

# Blodtrycksmönstret över dygnet predicerar hjärtsvikt

Högt blodtryck är den viktigaste riskfaktorn för hjärtsvikt på befolkningsnivå [1], men hur blodtrycksmönstret över dygnet påverkar risken att utveckla hjärtsvikt är inte studerat tidigare. Mot bakgrund av tidigare studier av andra kardiovaskulära sjukdomar [2, 3] fanns det dock anledning att tro att dygnsmonstret skulle vara viktigt även för risken att utveckla hjärtsvikt.

Vi undersökte 951 deltagare i ULSAM-studien (Uppsala Longitudinal Study of Adult Men) med 24-timmars blodtrycksmätning vid 70 års ålder åren 1990–1995. Ingen av deltagarna hade hjärtsvikt, klaffsjukdom eller vänsterkammahypertrofi vid studiens start. Studiedeltagarna följdes till slutet av 2002 (uppföljningstid median 9,1 år), och alla hjärtsviktsfall som krävde inläggning på sjukhus registrerades och validerades för att säkerställa att diagnosen var riktig.

Mätningarna av 24-timmarsblodtryck analyserades med hjälp av Cox regressionsmodeller tillsammans med etablerade riskfaktorer för hjärtsvikt för att undersöka om blodtrycksmönstret under dygnet predicerar hjärtsvikt. Dessutom ville vi se om dygnsmätning av blodtryck tillför någon riskinformation utöver konventionell blodtrycksmätning.

**70 studiedeltagare** utvecklade hjärtsvikt under uppföljningstiden, vilket innebar en incidens på 8,6 fall per 1 000 PYAR (person-years at risk). En standarddeviations ökning av nattligt diastoliskt blodtryck (hazard-kvot 1,26; 95 percents konfidensintervall, CI, 1,02–1,55) och fö-

rekomst av s k non-dipping blodtrycksmönster (kvoten mellan natt- och dagblodtryck  $\geq 1$ ; hazard-kvot 2,29; 95 percents CI 1,16–4,52) var associerade med ökad risk för hjärtsvikt i multivariabla Coxregressionsmodeller, justerade för antihypertensiv behandling och etablerade riskfaktorer för hjärtsvikt (hjärtinfarkt, diabetes, rökning, BMI och kolesterol).

**När man justerade** även för systoliskt och diastoliskt blodtryck, mätt på konventionellt sätt, kvarstod förekomst av ett non-dipping blodtrycksmönster som en signifikant riskfaktor för hjärtsvikt (hazard-kvot 2,21; 95 percents CI 1,12–4,36, jämfört med normalt blodtrycksmönster). Högre nattligt diastoliskt blodtryck och förekomst av ett non-dipping blodtrycksmönster var fortfarande signifikanta riskfaktorer för hjärtsvikt när man exkluderade alla deltagare som drabbades av hjärtinfarkt före eller under uppföljningstiden från analyserna.

.....  
**»Denna populationsbaserade svenska studie visar att ett ökat nattligt diastoliskt blodtryck och ett blodtryck som inte sjunker under natten ... predicerar hjärtsvikt, oberoende av blodtrycksbehandling och etablerade riskfaktorer för hjärtsvikt.«**

Denna populationsbaserade svenska studie visar att ett ökat nattligt diastoliskt blodtryck och ett blodtryck som inte sjunker under natten (ett non-dipping blodtrycksmönster) predicerar hjärtsvikt, oberoende av blodtrycksbehandling och etablerade riskfaktorer för hjärtsvikt. Utöver detta visar vi i denna studie att ett non-dipping blodtrycksmönster ökar risken för hjärtsvikt, även om man justerar för konventionellt blodtryck.

Detta indikerar att blodtrycksmönstret över dygnet är viktigt för utvecklingen av hjärtsvikt och att konventionell blodtrycksmätning inte fångar upp all riskinformation som ett ökat nattligt blodtryck medför. Innan det kan bli aktuellt att föreslå 24-timmarsmätning rutinmässigt för att identifiera patienter med ökad risk för hjärtsvikt i större skala behövs dock ytterligare studier, såsom interventionsstudier och hälsoekonomiska studier.

