

hindra/minska risken för att drabbas av funktionella störningar efter en hjärnskakning. De riktlinjer som presenterades i artikeln, och som tagits fram av världens ledande experter på området, har som syfte att minska antalet idrottsutövare med kvarstående symptom.

Inom boxning och vissa andra kampsporter tillåter reglerna att man åstadkommer en hjärnskada hos sin motståndare. Det finns inga belägg för att idrottare som utsätter sin hjärna för trauman bättre klarar av detta än andra. De data som Zetterberg och medarbetare refererar till i sitt inlägg styrker denna konklusion. Snarlika resultat har publicerats även av andra författare [1]. Vi anser att de riktlinjer som presenterades i artikeln naturligtvis skall gälla boxare också.

Att politiker av oförklarliga (populistiska?) skal idag tillåter boxning och vissa andra kampsporter betyder inte att dessa är ofarliga och inte leder till bestående hjärnskador.

Vi läkare måste i alla situationer värna om våra idrottare, inte minst deras hjärnors hälsa. Vi kan inte negligera den samlade medicinska expertisen på området, utan måste anpassa vår handläggning till idag kända fakta. Vår artikel syftar till att ge riktlinjer för handläggningen av hjärnskador oavsett utövarens idrottsgren.

Yelverton Tegner

docent, universitetslektor, institutionen för hälsovetenskap, Luleå Tekniska Universitet, Luleå, och Läkarhuset Hermelinen, Luleå
yelverton.tegner@hermelinen.se

Bengt Gustafsson

leg läkare, Idrottskliniken, Solna

Magnus Forssblad

med dr, överläkare, Capio Arthro Clinic, Stockholm

Lars Lundgren

leg sjukgymnast, Sjukgymnastiken, Hermelinen, Luleå

Sven Anders Sölveborn

överläkare och studierektor AT/ST, ortopedkliniken, Lasarettet, Ystad

REFERENS

1. Otto M, Holthausen S, Bahn E, Sohnchen N, Wiltfang J, Geese R, et al. Boxing and running lead to a rise in serum levels of S-100B protein. *Int J Sports Med.* 2000;21(8):551-5.

Kanske lyssnade man mer på en högdragen 30-talsläkare med bländvit rock och cigarr?



Foto: Svenska Läkarsällskapet

Handlar debatten om de rökande doktorerna egentligen om läkarnas ställning i dagens samhälle? undrar skribenten. Målningen, utförd av Wilhelm Smith 1924, föreställer Ernst »Enköpingsdoktor« Westerlund.

■ Många kolleger har tydligen engagerat sig i dessa gamla oljemålningar. Först blev jag förvånad att man överhuvudtaget funderar på hur folk såg ut förr. Alla på 30-talet hade ju en annan framtöning än idag.

Sedan blev jag fascinerad av dessa känslor som ligger under debattvägarna. Egentligen handlar väl det hela om läkarens roll i samhället/samtiden. Och den borde vi verkligen diskutera. Vem är det t ex som bestämmer i vården idag? Vad säger vi läkare egentligen om neddragningar, köer, flyttkaruseller?

Bryr sig någon om oss?

Kanske lyssnade man mer på en högdragen 30-talsläkare med bländvit rock och cigarr?

Ingmar Fagerlund

distriktsläkare, Skene vårdcentral
ingmar.fagerlund@vgregion.se

Gåtan bakom Kostmanns sjukdom

■ I Läkartidningen 9/2007 (sidan 662) berättar Bengt Fadeel om »Kostmanns sjukdom – gåtan får sin förklaring«. Kostmann själv beskrev sjukdomen i Läkartidningen redan 1950 och noterade att den bottnade i en allvarlig rubbning i bildningen av granulocyter som sekundärt gav upphov till svåra bakteriella infektioner, ofta letala, före 1 års ålder.

Fadeel gör gällande att det är apoptos som är nyckeln och hänvisar till den i Hannover upptäckta mutationen i HAX-1, ett övervägande mitokondriellt protein. Funktionen för HAX-1 tycks ännu

vara okänd, något som i e-post bekräftats av dr Ch Klein i Hannover.

Om det är det muterade HAX-1-proteinet som startar apoptos bör det vara minst 5–6 steg från den första apoptosignalen till frisättningen av cytokrom, som ju indikerar upplösningen av mitokondriemembranet. Den fråga jag vill ställa till Bengt Fadeel är följande: Med 5–6 andra proteiner som mellanled i signalvägen, hur förklarar mutationen i HAX-1 infektionskänsligheten?

