

9. Nyren O, Adami HO. Stomach cancer. I: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, red. Textbook of cancer epidemiology. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2008:239-74.
10. Ji J, Hemminki K. Socio-economic and occupational risk factors for gastric cancer: a cohort study in Sweden. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:391-7.
11. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343:481-92.
12. Davison AJ. Overview of classification. I: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E et al, red. Human herpesviruses – biology, therapy, and immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press, 2007:3-9.
13. zur Hausen H, Schulte-Holthausen H. Presence of EB virus nucleic acid homology in a »virus-free« line of Burkitt tumour cells. *Nature* 1970;227:245-8.
14. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn* 2001;3:1-10.
15. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2009;101:530-3.
16. Imai S, Koizumi S, Sugiura M et al. Gastric carcinoma: monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:9131-5.
17. Levine PH, Stemmermann G, Lennette ET et al. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr-virus-associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1995;60:642-4.
18. zur Hausen A, van Rees BP, van Beek J et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinomas and gastric stump carcinomas: a late event in gastric carcinogenesis. *J Clin Pathol* 2004;57:487-91.
19. Akiba S, Koriyama C, Herrera-Goepfert R et al. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: epidemiological and clinicopathological features. *Cancer Sci* 2008;99:195-201.
20. Corvalan A, Koriyama C, Akiba S et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma is associated with location in the cardia and with a diffuse histology: a study in one area of Chile. *Int J Cancer* 2001;94:527-30.
21. van Beek J, zur Hausen A, Klein KE et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22:664-70.
22. Osato T, Imai S. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Semin Cancer Biol* 1996;7:175-82.
23. Herrera-Goepfert R, Reyes E, Hernandez-Avila M et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Mexico: analysis of 135 consecutive gastrectomies in two hospitals. *Mod Pathol* 1999;12:873-8.
24. Galetsky SA, Tsvetnov VV, Land CE et al. Epstein-Barr-virus-associated gastric cancer in Russia. *Int J Cancer* 1997;73:786-9.
25. Koriyama C, Akiba S, Minakami Y et al. Environmental factors related to Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in Japan. *J Exp Clin Cancer Res* 2005;24:547-53.
26. Boysen T, Friberg J, Stribolt K et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma among patients with pernicious anemia. *Int J Cancer* 2011;129:2756-60.
27. Nishikawa J, Yanai H, Hirano A et al. High prevalence of Epstein-Barr virus in gastric remnant carcinoma after Billroth-II reconstruction. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:825-9.
28. Kaizaki Y, Hosokawa O, Sakurai S et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in the remnant stomach: de novo and metachronous gastric remnant carcinoma. *J Gastroenterol* 2005;40:570-7.
29. Smith C, Tsang J, Beagley L et al. Effective treatment of metastatic forms of Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma with a novel adenovirus-based adoptive immunotherapy. *Cancer Res* 2012;72:1116-25.
30. Fu DX, Tanhehco Y, Chen J et al. Bortezomib-induced enzyme-targeted radiation therapy in herpesvirus-associated tumors. *Nat Med* 2008;14:1118-22.

Glukosetransporter 1-mangelsyndrom har et varieret klinisk billede

Jan Larsen, Vibeke Stubbings, Rikke Steensbjerre Møller & Helle Hjalgrim

STATUSARTIKEL

Forskning og Udvikling,
Epilepsihospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V04130248

Glukosetransporter 1-mangelsyndrom (GLUT1-DS) skyldes nedsat glukoseniveau i hjernen, hvilket kan medføre et bredt spektrum af kliniske symptomer: 1) forskellige former for epilepsi, 2) bevægeforstyrrelser og 3) kognitive vanskeligheder. Disse symptomer gør GLUT1-DS til et syndrom, som klinisk set er højst variabelt og vanskeligt at diagnosticere. Det nedsatte glukoseniveau i hjernen skyldes haploinsufficiens af glukosetransporter-1 (GLUT1)-proteinet.

GLUT1-proteinet findes hovedsageligt i blod-hjerne-barrieren, hvor det faciliterer glukosetransport fra blodet til hjernen. Den nedsatte funktion af GLUT1 forårsages af mutationer i genet *SLC2A1*, som koder for GLUT1-proteinet. Mutationerne er nyopståede i ca. 90% af tilfældene [1]. De resterende 10% er familiært betingede, og her kan man ofte observere varierende fænotype hos de afficerede familiemedlemmer [1]. Arvegangen er altovervejende autosomal dominant, men sjældne tilfælde, hvor GLUT1-DS forekommer på baggrund af to recessive mutationer, er dog rapporteret [2]. Guldstandarden for behandling

af GLUT1-DS er ketogen diæt, som i > 50% af tilfældene vil gøre patienten anfaldsfri.

