



Neurologi

I SVERIGE

nr 2-2016

NEUROLOGY CLINIC STOCKHOLM

Tänker annorlunda för att samexistera

MED STORSJUKHUSEN

Den
uppmärksamma
hjärnan

Akut Neurologi i Sverige

– IN REAL LIFE 3

10th World Congress on Controversies in Neurology:

Lärrika debatter för eller emot

COPAXONE® (glatirameracetat)

40 mg/ml 3 gånger i veckan



NYHET!
Appen MS-kompassen



IDAG VAR EN BRA DAG



COPAXONE® (glatirameracetat) 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, (F) Begränsning, vid nyinsättning subventioneras läkemedlet endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon β -preparat, eller när behandling med interferon β -preparat inte är ett lämpligt alternativ.** COPAXONE® tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg. www.teva.se. För ytterligare information och pris se fass.se.

TEVA

Neuroscience

Teva Sweden AB Box 1070 | 251 10 Helsingborg

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

SW/CPX/16/0011 2016-03



Ljusare tider i sikte

Våren har kommit en god väg, även om det fortfarande är kyligt i vinden. Förhoppningsvis dröjer det inte länge nu innan vi får njuta av långa, ljusa svenska sommarkvällar. Att ljuset gör oss piggare är kanske ingen nyhet. Ändå känns det väldigt spännande att läsa hur forskare med hjälp av ljus och optogenetik lyckats påverka speciella uppmärksamhetsceller hos möss och med detta ökade djurens förmåga att lösa uppgifter.

I detta nummer gör vi även ett besök på Neurology Clinic Stockholm, en privatägd neurologiklinik som lyckats växa ordentligt i skuggan av storsjukhusen. En förklaring kan vara att man har sin neurofysiologiska verksamhet integrerad i den neurologiska öppenvårdsmottagningen, vilket gör att handläggningstiderna kan kortas rejält. För patienterna innebär detta snabbare och säkrare diagnos och mindre oro.

På Skånes universitetssjukhus i Lund är man inne på samma linje och har skapat ett snabbspår för patienter med misstänkt MS; många gånger kan diagnosen ställas redan samma dag. Nyckeln är bland annat god planering och ett nära samarbete med MRT-avdelningen.

Detta och mycket annat är vad som väntar dig i denna utgåva av Neurologi i Sverige.

Trevlig läsning!

Ingela Andersson
Chefredaktör

PS. Uppmärksamma läsare noterar säkert att jag har tagit över chefredaktörsrollen från Patrik Gustavsson, som kvarstår som ansvarig utgivare. Jag har funnits i bakgrunden ett tag som redigerare, men har med tiden tagit ett allt större ansvar för det redaktionella innehållet i tidningen. För mig är hjärnan och nervsystemet otroligt fascinerande och att få ta del av den senaste forskningen inom området är ett stort privilegium. Hör gärna av dig om du har idéer eller förslag.

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
Chefredaktör: 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 8 200 exemplar

Bromsa MS

med en tablett



AUBAGIO (teriflunomid) 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 nio års uppföljning.¹⁻⁴

AUBAGIO är en tablett som tas en gång om dagen, med eller utan mat.¹

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 förloppande multipel skleros (MS). **Dosering:** Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. **Kontraindikation:** Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Gravida kvinnor eller kvinnor i fertil ålder som inte använder ett tillförlitligt preventivmedel. Patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats. För ytterligare information se www.fass.se. **Varning och försiktighet:** För information se www.fass.se. Datum för senaste översynen av SPC: Oktober 2015. **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.** För ytterligare information om pris och förpackning se www.fass.se. Kontaktuppgifter: AUBAGIO tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com.

innehåll



Monitorering

Neurofilament light – en markör för nervcellsskada nu möjlig att mäta i blod 14
Henrik Zetterberg

MS

MS-utredning med snabbspår i Lund 18
Petra Nilsson

Referat

Akut Neurologi i Sverige – In Real Life 3 22
Michael Mazy, Mikael Jerndal och Jonatan Salzer

10th World Congress on Controversies in Neurology, Lissabon 17–20 Mars 2016 52
Johan Lökk

DM1

Dystrofia myotonika typ 1: Den vanligaste muskeldystrofin hos vuxna 28
Christopher Lindberg

Kliniken i fokus

Neurology Clinic Stockholm: Tänker annorlunda för att sam-existera med storsjukhusen 34
Eyal Sharon Krafft

Stroke

EFFECTS – en randomiserad kontrollerad studie av fluoxetin efter stroke 46
Erik Lundström

Grundforskning

Den uppmärksamma hjärnan 56
Sofie Åhrlund-Richter

Parkinson

Depression, låg muskelstyrka och hög risk för fallskador redan decennier före parkinsonsdiagnos 60
Helena Nyström

Alzheimers

Har kemisk reaktionskinetik någon relevans för Alzheimers sjukdom? 64
Sara Snogerup Linse

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8



Orion Pharma har utökat sin portfölj av icke-utbytbara generiska läkemedel med ännu ett preparat:

Pregabalin Orion

25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 225 mg och 300 mg hårda kapslar.

Välj Pregabalin Orion i receptförskrivningssystemet

Välj Pregabalin Orion på receptet eftersom det inte sker ett automatiskt utbyte på apotek.