Hans G Boman

professor em, Stockholm
hans.g.boman@telia.com

Replik:

HAX-1 skyddar mot apoptos

■ Hans Boman tar upp flera intressanta frågor i sitt koncisa inlägg. Låt mig först utreda frågan om »gåtan« bakom Kostmanns sjukdom. Rolf Kostmann beskrev i sin avhandling en sjukdom (infantil genetisk agranulocytos) som nedärvs som ett autosomalt recessivt anlag [1]. Idag, 50 år senare, är den genetiska

förklaringen känd. Detta genombrott gjordes av en svensk-tysk forskargrupp, och bakom upptäckten låg många års intensivt sökande efter sjukdomsge-
nen.

Förra året fann båda grupperna, oberoende av varandra, ett sjukdomslokus på kromosom 1 [2, 3]. Hannovergruppen

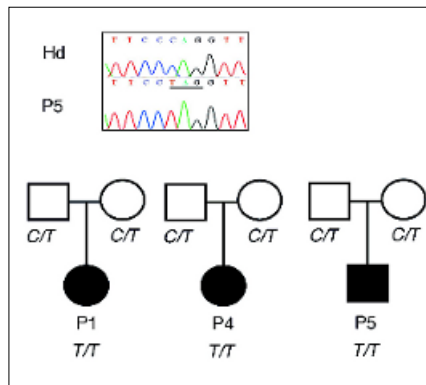
med professor Karl Welte i spetsen fann därefter att HAX-1-genen, som ligger inom detta sjukdomslokus, var muterad, vilket resulterar i att HAX-1-proteinet inte uttrycks hos patienter med Kostmanns sjukdom. Svenska undersökningar kunde senare påvisa en mutation i samma gen hos patienter tillhörande den ursprungliga Kostmannfamiljen [3]. Svaret på gåtan är således att svår medfödd neutropeni med autosomt recessiv nedärvning (Kostmanns sjukdom) beror på mutationer i HAX-1-genen.

Men hur kan HAX-1-mutationer leda till Kostmanns sjukdom och den för dessa patienter så typiska infektionskänsligheten? Svaret, som jag gav i min notis i Läkartidningen [4], är att proteinet HAX-1 skyddar mot apoptos av myeloida stamceller, och utan detta skydd dör förstadierna till de neutrofila granulocyterna i benmärgen. Vår forskning har tidigare visat att stamceller hos patienter med Kostmanns sjukdom har en ökad benägenhet för apoptos [5]. Att HAX-1-genen verkligen skyddar mot denna apoptos visas i vår studie, som publicerats i Nature Genetics i samarbete med den tyska forskargruppen [3].

Celler som saknar HAX-1-genen var således mer känsliga för apoptos än normala celler, och uttryck av den normala HAX-1-genen i benmärgsceller eller fibroblaster från patienter med mutationer i denna gen medförde att cellerna skyddades från apoptos [3]. Det sistnämnda försöket utgör ett viktigt bevis för att hypotesen om ökad apoptos som den primära orsaken till Kostmanns sjukdom verkligen har fog för sig.

Det är således felaktigt att hävda, som Boman gör i sitt inlägg, att funktionen för HAX-1 ännu är okänd, eftersom vår forskning [3], liksom tidigare studier i andra modellsystem [6], visar att HAX-1 kan skydda mot apoptos. Det bör emellertid noteras att det inte är det muterade HAX-1-proteinet som sätter igång apoptosprocessen, utan istället avsaknaden av det normala HAX-1-proteinet som gör att apoptosprocessen inte kan förhindras. Apoptos kan nämligen betraktas som ett »självmordsprogram« på cellulär nivå, som fullbordas om inte hämmande (anti-apoptos)signaler stoppar programmet.

Så till frågan om hur vi förklarar infektionskänsligheten hos våra patienter med medfödd neutropeni. Svaret är att utan neutrofila granulocyter – kroppens viktigaste försvar mot bakterier och andra främmande inkräktare – drabbas



Bilden visar att HAX-1-mutationen verkligen är nedärvd från föräldrar till barn i de tre fall av »äkt« svensk (autosomt recessiv) Kostmanns sjukdom som rapporteras i artikeln i Nature Genetics [3]. Hd = frisk kontroll; P1, P4, P5 = patienter med Kostmanns sjukdom. Bilden publiceras med tillstånd av Nature Genetics.

dessa patienter av allvarliga bakteriella infektioner. Numera erhåller dock patienter med Kostmanns sjukdom dagliga injektioner med rekombinant tillväxtfaktor (G-CSF), vilket gör att antalet neutrofila granulocyter i blodbanan normaliseras [7].

