

Ensamhet ökar risken för alzheimer

Under de senaste åren har man i flera omfattande och välgjorda studier kunnat visa att det finns ett samband mellan risken att insjukna i Alzheimers sjukdom och olika livsstilsfaktorer [1]. Framför allt har riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom såsom högt blodtryck och höga blodfetter uppmärksammas [2, 3]. Även andra livsstilsfaktorer som fysisk aktivitet och aktiviteter under fritiden har kunnat visas ha samband med ett senare insjuknande i Alzheimers sjukdom. För några år sedan publicerades en studie där man visade att TV-tittande kunde utgöra en enskild risk för att senare insjukna i Alzheimers sjukdom [4]. Alla dessa studier har genomförts i populationsbaserade material, och i en del fall stöds fynden av experimentella djurstudier.

Författarna i den aktuella studien [5] var intresserade av att studera sambandet mellan demens och emotionell isolering eller »ensamhet«. Man ville mer i detalj studera upplevelsen av ensamhet än det blotta faktum att man var socialt isolerad. Studien utfördes på drygt 800 personer, och de rekryterades från olika äldreboenden i Chicago. Ensamhet skattades enligt en femgradig skala, och hos dem som avled kunde man i de flesta fall undersöka hjärnorna histopatologiskt.

När resultaten analyserades kunde man konstatera att 76 personer utvecklade klinisk alzheimersjukdom och att risken att insjukna var mer än dubbelt så stor för dem som vid baslinjeundersökningen upplevde sig ensamma än för dem som inte gjorde det. Man fann dock inget samband mellan upplevelse av ensamhet och alzheimerpatologi respektive cerebrala infarkter hos de histopatologiskt undersökta patienterna.

Författarna drar slutsatsen att upplevd ensamhet är associerad med ökad risk att insjukna i Alzheimers sjukdom



Alzheimers sjukdom påverkas av livsstilsfaktorer.

Foto: F. Staud/Atlas Photography/Scampix

men att detta inte har att göra med sjukdomens histopatologiska bakgrund.

Denna studie är omfattande och mycket väl genomförd. Författarna har baserat sina fynd på över 800 patienter med lång uppföljningstid och histopatologisk verifiering av diagnoserna. Förklaringen till fynden diskuteras också på ett föredömligt sätt i artikeln.

Det märkvärdiga är att man hittar en association mellan upplevelse av ensamhet och senare utveckling av Alzheimers sjukdom och att det samtidigt inte fanns någon association mellan ensamhet och histopatologiska fynd i hjärnan typiska för alzheimer.

Flera tänkbara förklaringar diskuteras, bl a att ensamheten i sig skulle negativt påverka hjärnans neurala system för kognitiva funktioner och därför göra enskilda personer känsliga för skadliga effekter av åldersrelaterade hjärnförändringar – en variant av »brain reserve capacity«-tanken.

En alternativ förklaring är att de områden i hjärnan som styr socialt beteende är mindre utvecklade hos ensamma

personer, och därför har dessa individer mindre av kapacitet att kompensera för åldersförändringar. En annan intressant faktor som diskuteras är relationen till depression, som ju i sin symtomatologi har både ensamhet och upplevelse av ensamhet. Författarna menar att man i sina analyser åtminstone delvis har kompenserat för denna möjliga samvariation.

Sammanfattningsvis är det en mycket omfattande och välgjord studie med intressanta fynd, som att ensamhet och upplevelse av ensamhet är associerade med senare utveckling av Alzheimers sjukdom.

Det föreligger nu ett flertal stora populationsbaserade studier som visar på ett allt tydligare samband mellan livsstilsfaktorer och senare utveckling av demens och Alzheimers sjukdom (för en översikt, se Marx [1]). Vi börjar alltmer förstå hur vårt sätt att leva kan påverka vilka sjukdomar vi riskerar att få senare i livet. Detta utgör en bra grund för hur vi i framtiden på ett bättre sätt ska kunna förebygga sjukdomar.

