



Neurologi

nr 1-2015

I SVERIGE

**Autolog blodstamcells-
transplantation vid MS**

Karolinska Stroke Update 2014
**– en milstolpe för interventionell
behandling av ischemisk stroke**

Tidiga minnesstörningar vid
PARKINSONS SJUKDOM

Kliniken i fokus

NEUROLOGISKA KLINIKEN, CAPIO S:T GÖRANS SJUKHUS

**– Här räddas hjärnceller
i kampen mot klockan**

COPAXONE® (glatirameracetat) 40 mg/ml med dosering 3 gånger i veckan godkänd!

NYHET
3x
I VECKAN
40 mg/ml

OBS! COPAXONE® 40 mg/ml, 3 gånger i veckan är ännu ej tillgängligt för förskrivning. Prisansökan behandlas nu av TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket).



COPAXONE® 40 mg/ml är indicerat för behandling av skovvis förlöpande former av multipel skleros (MS) (se SPC avsnitt 5.1 för viktig information om den population för vilken effekt har fastställts). Copaxone är inte indicerat vid primär eller sekundär progressiv MS. Rekommenderad dosering för vuxna är 40 mg Copaxone (en förfylld spruta) administrerad som en subkutan injektion tre gånger per vecka med minst 48 timmars mellanrum. Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel, immunstimulerande medel. Förpackning: Copaxone 40 mg/ml finns tillgängligt i förpackning med 12 styck förfyllda sprutor med 1 ml injektionsvätska. Datum för senaste översyn av SPC 2015-01-22. Rx EF. OBS! Copaxone 40 mg/ml finns ännu ej tillgänglig för förskrivning och pris är ännu ej fastställt (2015-01-26). COPAXONE® tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, www.teva.se. För ytterligare information se www.fass.se

TEVA

Neuroscience

Teva Sweden AB

Järnvägsgatan 11 | Box 1070 | 251 10 Helsingborg

Tel: 042 12 11 00 | Fax: 042 12 11 08 | info@teva.se | www.copaxone.se



Åker du på kongress vill vi gärna ha kontakt

Ni är säkert medvetna om att det sedan den första januari i år inte är möjligt för läkemedelsföretagen att stå för några kostnader för deltagaravgifter, kost och logi i samband med medicinska kongresser. Detta skall från och med i år bekostas helt av huvudmannen. Vi tror att detta kommer att innebära att färre läkare får möjlighet att åka och vill därför gärna ha kontakt med er som åker. Anledningen till detta är att vi även framöver vill publicera referat från både internationella och nationella kongresser eller möten. Vi vet att det är uppskattat att få ta del av det viktigaste som presenterats, inte minst om man inte själv hade möjlighet att vara på plats. Så hör gärna av dig.

I detta nummer hittar ni bland annat ett fylligt referat från Karolinska Stroke Update. Vi har också besökt landets nyaste neurologiklinik på Catio S:t Görans i Stockholm där man jobbar i team för att optimera strokevården. Ni kan även läsa om att kirurgisk behandling vid epilepsi är både effektiv och säker och om autolog stamcellsbehandling vid MS och lite till.

Numera kan du även få tidningen som en blädderbar version direkt i din dator eller läsplatta. Mejla till: **nis@pharma-industry.se** så ser vi till att den kommer framöver.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Arne Lindgren
Överläkare, Professor
Neurologiska Kliniken
Skånes Universitetssjukhus,
Lund



Eva Kumlien
Överläkare, Docent
Institutionen för neurovetenskap
Akademiska Sjukhuset,
Uppsala



Johan Lökk
Överläkare, Professor
Geriatriska Kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset,
Huddinge/Karolinska Institutet



Martin Gunnarsson
Överläkare, Med. Dr.
Neurologiska Kliniken
Universitetssjukhuset
Örebro



Richard Levi
Överläkare, Professor
Institutionen för Samhällsmedicin
och rehabilitering
Umeå Universitet

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
Redigering: Ingela Andersson
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.neurologiisverige.se

Neurologi i Sverige kommer ut med fyra nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor. Citera oss gärna, men ange källan – Neurologi i Sverige. Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN2000-8538© Pharma Industry Publishing AB 2011



Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 7 200 exemplar

VID SKOVVIS FÖRLÖPANDE MS

EN TABLETT EN GÅNG OM DAGEN



Det här är en 14 mg AUBAGIO-tablett i naturlig storlek.

AUBAGIO har i två kliniska studier visat en signifikant effekt på skovfrekvens och funktionsnedsättning jämfört med placebo.¹

Säkerhetsprofilen var densamma genom fyra kliniska studier med upp till 9 års uppföljning.¹⁻⁴

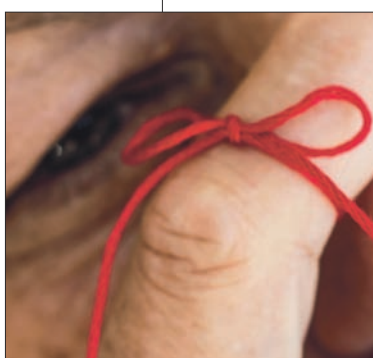
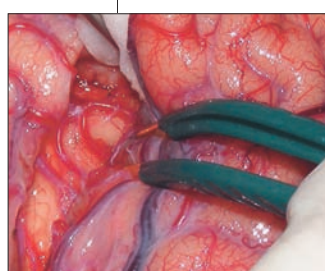
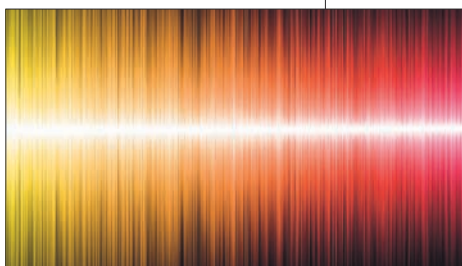
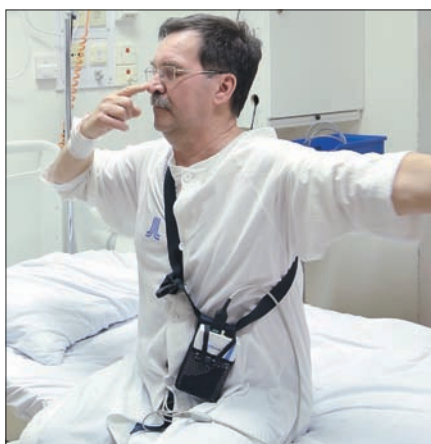
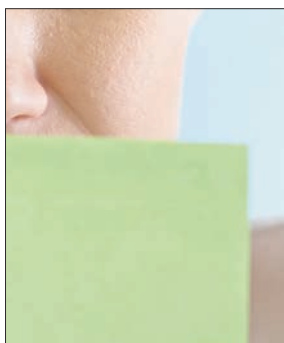

AUBAGIO®
(teriflunomid)

Referenser: 1. Aubagio SPC. 2. Vermesch P, et al. Mult Scler 2014 20(6)705-16. 3. Freedman M, et al. Poster P3.150, AAN 2014. 4. Miller et al. Lancet Neurol 2014;13:977-86.

AUBAGIO® (teriflunomid) F, Rx, L04AA31, är en filmdragerad tablett för peroral användning. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS). **Dosering:** Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. **Kontraindikation:** Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Gravida kvinnor. Patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats. För ytterligare information se www.fass.se. **Varning och försiktighet:** För information se www.fass.se. **Förpackningar:** Förpackningar innehållande 28 och 84 filmdragerade tabletter. Datum för senaste översynen av SPC: November 2014. **Kontaktuppgifter:** AUBAGIO tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. **Aubagio subventioneras endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon β -preparat, eller när behandling med interferon β -preparat inte är ett lämpligt alternativ. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

genzyme
A SANOFI COMPANY
www.genzyme.se

innehåll



Parkinsons

Tidiga minnesstörningar vid Parkinsons sjukdom 14
Magdalena Eriksson Domellöf

Brus och vestibulär stimulering vid Parkinsons sjukdom 32
Filip Bergquist

Hjärnaktivitet och tecken på tidig demens vid Parkinsons sjukdom 58
Urban Ekman

Epilepsi

Kirurgisk behandling vid epilepsi effektiv och säker 20
Johan Bjellvi

MS

Autolog blodstamcells-transplantation vid MS 26
Hans Hägglund

Stroke

Karolinska Stroke Update 2014 – en milstolpe för interventionell behandling av ischemisk stroke 36
Einar E. Eriksson

Kliniken i fokus

Neurologiska kliniken, Capio S:t Görans sjukhus - Här räddas hjärnceller i kampen mot klockan 42
Eyal Sharon Krafft

Funktionella symtom

Patienter med funktionella symtom. Uppföljning och behandling genom team-verksamhet 54
Annika Rydgård, Amanda Rosengren-Blom, Karin Hellström och Camilla Ekwall

INPH

CoGNIT – Ett nytt datoriserat neuropsykologiskt testbatteri för idiopatisk normaltrycks-hydrocefalus 62
Anders Behrens

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Vi har satsat stort på epilepsivården ...

... och ändå lyckats spara samhället mer än en kvarts miljard¹

Actavis Epilepsi har gjort stora satsningar i produktsortiment, styrkor och förpackningsstorlekar av generiska läkemedel. Vi har sett till att vården fått värdefulla hjälpmedel i form av patientinformationsmaterial, epilepsidagböcker, produktguide mm. Vår satsning på dosdispensering underlättar läkemedelshanteringen på vårdinstitutioner. Självklart har vi en produktchef och representanter ute på fältet som kan svara på frågor och serva er inom vården.

Sedan vår första epilepsiprodukt lanserades 2005 har samhället sparat mer än en kvarts miljard kronor i läkemedelskostnader¹ genom att du och dina kolleger valt att förskriva Actavis epilepsiläkemedel istället för originalen. "Actavis" är bland de mest förskrivna epilepsiprodukterna inom de icke utbytbara generiska substanserna².

Vi tackar för förtroendet och fortsätter att ge tillbaka till svensk epilepsi-sjukvård.

1. Besparingen är beräknad på priser och statistik hämtade från www.tlv.se
2. IMS databas till och med december 2014



Patientinformationsbroschyrer



Vi har också epilepsi
Vänder sig i första hand till barn i skolans låg- och mellanstadium



Fakta om epilepsi
Vänder sig i första hand till ungdomar och vuxna

Är du intresserad av våra hjälpmedel?

Kontakta produktchef
Anna Bernmalm via mail
anna.bernalm@actavis.com



Produktguide
Patientdagbok

Tungt arbete ökar risken för ALS

Muskelskador och tungt arbete kan markant öka risken att drabbas av amyotrofisk lateralskleros, ALS. Det visar en studie som Lars-Gunnar Gunnarsson, biträdande professor vid Örebro universitet, har gjort på uppdrag av AFA Försäkring. Lars-Gunnar Gunnarsson har undersökt sjukdomen ALS och dess bakomliggande orsaker och riskfaktorer. Forskningen visar att muskelskador och tungt arbete ökar risken att drabbas rejält. ALS är en extremt ovanlig sjukdom, men den drabbar ofta yrkesverksamma och kan leda till döden inom några få år efter diagnos.

– Muskelskador i kombination med arvsanlag för sjukdomen utgör den största risken för att drabbas av ALS. En risk som mer än fördubblas efter tungt och långvarigt muskelarbete, ofta i kombination med muskelskador. Även exponering för kemikalier, särskilt bekämpningsmedel, ökar sjukdomsrisken, säger Lars-Gunnar Gunnarsson som har skrivit rapporten tillsammans med Lennart Bodin, professor emeritus i statistik vid Örebro Universitet och forskare vid Institutet för Miljömedicin, Karolinska institutet.

Att bada under algbloomningen kan också öka risken att drabbas av sjukdomen. Rökning ökar risken att drabbas med cirka 30 procent. Samtidigt visar studien att elektromagnetiska fält inte är så farliga som man tidigare trott. Exponering för elektromagnetiska fält och/eller arbete med elektrisk utrustning medför endast en marginellt förhöjd risk. Studiens resultat baseras på en litteraturgenomgång av 109 artiklar tillsammans med analyser av 34 olika publikationer och presenteras i en ny rapport om samband mellan ALS och riskfaktorer i arbetsmiljön. Rapporten ingår i en serie av systematiska kunskapssammanställningar inom arbetsmiljöområdet utgivna av Göteborgs universitet med finansiellt stöd från AFA Försäkring.

Källa: AFA Försäkring

Bättre återhämtning efter stroke genom strukturerat teamarbete i vården

Äldre personer som har fått en stroke har bäst chanser att återgå till ett aktivt liv om vården är organiserad i team som arbetar över yrkesgränserna, visar en SBU-rapport.

Det strukturerade teamarbete som SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) lyfter fram leder till att fler personer överlever och att färre behöver hjälp med vardagliga behov efter stroke. Samarbete över yrkesgränserna är avgörande. SBU har granskat en arbetsmetod som innebär att teamet runt patienten samordnar utskrivningen från sjukhuset och att samma team ansvarar för rehabiliteringen i hemmet. Metoden är sannolikt även kostnadseffektiv jämfört med vanlig rehabilitering, eftersom patienterna gynnas utan att den totala kostnaden ökar. Mycket få sjukhus i Sverige använder i dag detta arbetssätt.

Källa: SBU



Nyupptäckta genvarianter förklarar utveckling av hjärnstrukturer

En internationell studie har identifierat fem genetiska varianter som påverkar utvecklingen och storleken på olika strukturer i hjärnan. Studieresultaten, som publiceras i tidskriften Nature, kan ge nya insikter om utvecklingen av olika neuropsykiatriska tillstånd. Enligt Lars Nyberg, professor vid Institutionen för strålningsvetenskaper, Umeå universitet, och föreståndare vid Umeå Center for Functional Brain Imaging, UFBI, som medverkar i studien, är resultaten viktiga eftersom de ökar kunskaperna om varför det finns individuella variationer när det gäller hjärnans utveckling. – I studien har vi fokuserat på sju så kallade subkortikala områden i hjärnan, som är förknippade med minnesförmåga, rörelse, inlärning och motivation. Vi vet sedan tidigare att förändringar i dessa områden kan leda till beteendeförändringar och sjukdom. Genom att vi nu har identifierat dessa genetiska varianter får vi nya möjligheter att fastställa vilka mekanismer som ligger bakom sjukdomar kopplade till dessa områden i hjärnan, säger Lars Nyberg. I den aktuella studien, som ingår i forskningsprojektet ENIGMA, har närmare 300 forskare från 193 institutioner och lärosäten samlat in data från genetiska analyser och magnetkameraundersökningar av hjärnan från över 30.000 individer. Tanken med ENIGMA är att det med hjälp av de stora datamängder som samlas in ska bli möjligt att besvara frågor om genetiska faktorer som är positiva för hjärnans funktioner, och faktorer som bidrar till sjukdom. En av de genetiska varianter som forskarna nu har identifierat har inverkan på volymen av en del av hjärnan som heter hippocampus. Hippocampus är bland annat inblandad vid inlärning och lagring av minnen och är även påverkat vid sjukdomen schizofreni.

Källa: Umeå universitet



Ett logiskt behandlingsval vid aktiv RRMS

Vid aktiv RRMS är det viktigt att tidigt byta pågående suboptimal behandling och därigenom bromsa sjukdomsutvecklingen. GILENYA har signifikant och dokumenterad effekt på viktiga parametrar av sjukdomsaktivitet (NEDA₄).¹⁻³ GILENYA både bromsar funktionsnedsättning och minskar den årliga skovfrekvensen.¹⁻³ GILENYA stabiliserar också hjärnvolymer och minskar risken för att nya lesioner bildas.¹⁻³ **Det gör GILENYA till ett långsiktigt alternativ.**

Fler än 100 000 patienter världen över har behandlats med GILENYA.⁴

GILENYA (fingolimod) 0,5 mg, hårda kapslar, tillhör läkemedelsgrupp ATC-kod L04AA27, Rx. **Indikation:** Sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros för följande vuxna patientgrupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av GILENYA är 0,5 mg kapsel peroralt en gång om dagen. Behandling med GILENYA ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling vid multipel skleros. **Varning/försiktighet:** Vid första dos ska ett 12-avlednings-EKG tas före och efter 6 timmarsperioden och 6 timmars kontinuerlig EKG-övervakning i realtid rekommenderas. Puls samt blodtryck ska tas varje timme. Vid behandlingsavbrott kan denna övervakning behöva göras om, för detaljerad information se produktresumé på www.fass.se. Fortsatt övervakning beroende på status eller EKG-fynd kan bli aktuell. Kontrollera blodstatus och perifera lymfocyter innan och under behandling. Fullständig oftalmologisk undersökning ska göras tre-fyra månader efter behandlingsstart, p.g.a. risk för makulaödem. Leverfunktionstest ska göras innan behandlingsstart och följas upp under behandlingen. Särskilda rekommendationer gäller beträffande vaccinering av patienter eller särskilda riskgrupper. Patienter som inte har haft vattkoppor eller vaccinerats mot varicella-zoster (VZV), ska testas för antikroppar mot VZV innan behandling. Vid allvarliga infektioner ska uppskov med behandlingen övervägas. Kvinnor i fertil ålder ska uppvisa negativt graviditetstest och använda effektiv preventivmetod, ej heller amma under

pågående GILENYA behandling och minst två månader efter avslutad behandling. GILENYA rekommenderas inte till patienter med känd hjärtsjukdom, okontrollerad hypertoni, cerebrovaskulär sjukdom eller svår sömnapné. Samtidig behandling med immunosuppressiva medel och antiarytmika klass IA eller III eller andra bradykardi-framkallande läkemedel ska undvikas. För mer detaljerad information se produktresumé på www.fass.se. **Förpackningar:** GILENYA 0,5 mg, 7 och 28 förpackning. **Läkemedelsförmån och pris:** (F) www.fass.se **Produktresumé uppdaterad:** GILENYA 2014-07-24, www.fass.se
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

Referenser:

¹ Kappos L, Radue E, O'Connor P et al. FREEDOMS - Placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(5):387-401.

² Cohen J, Barkhof F, Comi G et al. TRANSFORMS - Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(5):402-415.

³ Gilenya produktresumé 2014-07-24

⁴ Gilenya data on file

Etiskt nej till medfinansiering i hälso- och sjukvårde

Ingen ska kunna köpa sig till bättre vårdkvalitet i den offentliga vården, anser Statens medicinsk-etiska råd (Smer) i en rapport som publicerades för några veckor sedan.

Rådet anser att medfinansiering strider mot hälso- och sjukvårdens mål och värdegrund: en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Den som har det största behovet ska ges företräde. Rådet menar att medfinansiering kan komma att påverka denna värdegrund genom att man gradvis riskerar att överge tanken om en offentligt finansierad sjukvård av hög kvalitet till alla. Resultatet kan bli en offentlig sjukvård på låg basnivå och risk för en ökad grad av ojämlikhet i hälsa. Smer uppmanar nu landstingen att göra fördjupade etiska analyser inför beslut om med- och egenfinansiering av enskilda hälso- och sjukvårdsinsatser. Bakgrunden till Smers rapport är att en ny form av medfinansiering under senare år har introducerats i några landsting. Patienten kan i vissa fall välja en dyrare produkt i samband med behandling och själv stå för merkostnaden. Det kan till exempel gälla val av dyrare speciallinser i samband med starroperationer eller en annan dyrare hörapparat än de offentligt finansierade modellerna. Det främsta argumentet för medfinansiering är att patientens valmöjligheter ökar. Patienten får möjlighet att välja produkter och tjänster som ligger utanför det som erbjuds inom den offentligt finansierade vården, även om han eller hon då själv får bekosta mellanskillnaden. Men Smer menar att det utifrån ett etiskt perspektiv finns fler argument som talar emot medfinansieringsmodeller än som talar för:

Medfinansiering skulle i många fall innebära att man som patient kan köpa sig till bättre kvalitet i den offentligt finansierade vården – vård ges då inte på lika villkor för alla. Medfinansiering av hälso- och sjukvårdsinsatser kan skapa undanträngningseffekter, vilket i så fall drabbar andra patienter.

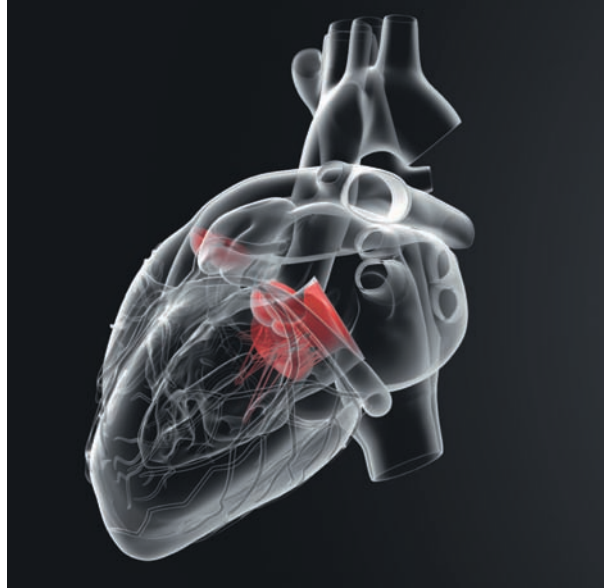
Tilliten och förtroendet för den offentligt finansierade vården riskerar att minska om patienten inte i första hand är patient, utan behandlas som kund.

Om patienten erbjuds särskilda insatser till medfinansiering finns det risk att betalningsviljan för den skattefinansierade gemensamma vården undergrävs.

– Att lägga till pengar för att få någonting bättre i den offentliga vården, såsom eget rum och bättre mat vid sjukhusvistelse eller en mer avancerad lins eller hörapparat, är inte etiskt godtagbart, säger Kjell Asplund, ordförande i Smer. Vi kan inte blunda för de långsiktiga samhälleliga och etiskt känsliga konsekvenserna för nya vårdvals- och finansieringsformer av vård. Den samhälleliga diskussionen måste ske nu – innan medfinansiering införs i fler landsting.

Statens medicinsk-etiska råd är tillsatt av regeringen och har till uppgift att belysa medicinsk-etiska frågor ur ett övergripande samhällsperspektiv. Rådet består av ordförande, företrädare för de politiska partierna och sakkunniga.

Källa: Statens medicinsk-etiska råd



Utökat användningsområde för Xarelto vid förmaksflimmer

De flesta patienter med förmaksflimmer måste någon gång genomgå konvertering av sitt flimmer, för att hjärtat ska få tillbaka sin normala sinusrytm. För att minska risken för blodpropp i samband med behandlingen ges som rutin idag blodförtunnande läkemedel under minst tre veckor före konverteringen, samt i regel fyra veckor efter genomförd behandling. Uppdateringen av den europeiska produktresumén för Xarelto (rivaroxaban) bygger på resultaten från studien X-VeRT, som presenterades i september 2014. Resultaten från studien visade att patienter med allvarligt förmaksflimmer, som genomgick konvertering för att stabilisera hjärtrytmen, kunde korta tiden till behandling med i genomsnitt åtta dagar om de behandlades med Xarelto istället för warfarin. Studien visade även att den numeriska risken för hjärtrelaterade händelser och allvarliga blödningar var 24 procent lägre för de patienter som behandlades med Xarelto, jämfört med de som fick warfarin. Dessutom var den numeriska risken för hjärt-kärlhändelse 50 procent lägre för Xarelto-patienterna jämfört med de som fick warfarin.

X-VeRT är den första randomiserade Fas-III studien där ett av de nya blodförtunnande läkemedlens effekt och säkerhet har studerats i samband med konvertering av förmaksflimmerpatienter. Målet med den explorativa fas III-studien var att studera effekt och säkerhet för Xarelto jämfört med dosjusterat warfarin. Totalt ingick 1.504 patienter från 16 olika länder. Patienterna, som alla var diagnostiserade med förmaksflimmer, hade antingen slumpats till behandling med Xarelto 20 mg en gång om dagen eller till INR-justerad behandling med warfarin (mål INR 2,0-3,0) i en 2:1 ratio.

I studien deltog dels patienter som redan sedan tidigare stod på blodförtunnande behandling (antingen med warfarin eller med någon av de nya orala antikoagulantia), dels helt nya (behandlingsnaiva) patienter som ordinerats till konvertering och som därför behövde påbörja en blodförtunnande behandling 3-8 veckor före inplanerad konvertering. Patienterna som stod på Xareltobehandling visade i studien en numeriskt lägre risk för kardiovaskulära händelser (0,5 procent jämfört med 1,0 procent, 95 % konfidensintervall 0,15 -1,73) jämfört med warfaringruppen. Samtidigt var risken för allvarliga blödningar lägre för Xareltogruppen (0,6 procent jämfört med 0,8 procent, 95 % konfidensintervall 0,21 - 2,67), jämfört med warfarin.

Källa: Bayer



LEMTRADA (alemtuzumab) för behandling av aktiv skovvis förlöpande MS!

- Signifikant bättre skovreducerande effekt än IFN β -1a SC i 3 kliniska studier¹
- Signifikant mindre funktionsnedsättning jämfört med IFN β -1a SC hos tidigare behandlade patienter¹
- Reglerar immunsystemet för att reducera MS-aktiviteten¹
- Säkerhetsprofilen var densamma genom 3 kliniska prövningar¹

LEMTRADA[®]
alemtuzumab^{12mg}_{IV}

Referens: 1. LEMTRADA SPC.

