

Musik som premedicinering

Patienter som just ska genomgå kirurgi blir ofta nervösa och oroliga. Anestesi-läkaren ordinerar i regel ett oralt eller parenteralt anxiolytiskt läkemedel för att lindra sådana besvär, sk premedicinering. Men andra metoder kanske kan fungera lika bra.

På operationsavdelningen på Södertälje sjukhus jämfördes effekten av vilsam musik med 0,05–0,10 mg/kg oralt midazolam, ett kortverkande bensodiazepin, som premedicinering. Båda terapierna initierades cirka en timme före liten eller måttligt stor kirurgi. De som randomiserades till musik fick välja mellan sex olika sorters favoritmusik och erhöill en egen CD-skivspelare med hörlurar. Sammanlagt studerades 327 patienter strax före och efter interventionen med ett psykologiskt test, State Trait Anxiety Inventory (STAI X-1), och med puls- och blodtrycksmätning. Testet, som består av 20 frågor och speglar hur man »mår just nu«, har använts i flera tidigare studier av stress och oro. Det ger mellan 20 och 80 poäng. Medelvärdet är ca 33 i miljöer utan stress.

Hos dem som lyssnade till musik var STAI-poängen i genomsnitt 34 före in-



Foto: SPL/IBL

Patienternas stress och oro inför operation minskade signifikant mer av lugn musik än av ett lugnande medel.

terventionen och 30 strax före induktionen av anestesi ($P < 0,001$). I midazolamgruppen var motsvarande värden 36 och 34 ($P < 0,001$). Trots att dessa förändringar kan förefalla likartade så var sänkningen signifikant större i musikgruppen. Hjärtfrekvensen sjönk också mer i musikgruppen, medan medelartärtrycket sjönk mer i midazolamgruppen. Vid värderingen av det senare fyndet bör man beakta att anestesimedel

ofta medför en sänkning av blodtrycket.

Att musik påverkar sinnesstämningen har vi säkert alla upplevt, men i denna studie utnyttjas effekten för att uppnå ett medicinskt mål. Vilken musik som spelas borde dock ha betydelse. Här användes enbart instrumentell musik utan sång, och melodierna hade en puls på 60–80 per minut i syfte att efterlikna hjärtats hastighet. Urvalet gjordes av en professionell musikforskare, men patienten fick ändå en viss valfrihet.

En intensiv debatt förs över hela världen om lämpligheten av att använda potenta sederande medel för diagnostiska undersökningar utan att kompetent anestesilogisk personal finns närvarande. Att pröva relaxerande musik i de sammanhangen känns spännande. Musik kan ju knappast medföra att patienten blir helt medvetslös och får en stängd luftväg, vilket tyvärr alltid är en risk med lugnande och sövande mediciner.

Robert Hahn
FoUU-chef, Södertälje

Bringman H, et al. Acta Anaesthesiol Scand. 2009; 53:759–64.

Genetisk likhet bakom schizofreni och bipolär sjukdom

Att ärftlighet är en tungt vägande riskfaktor för både schizofreni och bipolär sjukdom är välkänt. Nu visar en multicenterstudie att den genetiska bakgrunden tycks vara gemensam för de båda sjukdomarna. Rönen presenteras i Nature och bygger på uppgifter från 26 olika forskningscentra i Australien, USA och Europa, däribland Sverige.

Författarna har utgått från drygt 3300 individer med schizofreni och jämfört dessa med en kontrollgrupp. Samtliga deltagare har genomgått en omfattande genetisk analys, där man identifierat ett stort antal punktmutationer, enbaspolymorfier, som förekommer i större utsträckning vid schizofreni. Enbaspolymorfier är spridda i genomet i och i anslutning till en mängd gener.