SYMPTOMER

I klinisk praksis kan det være vanskeligt at stille diagnosen GLUT1-DS på grund af den brede vifte af symptomer, som syndromet kan indeholde. Da GLUT1-DS blev beskrevet første gang i 1991, blev det karakteriseret ved infantile epileptiske anfald, udviklingshæmning, postnatal mikrocefali, spasticitet, ataksi og et lavt glukoseniveau i cerebrospinalvæsken (CSV) [3]. Det kliniske spektrum er sidenhen udvidet, og der er nu tale om et syndrom, som kan indeholde symptomer fra tre hovedområder: epilepsi, bevægeforstyrrelser og kognitive vanskeligheder (Figur 1).

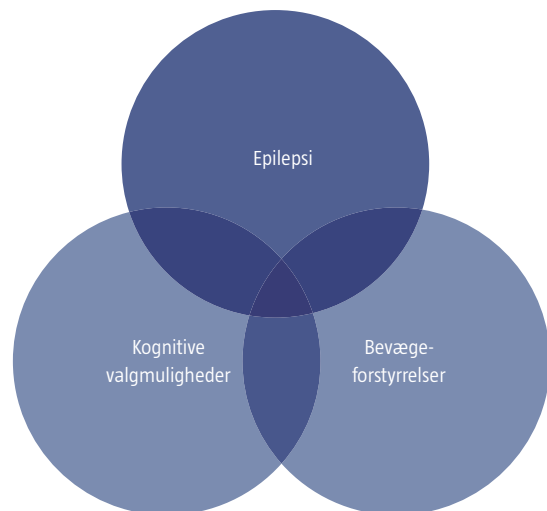
Epilepsi

Ca. 90% af patienter med GLUT1-DS har eller har haft epileptiske anfald [4]. Hos patienter med den oprindelige fænotype observerer man epileptiske



FIGUR 1

Det brede kliniske spektrum for glukosetransporter 1-mangel-syndrom.



anfald, som udvikler sig over tid fra hyppige korte og diskrete myoklone spasmer i ekstremiteterne hos spædbørn til senere at omfatte generaliserede tonisk/kloniske anfald, myoklonier, atypiske absencer samt atone og uklassificerbare anfald [5, 6].

For nylig er mutationer i *SLC2A1* blevet associeret med klassiske epilepsisyndromer som idiopatisk generaliseret epilepsi (ca. 1% af patienterne) [7], myoklon astatisk epilepsi (ca. 5% af patienterne) [8] og tidligt indsættende absenceepilepsi (EOAE) [9, 10]. I undersøgelser har man påvist, at 12% af patienterne med EOAE i form af klassisk absenceepilepsi med anfaldsdebut før det fjerde leveår, havde mutationer i *SLC2A1* [10, 11].

Bevægeforstyrrelser

Siden den første beskrivelse af en patient, som havde GLUT1-DS med bevægeforstyrrelser, men uden epilepsi [12], er bevægeforstyrrelser blevet et hyppigt rapporteret symptom ved GLUT1-DS. De mest almindelige bevægeforstyrrelser ved GLUT1-DS er ataksi eller spasticitet ved gang, dystoni, chorea, intentionstremor og paroxysmisk bevægelses-induceret dyskinesi [13, 14].

Kognitive vanskeligheder

Størstedelen af patienterne med GLUT1-DS har kognitive vanskeligheder i varierende sværhedsgrad, rangerende fra mindre indlæringsvanskeligheder til svær mental retardering [4]. Patienter med GLUT1-DS har typisk nedsat IQ, sprogvanskeligheder og nedsat evne

til at fungere i dagligdagen. De er som oftest mentalt retarderede i varierende grad, men man ser dog også patienter med normal funktion og intelligens [4, 5, 15, 16]. GLUT1-DS er således et syndrom med en klinisk præsentation, som spænder fra lette motoriske og kognitive problemer til en alvorlig epileptisk encefalopati med svær udviklingshæmning.