**Erik Ingelsson**

med dr, ST-läkare, institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Uppsala

1. Levy D, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA. 1996;275(20):1557-62.
2. Staessen JA, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA. 1999;282(6):539-46.
3. Ohkubo T, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. Am J Hypertens. 1997;10(11):1201-7.
4. Ingelsson E, et al. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. JAMA. 2006; 295:2859-66.

## Astma för brett begrepp

Astma är ett alltför brett begrepp för att betraktas som en enda sjukdom. Det anser den prestigefyllda tidskriften Lancet på ledarplats i det augustinummet av tidskriften som i det närmaste helt är inriktat på astma.

Globalt beräknas 350 miljoner människor lida av astma, en siffra som enligt Lancet kan komma att öka till 400 miljoner år 2025. Begreppet astma dök upp för första gången i Homeros' Iliaden, och ordet betyder där kort och gott »andfåddhet«. Det var sedan Hippokrates som plockade upp begreppet för att inkludera det i den medicinska vokabulären. Lan-

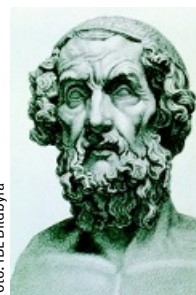


Foto: IBL Bildbyrå

Homeros var den förste som använde begreppet astma, Hippokrates introducerade det i medicinen, och nu föreslår Lancet att det överges.

cet anser att astma är en klinisk manifestation av ett flertal olika sjukdomar med olika genes, och tidskriften spekulerar

över möjligheten att astmabegreppet om 20–25 år kommer att betraktas som exempelvis feber görs idag, dvs som ett kliniskt symptom som kan ha många orsaker.

Det bästa vore att redan idag helt överge astmabegreppet för att klargöra för såväl läkare och forskare som patienter att det sannolikt är ett flertal sjukdomar som yttrar sig på likartat sätt, skriver Lancet vidare.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

Lancet. 2006;368:705.

## Läkemedelsavgivande stentar bör användas med urskillning

Vid perkutan koronarintervention (PCI) är restenos ett kliniskt viktigt problem, ibland benämnt PCI:s »akilleshäla«. Läkemedelsavgivande stentar (drug-eluting stents, DES) introducerades 2002 för att minska den risk för restenos som finns med vanliga metallstentar (bare metal stents, BMS). Idag används DES i omkring 85 procent av alla fall av perkutana kranskärlsingrepp i USA och i drygt 55 procent av fallen i Sverige.

Totalt kommer i år omkring 18 000 DES att implanteras i landet, men med mycket stor variation mellan olika sjukhus (från 15 procent till nästan 100 procent). Även om användningen av DES är omfattande visar denna stora spridning att värdet av DES uppfattas mycket olika.

**Tung och medarbetare** har gjort en noggrann genomgång av det aktuella kunskapsläget för DES och framför en rad kritiska synpunkter. Författarna anser att de kombinerade resultatmått som används i kliniska prövningar av DES (vanligen död, hjärtinfarkt eller behov av nytt revaskulariserande ingrepp) blandar hårda och mjuka data på ett olämpligt sätt. DES minskar i huvudsak behovet av ny revaskularisering. Däremot visar långtidsuppföljningar en tendens till fler dödsfall och hjärtinfarkter när DES används i stället för BMS.

Man menar också att reinterventioner i kliniska prövningar oftare drivs av fynden vid obligatorisk kontrollangiografi än av ett verkligt kliniskt behov (den »okulo-stenotiska reflexen«). Vidare noteras att restenosfrekvensen i randomiserade studier av DES är ca 50 procent högre i kontrollgrupperna (som behandlats med BMS) än i tidigare studier av

BMS. Delvis kan detta förklaras av att de BMS som använts i aktuella studier av DES har haft ett tjockare metallgods än vad som är optimalt. Inte sällan har patienter i vanlig klinisk praxis dessutom mer komplexa lesioner än patienter som inkluderats i studierna, och då tycks DES vara mindre effektiva. Vidare noterar författarna att skillnader i angiografiska tecken på restenos inte ger något utslag beträffande kliniska händelser när olika DES jämförs med varandra.

