

Sammenheng mellom kronisk stress og Alzheimers sykdom?

Økte nivåer av kortikotropinfrigjørende faktor i hjernen kan forverre forløpet av Alzheimers sykdom, antydes det i studier med transgene mus.

Alzheimers sykdom karakteriseres av bl.a. nedslag av β -amyloidpeptid ($A\beta$) i amyloide plakk og hyperfosforylert tauprotein i nevrofibrillære floker i hjernen. Det er laget transgene musemodeller av sykdommen, der muterte humangener er introdusert i musegenomet, f.eks. genet for mutert $A\beta$ -forløperprotein eller tau.

Ved Alzheimers sykdom er det overaktivitet i hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen. Det samme ble funnet i begge musemodellene – akutt stress økte kortikosteroidsekresjonen mye mer enn hos kontrollmusene (1). I en modell for kronisk stress, der muse-ene ble holdt isolert fra andre mus og dessuten hadde hemmet bevegelse i en måned, økte de histologiske tegn på Alzheimers sykdom i musehjernene, og rom- og frykthukommelsen var svekket. Stressvirkningene lot seg ikke reprodusere av kronisk kortikosteroidmedisinering. Men hemming av en reseptor for kortikotropinfrigjørende faktor

motvirket akselerasjonen av demensforandringene hos musene. En tredje transgen musestamme, som hadde overproduksjon av kortikotropinfrigjørende faktor, hadde også økt hyperfosforylert tau.

– Disse musemodellfunnene kan vise vei mot nye behandlingsprinsipper, sier professor Tormod Fladby ved Akershus universitetssykehus. – Økt taufosforylering kan gi redusert effektivitet av rask aksonal transport, akkumulasjon av $A\beta$ -forløperprotein i endoplasmatisk retikulum og økt forekomst av skadelige $A\beta$ -metabolitter – med endret transkripsjon til følge. Denne typen funn relaterer dermed til sentrale patologiske komponenter i utviklingen av Alzheimers sykdom og til potensielt påvirkbare stressrelaterede faktorer. Men mye arbeid gjenstår, bl.a. grundigere dokumentasjon av relevans for human sykdomsutvikling, sier Fladby.

Haakon B. Benestad

h.b.benestad@medisin.uio.no
Universitetet i Oslo

Litteratur

1. Carroll JC, Iba M, Bangasser DA et al. Chronic stress exacerbates tau pathology, neurodegeneration, and cognitive performance through a corticotropin-releasing factor receptor-dependent mechanism in a transgenic mouse model of tauopathy. *J Neurosci* 2011; 31: 14436–49.

Nytt alternativ til warfarin

Nye antikoagulantia vil etter hvert erstatte warfarin ved atrieflimmer.

Warfarin ved atrieflimmer har en veldokumentert forebyggende effekt mot hjerne- slag. Gode alternativer har vært etterlyst pga. den upraktiske oppfølgingen, blødningsrisikoen og faren for interaksjoner med andre legemidler. I en randomisert studie har man sammenliknet koagulasjonsfaktor Xa-hemmeren rivaroksaban 20 mg én gang daglig med warfarin hos pasienter med atrieflimmer (1). Studien omfattet 14 200 pasienter med 3,5 i gjennomsnittlig CHADS₂-skår.

I warfaringruppen var årlig forekomst av hjerneslag eller systemiske embolier 2,4 %, mot 2,1 % i rivaroksabangruppen. En jevn- likhetsanalyse (non-inferior) viste en signifikant forskjell mellom rivaroksaban og warfarin ($p < 0,001$), mens dette ikke var tilfellet etter behandlingsintensjonsprinsippet (intention to treat; $p = 0,12$) Klinisk relevante blødninger forekom like hyppig, men det var signifikant færre hjerneblødninger (0,5 % mot 0,7 %) og fatale blødninger (0,2 % mot 0,5 %) blant dem som fikk rivaroksaban.

– Studien ble presentert på en kardiologi- kongress i USA i 2010 og er spesielt viktig pga. den lavere risikoen for hjerneblødning, sier overlege Jan Pål Loennechen ved Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital. – Resultatene sammenfaller med resultatene i tre andre studier av faktor Xa-hemmerne rivaroksaban og apixaban og trombinhemmeren dabigatran, som alle er interessante alternativer til warfarin. De ulike studiene kan ikke sammenliknes direkte, så det er vanskelig å si hvilket medikament som er best. Med mindre det opptrer uventede alvorlige bivirkninger, vil de nye medikamentene gradvis overta for warfarin ved atrieflimmer.

Viktige innvendinger er høy pris og mangel på gode antidoter. De nye antikoagulantia bør ikke tas i bruk ved andre tilstander der samme klare dokumentasjon mangler, sier Loennechen.

Geir Jacobsen

geir.jacobsen@ntnu.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.

VERDENS HELSE

Schistosomiasis – en sannsynlig risiko for hivsmitte

En fersk litteraturgjennomgang gir støtte til hypotesen om at infeksjon med urogenital schistosomiasis øker risikoen for å få hiv, gir en mer aggressiv hivinfeksjon og lettere overføring av hivsmitte til andre.

Urogenital schistosomiasis (bilharziose) forårsaket av *Schistosoma haematobium* gir kroniske skader i nyrer og urinveier hos begge kjønn og i genitalia hos kvinner. Sykdommen affiserer minst 112 millioner mennesker, de fleste av dem i Afrika sør for Sahara. Der har man sett betydelig overlapping mellom områder hvor *S. haematobium* er endemisk og områder hvor det er særlig høy prevalens av hiv blant kvinner.

I litteraturgjennomgangen fant man en rekke studier som støtter hypotesen om at urogenital schistosomiasis øker risikoen for å bli smittet med hiv (1). Sykdommen er assosiert med økt tendens til kontaktblødninger i genitale slimhinner. Disse blødningene er en mulig mekanisme som gir økt hivsmitte. Videre inducerer schistosomaegg aktivering av inflammatoriske celler i slimhinnen, inklu-

dert celler som uttrykker CD4-positive T-cellereseptorer, som er de primære målcellene for hiv. Personer med samtidig urogenital schistosomiasis og hiv kan ifølge flere studier ha en mer aggressiv hivinfeksjon og lettere overføre smitten til seksualpartnere.

Forfatterne bak litteraturgjennomgangen peker på behovet for videre forskning, spesielt behovet for longitudinelle studier som vil kunne bekrefte en årsakssammenheng mellom schistosomiasis og hiv.

Øyunn Holen

oeyhole@online.no
Mikrobiologisk avdeling
Bærum sykehus

Litteratur

1. Mbabazi PS, Andan O, Fitzgerald DW et al. Examining the relationship between urogenital schistosomiasis and HIV infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1396.