METODER TIL AT DIAGNOSTICERE GLUT1-DS

Lumbalpunktur

Lumbalpunktur bruges til at bestemme CSV-glukoseniveauet, og dette vil i > 90% af tilfældene være under 2,2 mmol/l hos patienter med GLUT1-DS [17]. I forbindelse med lumbalpunkturen skal der tages en perifer blodprøve, så ratioen mellem CSV-glukose og blodglukose kan fastslås. Man bør have mistanke om GLUT1-DS ved en ratio < 0,45. Det er vigtigt, at lumbalpunkturen udføres efter 4-6 timers faste; dette sikrer, at centralnervesystemglukoseværdien er i ligevægtstilstand [18]. Desuden bør man fastslå glukoseniveauet i blodet umiddelbart før spinalpunkturen for at undgå et artefakt i form af stressinduceret lavt blodglukoseniveau [18, 19]. CSV-glukoseniveauet og ratioen imellem CSV-glukose og blodglukose er vigtige indikatorer for at bestyrke mistanken om GLUT1-DS. Det skal dog nævnes, at patienter med GLUT1-DS kan have normale værdier, det synes især at være patienter, som har en mildere form af GLUT1-DS, der har værdier inden for normalområdet [9]. Disse patienter bør derfor få foretaget en mutationsanalyse af *SLC2A1*, hvis man på baggrund af klinikken stadig har mistanke om GLUT1-DS.

MR-skanning

Hos patienter med GLUT1-DS viser MR-hjerneskaning som hovedregel normale forhold, og hvis ikke er der tale om mindre nonspecifikke abnormaliteter [20]. Der er på nuværende tidspunkt ikke nogen statistisk signifikante associationer imellem specifikke MR-fund og GLUT1-DS-fænotypen [21].

Elektroencefalografi

Tidligt i forløbet (indtil andet leveår) viser elektroencefalografi (EEG) ofte normale forhold. Hvis der forekommer abnormaliteter, er det typisk generaliserede *spikes* eller *polyspike-wave*-udladninger og fokalt nedsat baggrundsaktivitet [5, 22]. Senere i forløbet (i toårsalderen og frem) er de hyppigste fund generaliserede 2,5-4 Hz *spikes* eller *polyspikes* [22-24]. Hos de fleste patienter med GLUT1-DS vil der være forskel på EEG præ- og postprandialt. Et abnormt EEG præprandialt og et normalt EEG postprandialt tyder på en reversibel energimangel i hjernen på grund af GLUT1-DS [25-27].



FAKTABOKS

Mangel på glukosetransporter 1-proteinet kan medføre en bred vifte af symptomer: forskellige former for epilepsi, bevægeforstyrrelser og kognitive vanskeligheder.

Diagnosen bør overvejes ved tidligt indsættende, medicinsk inkrætblig epilepsi med udviklingshæmning og ved aktivitetsinducerede bevægeforstyrrelser med eller uden epilepsi.

Tidlig diagnose og følgende behandling med ketogen diæt kan hos > 50% af patienterne føre til anfaldsfrihed.

Genetiske analyser

Ved mutationsundersøgelser af *SLC2A1* vil den kliniske diagnose af GLUT1-DS ofte kunne bekræftes. Ved sekventering af genet og undersøgelse for større deletioner og duplikationer i genet (ved multiplex ligationafhængig probeamplifikation) finder man genforandringer hos ca. 95%. Påvises der ikke mutation, udelukker det ikke diagnosen, da det kan dreje sig om forandringer, der ikke detekteres ved metoden (f.eks. forandringer i regulatoriske eller ikkekodende områder eller forandringer i andre gener, der har indflydelse på GLUT1-proteinets funktion [17]. Står man med en negativ genetisk analyse, men stadig har en mistanke om GLUT1-DS på baggrund af de kliniske fund, kan man begynde med at give patienten ketogen diæt. Hvis patienten derefter bedres markant, vil dette understøtte en GLUT1-DS-diagnose. Påvises en GLUT1-mutation, bør der tilbydes genetisk rådgivning og en vurdering af gentagelsesrisiko.

Forskergrupper har desuden påvist GLUT1-DS ved hjælp af et 3-O-methyl-D-glukoseoptags-assays [17] og PET [28]. På nuværende tidspunkt kan det dog ikke anbefales at benytte disse metoder i klinisk praksis.

BEHANDLING

Guldstandarden for behandling af GLUT1-DS er ketogen diæt, som i de fleste tilfælde er yderst effektiv [29]. Ved epilepsi er effekten veldokumenteret, og 50-66% af patienterne med GLUT1-DS bliver anfaldsfri alene på den ketogene diæt [17, 19, 30].