Resultaten indikerar sammantaget att ett stort antal gener tycks öka risken för schizofreni och att dessa gener var för sig bara ger en blygsam riskökning. Intressant nog visade det sig att samma enbaspolymorfier även förekom i större utsträckning vid bipolär sjukdom. Det-

ta tyder på att det tycks finnas en gemensam genetisk grund för sjukdomarna. En möjlighet är att de gemensamma genetiska faktorerna kan göra hjärnan sårbar då den utvecklas i fosterstadiet och därigenom öka risken för bipolär sjukdom och schizofreni. Detta är dock spekulationer, och än återstår att visa genom vilka biologiska mekanismer de identifierade enbaspolymorfier påverkar risken för sjukdomarna.

Ett problem med den överlappande genetiken är att den försvårar möjligheten att skapa ett diagnostiskt genetiskt test, då det utifrån ett sådant är svårt att förutsäga om en given individ löper ökad risk för schizofreni eller för bipolär sjukdom. Intressant i övrigt är att patienterna kommer från flera olika länder och att den genetiska analysen gjorts av flera olika laboratorier. Trots detta återkommer samma enbaspolymorfier, vilket innebär att resultaten är robusta.

Den aktuella studien är inte den första att hävda att schizofreni och bipolär

sjukdom tycks ha en gemensam genetisk bakgrund. Nyligen publicerades en studie i Lancet från Karolinska institutet (refererad i Läkartidningen nr 7/2009, sidan 423), där man undersökte uppgifter från närmare 36 000 individer som vårdats på sjukhus i Sverige för schizofreni och 40 000 som vårdats för bipolär sjukdom. Författarna hade även tillgång till uppgifter om släktskap, och det visade sig att en individ med en far eller mor med schizofreni löpte drygt fem gånger högre risk att drabbas av bipolär sjukdom än den som inte har en förälder med schizofreni. Även det »omvända sambandet« noterades, vilket dock inte var lika starkt.

Värt att notera är att den nu aktuella studien givetvis inte utesluter att det även kan finnas andra genetiska orsaker till sjukdomarna som inte är gemensamma.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Nature. doi: 10.1038/nature08185

Alkohol bidrar till vart 25:e dödsfall i världen

Alkohol bidrar till vart 25:e dödsfall globalt trots att varannan människa på jorden avstår helt från att dricka. Det alarmerande rönet presenteras i Lancet. Författarna har tittat på publicerade studier kring alkohol och dess skadeverkningar. Situationen har analyserats utifrån ett globalt perspektiv. Dessutom har man undersökt tio länder närmare. Sammantaget beräknas att 3,8 procent av alla dödsfall globalt beror på alkohol. Föga förvånande är män mer drabbade, för dem beräknas 6,3 procent av alla dödsfall vara alkoholrelaterade; för kvinnor är siffran 1,8 procent.

Alkoholrelaterade dödsfall beror på främst cancer, kardiovaskulär sjukdom och leversjukdom, såsom cirros. Därtill kommer skador i form av olyckor och även våldsrelaterade dödsfall som sker under inverkan av alkohol. Andelen skiljer sig kraftigt mellan olika länder. I Europa beräknas 10 procent av alla dödsfall vara alkoholrelaterade. Allra högst är andelen i länderna i det forna Sovjetunionen, där den beräknas till 15 procent. Tittar man på alkoholrelaterad sjukdomsörda och dödlighet per land kan man konstatera att denna är nära korrelerad med den totala mängden alkohol som konsumeras i landet.

Den genomsnittliga globala konsumtionen av alkohol uppgår till 6,2 liter ren alkohol per år och vuxen individ. Det motsvarar ca 10 enheter alkohol (1 enhet är ett glas öl eller ett glas vin) per person och vecka. I Europa är siffran anmärkningsvärt högre än det globala snittet, 22 enheter per vecka, medan amerikaner konsumerar i genomsnitt 18 enheter per vecka.

