose med S2/S3 hos patienter med conus medullaris-læsioner. Refleksiv blæretømning forekom efterfølgende hos alle behandlede patienter. Otte af 11 fik den sensoriske funktion tilbage i ridebukseområdet sammen med reaktivering af analreflekserne, de bulbokavernøse reflekser og cremasterreflekserne [11].

Resultaterne fra både de dyreeksperimentielle studier og studier med mennesker tyder på, at reinnervation med påvirkning af blærefunktionen er mulig. Tidligere nerveanastomoser har alle haft den ulempe, at de brugte nerver over læsionsniveau til anastomosen. Den konventionelle nerveanastomose vil derfor være begrænset til lave torakale og lumbosakrale læsioner, idet anastomosen, som eventuelt suppleres med en nervegraft, ellers bliver så lang, at vitaliteten kompromitteres [11]. I tillæg er der ved brug af nerver over læsionsniveau risiko for yderligere neurologiske udfald. Reinnervationstiden vil pga. afstanden være lang, og selvom der kommer fornemmelse af blærefyldning, kan der ikke af patienten selv aktiveres en koordineret miktion. En model med nerveanastomose under læsionsniveau er derfor forsøgt udviklet [12].

XIAOPROCEDUREN

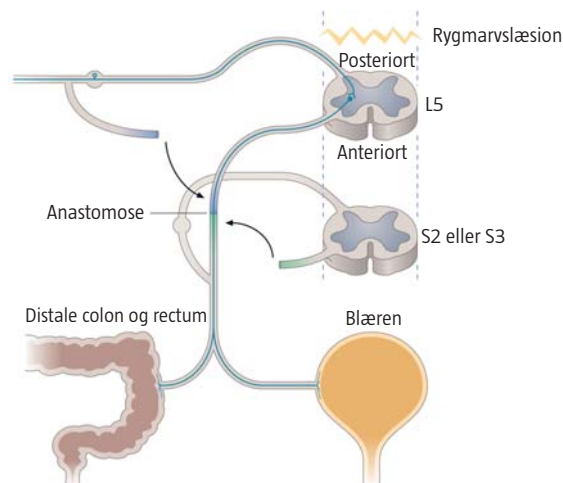
Ved reinnervation ad modum Xiao skabes en kunstig somatoautonom refleksbue under læsionsniveau i rygmarven. Ved proceduren foretages hemilaminectomi fra L4 til S3. Intraduralt identificerer man derefter L5, S2 og S3 med neurofysiologisk assistance. Den ventrale rod adskilles fra den dorsale. De ventrale rødder overskæres, og den proksimale L5-rod anastomoseres til den distale S2 eller S3 (**Figur 1**). Herved opnås en unilateral nerveanastomose fra L5 til S2 eller S3, hvilket muliggør regeneration af somatisk-motoriske nervefibre ind i det autonome innervationsområde [13]. Da somatisk-motoriske, præganglionære autonome og postganglionære parasymptatiske aksoner alle bruger neurotransmitteren acetylcholin, er der på transmitterniveau også grundlag for anastomose. Den præganglionære reinnervation understøttes af dyreeksperimenter, hvor man har fundet både nikotinerge og muskarine receptorer i refleksbuen [14]. Reinnervationen er tilendebragt senest efter 18 måneder, hvilket er længere end forventet ud fra det alment anerkendte dogme om en nerveinnervationshastighed på 1 mm pr. dag [1].

Den beskrevne refleksbue aktiveres ved kutan stimulation af L5-dermatomet på den opererede side enten elektrisk eller ved at knibe eller kradse (**Figur 2**). Stimulation rapporteres at udløse spontan vandladning, men ikke spontan defækation. Uspecifikt angives, at tarmfunktionen også bedres [1].

