

Alfalinolensyre, kardiovaskulær sykdom og plutselig død

Sammendrag

Bakgrunn. Flere dyreeksperimentelle undersøkelser har dokumentert at omega-3-fettsyren alfalinolensyre (ALA) fra vegetabiliske oljer har gunstige elektrofysiologiske og antiarytmiske effekter. Dette kan muligens forklare hvorfor alfalinolensyre kan ha en beskyttende effekt ved kardiovaskulære sykdommer og redusere hyppigheten av plutselig død. Denne artikkelen gir en oversikt over effektene av alfalinolensyre på kardiovaskulær sykdom og plutselig død.

Materiale og metode. Relevant litteratur (observasjonelle og sekundærprofylaktiske studier) er fortløpende og systematisk blitt innsamlet og gjennomgått.

Resultater. Flere observasjonelle studier hos friske individer og hos pasienter med kjent koronar hjertesykdom har indikert at et kosthold rikt på alfalinolensyre reduserer koronar dødelighet og risikoen for plutselig død. En tverrsnittsundersøkelse har vist at alfalinolensyre virker gunstig på utvikling av koronar aterosklerose. Tre sekundærprofylaktiske undersøkelser har også indikert mulig gunstig effekt på flere kardiovaskulære endepunkter. Kostholdsstudier har imidlertid sine begrensninger, og de sekundærprofylaktiske undersøkelsene har ikke gitt entydig svar på om alfalinolensyre har gunstige kardiovaskulære effekter.

Fortolkning. Samlet sett indikerer de observasjonelle og sekundærprofylaktiske undersøkelsene at alfalinolensyre kan ha kardioprotektive effekter både hos friske og hos pasienter med koronar hjertesykdom. Hos individer som sjelden spiser fisk og inntar lite fiskeoljer, kan et kosthold rikt på alfalinolensyre være et alternativ.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 2784

Knud Landmark

k.h.landmark@labmed.uio.no
Institutt for farmakoterapi
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo
Boks 1065 Blindern
0316 Oslo

Carina S. Alm

Nasjonalforeningen for folkehelsen
Oslo

Flere dyreeksperimentelle undersøkelser har vist at fiskeoljer som inneholder omega-3-fettsyrer (eikosapentaensyre (EPA) (C 20:5 n-3) og dokosaheksaensyre (DHA) (C 22:6 n-3)), har elektrofysiologiske effekter som kan forklare hvorfor de kan forhindre utvikling av alvorlige ventrikulære arytmier (1–8). I flere observasjonelle og kliniske undersøkelser hos friske individer og hos pasienter med koronar hjertesykdom har inntak av fiskeolje vært forbundet med lavere risiko for plutselig død (9–11). Omega-3-fettsyren alfalinolensyre (ALA) (C 18:3 n-3) fra vegetabiliske oljer (linoljefrø, rapsolje, sennepsolje), grønne grønnsaker (brokkoli, grønnkål), soyabønner, valnøtter og grove kornprodukter, har også gunstige elektrofysiologiske og antiarytmiske effekter hos forsøksdyr, selv om dokumentasjonen ikke er like omfattende som for fiskeoljer (6, 12). Hos rotter forhindret rapsolje hyppigheten av eksperimentelt utløste ventrikulære arytmier (12). Det er mulig at disse egenskapene delvis kan forklare de gunstige effektene av alfalinolensyre ved kardiovaskulære sykdommer, deriblant den beskyttende virkningen mot plutselig død.

Denne artikkelen gir en oversikt over effektene av alfalinolensyre på kardiovaskulær sykdom og plutselig død.

Materiale og metode

Det ble søkt i PubMed (Medline) med følgende søkeord: «*alpha-linolenic acid*» og «*cardiovascular disease*». Det var 209 treff, og artikler ble valgt etter følgende kriterier: originalarbeider, nyere oversiktsartikler, anerkjente tidsskrifter og forfattere. Referanselister i sentrale artikler ble også gjennomgått. Utvalgte artikler som ble gjennomgått, var basert på forfatterens skjønnsmessige vurdering av hvilke som var mest relevante.