Värt att notera är att svenska siffror pekar på en konsumtion på 10 liter ren alkohol per år och svensk över 15 år, vilket således är nästan dubbelt så mycket som den globala genomsnittskonsumtionen. Könsskillnaderna är, i Sverige liksom globalt, avsevärda med en genomsnittlig konsumtion på 14 liter ren alkohol per år för svenska män, vilket ska jämföras med 6,3 liter för kvinnor. För svenska män motsvarar detta i genomsnitt en hel flaska (70 cl) starksprit per vecka, året om.

Intressant i sammanhanget är att forskarna räknar med att mer än varannan människa på jorden avstår helt från alkohol. I muslimska länder återfinns

många av dessa, men även i länder som Indien, med en total befolkning på 1,2 miljarder människor, beräknas att 80 procent av männen och 95 procent av kvinnorna avstår från alkohol. Det stora antalet dödsfall och de enorma sjukvårdskostnaderna förknippade med alkoholkonsumtion blir således än mer alarmerande mot bakgrund av att mindre än varannan människa dricker.

De kostnader som är förknippade med alkoholrelaterad sjukdom och död är föga förvånande substantiella och beräknas till ca 1 procent av hög- och medelinkomstländerns totala BNP. Alkohol är i likhet med tobaksrökning en riskfaktor för sjukdom och för tidig död som kan undvikas, och författarna understryker att alkohol i dag globalt resulterar i död och sjukdomsörda i samma nivå som rökning. Situationen kan jämföras med tobaksrökning för tio år sedan. Under det senaste decenniet har många länder, inte minst USA, gjort stora ansträngningar för att begränsa rökning med införande av rökförbud på offentliga platser, höjd tobaksskatt osv. Liknande ansträngningar bör nu göras för att få bukt med alkoholproblematiken, skriver författarna.

Ett särskilt observandum är, enligt författarna, situationen i Ryssland och länder i Asien, särskilt Kina. I Ryssland bidrar alkoholkonsumtionen till att sänka medellivslängden kraftigt, särskilt bland män. I takt med Kinas ekonomiska framsteg dricker kineserna allt mer alkohol. Detta hotar att påverka sjukdomsördan i landet kraftigt kommande decennier. Kina är dessutom mycket hårt drabbat av tobaksrökning. 350 miljoner rökare finns i landet, och bland kinesiska vuxna män röker ca 60 procent.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Lancet. 2009;373:2223-33.



Alkoholkonsumtionen i Europa är hög, globalt sett. I Sverige ligger den genomsnittliga konsumtionen på en flaska starksprit per vecka, året om – för män.

Foto: SPL/IBL

Depression utan koppling till serotonintransportör

Att ärftlighet är en riskfaktor för depression är givetvis ingen nyhet. En av de gener som pekats ut som orsak till detta är serotonintransportörigen 5-HTTLPR, som kodar för ett membranprotein som transporterar serotonin till och från synapsen. Flera studier har presenterats kring genen, men nu visar en metaanalys att stödet för en koppling mellan genen och risken för depression är svagt.

Författarna har ställt samman data från 14 studier som omfattar 14 250 deltagare. Av dessa var totalt 1 769 drabbade av depression. Information fanns om vilken genotyp av 5-HTTLPR som deltagarna hade samt om, och i så fall hur ofta, deltagarna upplevt trauman i livet, som en nära anhörigs död och liknande. Det visade sig sammantaget att författarna inte hittade någon koppling mellan genotyp för 5-HTTLPR och ökad risk för depression hos vare sig kvinnor eller män. Inte heller när man tog hänsyn till antalet traumatiska upplevelser noterades en koppling mellan genotyp och depressionsrisk. Däremot var antalet traumatiska upplevelser i sig, utan inblandning av genen, kopplat till depressionsrisk.

