

# Buklägesbehandling bäst vid ARDS

Akut svår lungsvikt, dvs ARDS (acute respiratory distress syndrome) och ALI (acute lung injury), är fortfarande förknippade med hög mortalitet, morbiditet och höga kostnader. Mekanisk ventilation korrigerar ofta den arteriella hypoxemin men riskerar också att orsaka ventilatorinducerad lungskada. Trots att låga tidalvolym har minskat både den lungskadande effekten och mortaliteten är mortaliteten vid ARDS fortfarande hög.

Buklägesbehandling optimerar lungrekryteringen och matchningen mellan ventilation och perfusion, vilket leder till förbättrad syresättning hos majoriteten av patienterna. Andra potentiella förbättringar vid bukklägesbehandling kan bero på dränage av sekret, minskad överdistension av alveoler, minskning av cyklisk alveolär kollaps och av ventilatorinducerad lungskada. Tidigare har subgruppsanalyser talat för minskad mortalitet hos patienter med den svåraste formen av hypoxi vid bukklägesbehandling.

De tio inkluderade studierna i den ak-

tuella metaanalysen omfattade 1867 patienter behandlade i bukkläge. Den primära frågeställningen gällde mortaliteten hos patienter med svår akut hypoxisk respirationssvikt definierad som  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mm Hg (13 kPa).

Mortaliteten bestämdes vid utskrivningen från sjukhuset eller vid längsta tillgängliga uppföljning, liksom durationen av mekanisk ventilation, ventilatorfria dagar till dag 28 och biverkningar. Patienterna som ingick i studierna ventilerades i medeltal i 14 timmar per dygn i bukkläge. Sju av studierna avsluta-

»De tio inkluderade studierna i den aktuella metaanalysen omfattade 1867 patienter behandlade i bukkläge. Den primära frågeställningen gällde mortaliteten hos patienter med svår akut hypoxisk respirationssvikt ...«

des i förtid på grund av att kriterierna uppfyllts eller på grund av svårighet att rekrytera patienter. I fem av studierna användes låga tidalvolymmer.

Bukklägesbehandling minskade signifikant mortaliteten hos patienter med  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mm Hg (13 kPa). Elva patienter behövde behandlas för att rädda ett liv. Förbättrad överlevnad konstaterades hos patienterna med den svåraste hypoxin, dvs  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 140$  mm Hg (20 kPa). Risken för biverkningar var något högre hos de bukklägesbehandlade patienterna; bland annat ökade risken för trycksår och tubobstruktion.

En pågående studie har som mål att inkludera 500 patienter med  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mm Hg och kommer att ge ytterligare information.

Margareta Mure  
docent,

ANOPIVA-kliniken,

Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Sud S, et al. Intensive Care Med. 2010;36:585-99.

## Överdriven koppling mellan global uppvärmning och malaria

En konsekvens av global uppvärmning som det ofta varnas för är att malaria och andra infektionssjukdomar skulle kunna komma att spridas snabbare.

Men i tidskriften Nature har en grupp forskare vid Oxforduniversitetet som arbetar med att kartlägga malaria (inom projektet Malaria Atlas Project) skrivit en artikel om sambandet och kommit fram till att farhågorna kring en snabb ökning av malaria till följd av global uppvärmning sannolikt är överdrivna. Grundtesen är enkel: Varmare temperatur världen över gör att myggor som sprider infektionssjukdomen trivs, och det kommer att leda till ökad spridning av malaria. Empirin visar dock att det inte är riktigt så enkelt.

I studien har man tittat på hur malariaincidensen utvecklats under perioden 1900 till 2007. Resultatet visar sammanlagt att trots att temperaturen ökat har inte malariaspridningen gjort det. Författarna konstaterar att malariaspridning är ett mycket komplext fenomen, som påverkas av en mängd faktorer, där klimatet bara utgör en av



Foto: Sheila Terry/SPL/IBL

Grundtesen – att varmare temperatur gör att myggor trivs, vilket i sin tur ökar spridningen av malaria – är alltför enkel, visar empirin.

många faktorer. Omfattande satsningar på att förhindra spridning med till exempel myggnät har kraftigt bidragit till minskningen. Dessa insatser spelar en betydligt större roll för incidensen än temperaturen.

En liknande slutsats har man kommit

fram till i två studier, en publicerad under fjolåret i tidskriften Ecology och den andra presenterad i tidskriften Science år 2000. I både dessa fastslogs att ökad temperatur sannolikt inte kommer att leda till en kraftig ökning av antalet malariasmittade.

