

## Transkription i realtid

I tidskriften *Nature Methods* presenteras en studie som onekligen är svindlande. Författarna har nämligen utvecklat en metod för att kunna titta på transkription (när RNA skapas från DNA) i realtid i enskilda celler. Rönen sammanfattas även i *Nature News*.

Forskarna har använt sig av två cellinjer med humana njurceller. Man har använt sig av ett fluorescerande RNA-bindande protein från genen cyklin D1, som har reglerande funktion i cellcykeln. Forskarna har jämfört en normal promotorregion och en viral. Den normala promotorregionen av cyklin D1 resulterade i normalt uttryck av genen (vilket mäts med hjälp av det fluorescerande proteinet). Detta har jämförts med den virala promotorregionen, som resulterade i ett kraftigt genuttryck. På detta sätt har forskarna analyserat hur dynamiken i genuttrycket skiljer sig i realtid mellan de olika promotorregionerna.

Till skillnad från vad man tidigare trott visade det sig att transkriptionen inte skedde kontinuerligt utan gjorde uppehåll, ca 20 minuter var 200:e minut. Detta gäller den normala promotorregionen. Den virala promotorregionen resulterade däremot i ett kontinuerligt uttryck under ca 10 timmar utan något uppehåll. Studien visar dessutom att varje enskild cell har sin unika uttrycksprofil. Tittar man på en större grupp celler tycks uttrycket vara identiskt för olika grupper av celler, men om man i stället tittar på enskilda celler skiljer sig alltså uttrycket.

Att i detalj kunna förstå och följa genuttrycket i enskilda celler i realtid kan komma att bli mycket betydelsefullt inom biologisk och medicinsk forskning framöver, menar cellbiologen Gordon Hager (som inte är en av författarna bakom studien) vid National Cancer Institute i Bethesda i en kommentar till de aktuella rönen, som presenteras under sektionen *Nature News*. Till konkreta områden där fältet tros bidra till ökad förståelse hör endokrinologi, då hormoner som bekant ofta utsöndras i cykler.

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

Yunger S, et al. *Nature Methods*. 2010.  
doi: 10.1038/nmeth.1482

## B12 och folat skyddar inte mot hjärt-kärlsjukdom

Att tillskott av vitamin B<sub>12</sub> och folat skulle ha en skyddande effekt mot hjärt-kärlsjukdom är något som hävdats under många år, inte minst har tillskotten marknadsfört hårt med det argumentet. Men i en mycket stor studie, den största som publicerats inom fältet, som presenteras i tidskriften *JAMA*, slås det nu fast att detta inte stämmer.

Studien, som kallas »SEARCH«, omfattar 12 064 individer från Storbritannien som samtliga drabbats av hjärtinfarkt under perioden 1998–2008. Hälften av dessa lottades till ett dagligt tillskott om 2 mg folat och 1 mg B<sub>12</sub>, medan resterande hälften utgjorde kontroller som gavs placebo. Deltagarna har i genomsnitt följts under närmare sju år avseende nya större kardiella händelser, vilket definierats som hjärtinfarkt, dödsfall av kardiell orsak eller genomgången kardiell revaskularisering.

Under uppföljningstiden drabbades 1 537 av deltagarna som fått vitamintillskott av någon av dessa händelser, vilket utgör 25,5 procent av samtliga i gruppen. Bland kontrollerna noterades att 1 493 drabbades, vilket motsvarar 24,8 procent. Skillnaderna mellan grupperna är inte statistiskt signifikanta.

Viktigt att notera i övrigt är att inte heller risken för stroke tycks påverkas av vitamintillskotten, då denna risk var lika stor i båda grupperna. Det har ibland föreslagits att tillskott av B<sub>12</sub> och folat skulle kunna öka risken för cancer, men inte heller när det gäller malignitet

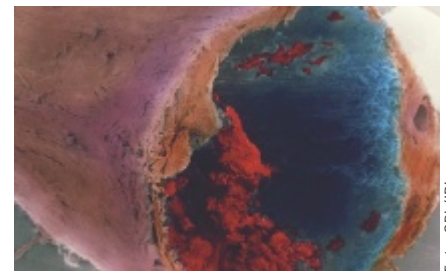


Foto: SPL/IBL

Sambandet mellan hjärt-kärlsjukdom och tillskott av B12 och folat har undersökts i en stor studie, den största inom fältet.

noterades några statistiskt säkerställda skillnader.

