

Peptid påverkar stresstålighet

Neuropeptid Y (NPY) är den mest frekvent förekommande peptiden i hjärnan, där den fungerar som transmittorsubstans. Den är involverad i flera hjärnfunktioner, som dygnsrytm, sexuell drift, hunger, vikt, blodtrycksreglering och stress. Det sistnämnda omfattar att substansen utsöndras endogent vid kraftig stress, vilket visats leda till bl a blodtryckssänkning men också till ångestdämpning när utsöndringen sker i limbiska systemet.

Nu visar forskare från USA, Finland och Kina i en studie i *Nature* att genetiska skillnader i hur substansen uttrycks kan ha effekter på hur stresstålig en individ är. Författarna visar att genen för neuropeptid Y finns i ett antal olika varianter. Dessa resulterar i sin tur i olika nivåer av substansen i hjärnan och i plasma. Författarna har låtit ett antal individer se på bilder med hotfulla ansikten samtidigt som de genomgått funktionell MR-undersökning av hjärnan. Resultaten visade att individer med genetiska varianter av neuropeptid Y som resulterar i låga nivåer av substansen i plasma uppvisade ett kraftigare emotionellt svar på bilderna. Det senare definierat som metabol aktivitet i amygdala, ett område i hjärnan vilket, som bekant, är centralt för emotionell bearbetning.

I ett annat intressant experiment undersöktes neuropeptid Y och smärtrespons. Försökspersonerna utsattes för muskulär smärta samtidigt som de undersöktes med funktionell MR. Individer med låga nivåer av substansen var mindre toleranta för smärta och uppvisade kraftigare emotionell reaktion på smärta (mätt genom MR-undersökning). Effekten tros vara kopplad till opioidsystemet, då låga neuropeptid Y-nivåer var korrelerat med lägre »svar« från opioidsystemet på smärtstimulus.

Att det finns en hereditär komponent i en mängd stress-, ångest- och missbruksrelaterade sjukdomar är givetvis ingen nyhet. Neuropeptid Y kan vara en av de mekanismer genom vilka stresstålighet ärvs och en faktor som, på genetisk basis, förklarar varför olika individer är olika känsliga för stress.

Preliminära data har också presenterats av författarna om att genetiska varianter som leder till lägre halter av neuropeptid Y oftare förekommer hos individer med ångestsjukdomar. En särskilt intressant punktmutation har noterats, som tycks

Obstruktiv sömnapné vid stroke ökar risken för tidig död

Obstruktiv sömnapné utgör en risk för tidig död bland patienter som drabbats av stroke, konkluderar en grupp forskare från Umeå i en nyligen publicerad studie. I Sverige drabbas varje år 27 000 män och kvinnor av stroke. Behandlingen syftar till bättre livskvalitet och ökad överlevnad. Sömnapné med upprepad andningsuppehåll under sömn är mycket vanligt bland patienter som insjuknat i stroke [J Am Geriatr Soc. 2001;49:391-7; Stroke. 2006;37:967-72]. Både obstruktiv sömnapné, där tungan obstruerar övre luftvägen, och central sömnapné, som vid Cheyne-Stokes' andning, förekommer efter stroke. Det har dock varit okänt om sömnapné utgör en risk för tidig död bland patienter som insjuknat i stroke.

Samtliga 151 patienter som remitterats för inläggande strokerehabilitering på Norrlands universitetssjukhus i Umeå från april 1995 till maj 1997 erbjöds att delta i studien. Av dessa genomförde 132 en sömnapnéutredning i snitt 23 ± 8 dagar efter insjuknandet i stroke. 17 procent av dessa hade obstruktiv sömnapné med fler än 15 obstruktiva apnéer och hypopnéer per timme sömn, 21 procent hade central sömnapné med fler än 15 centrala apnéer och hypopnéer per timme sömn och 1,5 procent hade både obstruktiv och central sömnapné. Resterade 60 procent ingick i kontrollgruppen, då de varken hade central eller obstruktiv sömnapné.

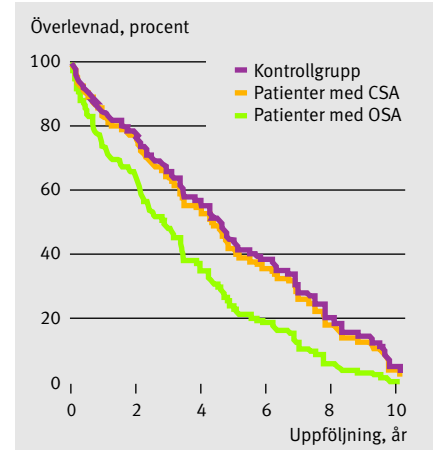
Samtliga 132 patienter följdes upp den 1 augusti 2006 i Socialstyrelsens dödsorsaksregister, efter i snitt $10,0 \pm 0,6$ år efter sömnapnéutredningarna. Patienter

spela en stor roll. Den är lokaliserad i promotorregionen av genen och tycks kunna förklara i storleksordningen hälften av skillnaderna i plasmanivåerna av neuropeptid Y, tror författarna.