Intresset för 5-HTTLPR har varit stort under senare år. Flera studier har kopplat transportören till ökad risk för depression. Ett exempel är en tidigare publicerad studie som visade att en särskild variant av promotoregenen av 5-HTTLPR ökade depressionsrisken givet att individen utsatts för traumatiska händelser. Det ledde till förhoppningen att man på genetiska grunder skulle kunna identifiera individer med hög risk för depression som är särskilt känsliga för stress och traumatiska händelser. Mot bakgrund av det ökade intresset för 5-HTTLPR är de aktuella rönen, alltså att stöd saknas för en koppling mellan olika varianter av genen och depression, således viktiga. Mycket tyder på att den genetiska bakgrunden till depression, i likhet med flera andra psykiatriska åkommor, är komplex med ett stort antal inblandade gener som samverkar med miljöfaktorer.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

JAMA. 2009;301:2462-71.

AV-block I – kanske inte så ofarligt som vi trott

AV-block I (PQ-tid >200 ms) har traditionellt betraktats som en godartad åkomma utan ökad risk för mortalitet eller progredierande överledningsrubbing. Dessa data baserar sig på stora populationsstudier, framför allt av amerikanska flygvapenpiloter, gjorda i slutet av 1940-talet och som följts upp under 13–15 år. Det enda signifikanta fyndet i dessa undersökningar var att man såg en något ökad risk för koronarsjukdom.

Prevalensen av AV-block I är 1,5–2,5 procent i samband med EKG-registrering hos i övrigt friska individer. Tillståndet kan sannolikt vara intermittent, och man har i samband med 24-timmars-EKG hos vältränade unga män kunnat registrera förekomst i 8 procent av fallen. I sällsynta fall kan en extrem förlängning av överledningstiden (>300 ms) ge upphov till hemodynamiska symtom och då bli föremål för behandling med pacemaker i syfte att normalisera överledningen.

Cheng och medarbetare har nyligen publicerat en studie där man utnyttjat Framingham-materialet för långtids-

»Resultaten är givetvis intressanta, då de går stick i stäv med vår tidigare uppfattning, nämligen att AV-block I är en benign åkomma.«

uppföljning av patienter med AV-block I. Undersökningen, som var prospektiv, inkluderade 7 575 individer med en medelålder på 47 år som alla hade genomgått 12-avlednings-EKG. Studiegruppen inkluderades under åren 1968–1974 och följdes upp fram till 2007. Förlängd PQ-tid förelåg hos 1,6 procent av populationen. Dessa var äldre, framför allt män, och hade ökad förekomst av hypertoni, diabetes mellitus och ischemisk hjärtsjukdom.

Under uppföljningen framkom en tvåfaldigt ökad risk att utveckla förmaksflimmer (hazard-kvot, HR, 2,06; 95 procents konfidensintervall, CI, 1,36–3,12; $P < 0,001$), en trefaldigt ökad risk för pacemakerimplantation (HR 2,89; 95 procents CI 1,83–4,57; $P < 0,001$) och en något ökad risk för högre dödlig-

het (HR 1,44; 95 procents CI 1,09–1,91; $P = 0,01$). Under uppföljning progredierade retledningsstörningen i AV I-gruppen hos ca 30 procent av patienterna, antingen med ökad PQ-tid eller utveckling av högradigt AV-block alternativt skänkelblock. Motsvarande utveckling sågs i betydligt lägre grad hos patienter utan AV-block I.

Resultaten är givetvis intressanta, då de går stick i stäv med vår tidigare uppfattning, nämligen att AV-block I är en benign åkomma. Frågan är förstas hur, på basis av dessa fynd, patienter ska följas. Vi kommer sannolikt inte att få några ytterligare studier kring detta ämne. Den mest pragmatiska rekommendationen blir därför att patienterna rutinemässigt bör följas avseende kardiella symtom och progressiva EKG-förändringar.

Mårten Rosenqvist

professor, överläkare, VO kardiologi, Södersjukhuset, Stockholm

Cheng S, et al. JAMA. 2009;301:2571.