Liksom för övriga generiska preparat från Orion ämnar vi erbjuda Pregabalin Orion till konkurrenskraftiga priser.* Pregabalin Orion är indicerat vid epilepsi som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering samt för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Hela Pregabalin Orion-sortimentet kan ordinerars vid dosdispensering.

ORION PHARMA AB • WWW.ORIONPHARMA.SE



* AUP, TLV april 2016.

Pregabalin Orion (pregabalin) antiepileptika [Rx]. (F). Vid epilepsi: som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Subventioneras vid: 1) epilepsi. 2) generellt ångestsyndrom endast för de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Behandling med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Patienter bör därför tillrättas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin. Hårda kapslar 25, 50, 75, 100, 150, 225 och 300 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2015-10-20. För priser och ytterligare information se www.fass.se



Smäll mot huvudet kan ge demens

Både en svår skallskada och upprepade hjärnskakningar, som kan ses inom vissa idrotter, ökar risken för demens. Ny amerikansk forskning visar att 43 procent av amerikansk fotbollsspelare inom NFL (National Football League) har tecken på traumatiska hjärnskador. Idag finns ännu inga effektiva läkemedel mot traumatisk hjärnskada, men forskarna är hoppfulla. Hemligheten ligger bland annat i att förstå kopplingen mellan nervcellsskador och inlagring av de ämnen som leder till att demens uppstår. Framförallt gäller det att förmå hjärnan att själv reparera de skador som uppstått.

Vår hjärna är väldigt mjuk och ömtålig. Även milda skador på hjärnan kan ge långdragna och ibland betydande besvär som demens och depression. En skallskada är en kronisk sjukdom som även om den inte dödar kan ge sjuklighet i form av epilepsi, psykiska besvär, trötthet och sämre minne. En skallskada kan utvecklas under de första dagarna, och en i början obetydlig skada kan ibland förvärras snabbt och bli livshotande.

– Trots att amerikansk fotbollsspelare använder hjälm så är hjärnan känslig för slag och speciellt när det uppstår en snabb rotation av skallen. Då riskerar nervcellernas utskott som löper i hjärnans vita substans att skadas, säger Niklas Marklund, neurokirurg och hjärnskadeforskare vid Uppsala universitet.

Det är känt att traumatisk hjärnskada ökar risken att utveckla Alzheimers sjukdom med ca fyra gånger. Symtomen på demens kommer tidigare och i större utsträckning hos de som varit med om en skallskada. För idrottare med upprepade hjärnskakningar har forskarna hittat inlagringar av både amyloida plack och proteinet tau, två ämnen som vanligen ses i ökad mängd i hjärnan hos just alzheimerpatienter.

Varför nervcellerna i hjärnan inte läker efter en skada har länge varit en gåta för forskarna. Nu finns bevis för att kroppsegna ämnen motverkar den egna läkningen efter en skada. Med specifika läkemedel riktade mot dessa ämnen tror forskarna att en förbättrad läkning av hjärnan kan åstadkommas och att ansamlingen av faktorer som tau och amyloida plack kan minskas och därmed även risken för demensutveckling.

Källa: Hjärnfonden

Smarta sensorer avslöjar Parkinsons sjukdom

En positioneringsteknik som utvecklats för att assistera vid stora och komplexa eldsvådor kommer snart att få ett nytt uppdrag. Tekniken ska nämligen testas hos äldre i syfte att fånga upp tidiga symtom som tyder på att individer håller på att utveckla Parkinsons sjukdom.

Inuti klacken på speciella kängor placerades smarta sensorer designade av KTH-forskare. Tekniken har testats på brandmän, där syftet varit för räddningsledare att exakt kunna hålla koll på rökdykare trots att de kanske befinner sig 25 meter under jorden.

I september kommer man att starta upp försök med hjälp av personer i riskzonen att drabbas av Parkinsons sjukdom. Tekniken implementeras i en speciell inläggssula som gör att vilken sko som helst ska kunna användas för att samla in detaljerad information om hur fötterna rör sig. Tanken är att studera de balansproblem som människor som börjar utveckla Parkinsons sjukdom drabbas av och hur fötterna då rör sig är av särskilt intresse.

Idag används kameror på sjukhus för att studera detta. De här kamerasystemen är emellertid väldigt dyra och begränsade till ett litet område, det vill säga sjukhusets labb. Med positioneringstekniken inlagd i personens skor kan man utvinna motsvarande information när som helst, var som helst och på ett billigare sätt.

Det är inte alls ovanligt att symtomen uteblir när människor testas på sjukhuset. Hjärnan skärper sig i främmande miljöer, men tillbaka hemma i sin trygga miljö uppträder symtomen igen.

Med hjälp av tekniken går det att i detalj studera fötternas rörelser och se avvikelser som små frysningar i rörelserna, och det kan hjälpa läkarna att diagnostisera ett förestående utbrott av Parkinsons sjukdom. Det här ger också vårdgivare möjligheten att ta reda på när det är dags att tillhandahålla olika former av hjälpmedel för den drabbade och det innan läget blir akut.