En bidragande orsak till att sambandet mellan hjärt-kärlsjukdom och B<sub>12</sub>- och folattillskott studeras är att flera studier visat att höjda halter av homocystein kan kopplas till hjärt-kärlsjukdom. Frågan har varit om detta leder till ökad kardiovaskulär risk eller om det i stället är en markör för detta som i sig inte påverkar risken. Homocystein påverkas som bekant av B<sub>12</sub> och folat, och förhoppningen har således varit att tillskott av vitaminerna skulle normalisera homocysteinhalterna och i förlängningen sänka risken för kardiovaskulär sjukdom. Intressant att notera är att B<sub>12</sub>- och folattillskott som väntat sänkte homocysteinhalterna, men detta tycks alltså inte ha påverkat den kardiovaskulära risken.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Armitage JM, et al. *JAMA*. 2010;303:2486-94.

## Cellens åldrande kopplat till protein

I tidskriften *Nature Cell Biology* publiceras intressanta rön kring åldrande. Studien, som även presenteras under sektionen *Nature News*, har gjorts på jästceller, närmare bestämt *Saccharomyces cerevisiae*, dvs den typ av jäst som används vid tex bakning. Dessa jästceller har egenskapen att de under sin livstid kan dela sig ett 20-tal gånger.

Forskarna har fokuserat på en grupp proteiner i plasmamembranet som transporterar (pumpar) ut bla toxiner från det intracellulära rummet. Proteiner kallas »multidrug resistance proteins« (MDR), då de har betydelse för

hur tumörceller tar upp läkemedel. De har visats spela en viktig roll vad gäller cellens metabolism, svar på stress och, som nämnts, dess förmåga att göra sig av med toxiner.

Författarna har studerat i vilken utsträckning proteinerna förlorar sin förmåga att pumpa ut toxiner över tid, och det visar sig att denna förmåga minskar inom samma tidsrymd som cellen åldras – med andra ord: tidpunkten när proteinerna »äldrats« och inte längre kan fullgöra sin uppgift sammanfaller med tidpunkten när cellen inte längre kan dela sig. Forskarna har skapat mu-

## God effekt av självmonitorering av blodtryck

I tidskriften Lancet presenteras en studie i vilken hypertoni-patienter själva monitorerat sitt blodtryck och justerat den egna medicinen baserat på resultatet. Studien omfattar 564 patienter med hypertoni, definierat som över 140/90 mm Hg trots farmakologisk behandling. Deltagarna var i åldrarna 35–85 år och behandlades vid 24 olika primärvårdsenheter i Storbritannien.

Hälften av deltagarna fick mäta det egna blodtrycket i hemmet. Mätningen gjordes på morgonen, och deltagaren uppmanades att mäta sitt blodtryck vid två tillfällen med fem minuter emellan, varav det senare värdet användes. Värdet matades in och kunde följas av husläkaren via ett modem som var kopplat till telefonen (deltagaren behövde inte ha en dator med Internetuppkoppling). Deltagaren kunde vid sidan av det numeriska värdet på det egna trycket se om det var för högt, då ett grönt ljus indikerade ett bra värde medan ett rött markerade ett för högt blodtryck och ett gult ett tryck i gränslandet.

Deltagarna fick information om vilka medicinjusteringar de skulle göra givet att blodtrycket var förhöjt under en given tidsperiod. Medicinjusteringarna rörde både doshöjning av de hypertoni-preparat som deltagaren redan behandlades med och byte eller tillägg av ett nytt preparat.