Emotionellt svar på stress är givetvis en komplex funktion som involverar en mängd faktorer, både arv och miljö. Men det är onekligen en fascinerande tanke att en enda punktmutation skulle kunna spela en helt avgörande roll i detta, för individens personlighet, så avgörande sammanhang.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Nature. 2008. doi:10.1038/nature06858



Patienter med obstruktiv sömnapné (OSA) hade signifikant oberoende kortare överlevnad än kontrollpatienterna, $P < 0,03$. Patienter med central sömnapné (CSA) hade däremot ingen ökad dödlighet. (Efter Arch Intern Med. 2008;168(3):297-301, med tillstånd av American Medical Association.)

med obstruktiv sömnapné hade signifikant ökad risk för död jämfört med kontrollpatienterna (justerad hazard-kvot 1,76, $P < 0,03$) oberoende av ålder, kön, övervikt, rökning, hypertoni, diabetes mellitus, förmaksflimmer, värden på kognitivt test (MMSE) och Barthels ADL-index (se figuren). Ökad dödlighet sågs även vid mer än tio obstruktiva apnéer och hypopnéer per timme sömn. Patienter med central sömnapné hade ingen ökad dödlighet.

Författarna spekulerar över om låg syresättning och nedsatt cerebral cirkulation efter obstruktiva apnéer kan vara möjliga faktorer bakom den ökade dödligheten. Studien är intressant, då obstruktiv sömnapné är enkel att utreda och det finns effektiv behandling i form av såväl CPAP-behandling, där patienten andas mot ett luftflöde, som individuellt utformad sömntandställning [SBU 2007; Läkartidningen. 2007;104:2878-81]. Många patienter med stroke har emellertid svårigheter att tolerera CPAP, varför sömntandställning och undvikande av rygggläge kan vara behandlingsalternativ.

Karl A Franklin

docent, överläkare, lung- och allergikliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Sahlin C, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. Arch Intern Med. 2008;168:297-301.

Transplantation av ansikten – inte bara vid fysiskt handikapp

I en aktuell artikel tar författaren upp frågan kring allotransplantation av ansikten och vilka indikationer som bör gälla för denna typ av operation. Utgångspunkten är utseendets betydelse för livskvaliteten och att, enligt författaren, denna typ av kirurgi kan rättfärdigas inte bara i fall där ett rent fysiskt handikapp kan åtgärdas utan också i syfte att enbart förbättra utseendet.

På grund av det psykologiska lidande som ett genom trauma förändrat utseende kan medföra likställer författaren ansiktstransplantation, för att förbättra utseendet, med hjärt- eller njurtransplantation beträffande positiv effekt på livskvaliteten. Han vidgar även perspektivet till att använda samma resonemang kring estetisk plastikkirurgi och framhåller att utseendet har en viktig roll för livskvaliteten. Avslutningsvis menar han att han inte kan se några hinder för att utföra transplantation av icke-patientegna ansikten den dag då »alla medicinska problem är lösta«.

Även om resonemanget är intressant och författaren onekligen har rätt i att ett förändrat utseende kan ha starkt negativ inverkan på en persons psykiska livskvalitet blir resonemanget väldigt hypotetiskt i och med att han utgår från att »alla medicinska problem är lösta«.

I dag, och med all sannolikhet under lång tid framöver, finns ett antal risker och ett potentiellt lidande för patienten att väga in i varje beslut kring denna typ av kirurgi. Man kan inte argumentera emot författarens påstående att utseendet har stor betydelse i dagens samhälle, men när ett återställande av ett förändrat utseende är förknippat med kraftig immunosuppression, med därtill kända problem och risk för avstötning, vilket sätter patienten i ett betydligt sämre läge än före operationen, blir ekvationen inte lika enkel.

Författaren understryker utseendets betydelse och därmed traumat av ett förändrat utseende men undviker att diskutera vad detta innebär för patienten efter en ansiktstransplantation. På samma sätt som ett förändrat utseende på grund av trauma kan innebära kraftig psykisk belastning kan givetvis ett totalt förändrat utseende, åstadkommet med ansiktstransplantation, även om det nya utseendet kan betraktas som »förbätt-



Utseendet har stor betydelse i dagens samhälle, men frågan är om det rättfärdigar transplantation av ett icke-egat ansikte.

Foto: Keystone/IBL

rat«, vara en stor psykisk börda för patienten, med försämrad livskvalitet som följd.