LEMTRADA[®] (alemtuzumab) 12 mg IV, Rx, EF, L04AA34, är en humaniserad monoklonal antikropp som ges intravenöst (IV). **Indikation:** LEMTRADA är indicerat för vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd. **Förpackning:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning. **Kontraindikation:** HIV. **Varningar och försiktighet:** Patienter som behandlas med LEMTRADA måste få bipacksedeln, patientvarningskortet och patient-guiden. Före behandlingen måste patienterna få information om risker och nytta samt det nödvändiga behovet av att genomföra 48 månaders uppföljning efter den sista infusionen av LEMTRADA. **Styrkor och förpackningar:** LEMTRADA levereras i en 2 ml klar injektionsflaska, för spädning med 100 ml NaCl 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) infusionsvätska, lösning. För ytterligare information om biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för senaste översyn av SPC: 12/2013. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Genzyme AB, Lindhagensgatan 120, 104 25 Stockholm. Tel. 08-634 50 00. www.genzyme.se

genzyme
A SANOFI COMPANY



Träning hjälper mot gång- och balansproblem vid Parkinsons

En ny studie från Karolinska Institutet visar att äldre personer med Parkinsons sjukdom kan förbättra balansen med hjälp av ett nytt träningsprogram som forskarna utvecklat. Träningsprogrammet, som är baserat på vetenskapliga principer för träning relaterade till sjukdomssymtomen vid Parkinsons sjukdom, är inriktat på gång- och balansuppgifter. Träningsprogrammet kombinerar olika motoriska och kognitiva övningar som behövs vid aktiviteter i dagligt liv, såsom exempelvis att gå på olika underlag och samtidigt utföra en räkneuppgift. I den aktuella studien, som publiceras i den vetenskapliga tidskriften *Journal of Neurorehabilitation and Neural Repair*, ingick 100 personer över 60 år med mild till måttlig Parkinsons sjukdom. Hälften av deltagarna lottades till en kontrollgrupp som fick leva som vanligt och hälften till en träningsgrupp som fick balansträning 3 gånger per vecka i 10 veckor.

Resultaten visar att balansförmågan ökade i träningsgruppen samt att de gick fortare och tog längre steg vid gång i jämförelse med kontrollgruppen. Forskarna kunde även se positiva effekter på aktiviteter i dagligt liv och på hur många steg deltagarna i träningsgruppen gick per dag. Ungefär 22.000 personer i Sverige har Parkinsons sjukdom och de flesta som får sjukdomen drabbas i åldern 55-60 år. Den nu publicerade studien har finansierats av bland annat Vetenskapsrådet, Parkinsonfonden, Neurofonden, Loo och Hans Östermans stiftelse, Gun och Bertil Stohnes stiftelse, ALF-medel genom avtal mellan Karolinska Institutet och Stockholms läns landsting.

Källa: Karolinska Institutet

Lovande resultat för ny Alzheimer-behandling

Forskare vid Karolinska Institutet har utvärderat en ny behandlingsmetod mot Alzheimers sjukdom, där patienterna fått implantat som stimulerar tillväxt av en viss typ av nervceller. Resultaten talar för att tillförsel av en nervtillväxtfaktor kan skydda Alzheimerpatienters nervceller från att brytas ned.

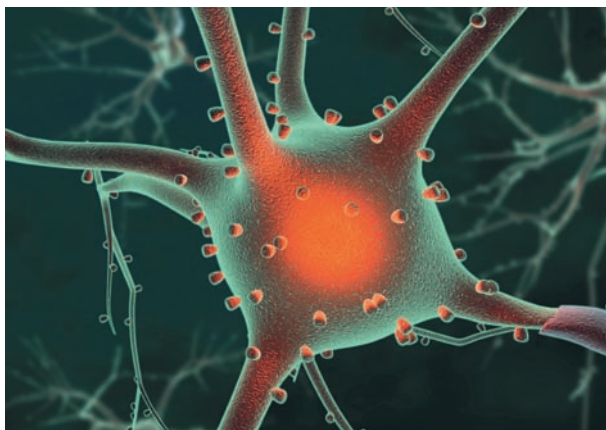
Hos patienter med Alzheimers sjukdom sker en selektiv och tidig nedbrytning av de så kallade kolinerga nervcellerna. För att fungera behöver denna typ av celler en specifik nervtillväxtfaktor. Nedbrytningen av de kolinerga nervcellerna sker i takt med att NGF-tillförseln sinar och sjukdomen långsamt fortskrider. För att försöka stoppa nedbrytningen har man använt en metod med NGF-producerande cellkapslar, som med stereotaktisk kirurgi placeras i basala framhjärnan där de kolinerga nervcellerna finns. Cellkapslarna frisätter NGF till omgivande nervceller i syfte att hindra deras nedbrytning och kan också enkelt avlägsnas.

Den nu publicerade studien i *Alzheimer's & Dementia* bygger på data från sex patienter med Alzheimers sjukdom. För att se om NGF-frisättningen från de inkapslade cellerna gav någon effekt på de kolinerga nervcellerna hos patienterna undersökte forskarna närvaron av specifika markörer för fungerande kolinerga nervceller. Detta cellsystem använder acetylcholin som signalsubstans, som i sin tur produceras av ett enzym som kallas ChAT och som finns både inne i och utanför cellerna. Forskarna utvecklade därför en metod som gjorde att de för första gången kunde mäta ChAT i ryggvätska.

– Våra resultat visar att när patienterna fått tillförsel av NGF så skedde en signifikant ökning av ChAT-enzymet i ryggvätskan. De patienter som visade ökningen var de som svarade bäst på behandlingen. Dessutom visar undersökning med PET-kamera att den kolinerga cellaktiviteten och ämnesomsättningen i hjärnan ökade, säger Taher Darreh-Shori, en av forskarna bakom studien.

Forskarna kunde också se att minnesförsämringen över tid gick långsammare jämfört med obehandlade patienter. Tillsammans talar detta enligt forskarna för att funktionen hos de kolinerga nervcellerna förbättrats hos de Alzheimerpatienter som fått NGF-behandling. Samtidigt varnar forskarna för att dra alltför långtgående slutsatser av resultaten.

Källa: Karolinska Institutet



Azilect® (rasagilin) i jämförelse med entakapon* båda i tillägg till L-dopabehandling

* Entakapon ingår idag i två olika läkemedel:

Stalevo® (L-dopa + karbidopa + entakapon)

Comtess® (entakapon) som ges i tillägg till varje dos av L-dopa + karbidopa eller benserazid³

Symptomtriaden ⁵	Ökad on-tid ²	Freezing ²	Bättre rörlighet på morgonen ¹	ADL funktion under Off-tid ²

● Jämförbar effekt med entakapon

● Bättre effekt än entakapon

- Azilect® ger patienten ökad rörlighet på morgonen¹
- Azilect® verkningsmekanism ger effekt 24 timmar om dygnet¹
 - Azilect® har en gynnsam biverkningsprofil^{3,4}
 - Azilect® är enkelt att dosera. En gång dagligen⁵



H. Lundbeck AB, Box 23, 250 53 Helsingborg
Tel. 042-25 43 00, Fax 042-20 17 19, www.elundbeck.se

AZILECT®
rasagilin
– förenar enkelhet och effekt

REFERENSER:

1. Stocchi F & Rabey JM. Effect of rasagiline as an adjunct to levodopa on severity of OFF in Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2011, 18: 1373–1378
2. Rascol O et al. for the LARGO study group. Lancet 2005;365:947-54
3. Eur J Neurol 2011; 18: 1373–1378. Eur J Neurol 2011;18: 1373-1378.
4. The Parkinson Study Group (LARGO study). Lancet, 2005; Volume 365 Number 9463: 911–1002.
5. Azilect Produktresumé

Azilect® (rasagilin) Rx (F), ATC-kod: N04B D02, ett receptbelagt läkemedel vid Parkinsons sjukdom.

INDIKATION: Behandling av Idiopatisk Parkinsons sjukdom som monoterapi utan levodopa eller som tilläggsbehandling (med levodopa) till patienter med otillräcklig effekt av levodopa i slutet av dosintervall (on-off-dose-fluktuationer). DOSERING: 1 mg en gång dagligen. FÖRPACKNINGAR OCH PRISER: Tablett 1 mg Blister 28 st, Tablett 1 mg Blister 112 st. SUBVENTION: För behandling av Parkinsons sjukdom som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-off"-syndrom, som får otillräcklig effekt av levodopa. För pris och vidare information, se FASS. se. SPC 2011-12



Tidiga minnesstörningar vid Parkinsons sjukdom

Parkinsons sjukdom beskrivs främst som en rörelsesjukdom, där behandlingar till största delen riktar sig mot de rörelsestörningar som åtföljer sjukdomen. Samtidigt vet man att många patienter med Parkinsons sjukdom utvecklar parkinsondemens och att lindriga kognitiva problem är vanliga tidigt i sjukdomen. I denna artikel beskriver **Magdalena Eriksson Domellöf**, Post doc vid Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå Universitet, olika riskfaktorer för utveckling av parkinsondemens.



"Idag är det etablerat att en stor andel patienter med Parkinsons sjukdom utvecklar parkinsondemens samt att lindriga kognitiva problem är vanliga redan tidigt i sjukdomen."

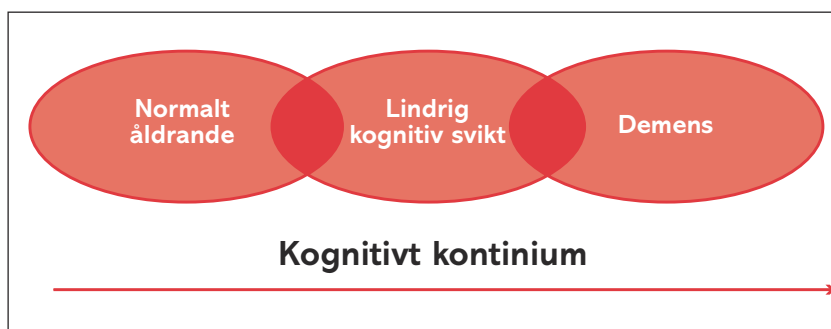
Parkinsons sjukdom är efter Alzheimers sjukdom den vanligaste neurodegenerativa sjukdomen för personer över 60 år. Diagnosen ställs genom att patienten uppvisar rörelsehämning i kombination med skakningar, muskelstelhet och/eller gång- och balanssvårigheter. Patofysiologiskt karakteriseras sjukdomen främst av förlust av dopaminerga neuron i substantia nigra och förekomsten av Lewy-kroppar (onormala ansamlingar av protein som till stor del består av alfa-synuklein) som antas spridas sekventiellt i hjärnan allteftersom sjukdomen fortskrider.¹ Den kliniska bilden varierar stort mellan patienter och det kan därför vara mycket svårt att förutse sjukdomsförloppet.

Rapporter angående nedsatt tankeförmåga vid Parkinsons sjukdom går att hitta redan i början av förra århundradet, men det var inte förrän under 1970-talet som kognitiva nedsättningar började diskuteras som en betydande del av sjukdomen. Idag är det etablerat att en stor andel patienter med Parkinsons sjukdom utvecklar parkinsondemens samt att lindriga kognitiva problem är vanliga redan tidigt i sjukdomen. Trots detta är Parkinsons sjukdom fortfarande främst beskriven som en rörelsesjukdom där behandlingar till största del riktar sig mot de rörelsestörningar som åtföljer sjukdomen. Även om det är vanligt med lindriga kognitiva problem tidigt i sjukdomen, så har inte övergångsskedet från normal kognitiv funktion till demens vid Parkinsons sjukdom rönt samma intresse som exempelvis vid Alzheimers sjukdom

KOGNITIVA NEDSÄTTNINGAR VID PARKINSONS SJUKDOM

En rad olika kognitiva nedsättningar är vanliga redan tidigt i Parkinsons sjukdom, som påverkan på episodiskt minne, exekutiva funktioner, uppmärksamhet, visuospatiala funktioner och arbetsminne. Hur många som drabbas av kognitiva nedsättningar varierar stort mellan studier beroende på patienturval, uppföljningstid, omfattning av den neuropsykologiska utredningen samt hur studierna har bedömt kognitiv nedsättning. Andelen med lindriga kognitiva nedsättningar vid nydiagnostiserad Parkinsons sjukdom varierar mellan 20-40%.

Ett sätt att tydligare kunna beskriva det kognitiva förloppet vid Parkinsons sjukdom är att identifiera patienter som uppvisar lindrig kognitiv nedsättning ("mild cognitive impairment", MCI) tidigt i sjukdomen. Syftet med MCI är att identifiera patienten i ett övergångsskede mellan normal funktion och demens (Figur 1). Detta har gjorts under lång tid för demens av Alzheimertyp med mer fokus på minnesnedsättningar. De senaste åren har MCI även tillämpats för Parkinsons sjukdom och 2012 kom det riktlinjer för MCI vid Parkinsons sjukdom.² Riktlinjerna utarbetades för att anpassas till det specifika mönster av kognitiva nedsättningar som sågs vid Parkinsons sjukdom, men också för att förbättra jämförbarheten mellan studier. Det pågår en diskussion om hur användbart MCI-begreppet är för att förutse parkinsondemens. Låga resultat på neuropsykologiska test kan också bero



Figur 1. Översikt över övergångsskedet från normalt åldrande till demens.

på samexisterande demens av Alzheimertyp, parkinsonmedicinering, depression och affektiva störningar, akut konfusion, trötthet eller låg premorbid kognitiv förmåga.³ Alla patienter med Parkinsons sjukdom och MCI utvecklar därför inte parkinsondemens.

Påverkan på exekutiva funktioner, episodiskt minne, visuospatial funktion och semantiskt ordflöde är exempel på kognitiva nedsättningar som har kopplats ihop med parkinsondemens. Vissa menar att patienter med övervägande balans- och gångsvårigheter ("postural instability and gait difficulty", PIGD) har ökad risk för parkinsondemens, medan en sjukdomsbild med övervägande skakningar innebär en lägre risk.⁴ Några tidiga studier har kopplat ihop långsamma rörelser och muskelstelhet med kognitiva nedsättningar,⁵ andra studier har inte visat någon koppling mellan kognition och motorik.⁶ Olikheter i resultat beror sannolikt på olikheter mellan studier med avseende på patienturval och uppföljningstid.

VAD SKER HOS EN INDIVID ÖVER TID?

Majoriteten av tidigare studier av motorisk och kognitiv funktion hos individer med Parkinsons sjukdom har varit tvär-

snittsstudier och/eller inkluderat patienter i olika skeden av sjukdomen. Med tvärsnittsstudier kan samband identifieras, men det går inte att avgöra huruvida en variabel predicerar ett utfall. För att fånga det verkliga sjukdomsförloppet behöver man undersöka vad som händer hos varje individ över tid. Medicinering mot Parkinsons sjukdom kan påverka både motoriska och icke-motoriska symtom och därför kan det vara viktigt att undersöka patienten innan påbörjad medicinering.

2004 startades studien Ny Parkinsonism Umeå (NYPUM), en stor populationsbaserad studie som är baserad vid Norrlands Universitets Sjukhus (NUS), med det övergripande målet att identifiera riskfaktorer, specifika sjukdomsmönster och effekten av sjukdomsrelaterade faktorer på livskvalitet vid parkinsonism.⁷ En specifik del av projektet var att förbättra förståelsen för kognitiva nedsättningar vid Parkinsons sjukdom samt att utforska relationen mellan motorik och kognition i ett tidigt skede av sjukdomen. Stora populationsbaserade studier av individer med nydiagnostiserad Parkinsons sjukdom följda över tid med omfattande neuropsykologisk utredning var sällsynta när

NYPUM-studien startade. De senaste åren har dock flera liknande studier i olika länder bidragit till ökad kunskap inom detta viktiga forskningsområde.

"För att fånga det verkliga sjukdomsförloppet behöver man undersöka vad som händer hos varje individ över tid."

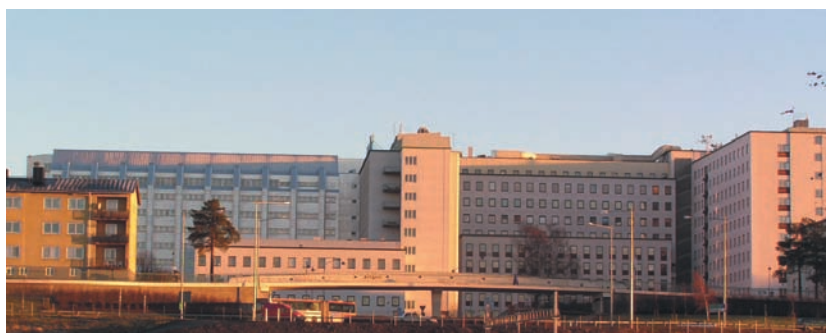
STUDIENS GENOMFÖRANDE

Mellan januari 2004 och mars 2009 undersöktes alla med misstänkt parkinsonism samt 30 friska kontroller i upptagningsområdet. Patienterna kontrollerades årligen med omfattande undersökningar vid baslinjen, ett år, tre år och fem år. Totalt undersöktes 147 patienter som vid senaste uppföljningen hade diagnosen Parkinsons sjukdom, patienter exkluderades på grund av normal dopaminupptagningsförmåga vid upprepanade mätningar (3 patienter), för få genomförda undersökningar (7 patienter) samt allvarig depression (1 patient). Två patienter avled inom ett år och inkluderades därför inte i uppföljningsanalyserna. De inkluderade patienterna har idag följts mellan 5 och 10 år.

En omfattande neuropsykologisk utredning låg till grund för MCI-klassificeringen. MCI-kriterier anpassade till Parkinsons sjukdom tillämpades: minst två nedsatta test (1,5 standardavvikelser under normvärden) antingen i en kognitiv domän (singel domän) eller två eller flera olika domäner (multipel domän). Se Tabell 1 för beskrivning av de olika domänuppdelningarna. 19 patienter avböjde den neuropsykologiska undersökningen; dessa var äldre, hade mer motoriska problem och kortare uppföljningstid.

RESULTAT

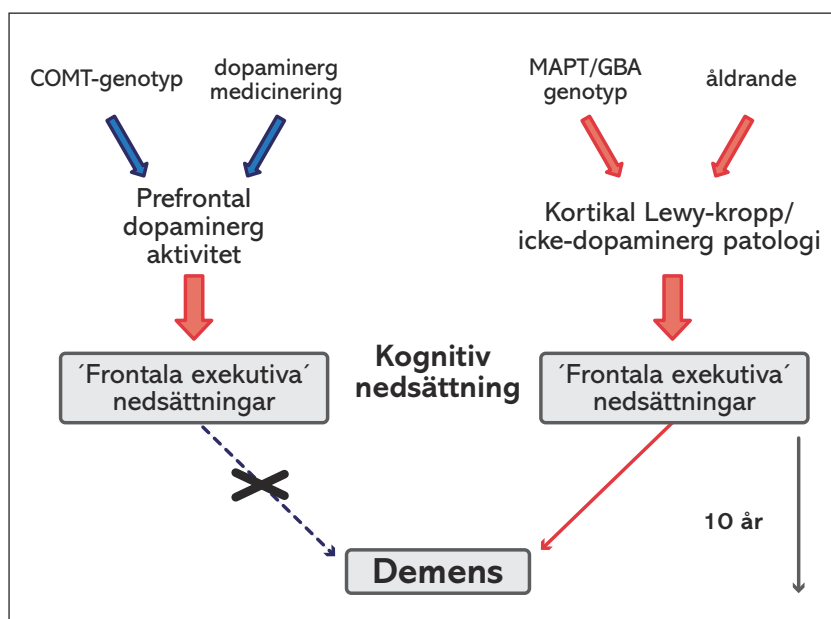
Av 134 patienter med Parkinsons sjukdom inkluderade i studien, utvecklade 28% parkinsondemens inom fem år. Av de 115 patienterna med genomförd neu-



Norrlands Universitetssjukhus, Umeå. Foto: Mikael Lindmark

KOGNITIV DOMÄN	NEUROPSYKOLOGISKA TEST
Episodiskt minne	Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) Brief Visuospatial Memory Test (BVMT), total Brief Visuospatial Memory Test, delayed
Arbetsminne	Sifferrepetition baklänges Trail Making Test part B (TMT B)
Exekutiv funktion	Wisconsin Card Sorting Test (WCST), antal fel Wisconsin Card Sorting Test, perserverade fel Ordflöde för kategorier (djur)
Visuospatial funktion	The Benton Judgment of Line orientation Pentagonkopiering från Mini Mental Test
Språklig funktion	Boston Naming Test

Tabell 1. Tester som ingick i MCI-klassificeringen uppdelad i domäner.⁸



Figur 2. Tvåsyndromshypotesen Barker och Williams-Gray 2014.³

ropsykologisk testning klassificerades 49 (43%) patienter som MCI och av dessa utvecklade 25 (51%) demens inom fem år. Av patienterna med normal kognitiv funktion vid diagnos, utvecklade sex (9%) patienter demens. Detta ger en sex gånger högre risk för patienter med MCI att utveckla demens inom fem år. Nära en femtedel av patienterna med MCI vid första mättillfället, återgick till

normal kognition eller växlade mellan normal kognition och nedsatt kognition vid uppföljningarna.⁸

I enighet med tidigare studier, presterade patienter med Parkinsons sjukdom sämre än friska kontroller på mängder av neuropsykologiska test.⁹ Patienter med Parkinsons sjukdom och MCI presterade sämre på de flesta neuropsykologiska test i jämförelse med patienter med

normal kognitiv funktion.⁸ Neuropsykologiska testresultat från första testomgången jämfördes mellan patienter med MCI som utvecklade demens inom fem år och patienter med MCI som höll sig kognitivt stabila över tid. De som senare utvecklade demens, presterade signifikant sämre på test som mäter episodiskt minne (BVMT och FCSRT), uppmärksamhet (Trail Making Test del A), mental flexibilitet (TMT B), visuospatial funktion (line orientation) samt semantiskt ordflöde (djur). Problemlösning (WCST), arbetsminne (sifferrepetition), fonemiskt ordflöde (ord som börjar på bokstaven F, A och S) samt ordbenämning (BNT) skilde sig inte mellan MCI-patienter som utvecklade demens och MCI-patienter som höll sig kognitivt stabila över tid trots att dessa test skilde sig mellan patienter med MCI och patienter med normal kognitiv funktion vid första besöket.⁸

Det var inte någon skillnad i kognitiv funktion vid baslinjen mellan patienter med övervägande PIGD jämfört med dem med övervägande skakningar.¹⁰ Till skillnad från tidigare studier predicerade inte heller övervägande PIGD vid diagnos utveckling av demens inom fem år, men patienter som utvecklade demens fick mer balans- och gångsvårigheter under uppföljningstiden.⁸ Andra kopplingar mellan motorik och kognition hittades.¹⁰ Mellan långsamma rörelser och sämre resultat på arbetsminnestest (sifferrepetition), mental flexibilitet (TMT B) samt exekutiv funktion (WCST); och mellan balans- och gångproblem och visuospatial funktion (line orientation) och visuospatialt episodiskt minne (BVMT). Vissa av dessa kopplingar visade sig också förändras parallellt efter ett år.¹¹

DISKUSSION

Resultaten från NYPUM-studien föreslår en uppdelning mellan kognitiva funktioner som beskrivs som mer frontostrialt styrda och kognitiva funktioner som beskrivs som mer temporalt styrda i relation till demensutveckling men också till motoriska nedsättningar. De senaste årens forskning pekar på att olika typer av MCI kan ha olika betydelse för sjukdomsförloppet vid Parkinsons sjukdom, den så kallade tvåsyndromshypotesen (Se figur 2).³ Ett fron-

"En specifik del av projektet var att förbättra förståelsen för kognitiva nedsättningar vid Parkinsons sjukdom samt att utforska relationen mellan motorik och kognition i ett tidigt skede av sjukdomen."

tostriatalt/exekutivt syndrom kopplat till det frontostriatala nätverket. I denna variant tror man att den kognitiva nedsättningen varierar som en funktion av sjukdomsstadiet, parkinsonmedicinering samt genotypen Catechol-O-Methyl Transferas (COMT) där för mycket och för lite dopamin orsakar försämringar i arbetsminnet och liknande uppgifter. Denna typ av nedsättning är inte kopplad till parkinsondemens men kan leda till andra svårigheter för individen. Den andra MCI-varianten karakteriseras av visuospatiala nedsättningar samt temporallobsbaserade nedsättningar som semantiskt ordflöde. Patienter med denna variant av kognitiva nedsättningar är ofta äldre vid insjuknandet samt har större risk att utveckla parkinsondemens. Den underliggande etiologin i den senare varianten är troligt Lewy-kroppspatologi samt annan icke-dopaminerg patologi som kolinerg dysfunktion.³

I NYPUM-studien uppvisade patienter med MCI som utvecklade demens inom fem år lägre resultat på tester som mäter visuospatial funktion och semantiskt ordflöde,⁸ detta stödjer till viss del "tvåsyndromshypotesen". Även tester som mäter episodiskt minne samt mental flexibilitet skilde sig mellan grupperna, vilket ger en varierad bild med både posteriot medierade nedsättningar samt frontostriatal dysfunktion kopplad till parkinsondemens. Dessa två typer av kognitiva nedsättningar utesluter inte varandra. De flesta parkinsonpatienter med MCI har nedsättningar i flera kognitiva domäner. En alternativ förklaring är att frontostriatal problematik med dopaminerg utarmning generellt karakteriserar MCI vid Parkinsons sjukdom. Parkinsondemens i sin tur karakteriseras av ytterligare posteriora kortikala förändringar tillsammans med kolinerg dysfunktion.¹²

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis visar NYPUM-studien att det som skiljer sig mellan patienter med normal kognition och MCI inte nödvändigtvis måste vara det som predicerar parkinsondemens. Detta betonar vikten av långtidsuppföljningar. MCI vid diagnos ökar risken för parkinsondemens, men för att använda MCI som diagnostiskt redskap bör det specifika mönstret av kognitiva nedsättningar observeras. Extra vaksamhet bör riktas mot nedsättningar i episodiskt minne, visuospatial funktion, semantiskt ordflöde samt mental flexibilitet. Att olika typer av kognitiva nedsättningar verkar vara kopplade till olika rörelsestörningar som förekommer vid Parkinsons sjukdom kan tyda på att rörelseförmåga och kognitiva funktioner påverkar varandra, vilket skulle kunna bero på gemensamma underliggande mekanismer. Detta skulle också kunna förklara försämringen i motorik hos de patienter som utvecklar parkinsondemens. För att svara på detta behövs ytterligare forskning.



