

Svensk frontlinjeforskning

Latent Borrelia-infektion hos fåglar kan reaktiveras av flyttstress

Åsa Gylfe, Sven Bergström Jan Lundström and Björn Olsen. Reactivation of Borrelia infection in birds. Nature 2000; 403: 724-5.

En av de stora frågorna inom Borrelia-forskningen är hur Borrelia sprids över stora geografiska områden? Den huvudsakliga mekanismen har ansetts vara att spiroketer sprids passivt via infekterade fästingar som åker snål-skjuts på flyttande fåglar. När fästingarna släpper på olika platser längs fågelns flyttväg kan de skapa nya Borrelia-fokus. Ett alternativt sätt att sprida en vektorburen mikroorganism är en direkt spridning via reservoaren, ett däggdjur eller en fågel.

En viktig frågeställning är därför om fåglar kan vara infekterade med Borrelia-spiroketer och på så sätt sprida sjukdomen. Detta har länge varit kontroversiellt eftersom Borrelia-spiroketer är svåra att odla i blod från fåglar och den period man kan isolera spiroketer från blodet är oftast kortvarig. Att fåglar kan vara Borrelia-infekterade är klart, vi har tidigare visat att fåglar efter infektion med Borrelia får en snabbt övergående spiroketemi.

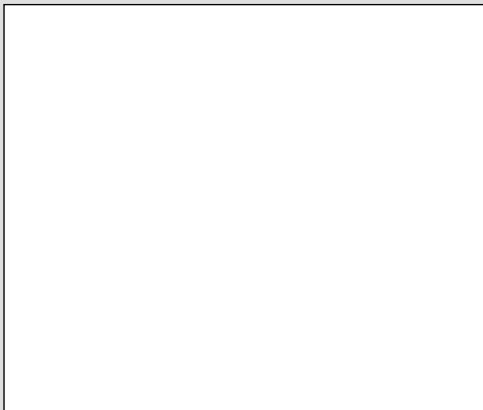
I vårt arbete kunde vi visa att flytt-

stress hos fåglar kan reaktivera en subklinisk Borrelia-infektion. I studien infekterades fjorton juvenila rödvingetrastar (*Turdus iliacus*) med Borrelia garinii. Fem fåglar användes som oinfekterade kontroller. Under försökets gång undersöktes förekomst av spiroketer i blod med odling och PCR.

Hos tio fåglar i ett rum, åtta infekterade och två kontroller, inducerades flyttstress genom successiv sänkning av ljusperioden, medan de återstående nio fåglarna, sex infekterade och tre kontroller, som var placerade i ett annat rum med konstanta ljus-mörker-förhållanden, inte »flyttade». Efter 50 dagar noterades en kraftig ökning av nattaktiviteten hos de fåglar som upplevde kortare dagar.

Från fem av åtta infekterade och »flyttande» fåglarna kunde B garinii isoleras under flyttperioden. Detta tyder på att fåglar under flyttning kan reaktivera en subklinisk Borrelia-infektion och infektera blodsökande fästingar. Våra resultat kan förklara varför

FOTO: HANNU HAUTALAGREAT SHOTS



Rödvingetrastar användes i Borrelia-studien.

det är så svårt att odla spiroketer från fåglar – de har endast kortvariga uttryck av spiroketer i blod under stressperioder. Vidare kan det förklara varför man kan hitta identiska Borrelia-stammar i områden separerade av olika geografiska barriärer – utbytet sker via en luftbro.

Björn Olsen

Bjornol@ltkalmars.se

Viagras effekt på blodtrycket förstärks av nitrater – samtidigt bruk kontraindicerat

Efter lanseringen har impotensmedlet Viagra (sildenafil) fått mycket uppmärksamhet, försäljningsframgången har inte uteblivit. Även det vetenskapliga intresset fortsätter att vara stort. Preparatet är redan etablerat i behandlingsarsenalen, men det rapporteras också biverkningar och sidoeffekter. Tidigt konstaterades ett samband mellan användning av Viagra och plötslig hjärtdöd hos män med känd (ischemisk) hjärtsjukdom. Ett flertal av dessa män (i USA hittills minst 130 fall) medicinerade med nitrater, som verkar genom att bilda kväveoxid (NO) lokalt i kärlväggen och ge vasodilatation. Sildenafil leder genom hämning av enzymet fosfodiesteras 5 också till glattmuskelrelaxation, och kombinationen är kontraindicerad.