**Viktigast är kanske** att DES medför en förlängsamad eller i sämsta fall utebliven reendotelialisering av det behandlade segmentet i kransartären, vilket medför ökad risk för stenttrombos. Stenttrombos har en dramatisk klinik med plötslig död eller stor hjärtinfarkt hos mer än 50 procent av dem som drabbas.

Författarna uppskattar att risken för stenttrombos kan vara två- till tredubblad vid användning av DES jämfört med användning av BMS. Förlängd behandling med klopidogrel som tillägg till livslång behandling med acetylsalicylsyra har därför förordats, med ökade blödningsrisker och stegrade läkemedelskostnader som följd. Kostnaderna för DES är i Sverige åtminstone två till tre gånger högre än för BMS. Till detta kommer priset för långtidsbehandling med klopidogrel (ca 6 000 kr per år). Tung och medarbetare ställer sig skeptiska till flertalet hälsoekonomiska analyser, ofta bekostade av tillverkarna, som visar att DES är kostnadseffektiva.

Författarna rekommenderar att DES bör användas mycket selektivt, t ex hos patienter med mycket stor risk för restenos (totalt färre än 20 procent av alla

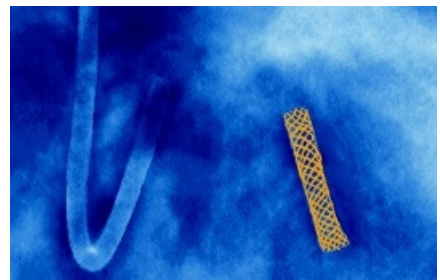


Foto: Science Photo Library

En metallstent (bilden) ger en förhållandevis godartad komplikation, restenos, jämfört med komplikationen med en läkemedelsavgivande stent: stenttrombos.

PCI-kandidater) och eventuellt vid restenos med BMS. Patienter som av olika anledningar inte bedöms kunna få långtidsbehandling med acetylsalicylsyra och klopidogrel (t ex bristande följsamhet, planerad operation, blödningsbenägenhet) bör inte behandlas med DES.

Vidare krävs långtidsuppföljning av alla patienter som erhållit ett DES. En hjärtinfarkt eller ett dödsfall som inträffar flera år efter en implantation av ett DES uppfattas nog i allmänhet som en progress av den underliggande ateroskrotiska koronarsjukdomen – men kan i verkligheten vara en sen komplikation till ingreppet!

Har vi genom att använda DES i stället för BMS ersatt en förhållandevis godartad komplikation – restenos – med en mycket allvarligare – stenttrombos? Alla som berörs av PCI (remittenter, operatörer, upplysta patienter) bör fördjupa sig i denna granskande artikel. »DES symboliserar ett tveeggat svärd ämnat att klyva restenosens gordiska knut.«

**Peter Eriksson**

docent, överläkare, Hjärtcentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Tung R, et al. Drug-eluting stents for the management of restenosis: a critical appraisal of the evidence. *Ann Intern Med.* 2006;144:913-9.

Läs mer sidorna 2838 och 2845 i detta nummer.

## Växtvärk oförklarligt men ofarligt

Växtvärk är ett välkänt fenomen som drabbar barn mellan 3 och 12 års ålder. Värken är oftast som värst natttid och främst lokaliserad till benen, dock inte lederna (vilket i sig vore ett patologiskt tecken på att det kan röra sig om något annat). Föräldrar oroas ofta av barnens värk, vilket inte sällan får dem att uppsöka sjukvård.

Men trots att mekanismerna kring hur växtvärk uppstår är ofullständigt kända är värken inte farlig, skriver *BMJ* på ledarplats. Begreppet växtvärk, som har funnits i 180 år, är felaktigt. Inget tyder

nämigen på att det är det faktum att benen växer som skapar värken, menar tidsskriften. Ett antal olika teorier kring orsaken till värken har lagts fram under årens lopp, men ingen av dem har kunnats beläggas. En färsk studie från Australien lyfter exempelvis fram att barn med växtvärk i större utsträckning lider av beteenderelaterade problem, som aggressivitet, men *BMJ* betonar att sambandet behöver beläggas ytterligare.

