

Två nya bröstcancer gener identifierade

Bröstcancer diagnostiseras oftare i vissa familjer och släkter än i andra, i likhet med många andra cancerformer. Kvinnor vars nära släktingar haft bröstcancer har fördubblad risk att drabbas, och enligt vissa studier drabbas ca 10 procent av de kvinnor som är genetiskt mest känsliga av så mycket som hälften av all bröstcancer.

Flera ovanliga mutationer som medför hög risk att insjukna har identifierats via genetiska kopplingsstudier (linkage studies). Denna typ av familjebaserade studier lämpar sig dock sämre för att identifiera vanliga genetiska förändringar med moderat effekt på risken att utveckla en sjukdom.

För att identifiera vanligt förekommande förändringar används idag genetiska associationsstudier. Designmässigt rör sig dessa studier oftast om helt konventionella fall-kontrollstudier där »exponeringen« utgörs av en genetisk variant. En numera etablerad metod att identifiera nedärvd genetisk variation är singelnukleotidpolymorfier (SNP).

En av de största utmaningarna när det gäller att genomföra en högkvalitativ genetisk associationsstudie är att identifiera tillräckligt många studiedeltagare.

När en viss genetisk variant möjligen ökar risken för sjukdom med 20–30 procent krävs stora populationer för att särskilja effekten av den genetiska förändringen från helt slumpmässiga samband. Ett sätt att öka antalet studiedeltagare och därmed den statistiska precisionen är att slå samman flera studier.

Nyligen publicerade Breast Cancer Association Consortium ett arbete i Nature Genetics, där 15 grupper från hela världen gått samman för att analysera nio specifika SNP, representerande regioner med en viss misstanke om association med bröstcancer. Totalt har detta samarbete genererat 18 000 fall och 23 000 kontroller.

Man fann minskad risk för bröstcancer hos kvinnor med en viss variant av CASP8 D302H (oddskvot, OR, 8,89; 95 procents konfidensintervall, CI, 0,85–0,94 för heterozygoter och OR 0,74; 95 procents CI 0,62–0,87 för homozygoter).

Ett svagare men signifikant samband noterades för transforming growth factor- β (TGF- β), en gen som reglerar den normala utvecklingen av mammarvävnaden. TGF- β antas förhindra utvecklingen av benigna brösttumörer, men när väl en somatisk mutation skett och TGFs suppressoreffekt upphört finns

det snarast en promotoreffekt. Dessa genetiska variationer studerades också i relation till ålder vid insjuknande, receptorstatus, stadium, differentieringsgrad och histopatologi. Man noterade ingen association mellan någon av polymorfierna och åldersvis insjuknande eller tumörkaraktäristika.

Sammanfattningsvis har således ett nyligen etablerat och stort konsortium påvisat en association mellan två gener med biologiskt plausibel inverkan på bröstcancer risken och risken att senare i livet utveckla bröstcancer.

Man kan med fog säga att fynden är unika i sig, men samarbetet mellan ett stort antal forskargrupper är sannolikt minst lika unikt. Resultaten visar också att det går att identifiera alleler med liten effekt på bröstcancer risken om man har tillräckligt stora material.

Per Hall

professor, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Stockholm

Cox A, et al; on behalf of the Breast Cancer Association Consortium. A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk. Nat Genet. 2007;39(3):352-8. Epub 2007 Feb 11.

Enskilda minnen kan släckas ut

Att kunna »släcka ut« enskilda minnen medan hjärnans minnesbank i övrigt lämnas intakt är onekligen en svindlande tanke. Exempelvis skulle livskvaliteten kunna förbättras avsevärt för patienter med posttraumatiskt stressyndrom efter krig och tortyr.

Vad som låter som science fiction har faktiskt visat sig fungera på råttor. Det visar en studie från USA som presenteras i tidskriften Nature Neuroscience. Råttorna fick höra två toner som båda efterföljdes av en kraftig elektrisk stöt. Därefter gavs en substans vid namn U0126, känd för att skapa amnesi, till en grupp av djuren. Efter att substansen givits spelades en av tonerna upp igen (vilket kallas re-arousing) med påföljande stöt.

Dagen efteråt visade det sig att djur som inte fått substansen var rädda för båda tonerna, medan djur som fått U0126 inte var rädda för den ton de hört efter det att preparatet givits. De var däremot rädda för den ton som spelades upp



Foto: Science Photo Library

Efter behandling med en amnesiframkallande substans visade sig försöksråttor ha »glömt« ett obehagsskapande ljud. Att olika substanser kan påverka konsolideringen av minnen är känt, men att det går att interferera med enskilda minnen är nytt.

innan substansen gavs men som alltså inte spelats upp under påverkan av U0126.