Källa: KTH



Immuncellerna hjälper hjärnan att självläka efter en stroke

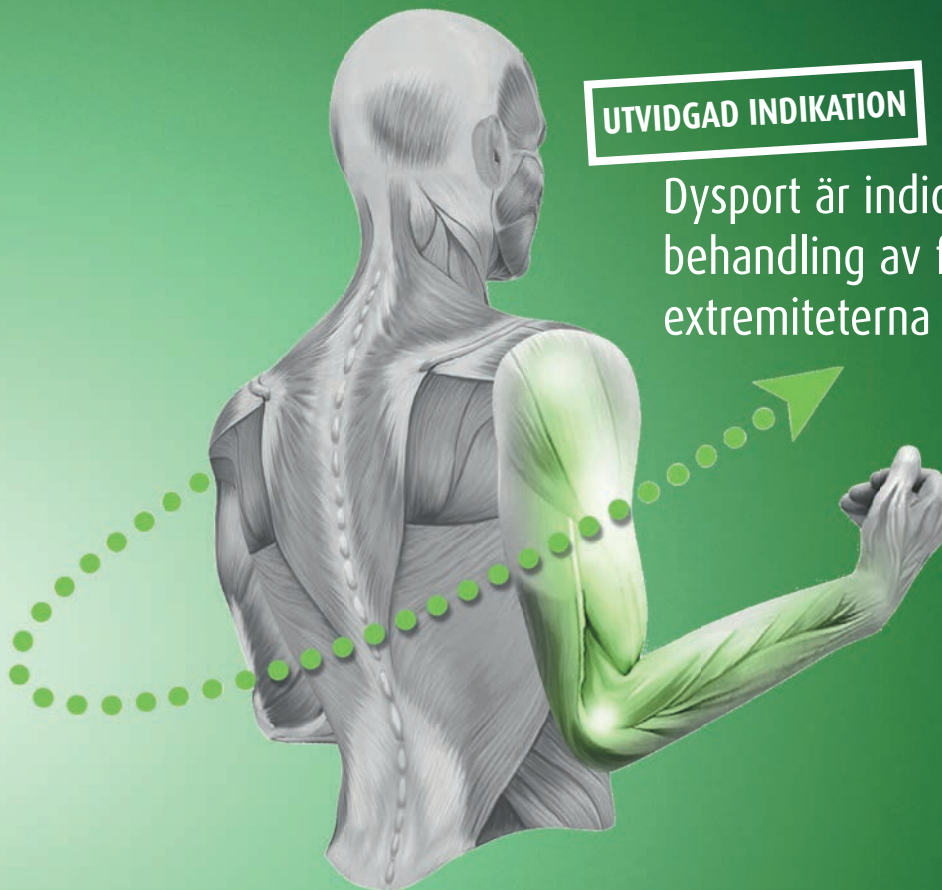
Efter en stroke uppstår en inflammation i den skadade delen av hjärnan. Inflammationen har hittills setts som en negativ följd som bör motarbetas så långt det går. Men nu visar det sig att inflammationen också har sina positiva sidor, och faktiskt kan hjälpa hjärnan att självläka.

– Det är ett helt nytt synsätt som bryter med våra gamla föreställningar, säger professor Zaal Kokaia från Lunds universitet.

Han leder tillsammans med neurologiprofessorn Olle Lindvall en forskargrupp vid Lunds Stamcellscentrum, som i samarbete med kollegor vid Weizmann-institutet i Israel står för fynden. Dessa kan förhoppningsvis i framtiden leda till nya sätt att behandla stroke. Studien har just publicerats i den internationella tidskriften Journal of Neuroscience.

Källa: Lunds universitet

Utvidgad indikation med längre duration¹



UTVIDGAD INDIKATION

Dysport är indicerat för symtomatisk behandling av fokal spasticitet i övre extremiteterna hos vuxna

Symtomatisk behandling

av fokal spasticitet i övre extremiteterna hos vuxna

Spetsfot

till följd av spastisk cerebral pares hos ambulanta pediatrika patienter över 2 års ålder

Spastisk torticollis

hos vuxna

Blefarospasm

hos vuxna

Hemifascialispasm

hos vuxna

Primär hyperhidros

Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter och som är resistent mot lokal behandling



Gen som påverkar risken för stroke identifierad

Stroke är en hjärnskada som uppstår då delar av hjärnan drabbas av syrebrist, antingen som resultat av en blodpropp, eller ett brutet blodkärl. Høgt blodtryck, rökning och stress är exempel på faktorer som ökar risken för stroke, men även ärftliga faktorer spelar stor roll.

I tidskriften *Lancet Neurology* publiceras nu en studie baserat på ett stort internationellt samarbete avsett att identifiera gener som påverkar risken att drabbas av stroke. Totalt har genetisk och medicinsk information från mer än 150 000 personer analyserats och resultaten visar att det största bidraget till medfödd strokerisk kommer från genen *FoxF2*.

För att förstå vad genen gör har forskare vid Göteborgs universitet inaktiverat *FoxF2*-genen i möss och man visar att detta leder till förändringar i hjärnans minsta blodkärl, med ökad risk för blödningar och infarkter som följd.

– Vi har tidigare funnit att *FoxF2* är nödvändig för att ge hjärnans blodkärl deras unika egenskaper med den så kallade "blod-hjärnbarriären" säger Peter Carlsson, professor i genetik vid Göteborgs universitet.

Redan då misstänkte forskarna att variation i denna gen bidrog till ärftligheten bakom stroke orsakad av defekter i hjärnans blodkärl. Men det kom som en överraskning att sambandet var så starkt när alla olika typer av stroke analyserades tillsammans.