Lars-Olof Wahlund

professor, sektionen för klinisk geriatrik, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

1. Marx J. Preventing Alzheimer's: a lifelong commitment? *Science*. 2005;309:864-6.
2. Solomon A, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: 21-year follow-up study. *Neurology*. 2007;68:751-6.
3. Laitinen M, et al. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22:99-107.
4. Lindstrom HA, et al. The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. *Brain Cogn*. 2005;58(2):157-65.
5. Wilson RS, et al. Loneliness and risk of Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(2):234-40.

MR-förändringar föregår kognitiva symtom

Förändringar i hjärnans grå substans kan ses med magnetkamera (MR) flera år innan personen drabbas av kognitiva symtom, såsom försämrat minne. Det visar en studie som presenteras i tidskriften *Neurology*.

Studien omfattar 136 deltagare, samtliga över 65 års ålder och med normala kognitiva funktioner i samband med att studien inleddes. De genomgick MR-undersökning av hjärnan då studien påbörjades 1999 och följdes därefter med lö-

pande, omfattande test, bl a av neurologiska och kognitiva funktioner. I genomsnitt följdes patienterna under 5,4 år.

Det visade sig att det gick att identifiera förändringar hos individer som senare kom att utveckla kognitiv svikt och demens i hjärnans grå substans i form av minskad volymsubstans bilateralt i bl a temporalloberna anteromedialt innan symtomen uppstod.

Av de 136 studiedeltagarna drabbades 23 av lindrig kognitiv nedsättning (mild

cognitive impairment), och av dessa 23 utvecklade sedan nio alzheimersdemens.

Författarna skriver att det går att identifiera förändringarna med MR så tidigt som fyra år innan symtomen observeras.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Neurology. 2007;68:1268-73.

Genusjusterad värdering av hjärt-kärlrisker behövs

I Europeiska kardiologsällskapets (ESC) policydokument från 2006 [1] betonas behovet av genusaspekter i hjärt-kärlriktlinjer, och American Heart Association (AHA) har formulerat separata riktlinjer för prevention av hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor [2, 3].

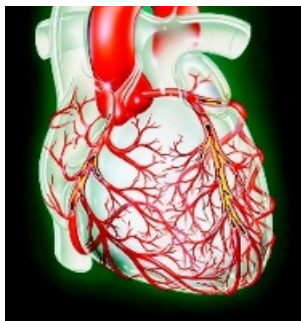
I alla riktlinjer bygger man på traditionella riskfaktorer, men rapporter visar på att många hjärthändelser hos kvinnor inträffar i frånvaro av klassiska riskfaktorer [4] och att många kvinnor har de klassiska riskfaktorerna men ändå inte insjuknar [5]. Trots den ökade kunskapen om kvinnlig hjärt-kärlsjukdom används samma faktorer i riskberäkningarna nu som för 40 år sedan.

I den aktuella artikeln av Ridker och medarbetare [6] adderar man ett antal nya riskfaktorer till de traditionella och analyserar 24 558 kvinnor över 45 år från Women's Health Study. Kvinnorna följdes upp efter median 10,2 år avseende hjärt-kärlhändelser. Två nya riskalgoritmer, en »best-fitting« modell (A) och en kortversion på den bästa (B, Reynolds Risk Score) testades genom att derivera från 35 olika gamla och nya riskfaktorer på två tredjedelar av kohorten (n=16 400), och denna grupp jämfördes med standardalgoritmen för den övriga tredjedelen. Jämförelsekohorten använde sig av de amerikanska riskvärderingssystemen Framingham Risk Score och ATP-III (Adult Treatment Panel).

Efter tio år inträffade 504 händelser i den deriverade kohorten och 262 i jämförelsekohorten. 40–50 procent av kvinnorna omklassades från den svårhanterbara intermediära riskklassen till antingen låg- eller högriskgrupp.

De två alternativen predicerade alltså betydligt bättre än de klassiska Framingham- och ATP-III-skallorna. Den förenklade modellen innefattade enbart ålder, systoliskt blodtryck, HbA_{1c} hos diabetiker, aktuell rökning, totalt kolesterol, HDL, sensitiv CRP och hjärtinfarkt hos moder före 60 års ålder.