Sammanfattningsvis för författaren en intressant diskussion, och jag är benägen att hålla med honom om att den estetiska indikationen för en ansiktstransplantation ska finnas med i diskussionen. Men genom det sätt han förenklar situationen är det svårt att i dagsläget betrakta inlägget som mer än en förberedande diskussion inför den dag då man har löst alla de eller de flesta av de medicinska problem som i dag är förknippade med denna typ av kirurgi. Till dess kommer nog de tillstånd där en ansiktstransplantation kan lösa allvarliga fysiska handikapp vara de som blir aktuella.

Gunnar Kratz

professor, plastikkirurgiska kliniken,
Universitetssjukhuset i Linköping

Grayling AC. Face transplantation and living a flourishing life. *Lancet*. 2008;371(9614):707-8.

Fetma kopplad till längre vårdtid vid graviditet

Kvinnor som är kraftigt överviktiga inför eller i tidiga stadier av sin graviditet konsumerar mer vård än normalviktiga. Det visar en amerikansk studie som presenteras i tidskriften *New England Journal of Medicine*.

Författarna har tittat på drygt 13 000 graviditeter hos kvinnor från 18 år och uppåt under perioden 2000–2004. Data har inhämtats från sjukvårdsorganisationen Kaiser Permanente. Kvinnornas BMI har noterats strax före graviditeten eller i graviditetens tidiga stadier. De har klassats i följande grupper: underviktiga (BMI under 18,5), normalviktiga (BMI 18,5–24,9), överviktiga (BMI 25–29,9) och feta (BMI 30–34,9). Kraftig fetma har definierats som BMI 35–39,9, medan BMI ≥40 kallats för extrem fetma.

Det visade sig att överviktiga kvinnor stannade längre på sjukhuset än normalviktiga. Normalviktiga stannade i genomsnitt 3,6 dagar på sjukhus i samband med graviditeten. För överviktiga var siffran 3,7 dagar. Kvinnor med fetma stannade 4,0 dagar, medan föderskor med kraftig respektive extrem fetma stannade 4,1 respektive 4,4 dagar.

Resultaten står sig efter att forskarna justerat för faktorer som ålder och etnisk tillhörighet. Siffrorna ser kanske inte så dramatiska ut vid en första anblick, men man bör betänka att i USA har omkring var femte kvinna som föder barn ett BMI över 30. Givet att det föds någonstans kring fyra miljoner barn i USA per år leder det till att en miljon kvinnor med fetma årligen föder barn, något som sammantaget givetvis innebär ett stort antal extra vård dagar och stora kostnader förknippade med detta.

Värt att notera i övrigt är att kejsarsnitt utfördes hos 21 procent av de normalviktiga. För kvinnor med extrem fetma var andelen 45 procent. Just det faktum att överviktiga kvinnor oftare föder med kejsarsnitt tros vara en av faktorerna bakom att kvinnorna stannar längre på sjukhuset. Vid sidan av den längre vårdtiden noterade forskarna att fler prenatala test gjordes på överviktiga kvinnor, som oftare besökte läkare före förlossningen än normalviktiga.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

N Engl J Med. 2008;358:1444-53.

Läkemedel mot strålsador på väg

Amerikanska forskare har utvecklat ett preparat som skyddar mot strålinducerade skador. Studien, som gjorts på djur, presenteras i Science, och förhoppningen är att substansen kan användas av t ex personal på röntgenavdelningar och anställda vid kärnkraftverk.

Joniserade strålning kan inducera apoptos (programmerad celledöd) hos friska celler, och det är denna effekt som forskarna har försökt förhindra. Substansen, kallad CBLB502, är en polypeptid som utvunnits ur salmonellabakterien. Den binder till TLR5-receptorn (Toll-liknande receptor 5) på cellytan, vilket lite förenklat resulterar i att apoptos förhindras, något som i förlängningen skulle kunna leda till att strålinducerad skada på friska celler förhindras. Värt att notera är för övrigt att vissa cancerformer tros använda sig av denna mekanism för att undvika att tumörcellen ska gå i apoptos.

Författarna har injicerat CBLB502 på rhesusapor, vilka därefter givits en letal stråldos. 90 procent av aporna som fått substansen levde sedan tre veckor, vilket ska jämföras med 20 procent överlevnad bland djur som strålats utan att ha fått CBLB502.

Försök har också gjorts på möss med liknande resultat: Djur som fått preparatet visade förbättrad överlevnad och drabbades mindre av strålsador, bl a gastrointestinalt, än kontroller som inte fått substansen.

Ett uppenbart användningsområde för ett preparat som CBLB502 är, som nämnts, strålskydd för personal på röntgenavdelningar. Innan preparatet kan komma att användas kliniskt lär det dock ta tid, försök på människor har ännu inte påbörjats.