Studien visar också att variation i *FoxF2*-genen påverkar mängden så kallade hyperintensiteter, förändringar i hjärnan som syns i magnetröntgen och som associerats med en ökad risk inte bara för stroke, utan även för demens och depression.

– Det här är ett viktigt genombrott, säger Peter Carlsson.

Han framhåller hur kraftfullt det är när forskare inom olika discipliner samarbetar kring ett problem.

– Mössen hjälper oss förstå vad som händer och human-genetiken svarar på om det är viktigt för människors hälsa.

Källa: Göteborgs Universitet

Virtuell 3D värld kan hjälpa stroke-patienter

Brain Stimulation AB, ett startupbolag inom e-hälsa från Umeå, har utvecklat en unik behandlingsmetod för att både diagnostisera och rehabilitera strokepatienter som drabbats av så kallat neglect. Uppbackade med en investering från Almi Invest ska RehAtt™, Brain Stimations 3D-spel som kombinerar neurovetenskap och virtual reality (VR) med robotik, hjälpa fler patienter tillbaka till en fungerande vardag.

Stroke är den vanligaste orsaken till långvarigt handikapp. Totalt insjuknar ca 16,5 miljoner personer årligen runt om i världen. Ungefär en tredjedel av alla strokepatienter drabbas av neglect, en allvarlig störning som innebär att patienten inte kan se, känna, uppmärksamma eller förstå vad som sker i halva delen av hans eller hennes omgivning. Idag saknas effektiva metoder för att både diagnostisera och rehabilitera neglect, vilket innebär att de drabbade sällan får den träning och hjälp de behöver.

– Idag vet man att hjärnan är plastisk och har en fantastisk förmåga att reparera sig själv om den tränas intensivt. Detta gäller även om det gått flera år sedan skadan. Vi vet att läkningen underlättas om träningen är stimulerande och rolig. Det är där VR och "gamification" kommer in, säger Helena Fordell, grundare av Brain Stimulation och neurolog vid Umeå Universitetssjukhus.

Brain Stimulation har utvecklat diagnostik- och rehabiliteringsmetoden RehAtt™, en stimulerande intensivträning för att lära sig söka av omvärlden. Genom att robotik och speldesign vilar på neurovetenskaplig grund ser man förbättrad uppmärksamhet redan efter 15 timmars träning. Speldesignen kombinerar ett antal metoder för att stimulera hjärnan att skapa nya kopplingar och reparera funktion som skadats av en stroke. RehAtt™ används och utvärderas på åtta ledande strokerehabiliteringskliniker i Europa och USA.

Källa: Brain Stimulation





Ett avgörande vägval

Hos personer med aktiv skovvis förlöpande MS kan sjukdomen ha ett mycket snabbt förlopp. En effektiv behandling i tidigt skede kan skydda nervvävnaden och förhindra att skadorna blir bestående. Därmed kan man även minska risken för bestående funktionsnedsättning.¹

Lemtrada (alemtuzumab) minskar nivån av cirkulerande B- och T-celler och den efterföljande återbildningen ger ett immunsystem med minskad autoreaktivitet mot hjärna och ryggmärg. Behandlingen minskar signifikant utvecklingen av hjärnatrofi jämfört med SC IFN β -1a. Samtidigt visar kliniska data att Lemtrada stabiliserar eller till och med förbättrar funktionsförmågan hos många patienter.²

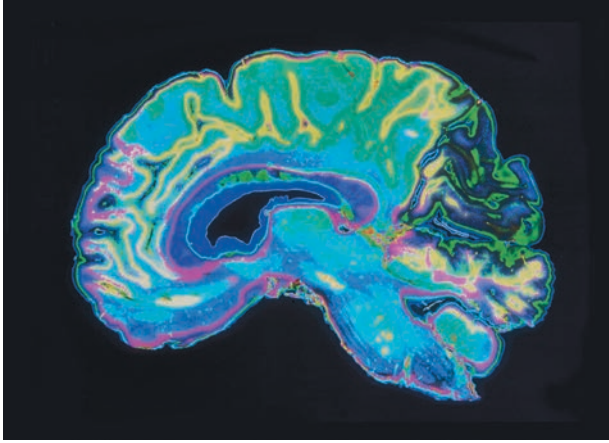
LEMTRADA®
alemtuzumab^{12mg}_{iv}

Ref. 1. Freedman M. et al. Can J Neurol Sci. 2013;40:307-323. 2. 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.

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

SANOFI GENZYME 



Fler unga med dystoni behandlas med djup hjärnstimulering

Djup hjärnstimulering, DBS, har tidigare främst använts som alternativ till läkemedelsbehandling för vuxna med svår Parkinsons sjukdom, dystoni och tremor. På Akademiska sjukhuset behandlas numera även barn och ungdomar med ofrivilliga muskelsammandragningar. Sjukhuset har etablerat landets första multidisciplinära team för patienter med sådana motorikstörningar.

– I fjol opererades fyra barn med dystoni och vi har flera under utredning från olika delar av landet. Metoden uppmärksammas alltmer när det gäller barn och den tekniska utvecklingen gör det möjligt att operera allt yngre patienter, säger Elena Jiltsova, neurokirurg på Akademiska sjukhuset.

Enligt Elena Jiltsova lindras symtomen bättre med DBS än läkemedel för unga med dystoni. I vissa fall är operationen det enda alternativet och ju tidigare man opererar desto bättre blir resultatet.

