

## Stadsborns hjärnor reagerar annorlunda på stress

Människor som bor i städer reagerar annorlunda på stress än människor på landsbygden, vilket skulle kunna förklara varför förekomsten av sjukdomar som schizofreni är högre i städer. Det visar en studie i *Nature*. Bakgrunden till undersökningen är en dansk epidemiologisk studie som presenterades för tio år sedan och som visade att människor som växer upp i städer löper ökad risk att drabbas av just schizofreni.

Den aktuella undersökningen har gjorts i Tyskland. Deltagare var 32 friska frivilliga studenter. Vissa hade växt upp eller bodde för närvarande i en storstad, medan andra kom från landsbygden. Deltagarna genomgick ett test, Montreal imaging stress test (MIST), som går ut på att lösa matematiska problem samtidigt som man får negativ återkoppling i hörlurar med meddelanden om man varit långsam, legat efter eller gjort fel. Samtidigt undersöks aktiviteten i hjärnan med funktionell MR.

Undersökning av hjärtfrekvens, blodtryck och bla kortisolnivåer visade att både stads- och landsortsbor stressades av MIST-testet. Men i resultaten från MR-undersökningen noterades högre aktivitet i amygdala hos individer som bodde i storstad. Man upptäckte också att deltagare som vuxit upp i städer med minst 100 000 invånare fram till att de var 15 år (oavsett om de bodde i stad eller på landet när studien genomfördes) hade ökad aktivitet i perigenuala anteriora cingulära kortex (pACC). Denna re-

gion spelar en viktig roll i organismens svar på emotionell stress, och avvikande metabolism i pACC har visats vara kopplad till schizofreni. pACC påverkar stresskänsligheten på många nivåer: den kan bli påverka HPA-axeln och uttrycket av glukokortikoidreceptorer. Intressantast är dock att pACC kan reglera aktiviteten i amygdala. Ingen skillnad i aktivitet i andra regioner i hjärnan noterades mellan stads- och landsortsbor under stresstestet.

Författarna skriver att de förväntas över hur tydlig korrelationen var mellan om individen bodde i stad eller på landet och aktiviteten i amygdala och pACC. Detta bidrog till att man tittade på ytterligare två kohorter. I dessa verifierades de aktuella fynden. Intressant nog visade ytterligare försök att det inte förelåg någon skillnad i aktivitet i amygdala eller pACC mellan stads- och landsortsbor när de genomgick kognitiva test som inte involverade stressande moment; skillnaderna noterades bara under stress.

Rönen skulle således potentiellt kunna koppla storstadsliv till risk för ett antal olika psykiatriska symtom/sjukdomar. Schizofreni är givetvis särskilt intressant. Ärftlighet är en tung riskfaktor för schizofreni, och ett antal olika gener har kopplats till sjukdomen. De aktuella rönen skulle kunna koppla ihop hur arv och miljö samverkar till sjukdomen. Rönen är också betydelsefulla eftersom en allt större andel av jordens befolkning



Foto: Colourbox

Storstadsliv skulle kunna kopplas till flera psykiatriska tillstånd, t ex schizofreni.

lever i städer. Det sistnämnda gäller särskilt mot bakgrund av att schizofreni är en relativt vanlig sjukdom. Prevalensen anges till kring en halv procent. I en kommentar till artikeln uppger författarna att rönen indikerar att om alla människor bodde på landet skulle 30 procent färre drabbas av schizofreni.

Författarna planerar att undersöka om faktorer som socioekonomi i den stadsdel man bor i, kulturella aspekter och förekomst av grönområden i staden kan förklara det observerade resultatet. Värt att understryka är att studien har ett begränsat antal deltagare och att större undersökningar med fler deltagare krävs innan man kan dra säkra slutsatser kring mekanismer genom vilka »storstadsliv« ökar risken för sjukdomar som bla schizofreni.

Anders Hansen  
leg läkare, frilansjournalist

Lederbogen F, et al. *Nature*. 2011;474:498-501.  
doi:10.1038/nature10190

## Lågt långtidsintag av kalcium ökar risken för benskörhet/benbrott

**autoreferat.** Förlust av benmassa och risk för benskörhetsbrott ökar med åldern och är vanligt förekommande bland kvinnor. I Sverige drabbas varannan kvinna av benbrott någon gång i livet. Kalcium behövs för att underhålla skelettets hållfasthet och förebygga benskörhet, men hur mycket kalcium som behövs har diskuterats länge, och konsensus saknas. Exempelvis rekommenderas kvinnor över 50 år i Skandinavien ett intag på 800 mg, medan rekommendationen i USA är 1 200 mg.