MAGDALENA ERIKSSON DOMELLÖF
Post doc vid Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå Universitet.
magdalena.domellof@umu.se

REFERENSER

1. Braak H, Rüb U, Jansen Steur ENH, Del Tredici K, de Vos RA. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64(8):1404–1410. doi:10.1212/01.WNL.0000158422.41380.82.

2. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27(3):349–356. doi:10.1002/mds.24893.

3. Barker RA, Williams-Gray CH. Mild cognitive impairment and Parkinson's disease—something to remember. *J Parkinsons Dis* 2014; 4(4):651–656. doi:10.3233/JPD-140427.

4. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; 130(Pt 7):1787–1798. doi:10.1093/brain/awm11.

5. Marttila RJ, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1976; 54(5):431–441. doi:10.1111/j.1600-0404.1976.tb04375.x.

6. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991; 114(5):2095–2122. doi:10.1093/brain/114.5.2095.

7. Linder J, Stenlund H, Forsgren L. Incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in northern Sweden: a population-based study. *Mov Disord* 2010; 25(3):341–348. doi:10.1002/mds.22987.

8. Domellöf ME, Ekman U, Forsgren L, Elgh E. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five year follow up. *Acta Neurol Scand*. doi:10.1111/ane.12375.

9. Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol* 2009; 16(12):1278–1284. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02707.x.

10. Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naïve newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(12):2183–2189. doi:10.1002/mds.23814.

11. Domellöf ME, Forsgren L, Elgh E. Persistence of associations between cognitive impairment and motor dysfunction in the early phase of Parkinson's disease. *J Neurol* 2013; 260(9):2228–2236. doi:10.1007/s00415-013-6971-6.

12. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010; 9(12):1200–1213. doi:10.1016/S1474-4422(10)70212-X.

Vi vill hjälpa till att spara pengar.

Med en
konkurrenskraftig
epilepsiportfölj

Vi erbjuder en bred portfölj av läkemedel för behandling av epilepsi och vår ambition är att hålla konkurrenskraftiga priser*.

Orion Pharma har mångårigt engagemang inom neurologi och framförallt inom epilepsi där vi har följande läkemedel på marknaden:

- Absenor® (natriumvalproat)
- Absenor® Depot (natriumvalproat)
- Hermolepsin® (karbamazepin)
- Hermolepsin® Retard® (karbamazepin)
- Gabapentin Aurobindo (gabapentin)
- Lamotrigin Aurobindo (lamotrigin)
- Levetiracetam Orion (levetiracetam)
- Topiramat Orion (topiramat)

* AUP, TLV februari 2015.

Absenor® (natriumvalproat) [Rx]. Förmån. Vid epilepsi: Generaliserade epilepsianfall såsom tonisk-kloniska anfall (grand mal), absenser (petit mal), myoklona anfall och atoniska anfall. Partiella (fokala) anfall. Behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras. Försatt behandling efter den maniska episoden kan övervägas hos patienter som har svarat på natriumvalproat vid akut mani. Enterotabletter 100 mg, 300 mg och 500 mg. Oral droppar, lösning 200 mg/ml. Oral lösning 60 mg/ml. Senaste översyn av produktresumé: 2014-12-13

Absenor® Depot (natriumvalproat) [Rx]. Förmån. Vid epilepsi: Generaliserade epilepsianfall såsom tonisk-kloniska anfall (grand mal), absenser (petit mal), myoklona anfall och atoniska anfall. Partiella (fokala) anfall. Behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras. Försatt behandling efter den maniska episoden kan övervägas hos patienter som har svarat på natriumvalproat vid akut mani. Depottabletter 300 mg och 500 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2014-12-13

Hermolepsin® (karbamazepin) [Rx]. Förmån. Vid epilepsier: Generaliserade anfall av grand mal-typ (tonisk-kloniska). Partiella anfall. Karbamazepin är ej verksamt vid absenser (petit mal). Trigeminusneuralgi. Alkoholabstinens. Tabletter 200 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2013-05-31.

Hermolepsin® Retard® (karbamazepin) [Rx]. Förmån. Vid epilepsier: Generaliserade anfall av grand mal-typ (tonisk-kloniska). Partiella anfall. Karbamazepin är ej verksamt vid absenser (petit mal). Trigeminusneuralgi. Depottabletter 100 mg, 200 mg och 300 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2012-11-06.

Gabapentin Aurobindo (gabapentin) [Rx]. Förmån. Vid epilepsi: som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och barn från 6 år. För monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 12 år. För behandling av perifer neuropatisk smärta, såsom smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi hos vuxna. Kapslar 300 mg och 400 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2013-02-25.

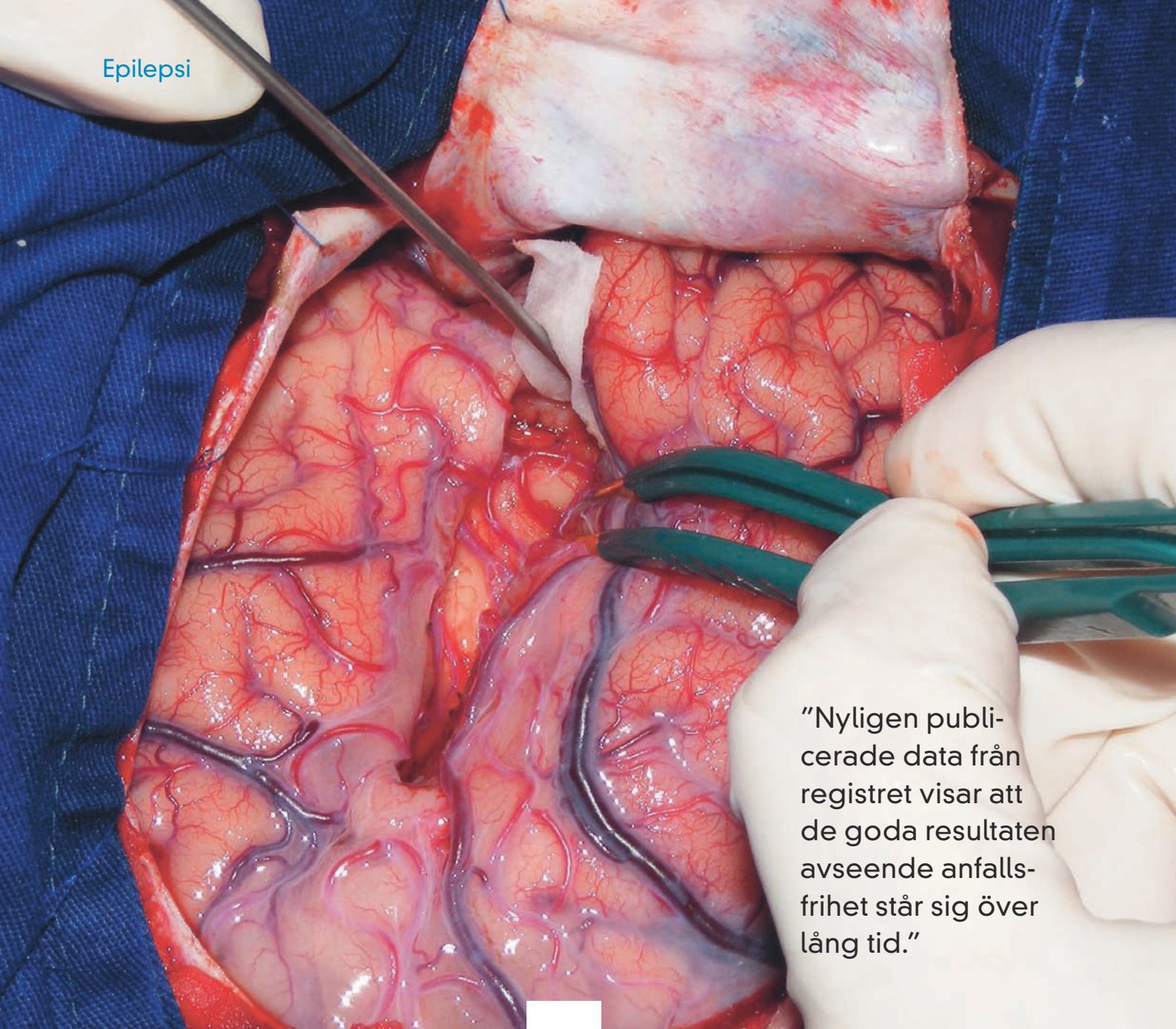
Lamotrigin Aurobindo (lamotrigin) [Rx]. Förmån. Epilepsi: Vuxna och ungdomar från 13 år och äldre: Tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall. Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Lamotrigin Aurobindo ges som tilläggsbehandling men kan ges som initialt antiepileptikum vid start av behandling av Lennox-Gastaut syndrom. Barn och ungdomar från 2 till 12 år: Tilläggsbehandling av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Monoterapi av typiska absenser. Bipolär sjukdom: Vuxna från 18 år och äldre: Prevention av depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder. Lamotrigin Aurobindo är inte indicerat för akut behandling av maniska eller depressiva episoder. Tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2013-02-18.

Levetiracetam Orion (levetiracetam) [Rx]. Förmån. Som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi. Som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering

hos vuxna, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi. Som tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi. Som tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi. Tabletter 250 mg, 500 mg, 750 mg och 1000 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2011-11-11.

Topiramat Orion (topiramat) [Rx]. Förmån. För monoterapi till vuxna, ungdomar och barn över 6 år med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Tilläggsbehandling till barn från 2 års ålder, ungdomar och vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall och för behandling av anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom. Topiramat är indicerat hos vuxna som profylax av migränhuvudvärk efter noggrann utvärdering av möjliga alternativa behandlingsmetoder. Topiramat är inte avsett för akut behandling. Tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2013-11-15.

För priser och ytterligare information se www.fass.se.



”Nyligen publicerade data från registret visar att de goda resultaten avseende anfallsfrihet står sig över lång tid.”

Kirurgisk behandling vid epilepsi **EFFEKTIV OCH SÄKER**

Epilepsikirurgi är en effektiv och kostnadseffektiv behandlingsmöjlighet för utvalda patienter med svårbehandlad epilepsi. En tidigare artikel i Neurologi i Sverige har behandlat ämnet.¹ I denna artikel av specialisläkare **Johan Bjellvi**, Neurologikliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, ges en uppdatering kring resultaten av epilepsikirurgi med fokus på svensk forskning som publicerats under de senaste åren samt diskuteras vilka patienter med epilepsi som bör remitteras för ställningstagande till kirurgisk behandling.

VAD INNEBÄR EN EPILEPSIKIRURGISK UTREDNING?

Kirurgisk behandling av epilepsi förutsätter en noggrann värdering på individnivå av den förväntade förbättringen av anfallssituation och livskvalitet i förhållande till den förväntade risken för komplikationer och andra negativa effekter av ingreppet. Den förhöjda sjuklighet och dödlighet som är förknippad med svårbehandlad epilepsi måste också tas med i beräkningen.

För samtliga patienter genomförs en magnetresonanstomografi (MRT) av hjärnan enligt särskilt epilepsiprotokoll för att kartlägga förändringar som kan utgöra orsak till epilepsi. Vidare genomförs video-EEG, som syftar dels till att bekräfta att de terapiresistenta anfallen verkligen är epileptiska, dels till att verifiera korrelationen mellan anfallsursprung och misstänkta lesioner. Därutöver genomförs en neuropsykologisk utredning för att kartlägga kognitiva funktioner och för att identifiera riskfaktorer för postoperativa minnesproblem och depression.² På barn görs också ofta en neuropsykiatrisk utredning och multidisciplinär kartläggning av funktioner.

För vissa patienter genomförs kompletterande utredningar för att bättre lokalisera anfallsursprunget eller för att bättre bedöma risken för postoperativa komplikationer. Till den första gruppen hör funktionell bilddiagnostik med SPECT- eller PET-teknik och magnetencefalografi (MEG). Till den senare gruppen hör funktionell MRT, som bland annat används för att lokalisera språkfunktioner och motoriska funktioner i de fall anfallsursprunget misstänks ligga i närheten av dessa områden. Diffusionstraktografi kan användas för att kartlägga synbanorna inför tinninglobsresektioner och därmed minska risken för handikappande synfältsdefekter.^{2,3}

I vissa fall är invasiv utredning nödvändig för att lokalisera anfallsursprung och avgränsa det mot funktionellt nödvändiga områden i hjärnan. En metod som relativt nyligen har kommit i bruk i Sverige är stereo-EEG, då djupelektroder med hjälp av en stereotaktisk metod placeras i områden som inte i detalj kan kartläggas med hjälp av skalp- eller subduralelektroder. Metoden förutsätter en mycket specificerad hypotes om anfallsursprung.

VILKA OPERATIONER GENOMFÖRS I SVERIGE?

Epilepsikirurgi genomförs i Sverige på sex sjukhus: Akademiska sjukhuset i Uppsala, Karolinska Sjukhuset i Solna,

Norrlands Universitetssjukhus i Umeå, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, Skånes universitetssjukhus i Lund och Universitetssjukhuset i Linköping. Varje år opereras 50–60 patienter. Det vanligaste ingreppet såväl för barn som för vuxna är tinninglobsresektioner, som utgör en dryg tredjedel av ingreppen bland barn och tre fjärdedelar av ingreppen bland vuxna. För barn följer därefter pannlobsresektioner och hemisfärotomier, vilket är en operation som avskiljer anfalls-genererande områden som omfattar stora delar av ena hjärnhalvan. För vuxna följer efter tinningloboperationer resektioner i pann- och nackloberna. Huvuddelen av operationerna har målsättningen att uppnå anfallsfrihet. Av palliativa ingrepp är kallosotomi, där hjärnbalken delas för att förhindra anfallsspridning mellan hjärnhalvorna, den vanligaste operationstypen.⁴

HUR GÅR DET FÖR PATIENTERNA?

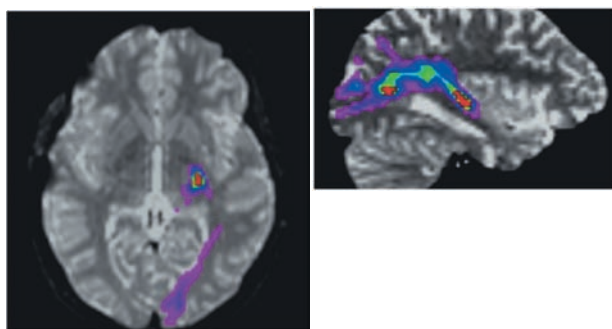
Epilepsikirurgin i Sverige följs upp med hjälp av ett nationellt register. Genom att fortlöpande samla omfattande data från samtliga opererande centra i Sverige erbjuder detta en ur ett internationellt perspektiv unik populationsbaserad uppföljning av landets epilepsikirurgi. Kohorter från de individuella sjukhusen har också kunnat belysa olika aspekter på behandlingsresultat.

Nyligen publicerade data från registret visar att de goda resultaten avseende anfallsfrihet står sig över lång tid. 62 % av de vuxna och 50 % av de barn som opererats var anfallsfria vid en uppföljning på i genomsnitt 7,6 år, jämfört med 14 % icke-opererade vuxna och 38 % icke-opererade barn. Av de som var anfallsfria tio år efter operationen hade 43 % av de vuxna och 86 % av barnen avslutat sin epilepsimedicinering.⁵ I en kohort med barn som opererats på Universitetssjukhuset i Lund uppnådde nära hälften långvarig anfallsfrihet. Totalt sett följde barnen förväntad kognitiv utveckling, och de som blev anfallsfria förbättrades i sin kognition, särskilt i de fall epilepsimedicineringen kunde avvecklas.⁶

Prognosen för anfallsfrihet är särskilt god i de fall man redan med hjälp av MRT kan identifiera en anfallsframkallande tumör eller kärlmissbildning. Bland opererade patienter med gangliogliom, DNET, lågradigt astrocytom eller kavernom uppnådde 77 % anfallsfrihet under två års uppföljning. Bäst resultat med närmare 90 % anfallsfrihet hade de som inte haft epilepsi mer än fyra år. I studien var tiden mel-



Den multidisciplinära epilepsikirurgikonferensen med deltagande av barn- och vuxenneurologer, neurokirurger, kliniska neurofysiologer, neuropsykolog, epilepsisjuksköterska m fl är av stor betydelse. Här diskuteras varje patients utredningsresultat i detalj och fortsatt utredning planeras.



Till vänster axial, till höger sagittal MRT-bild där synbanan avbildats med probabilistisk traktografi. Informationen kan användas för att bedöma patientens individuella risk att drabbas av en synfältsdefekt efter operationen. Neurokirurgen kan även visualisera synbanans förlopp under operationen för att undvika att den skadas.

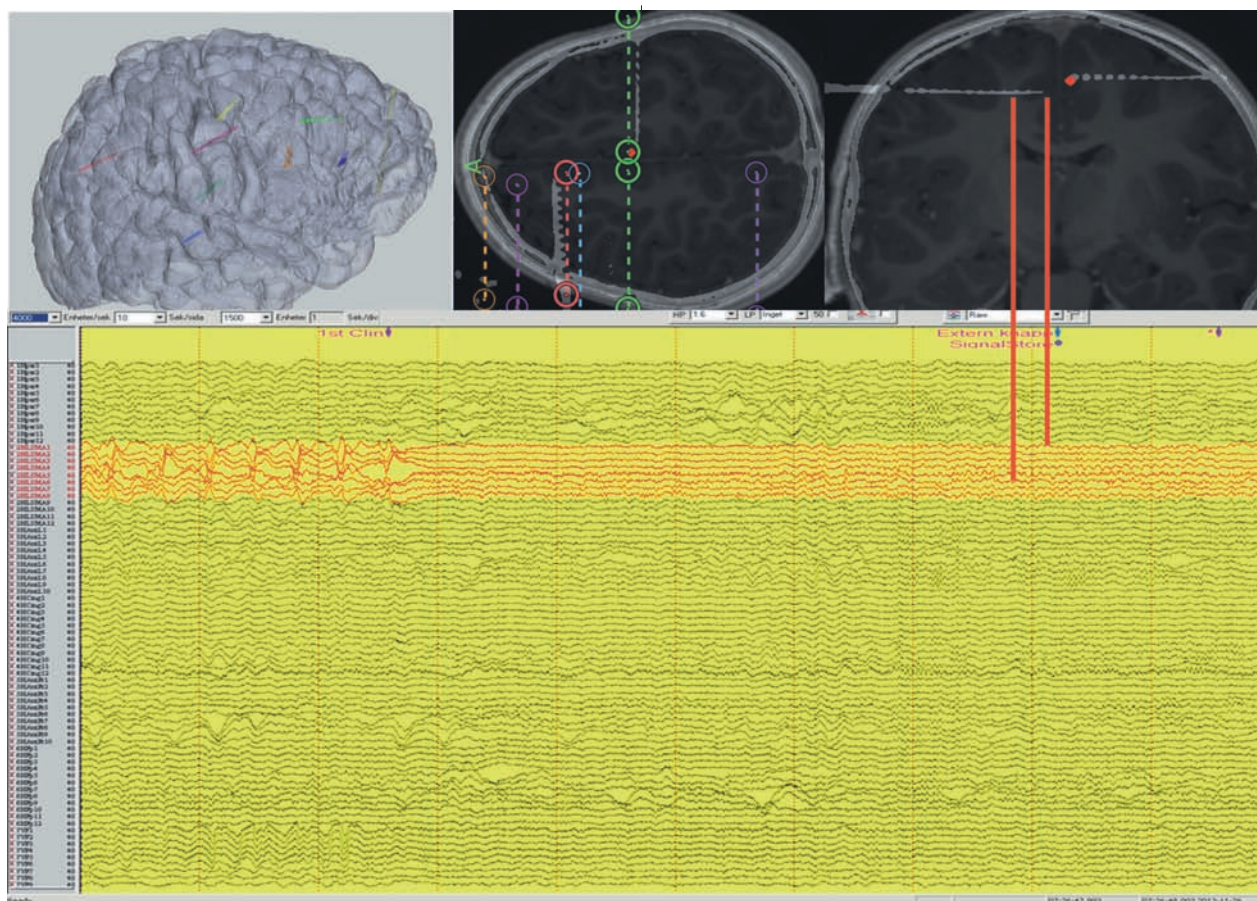
lan epilepsidebut och operation i genomsnitt fem år för barn och tretton år för vuxna, vilket belyser hur länge många lämpliga patienter kan behöva vänta på epilepsikirurgi.⁷

I en studie av barn som genomgått epilepsikirurgi i Göteborg uppnådde mer än hälften en meningsfull reduktion av anfallsfrekvensen. En stor andel av barnen hade förutom epi-

lepsi inlärningssvårigheter och/eller neurologiska funktionsnedsättningar.⁸ En annan studie har visat förbättrat eller oförändrat IQ för barn efter epilepsikirurgi även för patienter med inlärningssvårigheter.⁹ Man har tidigare ofta varit restriktiv till kirurgi för denna grupp, men dessa studier visar alltså att det finns god anledning att överväga epilepsikirurgi även för barn med flera svåra funktionsstörningar.

En svensk nationell studie visar att de allra flesta patienterna är nöjda och upplever att epilepsikirurgin har gjort nytta. För de som blev anfallsfria medförde ingreppet dessutom förbättrad livskvalitet och minskad ångestnivå.¹⁰

Uppföljning av komplikationer är ett viktigt område i epilepsikirurgiregistret. Totalt får 3 % av patienterna någon komplikation av det kirurgiska ingreppet, som ger besvär fortfarande efter tre månaders uppföljning. Vanligast i denna grupp är hemi- eller monopares och synfältspåverkan. 7,5 % av patienterna får komplikationer med övergående besvär, där infektion och blödning är vanligast. Risken ökar något med stigande ålder vid tidpunkten för operationen, vilket dock inte hindrar att även äldre patienter har goda resultat avseende anfallsfrihet. Siffrorna står sig väl dels jämfört med tidigare svenska resultat, dels jämfört med resultat från större internationella centra.^{4,11} En låg risk för komplikationer (4,8 %, ingen med bestående men) har också konstaterats i samband med invasiv utredning.¹²



Stereo-EEG. Bilden visar överst till vänster en översiktsrekonstruktion över elektroder inlagda på höger sida. Den översta mellanbilden visar en planering och den övre högra två elektroder som kommer in från var sin sida. Den högra elektroden (vänster i bilden) passerar en misstänkt dysplasi. I EEG-bilden ser man anfallsstart och anfall inom ett begränsat område i relation till dysplasien, markerat av de röda linjerna.

OPERERAS FÖR FÅ PATIENTER?

Man har uppskattat att 10-25 patienter per miljon invånare och år skulle ha nytta av epilepsikirurgi.¹³ Detta innebär att minst dubbelt så många patienter i Sverige borde opereras. Skillnaden kan bero både på begränsade resurser för epilepsikirurgisk utredning och på att för få eller fel patienter remitteras. En svensk undersökning har visat att det finns 60 personer per 100 000 i befolkningen som potentiellt är lämpliga för epilepsikirurgisk utredning men inte remitteras.¹⁴

En intervjustudie bland svenska neurologer visade att grundinställningen till epilepsikirurgi är positiv. En förklaring till att vissa patienter ändå inte remitteras kan vara en osäkerhet kring indikationerna för utredning. Många av de svarande i studien ansåg att kognitiv funktionsnivå hos patienten och utredningsfynd från EEG eller MRT är avgörande för deras beslut att remittera. En alltför restriktiv inställning vid MRT utan påvisbar lesion eller vid intellektuell funktionsnedsättning kan därmed leda till att lämpliga patienter inte remitteras.¹⁵ Studien i fråga inkluderade inte barnneurologer, men på motsvarande sätt är det möjligt att exempelvis medfödda syndrom eller en EEG-bild som skenbart tyder på generaliserad epilepsi kan leda till underremittering.

En registerstudie har visat att sjukvård som ges på grund av epilepsi är ojämnt fördelad över landet.¹⁶ Det är därför

tänkbart att en bättre tillgång runt om i landet till specialister i neurologi och i barn- och ungdomsneurologi med habilitering skulle kunna leda till att fler patienter remitteras och därmed fler lämpliga epilepsikirurgipatienter identifieras.

En internationell studie har visat att även missuppfattningar bland patienterna kan bidra till att för få patienter opereras. Bland annat är det vanligt att risken för komplikationer överskattas. Korrekt information från behandlande läkare och övrig personal är därför viktig för att kunna hjälpa dessa patienter.¹⁷ Uppföljningsstudier från epilepsikirurgiregistret ger en bra bas för att kunna ge patienterna en realistisk bild både av sannolikheten att uppnå en tillfredsställande anfallskontroll och av de risker ett epilepsikirurgiskt ingrepp medför.

FINNS DET ALTERNATIV TILL KIRURGI VID SVÅRBEHANDLAD EPILEPSI?

För vissa patienter är trots allt epilepsikirurgi ett mindre lämpligt behandlingsalternativ. Kliniska prövningar har visat att stimulering av vagusnerven via en inopererad pacemaker (VNS) har en effekt som är jämförbar med tilläggsbehandling med nya epilepsimedikiner. Biverkningsprofilen är som regel gynnsam.¹⁸

Ketogen kost har visats vara en effektiv och väl tolererad behandling i synnerhet för barn med svårbehandlad epilepsi,

inklusive patienter med hög anfallsfrekvens och intellektuella funktionsnedsättningar.¹⁹ Epilepsiteamen på regionnivå har kunskap även om dessa behandlingsalternativ.