Xiaoproceduren er den første nerveanastomose, der er kommet til klinisk brug i større skala. To dyre-

 FIGUR 1

Skitsering af den operative procedure, hvor den proksimale del af den ventrale L5-rod anastomoseres til den distale del af S2- eller S3-rod, hvilket muliggør regeneration af somatiske fibre fra L5's ud i S2's eller S3's autonome innervationsområde.



eksperimentielle studier dannede baggrund for metoden.

Det første blev udført på rotter, hvor den ventrale L4-rod unilateralt anastomoseres til den ventrale L6-rod, som hos rotter innerverer blærefunktionen. Samme teknik anvendtes senere på katte med L7- til S1-rods-anastomose. I begge studier opnåede man blærekontraktion via reinnervation ved elektrisk stimulation af den kraniele rod. Mindst lige så interessant var det, at anastomosen også kunne aktiveres ved manuel eller elektrisk stimulation af huden på L4-dermatomet (rotter) og L7-dermatomet (katte) [13, 14].

De første to rygmarsvskadede patienter blev opereret i USA. Resultaterne blev offentliggjort i 2005, og der rapporteredes om god blæretømning [15]. I den første egentlige publikation blev det rapporteret, at ti af 15 rygmarsvskadede fik restitution af urodynamiske parametre et år postoperativt. Yderligere to fik delvis bedring, to fik ingen effekt, og en blev

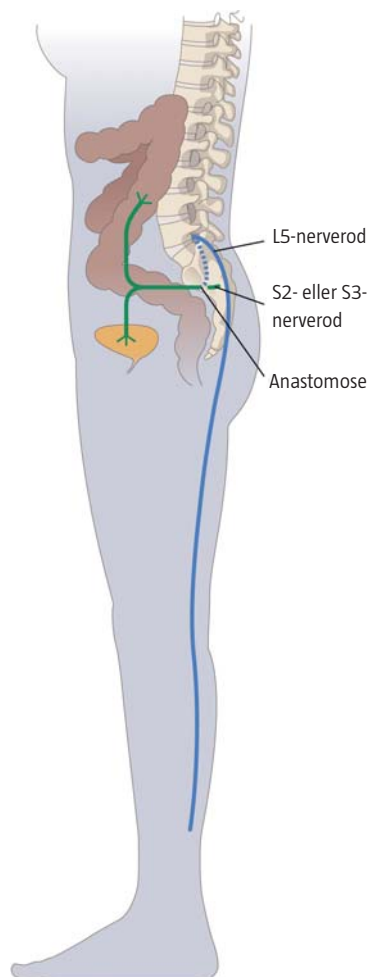
tabt for opfølgning [1]. Siden er Xiaoproceduren af Xiao selv også efterprøvet på myelomeningocelepatienter med god effekt på 17 af 20 patienter [16]. I den senest opgjorte serie angives henholdsvis 88% og 87%-succesrate hos 92 rygmarsvskadede og 110 myelomeningocele-atienter [12, 17]. Andres erfaringer med proceduren er sparsomme. Der foreligger én undersøgelse med en anden operatør. Syv af i alt ni myelomeningocele-patienter angives at have urodynamisk bedring et år postoperativt [18].

Inspireret af Xiaoproceduren er der for nylig publiceret en lignende model med anastomose mellem S1 og S2 eller S3, hvilket medfører en somatoautonom refleksbue, hvor perkussion af akillessenen bevirker blæretømning. Metoden havde effekt på ni af 12 rygmarsvskadede med suprakonale skader [19].

Fem af de 20 opererede myelomeningocelepatienter, der er beskrevet ovenfor, fik parese i L4- eller L5-rødder. Det samme skete for otte af ni i det amerikanske studie, men kun én fik blivende skade. Af de rygmarsvskadede fik få patienter midlertidig cerebrospinalvæskelækage og hovedpine. Der er ikke rapporteret om øvrige kort- eller langtidskomplikationer [1, 16, 18].

FIGUR 2

Den kunstige refleksbue, som skabes a.m. Xiao, aktiveres ved stimulation af L5-dermatomet kutant, hvilket medfører refleksiv aktivering af S2 (eller S3) og dermed af endeorganerne blære og tarm.



