

Korrespondanser

Korrespondanseinnlegg må ikke overskride 400 ord (tre manuskriptark i Tidsskriftets format, dobbel linjeavstand og bred marg). Innlegget undertegnes av alle forfattere og sendes i tre eksemplarer til Redaktøren, Tidsskrift for Den norske lægeforening, Fjellveien 5, 1324 Lysaker.

Jo flere strepto-kokker, jo mer søl

I det medieinduserte streptokokkhysteriet synes alle – fra helsedirektør til legevaktlege – å ha to gode råd å gi det skremte folk. Oppsøk lege hvis du er engstelig, og få penicillin mot streptokokkene du måtte ha. Det riktige budskapet er vel snarere det motsatte.

For det første må det være klart at alle de tusener som er blitt «sjekket» for sikkerhets skyld og etterpå ikke er blitt syke, selvsagt ikke har legesjekken å takke for det. De ville ikke blitt syke i noe fall. Dette vet vi, men kanskje ikke den taknemlige pasienten som tror penicillinkuren reddet ham fra dødsbakterien. Hvis noen med begynnende invasiv infeksjon derimot skulle komme til en legevakt, kan man spørre seg om ikke legens sjanse for å oppdage at det er alvorlig sykdom på gang, er større jo mindre pågang han har av friske mennesker som skal «sjekkes». Det tror jeg, ut fra egen, dyrekjøpt erfaring med hvor vanskelig det er å stille denne diagnosen tidlig. Det er lettere å finne nåla når høystakken er liten. Budskapet blir altså, og det er et godt, gammelt råd, vent med å oppsøke lege til du virkelig tror du er syk.

For det andre, så vet vi jo ikke om risikoen for invasiv infeksjon minsker med økt penicillinbehandling, noe som uvegerlig blir resultatet av all sjekkingen. Hvilken lege tør i dag la være å penicillinbehandle et streptokokksvar? Antakelig føler mange at situasjonen likner på den vi har rundt et indeksskasus med meningokokksykdom, der vi tror at penicillinbehandling av omgivelsene kan redde noen fra å få alvorlig meningokokksykdom.

Ser vi på de siste 15 årene, så har penicillinforbruket målt i definerte døgndoser vist en forholdsvis liten, men jevn stig-

ning. Imidlertid har bruken av hurtigdiagnostikk for streptokokker økt kraftig i siste del av denne perioden. Altså går en forholdsvis større del av det forbrukte penicillin med til å behandle streptokokker, enn før hurtigdiagnostikkens tid. Hvis vi forutsetter at den totale mengden streptokokker er den samme, og vi har ikke holdepunkter for annet, så betyr det at «penicillinpresset» mot streptokokkene har økt i denne perioden. På midten av 1980-tallet skjedde det så noe med streptokokkene, og vi har siden opplevd 2–3 «bølger» med invasiv infeksjon.



Oppslag om «streptokokkepidemien» har preget mange avisforsider

Det trenger ikke være noen kausal sammenheng mellom økt penicillinbehandling av streptokokker og økt forekomst av invasiv infeksjon. Bølgeforekomsten av sistnevnte taler vel for andre forklaringer. På sikt vil likevel økt penicillinbehandling av streptokokker minske befolkningens resistens, også mot invasive streptokokker.

Risikoen for den enkelte med streptokokker i halsen for å få invasiv infeksjon er ytterst liten. Som pasient, ville jeg tålt både en del tonsillittbehag og tolerert en viss nefritrisiko, vurdert mot gevinsten ved derved å øke beskyttelsen mot invasiv infeksjon.

Bærum

Håkon Toft

Kontrollhyppighet ved postklimakterisk hormonbehandling

Februarnummeret av Nytt fra Statens legemiddelkontroll omhandlet stoff fra en nordisk konferanse om østrogen og osteoporose (1). For en vanlig allmennpraktiker var også bakgrunnsartiklene svært interessante og informative.

Det er imidlertid en ting jeg stusser litt ved, nemlig det anbefalte kontrollopplegget for kvinner som står på postklimakterisk hormonsubstitusjon. Man anbefaler første kontroll etter tre måneder, og så årlig kontroll med måling av blodtrykk, mammalpasjon og gynekologisk undersøkelse.

Ett av argumentene for dette opplegget er at tett oppfølging antakelig er beste måten å bedre compliance på; men når man også anbefaler blodtryksmåling, mammalpasjon og gynekologisk undersøkelse, tolker jeg dette dit hen at man mener at den somatiske risikoen ved behandling gjør årlig kontroll nødvendig.

Når jeg leser dette heftet og konklusjonene, finner jeg at gruppen har en liten økning av risiko for utvikling av mammacancer, og at noen ganske få individer kan utvikle hypertensjon ved slik behandling.

Legeforeningens helsekontrollutvalg har i 1993 utgitt Helsekontrollboka, der alle relevante spesialiteter har vært representert, og hvor det anbefales treårige helsekontroller for friske kvinner og menn over 50 år.

Slik jeg leser artiklene og konklusjonene synes jeg det virker som om risikøkningen ved å bruke østrogen/gestagenbehandling etter klimakteriet er svært liten, og jeg lurar da på om det er noen rasjonell medisinsk grunn til å kjøre et kontrollopp-

legg for denne gruppen som er anbefalt for individer, altså hvert tredje

Jeg har en viss sans for kommentasjonen om compliance men vil tro at med kontroll tre (?) og 12 måneder bedre compliance betyner. Da ville man vel også knyttet med blodtryksøkning farlig er egentlig blodtryknings på kort sikt, en ikke-normale hypertensjonstilstand brukte mange år på å utvikle symptomer?), og da står igjen med risikoøkningen mammacancer. Så vidt jeg forstår, oppdages de fleste knyttet i et bryst av kvinnen. Bruker man derfor disse to første kontrollene første til å fokusere på selvundersøkelse av brystene, mener jeg at man burde kunne la denne gruppen kvinner gå til legekontroll hvert tredje år slik man anbefaler deres ikke-hormonbehandlede medsøstre.