VILKA PATIENTER BÖR REMITTERAS?

Frågan om och när en patient remitteras för epilepsikirurgisk utredning är beroende av såväl utredningsfynd som patientens anfallstyper och anfallsfrekvens. En förutsättning är naturligtvis också att patienten är intresserad av den ofta omfattande och tidskrävande utredningen. Särskilt viktigt är det att tidigt remittera barn med påverkad utveckling och terapiresistenta epileptiska anfall, där riskerna är betydande med fördröjd behandling. En annan viktig grupp att identifiera tidigt är som vi sett patienterna med anfallsframkallande lesioner, där behandlingsresultaten är vida överlägsna konservativ behandling.

Svenska Epilepsisällskapet har gett ut riktlinjer för samverkan mellan olika vårdnivåer vid svårbehandlad epilepsi (www.epilepsisallskapet.se). Här skriver man att tidpunkten måste individualiseras, men att man som riktlinje bör remittera patienter som trots två adekvata behandlingsförsök inte uppnått en tillfredsställande anfallssituation inom två år. Små barn bör remitteras tidigare. Med adekvata behandlingsförsök menar man att två epilepsimedikationer prövats i adekvata doser med hänsyn taget till biverkningar.

Remissfrågan behöver inte ha den specifika frågan epilepsikirurgiutredning, utan många gånger kan en mer allmän förfrågan om behandlingsmöjligheter vara mer lämplig. Remissen bör innehålla information om individens anfallstyper, anfallsfrekvens, utredningsfynd inklusive svar från MRT- och EEG-undersökningar, tidigare genomförd behandling och samsjuklighet, inklusive psykiatrisk sjukdom. Brevförfrågan kan användas som ett komplement eller alternativ till mer formella remisser.

SAMMANFATTNING

Epilepsikirurgi är en effektiv och säker behandlingsmöjlighet för utvalda patienter med svårbehandlad epilepsi. En rekommendation om behandling föregås av en individualiserad och högspecialiserad utredning för att avgöra förväntad nytta och risk med ingreppet. För att fler patienter ska kunna erbjudas kirurgisk behandling bör man vara frikostig med remiss eller förfrågan till regionsjukhusens epilepsiteam vid svårbehandlad epilepsi.

Tack till medlemmarna i epilepsikirurgiteamen vid Neurosjukvården och Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, som bidragit med värdefulla synpunkter på denna artikel.



JOHAN BJELLVI
Specialistläkare, Epilepsiteamet,
Neurologikliniken,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
johan.bjellvi@vgregion.se

REFERENSER

1. Kumlien E. Kirurgisk behandling av epilepsi underutnyttjad. *Neurologi i Sverige*. 2012(2):40-43.

2. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. Nov 2014;13(11):1114-1126.
3. Lilja Y, Ljungberg M, Starck G, Malmgren K, Rydenhag B, Nilsson DT. Visualizing Meyer's loop: A comparison of deterministic and probabilistic tractography. *Epilepsy Res*. Mar 2014;108(3):481-490.
4. Bjellvi J, Flink R, Rydenhag B, Malmgren K. Complications of epilepsy surgery in Sweden 1996-2010: a prospective, population-based study. *J Neurosurg*. Oct 31 2014;1-7.
5. Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden: a national prospective and longitudinal study. *Neurology*. Oct 1 2013;81(14):1244-1251.
6. Hallbook T, Tideman P, Rosen I, Lundgren J, Tideman E. Epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy, a long-term follow-up. *Acta Neurol Scand*. Dec 2013;128(6):414-421.
7. Rydenhag B, Flink R, Malmgren K. Surgical outcomes in patients with epileptogenic tumours and cavernomas in Sweden: good seizure control but late referrals. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jan 2013;84(1):49-53.
8. Olsson I, Danielsson S, Hedstrom A, et al. Epilepsy surgery in children with accompanying impairments. *Eur J Paediatr Neurol*. Nov 2013;17(6):645-650.
9. Viggedal G, Olsson I, Carlsson G, Rydenhag B, Uvebrant P. Intelligence two years after epilepsy surgery in children. *Epilepsy Behav*. Dec 2013;29(3):565-570.
10. Taft C, Sager Magnusson E, Ekstedt G, Malmgren K. Health-related quality of life, mood, and patient satisfaction after epilepsy surgery in Sweden--a prospective controlled observational study. *Epilepsia*. Jun 2014;55(6):878-885.
11. Bialek F, Rydenhag B, Flink R, Malmgren K. Outcomes after resective epilepsy surgery in patients over 50 years of age in Sweden 1990-2009 - A prospective longitudinal study. *Seizure*. Sep 2014;23(8):641-645.
12. Hedegard E, Bjellvi J, Edelvik A, Rydenhag B, Flink R, Malmgren K. Complications to invasive epilepsy surgery workup with subdural and depth electrodes: a prospective population-based observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jul 2014;85(7):716-720.
13. Shorvon S. The Surgical Therapy of Epilepsy. *Handbook of Epilepsy Treatment*: Wiley-Blackwell; 2010:314-364.
14. de Flon P, Kumlien E, Reuterwall C, Mattsson P. Empirical evidence of underutilization of referrals for epilepsy surgery evaluation. *Eur J Neurol*. Apr 2010;17(4):619-625.
15. Kumlien E, Mattsson P. Attitudes towards epilepsy surgery: A nationwide survey among Swedish neurologists. *Seizure*. May 2010;19(4):253-255.
16. Bolin K, Berggren F, Landtblom AM. Regional variation in prevalence and healthcare utilization due to epilepsy in Sweden. *Acta Neurol Scand*. Dec 2014;130(6):354-359.
17. Erba G, Messina P, Pupillo E, Beghi E. Acceptance of epilepsy surgery among adults with epilepsy - What do patients think? *Epilepsy and Behavior*. Jul 2012;24(3):352-358.
18. Ben-Menachem E. Neurostimulation-past, present, and beyond. *Epilepsy Curr*. Sep 2012;12(5):188-191.
19. Hallbook T, Sjolander A, Amark P, Miranda M, Bjurulf B, Dahlin M. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *Eur J Paediatr Neurol*. Jan 2015;19(1):29-36.

TYSABRI® (NATALIZUMAB), FÖR MS-PATIENTER SOM BEHÖVER MER EFFEKT¹

Över 132 000 patienter världen över har behandlats med TYSABRI under 8 år på marknaden^{1,2}.

Referenser:

1. TYSABRI produktresumé 10/2013
2. BiogenIddec, Data on file, september 2014

TYSABRI® Rx(F), (natalizumab), L04AA23, SPC 10/2013

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Indikation: I monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros, för följande grupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller glatirameracetat; eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. **Förpackning:** 300 mg koncentrat till infusionsvätska. **Varning och försiktighet:** Behandling med TYSABRI har förknippats med en förhöjd risk för PML, progressiv multifokal leukoencefalopati. Före start av behandling med TYSABRI måste en nyligen genomförd (inom ca tre månader) undersökning med magnetresonanstomografi (MRT) finnas tillgänglig som en referens. Patienterna måste kontrolleras regelbundet med avseende på nya eller förvärrade neurologiska symptom eller statusfynd som skulle kunna tyda på PML. **Beslutsunderlag:** Status för anti-JCV-antikroppar identifierar olika risknivåer för PML hos TYSABRI-behandlade patienter. Patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar har ökad risk för att utveckla PML jämfört med patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar. För riskstratifiering före eller under behandling med TYSABRI kan testning av anti-JCV-antikroppar ge ytterligare understödande information. **För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och dosering se www.fass.se.**

VAR
4: E VECKA

TYSABRI®
(natalizumab)

biogen idec

BiogenIddec Sweden AB
Kanalvägen 10A, 194 61 Upplands Väsby. Tel 08 594 113 60. Fax 08 594 113 69
www.multipelskleros.nu | www.biogenidec.se



Autolog blodstamcellstransplantation vid multipel skleros

Autolog blodstamcellstransplantation (AHSCT), dvs transplantation av patientens egna blodstamceller eller "högdosbehandling med stamcellstöd", är rutinbehandling vid maligna blodsjukdomar, framför allt vid lymfom och myelom. Metoden kan även innebära remission av vissa autoimmuna sjukdomar, och används därför idag framför allt vid MS, systemisk skleros och Crohns sjukdom. I denna artikel ger docent **Hans Hägglund**, överläkare och verksamhetschef vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, en beskrivning av denna metod som behandling vid MS.

Trots den snabba utvecklingen av nya och effektiva läkemedel vid MS,¹ finns det patienter som inte svarar på eller tolererar dessa läkemedel. För denna patientgrupp med aggressiv och skovvis förlöpande sjukdom samt kort sjukdomsduration kan autolog blodstamcellstransplantation (AHSCT) vara ett behandlingsalternativ. Den första transplantationen i Sverige vid svår MS utfördes 2004 vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Patienten var en 30-årig kvinna med mycket hastigt förlöpande MS, med frekventa skov och snabb funktionsnedsättning. Idag, tio år senare har patienten två barn och är åter i fullt arbete. Hon är helt symtomfri och undersökning med magnetkamera visar inga tecken på sjukdomsaktivitet. I Sverige utförs AHSCT vid samtliga universitetssjukhus; hittills har majoriteten av

behandlade MS-patienter transplanterats på Akademiska sjukhuset och Karolinska universitetssjukhuset. Sverige är det land i Europa som utför flest antal transplantationer vid MS per miljon invånare. Nyligen publicerades en uppmärksamman svensk sammanställning av de lovande resultaten efter AHSCT vid MS.²

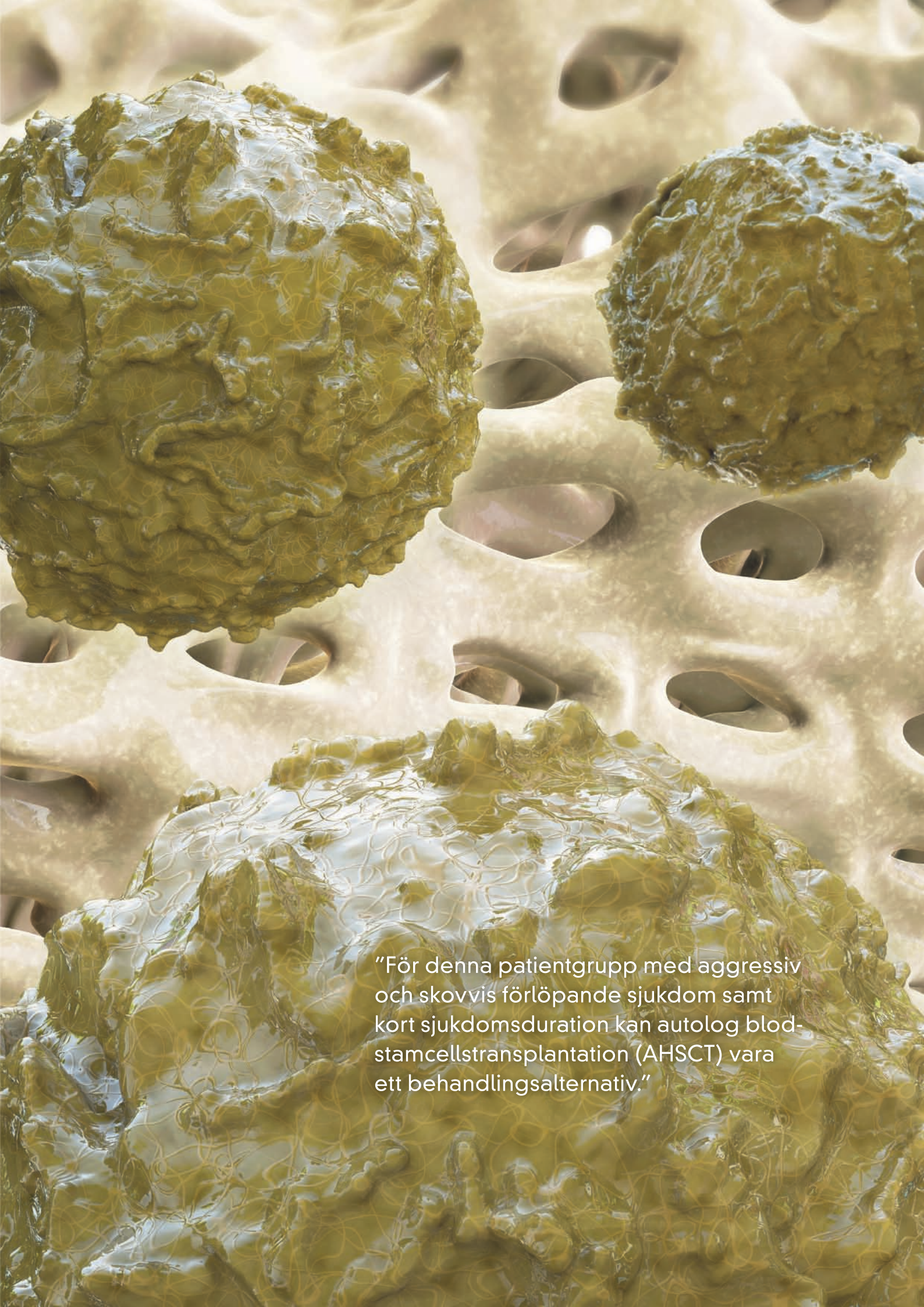
AUTOLOG BLODSTAMCELLSTRANSPLANTATION

Den europeiska blod- och benmärgstransplantationsgruppen (EBMT) har publicerat riktlinjer för indikationer vid autolog och allogen blodstamcellstransplantation.³ I denna beskrivs bland annat rekommendationer för transplantationsindikation vid autoimmun sjukdom, olika mobiliserings- och konditioneringsprotokoll samt risker och hälso-

ekonomiska överväganden. En sammanfattning av transplantationsproceduren ges nedan.

STAMCELLSMOBILISERING OCH SKÖRD

All blodbildning utgår från hematopoietiska stamceller i benmärgen, vilka kräver specifika tillväxtfaktorer för att dela sig och differentiera till mogna blodceller. Blodstamceller för AHSCT skördades tidigare från benmärgen med multipla aspirationer under generell eller regional anestesi. Sedan i början av 1990-talet används tillväxtfaktorn granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) ensamt eller i kombination med cytostatika för att mobilisera blodstamceller från benmärgen ut i blodbanan. Efter mobilisering skördas blodstamcellerna från blodbanan genom leukaferes och därefter fryses cellerna. Denna me-



”För denna patientgrupp med aggressiv och skovvis förloppande sjukdom samt kort sjukdomsduration kan autolog blodstamcellstransplantation (AHSCT) vara ett behandlingsalternativ.”

tod har numera ersatt benmärgsskörd. Det vanligaste mobiliseringsprotokollet vid MS är cyklofosfamid (2 g/m²) i kombination med G-CSF (5-10 µg/kg/dag).

KONDITIONERING OCH TRANSPLANTATION

Innan förbehandling (konditionering) erhåller patienten en central venkateter. Konditioneringen består av cellgifter och antitymocyoglobulin (ATG), antikroppar riktade mot T-cellerna. Beroende av vilka cellgifter och dos ATG som ges är behandlingen i varierande grad myeloablativ (benmärgshämmande) och immunsuppressiv (immunhämmande). De vanligaste MS-konditioneringsprotokollen som används vid AHSCT är BEAM (BCNU, etoposid, cytarabin och melfalan)/ATG eller cyklofosfamid (200 mg/kg)/ATG. Det finns hittills inga studier som har jämfört de båda protokollens effektivitet vid MS. Kliniska erfarenheter har visat att cyklofosfamid/ATG är mindre toxiskt, huruvida detta är lika effektivt som BEAM/ATG är fortfarande oklart. Idag när MS-patienter transplanteras tidigare i sjukdomsförloppet under den inflammatoriska fasen anses cyklofosfamid/ATG tillräckligt effektivt för att uppnå remission. Vanliga komplikationer i samband med konditioneringen är illamående, kräkningar och frossa. Hårfall och infertilitet ses i varierande grad beroende på vilket konditioneringsprotokoll som används. Stamcellerna återges efter avslutad konditionering som en intravenös infusion 2-6 veckor efter skörd.

TIDIGA POSTTRANSPLANTATIONSFASEN OCH KOMPLIKATIONER

Perioden direkt efter transplantationen, vanligtvis de första veckorna, är den mest kritiska för patienten. Benmärgshämningen innebär att patienterna blir pancytopena, neutropeni innebär stor risk för feber och infektioner och vid behov ges trombocyt- och/eller blodtransfusioner.

Vanligtvis ses bakteriemier och sepsis orsakade av t.ex. streptokocker eller stafylokocker, men även svampinfektioner, vanligtvis candida och aspergillus, samt virusinfektioner, framför allt herpes simplex, kan förekomma. Hematopoietisk rekonstitution ses efter 10-14 dagar

och patienten kan då vanligtvis skrivas ut från avdelningen. Immunrekonstitution tar längre tid och ses vanligtvis efter 3-6 månader. Det innebär att virusinfektioner såsom CMV, EBV och varicella zoster förekommer. Samtliga patienter erhåller profylax mot pneumocystis carini under flera månader och genomgår ett revaccinationsprogram. Patienterna bör följas av hematologer med transplantationserfarenhet under de 6 första månaderna efter transplantationen, därefter kan patienterna återföras till inremitterande neurolog för fortsatt uppföljning.

dock att patienter med svår funktionsnedsättning (EDSS >6) svarade sämre på transplantation än patienter med mindre funktionsnedsättning. En sammanställning från EBMT visade bättre resultat hos yngre (<40 år) patienter som diagnostiserats inom 5 år före transplantationen, jämfört med äldre patienter och lång sjukdomsduration. Men ålder och funktionsnedsättning samt sjukdomsduration är surrogatmarkörer som snarare skiljer ut patienter utifrån deras dominerande neuropatofysiologi; yngre patienter med kort sjukdomsduration och mindre funktionsnedsättning har

”Sverige är det land i Europa som utför flest antal transplantationer vid MS per miljon invånare.”

IMMUNOLOGISKA MEKANISMER

Syftet med AHSCT vid MS och andra autoimmuna sjukdomar är att med konditioneringsbehandling slå ut det ”felprogrammerade” immunsystem som ger upphov till sjukdomen, varefter man återtransplanterar patientens egna blodstamceller för att åstadkomma ett nytt och förhoppningsvis antigennaivt immunsystem. De immunologiska mekanismerna är okända men den långvariga effekten av transplantationen förklaras idag av kvalitativa förändringar i den rekonstituerande immunrepertoaren snarare än en övergående hämning av olika immunceller,⁴ vilket stöder hypotesen om ”resetting” av immunsystemet.

PATIENTSELEKTION

Blodstamcellstransplantation vid MS är mer effektivt hos patienter med aktiv CNS-inflammation. Initialt transplanterades patienter med sekundär-progressiv MS med avancerad funktionsnedsättning. Tidiga erfarenheter visade

sannolikt mer aktiv neuroinflammation och svarar därför bättre på transplantation. Indikationen i dagsläget är patienter med inflammatoriskt aktiv sjukdom med frekventa skov och aktivitet påvisad med magnetkameraundersökning. Vanligen har man provat olika sjukdomsmodulerande behandlingar med otillräcklig effekt, men vid mycket aggressiv sjukdom med täta och svåra funktionspåverkande skov bör AHSCT övervägas direkt.

PRETRANSPLANTATIONSUTREDNING

Indikationen för transplantation avgörs alltid av en neurolog, därefter remitteras patienten till hematologisk verksamhet med stor erfarenhet av stamcellstransplantation. Det är viktigt att patienten genomgår ett antal undersökningar för att utesluta andra sjukdomar eller funktionsnedsättning, framför allt från hjärta, lungor och njurar. I pretransplantationsutredningen ingår dessutom ett antal blodprover inkluderande bland annat herpes-, hepatit- och hiv-serologi.

Vid informationssamtalet diskuteras pretransplantationsutredningens resultat, transplantationsprocessen, mobilisering, konditionering, tidig och sen posttransplantationsfas, uppföljning, revaccination, eventuella senkomplikationer, riskerna med transplantationen, såsom infektioner, risk för sterilitet, morbiditet och mortalitet. Rekommendationen är att nära anhöriga om möjligt deltar vid informationssamtalet.

RESULTAT EFTER BLODSTAMCELLS-TRANSPLANTATION

Blodstamcellstransplantation kan medföra allvarliga komplikationer, framför allt beroende på vilket konditioneringsprotokoll som används. Initialt uppträdde komplikationer inklusive dödsfall i relativt hög frekvens. I en studie från EBMT inkluderande 338 MS-patienter som genomgått AHST var den transplantationsrelaterade mortaliteten (TRM) 3,3%, TRM minskade från 7,3% under tidsperioden 1995-2000 till 1,3%, 2001-2007. Senare erfarenheter talar för att proceduren blivit mer säker och att TRM har fortsatt att minska sedan 2007, mest troligt p.g.a. förbättrad patientselektion, förbättrad understödande vård och ökad erfarenhet av transplantationer vid MS. Med ökat användande av mindre toxiska konditioneringsprotokoll kommer risken för TRM att minska ytterligare. Multipel skleros i sig förefaller inte öka risken för AHST-relaterad mortalitet.

Det är svårt att jämföra resultaten av de olika publicerade studierna, dels har de flesta av de tidigare studierna inkluderat patienter med progressiv sjukdom och dessutom har ett stort antal olika behandlingsprotokoll används. Majoriteten av studierna har använt effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS), definierat som frånvaro av ökning av EDSS med 1 poäng. Med denna definition och med uppföljning på minst 2 år varierar PFS från 36%-100% i de olika studierna.⁵ I en ännu inte publicerad sammanställning av långtidsresultaten efter AHST vid MS (abstract och personlig kommunikation med Muraro P) studerades 281 patienter med en medianålder på 37 år (14-65) transplanterade mellan 1995 och 2006, 16% med RRMS och övriga med progressiv sjukdom, med en medianuppföljning på 6,6 år.

Resultaten visade 5 års PFS 49% i en population med huvudsakligen progressiv sjukdom, vilket gör att AHST kan övervägas även vid inflammatoriskt aktiv progressiv sjukdom. De viktigaste faktorerna som påverkade MS-progression var ålder (>37 år), progressiv sjukdom och fler än två linjers behandling.

”Indikationen för transplantation avgörs alltid av en neurolog, därefter remitteras patienten till hematologisk verksamhet med stor erfarenhet av stamcells-transplantation.”

SVENSKA ERFARENHETER

I den nyligen publicerade artikeln av Burman J et al sammanfattas de svenska erfarenheterna.² I denna sammanställning av 48 patienter från svenska universitetssjukhus var genomsnittsåldern 31 år, patienterna hade i genomsnitt haft MS i drygt sex år och uppvisade hög sjukdomsaktivitet med mer än fyra skov per år.

De 41 patienter som hade en uppföljningstid på minst ett år analyserades vidare. Kaplan-Meier-estimatet för skovfrihet var 87% vid fem år och för sjukdomsfrihet (inga skov, ingen klinisk försämring och inga nya radiologiska förändringar) 68%. Förekomst av kontrastladdande lesioner vid magnetkameraundersökning före behandling var prognostiskt gynnsamt. I den gruppen var andelen patienter som var fria från sjukdomsaktivitet 79%. Under de sammanlagt 162 patientår av uppföljning som analyserades noterades totalt fem skov; dvs ett skov för vart 33:e uppföljningsår, en reduktion av skovfrekvensen med 99%. Ingen patient som varit stabil under de första tre åren försämrades senare.

Många av patienterna med skovvis förlöpande MS förbättrades också i sin neurologiska funktionsnivå. Medianpa-

tienten gick från att behöva ett gånghjälpmedel för att gå 100 m till att vara fullt ambulans efter två år. Patienter med sekundärprogressiv MS förbättrades dock inte, även om majoriteten förblev stabila.

I studien fanns inga dödsfall och ingen patient behövde intensivvård. Herpes

zoster och tyreoidasjukdom var de vanligaste komplikationerna vid långtidsuppföljning och sågs hos 17% respektive 8,3% av patienterna.

PÅGÅENDE STUDIER

Enligt ClinicalTrials.gov finns en pågående randomiserad studie jämförande AHST med ”best available therapy”, den s.k. ”MIST”-studien (Multiple Sclerosis International Stem Cell Transplant Trial), med deltagande centra från Chicago, Sheffield, Sao Paulo och Uppsala. I denna studie används ett reducerat konditioneringsprotokoll, cyklofosfamid 200 mg/m² i kombination med ATG.

SAMMANFATTNING

Blodstamcellstransplantation är rutin på hematologiska vårdavdelningar och är standardbehandling för vissa maligna blodsjukdomar. På grund av den ökade förståelsen av immunbiologin vid MS under senare år har behandlingen även kommit att användas vid utvalda fall av denna sjukdom.

För att immunbaserade terapier såsom AHST ska vara effektiva behöver behandlingen starta tidigt i sjukdomsförloppet, dvs då MS framför allt är en immunmedierad och inflammatorisk sjukdom.

”På grund av den ökade förståelsen av immunbiologin vid MS under senare år har behandlingen även kommit att användas vid utvalda fall av denna sjukdom.”

Erfarenheterna av transplantation talar för att det felprogrammerade immunsystemet ersätts av ett nytt antigen-naïvt immunsystem genom att den patologiska T-cellsklonen elimineras eller ”återställs” och att immunologisk tolerans uppstår.

Den tidigare stora risken för allvarliga komplikationer har under de senaste åren minskat och med bättre selektion av patienter samt mindre toxiska konditioneringsprotokoll uppskattas den transplantationsrelaterade dödligheten idag till mindre än en procent.

