

Frontal hjärnaktivitet kan påverka arbetsminnet

AUTOREFERAT. Arbetsminnet är vår förmåga att bibehålla och behandla information under de korta tidsintervall som krävs för att utföra olika mentala operationer. Arbetsminnets kapacitet (antalet saker man kan hålla i arbetsminnet) är relaterad till intelligens och koncentrationsförmåga, och en lägre arbetsminneskapacitet är en viktig komponent i bland annat ADHD. Forskning har visat att hjärnaktivitet i hjässloben är starkt korrelerad med mängden lagrad information i arbetsminnet, men betydelsen av frontala hjärnområden har varit oklar.

I **samarbete med** spanska forskare har vi utarbetat en matematisk ekvation som förklarar varför arbetsminnets kapacitet i hjässloben är begränsad och hur frontala områden kan kontrollera och förstärka kapaciteten. Information lagras i hjässloben som ökad aktivitet i vissa nervceller. De aktiva nervcellerna hämmar samtidigt andra nervcellers aktivitet. När fler och fler minnen lagras förhindrar den successivt ökande hämningen till slut inlagring av nya minnen. Genom aktivering av signaler från frontalloben kan dock hämningen

motverkas och kapaciteten i hjässloben ökas.

Denna modell talar för att förmågan att aktivera frontalloben kan vara en viktig faktor som bestämmer kapaciteten för arbetsminnet. Vi hittade också stöd för denna hypotes i ett experiment där försökspersoner utförde arbetsminnestest samtidigt som deras hjärnaktivitet mättes med funktionell magnetresonansavbildning (fMRI).

Ett matematiskt ramverk för arbetsminneskapaciteten ger djupare förståelse av hur hjärnans olika arbetsminnesareor samspelar vid problemlösning. Ökad kunskap om hur olika områden i hjärnan tillsammans bestämmer arbetsminneskapaciteten kan också göra dagens kognitiva träningsmetoder mot arbetsminnesnedsättningar mer specifika.

Fredrik Edin
tekn dr, MR-centrum,
Karolinska institutet, Stockholm

Edin F, et al. Mechanism for top-down control of working memory capacity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;13:154-79.



Förmågan att aktivera frontalloben tycks vara en viktig faktor vad gäller att få hjärnans olika arbetsminnesareor att samspela vid problemlösning.

Foto: SPL/IBL

Alzheimergen kopplad till ändrad aktivitet i hjärnan i unga år

Genen APOE $\epsilon 4$ (apolipoprotein E $\epsilon 4$) har kopplats till ökad risk för Alzheimers sjukdom. Nu visar en brittisk studie att individer som bär på genen har annorlunda aktivitet i de regioner i hjärnan som är centrala för minne och inläring. Den avvikande aktiviteten kan ses redan i 20-årsåldern, alltså många år innan sjukdomen normalt bryter ut. De rönen presenteras i tidskriften *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS).

APOE $\epsilon 4$ är en variant av APOE-genen, som är belägen på kromosom 19 och som påverkar metabolismen av kolesterol. Den aktuella formen av genen är vanlig; runt 15 procent av befolkningen bär den på en eller båda kromosomer. Risken för Alzheimers sjukdom är klart ökad för bärare av APOE $\epsilon 4$. Heterozygoter löper fyra gånger och homozygoter tio gånger högre risk för alzheimer än individer som inte bär på genen.

Den aktuella studien gäller 36 personer i åldrarna 20–35 år, samtliga med normal kognitiv funktion. Av deltagarna var 18 bärare av APOE $\epsilon 4$ på minst en

kromosom, medan 18 av kontrollerna inte var bärare. Studiedeltagarna genomgick funktionell magnetkameraundersökning av hjärnan i vila och när de genomförde minnestest.

Resultaten visar att deltagare med APOE $\epsilon 4$ -genen uppvisade ökad aktivitet i hjärnan vid undersökningen. Skillnaderna noterades särskilt i hippocampus, som spelar en central roll för minne och inläring. Intressant nog noterades skillnaderna i aktivitet inte bara vid minnestesten utan också när deltagarna var i vila. Hur förändringarna i aktivitet påverkar risken för alzheimer är inte känt.