Sagt på en annen måte; må man bestemme seg for om postklimakterisk hormonbehandling skal betraktes som en risikotilstand for kvinner eller ikke. Hvis det er en risikotilstand, bør man kanskje kontrollere denne gruppen oftere enn friske, men hvis man konkluderer med at slik behandling medfører meget liten risikøkning, så bør vel disse kvinnene følge de anbefalte tidsintervaller for vanlig helsekontroll.

I og med at også cytologiske rutinekontroller anbefales hvert tredje år, vil valget stå mellom å anbefale årlige eller treårige kontrollintervaller. Kontroll annethvert år vil bli ganske komplisert av rent matematiske årsaker.

Denne problemstillingen har ganske store praktiske konsekvenser. Etter hvert vil sannsynligvis flere og flere norske kvinner komme til å stå på slik

Diagnose ved hjelp av dataprogrammer?

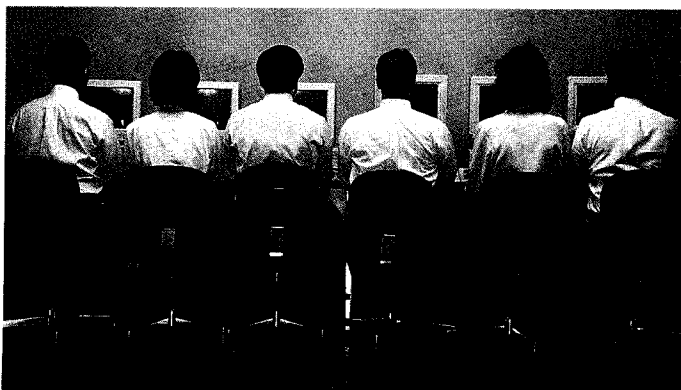
Diagnostiske dataprogrammer er kommersielt tilgjengelige, men det har vært gjort lite evaluering av hvor gode de er, skriver Berner i en artikkel i *The New England Journal of Medicine* i juni i år (1).

Forfatterne foretok en kvalitetsmessig evaluering av fire slike diagnostiske programmer innen det indremedisinske fagfeltet. De lot ti erfarne klinikere bruke programmene til hjelp i diagnostikken i til sammen 105 sykehistorier fra virkelige pasienter. Hvert program kom ut med en prioritert liste over mulige diagnoser for hver pasient. Legene foretok også en egen vurdering av alle sykehistoriene og kom frem til hvilke diagnoser de holdt for å være de mest sannsynlige.

Forfatterne ville finne ut i hvilken grad dataprogrammene kunne komme frem til relevante diagnostiske hypoteser ut fra et sett av data vedrørende en pasient.

På programmenes liste var det for de fleste sykehistoriene vedkommende flere diagnoser som klinikerne mente ikke var verd å vurdere. Men det var også diagnoser som klinikerne ikke selv hadde tenkt på, men som de syntes det var verd å ta med blant differensialdiagnosene.

Ingen av de fire undersøkte programmene var klart bedre enn de andre. Bare for ni sykehistorier hadde ingen av programmene listet opp den riktige diagnosen. Men hvert av programmene kom ut med riktig diagnose for bare mellom halvparten og tre firedeler av sykehistoriene.



Fremtidens leger? Foto NTB

Selv om treffsikkerheten for programmene ikke er imponerende høy, har de ifølge forfatterne flere verdifulle egenskaper som gjør at de kan være nyttige i klinisk bruk. De lister opp symptomer og funn ved ulike tilstander og foreslår relevante undersøkelser og laboratorieprøver.

I en lederartikkel i samme nummer blir det hevdet at de programmer som til nå er kommersielt tilgjengelige, må ansees for å være et midlertidig skritt på veien mot en mer avansert teknologi (2). Kunnskapsbasen, integreringen av kliniske data til en diagnose og interaksjonen med brukeren er ennå i sin begynnelse.

Eget program for brystsmertesmerter

Etter det *Tidsskriftet* har brakt på det rene, er ikke kommersielt tilgjengelige diagnostiske dataprogrammer i klinisk bruk i Norge i dag. Men fra Sentralsykehuset i Akershus forteller avdelingsoverlege ved medisinsk avdeling Jan Eriksen at de der har utviklet sitt eget program til

hjelp i diagnostikken av akutt hjerteinfarkt.

– Vi følte behov for en bedre infarkttdiagnostikk, forteller han. Bakgrunnen var todelt. For det første er det ikke alltid lett å stille en infarkttdiagnose med sikkerhet. Når tidspunktet for en sikker diagnose er kommet, er ofte tidspunktet for optimal behandling forbi. For det andre er kapasiteten ved vår overvåkingsavdeling begrenset. Vi følte behov for en bedre seleksjon av pasientene, slik at det virkelig var de hjertesyke som ble lagt på overvåkingsavdelingen.

Utviklingen og utprøvingen av disse dataprogrammene er tidligere beskrevet i *Tidsskriftet* (3, 4). Tanken var at dersom legen i mottakelsen tok opp en meget grundig sykehistorie av pasientene med akutte brystsmertesmerter og samlet informasjonen, kunne man senere relatere dataene til hvilke pasienter som viste seg å ha infarkt. Dette kunne man så bruke til å stille en tidligere diagnose og få en bedre seleksjon av pasientene.

Ca. 40 karakteristika ved sykehistorien til 1163 pasienter

som var henvist til SiA mistenkt hjerteinfarkt, dannet grunnlaget for databasen.

Programmet har vist seg være mer treffsikkert på innleggelsestidspunktet enn vanlig diagnostikk alene. Ikke minst avkrefter vi infarkttdiagnosen sikrere enn før, sier Eriksen. Dermed får vi brukt overvåkingsplassene mer rasjonelt.

– Vil ikke det å bruke et slikt program gå ut over de yngre legenes kliniske skjønn, slik at de stoler mer på programmet enn på sin egen vurdering?

