

Nitrit viktig för blodflöde och immunförsvar

Nitrit och nitrat finns överallt i kroppens vävnader, och halterna är särskilt höga i saliv. Fram till nyligen har man sett på dessa joner som stabila nedbrytningsprodukter från oxiderad kroppsegen kväveoxid (NO). Den här refererade avhandlingen är en del av ett snabbt växande forskningsfält som visar att nitritjonen i själva verket kan reduceras tillbaka till NO på kemisk väg i både vävnader och blod. NO bildat på detta vis kan spela en viktig roll i t ex blodflödesregleringen och immunförsvaret, liknande de effekter som NO bildat från L-arginin av NOSyntaser har.

Det främsta målet har varit att karakterisera reduktionen av nitrit till NO och andra kväveoxider i magsäcken, där halten av nitrit är exceptionellt hög till följd av den normala, nitratreducerande bakteriefloran i munhålan, samt att studera effekterna av denna nitrit.

Först undersökte vi dock möjligheten att låga halter av nitrit, motsvarande de i blod och vävnader, skulle kunna omvandlas till blodkärlsvidgande nivåer av NO. I experiment med kärlringar från råttaorta visade vi att när buffertlösningens pH sänks från 7,4 till 6,7, för att efterlikna förhållandena vid metabol acidosis

»Vi tror att ett kontinuerligt intag av nitratrik föda, t ex grönsaker, kan bidra till att bibehålla adekvata vävnadsnivåer av nitrit och NO, även om den endogena enzymatiska produktionen är störd.«

eller ischemi, reduceras nitrit till NO under samtidig kärlvidgning. I in vivo-experiment gav vi sedan nitritrik saliv från människa ner i magsäcken på råttor och fann att saliven ökar blodflödet i magslemhinnan med 25 procent och även tjockleken på slemlagret. Dessa effekter är beroende av cGMP och troligen NO-medierade. Vi kunde också visa att de höga nivåer av NO och andra kväveoxider som bildades genom att blanda saliv och magsaft från människa är bakteriedödande gentemot en referensstam av Escherichia coli. Vi fick liknande resultat när NO gavs via diffusion genom en silikonkuff fastsatt på en ventrikelsond.

I den avslutande studien på människa visade vi att det krävs kontinuerlig tillförsel av nitritinnehållande saliv för att upprätthålla höga NO-nivåer i magsäcken, och att intuberade intensivvårdspatienter i praktiken saknar NO i magsäcken på grund av att de inte sväljer sin saliv. Om vi däremot tillför nitrit till magsäcken på dessa patienter normaliseras NO-nivåerna.

Sammantaget visar dessa fynd tydligt på den fysiologiska betydelsen av den nyligen upptäckta kemiska syntesvägen för NO från nitrit. NO kan ha viktiga skyddande effekter i magsäcken genom att stimulera blodflödet i slemhinnan, öka slemproduktionen och döda nedsvälta bakterier. Svårt sjuka patienter har extremt låga NO-halter i magsäcken, därför att de inte kan svälja sin saliv. Dessa patienter har hög risk för stressutlösta magsår, och deras magsäckar koloniserar snabbt av bakterier, som kan leda till allvarliga infektioner inklusive lungin-



Illustration: Helena Lundberg

Svårt sjuka patienter kan inte svälja saliv och har därför extremt låga halter av NO i magsäcken. Detta kan leda till allvarliga infektioner.

flammation. Kommande studier får utvisa om normaliserade NO-nivåer, genom den enkla metod som beskrivits här, kommer att kunna minska dessa komplikationer. Vid ischemi och metabols stress kan nitrit i vävnaderna reduceras till NO i kärlvidgande koncentrationer. Vi tror att ett kontinuerligt intag av nitratrik föda, t ex grönsaker, kan bidra till att bibehålla adekvata vävnadsnivåer av nitrit och NO, även om den endogena enzymatiska produktionen är störd. Om detta är sant skulle det påverka vår syn på samspillet mellan födan och vår normala bakterieflora för regleringen av normala fysiologiska processer och förebyggande av hjärt-kärlsjukdom.

Håkan Björne

leg läkare, anestesi och intensivvårdskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Avhandling. Björne H. The nitrite ion: its role in vasoregulation and host defenses. Stockholm: Karolinska institutet; 2005.

Icke-invasiv ventilation bra vid kardiovaskulärt lungödem

I en metaanalys publicerad i JAMA har icke-invasiv ventilation vid kardiogent lungödem utvärderats. 15 randomiserade studier ingick i analysen, och man jämförde såväl CPAP (continuous positive airway pressure som NIPSV (noninvasive pressure support ventilation) med syrgasbehandling. Separat analyserades även de sex studier där man jämfört CPAP med NIPSV.