Övervikt associerad med pankreascancer

Övervikt och fetma är kopplade till ökad risk, sämre prognos och tidigare sjukdomsdebut vid pankreascancer. Det visar en amerikansk studie som presenteras i JAMA. Studien bygger på data från 841 patienter med adenokarcinom i pankreas och 754 friska kontroller. Studiedeltagarna har följts avseende bla sjukdomsutfall, andra sjukdomar och BMI. Deltagarna har själva lämnat information kring bla längd och vikt i ungdomen, rökning, alkoholkonsumtion och hereditet.

Det visade sig att individer som var överviktiga (BMI mellan 25 och 29,9) i åldern 14–39 år eller var feta (BMI ≥ 30) mellan 20 och 49 års ålder löpte ökad risk att drabbas av pankreascancer jämfört med normalviktiga. Kopplingen mellan pankreascancer och högt BMI var särskilt stark hos män och hos rökare. Värt att notera är att sambandet står sig även efter att författarna justerat för om deltagarna hade diabetes eller inte.

Individer som var överviktiga/feta i åldern 20–49 år drabbades även av sjukdomen tidigare, då snittåldern för insjuknande uppgick till 59 år hos indivi-

der med fetma (BMI ≥ 30), medan snittåldern var 61 år hos individer med övervikt (BMI mellan 25 och 29,9) och 64 år hos normalviktiga. Individer med övervikt/fetma från 30-årsåldern fram till att sjukdomen bröt ut hade även sämre prognos vad gäller överlevnad. Den sämre överlevnaden kan inte förklaras av komorbiditet, såsom kardiovaskulär sjukdom. Bidragande till detta är att majoriteten av dem som drabbas av pankreascancer avlider i sin sjukdom.

Till kända riskfaktorer för pankreascancer hör rökning och ärftlighet. Allt mer forskning har indikerat att även övervikt/fetma bör räknas som en riskfaktor, däribland den nu aktuella studien. Även övervikt/fetma i ungdomen, långt innan sjukdomen normalt brukar bryta ut, tycks öka cancerrisken. Det sistnämnda är givetvis extremt relevant mot bakgrund av den fetmaepidemi bland barn och ungdomar som nu sveper över hela västvärlden.

Men inte bara risken för pankreascancer tycks öka av övervikt. I en omfattande undersökning publicerad 2007 i BMJ kopplades högt BMI till ökad risk



Förutom rökning och ärftlighet bör övervikt/fetma, även i ungdomen, räknas till riskfaktorerna för pankreascancer.

Foto: SPL/IBL

för esofagus-cancer, njurcancer, leukemi, multipelt myelom, ovarialcancer, kolorektalcancer, bröstcancer och just pankreascancer.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

JAMA. 2009;301:2553-62.

Migrän med aura kopplad till lesioner i hjärnan

Kan migrän orsaka strukturella skador i hjärnan? Det är den centrala frågeställningen man ställs inför efter att ha läst en studie som presenteras i tidskriften JAMA. Forskare från Island visar nämligen att lesioner i cerebellum är vanligare hos kvinnliga migränpatienter med aura än hos jämnåriga kvinnor som inte lider av migrän.

Migränprevalensen brukar anges till mellan 10 och 15 procent hos den vuxna befolkningen, med fler drabbade kvinnor än män. Av samtliga migrän-drabbade brukar någonstans mellan 20 och 30 procent uppleva att sk aurafenomen föregår migränhuvudvärken. Dessa utgörs som bekant av övergående neurologiska störningar, vanligen synfenomen, såsom blixtar och ljusfenomen, ibland även luktfenomen samt domningar och stickningar.