En fördel med att använda Reynolds Risk Score för kvinnor är att färre kvinnor skulle behöva ta blodfettssänkande medicin, främst statiner, eftersom de nedklassas i hjärt-kärlrisk. I modell A inkluderades HbA_{1c}, apolipoproteiner och hereditet för att de var betydelsefulla i motsats till homocystein, fibrinogen, SICAM-I, kreatinin, BMI och fysisk akti-



Trots ökad kunskap om kvinnlig hjärt-kärlsjukdom används samma riskberäkningar nu som för 40 år sedan.

Foto: Science Photo Library

vitet. Intressant var att om blodsockret var kontrollerat, mätt med HbA_{1c}, minskade hjärt-kärlrisken betydligt för diabetikerna.

Begränsningar i studien är bl a att den inkluderat endast kvinnor och kanske inte kan extrapoleras till män (hade det varit tvärtom hade denna begränsning inte diskuterats). Algoritmen bygger också bara på blodbiomarkörer och epidemiologiska uppgifter och inte på diagnostiska test.

Studien utgörs dock av en stor kohort och indikerar att man bör identifiera speciella riskfaktorer för kvinnor. Jag saknar de hormonrelaterade faktorerna och stressfaktorerna. Att ca 10 procent av svenska kvinnor kan ha polycystiskt ovariesyndrom gör ju att man bör ta hänsyn till en sådan faktor vid riskberäkningar. Det europeiska systemet bygger på relativt gamla studier och har tyvärr en åldersgräns på 65 år, vilket inte alls gynnar kvinnorna, som oftast är äldre då de insjuknar.

Karin Schenck-Gustafsson

professor, överläkare, hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, chef, Centrum för genusmedicin, Karolinska institutet, Stockholm

1. Stramba-Badiale M, et al. The European Society of Cardiology Policy conference on cardiovascular diseases in women. *Eur Heart J*. 2006;27(8):994-1005.
2. Mosca L, et al. Evidence based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004;109:672-93.
3. Mosca L, et al. Evidence based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*. 2007;115:1481-501.
4. Khot UN, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904.
5. Greenland P, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-7.
6. Ridker P, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. *JAMA*. 2007;297:611-9.

Bra äta fisk och skaldjur under graviditet

Gravida kvinnor uppmanas ibland att vara försiktiga med sitt intag av »sea-food«, dvs fisk och skaldjur. I USA rekommenderas exempelvis gravida kvinnor sedan 2004 att begränsa konsumtionen av fisk och skaldjur till maximalt 340 gram per vecka. Anledningen är bl a att kvinnorna genom maten kan utsättas för neurotoxiner, något som skulle kunna vara potentiellt farligt för fostret.

Men nu visar forskare i en studie som presenteras i *Lancet* att gravida i själva verket bör konsumera mer än 340 gram av fisk och skaldjur per vecka. Studien, som påbörjades i början av 1990-talet, omfattar närmare 12 000 gravida kvinnor. Dessa fick, då de befann sig 32 veckor in i graviditeten, fylla i ett formulär om bl a kostvanor. Barnens sociala, kommunikativa och motoriska utveckling undersöktes sedan med test efter födseln, därtill genomgick barnen IQ-test vid 8 års ålder.

Kvinnorna, som samtliga kom från Storbritannien, delades in i två grupper: en som konsumerade mindre än 340 gram fisk och skaldjur per vecka och en som konsumerade mer än 340 gram. Det visade sig att i gruppen som ätit mindre än 340 gram var risken ökad att barnens utveckling avseende sociala, kommunikativa och motoriska funktioner var nedsatt och att barnen hade lägre IQ vid 8 års ålder.

Sambanden stod sig efter att författarna rensat för sociala och demografiska faktorer. Således finns det, enligt författarna, inte anledning att rekommendera gravida att begränsa sin konsumtion av fisk och skaldjur. I stället bör man uppmuntra konsumtionen. Författarna spekulerar över att sambandet kan bero på att fisk och skaldjur är huvudsaklig källa till omega-3-fettsyror, som spelar en viktig roll för fostrets neurala utveckling.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Lancet. 2007;369:578-85.