I en experimentell studie [1] visas nu en direkt kardiell effekt av sildenafil

som kan bidra till att förklara fall av plötslig hjärtdöd. I hög koncentration blockerar sildenafil en kaliumkanal i hjärtat, vilket leder till förlängd aktionspotential motsvarande effekten av ett klass III-antiarytmikum. Kliniskt kan ett sk långt QT-syndrom uppträda, vilket medför risk för allvarlig hjärtrytmrubbning. Författarna påpekar att resultaten inte visats för sildenafil i terapeutiska doser, men att situationen kan uppkomma vid t ex nedsatt lever- eller njurfunktion, eller vid interaktion med andra läkemedel såsom statiner och kalciumflödeshämmare, också de vanliga läkemedel i den aktuella patientgruppen.

I Philadelphia studerades [2] hemodynamiska effekter av Viagra givet till män med verifierad kranskärslsjukdom i samband med PTCA. Tack vare hjärkatetrering kunde en rad avancera-

de hemodynamiska mätningar göras, som sammantaget visade blygsamma (men signifikanta) effekter på hemodynamiken 45–60 minuter efter 100 mg sildenafil per os. Systemblodtrycket föll med <10 procent, hjärtminutvolymen förblev oförändrad, liksom flödet i kranskärnen. Inga biverkningar noterades. Slutsats: studien ger inget stöd för att sambandet Viagra – plötslig hjärtdöd står att söka enbart i blodtrycksfall eller försämrat blodflöde i kranskärslsbädden.

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind, dubbelkorsstudie [3] uppmättes effekten på puls och blodtryck av sildenafil i kombination med två olika nitropreparat. Resultaten var tydliga – såväl systoliskt som diastoliskt blodtryck sjönk kraftigt (hos en patient från 167/88 till som lägst 86/47) efter intag av en kombination av nitro

Datortomografi eller ej vid lätt skallskada? – nya aspekter

Datortomografi av hjärnan efter lätt skallskada utförs rutinmässigt vid många amerikanska sjukhus. På senare tid har ett flertal argument framförts för att införa liknande rutiner på svenska sjukhus. Behövs det? Till vilken nytta? Är det kostnadseffektivt?

Haydel och medarbetare redovisar ytterligare aspekter på användningen av datortomografi (DT) vid lätt skallskada. Författarna har i sin studie utvecklat och validerat en uppsättning kliniska kriterier som kan användas för att identifiera patienter med lätt skallskada som inte behöver undersökas med DT.

Vanligtvis genomgår samtliga patienter med lätt skallskada DT vid sitt sjukhus. Man definierar lätt skallskada som medvetandeförlust hos en patient med i övrigt normala fynd vid en grov neurologisk undersökning och en Glasgow Coma Scale-grad på 15 vid undersökningen i akutrummet.

Studien är indelad i två faser. I fas ett inkluderades 520 patienter vilka samtliga genomgick datortomografi. Förekomsten av åtta kliniska kriterier (ålder, huvudvärk, kräkningar, intoxikation, kortminnesstörning, kramper, anamnes på koagulopati och tecken på yttre skada ovan klaviklarna) dokumenterades före undersökningen. Patienter som uppvisade normal DT jämfördes med patienter där man fann avvikelser på datortomografin. Statistisk bearbetning av data visade att vid en

kombination av samtliga av följande sju kliniska kriterier (huvudvärk, kräkning, ålder >60 år, intoxikation, kortminnesstörning, tecken på yttre skada ovan klaviklarna samt kramper) identifierades samtliga patienter med avvikelser på DT. Tre kliniska fynd (kortminnesstörning, intoxikation och tecken på yttre skada ovan klaviklarna) associerade signifikant med en positiv DT. Om patienter utan kombinationen av dessa tre fynd inte hade genomgått datortomografi hade antalet DT-undersökningar reducerats med 31 procent.