Effekten af ketogen diæt på bevægeforstyrrelser og kognitive vanskeligheder er endnu ikke beskrevet i dybden, og der er behov for yderligere undersøgelser for at drage en konklusion. I enkelte rapporter peges der dog på en positiv effekt af ketogen diæt på både bevægeforstyrrelser og kognitiv funktion [19, 31]. Ketogen diæt er en fedtholdig diæt bestående af fedt, protein og kulhydrat i en ratio på 2-4-1. Hos patienter med GLUT1-DS er der ikke tilstrækkelige energimængder i hjernen på grund af nedsat glukosetransport over blod-hjerne-barrieren. Ketogen diæt ændrer kroppens stofskifte, således at en konstant fedtfor-

brænding opretholdes via kosten. Dette får kroppen til at producere ketonstoffer, som fungerer som en alternativ energikilde for hjernen.

En tidlig diagnose og behandling af GLUT1-DS er særdeles vigtig, idet ketogen diæt ofte er effektivt som symptombehandling og til at bremse sygdomsudviklingen hos patienten.

Nogle præparater bør undgås, idet de hæmmer GLUT1-proteins funktion, disse stoffer er: ethanol, methylxantiner, koffein, androgener, dioxin, tricykliske antidepressiver og diazepam [32].

KONKLUSION

GLUT1-DS er formentligt et underdiagnosticeret syndrom, som kan være vanskeligt at opdage, idet det kan imitere andre neurologiske lidelser. Det er dog vigtigt at være opmærksom på GLUT1-DS, idet en tidlig diagnose og behandling med ketogen diæt i mange tilfælde kan standse den gradvise forværring, som ofte ses. Diagnosen bør overvejes hos børn med epileptiske anfald og uforklarlige neurologiske symptomer. Den kliniske diagnose kan bekræftes molekylærgenetisk ved påvisning af en sygdomsdisponerende mutation i *SLC2A1*.

KORRESPONDANCE: Jan Larsen, Artillerivej 100b, 5. tv., 2300 København S. E-mail: jalar@filadelfia.dk

ANTAGET: 21. august 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. december 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Wang D, Pascual JM, de Vivo D. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome. I: Pagon RA, Adam MP, Bird TD et al, red. GeneReviews. Seattle: University of Washington, Seattle, 2012.
- Rotstein M, Engelstad K, Yang H et al. Glut1 deficiency: inheritance pattern determined by haploinsufficiency. *Ann Neurol* 2010;68:955-8.
- De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991;325:703-9.
- Pearson TS, Akman C, Hinton VJ et al. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:342-7.
- Wang D, Pascual JM, Yang H et al. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 2005;57:111-8.
- Klepper J, Leiendecker B, Bredahl R et al. Introduction of a ketogenic diet in young infants. *J Inher Metab Dis* 2002;25:449-60.
- Arsov T, Mullen SA, Rogers S et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012;72:807-15.
- Mullen SA, Marini C, Suls A et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol* 2011;68:1152-5.
- Mullen SA, Suls A, De Jonghe P et al. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* 2010;75:432-40.
- Arsov T, Mullen SA, Damiano JA et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia* 2012;53:e204-7.
- Suls A, Mullen SA, Weber YG et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol* 2009;66:415-9.
- Overweg-Plandsoen WC, Groener JE, Wang D et al. GLUT-1 deficiency without epilepsy – an exceptional case. *J Inher Metab Dis* 2003;26:559-63.
- Pons R, Collins A, Rotstein M et al. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov Disord* 2010;25:275-81.
- Suls A, Dedeken P, Goffin K et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in *SLC2A1*, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008;131:1831-44.
- Akman CI, Engelstad K, Hinton VJ et al. Acute hyperglycemia produces transient improvement in glucose transporter type 1 deficiency. *Ann Neurol* 2010;67:31-40.
- Klepper J, Scheffer H, Leiendecker B et al. Seizure control and acceptance of the

- ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatrics* 2005;36:302-8.
17. Yang H, Wang D, Engelstad K et al. Glut1 deficiency syndrome and erythrocyte glucose uptake assay. *Ann Neurol* 2011;70:996-1005.
18. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* 2012;100:272-7.
19. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010;133:655-70.
20. Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S et al. Glut1 deficiency: when to suspect and how to diagnose? *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:3-9.
21. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev* 2009;31:545-52.
22. Leary LD, Wang D, Nordli DR Jr. et al. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2003;44:701-7.
23. Roulet-Perez E, Ballhausen D, Bonafe L et al. Glut-1 deficiency syndrome masquerading as idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:1955-8.
24. Boles RG, Seashore MR, Mitchell WG et al. Glucose transporter type 1 deficiency: a study of two cases with video-EEG. *Eur J Pediatr* 1999;158:978-83.
25. Brockmann K, Wang D, Korenke CG et al. Autosomal dominant glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy. *Ann Neurol* 2001;50:476-85.
26. Ito Y, Gertsen E, Oguni H et al. Clinical presentation, EEG studies, and novel mutations in two cases of GLUT1 deficiency syndrome in Japan. *Brain Dev* 2005;27:311-7.
27. von Moers A, Brockmann K, Wang D et al. EEG features of glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2002;43:941-5.
28. Pascual JM, van Heertum RL, Wang D et al. Imaging the metabolic footprint of Glut1 deficiency on the brain. *Ann Neurol* 2002;52:458-64.
29. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome - 2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:707-16.
30. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM et al. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* 2012;53:1503-10.
31. Weber YG, Storch A, Wuttke TV et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 2008;118:2157-68.
32. Klepper J, Florcken A, Fischbarg J et al. Effects of anticonvulsants on GLUT1-mediated glucose transport in GLUT1 deficiency syndrome in vitro. *Eur J Pediatr* 2003;162:84-9.

Godt fagligt udbytte af simulationstræning i behandling af den akutte patient

Jesper Roed Sørensen, Kamilla Rost & Gunhild Kjærgaard-Andersen

I fælles akutmodtagelserne stilles der krav om øget faglighed og sikkerhed vedrørende den akutte patient. Simulationstræning i behandling af den akutte patient er derfor indført som et obligatorisk element i den kliniske basisuddannelse (KBU) [1, 2]. Fordelene herved er mange. Det kan nævnes, at teamsamarbejde og håndtering af meget kritiske scenarier kan trænes, uden at patienter udsættes for risiko. Samme procedure kan gentages. Der er mulighed for reflekteret indlæring via debriefing. Der er potentiale for at nedbringe fejl i patientbehandlingen, og dermed øges patientsikkerheden. Under simulationstræningen skal KBU-lægerne udvikle fortrolighed med *airway, breathing, circulation, disability and exposure* (ABCDE)-princippet for behandlingen af den akutte patient. ABCDE-princippet bygger på klare prioriteringer af patientens problemer. Princippet introduceredes oprindeligt i traumemodtagelsen, men er efterfølgende via landets anæstesiologiske afdelinger blevet overført til brug i modtagelsen af alle akutte patienter.

Simulationstræningen for KBU-lægerne på vores institution foregår efter nationale læringsmål. I tidligere evalueringer fra KBU-lægerne har der været kritik af, at der var for megen observation og for lidt aktiv simulation på kurserne.

Formålet med dette studium er at undersøge,

hvor der er størst selvrapporteret læringsudbytte. Enten ved deltagelse i prioriteringsøvelse, observation på simulationsstuer eller ved observation i et debriefingrum i ventetiden mellem den aktive simulationstræning.

MATERIALE OG METODER

I perioden fra den 1. september 2012 til den 1. maj 2013 gennemgik seks hold a 9-11 KBU-læger to dages simulationstræning med fire ugers mellemrum i behandling af den akutte patient. Som simulator brugte vi den avancerede SimMan 3G (Laerdal Danmark, København). Den kontrolleres fra et tilstødende tekniskrum og kan agere som en rigtig patient (**Figur 1**). Den kan endvidere fuldt monitoreres og modtage behandling som en patient i den kliniske hverdag. På de to kursusdage gennemgås i alt ti akutte medicinske og kirurgiske scenarier. 2-3 kursister deltager i hvert scenarium, fra modtagelse af patienten til akut livreddende behandling efter ABCDE-princippet er igangsat. For at øge transferfaktoren agerer KBU-lægerne kun som læger svarende til det niveau, de er på i den kliniske hverdag [3]. Tidligere observerede de resterende kursister simulationen i et tilstødende debriefingrum og deltog i debriefingen efterfølgende. I dette studium deltog 4-6 kursister på skift i en prioriteringsøvelse, mens de resterende kursister observe-

KVALITETS-UDVIKLINGS-ARTIKEL

Medicinsk Læringscenter,
Haderslev,
Sygehus Sønderjylland

Ugeskr Læger
2014;176:V08130506