Husläkaren fick ta ställning till dessa medicinjusteringar i samband med att studien inleddes och informerade deltagaren om dem. Därefter gjordes de eventuella medicinjusteringarna enligt givna instruktioner utan att deltagaren fick träffa läkaren. Maximalt gjordes

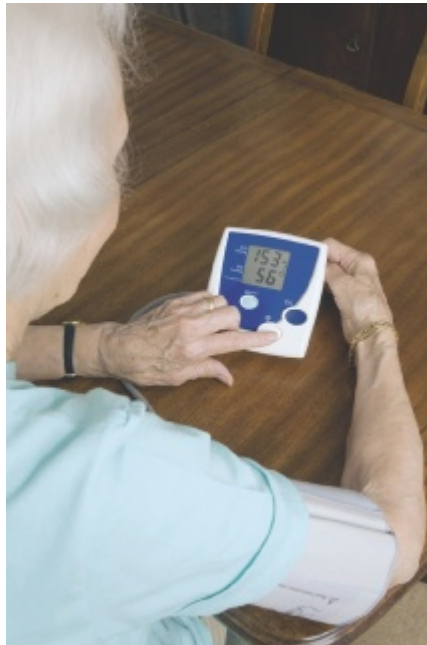


Foto: SPL/IBL

Patientgruppen som själv monitorerade sitt blodtrycket hade efter tolv månader sänkt sitt systoliska blodtryck med i genomsnitt 17,6 mm Hg, vilket ska jämföras med 12,2 mm Hg i kontrollgruppen.

två medicinjusteringar under studien. Ingen ytterligare information, undantaget de nationella riktlinjerna för hypertoni-behandling från NICE (UK National Institute for Health and Clinical Excellence), gavs till de behandlande husläkarna.

En kontrollgrupp behandlades som vanligt hos husläkaren med sedvanlig medicininsättning och kontroller på primärvårdsinrättningen. Primärt effektmått var sänkning av det systoliska

trycket från studiens början och sex respektive tolv månader framåt.

Det visade sig att patientgruppen som självmonitorerat trycket sänkte sitt systoliska blodtryck med i genomsnitt 12,9 mm Hg, vilket ska jämföras med 9,2 mm Hg i kontrollgruppen. Den genomsnittliga skillnaden uppgick således till 3,7 mm Hg (95 procents konfidensintervall 0,8–6,6;  $P=0,013$ ). Studien fortsatte ytterligare sex månader, och vid den tidpunkten, dvs tolv månader efter det att studien påbörjats, noterades en genomsnittlig sänkning på 17,6 mm Hg i självmonitoreringsgruppen mot 12,2 mm Hg i kontrollgruppen, en skillnad på 5,4 mm Hg (95 procents konfidensintervall 2,4–8,5;  $P=0,0004$ ).

Författarna spekulerar över om en potentiell orsak till de observerade resultaten är att hypertoniker som själva tar sitt blodtryck motiveras till bättre följsamhet då de ser effekten av behandlingen. Hypertoni ger som bekant sällan symtom, och det bidrar sannolikt till att patienter slarvar med medicineringen. För man däremot daglig information om det egna blodtrycket motiveras man till bättre följsamhet i medicineringen, konstaterar författarna. Alla patienter kan inte hantera självmonitorering, men givet att hypertoni är så pass vanligt kan det utgöra ett effektivt alternativ för vissa grupper av hypertoni-patienter, skriver de.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

McManus RJ, et al. Lancet. 2010.  
doi:10.1016/S0140-6736(10)60964-6



Foto: SPL/IBL

I jästcellen *Saccharomyces cerevisiae* har en grupp proteiner som är viktiga för metabolismen studerats.

terade jästceller som underuttrycker ett eller flera MDR-protein. Resultatet blev att dessa jästcellers livslängd förkortades. Analogt har man visat att mu-

terade celler som överuttrycker MDR-proteiner lever längre.

Ett ofta framfört förslag till mekanismen bakom cellulärt åldrande är att ackumulering av toxiner och oxiderande skada bidrar till att cellen gradvis förlorar sin funktion över tid. Detta skulle kunna bero på att MDR-proteiner fungerar allt sämre och att ackumuleringen av toxiner beror på att proteinerna inte kan pumpa ut dessa från cellen. Flera djurstudier har visat att om man begränsar näringsintaget och lever nära svältgränsen ökar livslängden. Denna mekanism skulle potentiellt kunna vara kopplad till MDR-proteiner, eftersom begränsning i näringsintaget

leder till färre toxiner som måste pumpas ut från cellen.