– Det är oerhört viktigt att patienter med motorikstörningar utreds och följs upp av ett multidisciplinärt team, med specialister inom psykologi, neurologi, neurokirurgi och fysioterapi. I teamet på Akademiska, som mig veterligen är det första i sitt slag i Sverige, ingår även en specialistsjuksköterska som kan ge stöd och hjälp till föräldrarna, fortsätter Elena Jiltsova.

Källa: Akademiska sjukhuset

Hjärnkirurger på Akademiska får miljonanslag till forskning

Elisabeth Ronne Engström och Niklas Marklund, neurokirurger på Akademiska sjukhuset och professorer vid Uppsala universitet, får del av ett anslag på en miljon från insamlingsfonden Bissen Brainwalk.

Elisabeth Ronne Engströms studier inriktas på mätning av uppmärksamhet och uttrötthet efter subaraknoidalblödning. Det är en strokesjukdom som drabbar yngre personer och innebär att det uppstår en blödning i en pulsåder i hjärnan, ett så kallat aneurysm. Drabbade personer får ofta försämrad livskvalitet och svårigheter att återvända till sitt tidigare arbete. Vanliga problem är stor trötthet och nedsatt stresstålighet, med svårigheter att sälla intryck och att kunna fungera i stökiga miljöer.

Niklas Marklund forskar på de långtidskonsekvenser som kan drabba idrottare efter upprepade hjärnskakningar. Bland annat kommer idrottare med kvarstående besvär efter en eller flera hjärnskakningar att avbildas med en modern PET-MR-kamera. Det finns undersökningar som visar att vissa idrottare med mycket symptom efter en karriär med många hjärnskakningar drabbas av ett demensliknande tillstånd.

Källa: Akademiska sjukhuset

Strokepatienter ska motionera för bättre hälsa

Kan regelbunden motion som promenader och lätt styrketräning förbättra hälsan för personer efter akut stroke och minska risken för återinsjuknande? Det ska en ny patientstudie på Akademiska sjukhuset ge svar på. I studien inkluderas även patienter som haft en ischemisk attack, så kallad TIA.

– Det är känt att lättare konditionsträning kan förebygga typ 2-diabetes, stroke och hjärtinfarkt men kopplingen mellan träning direkt efter akut stroke eller TIA och effekter på hälsa och livskvalitet behöver studeras mer. Vi har för lite kunskap om vilken frekvens av fysisk aktivitet som har mest gynnsam effekt och hur träning påverkar den upplevda livskvaliteten, säger Birgit Vahlberg, medicine doktor och fysioterapeut på Akademiska sjukhuset.

Ett viktigt mål med studien Strokewalk är att hitta ett effektivt träningsprogram med god följsamhet som ger bättre kondition och rörlighet, självskattad hälsa och minskad risk för ytterligare hjärt-kärlsjukdomar. Forskarna ska även kartlägga livsstilsfaktorer som kostvanor och stress. Med allt kortare vårdtider inom sjukvården, menar Birgit Vahlberg att det är extra viktigt att hitta sätt att minska stillasittandet hos personer som fortfarande har kvar rörelsefunktion men hög risk att återinsjukna i hjärt-kärlsjukdom.

Källa: Akademiska sjukhuset



Apotekare i vårdteamen förbättrar vården av personer med demens

Apotekares betydelse i vårdteamet har undersökts i en randomiserad, kontrollerad studie av 460 personer i Västerbotten, från 65 år och äldre med demens eller kognitiv svikt. Patienterna i studien var vid något tillfälle mellan 2012 och 2015 inlagda på internmedicinska eller ortopediska avdelningar på Norrlands universitetssjukhus eller Skellefteå lasarett.

– När vi gick igenom alla patienters anledningar till den ursprungliga inläggningen, det vill säga innan studiens intervention gjordes, fann vi att hela 41 procent av inläggningarna berodde på läkemedelsrelaterade problem, säger Maria Gustafsson, som är klinisk apotekare och doktorand vid Institutionen för samhällsmedicin och rehabilitering.

Källa: Umeå Universitet

Hårda erektioner till ett lågt pris¹

- Lågt pris¹
- Brett sortiment
- Hög tillgänglighet²

Med Sildenafil Orion erbjuder vi ett generiskt alternativ med ett lågt pris som lagerhålls av majoriteten av apoteken.¹⁻² Sildenafil Orion uppfyller samma krav på effekt, säkerhet och kvalitet som originalläkemedlet.