Observasjonelle studier

I en kohort av vel 45 000 menn i alderen 40–75 år som ikke hadde kardiovaskulær

sykdom ved inklusjonen, var det etter 14 års observasjonstid hos individer med et lavt inntak av fiskeolje (eikosapentaensyre og dokosaheksaensyre) signifikant reduksjon i hyppighet av ikke-fatalt hjerteinfarkt (58 %) og total koronar hjertesykdom (47 %) for hver økning av alfalinolensyre i kosten med 1,0 g/dag (13). Hyppigheten av plutselig død ble redusert med 48 %, men denne reduksjonen var ikke signifikant på grunn av få hendelser. Alfalinolensyre hadde ingen effekt på disse endepunktene hos individer med et høyt inntak av fiskeoljer. I en prospektiv kohortstudie ble vel 76 000 kvinner i alderen 30–55 år fulgt i ti år (14). Hos disse var det en invers sammenheng mellom inntak av alfalinolensyre fra kosten og fatal koronar hjertesykdom. Etter justering for en rekke kliniske variabler var det en signifikant reduksjon av alfalinolensyre på 45 % i høyeste kvintil (1,36 g/dag) i forhold til laveste kvintil (0,71 g/dag). Hos individer som inntok/ikke inntok vitamin E var reduksjonene i høyeste kvintil på henholdsvis 64 % og 43 %. Det var ingen reduksjon i hyppigheten av ikke-fatalt hjerteinfarkt, og forfatterne antok at reduksjonen i fatal koronar hjertesykdom var knyttet til preparatets antiarytmiske effekt. Men endepunktet plutselig død var ikke utskilt fra annen fatal koronar hjertesykdom.

I studien The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), som omfattet 22 043 individer i Hellas, var det etter 44 måneder 275 dødsfall (15). Hos dem som brukte en tradisjonell middelhavsdiett rik på alfalinolensyre var det signifikant reduksjon i total dødelighet, død av koronar hjertesykdom og kreft på henholdsvis 25 %, 33 % og 24 %. Hos 1 302 individer med kjent koronarsykdom var det signifikant reduksjon i total dødelighet og av

Hovedbudskap

- Observasjonelle studier viser at inntak av alfalinolensyre (ALA) reduserer hyppigheten av koronar dødelighet og plutselig død
- Alfalinolensyre har vist gunstig effekt på utvikling av koronar aterosklerose
- Både observasjonelle og sekundærprofylaktiske undersøkelser indikerer at alfalinolensyre har kardioprotektiv effekt

koronar hjertesykdom på henholdsvis 27 % og 31 % (16).

I en flettet pasient-kontroll-studie hos individer over 65 år ble effektene av eikosa-pentaensyre pluss dokosaheksaensyre samt alfa-linolenensyre på fatal og ikke-fatal iskemisk hjertesykdom undersøkt (17). I motsetning til ikke-fatal iskemisk hjertesykdom ble risikoen for fatal iskemisk hjertesykdom redusert ved høyere plasmakonsentrasjoner av eikosapentaensyre pluss dokosaheksaensyre (OR 0,32; 95 % KI 0,13–0,78) og alfa-linolenensyre (OR 0,52; 95 % KI 0,24–1,15), hvilket ble tilskrevet mulige antiarytmiske egenskaper.

I en prospektiv kohortstudie ble vel 76 000 kvinner i alderen 30–55 år fulgt i 18 år (18). Dette er en fornyet presentasjon av et materiale som ble publisert i 1999 (14). I løpet av dette tidsrommet var det 206 tilfeller av plutselig død, 641 døde av annen koronar hjertesykdom og 1 604 fikk ikke-fatal hjertesykdom. Kvinnene ble inndelt i fem grupper (kvintiler) svarende til gjennomsnittlig inntak av alfa-linolenensyre 0,66 g–1,39 g daglig. I forhold til laveste kvintil var etter multivariat justering relativ risiko for plutselig død i de to høyeste kvintilene henholdsvis 0,62 (95 % KI 0,39–0,98) og 0,60 (95 % KI 0,37–0,96). Det var en lineær, invers sammenheng mellom risikoen for plutselig død og inntak av alfa-linolenensyre (p for trend 0,02). Det var ingen reduksjon i annen fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det ble antatt at alfa-linolenensyre kunne påvirke kardiovaskulær risiko ved effekter på arytmiogenese og fatale ventrikulære arytmier.