– Snarere tvert imot, mener Eriksen. Når man bruker dataprogrammet, må man ta opp en meget grundig sykehistorie og foreta en samlet vurdering av om dette dreier seg om et infarkt eller ikke. Det fører heller til en skjerping av de diagnostiske ferdigheter. Men systemet må selvsagt vurderes jevnlig. Vi er nå inne i en slik fase, hvor vi skal utvide databasen og foreta en evaluering, sier Eriksen. – *Mette Brekke, Tidsskriftet*

Litteratur

1. Berner ES, Webster GD, Shugerman AA, Jackson JR, Algina J, Baker A et al. Performance of four computer-based diagnostic systems. *N Engl J Med* 1994; 330: 1792–6.
2. Kassirer JP. A report card on computer-assisted diagnosis – the grade: C. *N Engl J Med* 1994; 330: 1824–5.
3. Aase O, Jonsbu J, Erikssen J, Rollag A. Utvikling av et EDB-program for tidlig diagnostikk av akutt hjerteinfarkt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 1071–6.
4. Jonsbu J, Aase O, Arnesen KE, Rollag A, Erikssen J. Uttesting av en EDB-basert modell for diagnostisering av mulig akutt koronarsykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 1077–81.

Mer penicillin på grunn av bakteriefrykt?

Forsommerens avisoppdrag om kjøttetende streptokokker var egnet til å skremme både pasienter og leger. Mer saklig informasjon har også nådd oss om at streptokokkene nå er aggressive og kan gi alvorlige infeksjoner (1).

Har denne fokuseringen bidratt til at leger nå er mer til-

bøyelige til å skrive ut penicillin til infeksjoner som de før diagnostiserte som ufarlige virusinfeksjoner?

– Ikke i en slik utstrekning at det kan avleses i salgstallene for penicillin, sier avdelings-sjef i Norsk Medisinaldepot Solveig Sakshaug. Hun opply-

ser at salgstallene for fenoxymethylpenicillin er de samme for annet kvartal i år som de var i fjor, nemlig 5 DDD/1000 innbyggere/døgn. Heller ikke de totale salgstallene for antibakterielle midler har gått neverdig opp.

Det ser altså ikke ut til at frykten for streptokokkene

fører til at man rundt om på legekantorene griper ukritisk til reseptblokken. – *Mette Brekke, Tidsskriftet*

Litteratur

1. Alvorlige gruppe A streptokokk-infeksjoner 1993–94 – oppdatering. MSIS-rapport nr. 21/1994.

Korrespondanseinnlegg må ikke overskride **400 ord** (tre manuskriptarksider i Tidsskriftets format, dobbel linjeavstand og bred marg). **Innlegget undertegnes av alle forfattere** og sendes i tre eksemplarer til Redaktøren, Tidsskrift for Den norske lægeförening, Fjellveien 5, 1324 Lysaker.

Mikrobenes hevn

I en leder i Tidsskriftet nr. 5/1994 (1) konstaterer Tore Godal at mikrobenes igjen er på fremmarsj. Han gir eksempler på dette og funderer over så vel årsaker som mottiltak. Blant årsakene nevner Godal endringer i human økologi, økt reiseaktivitet, økende fattigdom, kriminell virksomhet og økende privatisering av helsetjenestene i mange land.

Det undrer meg, at han som viktig årsak ikke nevner det enorme overforbruk av antibiotika som finner sted i den vestlige verden, USA og enkelte andre land. En kritisk gjennomgang av sykehistorier fra allmennpraksis og fra sykehus vil antakelig vise, at langt hovedparten – kanskje 70–80% av antibiotikabehandlinger ikke er indisert. På tross av etablert viten søles det fortsatt antibiotika utover febrile pasienter, uklare tilstander samt kortvarige urinveisinfeksjoner som ville gått i ro på solbærsaft og sengeleie.

Hvorfor er det slik?

Jo, antibiotikaordinasjon er simpelthen den mest bekvemme løsning for partene:

– Legemiddelindustrien presser på.

– Apotekene øker omsetningen.

– Pasientene blir fornøyd når sykdommen forfremmes til noe antibiotikakrevende.

– Legene slipper å bruke tid på å forklare hva virusykdommer er for noe. Det tar jo tid.

Pasienten blir jo alltid bra – post eller propter. Med en solid forskrivning penicillin, vibramycin eller trimetoprim er suksessen sikker, og legen får nyttig ære og behagelig takknemlighet. Men hva med diagnostikken, etikken og resistensutviklingen?

Harøy Nils Carl Lønberg

Litteratur

1. Godal T. Mikrobenes slår tilbake. Tidsskr Nor Lægefören 1994; 114: 551.

Behandling av hypertensjon anno 1994

Er piller og atter piller den eneste løsningen?

Sverre Kjeldsen og medarbeidere fra Medisinsk klinikk, Ullevål sykehus kritiserer i Tidsskriftet nr. 17/1994 handlingsprogrammet fra Norsk selskap for allmennmedisin (1).

– De hevder reservasjonsløst at ikke-farmakologisk forebyggende behandling er uten effekt.

– De nevner ikke alkohol med ett ord, og leseren får det inntrykk at denne rusgiften ikke har noen betydning i patogenesen av blodtrykkssykdommen.

– De legger lite vekt på røykestopp.

– Det er bare langvarig medikamentell behandling som gir en forebygging av kardiovaskulære komplikasjoner.

– Norsk selskap for allmennmedisin *kritiseres* for å legge for stor vekt på helseøkonomiske forhold.

Vi er enige om at det er hypertensjonens komplikasjoner fra karsystemet som må unngås. Derfor må vi gjøre alt for at intimitaskader og lipidavleiringer motvirkes. Kjeldsen og medarbeidere finner det tydeligvis viktigere å behandle med blodtrykkssenkende midler enn å be pasienten slutte å røyke. Det er vel kanskje slik at røykeslutt ikke senker blodtrykket, men jeg trodde jo at i dette kompliserte samspillet mellom intraarterielt trykk, metabolske forstyrrelser og forandringer i faktorer med betydning for platefunksjon og koagulasjon (fibrinogen bl.a.) er det kritisk viktig å tenke helhetlig og prøve å eliminere

alle de faktorer som skader puls-åresystemet? Mener forfatterne at røyking ikke har relasjon til cerebrovaskulære katastrofer? Dette er i så fall i strid med andres oppfatning (2).