FREMTIDSPERSPEKTIVER

Evidensen for metoden er, som det fremgår af ovenstående, sparsom, og der foregår p.t. kliniske studier i USA, Finland, Australien og Danmark. Al brug af Xiaoproceduren bør derfor foregå som led i en protokol og efter godkendelse af De Videnskabetiske Komiteer. Af samme grund er protokollerne til brug i Finland, Australien og Danmark udviklet efter samme retningslinjer, så resultaterne er sammenlignelige.

Rationalet for at skabe en ny refleksbue skulle være, at den somatoautonome refleksbue giver kraftigere effekt i blære og tarm, end der opnås ved at stimulere de eksisterende refleksbuer for eksempel ved blærebankning eller digital stimulation af rectum. Dette er endnu ikke fuldt dokumenteret.

Andre patientgrupper med neurogen blære- og tarmdysfunktion kunne principielt behandles med samme metode, og de igangværende studier kan også være med til at understøtte en debat om behandlingens rolle for disse, f.eks. patienter med inkomplet rygmarsvskade, ekstra- og intramedullære benigne tumorer og dissemineret sklerose.

Den distale del af colon og rektosigmoideum innerveres som blæren fra segmenterne S2-S4, mens den orale del innerveres via n. vagus. Dermed kunne der være samtidig reinnervation af de præganglionære aksoner i blærevæggen og af den distale del af colon og rectum. De multiple daglige stimuli i forbindelse med vandladning kunne facilitere tarmfunktio-

nen og medføre øget kolorektal transport og tømning. Hvis dannelsen af somatoautonom refleksbue medfører bedre blæretømning, er det dermed også sandsynligt, at den kan bedre tarmtømningen.

Størst erfaring med Xiaoproceduren har man i Kina, hvor behandlingsmulighederne for neurogen blære- og tarmdysfunktion er langt fra vestlig standard. En vis effekt af proceduren vil derfor proportionelt være større for en kinesisk patient end for en vestlig patient, der har mulighed for en palet af behandlingstilbud. Overordnet er Xiaoproceduren et spændende nyt behandlingstilbud ved neurogen blære- og tarmdysfunktion. Vi håber, at igangværende studier, herunder studiet i Danmark, kan skabe yderligere dokumentation og medvirke til at afklare metodens fremtid.

KORRESPONDANCE: Mikkel Mylius Rasmussen, Analfysiologisk Klinik, Aarhus Universitetshospital, Aarhus Sygehus, 8000 Aarhus C.

E-mail: mikkrasm@rm.dk

ANTAGET: 8. december 2010

FØRST PÅ NETTET: 25. juli 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Studiet af Xiaoproceduren er støttet af Lundbeck fonden med 2 mio. kr.

LITTERATUR

1. Xiao CG, Du M, Dai C et al. An artificial somatic-central nervous system-autonomic reflex pathway for controllable micturition after spinal cord injury: preliminary results in 15 patients. *J Urol* 2003;170:1237-41.
2. Krogh K, Nielsen J, Djurhuus JC et al. Colorectal function in patients with spinal cord lesions. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1233-9.
3. Lie HR, Lagergren J, Rasmussen F et al. Bowel and bladder control of children with myelomeningocele: a Nordic study. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:1053-61.
4. Hartkopp A, Bronnum-Hansen H, Seidenschnur A-M et al. Survival and cause of death after traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997;35:76-85.
5. Dicianno BE, Kurowski BG, Yang JM et al. Rehabilitation and medical management of the adult with spina bifida. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:1027-50.
6. Kilvington B. An investigation on the regeneration of nerves with regard to surgical treatment of certain paralysis. *Br Med J* 1907;1:988.



FAKTABOKS

Patienter med rygmarvsskade og myelomeningocele har ofte alvorlig blære- og tarmdysfunktion. Nerveanastomoser som behandlingsprincip blev introduceret dyreeksperimentelt i 1907, men har aldrig vundet bred klinisk anvendelse.