Detta gäller sannolikt inte bara malaria. I Nature konstateras att ett liknande resonemang kan föras när det gäller många infektionssjukdomar som härjar i varmare områden, till exempel denguefeber. Malaria är dock ett fortsatt gigantiskt problem alldeles oavsett om det påverkas i stor eller liten utsträckning av global uppvärmning.

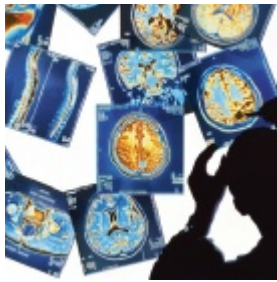
Man bör heller inte dra slutsatsen att global uppvärmning på något sätt är ett mindre allvarligt problem bara för att spridningen av malaria inte påverkas så mycket som befarat, understryker författarna.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

anders.hansen@sciencecap.se

Gething P, et al. Nature. 2010;465:342-5.



Effekten av haloperidol på striatum är snabb. På en timme minskade volymen, och efter ett dygn var volymen återställd.

Foto: SPL/IBL

## Neuroleptika kan påverka striatums volym

Storleken av striatum i hjärnan påverkas av behandling med neuroleptika-preparatet haloperidol. Effekten slår till snabbt, och bara efter någon timme har striatums volym minskat. De uppseendeväckande rönen presenteras i tidskriften *Nature Neuroscience*.

Studien har gjorts i Australien, och författarna har givit Haldol, som är ett av de mest använda läkemedlen inom psykiatri, till sju manliga friska studiedeltagare i åldern 22–27 år. Preparatet gavs intravenöst i dosen 5 mg per 70 kilo kroppsvikt, dvs en ganska hög dos. Ingen av deltagarna hade tidigare fått läkemedlet eller annat neuroleptikum. Man har därefter följt deltagarna med hjälp av funktionell magnetkamera (fMRI). Undersökningar har gjorts innan läkemedlet gavs, en till två timmar efter administrationen och slutligen ett dygn efter administrationen.

Bara en timme efter administrationen noterades att striatum, en region som bland annat spelar en central roll vid rörelser, minskade i storlek. Efter ett dygn hade storleken återgått till den normala. Intressant är att välkända biverkningar av neuroleptika, främst motorisk påverkan, noterades samtidigt som man noterade en påverkan på striatums volym. Hur kraftigt volymen påverkades var korrelerat med hur pass kraftiga extrapyramidala biverkningar som studiedeltagaren drabbades av.

Haldol åstadkommer, i likhet med många andra neuroleptika, blockad av dopamin D2-receptorn. Detta har en antipsykotisk effekt om man får tillräckligt kraftig blockad. D2-blockad har också visats påverka genuttrycket. Vad som däremot inte varit känt är att blockaden på kort tid faktiskt tycks påverka hjärnans fysiska form och att denna effekt är reversibel.

Författarna understryker att struk-

## Ny metod för storskalig odling av pluripotenta stamceller

**autoreferat.** Pluripotenta stamceller kan differentieras till alla andra celltyper i kroppen, och det ger stora förhoppningar om en fortsatt utveckling av den regenerativa medicinen, där man behandlar olika typer av vävnadsskador med celler som deriverats från stamceller. Sjukdomar som eventuellt kunde botas på så sätt inkluderar Parkinsons sjukdom, typ 1-diabetes, hjärtinfarkt och ryggmärgsskador.

Utveckling av metoder som garanterar en kemiskt definierad odlingsmiljö utan några som helst substanser från djur har varit en viktig målsättning för human stamcellsforskning. Detta har dock inte varit lätt. Den vanligaste metoden för odling av humana stamceller har varit att odla dem på sk stödjeceller (feeder cells), som vanligen är fibroblaster, eller på olika kombinationer av bindvävsproteiner från djur. Användning av djurproteiner eller fibroblaster, som producerar tusentals olika proteiner, skapar dock problem med tanke på immunreaktioner, mikrob- eller viruskontaminationer och framför allt stor variation i resultat mellan olika experiment.