Når Kjeldsen og medarbeidere hevder at ikke-farmakologisk behandling er verdiløs, er de på kollisjonskurs med retningslinjene fra European Atherosclerosis Society (3). Denne task force-gruppen anbefaler: «Non-pharmacological treatment should be employed in all hypertensives. It may be fully effective, or may reduce the dose of drug required». De nevner bl.a. tiltak mot overvekt og alkoholbruk. Røykingens rolle har fått en meget fremtredende plass i denne utredningen.

Forfatterens redsel for å omtale det karaktive stoff etylalkohol er påfallende. De er sannsynligvis vel kjent med alkoholens fysiologiske virkninger, bl.a. på de hormonelle pressormekanismer. Faktisk er den medisinske virkelighet slik at hos en del pasienter med blodtrykkssykdom har alkoholbruken spilt en vesentlig rolle for utviklingen av det forhøyede intraarterielle trykket (4–7). Etter mitt syn er det derfor uten tvil riktig (også på dette fagfeltet) å tenke livsstilsintervensjon, og gjøre en innsats for å korrigere de faktorer som har vært medvirkende til sykdommen. Er forfatterne uenig i dette? Og tenk om pasientens reduserte alkoholkonsum kanskje også hadde gunstige tilleggsgevinster?

Det er nærliggende å trekke følgende medisinsk-etiske konklusjoner: *Hypertensjonspasienten risikerer alvorlige komplikasjoner fra hjerte- og karsystemet. Det er dårlig medisinsk håndverk å unnlate å motivere disse pasientene til å stoppe bruken av tobakk. Hos de hypertensjonspasienter hvor alkohol-*

bruken har bidratt til sykdomsutviklingen, er det mala praxis å unnlate å ta opp med pasienten hans/hennes bruk av alkohol og ikke motivere for avhold eller sterkt begrenset konsum.

Det er lett å beskrive hva man mener er den ideelle behandling av en stor gruppe pasienter. I dagens ressursstramme virkelighet er vi i økende grad nødt til å tenke over hva en slik praksis betyr for andre pasientgrupper. Meget overraskende er det derfor å lese at forfatterne (som vel må ansees som noen av våre fremste eksperter på blodtrycksbehandling) *kritiserer handlingsprogrammet* fordi det legger stor vekt på samfunnsøkonomiske hensyn!

Nordbyhagen

Carl Ditlef Jacobsen
spesialist i indremedisin

Litteratur

1. Kjeldsen SE, Westheim A, Eide I, Os I, Enger E. Behandling av hypertensjon anno 1994. Kommentarer til Norsk selskap for allmennmedisins handlingsprogram for høyt blodtrykk 1993. Tidsskr Nor Lægefören 1994; 114: 1990–2.

2. Wolf PA, Dagostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham study. JAMA 1988; 259: 1025–9.

3. International task force for the prevention of coronary heart disease. Prevention of coronary heart disease, – scientific background and new clinical guidelines. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 1992; 2: 113–56.

4. Potter JF, Beevers DG. Pressor effect of alcohol in hypertension. Lancet 1984; 1: 119–22.

5. Marmot MG, Elliot P, Shipley MJ, Dyer AR, Ueshima H, Beevers DG et al. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. BMJ 1994; 308: 1263–7.

6. 1988 Joint National Committee. The 1988 Report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1988; 148: 1023–38.

7. Larbi EB, Cooper RS, Stamler J. Alcohol and hypertension. Arch Intern Med 1983; 143: 28–9.

Tidsskrift for Den norske lægeforening

Alvorlige invasive streptokokkinfeksjoner

Både i Norge (1–3) og i en rekke andre land (4–6) har det fra 1985 vært registrert en betydelig økning i insidens av alvorlige invasive infeksjoner med beta-hemolytiske streptokokker av gruppe A (GAS). En foreløpig topp i antall registrerte tilfeller i Norge ble registrert vinteren 1987–88. Det siste året har vi imidlertid fått en ny økning i insidensen, og antall meldte tilfeller i første kvartal i år var høyere enn noensinne (7). Infeksjonen opptrer ofte hos unge voksne uten predisponerende faktorer. Ved infeksjoner hos eldre er en til grunnliggende sykdom som kan svekke infeksjonsforsvaret, vanlig (2, 4).

Alvorlige kliniske sykdomsbilder fremkalt av beta-hemolytiske streptokokker har vært kjent i flere hundre år. I dette århundre har frekvensen og alvorlighetsgraden vært synkende inntil midten av 1980-årene. Denne utvikling startet lenge før antibiotika ble tatt i bruk, og den er tradisjonelt blitt tilskrevet bedring i sosioøkonomiske forhold. Den økning vi nå ser, antar man skyldes forandringer i virulensfaktorer hos streptokokkene. Dette kan forklare nye aggressive sykdomsbilder og til dels også hvorfor yngre friske personer angripes. Vertsfaktorer som delvis beskyttende immunitet og evne til immunologisk respons er sann-

synligvis av betydning både for spredning i befolkningen og forløpet hos den enkelte person (4).

Betydelig oppmerksomhet har vært fokusert på M-proteinet i streptokokkenes kapsel. Dette filamentøse protein stikker ut fra bakterieoverflaten og hemmer granulocyttenes evne til å fagocyttere bakterien. Antistoffer mot M-protein virker beskyttende mot infeksjon. Totalt finnes mer enn 80 forskjellige M-typer (8). Serotype M1 og M3 er de som hyppigst finnes ved invasive GAS-infeksjoner (1, 9–11), og M-proteinet har spesielt vært antatt å ha betydning for bakterienes invasivitet (4). Det er imidlertid usikkert om alvorlighetsgraden kan tilskrives selve M1- og M3-proteinet ettersom andre serotyper også kan gi alvorlige GAS-infeksjoner (10–12). M-proteinet kan derfor, i denne forbindelse, bare være en markør for foreløpig ukjente virulensfaktorer (12).

