

tare riktlinjer för prekliniska och tidiga kliniska studier är därför under utarbetning. Detta kommer förhoppningsvis att innebära att färre preparat behäftade med denna allvarliga och potentiellt livshotande biverkning kommer att registreras.

Inom en överskådlig framtid och så länge som fullvärdiga utbytespreparat utan proarytmisk ej finns tillgängliga är dock en ökad uppmärksamhet på problemet inom läkarkåren viktig. Risken för proarytmi vid behandling med cisaprid är dock liten och kan i de flesta fall undvikas.

Referenser

1. Jackman S, Friday K, Anderson J, Aliot E, Clark M, Lazarra R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 115-72.
2. Stratmann H, Kennedy H. Torsades de pointes associated with drugs and toxins: Recognition and management. *Am Heart J* 1987; 113: 1470-82.
3. Kaftig inskränkning av indikationerna för sotalol (Sotacor, Sotalol Bristol, Sotalol NM Pharma). Information från Läkemedelsverket 1997; 8; nr 1: 3.
4. Kowey PR, van der Lugt JT, Luderer JR. Safety and risk/benefit analysis of ibutilide for acute conversion of atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol* 1996; 78: 46-52.
5. Wysocki D, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmias. *N Engl J Med* 1996; 335: 290-1.
6. Bran S, Murray W, Hirsch I, Palmer J. Long QT syndrome during high-dose cisapride. *Ann Intern Med* 1995; 155: 765-8.
7. Pettignano R, Chambliss R, Darsey E, Heard M, Clark R. Cisapride-induced dysrhythmia in a pediatric patient receiving extracorporeal life support. *Crit Care Med* 1996; 24: 1268-71.
8. Lewin M, Bryant R, Fenrich A, Grifka R. Cisapride-induced long QT interval. *J Pediatr* 1996; 128: 279-81.
9. Ahmad S, Wolfe S. Cisapride and torsades de pointes. *Lancet* 1995; 345: 508.
10. Lehmann M, Hardy S, Archibald D, Quart B, MacNeil D. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 1996; 94: 2535-41.
11. Puisieux FL, Adamantidis MM, Dumotier BM, Dupuis BA. Cisapride-induced prolongation of cardiac action potential and early afterdepolarizations in rabbit Purkinje-fibres. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 1377-9.
12. Carlsson L, Amos G, Andersson B, Drews L, Duker G, Wadstedt G. Electrophysiological characterization of the prokinetic agents cisapride and mosapride in vivo and in vitro: Implications for proarrhythmic potential? *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 220-7.

Råttor kan lukta sig till sina burkamraters stressnivå

Stressreduktion och ökad tolerans mot smärta verkar smitta av sig – åtminstone bland råttor. Dessa effekter tycks föras vidare via luktsinnet. Upp-täckten gjordes av forskaren Greta Ågren, med hjälp av Thomas Lundeborg och Kerstin Uvnäs-Moberg vid institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, enligt *New Scientist*, den 13 september.

De har i en serie experimet visat att när en råtta injiceras med oxytocin sänks stressnivån och höjs smärtröskeln även på övriga råttor i samma bur. Att hormonet oxytocin sätter igång mjölkproduktion och förlossningsarbete är känt sedan länge, men nyare forskningsrön visar även dess betydelse för moderligt beteende och sociala band.

Temperaturen i svansen föll

I de första experimenten fann man att när en råtta injiceras med oxytocin föll temperaturen i svansen även på de övriga råttorna som bara fått koksaltinjektion; ett tecken på att deras stressnivå sjunkit. Denna reaktion kunde man inte konstatera i kontrollgruppen, dvs hos de råttor som befann sig i en annan bur och där alla bara fick koksaltinjektioner. När Ågren upprepade experimentet, men denna gång efter att ha blockerat luktsinnet på de råttor som tidigare fick stressreduktion via sin oxytocin-injicerade gruppmedlem så visade dessa råttor ingen stressreduktion. Detta tyder på att effekten var doftmedierad.

Tidigare forskning har visat att oxytocin kan ha en analgetisk effekt som kan blockeras av en specifik oxytocinantagonist. Om den doftaktiverade mekanism som påverkar råttornas svans-temperatur påverkas av deras oxytocinfrisättning borde även deras smärtespons påverkas. Forskarnas hypotes är att en rattas smärtröskel, vilken är kopplad till oxytocinnivåerna, kan kännas av och kopieras av andra råttor.

För att testa denna hypotes satte de grupper om fyra råttor i åtta burar. I experimentgrupperna injicerades en råtta med oxytocin och dess burkamrater med koksalt eller en oxytocinantagonist. I kontrollgrupperna fick alla råttorna koksalt.

Före injektionen och femton minuter efter placerade forskarna en baktass av varje råtta på en platta som var 52 grader C – ungefär som mycket solvarm

sand. Råttorna kunde fritt lyfta tassens under detta test. Den tid det tar för råttan att lyfta tassens är ett mått på dess värmeterans. Sedan mätte de hur lång tid det tog innan råttan lyfte tassens.

De djur som hade injicerats med oxytocin tolererade, som förväntat, smärtan bättre och smärtilindringen var störst 30 minuter efter injektionen. Råttorna som delat bur med dem och fått koksalt verkade också få smärtilindring men med en fördröjd effekt, cirka en halvtimme senare än den oxytocininjicerade råttan.

De råttor som hade fått oxytocinantagonisten och de som inte hade delat bur med dem som fått oxytocin visade inga tecken på ökad tolerans, enligt forskarna. Hos dessa råttor var det ingen skillnad mellan hur snabbt de lyfte tassens före och efter injektionerna. Detta tyder på att effekten aktiverades av en doftmedierad oxytocinfrisättning hos de koksaltinjicerade råttorna i närvaro av en oxytocininjicerad gruppmedlem.

Reagerar med luktsinnet

»Råttorna kan lukta sig till sina burkamraters stressnivå», konstaterar Greta Ågren. De reagerar med stress på doft från stressade råttor. Studierna indikerar att råttorna även kan reagera med stressreduktion. Hon säger att det är sannolikt att råttor reagerar med luktsinnet på sina burkamraters höga oxytocinnivåer genom att mobilisera sitt eget oxytocin till en högre nivå, som i sin tur leder till en lugnande effekt.

Delar av studien har rapporterats i *NeuroReports* juli/september-nummer.

Greta Ågren tror att rattans luktsinne hjälper den att inte överreagera på »ofarliga» vardagliga stresstimuli. Råttor är mycket sociala djur och har därför ofta direkt doftkontakt med varandra för att överleva vardagsstressen. Så en stressad råtta blir lugnad av andra i gruppen. Det är möjligt att liknande mekanismer finns hos människor, t ex när en mor lugnar ett barn. »Det är inte bevisat att detta förmedlas via luktsinnet, men varför inte? Man vet att luktsinnet har stor betydelse i många sammanhang även hos människor, så t ex påverkar dofter vår uppfattning om våra medmänniskors attraktivitet», säger Greta Ågren.

Kajsa Giesecke
läkare, frilansskribent