I den svenska mammografikohorten (ca 61 000 kvinnor) har vi studerat långtidsintaget av kalcium i kosten och risken för benskörhet och benbrott. Kalciumintaget mättes med upprepat besvarande av frekvensformulär med frågor om intag av mejeriprodukter och andra

livsmedel med kalcium, såsom gröna bladväxter, baljväxter och nötter, liksom om kosttillskott. Information om benbrott hämtades från registerdata. Benskörhet diagnostiserades genom bentäthetsmätning med DEXA i en substudie omfattande 5 022 kvinnor.

Under 19 års uppföljning hade 14 738 av kvinnorna haft benbrott, varav 3 871 var höftfrakturer, och 20 procent av kvinnorna i substudien var bensköra. Analyserna visade att de kvinnor som hade ett kalciumintag under ca 700 mg hade mätligt ökad risk för både benskörhet och benbrott.

I den första kvintilen, jämfört med den tredje referenskvintilen, var risken för höftfraktur 25 procent högre. Där emot hade kvinnor med ett högre intag

inte minskad risk. Resultaten stod sig efter justering för potentiella störfaktorer. Vi fann också en viss överrisk för höftfrakturer vid de högsta intagen av kalcium i studiegruppen (>1 100 mg), ett resultat som bör tolkas försiktigt.

Sammanfattningsvis fann vi att kvinnor med ett lägre intag än 700 mg kalcium per dag hade en ökad risk för benskörhet och benbrott. Däremot minskade inte risken vid ett ökande intag av kalcium.

Eva Warensjö  
med dr, forskare  
Karl Michaëlsson

professor; båda institutionen för kirurgiska vetenskaper, ortopedi, Uppsala universitet; Uppsala kliniska forskningscentrum

Warensjö E, et al. *BMJ*. 2011;342:d1473.

## Spironolakton effektivt vid svårbehandlad hypertoni

Spironolakton i låg dos är en effektiv tilläggsbehandling vid refraktär hypertoni, visar en ny tjeckisk studie. Refraktär hypertoni brukar definieras som viloblodtryck  $\geq 140/90$  mm Hg trots kombinationsbehandling med adekvat doserade hypertoni-läkemedel från minst tre grupper, varav ett måste vara ett diuretikum. Tillståndet kan vara frustrerande för både läkare och patient och är ett vanligt kliniskt problem på såväl sjukhus- som primärvårdsmottagningar.

Kliniska erfarenheter och äldre observationsstudier har redan tidigare talat för att tillägg av spironolakton kan vara effektivt för att sänka svårbehandlade blodtryck, men randomiserade placebo-kontrollerade studier har saknats.

Totalt 117 patienter med refraktär hypertoni randomiserades i den aktuella studien till att utöver sina ordinarie mediciner använda antingen spironolakton i dosen 25 mg dagligen eller placebo-tabletter. Mottagningsblodtryck och ambulatoriskt 24-timmarsblodtryck mättes före randomiseringen och efter åtta veckors behandling. Både sy-

stoliskt mottagningsblodtryck och systoliskt 24-timmarsblodtryck sjönk signifikant mer bland de spironolaktonbehandlade än bland de placebobehandlade. Störst skillnad såg man på det systoliska 24-timmarsblodtrycket, som sjönk med i genomsnitt 9,8 mm Hg mer bland de spironolaktonbehandlade än bland de placebobehandlade.

En lätt ökning av kalium- och kreatininvärden noterades i spironolaktongruppen, men ingen behövde avbryta behandlingen till följd av försämrad njurfunktion eller oacceptabla kaliumvärden. Man bör dock notera att patienter med njursvikt, hyperkalemi eller hyponatremi inte inkluderades i studien.

Vid behandling av svår hjärtsvikt har tillägg av spironolakton tidigare visats minska risken för såväl sjuklighet som förtida död. Om detta är fallet även vid hypertoni återstår dock att visa.

Magnus Wijkman

ST-läkare, medicinkliniken,  
Vrinnevisjukhuset, Norrköping

Vaclavik J, et al. Hypertension. 2011;57: 1069-75.