Xiaoproceduren er en nerveanastomose og en potentiel ny behandling af neurogen blære- og tarmdysfunktion.

Metoden er udviklet til patienter med rygmarvsskader og myelomeningocele, men også andre med neurogen blære- og tarmdysfunktion kunne være fremtidige behandlingkandidater.

Flere studier af metoden er i gang internationalt.

7. Vorstman B, Schlossberg S, Kass L. Investigations on urinary bladder reinnervation. *Urology* 1987;30:89-96.
8. Carlsson CA, Sundin T. Reconstruction of afferent and efferent nervous pathways to the urinary bladder in two paraplegic patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 1980;5:37-41.
9. Chuang DC, Chang PL. Root reconstruction for bladder reinnervation: an experimental study in rats. *Microsurgery* 1991;12:237-45.
10. Carlsson CA, Sundin T. Reconstruction of efferent pathways to the urinary bladder in a paraplegic child. *Rev Surg* 1967;24:73-6.
11. Livshits A, Catz A, Folman Y et al. Reinnervation of the neurogenic bladder in the late period of the spinal cord trauma. *Spinal Cord* 2004;42:211-7.
12. Xiao CG. Reinnervation for neurogenic bladder: historic review and introduction of a somatic-autonomic reflex pathway procedure for patients with spinal cord injury or spina bifida. *Eur Urol* 2006;49:22-8 og 28-9.
13. Xiao CG, Godec CJ. A possible new reflex pathway for micturition after spinal cord injury. *Paraplegia* 1994;32:300-7.
14. Xiao CG, de Groat WC, Godec CJ et al. "kin-CNS-bladder" reflex pathway for micturition after spinal cord injury and its underlying mechanisms. *J Urol* 1999;162:936-42.
15. Kelley CE, Xiao CG, Weiner H et al. Creation of a somatic-autonomic reflex pathway for treatment of neurogenic bladder in patients with spinal cord injury: preliminary results of first 2 USA patients. *J Urol* 2005;173:1132A.
16. Xiao CG, Du MX, Dai C et al. An artificial somatic-autonomic reflex pathway procedure for bladder control in children with spina bifida. *J Urol* 2005;173:2112-6.
17. Kurzrock EA. Editorial comment. *J Urol* 2010;184:707-8.
18. Peters KM, Girdler B, Turzewski C et al. Outcomes of lumbar to sacral nerve re-routing for spina bifida. *J Urol* 2010;184:702-7.
19. Lin H, Hou C, Zhen X et al. Clinical study of reconstructed bladder innervation below the level of spinal cord injury to produce urination by Achilles tendon-to-bladder reflex contractions. *J Neurosurg Spine* 2009;10:452-7.

Høj selvmordsrisiko blandt psykiatriske patienter

Merete Nordentoft & Trine Madsen

Mennesker med psykisk lidelse kan i perioder opleve deres symptomer og deres situation så belastende, at selvmord forekommer dem som den eneste udvej. Alle ansatte i psykiatrien kommer derfor i kontakt med selvmordsproblematikken, og de fleste vil komme ud for selvmord hos en patient, de har været behandler for.

Mange mennesker lever med en stadig nærværende frygt for, at deres psykisk syge pårørende skal begå selvmord. Det er derfor en helt uomgængelig

ødvendighed, at selvmordsproblematikken i psykiatrien er genstand for usvækket opmærksomhed. I Danmark har der, blandt andet på grund af de unikke danske registre, været gennemført selvmordsforskning på højt niveau i mange år. Vi har derfor megen viden om selvmordsrisikoen ved psykiatriske lidelser i Danmark, og danske tal ligger til grund for en fjerdedel af alle verdens videnskabelige artikler om dette emne. I denne artikel fokuseres der derfor fortrinsvist på danske forhold.

STATUSARTIKEL

Psykiatrisk Center
København,
Bispebjerg Hospital