EBMT har publicerat guidelines för AH SCT vid MS och idag finns i den medicinska litteraturen över 600 patienter med MS som genomgått AH SCT beskrivna. Sverige är det land i Europa som genomför flest transplantationer vid MS per miljon invånare och nyligen publicerades en artikel som sammanfattade de svenska erfarenheterna. I denna sammanställning av 48 patienter från svenska universitetssjukhus var genomsnittspatienten 31 år, hade haft MS i drygt sex år och uppvisade hög sjukdomsaktivitet med drygt fyra skov per

år. Av de 41 patienter med uppföljningstid på minst ett år var 87% skovfria och 68% sjukdomsfria (inga skov, ingen klinisk försämring och inga nya radiologiska förändringar) vid fem års uppföljning.

I den svenska blod- och benmärgstransplantationsgruppen pågår nu ett arbete med nationella riktlinjer för AH SCT vid MS – dessa beräknas publiceras under våren 2015.

Autolog blodstamcellstransplantation bör övervägas hos en patient med aggressiv, skovvis förlöpande MS som inte svarar på eller tolererar etablerad behandling. I Sverige kan patienter inkluderas i den s.k. MIST.



HANS HÄGGLUND
Överläkare, docent, verksamhetschef,
Akademiska Sjukhuset

REFERENSER

1. Piehl F: A changing treatment landscape for multiple sclerosis: challenges and opportunities. *J Intern Med* 2014; 275(4):364-381.
2. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(10):1116-1121.
3. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Bone and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(6): 770-790.
4. Burman J, Fransson M, Tötterman TH, et al. T-cell responses after haematopoietic stem cell transplantation for aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis. *Immunology* 2013; 140(2):211-219.
5. Radaelli M, Merlini A, Greco R, et al. Autologous bone marrow transplantation for the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14(9):478.

XEOMIN®

Botulinum neurotoxin typ A

För symtomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni och av spasticitet i övre extremiteter efter stroke.

- Rent neurotoxin.*
- Fritt från komplexbildande proteiner.*
- Obruten injektionsflaska kan förvaras i rumstemperatur.*
- Finns både med 50 och 100 enheter/injektionsflaska.
- Båda styrkorna i 1 styck förpackning omfattas av läkemedelsförmånen.

*XEOMIN® produktresumé.



XEOMIN® (botulinum neurotoxin typ A) [Rx]. En injektionsflaska innehåller 50 eller 100 enheter, pulver till injektionsvätska, lösning. För symtomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni av övervägande rotatorisk typ (spastisk torticollis) och av spasticitet i övre extremiteter efter stroke vilket kliniskt yttrar sig som böjd handled och knuten näve hos vuxna. Injektionsflaska 1 styck (omfattas av förmånssystemet). För 100 enheter även 6 x 1 styck (omfattas ej av förmånssystemet). Senaste översyn av produktresumé 100 enheter: 2013-07-30. Senaste översyn av produktresumé 50 enheter: 2013-06-26. För ytterligare information se www.fass.se.

Brus och vestibulär

"Sådan stokastisk, brusig, vestibulär stimulering tycks kunna ha en rad effekter både på friska och på patienter med skador i nervsystemet."

stimulering vid Parkinsons sjukdom



Vi tänker ofta på brus som något ovidkommande och störande, men kommunikationen mellan nervceller och hjärnans delar har utvecklats mot en bakgrund av slumpmässiga variationer i membranpotentialer och transmittormedierade signaler, så många funktioner i nervsystemet är optimerade för förekomst av lagom mängd signalbrus. En hypotes är att vissa sjukdomstillstånd är förknippade med för låga nivåer av signalbrus i nervsystemet. I sådana fall kan hjärnans funktioner kanske förbättras genom att tillföra signalbrus, exempelvis genom våra sinnesorgan. Genom djurmodeller och kliniska studier försöker en forskargrupp vid Sahlgrenska akademien klargöra om det går att behandla funktionsnedsättningar vid störd dopaminsignalering och neurodegenerativa tillstånd genom brusig, stokastisk, stimulering av balansorganen. Denna forskning beskrivs här av **Filip Bergquist**, docent i experimentell neurologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Elektrisk eller galvanisk stimulering av balanssystemet är en teknik som varit känd i över 100 år och som framför allt använts i fysiologiska studier av postural kontroll. De vestibulära organen i innerörat kan aktiveras med svag elektrisk ström som appliceras genom hudelektroder placerade bakom ytterörat. Vanligen använder man likströmsstimulering som ger upphov till en riktningsspecifik aktivering av det vestibulära systemet, så att det uppstår en illusion av att kroppen dras åt ett håll och man aktiverar balansreflexer för att motverka detta. Om man istället använder en stokastisk

växelström, som ändrar riktning och storlek slumpartat, kommer det vestibulära systemet att aktiveras utan att hjärnan tolkar det som att huvudet rör sig. Sådan stokastisk, brusig, vestibulär stimulering tycks kunna ha en rad effekter både på friska och på patienter med skador i nervsystemet. Bland annat har man i studier på friska astronauter visat förbättrad balans och förbättrade vestibulära reflexer,¹ och man har vid neurodegenerativa sjukdomar visat förbättrad kardiovaskulär ortostatisk kontroll och vid Parkinsons sjukdom visat förbättrad exekutiv kontroll.^{2,3}

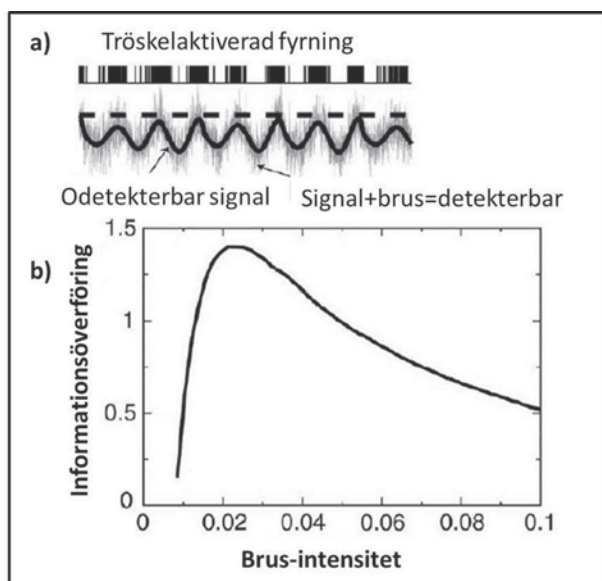


Bild 1. Illustration av hur en svag signal kan göras detekterbar genom tillägg av brus (a) och att informationsöverföring kan optimeras genom hur mycket brus som förekommer (b).

STOKASTISK RESONANS – EN DEL AV HJÄRNANS ARBETSSÄTT

Mekanismen som man brukar hänvisa till kallas stokastisk resonans och är ett fenomen som först beskrevs matematiskt och innebär att signaler som är för svaga för att kunna detekteras blir detekterbara när ett vitt signalbrus läggs till (se bild 1). Stokastisk resonans är integrerat i nervsystemets funktion och bidrar till att informationsöverföring kan ske "trots" att en betydande del av signalerna är brusiga, d.v.s innehåller icke informationsbärande energi. Stokastisk resonans är en del av förklaringen till hur hjärnan filtrerar ut och förstärker betydelsefull information, och fenomenet förekommer sannolikt på flera olika nivåer i nervsystemets funktioner. Ibland talar man om "noise benefit" eller nyttig bruseffekt. För att "noise benefit" skall uppstå måste det dels finnas aktiverings-trösklar som är för höga för att den aktuella funktionen skall fungera optimalt och dels måste bruset vara lagom starkt. Är det för lite eller för mycket brus i systemet så fungerar det istället sämre. Intressant nog tycks det som att vissa sjukdomstillstånd gynnas särskilt av sensoriskt brus. Det har exempelvis visat sig att barn med ADHD eller barn med låg uppmärksamhet presterar bättre i kognitiva tester när de utsätts för akustiskt vitt brus (ungefär som ljudet från "myrornas krig" på en gammal TV-apparat), medan högpresterande personer med god uppmärksamhet tvärtom försämras av ljudbrus.⁴⁻⁶ Även om det finns flera teorier om varför sensoriskt brus kan förbättra funktioner i nervsystemet, är det inte klart hur det går till och om effekterna är korta och övergående eller långsiktiga. Den omedelbara effekten som medieras genom stokastisk resonans är med största sannolikhet bara aktiv när man exponeras för brus, men det är tänkbart att det på längre sikt uppstår plastiska effekter på samma sätt som man ser vid exempelvis Deep Brain Stimulation (DBS).

Det vestibulära systemet har utbredda projektioner till olika delar av hjärnan. Särskilt stark är kopplingen till ögonrörelser, spinala balansreflexer, autonoma funktioner och till hippocampus platsceller, men även basala ganglierna står i indirekt kontakt med vestibulära kärnor. Dessutom är det vestibulära systemet antagligen det sensoriska system som vi under normala omständigheter är minst medvetna om. Därför är det särskilt intressant att utforska potentialen i stokastisk resonans i detta system.

STOKASTISK VESTIBULÄR STIMULERING – EFFEKTER I DJUR-MODELL OCH PATIENTER MED PARKINSONS SJUKDOM

Vi kunde genom studier på 6-OHDA-modellen av parkinsonism hos råttor nyligen visa att stokastisk vestibulär stimulering dämpar överaktiviteten i en del av den indirekta loopen.⁷ Effekten liknar neurokemiskt vad man ser vid levodopabehandling eller DBS i nucleus subthalamicus, och är liksom DBS oberoende av dopamintransmission. För att ta reda på om detta kan leda till klinisk förbättring av parkinsonsymtom gjorde vi nyligen en liten dubbelblind crossover-studie där patienter med Parkinsons sjukdom fick bära en stimulator under ett levodopatest där vi utvärderade balans och motorsymtom i relation till levodopaeffekt. Studien publicerades i tidskriften Brain Stimulation och visar att balans och balansreflexer förbättras av vestibulär stimulering både när patienterna är obehandlade och när de är behandlade med levodopa. Det fanns också en trend till minskade motoriska symtom under vestibulär stimulering när patienterna var utan levodopa.⁸ Eftersom basala gangliernas funktion har tydliga tröskelfenomen genom att de fungerar som ett beslutssystem där många sensoriska signaler integreras för att välja enstaka motorprogram, tankar och känslor, är basala ganglierna kanske det högre system i hjärnan där fenomenet stokastisk resonans är mest intressant.

KLINISK POTENTIAL VID PARKINSONS SJUKDOM?

En del balansproblem vid Parkinsons sjukdom förbättras mycket av levodopa, men på lång sikt uppstår ofta levodoparesistenta problem med balansen. Liksom freezing of gait är detta svårbehandlade problem som har stor negativ effekt på patientens funktion och livskvalitet. Det vore förstås av stort värde att kunna erbjuda annan behandling som minskar problem med nedsatt balans. Stokastisk vestibulär stimulering är intressant inte bara för att den kan förbättra balans, utan även för att den kan öka responsiviteten i kardiovaskulära reflexer och eventuellt även kognitiv funktion. Eftersom alla dessa faktorer bidrar till ostadighet och fall är det tänkbart att även effekter, som var för sig är små, tillsammans kan ha kliniskt relevant effekt på fallrisk och förmåga att klara sig hemma. Vestibulär stimulering kan ske icke-invasivt och skulle därför antagligen kunna tillämpas på patienter som inte bedöms lämpliga för DBS p.g.a. kirurgisk risk. Det finns också en studie som tyder på att finmotorisk förmåga vid Parkinsons sjukdom kan påverkas positivt av vestibulärt brus.⁹ Våra fynd så här långt tyder dock inte på att de vanligaste parkinsonsymtomen, rörelsearmod, tremor och stelhet förbättras alls så mycket som av levodopabehandling. I första hand är det antagligen parkinsonpatienter med balans-



Bild 2. En prototyp för vestibulär stimulering som enkelt kan skötas av patienten själv i hemmet.

problem som inte förbättras tillräckligt av levodopa där metoden är värd att undersöka närmare.

Det finns nu en prototyp för vestibulär stimulering som enkelt kan skötas av patienten själv i hemmet (se bild 2). Med denna är det möjligt att studera effekterna av vestibulärt brus utanför laboriemiljö och som ett första steg kommer vi att göra en studie där vi undersöker om daglig behandling med vestibulär stimulering under vaken tid kan förbättra rörlighet, balans, blodtryckskontroll och exekutiva funktioner hos patienter med Parkinsons sjukdom med balanssvårigheter. Studistart är planerad till sommaren–hösten 2015.

SENSORISKT BRUS VID ADHD

Sensoriskt brus-stimulering tycks även ha positiva effekter vid ADHD, och vi har nyligen funnit att motorisk inlärning förbättras av ljud-brus i en djurmodell av ADHD.¹⁰ Ljudbrus har förstås nackdelen att det interfererar med muntlig kommunikation och eftersom en fördel med stokastisk vestibulär stimulering är att det verkar via ett sensoriskt system som bara ger sig till känna när det inte fungerar, vore det mer attraktivt att använda balanssystemet som modalitet. I samarbete med Gillbergcentrum i Göteborg pågår nu en klinisk pilotstudie för att ta reda på om vestibulär stimulering liksom akustiskt brus förbättrar prestationsförmåga vid ADHD. Vi är här särskilt intresserade av arbetsminne och motorisk inlärning.

GENERELLA EFFEKTER PÅ DEN ÄLDRE HJÄRNAN?

Tillsammans med forskare inom balanskontroll, ortostatiska reflexer och motorinlärning från 12 europeiska länder förbereder vi också en Horizon 2020-ansökan för att studera om

vestibulär stokastisk stimulering kan förebygga fallrisk i större äldre populationer med risk för fall. I en äldre population är fallrisk ofta multifaktoriell och den ökar kraftigt med neurodegenerativa processer som påverkar kognition, balansreflexer och blodtrycksreglering negativt. Vi hoppas att det med tillgängliga metoder som accelerometrar och hjärtrytmövervakning i en framtid skall gå att identifiera patienter där stokastisk vestibulär stimulering skulle kunna minska risken för fallolyckor.



FILIP BERGQUIST

Docent i experimentell neurologi och specialistläkare vid neurologkliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

REFERENSER

1. Mulavara AP, Fiedler MJ, Kofman IS, Wood SJ, Serrador JM, Peters B, Cohen HS, Reschke MF et al Bloomberg JJ. Improving balance function using vestibular stochastic resonance: optimizing stimulus characteristics. *Exp Brain Res* 2011; 210(2):303-312.
2. Yamamoto Y, Struzik ZR, Soma R, Ohashi K et Kwak S. Noisy vestibular stimulation improves autonomic and motor responsiveness in central neurodegenerative disorders. *Ann Neurol* 2005; 58(2):175-181.
3. Pan W, Soma R, Kwak S et Yamamoto Y. Improvement of motor functions by noisy vestibular stimulation in central neurodegenerative disorders. *J Neurol* 2008; 255(11):1657-1661.
4. Söderlund G, Sikström S et Smart A. Listen to the noise: noise is beneficial for cognitive performance in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48(8):840-847.
5. Söderlund GB, Sikström S, Loftesnes JM et Sonuga-Barke EJ. The effects of background white noise on memory performance in inattentive school children. *Behav Brain Funct* 2010; 6:55.
6. Helps SK, Bamford S, Sonuga-Barke EJ et Söderlund GB. Different effects of adding white noise on cognitive performance of sub-, normal and super-attentive school children. *PLoS One* 2014; 9(11):e112768.
7. Samoudi G, Nissbrandt H, Dutia MB et Bergquist F. Noisy galvanic vestibular stimulation promotes GABA release in the substantia nigra and improves locomotion in hemiparkinsonian rats. *PLoS One* 2012; 7(1):e29308.
8. Samoudi G, Jivegard M, Mulavara AP et Bergquist F. Effects of Stochastic Vestibular Galvanic Stimulation and LDOPA on Balance and Motor Symptoms in Patients With Parkinson's Disease. *Brain Stimul* 2014 Dec 3; doi:10.1016/j.brs.2014.11.019. [Epub ahead of print].
9. Lee S, Kim DJY, Svenkeson D, Parras G, Oishi MMK et McKeown MJ. Multifaceted Effects of Noisy Galvanic Vestibular Stimulation on Manual Tracking Behavior in Parkinson's Disease. *Frontiers in Systems Neuroscience* 9 2015; doi: 10.3389/fnsys.2015.00005.
10. Söderlund GB, Eckernäs D, Holmblad O et Bergquist F. Acoustic noise improves motor learning in spontaneously hypertensive rats, a rat model of attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2015; 280:84-91.



”ESO-Karolinska Stroke Update-konferenserna utgör därför en stor möjlighet för alla intresserade att framföra sina synpunkter på nuvarande och reviderade guidelines för behandling av akut stroke.”

KAROLINSKA STROKE UPDATE 2014

— en milstolpe för interventionell behandling av ischemisk stroke

Karolinska Stroke Update är en serie av konferenser vars senaste sammankomst ägde rum 16-18/11 på Clarion Hotel Sign vid Norra Bantorget i Stockholm. Mötet utgjorde det 10:e mötet i denna serie av konferenser i vilka ny forskning diskuteras med avsikten att driva utvecklingen av kliniska guidelines för behandling av stroke. Mötet arrangeras i samarbete med European Stroke Organisation (ESO). Här följer en sammanfattning av docent **Einar E. Eriksson**, Neurologikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna.

Årets möte hade samlat ca 400 deltagare och var därmed det största hittills. Arrangörgruppen ledd av Professor Nils Wahlgren och Cecilia Karlsson hade lyckats mycket väl med att samla Europas ledande kliniska forskare i fältet. Mötet kom att presentera data av största vikt för den kliniska handläggningen av akut stroke.

Mötet är utformat i separata sektioner där konsensusgrupper förberett ett utkast för en ny guideline inom ett område. Detta konsensusutkast presenteras sedan parallellt med ett urval av nya data för det samlade auditoriet. En utsedd person ger kommentarer och kritik till det konsensusutkast som presenterats varefter en öppen diskussion hålls, där auditoriet får ge synpunkter på dokumentet. Alla synpunkter noteras och tas tillbaka till konsensusgruppen som vid behov reviderar sitt utkast.

Konsensusgruppen sammanfattar slutligen och lämnar en rekommendation för en ny guideline till ESO. Beslutet om en revision av guidelines fattas sedan av ESO utifrån konsensusdokument, rekommendation samt originaldata.

ESO-Karolinska Stroke Update-konferenserna utgör därför en stor möjlighet för alla intresserade att framföra sina synpunkter på nuvarande och reviderade guidelines för behandling av akut stroke.

De guidelines som diskuterades vid årets ESO-Karolinska Stroke Update var:

- Stroke guidelines – Hur gör man dem tillförlitliga och praktiska?
- Sinustrombos
- Förmaksflimmer och orala antikoagulantia
- Expansiva infarkter i storhjärnshemisfärerna
- Intravenös trombolys
- Temperaturreglering vid akut ischemisk stroke
- Mekanisk trombektomi vid akut stroke
- Prehospital handläggning av akut stroke

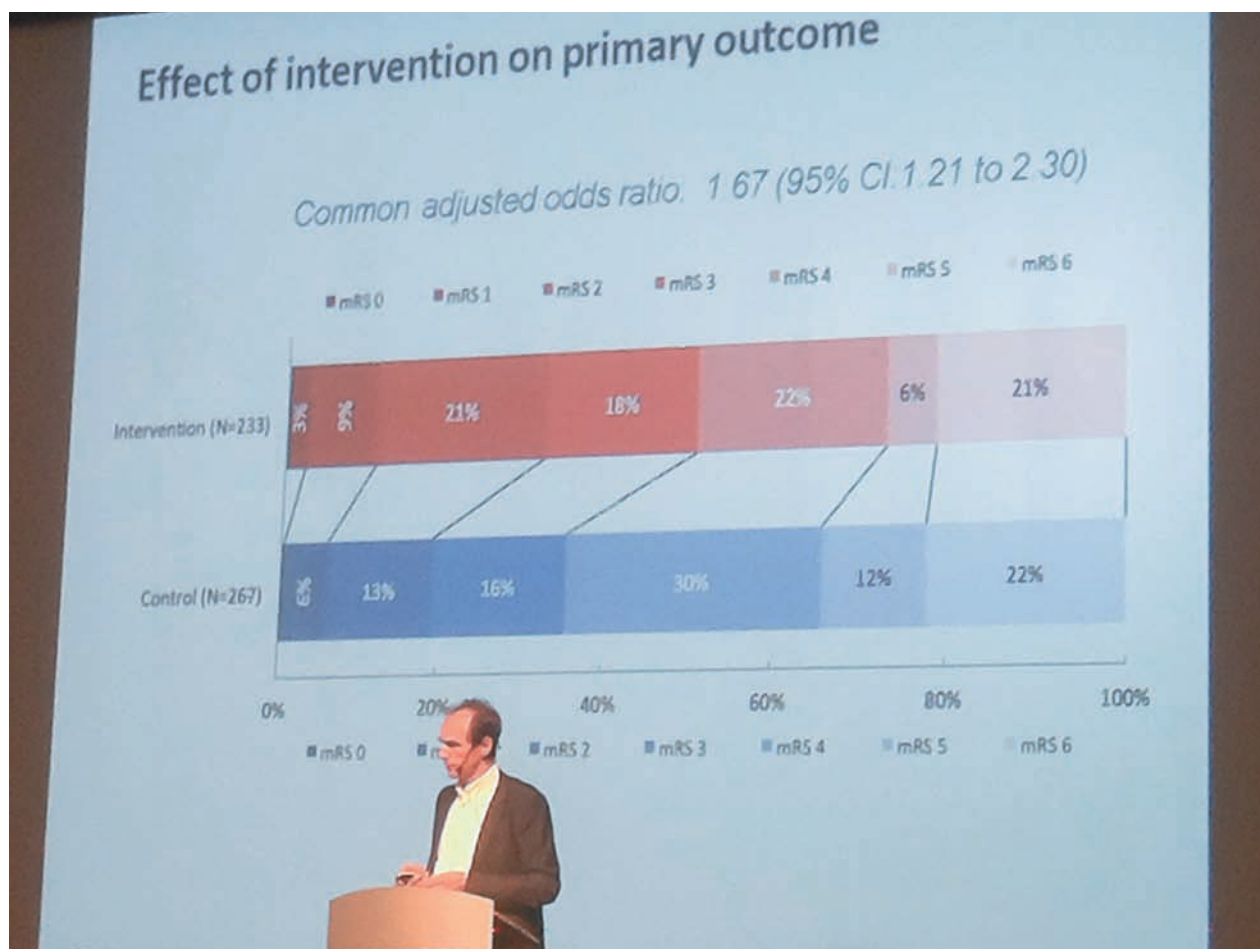
STROKE GUIDELINES – HUR GÖR MAN DEM TILLFÖRLITLIGA OCH PRAKTISKA?

Den första sessionen handlade om hur vi på bästa sätt bygger upp guidelines för klinisk praxis. Dr Michael Brainin från Donau Universitetet i Krems i Österrike beskrev först tidigare tillvägagångssätt som till stor del stödde sig på olika experters åsikter om handläggning. Detta har förändrats med en ökad

betydelse för evidensbaserad medicin i vilken man studerar tillgängliga data, värderar dem och utifrån bedömningen graderar evidensnivå och styrka i den kliniska rekommendationen. Ett problem kan uppstå i de fall då data av tillräckligt hög kvalitet inte finns tillgängliga. I dessa fall kan rekommendationer ändå vara nödvändiga vilket kan orsaka problem. Exempel på detta kan vara nya behandlingar, men också väletablerade behandlingar för patienter med ovanliga diagnoser.

Professor Werner Hacke från Universitetet i Heidelberg diskuterade därefter de problem som kan uppstå även med förhållandevis okontroversiella guidelines. Det har enligt Professor Hacke visat sig att vi trots tydliga riktlinjer inte följer dessa särskilt bra. Han gav som exempel antikoagulation vid förmaksflimmer och visade att vissa grupper underbehandlas medan andra ofta överbehandlas.

Bart van der Worp från Universitetet i Utrecht diskuterade därefter problemet med "conflict of interest" (COI) i utarbetandet av guidelines. Han pekade speciellt på det faktum att ekonomiska COI i många fall är mindre betydelsefulla än intellektuella dito, det senare exempelvis när en kommittémedlem varit författare till en artikel av vikt för formuleringen av en guideline.



Wim van Zwam presenterar mRS-data från trombektomistudien Mr Clean. Från bilden framgår en positiv effekt i interventionsgruppen (röd) jämfört med kontrollgruppen (blå).

SINUSTROMBOS

Nästa område som avhandlades var sinustrombos. Problemet med brist på relevanta data är tydligt för denna diagnos. Emellertid finns övertygande konsensus om användningen av antikoagulantia i akutskedet såväl som 3-12 månader efter händelsen, beroende på underliggande orsak. Konsensusgruppen rekommenderade användningen av lågmolekylärt heparin över ofraktionerat heparin, men styrkan i denna rekommendation är svag. Trombolys kunde inte rekommenderas av konsensusgruppen beroende på bristande data. Värt att notera är att det pågår en randomiserad studie om trombolys vid sinustrombos och att data från denna kommer att bli intressanta att ta del av. Ingen aktiv rekommendation mot trombolys ges, utan beslut om sådan behandling görs av den behandlande läkaren. Steroider rekommenderas inte rutinemässigt, men kan komma ifråga vid underliggande inflammatorisk sjukdom. Trycksänkande

terapi med acetazolamid rekommenderades ej heller, såvida inte patienterna har stegrat ICP med synpåverkan. Dekompressiv kirurgi kan vara aktuellt för patienter med hotande inklämning, dock finns endast liten eller ingen indikation för shuntning. Övrig terapi inkluderar att patienterna bör behandlas med antiepileptika (AED) under akutskedet för att minimera risken för komplicerande epilepsi.