Amygdala är en region i hjärnan som är central vid obehagskänslor och vid inlagring av obehagliga minnen i hjärnan. Forskarna skriver att aktiviteten i amygdala

minskade i djur som behandlas med U0126, vilket tolkas som att det obehagliga minnet faktiskt förstördes då tonen spelades en gång till under inverkan av den amnesiframkallande substansen.

När hjärnan skapar långtidsminnen sker detta genom en omlagring från korttids- till långtidsminne, en process som kallas konsolidering. Att olika substanser kan påverka konsolideringen är välkänt och har visats i flera studier, men den i Nature Neuroscience publicerade studien visar att det faktiskt tycks finnas en möjlighet att gå in och interferera med specifika delar av konsolideringsprocessen och alltså »släcka ut« enskilda minnen medan övriga lämnas orörda.

Det bör dock tilläggas att U0126 inte är godkänd för bruk hos människa.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Nature Neuroscience. doi:10.1038/nm1871

Universitet och högskolor – riskabla alkoholmiljöer

Universiteten är inte bara en utvecklande läromiljö utan också riskabla sådana. Det är väl vetenskapligt visat att alkoholproblem hos unga vuxna ökar de omedelbara negativa konsekvenserna, med sjukdom, risk för att utsättas för våld eller själv bli våldsam, självmordsförsök m m. Det finns också risk för skador på lång sikt, såsom hjärnskador och framtida alkoholberoende. För att förhindra detta finns redan idag på högskole- och universitetsnivå ofta regler kring bruket av alkohol, och i vissa fall även riktlinjer för prevention och intervention för dem som behöver detta. Just vilka som behöver dessa interventioner är tyvärr mindre väl känt, liksom vilka metoder som fungerar.

Ungefär hälften av alla unga vuxna passerar högskola eller universitet, vilket gör denna till en väl lämpad miljö att påverka de unga vuxnas alkoholkonsumtion. Man kan samtidigt studera effekter av interventioner och utveckla dem. Klinisk alkoholforskning vid Lunds universitet har under flera år satsat på forskning kring just denna grupp av unga vuxna (18–25 år). I marsnumret av *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* publicerades en studie, där vi tittat närmare på studenter vid Lunds universitet (556) boende i 98 olika studentkorridorer. Hela 77 procent av studenterna som ingår i studien (72 procent av männen och 85 procent av kvinnorna) kommer upp i riskfylld alkoholkonsumtion, mätt med AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test). AUDIT är utvecklat av WHO för screening av stora populationer för riskfyllda alkoholvanor och alkoholrelaterade problem. Användning av AUDIT rekommenderas av Socialstyrelsen i de nationella riktlinjerna för alkohol- och beroendevård, som utkom 2007.

De studenter som deltog i studien fick återkoppling på sina alkoholvanor i förhållande till de andra studenterna som medverkade i studien och lottades därefter slumpvis till en av tre olika grupper. Den första gruppen fick en tre timmar lång utbildning i en intervention riktad till just studenter med information om alkohol och dess konsekvenser samt praktiska övningar och interaktiva diskussioner – liknande den s k Festmetoden, som utvecklats av Alkoholkommitén i samråd med Klinisk alkoholforskning. Den andra gruppen fick en lika lång utbildning ledd av utbildade tolvstegste-



Foto: Scampix

77 procent av studenterna som ingick i studien hade riskfylld alkoholkonsumtion. Frågan är hur interventioner ska utformas.

rapeuter från Nämndemansgården, där man föreläste om alkohol och dess negativa konsekvenser liksom om alkoholberoende. En tredje grupp var kontrollgrupp och fick ingen ytterligare utbildning.

I artikeln redovisas tvåårsuppföljningen av studien. Denna visar, glädjande nog, att genomsnittsstudenten minskat sin alkoholkonsumtion (ånyo mätt med AUDIT). När man analyserar endast de studenter som vid studiens början uppgett en riskfylld alkoholkonsumtion framträder ett mönster: de studenter som ingått i den första gruppen, med interaktiva föreläsningar, minskade sin AUDIT-poäng signifikant mer än de som ingått i kontrollgruppen. De minskade även sin poäng mer än tolvstegsgruppen, men även om denna skillnad var påtaglig nådde den inte helt upp till att vara statistiskt signifikant. Vi kunde inte se någon stor skillnad mellan tolvstegsgruppen och kontrollgruppen.