I dagsläget är det emellertid inte användning inom sjukvården som står i fokus. Amerikanska försvarsdepartementet meddelade i början av april att man skjutit till drygt 50 miljoner kronor för utveckling av preparatet för användning mot strålsador från kärnvapen och vid kärnkraftskatastrofer.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Science. 2008;320:226-30.

Ökad risk hos kvinnor att utveckla kronisk andningssvikt

Kronisk andningssvikt är en allvarlig komplikation till flera sjukdomar, varav kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är den vanligaste. Långtidsbehandling med oxygen (LTOT) kan då förlänga överlevnadstiden. Exponeringar i yrkesmiljöer kan öka risk för idiopatisk lungfibros. Vid andningssvikt på grund av kyfoskolios behövs respirator i hemmet, vilket dock hittills har varit underkänt. Det är känt att det är svårt att få genomslag för riktlinjer för LTOT.

Med data från åren 1987–2005 från oxygen- och hemrespiratorregistren, numera Swedevox, studerade vi riskfaktorer för utveckling av kronisk andningssvikt. Finns det en könsskillnad för risken att utveckla KOL med andningssvikt? Vilka yrkesexponeringar kan öka risken för svår lungfibros? Vi studerade även förhållanden som kan leda till förbättring av behandlingen, som värdet av hemrespirator för överlevnad vid kyfoskolios med andningssvikt och utvärdering av kvalitetsindikatorer vid LTOT, vilka valdes ut efter deras betydelse för behandlingen.

Materialet i oxygenregistret bestod av 12 187 patienter, varav 8 446 med KOL, 1 431 med lungfibros, 605 med toraxdeformitet, 461 med pulmonell kärlsjukdom, 262 med resttillstånd efter tuber-

kulos och 982 med annan orsak. Resultaten visar att vid KOL löper kvinnor nästan dubbelt så hög risk som män att utveckla så svår kronisk hypoxemi att LTOT är indicerad.

Övervikten av kvinnor i patientpopulationen med LTOT för KOL kommer att öka de närmaste åren på grund av denna ökade risk och den ökade rökningen bland kvinnor under senare hälften av 1900-talet.

En enkät om exponeringar i yrkesmiljö visar att det finns ökad risk för idiopatisk lungfibros hos män som exponerats för damm av björk och ädelträ. Om kronisk andningssvikt orsakas av kyfoskolios är hemrespiratorbehandling förstahandsvalet; överlevnadstiden är tre gånger längre med hemrespirator än med enbart LTOT. Under observationstiden skedde det förbättring i Sverige i åtta av tio kvalitetsindikatorer för LTOT. Vi föreslår nivåer för utmärkt kvalitet att använda vid fortsatt förbättringsarbete av LTOT.

Torbjörn Gustafson
överläkare, Lungmedicin, medicin-
geriatrikliniken, Skellefteå lasarett

Avhandling: Gustafson T. Causes and treatment of chronic respiratory failure - experience of a national register. Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Lungmedicin, Umeå universitet; 2008. Umeå University Medical Dissertations. New series 1142.

Diabetes ökar risken för alzheimer

Män som drabbas av diabetes i medelåldern löper ökad risk att drabbas av alzheimer. Det visar en studie gjord vid Uppsala universitet som presenteras i Neurology. Studien omfattar 2 300 svenska män som i 50-årsåldern genomgick hälsoundersökning där bl a insulin-nivåer och glukostolerans mättes (genom IV glucose tolerance test och Homeostasis model assessment insulin resistance index). Männan följdes sedan under drygt 30 år. Under perioden drabbades 102 av alzheimer. Vaskulär demens drabbade 57 av studiedeltagarna, medan 394 diagnostiserades med någon annan demensform.

Lågt insulinvar i 50-årsåldern var korrelerat med ökad risk för alzheimer även efter att forskarna justerat för faktorer som blodtryck, BMI, blodfetter, rökning och insulinresistens. Särskilt tydlig var riskökningen för individer som inte bar på den s k APOE4-allegen i

sin arvs massa. Genen har sedan tidigare visat sig vara kopplat till ökad risk för alzheimer. Forskarna fann även att nedsatt glukostolerans ökade risken för vaskulär demens men inte risken för alzheimer. Genom vilken mekanism insulin-nivåer kopplas till risk för alzheimer är inte känt. Författarna spekulerar över om kopplingen går via vaskulär påverkan och att insulin eventuellt kan påverka blodkärlen i hjärnan och på så sätt öka risken för såväl alzheimer som annan kognitiv nedsättning. Givet den kraftiga ökning i antalet fall av diabetes som skett över hela västvärlden under senare år är det viktigt att sambandet klargörs, konstaterar författarna.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Neurology 2008.
doi: 10.1212/01wnl.0000310646.32212.3a