Slutligen bör kvinnor med tidigare sinustrombos behandlas med lågmolekylärt heparin i profylaxdos under graviditet.

Jonathan Coutinho från Amsterdam kommenterade bristen på guidelines för NOAC-gruppen av antikoagulantia, både i den akuta fasen såväl som i den sekundärprofylaktiska fasen av sinustrombos. En annan fråga som han tog upp rörde bristen på data vad gäller både säkerhet och effektivitet rörande användning av intravaskulär trombolys. Bristande data gäller också för rekom-

mendationen av AED vid sinustrombos, men Dr Coutinho kunde ändå stödja denna behandlingsstrategi för att möjligen undvika komplicerande anfall.

FÖRMAKSFLIMMER OCH ANTIKOAGULANTIA

Leif Friberg, Hjärtkliniken, Danderyds Sjukhus och Anne Hege Aamodt, Oslo Universitetssjukhus inledde med att diskutera orala antikoagulantia med visst fokus på de nyare NOAC-preparaten. NOAC har ju som grupp lika god primärprofylaktisk och än bättre sekundärprofylaktisk effekt mot stroke jämfört med waran. Det pekades också på, vilket är tidigare väl känt, att NOAC i normal dosering innebär lägre risk för intracerebral blödning jämfört med waran. Det påpekades att denna trend gäller också i länder med god kontroll av waranbehandling, t ex Sverige. Förhållandet att NOAC medför lägre risker för intrakraniell blödning – om än något högre risk för blödningar gastroin-

testinalt – betyder att fler patienter med förmaksflimmer kan bli aktuella för profylaktisk behandling eftersom balansen mellan behandlingstvinst och -risk skiftar något. Framtiden får utvisa om detta får praktisk betydelse.

Frågan om hur screening för förmaksflimmer genomförs berördes därefter av Mårten Rosenkvist, Hjärtkliniken, Danderyds Sjukhus. Dagens standard med 24 timmars Holter EKG är inte optimalt, utan data visar att ju längre duration på screeningen desto fler förmaksflimmer upptäcks. Detta är naturligtvis logiskt, vilket påpekades, men också intermittent EKG-mätning med patientvänliga tum-EKG-apparater har också högre detektionsgrad än Holter om testning görs i 10 sekunder 2 gånger per dag i 30 dagar. Vilken detektionsmetod som är mest kostnadseffektiv kan diskuteras och står öppen.

Profylaktisk behandling av förmaksflimmer behöver heller inte inkludera antikoagulantia, vilket Grethe Andersen från Aarhus Universitetssjukhus demonstrerade i sin föreläsning om endovaskulär ocklusion av vänster förmaksöra. Den metod hon beskrev minskar insjuknanden i stroke från 7,2% till 2,3%. Data är emellertid begränsade och större kontrollerade studier är av vikt. Emellertid kan ocklusion av vänster förmaksöra utgöra ett alternativ till antikoagulantia hos patienter med kontraindikationer.

Konsensusgruppens dokument innehöll därför följande intressanta rekommendationer:

- Alla patienter med ökad risk för stroke, exempelvis med CHADS2 mer än 1, ska behandlas med antikoagulantia, företrädesvis NOAC-preparat. Man kan i dagsläget inte klart skilja de olika NOAC åt, utan de har liknande effektivitetsprofil.

- Patienter med mekanisk hjärtklaff ska inte behandlas med NOAC.

- Screening för förmaksflimmer ska göras med minst 24 timmars EKG, men det kan finnas anledning att öka denna tid, alternativt genomföra intermittent EKG-mätning över längre tid för att öka sensitiviteten för detektion av förmaksflimmer, detta speciellt hos patienter äldre än 55 år.

EXPANSIVA INFARKTER I STORHJÄRNS-HEMISFÄRERNA

Bart van der Worp från Utrecht inledde presentationerna om expansiva cerebrala infarkter med att prata om de icke-kirurgiska behandlingsmetoder som används. Olyckligtvis har dessa inte gett tydliga positiva resultat men exempelvis osmotisk terapi anses värt att pröva i vissa situationer.

Kirurgisk dekompression däremot har vunnit starkt stöd sedan metoden började användas. I gruppen 18-60 år som behandlas för malign mediainfarkt med hemikraniectomi är NNT för att rädda en patient till livet lika med 2,1, vilket är en remarkabel siffra. Data för senare operation är mycket mer oklara. Sedan den senaste Stroke Update 2012 har studien DESTINY II som studerar värdet av hemikraniectomi hos patienter mellan 61 och 80 år publicerats. Erik Jüttler från Berlin som var försteförfattare för denna studie demonstrerade för auditoriet positiva resultat för överlevnad också i denna äldre patientgrupp med ett NNT=3 för att rädda livet på en patient. Han betonade vikten av att operera tidigt eftersom tidig operation ger bättre resultat. Att avvakta och observera patienterna tills de försämrats avfärdade Dr Jüttler kategoriskt. Operationsbeslut ska istället vara baserat på tidigt kliniskt status, främst poäng på NIHSS. Att invänta försämring i med-

vetandegrad, medellinjeförskjutning eller stegring i ICP är enligt Dr Jüttlers mening att invänta hjärnskada.

I jämförelse med DESTINY I visar DESTINY II att neurologiskt resultat är betydligt sämre i den äldre patientgruppen. Dr Jüttler pekade på den centrala frågan om i vilken grad vi accepterar neurologisk funktionsnedsättning. Fritt citat från Dr Jüttler:

”When treating many different acute events in the brain including ICH, basilar artery thrombosis amongst others, most of them have unfavorable outcomes. Still, we treat them. Hemikraniectomy is one such treatment. If we question the use of hemikraniectomy we should question many different treatments for different cerebral conditions”.

Även om man kan ha synpunkter om vad Dr Jüttler hävdade, är detta tänkvärda ord när man står inför valet om hemikraniectomi eller ej hos äldre patienter.

Konsensusgruppens rekommendationer färgades av fynden gjorda i DESTINY II och rekommenderade att ingen åldersgräns bör råda för hemikraniectomi hos patienter med stora infarkter, givet att alternativet är en mortalitet på uppåt 80% (se vidare faktaruta).

INTRAVENÖS TROMBOLYS

Kennedy Lees från Glasgow inledde avsnittet med att belysa fördelarna med trombolys med tPA inkluderande att det förbättrar överlevnad utan sequelae och minskar funktionsnedsättning mätt enligt mRS-skalan utan att försämrå överlevnad efter 30 dagar. Rudiger von Kummer från Gustaf Universitetet i Dresden följde upp med att berätta om DIAS3, en trombolysstudie där man istället för tPA använt desmoteplas som aktiv substans. Studien kunde inte visa några signifikanta positiva skillnader jämfört med alteplas, men trender mot mindre ischemisk kärna och bättre neurologiskt resultat kunde ses. Michael Mazya från Karolinska Sjukhuset visade intressanta data från SITS-registret från patienter som trombolyserats, trots att de stått på antikoagulantia. Det har visat sig att trombolys enligt standarddosering med tPA inte medför någon ökad risk för blödning om INR $\leq$ 1,7, vilket återspeglas i de amerikanska guidelines som rekommenderar trombolys

”Det har visat sig att trombolys enligt standarddosering med tPA inte medför någon ökad risk för blödning om INR $\leq$ 1,7”

även hos patienter med antikoagulantia med sådant INR-värde. Andra data som t ex Baselgruppens material har inte heller visat på någon ökad blödningsrisk hos 47 patienter med NOAC eller 77 patienter med warfarin. Data tycks alltså stödja att antikoagulantia inte utgör någon stor riskfaktor för intrakraniell blödning hos patienter som behandlats med tPA.

Rekommendationerna som konsensusgruppen sedan redogjorde för förordade därför en liberalisering av användningen av trombolys till att även rekommendera tPA till patienter med antikoagulantia om $INR \leq 1,7$. För att detta ska kunna genomföras effektivt, rekommenderas användningen av snabbtest för INR vid det akuta omhändertagandet av strokepatienter. Emellertid kan man i dagsläget inte rekommendera trombolys till patienter som står på NOACs beroende på brist på data. Övriga viktiga ändringar inkluderar att den övre åldersgränsen för trombolys tas bort och att mekanisk trombektomi rekommenderas inom 6 timmar för basilaristrombos och akut ocklusion av stora artärer i den främre cirkulationen (se vidare nedan).

MEKANISK TROMBEKTOMI VID AKUT STROKE

Det fanns stora förväntningar på avsnittet om mekanisk trombektomi inför årets Stroke Update. Efter de tre negativa studierna SYNTHESIS Expansion trial, the IMS-III (Interventional Management of Stroke III) trial, and the MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) var intresset stort efter att resultatet från Mr Clean (Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands) presenterats vid World Stroke Congress i Istanbul i oktober några veckor före Stroke Update. Wim van Zwam representerade Mr Clean-gruppen och presenterade data från studien.

Mr Clean-studien genomfördes som en randomiserad studie där 500 patienter med artäroklusion i främre cirkulationen inkluderades och lottades till mekanisk behandling eller "best medical treatment" inklusive trombolys. Tidsgränsen för mekanisk intervention var satt till 6 timmar. Trombolys kunde

inom 4,5 timmar ges i både kontroll- och interventionsarmarna. Stentriever användes i nästan alla trombektomier. Analysen av neurologiskt resultat gjordes blindat vid 90 dagar. Resultaten visade att neurologiskt resultat mätt enligt mRS-skalan förbättrades signifikant av mekanisk intervention jämfört med endast trombolys. Sekundärt resultatmätt NIHSS vid 24 timmar respektive 7 dagar förbättrades också tydligt av interventionell behandling. Dr van Zwam konkluderade att mekanisk trombektomi inom 6 timmar har positiv effekt på resultatet vid större ocklusion i den främre cirkulationen.

Som konsekvens till de positiva resultaten för Mr Clean har två andra trombektomistudier (EXTEND-IA; Extending the time for thrombolysis in Emergency Neurological deficits-IntraArterial och ESCAPE; Endovascular treatment for small core and proximal occlusion ischemic stroke) stoppats efter att interimstudier visat positiva resultat jämfört med enbart trombolys (de tre studierna har sedan Stroke Update 2014 publicerats i New England Journal of Medicine, författarens anm). Nyheterna att det nu finns tre studier som talar för goda effekter av trombektomi vid akut stroke har fått stort genomslag i strokeforskningskretsar.

Heinrich Mattle från Bern och Christoph Cognard från Toulouse utvecklade diskussionen vidare om var vi för närvarande står i behandlingen av akut ischemisk stroke med trombektomi. Dr Mattle hänvisade till redan tidigare kända data att stora tromber över 8 mm i längd svårigen låter sig lyseras, åtminstone med tPA i de protokoll som används idag. Logiskt följer också att tromber i stora kärl är svåråtkomliga för trombolys enbart och att trombektomi kan spela stor roll vid behandlingen av patienter med proximala ocklusioner. Dr Cognard prisade de ansvariga för Mr Clean då han tyckte att de använde rätt patientgrupp för att få positiva effekter av sin behandling; nämligen patienter med tidig trombektomi vid stora kärlocklusioner med stora neurologiska deficit (hög NIHSS poäng – medel 17 i Mr Clean). Dr Cognard konstaterade vidare att 1905 patienter inkluderats i välbesigade randomiserade studier för trombektomi som gett positiva data. Detta ville

Dr Cognard hävda var tillräckligt för en god säkerhet i att kunna rekommendera trombektomi för stora kärlocklusioner. Vissa studier kan också fortsätta inkludera patienter, även om dessa studier kanske inte kan göras enligt ett randomiseringsprotokoll. Olav Jansen från Kiel avslutade diskussionen med att redogöra för delar av den tekniska utvecklingen i trombektomifältet där stentriever för närvarande är helt dominerande. Oavsett vilken metod som används konstaterade han att PCI i koronarkärl har en rekanaliseringsgrad på 90% medan cerebral trombektomi har siffror på 70-80%. Han lade därför fram tanken att andelen rekanaliserade kärl skulle kunna öka i framtiden trots den cerebrala cirkulationens många specifika svårigheter.

Konsensusgruppen föreslog att:

- Trombektomi ska erbjudas patienter med verifierad ocklusion i stort kärl i främre cirkulationen inom 6 timmar.
- IV trombolys ska ges oavsett om man planerar trombektomi såvida inte kontraindikationer finns.
- Trombektomi ska genomföras vid erfarna centra av kunnig neurointerventionist.
- Ingen åldersgräns ska finnas för trombektomi.

I den efterföljande diskussionen fick konsensusgruppen kritik för att den redan före publiceringen av Mr Clean rekommenderat ändring av guidelines. Dr Kennedy Lees uttryckte sin oro för att det skulle bli svårare att göra studier för om nu, vilket kanske skulle öppna för kritik av behandling med mekanisk trombektomi i framtiden. Christoph Cognard som var medlem i konsensusgruppen berättade att gruppen inte velat vänta ytterligare 2 år till nästa Stroke Update innan rekommendationer om trombektomi skulle ges. Diskussionen mynnade ut i att konsensusgruppen skulle kvarstå ytterligare några månader och åtminstone fram tills dess att Mr Clean, EXTEND-IA och ESCAPE publicerats, varefter de kunde värderas och förmodligen utgöra basen för en rekommendation. Den rekommendation som

konsensusgruppen hade föreslagit kan därför anses vara bordlagd fram tills gruppen fått ta del av de tre studiernas samlade data. En ny värdering ska då göras och presenteras för ESO. Tills vidare rekommenderas att studier fortsätter som planerat och att alla patienter som genomgår trombektomi dokumenteras i register – exempelvis SITS - för att möjliggöra uppföljning.

PREHOSPITAL HANDLÄGGNING AV AKUT STROKE

Det sista området som avhandlades var prehospitalt omhändertagande av strokepatienter. Den prehospitala organisationens betydelse för snabb handläggning poängterades med fokus på snabb utvärdering och transport till sjukhus. Några av de olika möjligheterna är:

- Utbildning av allmänheten för att lära dem känna igen strokesymtom.

- Strokalarm från ambulans till sjukhus.

- Så mycket som möjligt ska göras när patienten är på väg till sjukhus, inte när patienten kommit till sjukhus. All diagnostisk tid och alla transporter ska minimeras. Här diskuterades också möjligheten dels med utbyggnad av telemedicin, dels möjligheten med mobila stroke-team, det senare har testats i Berlin med bra resultat.

Konsensusgruppen rekommenderade givetvis snabb diagnostik och handläggning men i nuläget inte telemedicin eller mobila stroke-team. Det förra beroende på brist på data, det senare på grund av mycket höga kostnader. Emellertid anses båda vara värda att studera vidare.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis var årets Stroke Update ett mycket betydelsefullt möte. Tack vare nya studier börjar tiden då mekanisk trombektomi kan bli standardbehandling närma sig. Detta är glädjande, men kommer också att ställa stora krav på vården och dess organisation. Också vad gäller hemikraniotomi ändras nu guidelines till att bli mindre restriktiva vad gäller ålder och betydligt fler patienter kan komma ifråga. Framtiden får visa om dessa förändringar kommer att leda till bättre resultat för patienter med svår ischemisk stroke.



EINAR E. ERIKSSON
Docent, Specialläkare
Internmedicin/Neurologi,
Neurologikliniken,
Karolinska Universitets-
sjukhuset Solna
einar.eriksson@ki.se

VIKTIGA PUNKTER OCH FÖRÄNDRINGAR I GÄLLANDE GUIDELINES FÖR BEHANDLINGEN AV AKUT ISCHEMISK STROKE (FRITT ÖVERSATTA)

Förmaksflimmer och antikoagulantia

- Profylaktisk behandling av förmaksflimmer med antikoagulantia ska företrädesvis göras med NOACs.
- Screening för förmaksflimmer efter ischemisk stroke bör göras med minst 24 timmars EKG. Hos patienter äldre än 55 år och där normal screening inte avslöjat någon embolikälla bör en mer intensiv screening med "event recorder", intermittent EKG (tum-EKG) eller implanterbar recorder genomföras.

Dekompressiv kirurgi vid ischemisk stroke

- Kirurgisk dekompression ska genomföras inom 48 timmar på utvalda patienter, 60 år eller yngre, med expansiva infarkter i storkjärnschemisfärerna (befintlig rekommendation).
- Det finns inte tillräckligt med data för att rekommendera dekompressiv kirurgi efter längre tid än 48 timmar.
- Tidigare oberoende patienter över 60 år med större infarkter i storkjärnan kan bli behandlade med dekompressiv kirurgi, emellertid ska vinsten i form av ökad överlevnad värderas mot risken att överleva med stora neurologiska sekvelae.

Intravenös trombolys

- Intravenös trombolys ska ges till alla patienter med misstanke om ischemisk stroke utan någon övre åldersgräns.
- Intravenös trombolys ska ges till patienter med vitamin K-beroende antikoagulantia om $INR \leq 1,7$. Detta förutsätter användningen av snabbtest för INR vid akutmottagningar.

- Intravenös trombolys rekommenderas inte till patienter med NOAC.

Mekanisk trombektomi*

- Mekanisk trombektomi rekommenderas till patienter med okklusion av stora artärer i den främre cirkulationen inom 6 timmar efter symptomdebut.
- Mekanisk trombektomi ska inte fördröja intravenös trombolys där sådan behandling är indicerad.
- Mekanisk trombektomi rekommenderas vid akut basilaristrombos.
- Mekanisk trombektomi rekommenderas som första linjens terapi vid större artäröklusioner hos patienter som behandlas med antikoagulantia (IV tPA kan ges om $INR \leq 1,7$, författarens anmärkning, se ovan rekommendationer för trombolys).
- Hög ålder utgör ingen kontraindikation för trombektomi.

* Rekommendationer från Stroke Updates konsensusgrupp är preliminära och avvaktar publiceringen av de randomiserade studierna Mr Clean, EXTEND-IA och ESCAPE. Slutliga förslag kommer att presenteras under våren 2015. Tills vidare rekommenderas att studier fortsätter som planerat och att alla patienter som genomgår trombektomi dokumenteras i register för att möjliggöra uppföljning.



Neurologiska kliniken, Capio S:t Görans sjukhus i Stockholm

Här räddas hjärnceller i kampen mot klockan

Stroke är tid. Därför styrs verksamheten på landets nyaste neurologiska klinik av en ständig kamp mot klockan. Då betyder yrkeshierarkierna noll och intet. Teamkänslan är hjärncellsräddande.

– **Vid ett strokeanfall dör två miljoner** hjärnceller i minuten, säger internmedicinaren och neurologen Ulrika Löfmark.

Liv eller död för hjärnceller avgör om patienten kommer att kunna klä på sig själv, stå upprätt eller tala. Denna obönhörliga strid om minuterna genomsyrar verksamheten vid neurologiska kliniken på Capio S:t Görans sjukhus i Stockholm. De tidsbesparande detaljerna uppenbarar sig i takt

med att Ulrika Löfmark och Mariëlle Anzén, vårdenhetschef och forskningskoordinator på kliniken och sjuksköterska till yrket, visar runt på SIVA, intensivvårdsavdelningen för stroke.

Vid en stroke drabbas hjärnan av en blodpropp som täpper till blodkärl och orsakar syrebrist. Följderna kan bli obotliga skador och drastiska försämringar i individens livskvalitet och basala funktioner.

Akut Stroke SSK



Helena
Leg. sjuksköterska

Lösningen i det akuta läget heter trombolys. Ett dropp med det trombolytiska läkemedlet Actilyse, så kallad "dynamit", kan lösa upp proppen och åstadkomma ett smärre mirakel.

– Redan efter tio minuters dropp kan man märka en tydlig förbättring. En patient som kommer in med en halvförlamad kropp, utan tal eller med en hängande mungipa kan plötsligt få liv i de förlamade delarna. Man blir så lycklig av att se det och känna att man gör nytta, säger Mariëlle Anzén uppenbarligen stolt.

Haken är tid, som så ofta i kampen mot stroke. Tiden under vilken trombolys kan ges inskränker sig till 4,5 timmar från symtomdebut. Därefter riskerar behandlingen göra mer skada än nytta.

Därför denna envisa kamp om minuter, med målet att tiden från ambulansdörren vid akutentrén till droppnålen på SIVA fem våningar upp ska bli högst 40 minuter. I dag fattas sju minuter för att uppnå målet.

– Vi måste bli av med alla tidstjuvar, fastslår Ulrika Löfmark.

SOM EN JAPANSK BILFABRIK

Nyckeln för att vinna kampen om minuterna är ett teamsamarbete som är lika effektivt och transparent som på en japansk bilfabrik. Allt enligt den vitt omtalade LEAN-metoden.

Processen börjar så snart patienten anländer med ambulansen. Vid ambulansdörren möter en specialiserad akutstro-

kesjuksköterska, som Chatrin Liljegren. Man kan dock inte åka raka vägen till en av de två väntande trombolysalarna, som alltid har ledig kapacitet.

– Innan man stoppar ”dynamit” i hjärnan måste man ställa en diagnos och försäkra sig om att patienten inte har blödning eller tumör i hjärnan, säger Mariëlle Anzén.

Med andra ord, direkttransport förbi alla köer till skikt-röntgen och experter.

Försvårande och tidsödande i detta akuta läge är om patienten inte kan kommunicera eller om det saknas anhöriga som kan redogöra för tidpunkten för symtomdebuten.

Efter akutens sedvanligt höga ljudnivå möts patienten av en bjärt kontrast i trombolysalen: en kompakt tystnad.

– Man kan höra en patient andas, säger Bo Höjeberg, sektionsschef och blivande verksamhetschef – till yrket neurolog.

Salen är fullt utrustad. Där ingår en säng med inbyggd våg för att optimera doseringen. Ingen medicin eller utrustning ska saknas. Ingenting ska kunna försinka behandlingen. Ingen tidsstjuv.

”Liv eller död för hjärnceller avgör om patienten kommer att kunna klä på sig själv, stå upprätt eller tala.”

VINSTEN ÄR FLERFALDIG

Oavsett om patienten hör till de 100 trombolyspatienter som kliniken behandlar årligen eller lider av en annan neurologisk sjukdom, så tycks teamet ha stenkoll på patientens status och ser till att det alltid händer något som för utredningen eller behandlingen framåt.

Vinsten med effektiv vård är flerfaldig. Patienten upplever det som positivt, vårdkostnaderna sänks betydligt, sjukdomens skadeverkningar begränsas och risken för vårdrelaterade infektioner minskar – ligger runt 5 procent jämfört med riksgenomsnittet på omkring 8 procent.

– Vi talar inte bara om LEAN, vi praktiserar metoden hela tiden, säger Mariëlle Anzén och pekar på LEAN-tavlan, också kallad prioriteringstavlan, på expeditionssalen. Färgade, runda kylskåpsmagneter talar tydligt om patienternas status: röd – utredning har inte startats, grön – utredning på gång, blå – medicinskt färdigvårdad och gul – klar för utskrivning. Ingen ska ligga en minut i onödan. Med denna visuella framställning av informationen blir transparensen sekundsnabb för alla som jobbar med patienten. På tre röda sekunder konstaterar Mariëlle Anzén läget för patienten Alf Fredell, som följer med fysioterapeuten Linda Englund för neurostatus. Med höger hand på nästippen och samtidigt som den vänstra pekar horisontellt visar han prov på återhämtning av sin koordinationsförmåga. Därutöver iakttas även funktioner som balans, styrka, känsel, trappgång och förflyttning.





Chatrin Liljegren



ST-läkare på Neurologiska kliniken.



Marielle Anzén

MÖTEN

/ NAVE



VIKTIGT UPPTÄCKA SUBTILA SIGNALER

Där har vi ett belysande exempel på samspelet i teamet på kliniken. Förvisso utför även läkarna neurostatus. Men då är patienten sängliggande, och man kan missa subtila signaler som kan vara väsentliga för att avgöra om patienten ska kunna fungera hemma eller behöver inläggande rehabilitering.

– Små rörelser kan göra den lilla skillnaden och vara helt avgörande för vår bedömning, säger fysioterapeuten Maria Kisslig när vi har satt oss runt Mariëlle Anzéns skrivbord, som är belamrat av prydliga pappershögar.

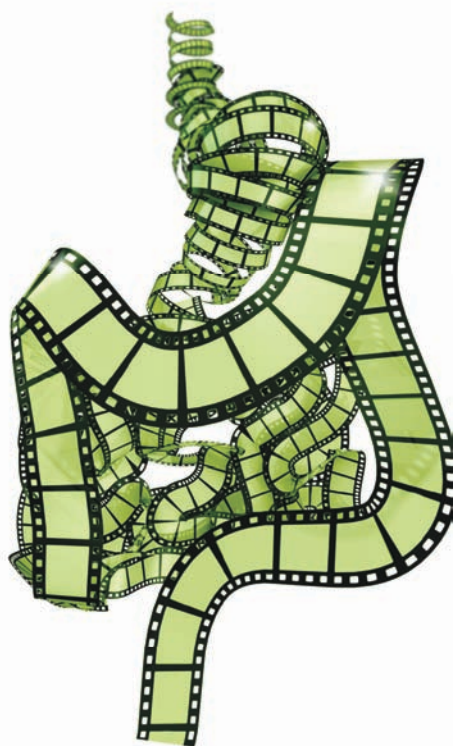
”En patient som kommer in med en halvförlamad kropp, utan tal eller med en hängande mungipa kan plötsligt få liv i de förlamade delarna.”

Från vänster: Aramburu Valderrama och Oscar Skarin



Kostnadsfria
instruktionsfilmer
för dig och dina patienter

www.medicininstruktioner.se



Pålitligt stöd i din kliniska vardag
24 timmar om dygnet – alla dagar i veckan





Ulrika Löfmark

– Vi kollar patienten både liggande, sittande, stående och gående. Då ser man vissa saker tydligare, säger Linda Englund.