Att äta exempelvis makrill är bra för fostrets neurala utveckling.

Foto: Tomas Yeh/IBL Bildbyrå

NSAID effektiv behandling vid blödning och smärta hos spiralanvändare

Varje år får ca 40 miljoner kvinnor runt om i världen en spiral insatt. Hos 5–15 procent av dessa kvinnor tas dock spiralen ut redan inom ett år till följd av rikliga blödningar och smärta. Graden av prostaglandinfrisättning korrelerar väl med såväl blödning som smärta. Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) hämmar prostaglandinsyntesen och används ofta för att lindra mensvärk.

En **Cochraneöversikt** har utvärderat studier som undersökt vilken effekt behandling med NSAID har på blödning och/eller smärta hos bärare av koppar- eller inerta spiraler. 15 studier ingick i översikten, varav sju hade undersökt effekten av förebyggande behandling, öv-

riga jämförde behandling av symtom. I studierna jämfördes NSAID med placebo, tranexamsyra, desmopressin eller kinesiskt naturläkemedel.

Hos symptomfria spiralanvändare minskade NSAID den totala blodförlusten jämfört med placebo. Det var dock ingen skillnad avseende ordinationsföljsamhet hos användarna. En dansk studie som studerat smärtan vid insättning av spiral kunde inte påvisa någon smärtlindrande effekt jämfört med placebo.

Hos spiralbärare med symtom minskade både blödning och smärta efter NSAID jämfört med placebo. Författarna anser därför att NSAID bör vara förstahandsval vid såväl smärta som blödning. Tranexamsyra, som ofta är förenat med en del biverkningar, blir andra-

handsval. Profylaktisk behandling i syfte att öka ordinationsföljsamheten rekommenderas inte.

Spiral är en mycket effektiv och säker preventiv metod, som tyvärr kanske underanvänds idag. Om riklig och/eller smärtsam blödning uppstår kan det vara värt att pröva NSAID under en period innan spiralen tas ut. Ett annat bra alternativ är att byta till hormonspiral, som minskar såväl blödning som smärta hos de flesta användarna.

Lena Marions

överläkare, kvinnokliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Grimes DA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD006034.

Lovande data för ny prostatacancermarkör

Användning av prostatacancermarkören PSA (prostata-specifikt antigen) är som bekant behäftad med en mängd problem. Bland annat är specificiteten mycket låg, kring 15–30 procent, vilket leder till ett stort antal falskt positiva svar, som leder till biopsier i onödan.

Amerikanska forskare från Johns Hopkins' universitetssjukhus har utvecklat en ny prostatamarkör, ett protein vid namn EPCA-2 (early prostate cancer antigen-2), för vilken man visar lovande data i tidskriften *Urology*.

Forskarna har utgått från 385 män, patienter vid Johns Hopkins, vilka delades in i flera grupper: män med ökat PSA-

värde men med normal biopsi, män med känd benign hypertrofi av prostata, män med prostatacancer som inte metastaserat och män med prostatacancer som metastaserat. Samtliga testades med EPCA-2. Ett gränsvärde på 30 nanogram per milliliter användes.

Svaren visar att testet var negativt (under 30 nanogram per milliliter) i 97 procent av fallen utan prostatacancer. Testet var positivt hos 90 procent av männen med prostatacancer som inte metastaserat. Bland männen med metastaserad cancer var testet positivt i 98 procent av fallen. Bland samtliga cancerfall identifierades 94 procent med steg-

rat EPCA-2, vilket alltså innebär en sensitivitet på 94 procent.

Författarna planerar nya, mer omfattande studier kring EPCA-2 inom de närmaste två åren. De betonar att det är viktigt i USA tas prostatabiopsier från 1,6 miljoner män, bland annat på grund av att dessa haft stegrad PSA-värde. Utifrån biopsierna visar det sig att 80 procent, 1,3 miljoner, av PSA-stegringarna är falskt positiva.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Urology. 2007;69(4):714-20.