Kliniske bilder

Klinisk faller de alvorlige infeksjonene i to hovedgrupper. Hos de fleste pasienter med alvorlig GAS-infeksjon finner man intet fokus eller bare en beskjeden lokal prosess. Infeksjonen generaliseres raskt med utvikling av sjokk, disseminert intravaskulær koagulasjon og multiorgan-

affeksjon. Tilstanden som også benevnes streptokokk-toksisk sjokksyndrom (6), minner om sjokksyndromer utløst av ulike stafylokokktoksiner. Dette har vært satt i forbindelse med at beta-hemolytiske streptokokker av gruppe A kan produsere pyrogene eksotoksiner som har betydelig homologi til stafylokokktoksinene (13).

Streptokokktoksiner, deler av M-protein og ikke-identifiserte streptokokkantigener kan fungere som superantigener (4). Superantigener gir bred T-celle aktivering med meget kraftig cytokinrespons (økt produksjon av tumornekrosefaktor, interleukin-1 og interleukin-6), samt aktivering av komplement- og koagulasjonskaskaden. Slike mekanismer kan forklare den raske utvikling av sjokk og multiorgansvikt ved alvorlige GAS-infeksjoner (4).

Den andre hovedmanifestasjonen av alvorlig GAS-infeksjon er nekrotiserende fasciitt. Streptokokkene kommer oftest inn i vevet gjennom et traume eller fra et nærliggende fokus. Ved nekrotiserende fasciitt sees raskt progredierende nekroser av subkutant fettvev og fascier mens muskulatur oftest ikke er affisert. Medieoppslag om «kjøttetende bakterier» er derfor noe misvisende. Hud er primært ikke affisert men det utvikler

seg etter hvert rødme, bulladanning og nekroser pga. trombosering av hudkar. Prosessen sprer seg i fasciene under huden og strekker seg ofte langt inn under hud som virker makroskopisk normal (14–16). Også ved nekrotiserende fasciitt utvikles ofte sjokk og multiorgan-svikt.

Man må også være oppmerksom på at alvorlige invasive GAS-infeksjoner kan ha en puerperal infeksjon, pneumoni eller peritonitt som utgangspunkt (1, 2, 4).

Diagnostikk

Tidlig diagnostikk og rask antibiotika-behandling er viktig for prognosen. Hovedproblemet er at symptomene initialt er influensaliknende med feber og ledd- og muskelsmerter. Det er viktig å mistenke en bakteriell infeksjon hos pasienter som virker uforholdsmessig medtatt, ved gjentatte frostanfall og feber utover 2–3 dager. Sterke lokaliserte smerter uten tydelige objektive funn er ofte første symptom på en nekrotiserende fasciitt. Påfallende takykardi, abdominalsmerter, omtåket og et generelt erytematøst utslett kan være viktige indiser på at det foreligger en alvorlig infeksjon.

Utenfor sykehus kan undersøkelse av CRP og telling av hvite blodceller gi holddepunkter for bakteriell infeksjon, mens tester med henblikk på streptokokkangigener kan brukes for påvisning av betahemolytiske streptokokker av type A i halsen. I sykehus vil undersøkelse av serum-kreatinin, koagulasjonsfaktorer (NT, TT, trombocytter, fibrindegredningsprodukter, etanoltest), arterielle blodgasser og ev. leverfunksjonsprøver bekrefte multiorganaffeksjon. Blodkultur og dyrking fra eventuelle foci vil bekrefte etiologien. Ved mistanke om bløtdelsinfeksjon bør det gjøres punksjon og aspirasjon (ev. etter injeksjon av 1 ml saltvann) for å få materiale til dyrking og direkte gramfarging.

Behandling

Rask antibiotikabehandling er viktig for å bedre prognosen og redusere komplikasjonsfrekvensen. Krystallinsk penicillin intravenøst i sepsisdoser er første-

valg. Behandling med penicillin har imidlertid vært diskutert under henvisning til at penicillin kan være ineffektivt pga. stort inokulum – den såkalte Eagle-effekt (17). Klindamycin i doser på 600–1200 mg fire ganger i døgnet kan teoretisk være et bedre valg da klindamycin hemmer produksjonen av M-proteiner og toksiner. Eksperimentelle undersøkelser har vist at vi da kan få ned-satt toksineffekt, bedret fagocytose og lettere komplementaktivering via det indirekte system (18). Det gjenstår imidlertid å bevise at dette gir bedre resultater i praktisk klinisk behandling.

Pga. fare for sirkulasjonskollaps må pasientene overvåkes kontinuerlig med henblikk på sjokkutvikling og multiorgan-svikt (2). Dødeligheten hos disse pasientene er meget høy, men optimal behandling må forventes å kunne redusere denne (16).

Ved nekrotiserende fasciitt er radikal kirurgisk intervensjon av livreddende betydning. Lesjonens utbredelse er ved nekrotiserende fasciitt alltid betydelig større enn hudforandringene gir inntrykk av. Ved kirurgisk eksplorasjon finnes grått ødematøst fettvev som kan løsne fra underliggende fascie ved berøring. Muskulaturen er vanligvis ikke affisert men må fjernes ved tegn til sirkulasjonssvikt. Lesjonens utbredelse kan ev. kartlegges nærmere ved CT av området preoperativt (15). Det har vært nødvendig å fjerne opptil 45% av subkutant fettvev med eller uten hud og fascier for å redde pasientenes liv (16). Amputasjoner av ekstremiteter, uterus og parametrier kan også bli nødvendig.