Hur rönen kan översättas till mänskliga återstår att visa. Klart är dock att MDR-proteinerna är biologiskt konserverade och återfinns hos många arter. Författarna understryker dock att åldrande sannolikt inte beror på en enskild mekanism utan på flera olika och att försämrad funktion hos MDR-proteiner skulle kunna vara en sådan.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Eldakak A, et al. Nature Cell Biology. 2010.  
doi:10.1038/ncb2085

## Metod vid tidigare suicidförsök riskfaktor för fullbordat suicid

Bedömning av risken för suicid hör till de svarare en läkare tvingas göra. Till kända riskfaktorer hör bla missbruk, social isolering, tidigare suicidförsök och manligt kön.

Nu visar en omfattande svensk registerstudie som presenteras i BMJ att metod vid tidigare suicidförsök är en riskfaktor för framtida självmord.

Studien har gjorts av forskare vid S:t Görans sjukhus och Karolinska institutet i Stockholm och omfattar ett material på 48 649 individer, som alla vårdades vid S:t Görans sjukhus för suicidförsök under perioden 1973–1982, vilket har definierats utifrån individernas klassificering enligt den internationella sjukdomsklassifikationen ICD-8.

Författarna har följt upp dessa individer, och det visade sig att år 2003 hade 5 740 personer (11,8 procent) tagit sina liv. De har sedan tittat på om metoden som användes för det suicidförsök som gjordes mellan 1973 och 1982 var kopplad till risken för fullbordat suicid.

Det visade sig då att de individer som då de vårdades för suicidförsök försökt hänga, strypa eller kväva sig hade den högsta frekvensen suicid vid uppföljningen. Hela 57 procent av kvinnorna som försökt suicidera genom någon av dessa metoder hade senare tagit sina liv, medan motsvarande siffra för männen var 54 procent. För dessa individer, kvinnor och män sammantagna, var självmordsrisken 6,2 gånger högre (95 procents konfidensintervall 5,5–6,9) än för individer som vårdats för suicidförsök efter att ha intoxikerat sig (den metod som som var kopplad till lägst risk för fullbordat suicid).

Individer som hade försökt dränka sig



**STÖD FORSKNINGEN**

Ring 020-90 20 90



www.barncancerfonden.se



Att bedöma risken för suicid är svårt. Nu visar en stor svensk registerstudie att valet av en våldsamt metod vid tidigare försök ökar risken för ett senare fullbordat suicid.

Foto: John Eduard Petersen Scanpix Danmark

vid det första försöket löpte fyra gånger så hög risk för fullbordat suicid som individer som förgiftat sig. Bland dem som hoppat från hög höjd eller skjutit sig vid det första försöket var risken 3,2 gånger högre. Vid sidan av intoxication var risken för framtida fullbordat suicid lägst bland individer som skurit sig. Vad som också är viktigt att notera är att många individer valde samma metod vid det fullbordade självmordet som vid suicidförsöket.

Resultaten kan således sammanfattas med att våldsamma metoder vid tidigare självmordsförsök, särskilt hängning och kvävning, tycks kopplade till ökad risk för framtida fullbordat suicid. Suicidavsikten, dvs hur allvarligt menat ett självmordsförsök är, anges ofta som en riskfaktor för framtida fullbordat suicid men är svår att kvantifiera, och det saknas kliniskt användbara instrument för att gradera avsikten.

Författarna konstaterar att val av metod vid tidigare självmordsförsök är en riskfaktor för senare fullbordat suicid; en kunskap som kan – och bör – användas kliniskt.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Runeson B, et al. BMJ. 2010;340:c3222.