Utdragna plågor vid dödliga injektioner

Dödliga giftinjektioner som används för att avrätta dödsdömda fångar leder ofta till utdragna plågor och gravt inhumant lidande. Detta visar en studie som presenteras i tidskriften *PLoS Medicine*.

Författarna har studerat vilka preparat och doseringar som används vid giftinjektioner i två delstater i USA som har dödsstraff på straffskalan, Kalifornien och North Carolina. Författarna har där till tittat på utfallet av ett antal dödsstraff och noterat om den dömda dött direkt, om ytterligare injektioner givits och om det funnits tecken på utdragna plågor. Resultatet visar att det normalt används en mix av preparat som bl a innehåller anestesipreparatet tiopental,

muskelrelaxantia och kaliumklorid, vilket resulterar i hjärtstopp. I många fall kan man anta att den dömda inte var under narkos då det gavs för låg dos tiopental. I några fall dog personen i fråga genom kvävning under påverkan av muskelrelaxantia och vid fullt medvetande.

Författarna konstaterar bl a att samma tiopentaldos används oavsett den dömdes kroppsstorlek. *PLoS Medicine* uppmanar till förbud mot dödsstraffet.

Samma inställning har tidskriften *Lancet*, som nyligen konstaterade att det är en »perversion« när läkarvetenskapens redskap och kunskap används för att ta livet av människor. *Lancet* betonade vidare att dödsstraffet inte bör finnas



Lancet har tidigare betonat att dödsstraffet inte har någon plats någonstans på jorden. *PLoS Medicine* har samma inställning, särskilt som dödliga injektioner ges på ett inhumant sätt.

Foto: David Duprey/Scanpix

i straffskalan i något land på jorden under detta århundrade.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

PLoS Medicine. doi:10.1371/journal.pmed.0040156
Lancet. 2007;369:343.

Vårdprogram för äldre med höftfraktur ger bra resultat

Höftfrakturer är ett globalt och växande problem, och ungefär en tredjedel av dem som ådrar sig en höftfraktur har en demenssjukdom. En av de vanligaste komplikationerna efter en höftfraktur-operation är akut förvirringstillstånd (delirium), som inte bara kan vara plågsamt för individen utan också ökar risken för andra komplikationer och död.

I en studie på 199 höftfrakturpatienter utvärderades om ett vårdprogram kan förbättra resultaten och minska förekomsten av delirium. Vårdprogrammet innehöll ett utvecklat teamsamarbete, en noggrann och systematisk utredning, behandling och rehabilitering för att förebygga komplikationer som kan förekomma efter en höftoperation.

Patienterna lottades till en geriatrisk avdelning där vårdprogrammet implementerats (interventionsgrupp = 102 patienter) eller till traditionell vård på ortopedavdelningen (kontrollgrupp = 97 patienter). Resultaten visade att vårdprogrammet minskade förekomsten och antalet dagar med delirium samt förekomsten av trycksår, fall och urinvägsinfektioner. Vårdtiden var i genomsnitt tio dagar kortare i interventionsgruppen. Undernäring var vanligt och associerat med trycksår och förvirring.

Dessutom utvärderades även två olika operationsmetoder, protes eller spikar, vad gäller komplikationer och funktionsförmåga. Fler av patienterna med demenssjukdom som fick protes inopererad hade vid uppföljningen ett år efter operationen återfått gångförmågan än



Delirium – en plågsam och vanlig komplikation efter höftfrakturoperation – kan förebyggas med relativt enkla medel.

Foto: Cristina Pedrazzini/Science Photo Library

av dem som fick spikar inopererade. Kirurgi på gamla patienter kräver ett avancerat omhändertagande – precis som vården av patienter med nedsatt autonomi i början av livet. Det är i ett kliniskt perspektiv betydelsefullt att ha kunskap om delirium, speciellt eftersom denna avhandling visar att delirium kan förebyggas och behandlas.