Behandlingsresultatene er sterkt avhengig av erfaring. Mens dødeligheten ofte – også i Norge – er på 30% eller mer, bør den ved korrekt håndtering og behandling kunne komme ned på 10% (16). Sentralisering av disse pasientene kan derfor være nødvendig, og det er viktig at spesialister med erfaring med dette sykdomsbildet kobles inn og får ansvar for behandlingen.

Johan N. Bruun
Øystein A. Strand

Infeksjonsmedisinsk avdeling
Ullevål sykehus
0407 Oslo

Litteratur

1. Martin PR, Høiby EA. Streptococcal serogroup A epidemic in Norway 1987–1988. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 421–9.
2. Bucher A, Martin PR, Høiby EA, Halstensen A, Ødegaard A, Hellum KB et al. Spectrum of disease in bacteraemic patients during Streptococcus pyogenes serotype M-1 epidemic in Norway in 1988. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 416–26.
3. Hasseltvedt V, Iversen B, Aavitsland P, Aasen S, Lystad A, Høiby EA. Alvorlige GAS-infeksjoner 1993–94 – oppdatering. *MSIS* 1994; 22: 21.
4. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 2–13.
5. Strömberg A, Romanus V, Burman LG. Outbreak of group A streptococcal bacteremia in Sweden: an epidemiologic and clinical study. *J Infect Dis* 1991; 164: 595–8.
6. Roggiani M, Schlievert PM. Streptococcal toxic shock syndrome, including necrotizing fasciitis and myositis. *Curr Opin Infect Dis* 1994; 7: 423–6.
7. Hasseltvedt V, Høiby EA, Lermark G. Streptokokk gruppe A (GAS)-infeksjoner i Norge 1993. *MSIS* 1994; 22: 2.
8. Fischetti VA. Streptococcal M protein: molecular design and biological behavior. *Clin Microb Rev* 1989; 2: 285–314.
9. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989; 32: 1–7.
10. Holm SE, Norrby A, Bergholm AM, Norgren M. Aspects of pathogenesis of serious group A streptococcal infections in Sweden, 1988–1989. *J Infect Dis* 1992; 166: 31–7.
11. Musser JM, Hauser AR, Kim MH, Schlievert PM, Nelson K, Selander RK. Streptococcus pyogenes causing toxic-shock-like syndrome and other invasive diseases: clonal diversity and pyrogenic exotoxin expression. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 2668–72.
12. Talkington DF, Schwartz B, Black CM, Todd JK, Elliott J, Breiman RF et al. Association of phenotypic and genotypic characteristics of invasive streptococcus pyogenes isolates with clinical components of streptococcal toxic shock syndrome. *Infect Immun* 1993; 61: 3369–74.
13. Bohach GA, Fast DJ, Nelson RD, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins involved in toxic shock syndrome and related illnesses. *Crit Rev Microb* 1990; 17: 251–72.
14. Kinn I. Nekrotiserende fasciitt fremkalt av gruppe A-streptokokker. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 2641–3.
15. Kaldjian LC, Andriole VT. Necrotizing fasciitis: use of computed tomography for noninvasive diagnosis. *Infect Dis Clin Pract* 1993; 2: 325–9.
16. Burge T, Watson JD. Necrotizing fasciitis. *BMJ* 1994; 308: 1453–4.
17. Stevens DL, Gibbons AE, Bergström R, Winn V. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 1988; 158: 23–8.
18. Gemmell CG, Peterson PK, Schmeling D, Kim Y, Mathews J, Wannamaker L et al. Potentiation of opsonization and phagocytosis of streptococcus pyogenes following growth in the presence of clindamycin. *J Clin Invest* 1981; 67: 1249–56. ○

Chiari malformasjon type I



Chiari malformasjon type I betegner en misdannelse der deler av lillehjernens hemisfærer (tonsillene) er beliggende («herniert») under foramen magnum. Type II betegner en mer uttalt misdannelse, som nesten utelukkende forekommer hos pasienter med myelomeningocele. Begge typer er hyppig assosiert med syringomyeli/-bulbi, og de kan gi opphav til symptomer og tegn fra cerebellum, nedre hjernenerver og hjernestamme, samt økt intrakranielt trykk og hodepine. Type I, som vanligvis ikke er assosiert med andre misdannelser, var det tidligere svært vanskelig å påvise. Dette kan nå gjøres på en ufarlig og smertefri måte ved MT, en teknikk som også tillater presise målinger på misdannelsen. Gjennom sju artikler har vi forsøkt å kaste lys over etiologi, patogenese, patofysiologi og klinikk ved denne misdannelsen, som har vist seg å forekomme mye hyppigere enn tidligere antatt.

I en studie målte vi kraniedimensjonene på vanlig siderøntgenbilde av skallen hos 33 pasienter. Som tidligere påvist fant man en gjennomsnittlig noe mindre bakre skallgrop enn normalt. Det var en positiv korrelasjon mellom graden av herniering og bakre skallgrops størrelse. Dette er forenlig med en patogenese der cerebellum i sin sene pre- og til dels postnatale vekstspurt vokser ut av og samtidig ekspanderer en for liten bakre skallgrop. Dette kan gi kompresjon av nervevev i foramen magnum. Overensstemmende med denne hypotesen fant vi at cerebellare tegn og langbanefenomener, som man antar skyldes slik kompresjon, var forbundet med en uttalt grad av herniering. Derimot viste en annen studie, som omfattet 47 pasienter, at syringomyeli var mer vanlig hos dem som hadde en mildere grad av herniering (9–14 mm under foramen magnum) enn hos dem som hadde en større eller mindre grad. I overensstemmelse med dette fant man hos to eneggede tvillinger syringomyeli bare hos den tvillingen som hadde en herniering på 10 mm, ikke hos den som hadde 5 mm. Dette var for øvrig den første dokumentasjon av tilstanden hos monozygote tvillinger. Disse observasjonene er vel for-

enlige med teorier der man antar at syringomyeli skyldes at misdannelsen kan fungere som en enveisventil i foramen magnum og derved gi endret cerebrospinalvæskestrøm og trykk i kranio-cervikalovergangen.