I en tverrsnittundersøkelse, som inkluderte 2 004 individer i alderen 32–93 år, hadde alfa-linolenensyre fra kosten en gunstig effekt på utvikling av koronar aterosklerose (19). Etter kontroll for en rekke kliniske variabler var oddsratio for kalsifiserte aterosklerotiske plakk i koronararteriene redusert med 65 % hos dem i høyeste kvintil (0,96–3,48 g/dag) i forhold til dem i laveste kvintil (0,17–0,47 g/dag).

Primærprofylaktiske studier

I en stor, norsk primærprofylaktisk undersøkelse utført i 1965–66 var det etter ett år ingen signifikante forskjeller i total dødelighet eller av koronar hjertesykdom hos menn (n = 6 716) som fikk 5,5 g alfa-linolenensyre/dag (linfrøolje) og som placebo solsikkefrø (0,14 g alfa-linolenensyre/dag) (n = 6 690) (20). To faktorer kan forklare dette. Oppfølgings-tiden var bare ett år og dødeligheten var lav (0,4 %). I alfa-linolenensyre- og solsikkefrøgruppen var det henholdsvis 1,1 % og 0,9 % som fikk et akutt hjerteinfarkt. Hyppigheten av infarkt økte markert ved sigarett røyking og ved økende blodtrykk. Likeledes hadde menn med konstant forhøyet senkning en økt infarkthypypighet. Ingen forskjeller ble funnet i serum-kolesterol-verdiene.

Tabell 1 Reduksjoner i kardiovaskulær død og totaldød etter 27 måneders observasjonstid hos pasienter som fikk middelhavskost rik på alfa-linolenensyre (diettgruppe). Kontrollgruppen fikk vanlig dietttråd fra egen lege. Gjengitt etter publikasjon i *The Lancet* (21), med tillatelse fra Elsevier

Variabel	Kontrollgruppe	Diettgruppe	P-verdi
Kardiovaskulær død	16 (5,2 %)	3 (1,0 %)	0,02
Totaldød	20 (6,6 %)	8 (2,6 %)	0,02

Sekundærprofylaktiske studier

Tre sekundærprofylaktiske undersøkelser har indikert effekt av alfa-linolenensyre på flere kardiovaskulære endepunkter. I en fransk diettstudie ble 605 pasienter (alder 53,5 år) med et gjennomgått hjerteinfarkt inkludert (21). Hensikten var å se om middelhavskost rik på alfa-linolenensyre hadde en gunstig effekt på kardiovaskulære endepunkter. 303 individer ble randomisert til diettisk intervensjon hvor de ble oppfordret til å spise mer brød, frukt, grønnsaker, fisk og mindre rødt kjøtt samt å erstatte smør og krem med alfa-linolenensyre rik margarin. Resten av pasientene tjente som kontrollpersoner og fikk vanlig dietttråd fra egen lege. Etter gjennomsnittlig 27 måneder var det i diettgruppen signifikant reduksjon i kardiovaskulær død og totaldød (tab 1). Mens det var åtte plutselige dødsfall i kontrollgruppen, var det ingen i diettgruppen. Beregnet inntak av alfa-linolenensyre i diett- og kontrollgruppen var henholdsvis omtrent 2 g/dag og 0,6 g/dag, og plasmakonsentrasjonene av alfa-linolenensyre og eikosapentaensyre var høyere i diettgruppen. Alfa-linolenensyre kan omdannes til både eikosapentaensyre og dokosaheksaensyre (7, 13, 17). Kolesterol- og triglyseridverdiene var like i de to gruppene. Etter fire års observasjonstid var den gunstige effekten av middelhavsdietten fortsatt til stede (22). Denne studien har imidlertid sine begrensninger, idet diettdata i eksperiment- og kontrollgruppen ikke var fullstendige (23). Et annet ankepunkt er om de gunstige resultatene bare kan tilskrives alfa-linolenensyre. Også andre komponenter i dietten kan tenkes å ha betydning, blant annet antioksidanter, vitaminer og flavonoider.