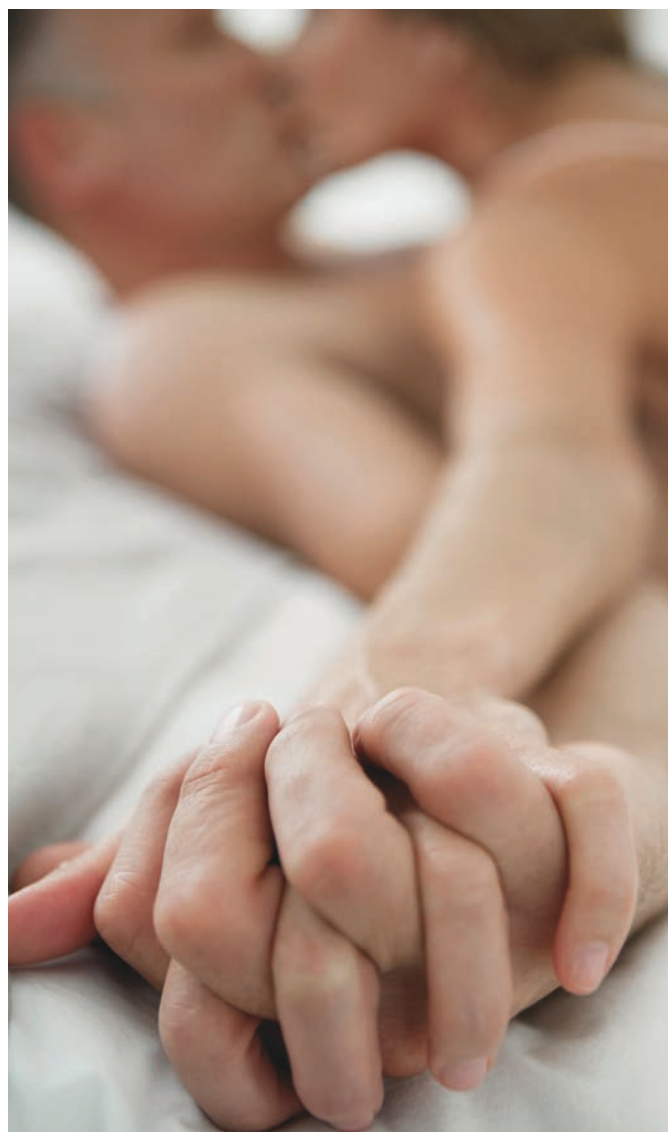
Sildenafil Orion styrkor och förpackningar:

- Tablett 25 mg, 12 st
- Tablett 50 mg, 4 st, 12 st och 24 st
- Tablett 100 mg, 4 st, 12 st och 24 st

För att patienten ska få behandling med Sildenafil Orion vid erektil dysfunktion ska det stå "Sildenafil Orion" på receptet.³

Referenser:

1) AUP 2016-04-01 www.apoteket.se, www.apotekhartat.se, www.kronansapotek.se. Fri prissättning råder för Sildenafil, respektive apotekskedja sätter sitt egna konsumentpris. 2) Apoteket AB, Apoteksgruppen, Apotek Hjärtat/ICA, Kronans apotek. 3) Läkemedel utanför förmånssystemet är ej utbytbara på apoteksnivå.



Sildenafil Orion (sildenafil) [Rx]. Ej Förmån. Behandling av män med erektil dysfunktion, vilket är en oförmåga att få eller bibehålla en erektion tillräcklig för en tillfredsställande sexuell aktivitet. För att Sildenafil Orion ska vara effektivt krävs sexuell stimulering. Tabletter 25 mg, 50 mg och 100 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2015-02-17. För ytterligare information se www.fass.se.



Neurofilament light

– en markör för nervcellsskada

I ett VINNOVA-finansierat samarbetsprojekt mellan Göteborgs universitet, Sahlgrenska akademien och UmanDiagnostics har forskare tagit fram en högkänslig metod för att mäta proteinet neurofilament light (NFL) i blodprover. **Henrik Zetterberg**, professor i neurokemi, Göteborgs universitet och University College London, samt klinisk kemist vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, beskriver här bakgrunden till metoden.

Neurofilament är strukturella intermediärfilament i grovkalibriga nervcellskott. Dessa filament är uppbyggda av tre subenheter som brukar kallas light (NFL), medium (NFM) och heavy (NFH), beroende på hur de vandrar vid polyakrylamidgelelektrofores. När grovkalibriga axoner går sönder, oberoende av genes, läcker neurofilament ut i hjärnans interstitiella vätska och kommer ut i cerebrospinalvätskan (CSV) och i blodet. Vi har i många år haft välbeprövade metoder för att mäta NFL i CSV, ett metodarbete som inleddes av doktor Jan-Erik Karlsson och Professor Lars Rosengren vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset på slutet av

1980-talet och utmynnade i en första enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 1996.¹ Den metod Rosengren och Karlsson hade utvecklat byggde på polyklonala antikroppar mot NFL från kyckling och kanin. Rosengren och medarbetare lyckades med tiden göra den mycket känslig, så att NFL-koncentrationen i CSV även från friska människor kunde uppmätas. Niklas Norgren och Torgny Stigbrand i Umeå lyckades tillsammans med Rosengren och Karlsson sedermera ta fram monoklonala anti-NFL-antikroppar,² som tillsammans gav en ännu känsligare metod med en nedre detektionsgräns på 50–60 ng/L och, kanske viktigast av allt, en



*"När grovkalibriga axoner
går sönder, oberoende av
genes, läcker neurofilament
ut i hjärnans interstitiella
vätska och kommer ut i
cerebrospinalvätskan (CSV)
och i blodet."*

nu möjlig att mäta i blod

obegränsad tillgång på antikropp.³ Med dessa metoder har en rad viktiga studier genomförts. Pionjärbetet leddes från Sverige, men huvudresultaten har verifierats av forskargrupper från hela världen.