Vad är mekanismen bakom den positiva effekten av G-CSF hos dessa patienter? Vår forskning, i samarbete med docent Eva Hellström-Lindberg, har visat att G-CSF hämmar apoptos hos hematopoetiska stamceller, såväl hos patienter med Kostmanns sjukdom [5] som hos patienter med myelodysplastiskt syndrom [8]. Med andra ord börjar pusselbitarna att falla på plats, tack vare noggrann klinisk kartläggning och till stor del genom svenska forskningsinsatser.

Finns det andra sätt att skydda kroppen mot infektion? Svaret är ja, och här kanske vi närmar oss själva pudelns kärna (dvs den egentliga anledningen till professor Bomans inlägg i Läkartidningen). Boman är själv en av pionjärerna bakom upptäckten av antibakteriella peptider, som förekommer både hos växter och djur. Dessa peptider har ett brett antibakteriellt spektrum och produceras av bl a neutrofila granulocyter och epitelceller [9]. Boman och hans kollegor visade för ett par år sedan att patienter med Kostmanns sjukdom har mycket låga nivåer av en antibakteriell peptid som benämns LL-37 [10]. Man fann även en korrelation mellan avsaknaden av LL-37 och förekomsten av allvarlig parodontit, dvs infektion i munhålan.

Orsaken till denna brist på LL-37 är emellertid inte klarlagd ännu, och frågan

är naturligtvis på vilket sätt de medfödda mutationerna i HAX-1-genen hos dessa patienter kan leda till avsaknad av specifika antibakteriella peptider (vår opublikerade forskning har visat att genen som kodar för LL-37 inte är defekt). Denna fråga, liksom frågan om orsaken till den ökade förekomsten av sekundära maligniteter hos patienter med Kostmanns sjukdom [7], utgör en viktig och spännande utmaning och är idag föremål för intensiv forskning över hela världen.

Bengt Fadeel

docent, leg läkare,
Institutet för miljömedicin,
Karolinska institutet, Stockholm
Bengt.Fadeel@ki.se

REFERENSER

1. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. A new recessive lethal disease in man. Acta Paediatr. 1956;105 Suppl:1-78.
2. Melin M, Entesarian M, Carlsson G, Garwicz D, Klein C, Fadeel B, et al. Assignment of the gene locus for severe congenital neutropenia to chromosome 1q22 in the original Kostmann family from Northern Sweden. Biochem Biophys Res Commun. 2007;353:571-5.
3. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schaffer AA, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). Nat Genet. 2007;39:86-92.
4. Fadeel B. Kostmanns sjukdom – gåtan får sin förklaring. Läkartidningen. 2007;104:662.
5. Carlsson G, Arikyan AA, Tehrani R, Dale DC, Porwit A, Hellström-Lindberg E, et al. Kostmann syndrome: severe congenital neutropenia associated with defective expression of Bcl-2, constitutive mitochondrial release of cytochrome c, and excessive apoptosis of myeloid progenitor cells. Blood. 2004;103:3355-61.
6. Han Y, Chen YS, Liu Z, Bodyak N, Rigor D, Bisping E, et al. Overexpression of HAX-1 protects cardiac myocytes from apoptosis through caspase-9 inhibition. Circ Res. 2006;99:415-23.
7. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, et al; for the Severe Chronic Neutropenia International Registry. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. Blood 2006; 107:4628-35.
8. Tehrani R, Fadeel B, Forsblom AM, Christenson B, Samuelsson J, Zhivotovsky B, et al. Granulocyte colony-stimulating factor inhibits spontaneous cytochrome c release and mitochondria-dependent apoptosis of myelodysplastic syndrome hematopoietic progenitors. Blood. 2003;101: 1080-6.
9. Carlsson G, Garwicz D, Nordenskjöld M, Fadeel B, Palmblad J, Henter JI. Kostmanns syndrom till stor del klarlagt genom svensk forskning. 50 år sedan Rolf Kostmanns banbrytande arbete om svår medfödd neutropeni. Läkartidningen. 2006; 103:4022-7.
10. Pütsep K, Carlsson G, Boman HG, Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. Lancet. 2002;360:1144-9.