

Litiumbehandling vid bipolär sjukdom stimulerar hippocampustillväxt

Litiumbehandling vid bipolär sjukdom stimulerar till neurogenes i hippocampus. Det är en möjlig slutsats av Yucel och medarbetares studie, som nyligen publicerades i *Psychopharmacology*. Om tolkningen är korrekt och om resultaten kan replikerats av andra studier är det ett bra exempel på hur hjärnavbildningstekniker som magnetresonanstomografi (MRT) kan användas för att undersöka om resultat från djurmodeller och post mortem-studier också är giltiga för människan in vivo och på hur ökad kunskap om läkemedels verkningsmekanismer också lär oss något om sjukdomars patofysiologi.

Att förstå bakgrunden till en behandlings effekt ger både ökad förståelse för den sjukdom som behandlas och förutsättningar för att ytterligare förfinas behandlingen i sig. Patofysiologin bakom de psykiska sjukdomarna är ofullständigt känd, liksom verkningsmekanismen för många av de läkemedel som används. Ett exempel på detta är just bipolär sjukdom och litium.

Trots omfattande studier är litiums verkningsmekanism dåligt känd. Det är ett läkemedel, vars framför allt förebyggande effekt på både mani och depression är väl belagd. Ökad kunskap om verkningsmekanismen skulle möjliggöra ökad förståelse av sjukdomen och möjligheter att förfinas behandlingen. Med hjälp av MRT har det i tvärsnittsstudier tidigare visats att patienter med depression jämfört med friska kontrol-

ler i genomsnitt har mindre storlek på bl a hippocampus, en del av den mediala temporalloben som associerats med bl a verbalt episodiskt minne och inlärning.

Det har även visats att människan hör till de djur som kan bilda nya nervceller i hippocampus även i vuxen ålder, och litium har visats stimulera neurogenes i djurmodeller. Allt detta är av intresse, eftersom patienter med depressiva episoder jämfört med friska kontroller har försämrat episodiskt minne och sämre förmåga till inlärning, och det har föreslagits att den mindre volymen och den negativa påverkan på episodiskt minne och inlärning hos dessa patienter skulle vara associerad med störd nervcellsnybildning i hippocampus.

Tvärsnittsstudier av hippocampusvolym hos patienter med bipolär sjukdom har inte lika tydligt visat en mindre volym. En av flera möjliga förklaringar är att patienterna till åtminstone en del varit behandlade med stämningsstabiliserande läkemedel, t ex litium, och att denna behandling genom att stimulera neurogenes skulle kunna inbegripa en normalisering av hippocampusvolymen.

Yucel och medarbetare rapporterar nu om en longitudinell studie där tolv pati-

»Detta är intressant, eftersom det tidigare har påvisats samband mellan hippocampusvolym och verbalt minne.»

enter med bipolär sjukdom undersöktes med MRT och neuropsykologisk testning före och efter 2–4 års litiumbehandling.

Vid fyraårsuppföljningen undersöktes bara åtta av individerna. Trots det lilla stickprovet noterades både en signifikant ökning av hippocampusvolymen (i genomsnitt 4–5 procent) och en liten men signifikant förbättring av episodiskt verbalt minne. Detta är intressant, eftersom det tidigare har påvisats samband mellan hippocampusvolym och verbalt minne.

Författarna reserverar sig för om volymökningen verkligen beror på ökning av mängden grå substans eller om den kan förklaras helt eller delvis av förändringar i vit substans eller likvor. En annan fråga är om denna effekt är unik för litium eller om andra stämningsstabiliserande läkemedel kan fungera på liknande sätt.

Resultaten behöver alltså nyanseras och bekräftas i andra studier men kan ändå bidra till vår kunskap om förändringar i hjärnan associerade med bipolär sjukdom och till förståelsen av litiums verkningsmekanism.

Johan Lundberg

leg läkare, Psykiatri Nordväst, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Yucel K, et al. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;195:357-67.

Lågt blodsocker riskfaktor för död

Diabetes och höga blodsockervärden är associerade med förhöjd mortalitet. Mindre är känt om lågt blodsocker; ofta förutsätts ett linjärt samband mellan fasteblodsocker och mortalitet.

I en översiktsartikel studerade vi detta samband. Sammanlagt fann vi fem artiklar, varav tre omfattade ett urval om 20 000–40 000 personer. Gränsen för lågt fasteplasmaglukos var satt till 3,3–4,7 mmol/l i de olika studierna, motsvarande 0,5–9 procent av urvalet, och överrisken varierade mellan 14 och 100 procent. Även andra studier analyserades, där tio artiklar hade uppgifter om samband mellan lågt fasteblodsocker och mortalitet, även om detta inte var närmare analyserat. Tre av dessa artiklar

hade senare följts upp med analyser av lågt blodsocker och mortalitet, dvs de tre största studierna i översikten. I andra artiklar valdes gränsen för lågt blodsocker oftast vid lägsta kvartilen eller kvintilen, vilket kan förklara bristen på samband.

Fem andra artiklar visade resultat mellan lågt blodsocker och hjärt-kärl-dödlighet, och sju ytterligare mellan lågt blodsocker och insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Ingen studie motsade sambandet mellan lågt fasteblodsocker och död; i flera studier kunde ett samband utläsas även om detta inte var närmare analyserat.

Lågt fasteblodsocker var kopplat till en mer hälsosam riskfaktorprofil, som lägre BMI, midjeomfång, blodtryck, ko-

lesterol och triglycerider och högre HDL-kolesterol. Inget samband mellan lågt fasteblodsocker och cancer fanns.

Vår hypotes är att lågt blodsocker är en markör för liten fettfri massa, med allmänt nedsatt motståndskraft. Det behövs dock fler studier gällande detta. Sammanfattningsvis är dock lågt fasteblodsocker en riskmarkör för sjuklighet och död och bör kliniskt leda till ytterligare undersökning.

Per Wändell

distriktsläkare, Centrum för allmänmedicin, Karolinska institutet, Huddinge

Wändell PE, et al. The association between low fasting blood glucose value and mortality. *Current Diabetes Rev*. 2007;3:274-9.