Mer forskning behövs naturligtvis för att med säkerhet kunna säga vilka interventioner som är effektiva för att nå denna stora grupp av unga vuxna med riskfylld alkoholkonsumtion. Genom att rikta interventioner till de unga vuxna där sådana interventioner verkligen behövs sparar man såväl de unga vuxnas som utbildarens tid, och samhällets pengar – på både kort och lång sikt.

Henriettæ Ståhlbrandt

AT-läkare, doktorand

Kent O Johnsson

specialistsjuksköterska, fil dr

Mats Berglund

överläkare, professor; samtliga Klinisk alkoholforskning, Lunds universitet

Ståhlbrandt H, et al. Two-year outcome of alcohol interventions in Swedish university halls of residence: a cluster randomized trial of a brief skills training program, twelve-step-influenced intervention, and controls. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2007;31(3):458-66.

Laparoskopiassisterad operation för gallstensileus ger färre komplikationer

BJS Gallstensileus är en ovanlig åkomma med 0,9 fall per 100 000 och år. Oftast drabbas äldre kvinnor av

diffusa symtom som gör att diagnosen försenas och därmed också operationen. Detta leder till att morbiditeten och mortaliteten är hög. Den vanligaste operationstekniken är öppen laparotomi, enterolitotomi och förslutning av tarmen. Gallblåsan lämnas orörd. Med en laparoskopiassisterad (LA) operationsteknik vid gallstensileus kan man förhoppningsvis minska det kirurgiska traumat för dessa svårt medtagna patienter.

Under en 13-årsperiod opererades 32 patienter för gallstensileus i Malmö. 19 patienter genomgick LA-operation, två konverterades till öppen operation och 13 genomgick öppen operation. LA användes när laparoskopikunnig kirurg fanns tillgänglig.

Det tog i median ett dygn innan patienterna opererades. Operationstiden skilde sig inte mellan de båda grupperna; 60 minuter (LA) mot 58 minuter (öppen operation). Vårdtiden var i median sju dagar för LA jämfört med tio dagar för öppen operation (icke-signifikant).

Fler allvarliga komplikationer sågs i öppen operation-gruppen (fyra; sårruptur, hjärtarytmi, hjärtinfarkt, pneumoni) jämfört med den laparoskopiska (en; hjärtinfarkt) (icke-signifikant). Fler lindriga komplikationer sågs i LA-gruppen (n=5) än i öppen operation-gruppen (n=1) (icke-signifikant). Ingen 30-dagarsmortalitet sågs.

Detta är det hittills största materialet som publicerats rörande laparoskopisk/öppen operation vid gallstensileus. Morbiditeten är låg med båda teknikerna, men de svåra komplikationer är färre med laparoskopisk teknik. Laparoskopiassisterad enterolitotomi kan rekommenderas både som diagnostisk metod och för operativ åtgärd i samma seans.

Ann-Cathrin Moberg

specialistläkare, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Moberg AC, et al. Laparoscopically assisted or open enterolithotomy for gallstone ileus. *Br J Surg*. 2007; 94:53-7.

Snabb och robust antidepressiv effekt av skopolamin

En av svagheterna med dagens antidepressiva läkemedel är att de som regel inte har full effekt förrän efter 2–6 veckor. En större svaghet är att minst 30 procent av deprimerade patienter inte blir hjälpta av dem. Olika vägar har sökts för att uppnå en snabbare och säkrare effekt. Furey och medarbetare vid National Institute of Mental Health (NIMH) har i en färsk studie rapporterat lovande resultat med den antikolinerga substansen skopolamin [1].

Författarna fann oväntat i en pilotstudie att infusion av skopolamin 4 µg/kg minskade MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)-poäng med 50 procent hos fem av åtta deprimerade försökspersoner och gav full remission hos de återstående tre. Man rekryterade därefter 20 försökspersoner som var akut deprimerade på basen av återkommande depressionssjukdom med dålig behandlingsprognos. Dessa randomiserades så att hälften med 3–4 dagars intervall fick tre placeboinfusioner och därefter tre infusioner med skopolamin 4 µg/kg. Den andra hälften fick först tre skopolamininfusioner och sedan tre placeboinfusioner.

Resultatet blev att de som först fick skopolamin redan efter första infusionen skilde sig signifikant från utgångsläget och från gruppen som fick placebo vad gäller MADRS, HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale) och CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement). Effekten tilltog efter påföljande infusioner och kvarstod under de följande tre placeboinfusionerna.