– Här är det hierarkilöst, paramedicinarnas diagnoser är minst lika viktiga som läkarnas. Detta är avgörande varje dag. En klinik som gör felbedömningar kan hamna i vanrykte. Dessutom blir det slöseri med samhällets resurser och dåligt för patienterna. Jag är stolt över att våra bedömningar accepteras och respekteras, säger Bo Höjeberg med enfaset och fortsätter:

– Vi är problemlösare som ser till att allt flyter och att allt görs i rätt tid utan död tid för patienten. Hela verksamheten bygger på teamsamarbete. Den andan har vi byggt upp under lång tid. Under mina tio år här har jag höjt min röst en enda gång.

REHABRONDEN EN TEMPERATURMÄTARE

Temperaturmätaren för verksamheten inträffar dagligen klockan 13:00. Då stundar rehabronden. Under 30 sekunder för vardera patient diskuteras framsteg, problem, återfall, allt som kan påverka behandlingen, utredningen och patientens framtid.

Sannerligen en pulshöjande temperaturmätare. Hur kan man klara allt detta på en halvminut?

Svar: teamandan, det som karaktäriserar den neurologiska kliniken på Capio S:t Görans sjukhus.

– Alla vet sin roll, känner varandras språkbruk väl och förmår läsa varandra momentant. Om något är viktigt kommer det fram med stor tydlighet med en gest som en rynkad panna. Kommer det fram ny information påverkar det vår planering för patienten direkt, säger Bo Höjeberg.



Maria Kisslig



Linda Englund

Därmed inte sagt att kliniken helt saknar problem. En tillfällig platsbrist på rehabkliniken är ett exempel på en bromskloss för behandlingen. Men inställningen här är uppenbarligen att problem är till för att lösas. Under väntetiden på plats på rehabkliniken rycker det paramedicinska teamet in med rehabiliterande insatser.

– Detta är unikt för ett akutsjukhus. Vi har även varit med om patienter som har blivit så mycket bättre under rehabiliteringen hos oss att vi kunde skriva ut dem, säger Linda Englund med omisskännlig glädje.

Utöver strokepatienter har kliniken flera ben att stå på. NIMA är en neurologisk intermediärvårdsavdelning med tre övervakningsplatser och personal på salen dygnet runt. Den strokespecialiserade sjuksköterskan Oscar Skarin har ena ögat på instrumentpanelen och andra ögat på patienterna på



Bo Höjeberg



Linda Englund och Alf Fredell

andra sidan glasrutan. Han sitter så nära att han kan förnimma minsta oroande symptom.

En sak syns inte: en fjärde bädd. Tidigare fanns ytterligare en bädd i salen, men då kunde sikten skymmas något för den övervakande personalen. För att öka patientsäkerheten har en bädd tagits bort.

GLÄDJANDE TRENDBROTT

För 3–4 år sedan inträffade ett påtagligt trendbrott i den uppgående kurvan av strokepatienter. Ökad medvetenhet hos primärvården och hjärtläkare ledde till att potentiella strokepatienter fångades upp i tidigt stadium. Blodförtunnande eller rytmreglerande mediciner sattes in vid förmaksflimmer och avbröt därmed utvecklingen mot stroke.

Detta glädjande trendbrott innebär ingalunda att efterfrågan efter neurologisk sjukvård väntas avta. Sverige har uppemot en miljon människor med neurologiska sjukdomar i någon form, uppskattar Bo Höjeberg. För att möta behovet måste vården byggas ut. Exakt detta har den neurologiska kliniken på Capio S:t Görans sjukhus gjort i en tyst pågående revolution. Fram till slutet av 2014 har kliniken ingått i sjukhusets medicinklinik. Från och med januari 2015 står den på egna ben. Målsättningen är att jobba med planerade inläggningar, vilket medför en rad fördelar. Avlastning för akutmottagningen, snabba beslutsvägar, avsevärt bättre utnyttjande av klinikkens resurser och bättre patientvård.

Kompetensen har byggts upp under många år på neuro-

logavdelningen NAVE. Där utreds och behandlas patienter med allehanda neurologiska sjukdomar: ALS, MS, epilepsi, Parkinsons sjukdom, hjärntumörer, demens och borreli. Denna verksamhet kommer sålunda att accentueras.

– Det blir en utmaning att stå på egna ben och det kommer nog att ta tio år tills vi har byggt upp full kapacitet, säger Bo Höjeberg.



EYAL SHARON KRAFFT
Frilansjournalist
Foto: SÖREN ANDERSSON

NEUROLOGISKA KLINIKEN VID CAPIO S:T GÖRANS SJUKHUS

Antal vårdplatser: 35.

Antal besök: 500–600 för 2014. Prognos för 2015: 1 500–2 000.

Antal patienter: 3 800 för 2014. Prognos för 2015: 4 000–4 500.

Personal: 120. 2015: 130–140.

Kostnader: 130 miljoner kronor 2014. Budget för 2015: 170 miljoner.

RISK
RODVAR HÄL!

VK 49

5/11/10
Page 1

3

AK

Nes

YT = 3
Temp x 1

A-kost

Risk

FALL

A-kost

Nej

FALL

3

OK

Nej

Ne.

PATIENTER MED FUNKTIONELLA SYMTOM

Uppföljning av behandling

Funktionella symtom, det vill säga funktionsavvikelser av till synes neurologisk art utan organisk förklaring, är ett relativt vanligt tillstånd. Idag vet vi inte hur man på bästa sätt behandlar denna patientgrupp. En uppföljning har gjorts av den teamverksamhet som pågick vid Akademiska sjukhuset, Uppsala, mellan 2013-2014. Resultaten beskrivs här av **Annika Rydgård, Amanda Rosengren-Blom, Karin Hellström och Camilla Ekwall.**

Funktionella symtom beskrivs av neurologen Jan Fagius som "funktionsavvikelser som till synes är av neurologisk art men saknar organisk förklaring".¹ Sjukdomstillståndet betingas av ett förändrat beteende hos patienten, som inadekvat utnyttjar sina intakta funktioner. Det förändrade beteendet uppträder utan att patienten är medveten om att hans eller hennes funktioner fortfarande är intakta. Sjukdomstillståndet innefattar psykologiska och somatiska symtom och beskrivs av Amerikanska psykiatriska föreningen, som gett ut Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), som "ett avbrott i den normala integreringen av medvetande, minne, identitet, känslor, perception, kroppskännet, motorisk kontroll och beteende".² Uppkomstmekanismen kan bero på en underliggande emotionell stress som patienten omedvetet försöker undvika.^{2,3}

Vår kunskap kring funktionella symtom är bristande, men tillståndet är förmodligen lika vanligt förekommande som multipel skleros och schizofreni.⁴ Idag vet vi inte på vilket sätt man bäst behandlar denna patientgrupp. Vi vet dock att de patienter som inte får behandling har ett fortsatt avvikande rörelsemönster i över 80% av fallen.⁵ Dessa patienter riskerar även att utveckla Münchhausens syndrom, vilket innebär att patienten medvetet, upprepade gånger, agerar som om han eller hon har en fysisk eller psykisk sjukdom.^{6,7} Ett multimodalt arbetssätt som inkluderar flera

"Teamverksamheten beskrevs som "absolut nödvändig" och informanterna uttryckte att de inte kunde se något alternativ till denna behandlingsform."

olika behandlingsåtgärder via ett flertal yrkeskategorier rekommenderas starkt enligt ett flertal studier.⁸⁻¹⁰

FUNKTIONELLA TEAMET

I januari 2013 bildades en unik teamverksamhet vid Akademiska sjukhuset, Uppsala, för mottagande av patienter med funktionella symtom i öppenvård. Teamet kom att kallas "det funktionella teamet" och riktade sig mot patienter med somatiska besvär. Verksamheten bestod av läkare, fysioterapeut, arbetsterapeut, psykolog, kurator och fysioterapeutbiträde. Riktlinjer för det funktionella teamet var att hjälpa patienter med funktionell störning till bättre funktion, aktivitetsförmåga och livskvalitet, att ge stöd till patienternas närstående, att hjälpa de vård- och stödinstitanser som övertar kontakten med patienterna med så bra underlag och rekommendationer som möjligt samt att bedriva undervisning och forskning. Läkaren hade det övergripande ansvaret för behandlingen, psykiatrisk diagnostik, remisser, eventuell farmakologisk behandling samt kommunikation med neurologer

och andra läkarspecialister. Fysioterapeutens uppgift var att motverka komplikationer i rörelseapparaten och att ge stöd, motivation och coaching. Arbetsterapeuten ansvarade bland annat för handfunktion, hjälpmedel och andra anpassningar. Psykologen och kuratorn ansvarade för psykologisk diagnostik, hantering av stressorer, strategier och anhörigkontakter. På grund av organisatoriska skäl lades tyvärr verksamheten ned i juni 2014.

STUDIEN

Syftet för denna studie var att undersöka vad de olika yrkeskategorierna i det funktionella teamet hade för erfarenheter och upplevelser av teamverksamhet som behandlingsform för patienter med funktionella symtom. En deskriptiv kvalitativ metod med innehållsanalys användes. Studien baserades på fem semistrukturerade intervjuer med de olika yrkeskategorierna i det funktionella teamet. Studien visar på vikten av denna typ av behandlingsform för patienter med funktionella symtom. Teamverksamheten beskrevs som "absolut nöd-

genom teamverksamhet

vändig” och informanterna uttryckte att de inte kunde se något alternativ till denna behandlingsform. Resultaten visar både på svårigheter och underlättande faktorer som det funktionella teamet upplevde vid behandlingen av patienter med funktionella symtom. Studien belyser även områden som det funktionella teamet hade önskat utveckla i hopp om att förbättra vården för denna patientgrupp samt områden för framtida forskning.

FYNDEN I KORTHET

Resultatet av studien visar att informanterna anser att teamwork är nödvändigt vid behandling av denna patientgrupp. ”Det går nästan inte att jobba själv med de här patienterna. Alltså det blir, det blir fruktansvärt tungt. I och med att det är både motoriskt och psykologiskt eller psykiatriskt så måste man vara ett team. /.../ Det måste vara olika yrkeskategorier, alla delar behövs verkligen.” Det framkom att det var mycket positivt att de olika yrkeskategorierna hade olika perspektiv på patienternas problematik och att de sedan hade möjlighet att indi-



viduellt anpassa behandlingen, då patientgruppen beskrevs som "enormt heterogen". Varje yrkeskategori beskrevs som viktig och ansågs vara betydelsefull vid olika steg i behandlingen. Informanterna var eniga om att vården kring dessa patienter varit bristfällig och spretig, och att patienterna ofta kände sig åsidosatta och vilsna i vården.

SVÅRIGHETER VID BEHANDLING AV PATIENTGRUPPEN

I resultatet framkom att det vid bildandet varken funnits någon samsyn eller tydlig målsättning för det funktionella teamet. Orsaken till detta beskrevs vara bristande evidens för hur man bäst behandlar patienter med funktionella symtom. På grund av den bristande evidensen beskriver informanterna att man utgått från individen och försökt behandla patienten på bästa sätt utifrån dennes symtom och besvär. På grund av den stora spridningen på de uttryck som de funktionella symtomen kan ta, har det funktionella teamet inte kunnat följa någon tydlig modell för hur behandlingen bäst bör genomföras. Problematiken har emellertid berott på att samtliga yrkeskategorierna individanpassat behandlingen var och en för sig, istället för att de gemensamt diskuterat och formulerat en målsättning för varje patient och dennes specifika problematik.

Ingen av informanterna kunde redogöra för på vilket sätt eller vilken förklaringsmodell de övriga yrkeskategorierna arbetade efter. "Det enda som jag aldrig riktigt fick kläm på var vilka metoder dom använde och varför dom använde just dom metoderna och hur det funkade. Jag frågade ibland med det fick jag inte riktigt kläm på." Informanterna kunde endast beskriva hur någon av yrkeskategorierna arbetade, ofta den yrkeskategori som de arbetade närmast. Det berättades att de inte kände de övriga teammedlemmarna så väl som de eventuellt behövt, för att bland annat kunnat ha kunskap om hur de övriga yrkeskategorierna arbetar. Detta har förmodligen varit en bidragande orsak till att teamverksamheten inte fungerat optimalt.

En annan faktor informanterna upplevde, som möjligen försvårat behandlingen av patientgruppen, var den missstro flera funktionella patienter har till



"Behandlingen bör bygga på ett samarbete och en ömsesidig respekt mellan patienten och de olika yrkeskategorierna för att patienten i sin tur ska kunna bli frisk."

vården. Informanterna berättar att det är vanligt att patienten inte riktigt har fått ett gott bemötande, ett professionellt förhållningssätt eller att patienterna inte fått sin diagnos förklarad på ett bra sätt. Det har tidigare påvisats att en ordentlig utredning och förklaring av symtomen är av yttersta vikt för ett gott resultat av behandlingen.¹¹

Det framkom ytterligare att det har funnits ett behov av stöd inom arbetsgruppen vid behandling av funktionella patienter "Med en del patienter, ja det är lätt att det blir missförstånd och konflikter i en personalgrupp med en viss typ av patienter inom psykiatri." Vikten av stöttning inom teamverksamheten visas ur en annan synvinkel då patienten själv väljer att agera ut mot en viss behandlare inom personalgruppen. "Patienterna kanske blir arga, utser en till syndabock och att man då får stöttning från teamet är ju jätteviktigt, och att alla kör på samma linje."

ETT GOTT RESULTAT AV BEHANDLINGEN

Det beskrevs att patienten måste ha en vilja att bli bättre för att behandlingen ska lyckas. Behandlingen bör bygga på ett samarbete och en ömsesidig respekt mellan patienten och de olika yrkeskategorierna för att patienten i sin tur ska kunna bli frisk. Detta kan jämföras med en studie av Turner J, et al, där man beskriver att det finns en risk för försämring då patienten inte accepterar sin diagnos och därmed inte kan gå vidare i behandlingen.⁷

Det anses vara av vikt att patienten får sin diagnos relativt tidigt under behandlingsperioden, i ett samtal där han eller hon har möjlighet att ställa frågor. Det beskrivs att kontakt med närstående är en viktig del i behandlingen för funktionella patienter.

Informanterna uttryckte att det var viktigt att följa upp patienterna en tid efter avslutad behandlingsperiod. Den-

”På grund av den bristande forskning som råder inom det studerade fältet är det av yttersta vikt att ta vara på de erfarenheter och upplevelser som finns vid behandling av patienter med funktionella symtom.”

na återfallsprevention skulle vara viktig utifrån flera aspekter: patienternas höga återfalls- samt suicidalitetsrisk, för att kunna utvärdera och för att kunna utveckla behandlingen av denna patientgrupp. Detta ligger i linje med de tidigare studier som publicerats inom området.²

UTVECKLINGSMÖJLIGHETER VID BEHANDLING AV PATIENTGRUPPEN

Det framkom att ett arbetssätt där yrkeskategorierna gemensamt träffar patienten, sätter upp mål och efter avslutad behandlingsperiod gemensamt samtalar med patienten vore det mest gynnsamma. En informant uttryckte en önskan: ”Ja, hur kommer man fram till målen? Ja, utefter att var och en i teamet träffar patienten och gör en bedömning och sedan sammanfaller det på konferens. /.../ Det är ju meningen att patienten ska ha samma mål vilken personalkategori den än träffar.” En annan informant uttryckte två anledningar till varför teamet gemensamt bör träffa patienten: ”... man träffar patienterna tillsammans så att patienten vet att alla i teamet har hört samma sak, och att dom också hör att vi tycker likadant.”

Det funktionella teamet arbetade med att minska den funktionella patientens stressnivå genom att arbeta med sociala stödåtgärder såsom att samordna utomstående kontakter, exempel på dessa är Försäkringskassan, Arbetsförmedlingen, Företagshälsovården och arbetsgivare. Denna typ av samordnarfunktion visade sig vara något det funktionella teamet hade önskat utveckla.

För att kunna bilda en liknande verksamhet och uppnå större framgång krävs en tydlig och gemensam målsättning, att samtliga yrkeskategorier känner sig delaktiga och viktiga, får avsatt

tid för teamarbetet och möjlighet till frekventa teamträffar. Det krävs också att patientgruppen blir mer erkänd bland läkare, för att säkerställa att det finns någon som vill ta det medicinska ansvaret.

VAD STUDIENS RESULTAT HAR FÖR BETYDELSE

På grund av den bristande forskning som råder inom det studerade fältet är det av yttersta vikt att ta vara på de erfarenheter och upplevelser som finns vid behandling av patienter med funktionella symtom. Denna verksamhets uppbyggnad och arbetssätt kan utgöra en modell för hur man kan arbeta med att behandla patienter med funktionella symtom såväl i Sverige som internationellt.

FRAMTIDA FORSKNING

Det har visats i tidigare studier att en benägenhet att känna stress är en viktig riskfaktor för att utveckla funktionella symtom. Att arbeta med att identifiera individer som riskerar att utveckla funktionella symtom som en reaktion på stress skulle vara ett viktigt framsteg både för utveckling av behandling och i preventivt syfte.¹²

REFERENSER

1. Fagius J, Nyholm D. Neurologi. 5th ed. Stockholm: Liber; 2013:54–55.
2. MacPhee E. Dissociative disorders in medical settings. *Curr Psychiatry Rep.* 2013 Oct; 15(10):398.
3. Ness D. Physical therapy management for conversion disorder: case series. *J Neurol Phys Ther.* 2007 Mar; 31(1):30–39.
4. Akagi H, House A. The epidemiology of hysterical conversion. In: Halligan PW, Bass CM, Marshall JC, eds. *Contemporary approaches to the study of hysteria.* Oxford UK: Oxford University Press; 2001:73–87.

5. Ron M. The prognosis of hysteria/somatisation disorder. In: Halligan PW, Bass CM, Marshall JC, eds. *Contemporary approaches to the study of hysteria.* Oxford UK: Oxford University Press; 2001:271–283.

6. Turner J. Munchausen's syndrome. *Lancet.* 2002 Jan; 359(9303):346–349.

7. Burton MC, Warren MB, Lapid MI, Bostwick JM. Munchausen syndrome by adult proxy: A review of the literature. *J Hosp Med.* 2014 Oct; doi: 10.1002/jhm.2268. [Epub ahead of print]

8. Goldstein LH, Deale AC, Mitchell-O'Malley SJ, Toone BK, Mellers JD. An evaluation of cognitive behavioral therapy as a treatment for dissociative seizures: a pilot study. *Cogn Behav Neurol.* 2004 Mar; 17(1):41–49.

9. Owens C, Dein S. Conversion disorder: the modern hysteria. *Adv Psychiatr Treat.* 2006 Mar 1; 12(2):152–157.

10. Reuber M, Mitchell AJ, Howlett SJ, et al. Functional symptoms in neurology: questions and answers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Mar; 76(3):307–314.

11. Schrag A, Brown RJ, Trimble MR. Reliability of self-reported diagnoses in patients with neurologically unexplained symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Apr; 75(4):608–611.

12. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003 Jul; 301(5631):386–389.



ANNIKA RYDGÅRD
Nyexaminerad fysioterapeut
annika.rydgard@hotmail.se



AMANDA ROSENGREN-BLOM
Nytexaminerad fysioterapeut
rosengrenblom@hotmail.com



KARIN HELLSTRÖM
Docent i fysioterapi, Uppsala universitet
karin.hellstrom@neuro.uu.se



CAMILLA EKWALL
Fysioterapeut, specialist i neurologi, universitetsadjunkt
camilla.ekwall@neuro.uu.se



*"Moderna hjärnabbildnings-
tekniker har visat sig användbara
för att kartlägga specifika neu-
rokemiska och neuropatologiska
mönster av kognitiva problem
i PD."*

Hjärnaktivitet och tecken



Lindrig kognitiv svikt kan noteras tidigt i sjukdomsförloppet hos en stor andel patienter med Parkinsons sjukdom. Även om inte alla senare utvecklar demens, så är risken kraftigt förhöjd. I denna artikel beskriver **Urban Ekman**, doktorand vid Institutionen för Integrativ medicinsk biologi vid Umeå universitet, hur neurala förändringar i hjärnan är kopplade till nedsatt kognitiv förmåga och symtom hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Trots att Parkinsons sjukdom (PD) historiskt sett har karakteriserats som en motorisk sjukdom, har forskning under de senaste två decennierna visat att många patienter med PD även har en omfattande kognitiv problematik. Kognitiva nedsättningar har regelbundet noterats gällande exekutiva funktioner, uppmärksamhet, episodiskt minne, visuospatiala funktioner samt arbetsminne.¹ I kliniska sammanhang klassificeras PD-relaterad kognitiv problematik som ett kontinuum mellan lindrig kognitiv svikt (MCI = mild cognitive impairment) och PD-demens (PDD). Redan tidigt i sjukdomsförloppet har mellan 20 och 40 procent av patienterna med PD även MCI.² Även om inte alla patienter med PD-MCI utvecklar PDD, är risken kraftigt förhöjd för patienter med PD-MCI jämfört med patienter utan MCI. Trots att PDD har kraftigt negativa konsekvenser för den drabbade och potentiellt de anhöriga, förbises många patienter med PDD i den dagliga kliniska verksamheten där fokus primärt ligger på den motoriska problematiken.³ I ett brett perspektiv har två parallella syndrom blivit föreslagna att ligga bakom den kognitiva problematiken i PD (dual syndrome hypothe-

på tidig demens vid **Parkinsons sjukdom**

sis).⁴ De tidiga kognitiva svårigheterna är oftast kopplade till patologi i de nigro-striatala dopaminbanverken, vilket potentiellt får negativa konsekvenser i fronto-striatala regioner relaterade till kognitiv flexibilitet, kognitiv processhastighet och arbetsminne. Det finns hypoteser om att PDD-utveckling i högre grad är relaterad till förändringar i mer posterioriort kortikala områden, vilka eventuellt har samband med ökade Lewy Body-formationer och en patologi liknande den i Alzheimers sjukdom (AD) än till dopaminproblematik.⁴ Även om kunskapen om den kognitiva problematikens neurala korrelat har ökat under de två senaste decennierna, så är den fortfarande bristfällig. Moderna hjärnbildningstekniker har visat sig användbara för att kartlägga specifika neurokemiska och neuropatologiska mönster av kognitiva problem i PD. Dock har det saknats prospektiva kohortstudier som syftat till att i tidiga skeden kartlägga personer med PD vilka riskerar att utveckla PDD.

"De inkluderade deltagarna fick genomföra en arbetsminnesuppgift (2-back) i magnetkameran, där förändringar i hjärnans syresättningsnivåer (BOLD [blood-oxygen-level-dependent]-signal) registrerades."

SYFTE OCH GENOMFÖRANDE

Min avhandling syftar primärt till att öka kunskapsläget gällande hur arbetsminnesprocessande relaterar till hjärnresponser hos patienter med PD, med och utan MCI. Ett vidare syfte var också att utvärdera det prediktiva värdet av PD-MCI i relation till senare demensutveckling.

Deltagarna i avhandlingen rekryterades inom ramen för NY Parkinsonism i Umeå-projektet (NYPUM), vilket är en longitudinell prospektiv kohortstudie som påbörjades 2004. De inkluderade deltagarna fick genomföra en arbetsminnesuppgift (2-back) i magnetkameran, där förändringar i hjärnans syresättningsnivåer (BOLD [blood-oxygen-level-dependent]-signal) registrerades. Arbetsminnesuppgiften ställde höga krav på att deltagaren kontinuerligt skulle bibehålla och uppdatera relevant information i sitt arbetsminne, och fMRI-uppgiften valdes på grund av dess nära relation till fronto-striatal dopamintransmission. I studie I kompletterades detta med mätning av striatala presynaptiska dopaminnivåer som registrerades med SPECT (singel photon emission computed tomography)-kamera. Klassificeringen av PD-MCI⁵ och PDD⁶ gjordes med stöd av konsensuskriterier.

RESULTAT STUDIE I

I avhandlingens första studie noterades att patienter med PD-MCI hade lägre arbetsminnesrelaterad BOLD-signal i fron-

tala (anteriora cingulum) och striatala (högra caudate nucleus) regioner jämfört med patienter utan MCI ($p < 0.001$; Studie I). Patienter med MCI hade också lägre nivåer av presynaptiskt dopaminupptag i högra caudatus, jämfört med patienter utan MCI. fMRI aktiviteten korrelerade även signifikant med de presynaptiska dopaminupptaget ($r = 0.44$, $p < 0.001$). Dessa resultat bekräftar att nigro-striatal dopamintransmission är associerad med tidig kognitiv problematik i PD. Men man kan samtidigt inte utesluta att andra dopaminbanverk och andra neurokemiska förändringar kan ha påverkat dessa resultat.

RESULTAT STUDIE II

Även om studie I gav mycket viktig information, är tvärsnittsstudier oftast inte lika sensitiva för hjärnförändringar som longitudinella studier och är heller inte lika sensibla för kohortskillnader. Därför undersöktes i studie II den longitudinella utvecklingen med stöd av en 1-års uppföljning.

Här visade det sig att de fronto-striatala förändringarna, som noterades för patienter med PD-MCI i studie I, fortfarande noterades över tid men inte i någon ytterligare omfattning. Den mest markanta skillnaden noterades i stället i en mer posterior kortikal region i temporal cortex (högra fusiform gyrus). Här visade det sig att patienter med PD-MCI fick en svagare arbetsminnesrelaterad aktivitet över tid, medan patienter utan MCI hade en fortsatt jämn och hög aktivitet över tid ($p < 0.001$). Detta ligger i linje med hypotesen att utvecklandet av kraftigare kognitiv problematik i PD är relaterat till mer posterioriort kortikala förändringar med AD-lik patologi.