Behandlande läkare bör lugna föräldrarna. Men om värken är så pass svår att barnet haltar eller om värken omfattar

en eller fler leder bör den utredas med bl a laboratorieprov och röntgen. Värken bör behandlas med paracetamol, anser *BMJ*, som slår ett slag för att termen växtvärk överges till förmån för den något längre benämningen »recurrent limb pain in childhood« (ungefär »återkommande smärta i extremitet hos barn«).

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

*BMJ* 2006;333:456-7.

# Kostintervention och kvalsterreduktion utan effekt vid astma och allergi hos små barn

Under 1980- och 1990-talen ökade prevalensen av astma och allergisk sjukdom, särskilt hos barn och ungdomar. En uttalad skillnad i förekomst av astma mellan genetiskt identiska populationer i geografiskt skilda miljöer, exempelvis Öst- och Västtyskland, gjorde att forskning kring riskfaktorer i miljö och livsstil satte fart. Exponering för kvalster och dess allergen är en miljöfaktor som antagits ha en viktig roll för astma. Sensibilisering för kvalster är starkt associerad med astma, och det finns exempel på att exponering för höga kvalsterhalter ökar risken att utveckla astma [1].

**Kost är en annan faktor som varierar med livsstil och kultur.** Studier i Australien visade att barn som regelbundet åt fet fisk, innehållande höga halter fleromättade omega-3-fettsyror, hade mindre risk att utveckla bronkiell hyperreaktivitet och astma [2]. För att testa effekten av att reducera mängden kvalsterallergener och öka kvoten omega-3/omega-6-fettsyror i kosten designades en randomiserad, kontrollerad studie från födelsen till 5 års ålder i Sydney [3]. Syftet var att undersöka om dessa åtgärder kunde förebygga förekomsten av astma och allergisk sjukdom och i så fall utgöra grunden för primärpreventiva råd. Studien använde en faktoriell design, vilket innebär att de två interventionerna testas separat: kvalsterreduktion/dietintervention -/-, -/+, +/-, +/+.

Barn med ärftlighet för astma rekryterades från mödravårdscentraler från september 1997 till november 1999. Exklusionskriterier var katt i hemmet, prematurfödelse (vecka 36 eller tidigare) och andra sjukdomar. Före födelsen randomiserades barnen till kvalsterreduktion (fysiska och kemiska åtgärder kring sov-

och lekytor) eller kostmodifiering med kapslar, matlagningsolja och margarin med högt innehåll av omega-3 (aktiv grupp) eller omega-6 (kontrollgrupp).

**Kvalsterintervention** initierades från födelsen, och kosttillskott gavs från det att barnet inte längre ammadess fullt, alternativt från 6 månader om barnet fortfarande ammadess. Hembesök gjordes var tredje månad under första levnadsåret och därefter varje halvår till 5 års ålder. Ordinationsföljksamhet rapporterades, och dammprov insamlades från barnens sängar för analys av kvalsterallergen. Av de 616 barn som randomiserades undersöktes 516 (84 procent) vid 5 års ålder. Symtom från luftvägar och hud efterfrågades i frågeformulär, och barnen genomgick lungfunktions- och pricktest. Sambandsanalyser mellan interventionerna och förekomst av astma, eksem och atopi vid 5 års ålder utfördes.

Kvalsterinterventionen resulterade i en 61-procentig minskning av mängden kvalsterallergen ( $\mu\text{g/g}$  damm) i barnets säng men gav ingen skillnad i förekomsten av astma eller atopi ( $P > 0,1$ ). Förekomsten av eksem var högre i gruppen med aktiv kvalsterreduktion (26 vs 19 procent;  $P = 0,06$ ). Kvoten av omega-3/omega-6-fettsyror i plasma var högre i den aktiva kostgruppen (7,4 vs 5,8;  $P$

$< 0,0001$ ). Förekomsten av astma, pipande, väsande andning, eksem eller atopi skilde sig inte åt mellan kostgrupperna ( $P > 0,1$ ). Sammanfattningsvis förefaller reduktion av kvalsterexponering eller förändring av intag av fleromättade fettsyror i kosten under de första fem åren inte vara effektiva för prevention av astma och allergisk sjukdom hos barn med ärftlighet för astma.