Den samme ventilmekanismen mener man ligger bak den kortvarige, intense «hoshodepine» som malformasjonen kan gi opphav til. Det har vært postulert at malformasjonen også kan forårsake mer langvarige former for hodepine. Hos 20 pasienter med påvist Chiari malformasjon og hodepine, forsøkte vi å kartlegge hodepinemønsteret ved utspørring etter et standardisert intervju. Til sammenlikning intervjuet vi også pasienter med sikker migrene uten aura og med cervikogen hodepine. Hodepinen til pasientene med Chiari malformasjon hadde ingen helt spesifikke kliniske trekk, men deres langvarige hodepine tenderte til å være lokalisert i bakhodet og nakken, stråle ut i en arm, og være forbundet med svimmelhet. Hos enkelte pasienter ble hodepinen bedre etter shunting eller operasjon (såkalt bakre skallgrop-dekompresjon).

Autonome forstyrrelser er beskrevet hos mange pasienter med både type I- og type II-misdannelser. Ved EKG under dyp inspirasjon og ekspirasjon (såkalt «deep breathing test») fant vi hos enkelte pasienter tegn på forstyrrelse av den kardiaale vagusrefleks. Dette kan være av betydning for å forstå hjertearytmier og plutselig død, som har vært beskrevet hos enkelte pasienter. Endelig undersøkte vi kvantitativt svettemønsteret hos et søskenpar som begge fremviste det sjeldne fenomenet «segmental hyperhidrose» assosiert med misdannelsen. Dette fenomenet kan forklares ved at en medullær skade gir disinhibisjon av det preganglionære sympatiske neuron i medulla spinalis.

Avhandlingens tittel
The Chiari type I malformation

Utgår fra
Nevrologisk avdeling
Regionsykehuset i Trondheim

Disputas 11.12.1993
Universitetet i Trondheim

Lars Jacob Stovner
Nevrologisk avdeling
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

Antibakterielle midler i norsk fiskeoppdrett



Analyse av restkonsentrasjoner og påvirkninger av miljøet

Mengden produsert oppdrettsfisk har de siste ti årene økt sterkt i Norge. Den offisielle statistikken viser at fra en produksjon på ca. 13 000 tonn i 1981 ble det i 1991 produsert 150 000 tonn. Fisk er som alle andre levende organismer utsatt for sykdom innbefattet bakterielle sykdommer. Derfor har man i kjølvannet av den sterke produksjonsøkningen sett en sterk økning også i forbruket av antibakterielle midler til behandling av syk fisk. Forbruket var i 1981 på rundt regnet 3,6 tonn mens dette var økt til ca. 26,8 tonn i 1991.

Syk fisk blir vanligvis behandlet med medisinerede pellets (fôrpartikler). Siden syk fisk ofte har dårlig appetitt og de benyttede medisiner tas relativt dårlig opp i fisken, havner størstedelen av disse stoffene før eller siden i miljøet. I denne avhandlingen er skjebnen til og effektene av de antibakterielle forbindelsene oksytetrazyklin, furazolidon, oksolinsyre og flumekvin diskutert. Disse fire forbindelsene er og har vært mest benyttet til behandling av oppdrettsfisk.

Antibakterielle midler knyttet til fôrpartikler vil enten kunne bli spist av organismer som oppholder seg ved eller i nærheten av anleggene, eller synke ned til bunnen og tilføres sedimentet, som ofte finnes under notposene. Dette sedimentet består hovedsakelig av feces fra fisken og overskudds fôrpellets.

I våre undersøkelser har vi kunnet påvise rester av antibakterielle midler i villfisk og skalldyr ved anlegg som brukte medisinfôr. Konsentrasjonene som ble funnet, var langt høyere enn det man ville godkjenne for oppdrettsfisk til konsum.

Høye konsentrasjoner av medikament ble også påvist i sedimentet etter en behandling. I laboratorieforsøk er det vist at bare furazolidon lot seg bryte ned dersom det ble tilsatt ett marint oppdrettsediment. Oksytetrazyklin og kvinolonene oksolinsyre og flume-

kvin derimot viste seg å være svært stabile og forsvant fra sedimentet kun ved utvasking til vannmassene.

I sedimentet har man kunnet påvise følgende effekter på sedimentbakteriene ved tilsetning av antibakterielle midler:

– Sedimentbakteriene opparbeider raskt resistens mot de aktuelle antibakterielle midlene

– Mengden og aktiviteten til de naturlige forekommende sedimentbakteriene blir redusert. Både mengden bakterier og aktiviteten tar seg opp igjen når konsentrasjonen av det antibakterielle midlet reduseres eller bakteriene opparbeider motstandsevne.

En fremtidig oppdrettsindustri i Norge vil bl.a. være avhengig av om man kan mestre problemene med de bakterielle sykdommene som rammer fisken. Selv om man nok aldri vil kunne klare seg helt uten medisinbruk, kan disse problemene ikke løses bare ved å bruke stadig større mengder medisin. Det må i tillegg satses på forebyggende helsearbeid i vid betydning. Viktige punkter i denne sammenheng er et bedre oppdrettsmiljø, avl og utvikling av virksomme vaksiner. Når antibakterielle midler må brukes, kan man ikke bare ta hensyn til hvor effektive de er mot bakteriene. Hvor stabile stoffene er i miljøet og hvilke effekter de kan ha, er faktorer som også må tas med i betraktningen når nye forbindelser skal vurderes for bruk i oppdrettsnæringen.

Avhandlingens tittel

The use of antibacterial agents in Norwegian aquaculture. Residue analysis and environmental impacts

Utgår fra

Farmakologisk avdeling
Institutt for klinisk biologi

Disputas 12.3.1993

Universitetet i Bergen

Ole Bent Samuelsen

Farmakologisk avdeling
Institutt for klinisk biologi
Armauer Hansens Hus
5021 Bergen

Kreft i skjoldkirtelen



Maligne svulster i skjoldkirtelen er relativt sjeldne og utgjør 1% av nye krefttilfeller i Norge dvs. knapt 200 pasienter årlig. Av disse er 75% kvinner. Hensikten med denne avhandlingen var å belyse forekomsten av thyreoideacancer i Norge, samt å studere forløpet, med særlig vekt på prognostisk betydning av *histopatologiske parametere*.