RESULTAT STUDIE III

Eftersom den relativt nya PD-MCI-klassificeringen användes i både studie I och II, fanns ett intresse för att utvärdera hur prediktiv denna var i relation till PDD. Detta undersöktes i avhandlingens tredje och sista studie. Huvudfynden var att drygt 40% av PD-populationen hade MCI i samband med sin initiala PD-diagnos. Av dessa patienter med PD-MCI utvecklade 51% PDD inom en fem-års period. Av patienter utan MCI vid baslinjen utvecklade endast 9% PDD inom en fem-års period. Patienter med PD-MCI som senare utvecklade PDD, presterade sämre än patienter som inte utvecklade PDD på tester av episodiskt minne, visuospatiala funktioner, semantiskt verbalt flöde och kognitiv flexibilitet. Således visar avhandlingen att PD-MCI är en relativt god prediktor för senare PD och att kognitiva test som i något högre grad medieras av posterioriort kortikala regioner än fronto-striatala regioner, är prediktiva för PDD. Liksom studie II ger även detta till viss del stöd för en dual syndrome-hypotes, även om bilden är komplex.

DISKUSSION

Sammantaget visar avhandlingen att arbetsminnesrelaterad fronto-striatal dysfunktion karakteriserar tidig PD-MCI. Dessa nedsättningar förklaras delvis med låga nivåer av nigro-strialt presynaptiskt dopaminupptag. Dock är de kognitiva nedsättningarna över tid mer relaterade till påverkan i temporal cortex, snarare än ytterligare fronto-striatal påver-

kan. Slutligen, även om test som mäter kognitiv flexibilitet (dopaminsensitiva) var prediktiva för PPD, var det framför allt test med en mer posterior kortikal bas som var prediktiva för PDD. Avhandlingen ger således visst stöd för att kognitiva nedsättningar i PD är heterogena och består av minst två distinkta syndrom (dual syndrome hypothesis). Avhandlingen visar att tidiga kognitiva nedsättningar gällande exekutiva funktioner och arbetsminne som är relaterade till dopaminpåverkan och mer specifika för PD-patologi, samt nedsättningar gällande visuospatila funktioner, episodiskt minne och verbalt flöde, i hög grad är relaterade till temporallobsdysfunktion och trolig kolinerg neurotransmission. Dock tyder studie III i avhandlingen på att bilden av två specifika syndrom är något förenklad och att ett överlapp mellan dessa två är troligt.

Avhandlingen har således ökat förståelsen om den PD-relaterade kognitiva problematikens underliggande neurala korrelat. Detta kan möjligen få implikationer på val av med-

"Avhandlingen ger således visst stöd för att kognitiva nedsättningar i PD är heterogena och består av minst två distinkta syndrom (dual syndrome hypothesis)."

icinering, val av icke-medicinska interventioner för att stärka kognitiv funktionsnivå, samt eventuellt förbättra den diagnosiska säkerheten gällande PDD. Effekten av dopaminmedicinering på kognitiv status är troligen dosberoende (inverterad U-kurvsfunktion), där för mycket eller för lite dopamin påverkar olika kognitiva funktioner negativt.⁴ Därför behöver kliniker vara försiktiga och anpassa doserna efter patientens striatala baslinjenivåer och ta hänsyn till eventuell kognitiv påverkan. Även icke-medicinska interventioner som fysisk och kognitiv träning har visat lovande resultat. Dock är behovet stort gällande randomiserande kontrollerade studier som metodologiskt undersöker de kognitiva effekterna av dessa interventioner. Sammanfattningsvis visar avhandlingen att etiologin bakom kognitiva nedsättningar i PD är komplex, och därför är det viktigt att med bland annat longitudinella hjärnabbildningsstudier fortsätta att kartlägga prediktorer som tidigt kan identifiera patienter som riskerar att utveckla PDD.



URBAN EKMAN
Doktorand, Institutionen för Integrativ medicinsk
biologi (IMB), Umeå universitet
urban.ekman@umu.se

REFERENSER

1. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010; 9:1200–1213.
2. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010; 75:1062–1069.
3. Hu M, Cooper J, Beamish R, Jones E, Butterworth R, Catterall L, et al. How well do we recognise non-motor symptoms in a British Parkinson's disease population? *J Neurol* 2011; 258:1513–1517.
4. Robbins TW, Cools R. Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective. *Mov Disord* 2014; 29:597–607.
5. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27:349–356.
6. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:1689–1707.





CoGNIT

- Ett nytt datoriserat
neuropsykologiskt test-
batteri för idiopatisk
normaltryckshydrocefalus

Idiopatisk normaltryckshydrocefalus (INPH) är ett tillstånd som karakteriseras av gångstörning, inkontinens och kognitiv nedsättning hos äldre patienter. Den kognitiva nedsättningen kan påvisas genom neuropsykologisk testning. CoGNIT är ett nytt datoriserat neuropsykologiskt testbatteri utvecklat som ett alternativ till traditionell testning med papper och penna. I denna artikel ges en beskrivning av CoGNIT av ST-läkare **Anders Behrens**, Umeå Universitet.

I år är det 50 år sedan Hakim och Adams för första gången beskrev ett syndrom med gångstörning, inkontinens och kognitiv nedsättning hos äldre patienter med kommuniserande hydrocefalus och likvortryck inom normalintervall.¹ När sjukdomen uppkommer utan sekundära orsaker (såsom t.ex. blödning till hjärnhinnorna) talar vi om *idiopatisk* normaltryckshydrocefalus (INPH). Medelålder för insjuknande är kring 70 år och incidensen stiger vid högre ålder. Hos personer äldre än 80 år har en prevalens på 5,9 % nyligen rapporterats i en svensk studie.² Behandlingen består av inoperering av en shunt som dränerar cerebrospinalvätska från hjärnans ventriklar, vanligen till buken.

Den kognitiva störningen vid INPH karakteriseras av en subkortikal eller subkortikofrontal demens, och lämnar vanligen kortikala funktioner såsom praxis, gnosis och språk intakta. Neuropsykologisk testning påvisar vanligen nedsättning i uppmärksamhet, psykomotorisk funktion, exekutiva funktioner, finmotorik samt minne. Minnesstörningen är dock ofta relativt lindrig i jämförelse med Alzheimers sjukdom, och stödd återgivning förbättrar resultat på minnestest. Neuropsykologisk nedsättning vid INPH korrelerar med graden av gångstörning och inkontinens och symtomen korrelerar med graden av cerebralt blodflöde i djup hjärnsubstans kring ventriklarna.^{3,4} Förbättring av neuropsykologiska

test ses efter shuntoperation, men ej till nivån för åldersmatchade friska.⁵

Kognitiva screeninginstrument som minimentaltestet är relativt okänsliga för att påvisa kognitiv nedsättning vid INPH.⁶ Mer extensiv neuropsykologisk testning påvisar däremot nedsättning hos i stort sett alla patienter.⁷ Tillgängligheten till neuropsykologer som kan administrera neuropsykologiska test är begränsad. Datoriserad neuropsykologisk testning skulle kunna vara ett alternativ, där t.ex. sjuksköterskor skulle kunna administrera och övervaka testning. Övriga fördelar skulle kunna vara mindre undersökarbias, hög precision i stimuluspresentation, automatisk rättning och en testrapport direkt efter testsessionen. Ett standardiserat och fritt (gratis) datortest skulle även, om det får spridning, ge jämförbarhet mellan utfall i olika studier samt underlätta forskningssamarbete mellan olika grupper. Med detta som bakgrund utvecklades CoGNIT (COmputerized General Neuropsychological INPH Test), som ett doktorandprojekt vid Institutionen för Klinisk Neurovetenskap, Umeå Universitet. CoGNIT är ett datoriserat neuropsykologiskt testbatteri för INPH. Syftet med projektet var att designa och utveckla ett användbart datoriserat neuropsykologiskt testbatteri samt utvärdera validitet, reliabilitet och testbarhet för INPH-patienter. I ett separat projekt utvärderades också förmågan att detektera kognitiv förbättring efter shuntoperation.

”Neuropsykologisk nedsättning vid INPH korrelerar med graden av gångstörning och inkontinens och symptomen korrelerar med graden av cerebralt blodflöde i djup hjärnsubstans kring ventrik-larna.”

METOD

Efter en strukturerad litteratursökning gjordes ett urval av neuropsykologiska tester som visat sig känsliga för kognitiva profilen för INPH, tänkte de påverkade kognitiva domäner-na vid INPH samt lämpade sig för implementering på pekskärm. Kognitiva domäner och implementerade test var: Uppmärksamhet (Two-choice reaction test), finmotorisk snabbhet (Four-finger tapping), psykomotorik (Trail Making Test A och Stroop congruent colors), exekutiv funktion (Trail making test B och Stroop incongruent test) och minne (Ten-word list med fördröjd återgivning och igenkänning). Även en depressionsskattning inkluderades (Geriatric Depression Scale, GDS).



Kognitiv domän	Test	Korrelation datoriserat och konventionellt test	Korrelation test-återtest	Förbättring efter shuntoperation P-värde
Uppmärksamhet	Two choice reaction		0.75	<0.01
Psykomotorik	Stroop congruent	0.82	0.74	<0.05
	Trail making test A	0.85	0.87	NS
Minne	Ten word list	0.66	0.67	<0.01
	Delayed recall	0.72	0.74	NS
	Delayed recognition	0.49	0.70	NS
Exekutiv funktion	Stroop incongruent	0.76	0.83	<0.05
	Trail making test B	0.83	0.83	NS
Finmotorik	Four finger tapping		0.90	<0.01

Tabell 1

CoGNIT administreras på en pekskärm, där inkluderade tester presenteras med animationer och förinspelade instruktioner. Innan varje test genomförs, administreras ett övnings-test med automatisk feedback om instruktionerna har missförstått. CoGNIT är helautomatiskt, men kräver att någon t.ex. en sjuksköterska sitter bredvid och besvarar eventuella frågor och avbryter test som patienten ej klarar av att slutföra. CoGNIT genererar automatiskt en rapport, tillgänglig direkt efter testning. Testet tar ca 40 minuter att slutföra.

Innan klinisk användning är det viktigt att studera validitet (att testerna mäter det de är ämnade att mäta), *reliabilitet* (relaterat till mätfel vid testning) samt testbarhet för INPH-patienter. Det är även viktigt att påvisa responsivitet, dvs. att implementerade tester förbättras efter shuntoperation hos INPH-patienter.

Validitet studerades hos patienter på neurologavdelning. 28 patienter vid neurologavdelning inkluderades (medelålder 71 år, minimentalttest 26). Patienterna administrerades CoGNIT och motsvarande konventionella neuropsykologiska tester med papper och penna under samma dag. Validitet studerades som korrelation mellan motsvarande datoriserade och konventionella tester.

Reliabilitet studerades via s.k. test-retest-förfarande. 44 friska äldre inkluderades (medelålder 69 år, minimentalttest >28) och administrerades CoGNIT vid två tillfällen med medeltestintervall på 21 dagar. Reliabilitet rapporteras som korrelation mellan test och återtest.

Testbarhet studerades hos 40 hydrocefaluspatienter (medelålder 72 år, minimentalttest 26) under utredning för INPH. Patienterna administrerades CoGNIT under utredning för sjukdomen.

Responsivitet studerades hos 31 INPH-patienter (medelålder 74 år, minimentalttest 26) som administrerades CoGNIT under preoperativ utredning samt 4,5 månader efter shuntoperation. Patienter rekryterades vid universitetsklinikerna i Umeå, Linköping och Ålborg.

”Kognitiva screeninginstrument som minimentaltestet är relativt okänsliga för att påvisa kognitiv nedsättning vid INPH. Mer extensiv neuropsykologisk testning påvisar däremot nedsättning hos i stort sett alla patienter.”

RESULTAT

Resultat från validitets-, reliabilitets- och responsivitetsstudier av CoGNIT visas i tabell 1. Datoriserade tester korrelerade signifikant med motsvarande konventionella tester med papper och penna. Test-retest-reliabilitet var >0,7 i alla implementerade test utom ordlistetestet (Ten-word-list test, $r=0,67$).⁸ Signifikant förbättring (Wilcoxon) efter shuntoperation påvisades i test från alla kognitiva domäner.⁹

Av 40 hydrocefaluspatienter under utredning klarade 78 % av att slutföra CoGNIT med ett eller noll oavslutade test. De test som flest patienter ej klarade av att slutföra var tester med en exekutiv komponent (Trail making test B, Stroop incongruent words och Four-finger tapping).

Figur 1 visar pre-operativa resultat för INPH-patienter jämfört med friska äldre. Poängen är normerade så att 100% representerar medianvärdet för friska äldre. INPH-patienterna hade signifikant sämre resultat i samtliga deltest. Det framgår också att interkvartilavstånden mellan INPH-patienter och friska ej överlappar i något test. I samma kohort hade 33% av patienterna ett MMSE ≥ 28 .

DISKUSSION

CoGNIT är ett nyutvecklat datoriserat instrument som förser klinikern och forskaren med standardiserade och lättillgängliga kognitiva mätningar för INPH-patienter. CoGNIT

presenterar test helt automatiskt och ger direkt en testrapport med jämförelse av resultat med friska äldre. CoGNIT har tillfredställande validitet, reliabilitet och testbarhet i paritet med konventionell neuropsykologisk testning med papper och penna. CoGNIT påvisar neuropsykologisk nedsättning hos i stort alla INPH-patienter och påvisar även neuropsykologisk förbättring efter shuntkirurgi i alla testade kognitiva domäner. CoGNIT utvecklades på svenska, har översatts till amerikansk engelska och danska och kommer förbli gratis mjukvara. En uppdaterad version är under utveckling.

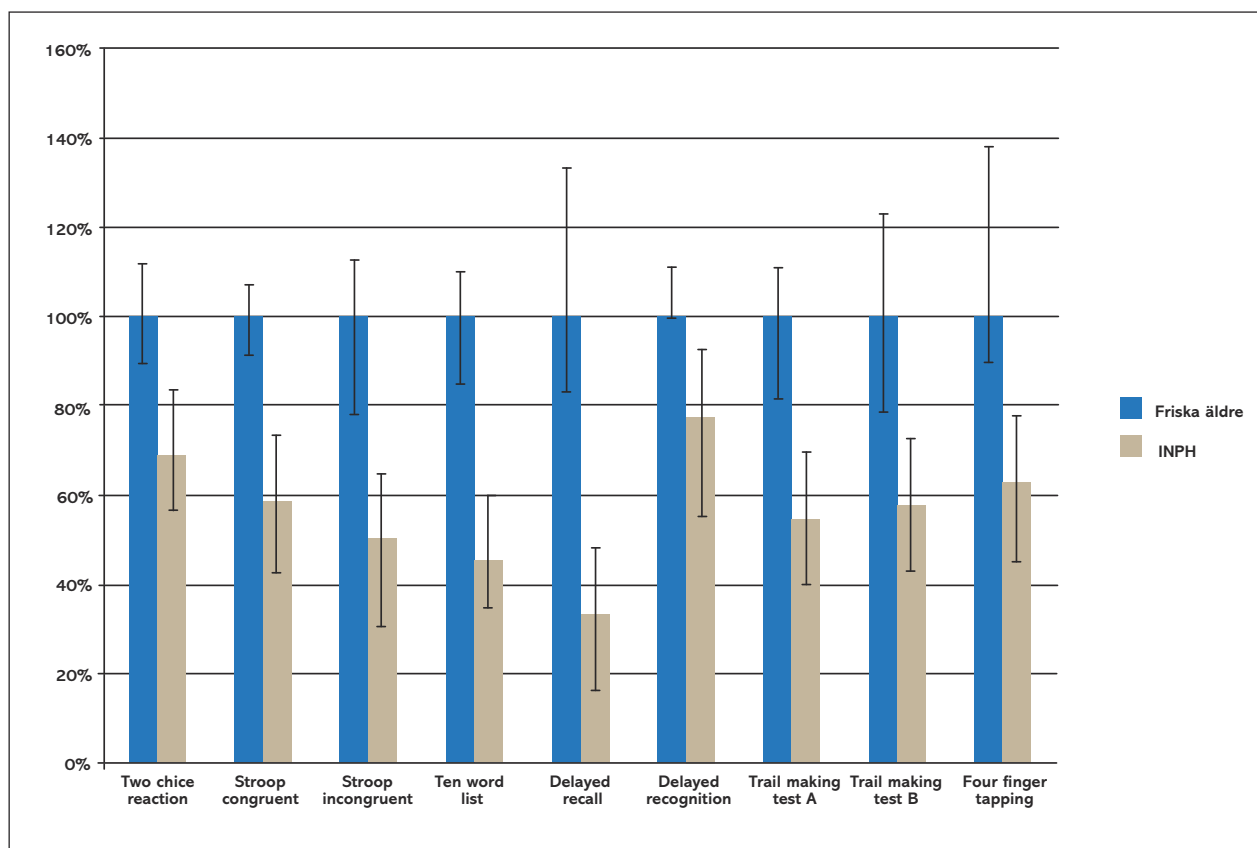
De implementerade testerna är valida i den mening att de korrelerar signifikant med konventionella test med papper och penna. Åtta av nio test hade hög test-retest-korrelation ($r > 0,7$) och enbart ett test, ordlistetestet, hade en korrelation under denna gräns ($r = 0,67$). Hög test-retest-korrelation indikerar låga mätfel och således god reliabilitet. Testbarheten är i paritet med konventionell neuropsykologisk testning vid INPH.¹⁰

Fördelarna med datoriserad testning är många. Standardiserade instruktioner minimerar undersökarbias. Ett standardiserat testbatteri, med de mest lämpliga testen underlättar också jämförelser mellan olika studier samt även forskningssamarbete. Ett lättillgängligt batteri kan bidra vid diagnostik, men också det longitudinella omhändertagandet av INPH-patienter, där plötslig neuropsykologisk försämring exempelvis skulle kunna indikera shunt dysfunktion. Det finns ett fåtal studier kring användbarheten för kognitiv test-

ning i selektion till shuntkirurgi, dvs. före och efter tapp-test. Resultaten är blandade, men ett urval av de mest responsiva testen i CoGNIT skulle kunna bidra i utredningen. Med snabb återtestning t.ex. före och efter ett tapp-test (24 timmar), måste träningseffekter beaktas. Ett forskningsprotokoll för att studera detta är under utarbetning.

CoGNIT inkluderar test inriktade på den kognitiva störningen vid INPH och användbarhet för differentialdiagnostik är förmodligen begränsad. Dock skulle en mer uttalad minnesstörning kunna tala för en konkomittant Alzheimers sjukdom, vilken även skulle kunna begränsa kognitiv förbättring efter shuntkirurgi. Alzheimers och vaskulär kognitiv störning är två vanliga komorbida sjukdomar vid INPH.^{11,12}

“CoGNIT administreras på en pekskärm, där inkluderade tester presenteras med animationer och förinspelade instruktioner.”

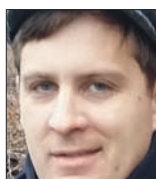


Figur 1. CoGNIT testresultat för friska äldre och INPH-patienter. Staplarna indikerar medianpoäng. Resultaten är normerade så att 100% motsvarar medianpoäng för friska äldre. Felstaplarna indikerar interkvartilavstånd.

”CoGNIT är ett nyutvecklat automatiserat neuropsykologiskt testbatteri för INPH, med god reliabilitet, validitet och testbarhet för INPH-patienter. Dessutom är det gratis och kan administreras av sjukvårdspersonal utan speciell träning.”

SLUTSATSER

CoGNIT är ett nyutvecklat automatiserat neuropsykologiskt testbatteri för INPH, med god reliabilitet, validitet och testbarhet för INPH-patienter. Dessutom är det gratis och kan administreras av sjukvårdspersonal utan speciell träning. CoGNIT påvisar kognitiv nedsättning vid INPH och kognitiv förbättring hos INPH-patienter efter shuntkirurgi. CoGNIT har potential att vara användbart vid kognitiv mätning av INPH-patienter.



ANDERS BEHRENS

ST-läkare Neurologi, Civilingenjör Teknisk Fysik, Medicine Doktor, utvecklare av CoGNIT
Neurologiska kliniken, Blekingesjukhuset Karlskrona, Institutionen för Klinisk Neurovetenskap, Umeå Universitet
anders.behrens@umu.se

REFERENSER

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med*. 1965 Jul 15; 273:117-26.
2. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2014 Apr 22; 82(16):1449-54.
3. Ziegelitz D, Starck G, Kristiansen D, Jakobsson M, Hultenmo M, Mikkelsen IK, et al. Cerebral perfusion measured by dynamic susceptibility contrast MRI is reduced in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging*. 2014 Jun; 39(6): 1533-42.
4. Hellström P, Klinge P, Tans J, Wikkelsø C. A new scale for assessment of severity and outcome in iNPH. *Acta Neurol Scand*. 2012 Oct; 126(4):229-37.
5. Hellström P, Edsagge M, Blomsterwall E, Archer T, Tisell M, Tullberg M, Wikkelsø C. Neuropsychological effects of shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2008 Sep 1; 63(3):527-35.

6. Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol*. 2000; 247(1):5-14.
7. Hellström P, Edsagge MN, Archer T, Tisell M, Tullberg M, Wikkelsø C. The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2007 Dec; 61(6):1219-26.
8. Behrens A, Eklund A, Elgh E, Smith C, Williams MA, Malm J. A computerized neuropsychological test battery designed for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS*. 2014; 11(1):22.
9. Behrens A. Measurements in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Computerized neuropsychological test battery and intracranial pulse waves. 2014.
10. Hellström P, Klinge P, Tans J, Wikkelsø C. The neuropsychology of iNPH: findings and evaluation of tests in the European multicentre study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Feb; 114(2):130-4.
11. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS*. 2013 Jun; 10(1):22.
12. Bech-Azeddine R, Høgh P, Juhler M, Gjerris F, Waldemar G. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2007 Feb 1; 78(2):157-61.



FÖR BEHANDLING AV TRANSTHYRETIN FAMILJÄR
AMYLOID POLYNEUROPATI (TTR-FAP). EN PROGRESSIV,
FATAL NEURODEGENERATIV SJUKDOM.

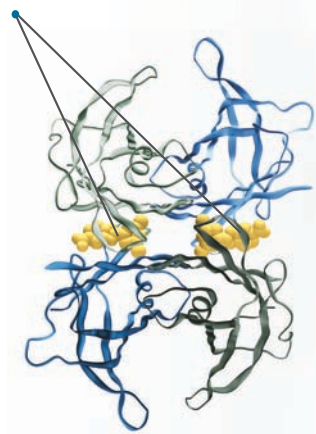


Ett genombrott vid TTR-FAP¹

**Stabiliserar
proteinet².**

**Fördröjer neurologisk
progression².**

VYNDAQEL binder selektivt till
transtyretinkomplexen
och stabiliserar dem^{1,2}.



Referenser:

1. Vyndaqel är det första läkemedlet som godkänts för behandling av patienter med TTR-FAP sedan levertransplantation introducerades i Sverige.
Planté-Bordeneuve et al, Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol 2011;10:1086-97
2. Produktresumé Vyndaqel, www.ema.europa.eu eller www.fass.se.

Vyndaqel® (tafamidis meglumin) N07XX08. Rx-läkemedel utanför subventionssystemet. 20 mg mjuka kapslar. **Godkänd indikation:** Vyndaqel är indikerad för behandling av transtyretinamyloidosis (TTR-amyloidosis) hos vuxna med symtomgivande polyneuropati i stadium 1, för att fördröja perifer neurologisk försämring. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Fertila kvinnor ska använda lämplig preventivmetod under behandling med Vyndaqel. Senaste översyn av produktresumén: 2014-09-25. För mer information se www.ema.europa.eu eller www.fass.se.

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Pfizer AB
Vetenskapsvägen 10
191 90 Sollentuna
Tel: 08-550 520 00
Fax: 08-550 520 10
www.pfizer.se





STARTEN KAN GÖRA SKILLNAD FÖR FRAMTIDEN

MS är en livslång sjukdom. Tecfidera® (dimetylfumarat) ger möjlighet för vuxna patienter med skovvis förloppande MS att starta behandlingen med en skovreduktion upp till 50*%^{1,2}. Detta ökar chanserna till en mer gynnsam sjukdomsutveckling³ i framtiden. Det kan göra skillnad, särskilt för patienter som just fått sin diagnos och ska leva länge med sin sjukdom.

***Define 53 %** (absolut reduktion vs placebo 0.19 skov/år).

Confirm 44 % (absolut reduktion vs placebo 0.18 skov/år).

 **Tecfidera**
(dimetylfumarat)

EN FÖRSTA LINJENS BEHANDLING VID SKOVVIS FÖRLÖPANDE MS

Ref. 1. Fox RJ et al; N Engl J Med. 2012;367(12):1087-1097. **2.** Gold R et al; N Engl J Med. 2012;367(12):1098-1107. **3.** Freedman MS Expert Opin Pharmacother 2006; 7 (suppl 1): 1-9.

TECFIDERA®, Rx (F), (dimetylfumarat), N07XX09, SPC oktober 2014.

Indikation: Tecfidera är indicerat för behandlingen av vuxna patienter med skovvis förloppande multipel skleros. **Dosering:** Startdosen är 120 mg två gånger dagligen. Efter 7 dagar ökas dosen till den rekommenderade dosen 240 mg två gånger dagligen. **Biverkningar:** Vanliga biverkningar under inledningsskedet av behandlingen är mag-tarm biverkningar och hudrodnad. **Varningar & försiktighet:** Tecfidera rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. För ytterligare information om förpackningar, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, var vänlig se www.fass.se

BiogenIdec Sweden AB, Kanalvägen 10a, 194 61 Upplands Väsby. Tel 08-594 113 60 | www.biogenidec.se | www.multipelskleros.nu