**Tidigare studier** av kvalsterreduktion har kommit till liknande slutsatser [4-6], men detta är den första randomiserade studien av effekten av modifiering av fettsyror i kosten. Den visar på vikten av att noga överväga primärpreventiva råd innan de tas i bruk i klinisk vardag. Även möjliga interaktioner mellan arv och miljö bör beaktas.

Ytterligare forskning behövs för att utreda om andra interventioner kan rekommenderas för att förebygga astma och allergisk sjukdom.

**Catarina Almqvist**

MD, PhD, Woolcock Institute of Medical Research, Sydney, Australien

1. Sporik R, et al. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med.* 1990;323:502-7.
2. Hodge L, et al. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust.* 1996;164:137-40.
3. Marks GB, et al. Leeder SR for the CAPS team. Prevention of asthma during the first five years of life: a randomised controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:53-61.
4. Koopman LP, et al. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers: effect on symptoms in early childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:307-13.
5. Woodcock A, et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;133:13.
6. Chan-Yeung M, et al. The Canadian childhood asthma primary prevention study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:49-55.

.....  
**»... detta är den första randomiserade studien av effekten av modifiering av fettsyror i kosten. Den visar på vikten av att noga överväga primärpreventiva råd innan de tas i bruk i klinisk vardag.«**

## Även måttlig övervikt ökar risken att dö



Att kraftig övervikt/fetma, med kroppsmasseindex (BMI) över 30, är associerat med ökad mortalitet är väl känt sedan tidigare. Lika grundligt studerad är emellertid inte korrelationen mellan mortalitet och övervikt vid ett BMI mellan 25 och 30.

Nu visar amerikanska forskare i en studie som presenteras i *New England Journal of Medicine* att även ett BMI mellan 25 och 30 ökar risken för död. Forskarna

har i en kohortstudie tagit del av hälsoinformation från den amerikanska hälsomyndigheten National Institutes of Health (NIH). Sammantaget rör det sig om data från 527 000 amerikanska män och kvinnor som var 50-71 år gamla då studien drog igång 1995-1996.

Dessa individer följdes sedan under tio års tid. Efter det att forskarna rensat för faktorer som kön, ålder, utbildningsstatus, etnisk tillhörighet och rökning visade det sig att individer med ett BMI mel-

lan 25 och 30 löpte ökad risk att dö. Detta gällde även helt friska individer som inte rökte eller som inte hade rökt tidigare.

Forskarna konstaterar att även måttlig övervikt hos medelålders individer alltså är associerad med en ökad risk att dö.

**Anders Hansen**

Åt-läkare, Stockholm  
 anders.hansen@sciencecap.se

*N Engl J Med.* 2006;355:763-78.

# Bakteriella biofilmer kan förklara varför otit hos barn inte läker med antibiotika

Kvarstående vätska i mellanörat (sekretorisk otitis media; SOM) hos barn är en sjukdom som ofta kräver läkarbesök och insättning av transmyringeala plaströr vid långvarig hörselnedsättning. Försök med antibiotikabehandling kan leda till utläkning i vissa fall men är oftast inte effektivt.

Tidigare experimentella studier har visat att metabolt aktiva bakterier existerar i odlingsnegativa sekret i mellanörat och att infektion med H influenzae resulterar i bakteriella biofilmer som adhererar till mellanöremukosa.

**För att testa** om bakteriella biofilmer också förekommer hos människa utfördes en studie på 26 barn med SOM som skulle genomgå transmyringeal plast-rörsinsättning.

Biopsier från promontorialslemhinna och mellanöresekret samlades för bakterieodling, PCR-baserad diagnostik, direktmikroskopi, fluorescens in situ-hybridisering och immunfärgning. Kontrollbiopsier togs från oinfekterade patienter som genomgick kokleaimplantation.

**Patogenspecifika bakteriella** biofilmer kunde påvisas i 92 procent av biopsierna från barnen med SOM, men inte i något fall från kontrollgruppen. I alla sekret kunde minst en patogen bakteriestam påvisas, och i 22 procent av sekret kunde alla otitpatogener påvisas. Således kunde bakterier verksamma vid otitsjuk-

dom påvisas i en mycket stor utsträckning hos barn med SOM trots att konventionell mikrobiologisk odling av sekret var negativ.