Den förändrade aktiviteten kan vara en markör för framtida alzheimerrisk, men den kan också vara själva orsaken till den ökade risken, konstaterar författarna. De understryker vidare att man inte automatiskt kan dra slutsatsen att individer med APOE $\epsilon 4$ uppvisar ökad aktivitet i hippocampus för att kompensera för generellt nedsatt kognitiv funktion, alltså att hippocampus tvingas »jobba hårdare« för att den inte

har samma kapacitet. Detta belyses av det faktum att forskarna inte noterade några skillnader mellan grupperna avseende kognitiv kapacitet.

Värt att notera är att forskarna i dag inte vet vilka av studiedeltagarna som kommer att drabbas av alzheimer. Statistiskt sett kommer ett antal av deltagarna att insjukna senare i livet medan andra klarar sig från sjukdomen, och det blir givetvis intressant att följa vilka som drabbas. En central fråga är om en eventuell korrelation mellan ökad aktivitet i hippocampus och alzheimerrisk är oberoende av förekomst av APOE $\epsilon 4$ på en eller båda kromosomer.

Studien reser således en mängd frågor. Klart är dock att undersökningen visar att APOE $\epsilon 4$ är förknippad med ändrad aktivitet i delar av hjärnan och att detta finns tidigt i livet, långt innan alzheimersjukdomen hunnit bryta ut.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Proc Natl Acad Sci USA.
doi: 10.1073/pnas.0811879106

Lancet varnar för medicinska effekter av klimatförändringen

Tidskriften Lancet anser att klimatförändringen är det största hotet mot den globala hälsan under detta århundrade och presenterar en 41-sidig rapport kring vilka hälsoeffekter klimatförändringen riskerar att leda till.

Att miljöfrågan blivit het råder det givetvis inget tvivel om. I vilken utsträckning havsnivån, medeltemperaturen och världens glaciärer påverkas av den globala uppvärmningen är frågor som debatteras livligt och som utforskas intensivt. Intresset för de medicinska konsekvenserna är dock betydligt mindre, konstaterar Lancet, vars grundtes är att klimatförändringen kommer att slå hårdast mot jordens fattiga och öka klyftorna mellan fattiga och rika länder. Detta är djupt orättvist, då de fattiga länderna är de som minst bidragit till den globala uppvärmningen, anser tidskriften, som gjort sammanställningen av forskningsläget inom området tillsammans med institutionen för global hälsa vid University College i London.

Lancet konstaterar att de medicinska effekterna av klimatförändringen kommer från en mängd problemområden – vissa av dem mer uppenbara än andra. Infektionssjukdomar, däribland malaria, befarsas spridas i större omfattning, då dessa sjukdomar även når fler länder om klimatet blir varmare. Cirka 300 miljoner fler människor kan drabbas av malaria fram till år 2080. En annan följd av global uppvärmning är sämre tillgång på rent vatten. I dag saknar 1,5 miljarder människor rent vatten, och den siffran spås öka. Till detta kommer ökad brist på livsmedel. Förutom att skörda många människoliv kommer naturkatastrofer till följd av mer extremt väder att omfatta materiella skador, vilket resulterar i att många människor riskerar att stå utan bostad. Som en konsekvens därav kommer många människor att tvingas att flytta, vilket i sin tur riskerar att leda till sociala oroligheter. Allt detta kommer att få svåra medicinska konsekvenser, befarsar Lancet.

Vad kan då göras för att vända situationen? Information är A och O, skriver tidskriften, som förvänas över den allmänna okunskapen kring de medicinska effekterna av klimatförändringen. Särskilt stor är denna okunskap i fattiga länder. Politiker, beslutsfattare, forskare, läkare och inte minst medier måste

ta sitt ansvar att lära sig mer om de medicinska konsekvenserna av global uppvärmning och sedan förmedla denna kunskap vidare. Universitet uppmanas att lägga mer resurser på forskning kring hur klimatförändringar kommer att påverka den globala hälsan. Givet att fattiga länder kommer att drabbas hårdast står även fattigdomsbekämpning högt på tidskriftens lista över åtgärder som måste vidtas. Dessutom måste koldioxidutsläppen minska. Medicinska konsekvenser av global uppvärmning utgör utmärkta argument för politiker som ska besluta om begränsningar i utsläpp och som har svårt att förmedla detta till sina väljare.