Vår forskargrupp har under en lång tid studerat basalmembranets proteiner, funktion och involvering i sjukdomar. En av basalmembranets viktigaste komponenter är laminin – ett trimriskt protein som hos människan finns i 15 olika former. Vi har hittills lyckats producera 7 olika typer för att studera deras egenskaper. Lamininerna är viktiga adhesionsproteiner, men de påverkar även cellernas differentiering och migration och skyddar från apoptos. Laminin-511 är den första laminintypen som uttrycks i fostret redan på 2-cellsstadiet, och vi har tidigare visat att musstamceller kan expandera på detta laminin.

I den aktuella artikeln har vi nu visat att laminin-511 också ensamt är tillräckligt

turellt remodulering av hjärnan är något som man trott sker under tidsförlopp av veckor eller månader. Den aktuella studien visar att det kan röra sig om timmar. Mekanismen bakom sambandet mellan D2-blockad och påverkan på striatums volym är inte känd. Studien

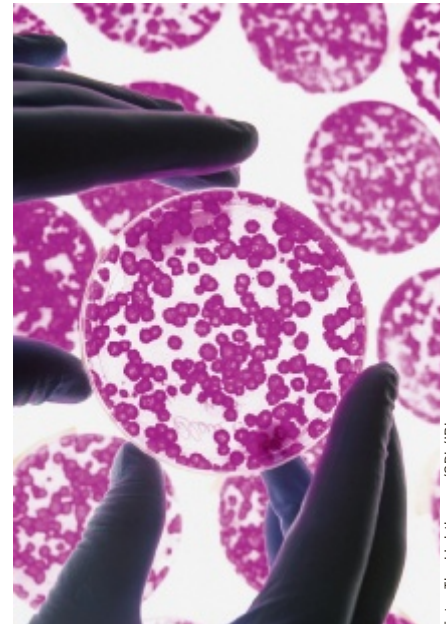


Foto: The Lighthouse/SPL/IBL

Att odla humana stamceller i säker miljö utan substanser från djur är möjligt, visar den aktuella studien.

som odlingsmatrix för pluripotenta humana stamceller som odlas i en kemiskt definierad cellodlingslösning. Efter flera månader kunde cellerna utveckla teratom i nakna möss, vilket visade att cellerna är helt pluripotenta.

Metoden fungerade för både embryonala stamceller och sk inducerade pluripotenta stamceller (iPS-celler). Arbetet gjordes i samarbete med professor Outi Hovattas grupp i Huddinge och delvis också med forskare från Harvard Medical School. Resultaten möjliggör storskalig odling av humana stamceller, som kan utvecklas till olika celltyper för human cellterapi.

**Karl Tryggvason**

professor, institutionen för medicinsk biokemi och biofysik, Karolinska institutet, Stockholm

Rodin S, et al. *Nature Biotechnol.*  
doi:10.1038/nbt.1620

är dock liten, och resultaten behöver verifieras i mer omfattande undersökningar.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist

Tost H, et al. *Nat Neurosci.* doi:10.1038/nn.2572

## Kan stora sportevenemang ge bättre folkhälsa?

Det hävdas att stora sportevenemang kan leda till bättre hälsa i de städer där de anordnas. Men underlaget för detta påstående är otillräckligt, menar forskarna bakom en systematisk översikt publicerad i BMJ.

Dagens stora sportevenemang, inte minst olympiska spelen, kostar alltmer för de regioner som anordnar dem. Arrangörer i England, som ska anordna OS i London 2012, har rättfärdigat detta genom att bland annat tala om ett positivt »arv« (legacy) som spelen antas lämna efter sig. Detta arv kunde vara i form av exempelvis positiva effekter på hälsan i befolkningen.

En engelsk forskargrupp har nu granskat den vetenskapliga evidensen bakom dessa resonemang. Genom att göra en systematisk litteratursökning utan språkrestriktion i ett stort antal databaser (Medline, Cochrane, Embase, Psycinfo mfl) och andra källor kunde 54 vetenskapliga artiklar identifieras. Samtliga behandlade samhällseffekterna av stora engångsevenemang inom multisport (såsom OS) i den aktuella



Foto: Gamma/IBL

Det hävdas att stora sportevenemang är positiva för folkhälsan i värdstaden, men den vetenskapliga evidensen för detta är svag.

staden/regionen. Kvaliteten på de inkluderade studierna ansågs generellt låg. Studierna kännetecknades av hög risk för snedvridning av resultaten, oftast på grund av att relevant kontrollgrupp saknades. Av de 54 artiklarna var endast få relevanta för hälsoutfall.