Även om en rad invändningar finns mot metaanalysen är budskapet klart: Icke-invasiv ventilation minskar mortaliteten med ca 45 procent (signifikans enbart för CPAP) och minskar signifi-

kant behovet av intubation med drygt 55 procent. Det bör betonas att de två metoderna inte är likvärdiga. CPAP är indicerad vid främst hypoxi utan större förväntad effekt på koldioxidutvädringen, medan NIPSV även har aktiv inandningshjälp förutom positivt slutexpiratoriskt tryck, som vid CPAP. Med NIPSV kan man då även förvänta sig en minskning av koldioxidhalten i blodet.

I jämförelsen mellan CPAP och NIPSV sågs dock inga signifikanta skillnader avseende mortalitet eller intubationsbehov, om än en tendens som talade för NIPSV avseende intubationsbehov. I

Sverige används CPAP på många hjärt- och medicinska intagningsavdelningar, medan NIPSV kräver en ventilator, vilket i praktiken begränsar metoden till intensivvårdsavdelningar. Sammanfattningsvis konkluderar författarna att icke-invasiv ventilation bör användas rutinmässigt vid kardiogent lungödem.

Hans Blomqvist

docent, anestesi och intensivvård, S:t Görans sjukhus, Stockholm

Masip J, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. JAMA. 2005;294:3124-30.

Missbruk och beroende bland läkare – finns det?

Visst finns det, missbruk och beroende bland läkare, precis som det finns hos jurister, präster, journalister, skådespelare, kvinnor och män, vad vet jag. Men är det särskilt vanligt, hur visar det sig och vilka konsekvenser kan det få? Temat har nyligen berörts i en artikel från Seattle i JAMA av Domino och medarbetare. Studien grundar sig på 292 personer med beroendeproblem, verksamma inom hälso- och sjukvård, varav 239 var läkare. De deltog i »Washington Physicians Health Program« under en ettårsperiod. Uppföljningsperioden var två år. Materialet är omsorgsfullt statistiskt bearbetat.

Många specialiteter var representerade bland läkarpatienterna – anesthesiologi, akutmedicin, allmänmedicin, internmedicin, kirurgi, obstetrik/gynekologi, pediatrik, psykiatri, radiologi m fl. Allmänmedicin och internmedicin hade i detta material överrepresentation – men det säger föga, om man inte vet deras andel i hela gruppen. De missbruksmedel som förekom var främst alkohol, opioider, fentanyl, bensodiazepiner och kokain.

Eftersom missbruk och beroende hänger samman med såväl människan, medlet som miljön gjorde man en seriös psykiatrisk undersökning med användande av DSM-IV-kategorier. Komorbiditet undersöktes, så att förutom beroendediagnos påvisades annan störning i 37 procent, varav axel I-störningar i 100 fall, axel II i fem fall och båda i två fall.

25 procent hade minst ett återfall. Man anser att prognosen är dålig om ett enda återfall förekommit. 61 procent återvände dock med framgång till att praktisera i sitt yrke. Man betonade särskilt den allvarliga situationen hos anesthesiologer med deras tillgång till potentia beroendeframkallande medel, där endast fem av 22 som missbrukat fentanyl (Leptanal) kunde återvända utan återfall!

Som bakgrundsdata nämns att prevalensen av beroende i DSMs mening hos läkare i olika material har uppskattats till 10–15 procent, ungefär som i normalbefolkningen. När man studerar detta kunskapsområde slås man av hur litet vi egentligen vet i olika länder och hur mycket man mörkar – men utveckling sker. När jag (UR) 1996 fick föreläsa om temat vid Semmelweis-universitetet i Budapest påpekade vårdprofessorn att hon »inte trodde att någon förut samlat hade vågat ta upp ämnet i Ungern«, och vid ett möte med World Medical Associa-

tion i Hamburg 1997 startades givande kontakter inom ämnet med Royal College of Physicians. I Barcelona, liksom i flera stater i USA, har man initierat ett ambitiöst särskilt behandlingsprogram.