Sammanfattningsvis stöder data från denna studie hypotesen att bakteriella biofilmer kan spela en roll i patogenesen vid SOM.

**Resultaten talar för** att SOM kan vara en kronisk sjukdom med akuta exacerbationer. Författarna betonar att deras data inte motsäger andra hypoteser rörande SOM, exempelvis uppåttigande virusinfektioner, svårighet att tryckutjämna mellanörat, genetisk predisposition, kvarstående inflammatoriska mediatorer i mellanöra eller påverkan av gastroesofageal reflux.

**Fynden motsäger dock** uppfattningen att SOM är resultat av en icke-bakteriell process liksom att en negativ odling från

.....  
**»Upptäckten av bakteriella biofilmer på mellanöremukosa kan förklara varför SOM är svårbehandlad med antibiotika, då bakterier i biofilmer kan vara mindre känsliga mot antibiotika än när de förekommer i suspension.»**

mellanöresekret är likvärdigt med avsaknad av bakterier. Upptäckten av bakteriella biofilmer på mellanöremukosa kan förklara varför SOM är svårbehandlad med antibiotika, då bakterier i biofilmer kan vara mindre känsliga mot antibiotika än när de förekommer i suspension.

Antibiotikaresistensen kan också förklaras av att syrgas och näringsämnen kan vara reducerade inne i biofilmen. Andra studier talar dessutom för att bakterier i biofilmer kan ha genetiska mekanismer som skyddar mot antibiotika.

Dessutom kan biofilmen utgöra en fysikalisk barriär, som motverkar kroppens normala försvarsmekanismer som t ex fagocytos, komplementlys och opsonering.

**Studien är intressant** och väl utförd och hjälper oss lägga ännu en bit i det stora pussel som försöker lösa gåtorna kring öroninflammation och dess följder.

**Gösta Granström**  
 professor,  
 avdelningen för öron-, näs-  
 och halssjukdomar,  
 Sahlgrenska akademien,  
 Göteborgs universitet

Hall-Stoodley L, et al. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. JAMA. 2006;296(2):202-10.

# Likheter mellan ALS och andra neurodegenerativa sjukdomar

Den neurodegenerativa sjukdomen amyotrofisk lateral skleros (ALS) drabbar årligen ca 200 personer i Sverige. De bakomliggande orsakerna är ännu oklara, men felaktig veckning av proteinet superoxid-dismutas (SOD) tros bidra till sjukdomsprocessen.

I en studie från Stockholms universitet presenteras nya data som pekar på att en prekursor till SOD uppvisar struktu-

.....  
**»Observationen att likheten mellan de sjukdomsorsakande proteinerna är av strukturell natur styrker därför den senare hypotesen på ett tilltalande sätt.»**

rell likhet med prekursorer till det felveckade proteinet som orsakar Alzheimers sjukdom, s k amyloidprotein.

Författarna drar slutsatsen att sjukdomar såsom alzheimer, parkinson och ALS (som alla knutits till felaktig proteinveckning) således skulle kunna föräntledas av en likartad sjukdomsprocess, varvid proteiner felveckas i cellen. Proteinets ursprungliga funktion kommer sedan att avgöra den fortsatta sjukdomsprocessen och dess symtom.

Medan många studier baseras på olikheterna mellan olika degenerativa sjukdomar belyser denna studie de olika sjukdomarnas potentiella likhet.

Den senare hypotesen, att proteinveckningssjukdomar har liknande uppkomst, är anslående, då den skulle erbjuda en kortare väg till full förståelse för

sjukdomsförloppet i flera vanliga neurodegenerativa sjukdomar. Proteinveckningen beror på proteinstrukturen.

Observationen att likheten mellan de sjukdomsorsakande proteinerna är av strukturell natur styrker därför den senare hypotesen på ett tilltalande sätt. Fler studier behövs dock för att bättre klarlägga proteinveckningssjukdomars likartade eller olikartade uppkomst.

**Nina Rawal**  
 PhD, molekylär neurobiologi,  
 Karolinska institutet,  
 Stockholm

Nordlund A et al. Folding of Cu/Zn superoxide dismutase suggests structural hotspots for gain of neurotoxic function in ALS: parallels to precursors in amyloid disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103(27):10218-23.