Den ekonomiska krisen, pandemier, fattigdom och krig är alla områden som påverkar folkhälsan och som alla debatteras. Men global uppvärmning har inte uppmärksamats som ett sådant område trots att det är det viktigaste av alla, enligt Lancet, som planerar en kongress vartannat år för att följa utvecklingen och sprida kunskap.

En intressant parentes för svenskt vidkommande är att rapporten lyfter fram den svenska kemisten och Nobelpristagaren Svante Arrhenius som en föregångare inom fältet, då denne redan 1896 flaggade för att koldioxidutsläpp kan resultera i att jordens medeltemperatur höjs.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Lancet. 2009;373:1693-734.



De medicinska konsekvenserna av klimatförändringen kommer att slå hårt mot jordens fattiga.

Foto: Gamma/IBL

Fler barn i USA får farmaka för diabetes och hypertoni

Allt fler amerikanska barn och ungdomar får farmakologisk behandling för diabetes och hypertoni. Det visar en studie som presenteras i tidskriften Archives of Pediatric and Adolescent Medicine.

Författarna har undersökt receptförskrivningen månadsvis till barn och ungdomar i åldrarna 6 till 18 år under perioden 2004 till 2007. Data har inhämtats från ett omfattande register inom ett sjukförsäkringsystem med drygt fem miljoner individer. Resultaten visar sammantaget att den totala andelen barn och ungdomar som behandlades för hypertoni, dyslipidemi eller diabetes (både typ 1 och 2) ökade med 15,2 procent: från 3,3 per 1000 barn under 2004 till 3,8 per 1000 barn under 2007. Förskrivningen, samtliga indikationsområden inräknade, ökade mest i ålderskategorin 6 till 11 år.

När man specifikt studerade olika indikationsområden noterades att användningen av hypertoni-preparat steg särskilt kraftigt. Det kan bero på ökad förekomst av hypertoni kopplad till övervikt och fetma. För preparat mot hyperlipidemi noterades däremot en annan utveckling: där minskade förskrivningen med 22 procent under perioden, vilket kan bero på debatten om förskrivning av statiner, spekulerar författarna.

Utvecklingen med fler unga som får farmakologisk behandling på nämnda indikationer kan bero på ökad prevalens av hypertoni och diabetes hos unga men givetvis också på att man blivit mer aktiv när det gäller att behandla dessa åldersgrupper farmakologiskt. Den eskalerande barnfetmaepidemin som sveper över USA spelar dock med all sannolikhet in i resultatet.

En i sammanhanget intressant undersökning presenterad i tidskriften Pediatrics and Adolescent Medicine visar att så mycket som var fjärde amerikansk 4-åring i dag lider av fetma (obesity), vilket för fyraåringar innebär ett BMI över 18.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Arch Pediatr Adolesc Med. 2009;163:357-64.

Antibiotika förstahandsval vid appendicit i Göteborg

Antibiotika mot blindtarmsinflammation är en säker och effektiv behandling som innebär mindre smärta än operation. Det menar fem svenska kirurger som presenterar den första prospektiva randomiserade studien på oselektade vuxna patienter. Studien kan kullkasta över 100 år av kirurgisk praxis.

Undersökningen, publicerad i tidskriften *British Journal of Surgery*, är genomförd på tre sjukhus i Göteborgsområdet under åren 2006–2007. Studien designades för att svara på frågan om antibiotika är lämplig behandling för oselektade patienter över 18 år, med hög sannolikhet för blindtarmsinflammation, oavsett risken för perforation.

369 patienter randomiserades. Vad gäller de 202 patienter som lottades till antibiotikabehandling beslutade den ansvarige kirurgen att i stället genomföra appendektomi i en tredjedel av fallen, och en sjundedel av patienterna valde själva att bli opererade. Av de 119 patienter som slutligen fick antibiotikabehandling drabbades 14 procent av återfall. Hos 10 procent av de opererade patienterna var blindtarmen frisk, och ingen annan åkomma som krävde kirurgisk behandling stod att finna i samband med operationen.