Den aktuella studien omfattar drygt 4 500 islänningar födda 1907–1935. Majoriteten av deltagarna (57 procent) var kvinnor. Samtliga deltagare sökte år 1967 sjukvård för huvudvärk som återkom minst en gång per månad. Värken delades in i tre huvudsakliga kategorier: migränhuvudvärk med aura, migränhuvudvärk utan aura och icke-migränhuvudvärk. Deltagarna, som i genomsnitt var 51 år gamla då de sökte vård år 1967, följdes därefter under drygt tre decennier. Vid en uppföljning gjord strax efter millennieskiftet gjordes MR-undersökning av hjärnan. Även friska jämnåriga kontroller, som inte haft migrän eller annan huvudvärk, undersöktes med MR.

Det visade sig att 23 procent av de kvinnliga studiedeltagarna med migränhuvudvärk med aura uppvisade lesioner, såsom gamla infarkter, i cerebellum vid MR-undersökningen. Det ska jämföras med 14,5 procent av de jämnåriga kvinnliga kontrollerna som inte hade migrän eller annan huvudvärk. Resultatet står sig efter att författarna



Foto: SPL/IBL

Nästan var fjärde kvinnlig studiedeltagare med migrän med aura uppvisade skador i cerebellum, tex gamla infarkter.

justerat för kardiovaskulär sjukdom och kardiovaskulära riskfaktorer.

Intressant är att sambandet noterades bara för kvinnor med migrän och aura. Kvinnor med migrän utan aura uppvisade inte lesioner i cerebellum i ökad utsträckning. Sambandet noterades dessutom bara för kvinnor. Något samband mellan lesioner och migrän, med eller utan aura, för män noterades inte. Värt att notera är också att författarna även letat efter lesioner i kortikala och subkortikala områden i hjärnan vid sidan av cerebellum. Det var dock bara i cerebellum som man noterade statistiskt säkerställda skillnader avseende förekomst av lesioner mellan migrändrabbade med aura och kontrollgruppen.

Författarna har inte analyserat om, och i så fall i vilken utsträckning, kvinnor som var drabbade av lesioner haft symtom av dessa. Kausalsambandet återstår dock att visa, dvs om lesionerna orsakar auran eller om auran orsakar lesionerna. Det kan givetvis också vara så att de båda fenomenen inte är kopplade till varandra. JAMA uppmanar i en kom-

mentar till försiktighet vid tolkning av rönen och efterfrågar fler studier inom fältet, tex studier där migränpatienter följs med löpande MR-undersökningar av hjärnan under längre tid för att analysera i detalj om och i så fall hur migrän kan orsaka strukturella hjärnskador.

Givet att lesionerna kan kopplas till migrän indikerar studien att aurafasen tycks vara central för skadorna. Patogenesen bakom auran är omdebatterad. En teori som länge haft stöd är att det rör sig om vaskulär genes med vasokonstriktion. Numera lutar dock allt fler mot att auran i stället orsakas av neuronal överkänslighet som leder till en omfattande depolarisering (sk cortical spreading depolarisation, CSD). Intressant i sammanhanget är att flera genetiska rön gjorts under senare år som stöder den senare teorin och som kopplar CSD till aura. De studier som kopplat olika gener till CSD och aura bör dessutom ses mot bakgrund av att ärftlighet är en riskfaktor för migrän.

Det är värt att notera att den aktuella studien inte är den första som kopplar migrän till ökad risk för strukturella skador i hjärnan, såsom lesioner. Flera studier som indikerar detta har presenterats under senare år. Den som vill göra en mer omfattande djupdykning inom migränforskning kan gå långt tillbaka i tiden; som forskningsfält är migrän ett av de äldsta inom medicinen. Till de mer namnkunniga pionjärerna hör Hippokrates, som beskrev såväl migrän som aurafasen redan 400 år före Kristus. Flera välkända historiska personer tros ha lidit av sjukdomen, däribland Julius Caesar, Frédéric Chopin och Sigmund Freud.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

JAMA. 2009;301:2563-2570

Läsarkommentar

På lakartidningen.se kan du ge kommentarer i direkt anslutning till våra artiklar.

Utmanande saklig
Läkartidningen