CSV-NFL INDIKERAR NERVCELLSKADA

Resultaten visar att CSV-NFL-koncentrationen är förhöjd vid en rad neurodegenerativa sjukdomar, såsom amyotrofisk lateral skleros, frontallobsdemens, atypiska parkinsonsjukdomar, subkortikal vaskulär demens och Alzheimers sjukdom.⁴ Graden av ökning korrelerar med sjukdomsintensitet, både mätt som klinisk progression och tid till död. CSV-NFL ökar vidare vid skov av multipel skleros och normaliseras vid lyckosam behandling.⁵ CSV-NFL ökar även vid en rad akuta neurologiska tillstånd, såsom stroke,⁶ anoxisk hjärnskada,⁷ traumatisk hjärnskada⁸ och hjärnskakning.⁹ Även här korrelerar graden av ökning med kliniskt utfall; hög CSV-NFL-koncentration talar för allvarlig skada och ökad risk för dåligt utfall. Vid akuta tillstånd ökar NFL under de närmaste da-

garna och når ett maximum ca 7–10 dagar efter skadan, för att normaliseras under de kommande sex månaderna, om inte ytterligare skador tillkommer eller den sjukliga processen kvarstår. Sammantaget talar ett stort antal studier för att CSV-NFL är en känslig och användbar markör för att påvisa nervcellsskada, särskilt i hjärnsubstans rik på grovkalibriga nervcellsutskott, och att detta kan vara användbart i läkemedelsstudier som ett objektiva mått på om läkemedelskandidaten verkligen bromsar upp den nervcellsskadande processen.

BLODMARKÖRER FÖR HJÄRNSKADA?

Stora forskningsresurser har lagts ner på försök att utveckla pålitliga blodmarkörer för CNS-skada, men med magert resultat. Serum S-100B kan enligt vissa studier användas som ett screeningtest hos patienter med misstänkt hjärnskakning för att selektera de patienter som behöver göra en CT hjärna inför eventuell neurokirurgisk konsultation, men testet är inte tillräckligt känsligt eller specifikt för att påvisa axonskada vid

hjärnskakning (den skada som troligen är viktigast för att orsaka postkommotionella besvär, som ibland kan bli långvariga och handikappande, och som även kan ge upphov till kronisk traumatisk encefalopati vid upprepade hjärnskakningar innan hjärnan läkt färdigt). Vidare saknas känsliga tester för att påvisa nervcellsskada vid neurodegenerativa eller neuroinflammatoriska tillstånd.

EN NY MÄTMETOD

Vi har tillsammans med Niklas Norgren vid UmanDiagnostics nu tagit fram en metod att kvantifiera NFL i blod. Metoden bygger på samma antikroppar och standardprotein som i CSV-testet som UmanDiagnostics tillverkar, men har överförs till ett nytt instrument, framtaget av en forskargrupp i Boston, kring vilken ett bolag har bildats: Quanterix.¹⁰ Quanterix tillverkar ett Single molecule array (Simoa)-instrument, vars analysprincip bygger på klassisk sandwich ELISA-teknik, där mål-molekylen, som man vill mäta, fångas i en sandwich mellan en "capture"- och en detektionsantikropp, som är märkt på ett kvantifierbart sätt. I Simoa-tekniken är capture-antikroppen konjugerad till magnetiska kulor (1000-tals antikroppar per kula). Antikropps-konjugerade magnetiska kulor inkuberas med provet tillsammans med β -galaktosidaslänkade detektionsantikroppar. Ospecifik bindning tvättas bort, varefter kulorna dras ner i mikrobrunnar (tillverkade med CD-teknik av Sony) med hjälp av en magnet. En mikrobrunn håller en volym på ca 50 femtoliter och endast en kula per brunn får plats. Substratet för β -galaktosidas tillsätts, varefter mikrobrunnarna sluts med hjälp av en oljefilm. Gridden (ser ut lite som ett kinesiskt schackbräde) av mikrobrunnar kan sedan fotograferas (för att säkerställa att endast mikrobrunnar som har kulor i sig räknas), varefter fluorescensen mäts med en CCD-kamera. Lysande brunnar innehåller antigen och, om man har spätt ner lösningen till en sådan antigenkoncentration att exempelvis 1 av 10 brunnar lyser, vet man att en sådan brunn innehåller endast ett antigen. Kompartimentaliseringen av detektionsreaktionen, så enkel och genial, möjliggör således kvantifiering på en-molekylsnivå!

VI KAN NU MÄTA NFL I BLOD

Överföringen av UmanDiagnostics CSV-NFL-metod till Simoa-instrumentet har resulterat i en metod med en analytisk känslighet under 1 ng/L. Vi kan uppmäta koncentrationen av NFL i serum och plasma, även på friska individer, och har hittills kunnat visa att serum-NFL korrelerar med CSV-NFL med en korrelationskoefficient på 0,88,¹¹ att serum-NFL är förhöjt vid hivrelaterad encefalopati¹¹ och vid traumatisk hjärnskada¹², samt hos amerikansk fotbollsspelare efter en intensiv tävlingsäsong.¹³ Vi undersöker för närvarande hjärnskakning vid ishockey samt patienter med neurodegenerativa sjukdomar och multipel skleros. Förhoppningen är att detta skall bli det första kliniskt användbara testet för nervcellsskada vid neurodegenerativa och neuroinflammatoriska sjukdomar, samt hjärnskakning.