Tidligere epidemiologiske studier har vist at ioniserende stråling, kosthold og hormonelle forhold sannsynligvis har betydning som årsaksfaktorer, men mekanismene for tumorutvikling er ikke kartlagt. I Norge har

det vært antydning et spesifikt geografisk fordelingsmønster for thyreoideacancer, med opphopning i kystdistrikter og særlig i Nord-Norge, og dette har vært knyttet til innvirkning av kostholds faktorer.

Betydningen av en standardisert mikroskopisk undersøkelse er avgjørende for epidemiologiske studier, så vel som for klinisk pasientbehandling, med vekt særlig på forhold som gir prognostisk informasjon. Det er fra før kjent at faktorer som kjønn, alder, og særlig tumors utbredelse på diagnosetidspunktet (stadium) har verdi som prognostiske faktorer, men histopatologiske parametere har vært lite undersøkt.

Avhandlingens *epidemiologiske del* omhandler insidensmønsteret for thyreoideacancer med utgangspunkt i alle tilfeller diagnostisert i Norge i tidsrommet 1955–89. I likhet med tidligere studier ble det påvist en markert kvinneovervekt i materialet, men denne avtok sterkt etter 50 års alder. Det ble også sett en del på geografisk fordeling, og hyppigheten viste seg å være om lag 50% høyere i Nord-Norge enn i Sør-Norge i hele perioden. I en analyse av spesifikke kommunetypen fant man at høy forekomst var særlig knyttet til fiskerikommuner.

Tidsutviklingen ble også studert, og i løpet av den aktuelle 35-årsperioden ble det påvist en fordobling i hyppigheten. I en statistisk modell ble det funnet at denne utviklingen hovedsakelig kan tilskrives en jevn generasjonsvis økning (kohorteffekt). Man fant imidlertid også en tilleggsøkning som manifesterte seg særlig i 1970-årene (periodeeffekt). Et annet forhold ved tidsutviklingen var at andelen av lokaliserte svulster uten spredning har økt i de senere år.

Funnene i den epidemiologiske del av avhandlingen viser først og fremst at man i Norge har et spesifikt geografisk mønster som har vært relativt konstant over lengre tid. Det er sannsynlig at dette har sammenheng med ytre årsaksfaktorer, og her er kostholdsvariabler mest aktuelle. Tilleggsstudier (case control-studier) er nødvendige for å verifisere spesifikke risikofaktorer, f.eks. forbruk av fiskeprodukter. I tillegg viser denne befolkningsbaserte studien klart at den påviste kvinneovervekten er knyttet til den reproduktive alder, og hormonelle forhold er sannsynligvis forklaringen på denne sammenheng.

Avhandlingens *morfologiske del* har tatt utgangspunkt i 263 pasienter operert for thyreoideacancer ved Haukeland Sykehus i perioden 1971–85. Resultatene viser at ved å foreta en systematisk og standardisert vurdering av svulstenes mikroskopiske oppbygning og struktur, kan man øke den diagnostiske sikkerhet og unngå feildiagnoser.

De morfologiske parametere ble analysert i forhold til sykdommens forløp, spesielt for å påvise hvilke faktorer som hadde selvstendig prognostisk betydning. Resultatene viste at alder ved diagnose og stadium, samt sannsynligvis også kjønn er viktige prognostiske

faktorer. Analysen av papillære karsinomer viste at det var forskjellige variabler som hadde betydning for tumorresidiv, sammenliknet med risiko for død av sykdommen. Residivanalysen viste at særlig pasienter med svulster over 3 cm i diameter, de som infiltrerer i thyreoideakapselen og de som har lymfeknutemetastaser med ekstranodal infiltrasjon, er særlig utsatt for tilbakefall. Når det gjelder sannsynlighet for å dø av thyreoideacancer, var risikogrupperne særlig mannlige pasienter, alder over 50 år og pasienter med svulster hvor man histologisk kunne påvise karinnvekst, markert kjerneatypi og tumornekrose.

Funnene viser at prognosen ved thyreoideacancer generelt er god. Selv om en del pasienter får tilbakefall, er det relativt få som dør av sykdommen. Informasjon om faktorer som har betydning for svulstenes «aggressivitet», er en gevinst med tanke på behandlingsopplegg og rutiner for etterkontroll.

Avhandlingens tittel

Thyroid cancer. A study of incidence pattern, pathological features and prognosis

Utgår fra

Avdeling for patologi
Gades Institutt
Universitetet i Bergen
og
Kreftregisteret
Institutt for epidemiologisk kreftforskning
Oslo

Disputas 31.3.1993

Universitetet i Bergen

Lars A. Akslen

Avdeling for patologi
Gades Institutt
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Effekter av dykking på lungefunksjon



Dette arbeidet omhandler effekter av metningsdykking, som er den form for dykking som finner sted i forbindelse med oljeutvinningen i Nordsjøen, til dybder på 50–400 meter sjøvann. Ved denne formen for dykking kan dykkerne oppholde seg i trykkammer ved forhøyet omgivende trykk, tilsvarende arbeidsdybden, i flere dager. De transporteres og sluses ut til arbeidsstedet fra en dykkeklokke. Ved en slik dykkeoperasjon, som kan vare opptil fire uker, eksponeres dykkerne kontinuerlig for forhøyet partialtrykk av oksygen på 35–50 kPa. Gjennom dekompressionsfasen er danningen av venøse gassembolier, som filtreres i lungesirkulasjonen, meget vanlig. Umiddelbart etter et metningsdykk ble det funnet en forbigående reduksjon i transferfaktor for karbonmonok-