Operation innebar tre gånger högre risk för allvarliga komplikationer, däribland reoperation, abscesser, tarmobstruktion, sårruptur, ärrbräck, lungemboli och postoperativa hjärtproblem. Opererade patienter löpte även risk för blåsdysfunktion, tandskada och sårinfektion.



Antibiotika mot blindtarmsinflammation är en säker och effektiv behandling som innebär mindre smärta än operation. Foto: SPL/IBL

I Göteborg erbjuds nu alla patienter antibiotika som förstahandsbehandling mot appendicit, med undantag för gravida kvinnor och patienter med allvarlig klinisk bild. Göteborgskirurgerna hoppas kunna minska operationsbehovet med upp till 70 procent och därigenom minska funktionsnedsättning och långsiktigt lidande.

Nicolas Karlsson

ST-läkare i anestesi och intensivvård,
Karolinska Universitetssjukhuset
Huddinge

Hansson J, et al. *Br J Surg*. 2009;96(5):473–81.

Nya kandidatgener för autism

Den genetiska bakgrunden till autism är ett forskningsfält som tilldrar sig allt mer intresse. I två studier presenterade i *Nature* har ett nytt intressant område i genomet identifierats som kopplats till autism. I den första har författarna utgått från en kohort på 3101 individer från 780 familjer där en eller fler familjemedlemmar varit drabbade av en autismspektrumstörning. Den andra studien omfattar ett material på 1204 individer med autism och 6491 kontroller.

Med hjälp av tekniken *genome-wide association* har man i båda dessa studier identifierat ett intressant område i genomet. Det är beläget på kromosom nummer fem och ligger mellan generna CDH9 och CDH10. Generna kodar för proteiner verksamma inom celladhäsion, vilket förenklat innebär att de påverkar möjligheten för celler att kommunicera. Vilken roll de spelar i utvecklingen av autism är dock ännu inte känt.

Studierna hör till de största men är inte de enda som påvisar en genetisk komponent i autism. Flera studier har bekräftat att ärftlighet spelar in, bl a en uppmärksam undersökning av över 70 forskargrupper som presenterades i *Nature Genetics* under 2007. Andra intressanta områden i genomet än det som rapporteras nu har också lyfts fram. Kromosomerna sexton och sju har tilldragit sig särskilt intresse. Mycket tyder på att den genetiska bakgrunden är komplex med ett antal gener som kan påverka risken för autism, som har en prevalens på 5–10 per 1000 individer.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Nature. doi: 10.1038/nature07999

Oklart om NSAID skyddar mot demens eller inte

Studier talar för att NSAID skulle kunna förhindra demens. Nu visar en studie i *Neurology* att detta dessvärre inte verkar stämma. Författarna har tittat på ett material omfattande 2736 individer över 65 år med en genomsnittlig ålder på 75 år. Deltagarna följdes under tolv år avseende demens. Uppgifter om förskrivna läkemedel och hur mycket av recepten som hämtats ut av respektive deltagare inhämtades ur försäljningsstatistik från apotek. I kohorten drabbades 476 individer av demens, av vilka 356 fick alzheimer. Resultaten visar att

»högkonsumenter« av NSAID (medicinering under minst två tredjedelar av tiden under två år) i större utsträckning drabbades av demens än övriga deltagare. Demensrisken var ökad med 66 procent hos högkonsumenterna. Resultatet, att NSAID snarare tycks öka demensrisken än minska den, var detsamma om man utgick från egenrapporterad konsumtion. Studien kan därmed inte bekräfta tidigare studier som talat för att NSAID kan ha en skyddande effekt mot demens.

En studie presenterad under 2008

tycktes visa att regelbundet NSAID-bruk minskade risken för alzheimer. Deltagarna där var dock bara 55 år i genomsnitt. De skillnader i resultat som noterats mellan de olika studierna gör att man inte kan utsluta att NSAID faktiskt kan ha en bromsande effekt på just alzheimer, skriver författarna till den aktuella undersökningen.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Neurology. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a18691