En indisk studie har presentert liknende resultater. I en randomisert, enkeltblind studie ble pasienter med koronarsykdom henvist til en alfa-linolenensyre rik kost (helkorn, frukt, grønnsaker, valnøtter, mandler og senneps- eller soyaolje) (n = 499, daglig inntak 1,8 g/dag) eller til vanlig kost (n = 501, daglig inntak av alfa-linolenensyre 0,8 g/dag) (24). Etter to års observasjonstid var relativ risiko for ikke-fatal hjerteinfarkt, plutselig død og totale kardiale endepunkter henholdsvis 0,47 (4,2 % mot 8,6 %), 0,33 (1,2 % mot 3,2 %) og 0,48 (7,8 % mot 15,2 %) (statistisk signifikante reduksjoner). I ettertid er det reist alvorlige innvendinger mot denne studien på grunn av feilsiteringer og sannsynligvis ufullstendige diettdata. Det er også usikkert om randomisering samt datainn-

samling og -behandling har vært korrekte (25–27).

I en randomisert, placebokontrollert undersøkelse hvor pasienter med mistenkt hjerteinfarkt ble inkludert, fikk 122 pasienter eikosapentaensyre 1,08 g/dag, 120 pasienter alfa-linolenensyre (sennepsolje) 2,9 g/dag og 118 pasienter placebo (28). Etter ett års observasjonstid var det en signifikant reduksjon i arytmi hyppighet i de to intervensjonsgruppene (13,1 % og 13,3 % mot 28,7 % i placebogrupper) og i antall tilfeller av angina pectoris (18,0 % og 21,6 % mot 42,3 %). I denne studien var total hjertedød på hele 34,7 %, hvilket er påfallende høyt. Av den grunn er studien blitt klassifisert som ikke-informativ (29). De tilsvarende prosenter for total hjertedød i fiskeolje- og sennepsoljegruppen var henholdsvis 24,5 % (signifikant) og 28,2 % (ikke-signifikant).

Redusert hjertefrekvensvariabilitet er en sterk markør for plutselig død og arytmier hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt og hos individer med stabil koronarsykdom (30–33). Hos individer med et gjennomgått hjerteinfarkt som inntok 4,3 g omega-3-fettsyrer daglig, økte hjertefrekvensvariabiliteten (34). Både 2 g fiskeolje (eikosapentaensyre + dokosaheksaensyre) hos sykehjemspasienter (gjennomsnittsalder 76 år, spredning 60–96) og 2 g soyaolje (gjennomsnittsalder 77 år, spredning 60–89) økte hjertefrekvensvariabiliteten signifikant (35).

Diskusjon

Både de marine omega-3-fettsyrene eikosapentaensyre og dokosaheksaensyre samt alfa-linolenensyre har antiarytmiske egenskaper som kan forklare den gunstige effekten på kardiale arytmier og plutselig død. Dokumentasjonen er best når det gjelder fiskeoljer. Det er blitt postulert at disse effektene kan være årsaken til preparatene gunstige virkning ved kardiovaskulære sykdommer (14, 17, 18, 36, 37). De metabolske effektene av alfa-linolenensyre er beskjedne og kan neppe forklare de gunstige effektene. Tilskudd av alfa-linolenensyre forårsaket bare små reduksjoner i fibrinogen og fastende glukose, mens andre kardiovaskulære risikofaktorer (lipider, vekt, kroppsmasseindeks og blodtrykk) ikke ble påvirket (38). Heller ikke i den franske diettstudien så man noen effekt på kolesterol- og triglyseridverdiene (21).

Kostholdsstudier har sine begrensninger, og intervensjonsstudiene har ikke gitt noe

entydig svar på om en middelhavsdiett rik på alfalinolensyre har gunstige kardiovaskulære effekter. Men samlet sett indikerer de epidemiologiske undersøkelsene og den franske diettstudien at en alfalinolensyriker kost kan ha en kardioprotektiv virkning hos friske individer og hos pasienter med koronar hjertesykdom (25). Ved et lite inntak av fiskeoljer og fisk kan alfalinolensyre derfor være et aktuelt alternativ. Ost fra alpine inneholder sammenliknet med annen ost en større mengde alfalinolensyre og et lavere forhold omega-6/omega-3 (39). Dette anses å være gunstig med henblikk på utvikling av koronar hjertesykdom (40, 41).