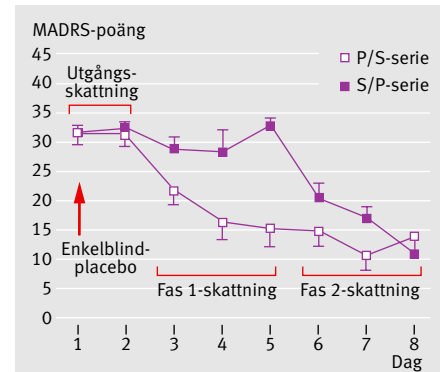
När jämförelsegruppen skiftades till aktiv behandling svarade även dessa försökspersoner prompt på behandlingen

(Figur). Författarna föreslår att mekanismen för den antidepressiva effekten är att skopolamin stimulerar muskarinreceptorn, vilket minskar transkriptionen av NMDA(N-metyl-D-aspartat)-receptorn, vilket i sin tur minskar glutamattransmissionen.

Redan på 1970-talet iaktogs att den kolineriga substansen fysiostigmin kunde framkalla/förvärra depressiva symtom. Förhöjd glutamattransmission har varit implicerad i genesen av depression, och författarna pekar på att effektiva antidepressiva behandlingar, som gängse farmaka, ECT och sömndeprivation, samtliga minskar NMDA-receptorfunktionen. Man spekulerar över att tricykliska antidepressivas kraftiga antikolinerga effekt kanske inte bara är ansvarig för biverkningar som muntorrhet etc utan också ger ett bidrag till medlens effektivitet.

En egen reflektion är att det var en tumregel vid doseringen av tricykliska att man måste uppnå muntorrhet för att få optimal effekt. Trots att dosen vanligtvis trappades upp över 1–2 veckor såg man ofta en begynnande effekt redan efter två veckor, vilket är mindre vanligt med de moderna icke-antikolinerga SSRI-antidepressiva. Vid pulsdos av klomipramininfusion finns en ännu snabbare effekt beskriven [2]. Det finns också andra studier som stöder hypotesen att en nedreglering av NMDA-receptorn ger en antidepressiv effekt genom minskad glutamattransmission.

En annan forskargrupp vid NIMH publicerade nyligen en studie av ketamininfusion som i singeldos (ketaminhydroklo-



Depressionsgrad under fas med placebo- respektive skopolamininfusioner. P/S = placebo/skopolamin. S/P = skopolamin/placebo.

rid 0,5 mg/kg) gav antidepressiv effekt inom två timmar och som kvarstod under minst en vecka hos 35 procent av försökspersonerna [3]. Åtminstone en fallrapport antyder en antidepressiv effekt av memantin, en NMDA-receptorantagonist som används för att förbättra kognitionen vid Alzheimers sjukdom [4]. Det förefaller sannolikt att läkemedel med denna mekanism kommer att kunna utgöra ett viktigt behandlingsalternativ i framtiden och kanske redan nu vid teraporefraktära depressioner.

Göran Isacson

docent, psykiatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

1. Furey ML, et al. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1121-9.
2. Pollock BG, et al. Acute antidepressant effect following pulse loading with intravenous and oral clomipramine. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(1):29-35.
3. Zarate CA Jr, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-64.
4. Teng CT, et al. Memantine may acutely improve cognition and have a mood stabilizing effect in treatment-resistant bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(3):252-4.

Snabbscreening – bra sätt att identifiera deprimerade mödrar

Ett kort frågeformulär är ett bra sätt att screena för depression hos mödrar till små barn. Det visar en amerikansk studie som presenteras i tidskriften *Pediatrics*.

Forskarna har tittat på 216 mödrar till barn under 6 års ålder vilka sökt vård för barnen på en pediatrik öppenvårdsklinik. Kvinnorna fick fylla i ett kort formulär, som bestod i två frågor kring depression. Utifrån svaren gjordes en bedömning av om kvinnan led av depression. Därefter genomfördes en mer utförlig

utvärdering av studiedeltagarnas eventuella depressiva besvär med det så kallade Beck Depression Inventory, som omfattar ett betydligt mer extensivt frågeformulär. Vid denna visade det sig att 12 procent av kvinnorna uppfyllde kriterierna för depression.

När resultaten jämfördes med bedömningen som gjorts enbart baserad på kvinnornas svar på de två frågorna visade det sig att den korta undersökningen med bara två frågor fångade upp en stor andel av de deprimerade. Sensitiviteten

av den kortare undersökningen med två frågor var 74 procent och specificiteten 80 procent. Författarna konstaterar att depression är vanligt hos mödrar till små barn och att många i den gruppen kan fångas upp med hjälp av ett kort frågeformulär.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Pediatrics. 2007;119:435-43.