Eftersom man vet att uttalat drickande eller annat drogmissbruk ofta börjar tidigt har en studie av Karolinska institutets medicinstudenter utförts [Borschos B, et al. Läkartidningen. 1999;96:3253-8]. 12 procent av männen ansågs vara i riskzonen. Fem artiklar i Läkartidningen 1995 har belyst vanor hos färdiga läkare, kamraters och fackets inverkan, behandlingsmöjligheter, arbetsgivarens ansvar respektive lagstiftning och aktuella författningar. Ingen har visat att alkohol är »nyttigt« för någon under 40 års ålder [Svenska Läkaresällskapet, et al. Alkohol och hälsa 2005]. Vi som varit kliniskt verksamma har erfarit att det som börjat med »vinprovning« ibland kan få ödesdigra konsekvenser. Zaitzewsky [Accent. 2002;10:5-13] har initierat sammanfattat den svenska situationen.

De ca 40 läkare med missbruk eller beroende som jag haft kontakt med har haft vitt skiftande bilder, alltifrån behov av enkel rådgivning till fleråriga behandlingskontakter och fara för legitimationen. Det är en stor glädje för båda parter när en läkare som delegitimerats efter minst tre års intensiv övervakning med samtal, kontroll av frihet från alkohol och andra droger och med kontroll av kemiska markörer kunnat få tillbaka sin legitimation. Inom Sveriges läkarförbund har man numera tagit problemen på allvar. Särskilt Inger Löfvander arbetar där med frågorna, också inom ramen för kollegialt nätverk. Socialstyrelsens tillsynsenheter tar upp frågor då patienters hälsa och säkerhet kan vara i fara [Forsberg B, et al. Socialstyrelsen. 2004-107-15].

Sammantaget stämmer resultaten från Seattle mycket väl med de svenska, men eftersom materialen i alla internationella studier på området är rätt små och man svårigen kan utföra kontrollerade behandlingsstudier kvarstår många frågetecken om vad som är evidensbaserat i fråga om såväl kartläggning som behandlingsresultat.

Ulf Rydberg

professor, sektionen för psykiatri, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Domino KB, et al. Risk factors for relapse in health care professionals with substance use disorders. JAMA. 2005;293:1453-60; 1513-5.

P11 intressant länk mellan serotonin och depression

Depressiva tillstånd behandlas ofta med läkemedel som höjer nivåerna av serotonin. Det är dock fortfarande oklart vilka av de 15 serotoninreceptorerna som förmedlar de terapeutiska effekterna av antidepressiva läkemedel och vilka som orsakar biverkningar.

Det finns evidens för att 5-HT_{1A}- och 5-HT_{1B}-receptorer medierar vissa terapeutiska effekter. I en förutsättningslös, jästbaserad screen fann jag att en intracellulär domän av 5-HT_{1B}-receptorn interagerar med det relativt okarakteriserade proteinet p11. p11 visade sig öka antalet 5-HT_{1B}-receptorer i cellmembranet. I hjärnvävnad från en djurmodell av depression och i post mortem-hjärnvävnad från unipolärt deprimerade patienter var nivåerna av p11 sänkta. Omvänt var nivåerna av p11 uppreglerade i gnagare som fått antidepressiv behandling. Möss vars p11-gen är utslagen svarade sämre på stimulering av 5-HT_{1B}-receptorer och antidepressiv behandling.

Sammantaget visar dessa resultat att nivåerna av p11 reglerar vissa funktioner av serotoninssystemet och att p11 kan vara involverat i patofysiologin till underliggande depressiva tillstånd. Eftersom läkemedel som höjer nivåerna av serotonin används vid flera sjukdomstillstånd utöver depression, såsom ångest och tvångssyndrom, så bör rollen för p11 undersökas även vid dessa tillstånd.

Framtida studier kommer också att klarlägga om det finns detekterbara nivåer av p11 i likvor eller polymorfismer i p11-genen som korrelerar med neuropsykiatriska sjukdomar. Dessa studier kommer att ytterligare belysa huruvida förändringar i p11 kan påverka vår benägenhet att utveckla neuropsykiatriska sjukdomar.

Per Svenningsson

med dr, institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, Solna

Svenningsson P, et al. Alterations in 5-HT_{1B} receptor function by p11 in depression-like states. Science. 2006;311:77-80.

»... att nivåerna av p11 reglerar vissa funktioner av serotonin-systemet och att p11 kan vara involverat i patofysiologin till underliggande depressiva tillstånd.«

PUVA-behandling av mycosis fungoides i tidigt stadium ger komplett remission

Mycosis fungoides är ett T-cellslymfom med debutsymtom i huden. Neoplastiska lymfocyter söker sig i grupper till epidermis (epidermotropism) och bildar där mikroabscesser. I tidiga stadier yttrar sig sjukdomen som eksematösa plack på nedre delen av buken och glutealt. Sjukdomen progredierar under många år och sprider sig till andra delar av huden.