Oppgitte interessekonflikter: Knud Landmark har mottatt honorar og reisestøtte fra Pfizer. Carina S. Alm har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Landmark K. Fisk, fiskeoljer, arytmier og plutselig død. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2328–31.
- Hallaq H, Sellmayer A, Smith TW et al. Protective effect of eicosapentaenoic acid on ouabain toxicity in neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7834–8.
- Kang JX, Leaf A. Effects of long-chain polyunsaturated-fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9886–90.
- Billman GF, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega-3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 4427–30.
- Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99: 2452–7.
- Kang JX, Leaf A. Protective effects of free polyunsaturated fatty acids on arrhythmias induced by lysophosphatidylcholine or palmitoylecarnitine in neonatal rat cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol* 1996; 297: 97–106.
- De Caterina R, Madonna R, Zucchi R et al. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids: from epidemiology to bedside. *Am Heart J* 2003; 146: 420–30.
- Christensen JH. N-3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death. Emphasis on heart rate variability. *Dan Med Bull* 2004; 50: 347–67.
- Albert CM, Hennekens CHJ, Donnell CJ et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23–8.
- Siscovick DS, Raghunathan TE, King I et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363–7.
- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–55.
- McLennan PL, Dallimore JA. Dietary canola oil modifies myocardial PUFAs and inhibits arrhythmias in rats. *J Nutr* 1995; 125: 1003–9.
- Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB et al. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 111: 157–64.
- Hu FB, Stamper MJ, Manson JE et al. Dietary intake of α -linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 890–7.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599–607.
- Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med* 2005; 165: 929–35.
- Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D et al. n-3 polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 319–25.
- Albert CM, Oh K, Whang W et al. Dietary α -linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation* 2005; 112: 3232–8.
- Djoussé L, Arnett DK, Carr JJ et al. Dietary linoleic acid is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries. The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 2921–6.
- Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J et al. A controlled trial of the effect of linolenic acid on incidence of coronary heart disease. The Norwegian Vegetable Oil Experiment of 1965–66. *Scand J Clin Lab Invest* 1968; 105: S1–20.
- de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454–9.
- de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779–85.
- Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV et al. Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step 1 dietary pattern on cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1823–5.
- Singh RB, Dubnov G, Niaz MA et al. Effect of an indo-mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 1455–61.
- Mann J. The Indo-Mediterranean diet revisited. *Lancet* 2005; 366: 353–4.
- Horton R. Expression of concern: Indo-Mediterranean Diet Heart Study. *Lancet* 2005; 366: 354–6.
- Soman CR. Indo-Mediterranean diet and progression of coronary artery disease. *Lancet* 2005; 366: 365–6.
- Singh RB, Niaz MA, Sharma JP et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 485–91.
- Harris WS. Alpha-linolenic acid. A gift from the land? *Circulation* 2005; 111: 2872–4.
- Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE et al. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127: 1376–81.
- Van Ravenswaaij-Arts CMA, Koleé LAA, Hopman JCW et al. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; 118: 436–47.
- Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999; 50: 249–61.
- van Boven AJ, Jukema JW, Haaksma J et al; REGRESS Study Group. Depressed heart variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function. *Am Heart J* 1998; 135: 571–6.
- Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ* 1996; 312: 677–8.
- Holguin F, Téllez-Rojo MM, Lazo M et al. Cardiac autonomic changes associated with fish oil vs. soy oil supplementation in the elderly. *Chest* 2005; 127: 1102–7.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757–61.
- Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113–8.
- Wendland E, Farmer A, Glaziou P et al. Effect of α -linolenic acid on cardiovascular risk markers: a systematic review. *Heart* 2006; 92: 166–9.
- Hauswirth CB, Scheeder MRL, Beer JH. High ω -3 fatty acid content in alpine cheese. The basis for an Alpine paradox. *Circulation* 2004; 109: 103–7.
- Lands WEM. Dietary fat and health: the evidence and the politics of prevention. Careful use of dietary fats can improve life and prevent disease. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1055: 179–192.
- Simopoulos AP. Flax is not the best omega-3 fat. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 560–9.

Manuskriptet ble mottatt 21.12. 2005 og godkjent 29.6. 2006. Medisinsk redaktør Michael Brethauer.