I fas två validerades prospektivt de utvalda sju kriterierna hos en separat grupp av 909 patienter. Man finner då att samtliga patienter med avvikelser på datortomografin uppfyllde minst ett av de sju kliniska kriterierna. Samtliga patienter där inget av de kliniska kriterierna uppfylldes uppvisade normala DT-fynd. Närvaro av samtliga sju kliniska kriterier ger en sensitivitet på 100 procent för identifiering av avvikelser på DT och frånvaro av samtliga sju kliniska kriterier ger ett negativt prediktivt värde på 100 procent.

Enligt författarna skulle en reduktion på 22 procent av antalet DT-undersökningar på lätt skallskadade patienter vara möjlig.

Bertil Romner

bertil.romner@neurokir.lu.se

NEJM 2000; 343: 100-5.

och Viagra men inte efter intag av nitro och placebo. Pulsen steg samtidigt, men ingen patient utvecklade en verklig takykardi. Författarna bedömer att effekten av de två preparaten i kombination var åtminstone additiv, möjligen synergistisk. Intressant också att påverkan på tryck och puls kvarstod under sex timmar, alltså klart längre än den tid som normalt går mellan intag av Viagra och efterföljande sexuell aktivitet.

Med dessa studier befäster man kunskapen att Viagra i sig utövar en liten, men mätbar effekt, på blodtrycket, och att denna effekt kraftigt förstärks av samtidigt intag med nitrater. Att samtidigt bruk är kontraindicerat står klart, vilket gör att ett kliniskt dilemma kvarstår, då många män med impotensproblem är hjärtkärlsjuka, och även om de inte medicinerar med nitro regelbundet kan det tänkas att ett kortverkande, an-

fallskuperande nitropreparat behövs efter just den aktivitet som Viagra medgivit.

Huruvida de rapporterade dödsfallen beror på kombinationen förblir osäkert. Blodtrycksfall i den här rapporterade storleksordningen 30–50/15–25 mmHg utsätter inte nödvändigtvis det kranskärlssjuka hjärtat för dödlig risk. Istället har man upptäckt hittills okända, arytmogena egenskaper hos sildenafil, som kan vara bidragande.

Christian Olsson

drco@hotmail.se

1. *Circulation* 2000; 102: 275-7.

2. *N Engl J Med* 2000; 342(22): 1622-6.

3. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(1): 25-31.

Svensk frontlinjeforskning

Miljö viktigare än arv vid utveckling av cancer

Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343(2): 78-85.

Betydelsen av genetiska faktorer för utvecklingen av cancer är oklar. De estimat som finns härstammar från familjestudier som bara tar hänsyn till dominant mendeliansk ärftlighet. Tvillingstudier å andra sidan tar även hänsyn till alla genetiska faktorer som t ex gener med låg penetrans och polygen ärftlighet.

I denna studie har vi använt information från ca 90 000 tvillingar från nationella tvillingregister och cancerregister från Sverige, Danmark och Finland.

Vad gäller cancer i flera lokalisationer, däribland mag-, kolorektal-, lung-, bröst- och prostatacancer, fann vi, att inom tvillingpar där ett syskon drabbas löper den andra ökad risk. Vi fann även statistiskt signifikanta heritabilitetsestimat (dvs andelen av cancerpredispositionen som beror på genetiska faktorer) för prostatacancer 42 procent (29–50), kolorektal cancer 35 procent (10–48) och bröstcancer 27 procent (4–41).

Icke-familjära miljömässiga orsaker hade störst betydelse för dispositionen för cancer, vilket poängterar betydelsen av miljöfaktorer för dessa sjukdomar.

Den relativt höga heritabiliteten för flera av cancerformerna kan inte förklaras av kända onkgener som BRC1, BRC2 eller HPC1 och avslöjar stora luckor i våra kunskaper om hur genetiska faktorer påverkar utvecklingen av cancer. Dessa genetiska effekter beror troligtvis på många gener som var och en har en mindre betydelse.

Det ska poängteras att även för cancerformer med tydliga ärftliga effekter var de flesta tvillingparen diskordanta, vilket indikerar att cancerrisken även bland nära familjemedlemmar (på en populationsnivå) är relativt modest.

Paul Lichtenstein

paul.lichtenstein@mep.ki.se