Infiltrat och tumörer uppkommer. Så småningom förstoras lymfkörtlarna. Även lever, lungor och mjälte infiltreras av atypiska lymfocyter. Diagnosen ställs genom klinik, histologi, immunhistokemi och undersökning av monoklonalitet i lymfocytbeståndet (T-cellsreceptorrearrangemang, PCR). I slutet av livet genomgår sjukdomen en förändring. Cirkulerande lymfocyter söker sig i allt mindre grad till epidermis och återfinns i stället i dermis och i cirkulationen. Cellerna varierar i storlek och form (anaplastiskt lymfom) och T-cellsmarkörerna försvinner. Sjukdomen blir allt svårare att behandla med dermatologiska metoder. Effektiva cytostatika finns inte. Patienten dör inom ett par månader.

En nyligen publicerad långtidsuppföljning från Northwestern University i Chicago visar att PUVA-behandling (psoralen plus UVA) vid tidig mycosis fungoides ger mångåriga sjukdomsfria intervall.

PUVA-behandling av patienter med mycosis fungoides startades 1977 vid hudklinik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Jag har följt dessa pati-



Tidigt eksematöst stadium.



Infiltrat.



Infiltrat och tumör. Skuldra.

enter sedan starten och kan bekräfta att PUVA-behandling i tidigt stadium leder till komplett remission under många år. Behandling utförs två gånger per vecka under fyra månader. Kortare behandlingstider resulterar i recidiv. Hela kroppen ljusbehandlas, då neoplastiska lymfocyter finns även i symtomfri hud. Sjukdomsbilden har helt förändrats sedan denna terapi infördes. Sena lymfomstadier är idag en raritet hos oss.

En av mina patienter med mycosis fungoides PUVA-behandlades framgångsrikt, men efter 13 år uppkom ett recidiv i form av en eksematös fläck på ena underbenet. Behandlingen upprepades, med komplett remission som följd. Sju år efter denna sista behandling försämrades patienten hastigt – med infiltrat och tumörer i hud och lymfkörtelförstoring. Han avled tre månader senare 87 år gammal.

Jag kan teoretiskt tänka mig att en liten, terapistresistent lymfocytklon kan ligga vilande under många år för att i hög ålder och med försämrat immunläge åter kraftfullt expandera. En remissionsperiod på över tio år behöver således inte innebära läkning.

Gösta Roupe

professor, hudklinik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Querfeld C, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. Arch Dermatol. 2005;141:305-11.

Mäns typ 2-diabetes bättre kontrollerad än kvinnors

I en studie som publicerats i Scandinavian Journal of Primary Health Care undersöktes om det finns könsskillnader vid behandlingen av typ 2-diabetes i svensk primärvård. Därvid registrerades bl a HbA_{1c}, blodtryck, lipidvärden, kardiovaskulära riskfaktorer samt behandling för 5 082 män och 4 293 kvinnor med typ 2-diabetes vid de 229 vårdcentraler som deltog i studien under 1998–2001. Varje distriktsläkare ombads att inhämta denna information för 20–30 konsekutiva patienter.

Inga skillnader i behandlingen med perorala antidiabetika, insulin eller lipidsänkare kunde påvisas mellan könen, men vissa skillnader noterades för upp-

nådda behandlingsmål. Kvinnor i allmänhet hade högre total- och HDL-kolesterol, varav kvinnor i åldern 60–75 år även hade högre LDL-kolesterol än män. Män hade oftare anamnes på ischemisk hjärtsjukdom och mikroalbuminuri och behandlades oftare med ACE-hämmare.

Män över 60 år uppnådde oftare behandlingsmålen för HbA_{1c} och blodtryck än jämnåriga kvinnor. Sammanlagt 44 respektive 40 procent av män och kvinnor i åldern 60–75 år uppnådde blodtryck <140/85 mm Hg, och 59 procent av männen och 54 procent av kvinnorna nådde HbA_{1c} <6,5 procent (P<0,01).

En av studiens svagheter kan vara att urvalet av deltagande läkare och patien-

ter inte varit slumpmässigt och att uppgift om rökvanor saknas. Datainsamlingen har skett i efterhand, varför vissa uppgifter saknas för flera patienter.

Sammanfattat visar studien att äldre män med diabetes har en mer fördelaktig riskfaktorkontroll än motsvarande kvinnor. Bättre kliniska metoder behövs för att förbättra riskfaktorkontrollen, särskilt för vissa kvinnor med diabetes.

Holger Theobald

distriktsläkare, Centrum för allmänmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Nilsson PM, et al. Gender differences in risk factor control and treatment profile in diabetes. Scand J Prim Health Care. 2004;22:27-31.