Två studier visade att antalet barn som lades in på sjukhus på grund av astma tenderade att minska något i samband med stora evenemang: dels OS i Atlanta år 1996, dels Asiatiska spelen i Sydkorea år 2002. Detta korrelerades

med lägre avgashalt i städerna på grund av trafikrestriktioner under spelen. En studie fann ett ökat antal akutbesök relaterade till droger, såsom ecstasy och amfetamin, under OS i Sydney år 2000. Huruvida sportutövandet ökade i städerna efter arrangemangen är oklart; en studie visade på ökat utövande, medan en annan visade på motsatsen.

Författarna menar att underlaget är för svagt för att vare sig bekräfta eller avfärda positiva effekter på hälsan för värdstaden. Beslutsfattare kan därför inte förutsätta positiva effekter av stora sportevenemang per automatik utan behöver inkludera robusta långtidsuppföljningar av denna sorts stora arrangemang i sin planering. Innan sådana uppföljningar gjorts går det inte att avgöra om kostnaden rättfärdigas av effekter på exempelvis folkhälsan, anser författarna.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

McCartney G, et al. BMJ. 2010;340:c2369.

## Operationsmetoden påverkade inte resultatet vid bukaortaaneurysm

Allt fler operationer vid bukaortaaneurysm sker endovaskulärt. Till skillnad från vid öppen kirurgi räcker det att via en kateter i ljumskan föra in en protes för det skadade kärlet. Vilken metod som är bäst är ett kraftigt omdebatterat ämne. I New England Journal of Medicine presenteras en studie kring resultaten av de båda metoderna på lång sikt.

Forskare från Storbritannien publicerar långtidsdata från en randomiserad studie där endovaskulär kirurgi jämförts med öppen kirurgi hos patienter med bukaortaaneurysm på minst 5,5 cm i diameter. Totalt ingick 1252 patienter som opererades mellan 1999 och 2004 vid 37 olika sjukhus i Storbritannien. Dessa lottades till öppen kirurgi (626 patienter) alternativt endovaskulär kirurgi (626 patienter).

På kort sikt var dödligheten lägre vid endovaskulär operation, och efter en månad hade 4,3 procent av patienterna som opererats öppet avlidit, vilket ska jämföras med 1,8 procent i gruppen som opererats endovaskulärt. Även efter ett halvår syntes skillnader till fördel för

den endovaskulära metoden. Men när man tittade på längre sikt jämnades siffrorna ut. Efter fyra år såg det betydligt jämnare ut, och efter åtta år var dödligheten på samma nivå.

Om man sträcker analysen bortom dödlighet noterades att den endovaskulära metoden var förenlig med högre risk för komplikationer och fler ingrepp till följd av detta efter själva operationen. Detta resulterade i att endovaskulär operation visade sig vara dyrare om man inkluderar kostnader förknippade med komplikationer efter det ursprungliga ingreppet.

Tidigare undersökningar har visat att på kort sikt är dödligheten lägre vid endovaskulära ingrepp än vid öppna. De resultaten verifierades således i den nu aktuella studien. På lång sikt tycks det dock vara dött lopp. Studien är unik såtillvida att den följt ett stort antal patienter under lång tid. Bukaortaaneurysm drabbar oftast individer över 60 års ålder, och en övervikt av de drabbade är män. Rökning, hypertoni och ärftlighet hör till kända riskfaktorer. Öppen

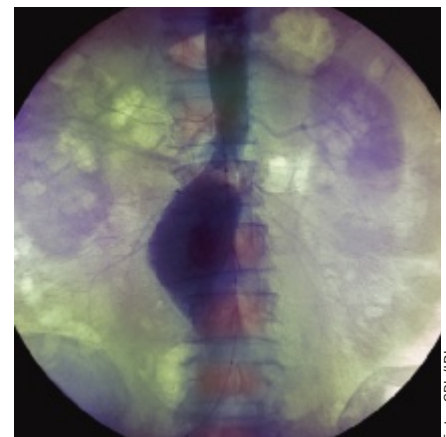


Foto: SPL/IBL

Vilken metod som är bäst vid operation av bukaortaaneurysm är en omdebatterad fråga. I denna studie blev det på lång sikt dött lopp mellan öppen och endovaskulär operation.

kirurgi har praktiserats i nästan 60 år, de första öppna ingreppen vid bukaortaaneurysm gjordes redan 1951. Därefter dröjde det 35 år till introduktionen av endovaskulära operationer, den första gjordes 1986.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

N Engl J Med. 2010;362:1863-71.