## Motiverande sms underlättade rökstopp

Uppmuntrande och motiverande sms-meddelanden flera gånger per dag till rökare som försöker sluta är en effektiv metod. Det rönet presenteras i Lancet.

Studien har gjorts i Storbritannien och bygger på 5 800 rökare som var beredda att göra ett försök att sluta röka. De delades in två grupper: en fick löpande motivationshöjande meddelanden per sms om rökstopp och den andra fick sms-meddelanden som inte var relaterade till rökstopp. Det rörde sig om ett ganska stort antal sms: 5 om dagen under de första 5 veckorna, därefter 3 om dagen i ytterligare 21 veckor.

Primärt effektmått var andel deltagare i respektive grupp som slutat röka (verifierat biokemiskt) efter 26 veckor. Sms-meddelandena som skickades ut automatiskt hade satts samman med hjälp av rökavvänjningsspecialister. Meddelandena omfattade uppmaningar i stil med »i dag är det rökstoppsdag, släng dina cigaretter!« och »du kommer att klara det!«. Deltagarnas fick även lugnande besked kring abstinens och hur man kan hantera den, tex »absti-

nensen varar bara några få minuter, gör något som distraherar dig«.

Deltagarna kunde dessutom själva skicka sms om de upplevde abstinens (de skrev då ordet »craving«), varvid de omedelbart fick ett lugnande sms. Efter 26 veckor hade 10,7 procent i sms-gruppen lyckats sluta röka jämfört med 4,9 procent i kontrollgruppen, vilket således innebär att det var dubbelt så vanligt att individer i sms-gruppen lyckades sluta röka. Skillnaderna i resultat mellan grupperna var jämförbara i alla ålders- och socialgrupper.

En stor fördel med metoden är, vid sidan av resultatet, givetvis att den är billig. Det vore intressant att se längre uppföljningar över hur många som lyckats hålla sig från cigaretter flera år efter studien, men resultaten bör icke desto mindre betraktas som imponerande.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Free C, et al. Lancet. 2011;378:49-55.  
doi: 10.1016/S0140-6736(11)60701-0

## Högriskförskrivning inte ovanlig i brittisk primärvård

Nästan 14 procent av patienter som definierats som särskilt sårbara för läkemedelsbiverkningar förskrivs ändå ett eller flera högriskläkemedel. Det visar en analys i BMJ. Några av de vanligaste läkemedlen som förekommer i samband med allvarliga biverkningar är trombocythämmare, NSAID, diuretika, warfarin, opioider, betablockerare och ACE-hämmare/AII-blockerare. Även mindre vanliga läkemedel har rapporterats i biverknings-sammanhang, tex metotrexat och antipsykotika till äldre dementa.

I en skotsk registerstudie granskades 315 vårdcentraler med 1,76 miljoner patienter. Runt 140 000 av dem definierades som särskilt sårbara för läkemedelsbiverkningar på grund av ålder, komorbiditet eller samtidig annan mediciner (warfarin, ACE-hämmare, AII-blockerare). Man analyserade sedan hur ofta dessa patienter förskrevs läkemedel på sätt som angetts som riskfyllt i nationella riktlinjer, inkluderande bla förskrivning av NSAID utan gastroprotektion, NSAID vid nedsatt glomerulär filtrationshastighet, NSAID vid hjärtsvikt, metotrexat med otydlig ordination och substanser som risperidon vid demens utan psykos.

Totalt 14 procent av högriskpatienterna visade sig hade fått minst ett högriskläkemedel förskrivet. Runt 20 procent av warfarinbehandlade hade förskrivits trombocythämmare eller högriskantibiotika. Runt 18 procent av hjärtsviktpatienterna hade förskrivits NSAID eller tricykliska antidepressiva. Högriskförskrivning var vanligare bland patienter med elva läkemedel eller fler. Förskrivningen varierade också påtagligt mellan olika vårdcentraler, utan uppenbara orsaker.

Författarna anser att studien visar att det finns betydande möjligheter att förbättra säkerhetstänkandet i primärvården liksom följsamheten till nationella riktlinjer. Det kan finnas situationer när högriskförskrivning kan vara befogad, men mer rutinmässig farmakologisk granskning efterlyses för dessa patienter.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet,  
Stockholm

Guthrie B, et al. BMJ. 2011;342:d3514.  
doi: 10.1136/bmj.d3514