## Delirium hos äldre kopplat till sämre prognos

Förekomst av delirium hos äldre patienter är korrelerad med försämrad prognos även efter justering för kön, ålder och komorbiditet. Det visar en omfattande metaanalys som presenteras i JAMA. Författarna har gått igenom ett stort antal studier från 1981 och fram till i dag och hittat 51 publicerade undersökningar som man anser håller måttet. Den genomsnittliga uppföljningstiden i dessa studier var 22,7 månader, och forskarna har tittat på om och i så fall i vilken utsträckning förekomst av delirium hos äldre kan kopplas till försämrad prognos vad gäller mortalitet, demensutveckling och vårdinläggning på sjukhus.

När det gäller mortalitet noterades i de sju studier där detta fanns analyserat att 271 av totalt 714 patienter med delirium (vilket motsvarar 38,0 procent) avled under uppföljningsperioden. Det ska jämföras med 616 av de 2 243 individerna i kontrollgruppen (motsvarande 27,5 procent) som inte drabbats av delirium. Om man istället tittar på demensutveckling noterades att i de två studier som behandlade detta diagnostiserades 35 av 56 patienter (motsvarande 62,5 procent) med demens under en uppföljningstid som i genomsnitt uppgick till 4,1 år. Ingen av dessa patienter hade en demensdiagnos då studien inleddes. Det ska jämföras med att 15 av 185 individer (motsvarande 8,1 procent) drabbades av demens i kontrollgruppen (som alltså inte haft delirium). Även när det gäller sjukhusinläggning var förekomst av delirium kopplad till försämrad prognos, i detta fall längre perioder av inläggning.

Resultaten står sig även efter att författarna justerat för ålder, kön, om individen var dement vid tidpunkten då denne var deliriös eller inte samt komorbiditet vid sidan av demens. Författarna sammanfattar resultaten med att äldre människor med delirium är en särskilt sårbar grupp patienter som måste följas noggrant, då mortaliteten i gruppen är hög. Mekanismen genom vilken delirium kopplas till försämrad prognos återstår dock att visa.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Wilox J, et al. JAMA. 2010;304(4):443-51.

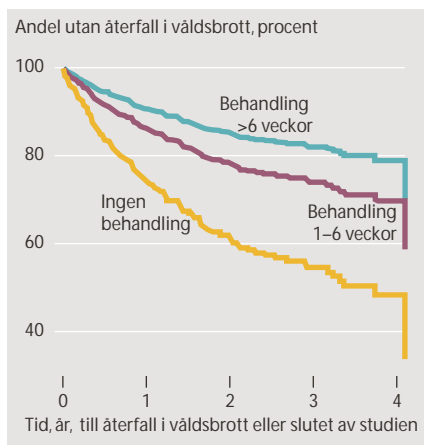


# Missbruksvård för kriminella med psykiska problem tycks minska risken för återfall i brott

**autoreferat.** Denna studie visar att risken för återfall i våldsbrott är lägre hos kriminella personer med psykiska besvär och missbruk som deltar i planerad beroendevård på specialistmottagning. Missbruk av alkohol och/eller narkotika är mycket vanligt bland personer med kriminalitet och psykiska störningar och anses vara en av de viktigaste riskfaktorerna för återfall i våldskriminalitet. Trots detta saknas utvärderingar av effekten av behandling som fokuserar på missbruk bland kriminella.

Studien är en retrospektiv registerstudie som omfattar alla 403 män i Stockholms län som under åren 2000–2001 av domstol dömts skyldiga till brott och som misstänkts lida av psykisk störning (genomgått en rättspsykiatrisk utredning före dom, sk § 7-undersökning) och som dessutom hade problem med alkohol eller narkotika. Samtliga följdes upp via brottsregister, sjukvårdsregister och Socialstyrelsens slutenvårdsregister efter det att personen fullgjort sitt straff eller skrivits ut från vård och inte längre var frihetsberövad.