Vårdprogrammet är ett relativt enkelt och billigt sätt att förbättra vården för denna sköra och eftersatta patientgrupp och samtidigt minska kostnaderna för samhället.

Birgitta Olofsson

med dr, sjuksköterska, enheten för geriatrik,

Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Avhandling: Olofsson B. Old people with femoral neck fracture, delirium, malnutrition and surgical methods – an intervention program. Umeå: Umeå universitet, institutionen för kirurgi och perioperativ vetenskap, enhet ortopedi samt institutionen för samhällsmedicin och rehabilitering, enhet geriatrik; 2007.

Farmakologisk terapi vid anorexi – mer evidens krävs

Anorexia nervosa är den psykiska sjukdom som har högst dödlighet. Trots det är kunskapen kring behandlingsmöjligheter och bakomliggande patogenes begränsad. Det konstaterar tidskriften BMJ. En överväldigande majoritet, 80–90 procent, av de drabbade är kvinnor, och sjukdomen uppträder normalt kring 15-årsåldern och har en prevalens runt 0,3 procent bland unga kvinnor.

BMJ understryker att det är vanligt att läkare inte inser att anorexi tar mycket lång tid att behandla. I genomsnitt går det fem år mellan diagnos och tillfrisknande, men upp mot 30 procent av patienterna tillfrisknar inte. Patienter som tvingas läggas in på sjukhus har generellt sett en kraftigt försämrad prognos.

Ångest och depressiva besvär är vanligt förekommande men uppstår normalt sekundärt till anorexi och utgör inte grunden för sjukdomen, konstaterar BMJ, som också poängterar att den vetenskapliga evidensen för farmakologisk behandling är bristfällig. Vid bulimi är effekten av antidepressiva preparat som SSRI god mot depressiva symtom, men anorexipatienter brukar svara sämre på den typen av behandling. Ett antal fallrapporter tyder på att antipsykotiska läkemedel skulle kunna ha effekt och leda till viktuppgång, men mer studier krävs kring detta, poängterar BMJ.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

BMJ. 2007;334:894-8.

Gener för åldersrelaterad makuladegeneration identifierade

Forskare från USA har identifierat två gener som gör bäraren mer känslig för AMD – åldersrelaterad makuladegeneration. Det visar en studie som presenteras i JAMA. Prevalensen av tidiga stadier av AMD är relativt hög, och ett stort antal äldre har lindriga symtom. En mindre andel av dessa utvecklar svårare symtom med grav synnedsättning eller till och med blindhet.

Syftet med studien var att identifiera genetiska markörer för att förutsäga vilka individer som befinner sig i farozonen för att utveckla svår AMD. Forskarna har utgått från 1 466 individer mellan 55 och 80 års ålder, som ingick i studien AREDS (Age Related Eye Disease study). Alla

studiedeltagarna uppvisade tidiga tecken på AMD. De följdes under en period på i genomsnitt 6,3 år, och av de 1 466 deltagarna utvecklade närmare en femtedel, 281 personer, svår AMD.

Genetisk analys avslöjade att mutationer i två gener, CFH och LOC387715, var korrelerade med ökad risk – den förstnämnda med en riskökning på 2,6 och den sistnämnda med 4,1 efter att forskarna justerat för andra bidragande faktorer. Riskökningen av respektive gen var oberoende av om individen även bar på »fel« variant av den andra genen i fråga. För individer med varianter av dessa gener som resulterar i ökad risk för svår AMD är det särskilt viktigt att avstå från

rökning och att hålla vikten. Det visade sig att rökning och övervikt (BMI över 25) i kombination med »fel« gen resulterade i en nittonfaldig ökning av risken att drabbas av svår AMD.

Författarna konstaterar att det är viktigt att individer som har föräldrar eller släktingar med svår AMD, och som således löper ökad risk att själva vara genetiskt betingade till att utveckla svår AMD, följs av ögonläkare samt tänker på att hålla vikten och avstår från rökning.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

JAMA. 2007;297:1793-800.