Den genomsnittliga uppföljningstiden var 2,5 år. Som utfallsvariabel användes tid till återfall i våldsbrott i en sk överlevnadsanalys, som relaterades till hur lång tid personen hade fått planerad öppenvårdsbehandling vid en specialise-



»Överlevnadscurvor« för återfall i våldsbrott efter ingen behandling eller behandling i 1–6 veckor respektive >6 veckor.

rad beroendemottagning. 33 procent av deltagarna hade fått någon form av behandling vid en specialiserad beroendemottagning. Hälften av dessa hade fått minst 6 veckors behandling. Resultaten visade att samtliga som erhållit behandling löpte signifikant mindre risk att återfalla i våldsbrott än de som inte deltog alls. För dem som fick upp till 6 veckors behandling var risken drygt 50 procent lägre, medan de som fick mer än 6 veckors behandling hade 67,5 procent lägre risk (se figur).

Studiens begränsning är att den är re-

trospektiv, att man inte vet hur personerna erbjudits respektive accepterat erbjudande om behandling och att valet att delta i behandling i sig kan vara relaterat till bättre prognos. Styrkan ligger i att studien är ett totalmaterial från en avgränsad region och att det är säkerställt huruvida patienten faktiskt fått en behandlingskontakt eller inte.

Resultaten indikerar att även relativt begränsat deltagande i missbruksvård kan ha en stor effekt för personer med missbruk, antisocialt beteende och psykiska problem. Minskningen av våldsrisk är avsevärt större än vad specifikt aggressionsreducerande program kunnat uppvisa, trots att den givna missbruksbehandlingen inte är specificerad. Slutsatsen blir att missbruksbehandling för kriminella med psykiska problem och alkohol- eller narkotikaproblem förefaller vara betydelsefull, inte bara för missbruket utan också för återfall i kriminalitet.

Tom Palmstierna  
docent, överläkare

Clara H Gumpert  
med dr; båda institutionen för  
klinisk neurovetenskap,  
Karolinska institutet, Stockholm

Gumpert CH, et al. International Journal of Forensic Mental Health. 2010;9:82-92.

## Kväveoxid förbättrade inte prognosen för prematurt födda

I Lancet har en grupp forskare redovisat en studie om huruvida inhalation av kväveoxid kan förbättra prognosen för prematurt födda barn.

Studien, som gjorts vid 36 centra i ett flertal europeiska länder, omfattar 800 barn som föddes mellan graviditetsvecka 24 och vecka 28+6 dagar. Samtliga barn vägde minst 500 gram vid födseln, och samtliga behövde behandling med surfaktant på grund av ofullständigt utvecklade lungor.

Barnen lottades till två grupper: en som dagligen och från det första levnadsdygnet fick inhalera kväveoxid i låg dos (5 ppm) under 1–3 veckor och en som gavs placebo. Primärt effektmått var överlevnad vid 36 veckor utan utveckling av bronkopulmonell dysplasi, alltså skador på lungorna som ger kvarstående and-

ningspåverkan. I behandlingsgruppen fanns totalt 395 barn, och av dessa överlevde 258, vilket motsvarar 65 procent. I kontrollgruppen fanns 400 barn. Där överlevde 262, motsvarande 66 procent.

Den aktuella studien kan således sammanfattas med att inhalation av kväveoxid i låg dos inte påverkar överlevnaden bland prematurt födda barn. När det gäller lungskador noterades mindre skillnader: 24 procent av barnen som fått kväveoxid drabbades av bronkopul-

»... om man tittade specifikt på svarta barn noterades att överlevnaden var 10 procent bättre bland barn som fått kväveoxid.«

monell dysplasi jämfört med 27 procent av barnen i placebogruppen.

Intressant att notera är vissa etniska skillnader som noterades: en klar majoritet (över 80 procent) av barnen var av europeiskt ursprung, och för dessa noterades ingen överlevnadsvinst av kväveoxid, men om man tittade specifikt på svarta barn noterades att överlevnaden var 10 procent bättre bland dem som fått kväveoxid. Subgruppen är dock liten, och resultaten måste verifieras i större undersökningar. Bakgrunden till studien är att djurstudier visat att kväveoxid kan påverka lungornas strukturella utveckling.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Mercier JC, et al. Lancet. doi:10.1016/S0140-6736(10)60664-2