REFERENSER:

1. Rosengren LE, Karlsson JE, Karlsson JO, Persson LI, Wikkelsø C. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF. *J Neurochem* 1996 Nov; 67(5):2013-8.
2. Norgren N, Karlsson JE, Rosengren L, Stigbrand T. Monoclonal antibodies selective for low molecular weight neurofilaments. *Hybrid Hybridomics* 2002 Feb; 21(1):53-9.
3. Norgren N, Rosengren L, Stigbrand T. Elevated neurofilament levels in neurological diseases. *Brain Res* 2003 Oct 10; 987(1):25-31.
4. Skibbäck T, Farahmand B, Bartlett JW, Rosén C, Mattsson N, Nägga K, Kilander L, Religa D, Wimo A, Winblad B, Rosengren L, Schott JM, Blennow K, Eriksdotter M, Zetterberg H. CSF neurofilament light differs in neurodegenerative diseases and predicts severity and survival. *Neurology* 2014 Nov 18; 83(21):1945-53.
5. Gunnarsson M, Malmström C, Axelsson M, Sundström P, Dahle C, Vrethem M, Olsson T, Piehl F, Norgren N, Rosengren L, Svenningsson A, Lycke J. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Ann Neurol* 2011 Jan; 69(1):83-9.
6. Hjalmarsson C, Bjerke M, Andersson B, Blennow K, Zetterberg H, Aberg ND, Olsson B, Eckerström C, Bokemark L, Wallin A. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke. *J Cent Nerv Syst Dis* 2014 May 19; 6:51-8.
7. Rosén C, Rosén H, Andreasson U, Bremell D, Bremner R, Hagberg L, Rosengren L, Blennow K, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers in cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2014 Feb; 85(2):227-32.
8. Van Geel WJ, Rosengren LE, Verbeek MM. An enzyme immunoassay to quantify neurofilament light chain in cerebrospinal fluid. *J Immunol Methods* 2005 Jan; 296(1-2):179-85.
9. Zetterberg H, Hietala MA, Jonsson M, Andreasen N, Styrdud E, Karlsson I, Edman A, Popa C, Rasulzada A, Wahlund LO, Mehta PD, Rosengren L, Blennow K, Wallin A. Neurochemical aftermath of amateur boxing. *Arch Neurol* 2006 Sep; 63(9):1277-80.
10. Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, Howes SC, Fournier DR, Song L, Piech T, Patel PP, Chang L, Rivnak AJ, Ferrell EP, Randall JD, Provuncher GK, Walt DR, Duffy DC. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. *Nat Biotechnol* 2010 Jun; 28(6):595-9.
11. Gisslén M, Price RW, Andreasson U, Norgren N, Nilsson S, Hagberg L, Fuchs D, Spudich S, Blennow K, Zetterberg H. Plasma concentration of the neurofilament light protein (NFL) is a biomarker of CNS injury in HIV infection: a cross-sectional study. *EBioMed* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.036>.
12. Shahim P. Blood biomarkers for traumatic brain injury. Thesis, University of Gothenburg, 2015, <http://hdl.handle.net/2077/39572>.
13. Oliver J, Jones M, Kirk M, Gable D, Repshas J, Johnson T, Andreasson U, Norgren N, Blennow K, Zetterberg H. Serum neurofilament light in American football athletes over the course of a season. *J Neurotrauma* 2015 Dec 23. [Epub ahead of print].



HENRIK ZETTERBERG

Professor i neurokemi, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet och University College London, och överläkare i klinisk kemi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset
henrik.zetterberg@clinchem.gu.se



JAG ÄR CONSTANCE

JAG HAR MÅL.
JAG HAR AMBITIONER.
HJÄLP MIG ATT NÅ DEM.

Constance, 38, patient med spasticitet

 **XEOMIN®**
Botulinum neurotoxin type A
STRIVING TO PROVIDE MORE GOOD DAYS

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: 2016-02-24. Senaste översyn av produktresumé 50 enheter: 2016-02-24. För ytterligare information se www.fass.se.

Enheterna av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. På grund av skillnader i bestämningen av styrka är doserna för XEOMIN inte utbytbara mot andra beredningar med botulinumtoxin.

MS-utredning med SNABBSPÅR I LUND

Tidig diagnos och tidigt insatt immunomodulerande behandling förbättrar prognosen för personer med skovvis förlöpande MS. En snabb utredning innebär också mindre ovisshet och oro för personer med diffusa neurologiska symtom. I Lund har man därför utvecklat ett MS-snabbspår, som beskrivs i denna artikel av överläkare **Petra Nilsson**, chef för MS-teamet, Skånes universitetssjukhus, Lund.

Personer med MS får allt bättre prognos om diagnosen kan ställas tidigare och immunomodulerande sätts in tidigt, då den har bäst effekt. Vid uppkomst av sjukdomsaktivitet kliniskt eller på magnetkameraundersökning byter vi till mer aggressiv behandling. Många personer i vårt samhälle, inte minst unga, är stressade och kan lätt uppleva diffusa neurologiska symtom, som kan vara svåra att skilja från symtom talande för MS. Ju snabbare man kan utesluta organisk genes desto bättre prognos.

LÅNGDRAGEN UTREDNING AV MISSTÄNKT MS

Unga personer med exempelvis sensoriska störningar, yrsel, synproblem och trötthet som remitteras till neurologmottagningen är mycket oroade över att ha diagnosen MS. Sedan vårdgarantin tillkommit har det inte dröjt mer än högst tre månader innan patienten fått komma för bedömning av neurolog. Om MS eller annan cerebral sjukdom inte kunnat uteslutas, har magnetresonanstomografi (MRT) av främst hjärnan beställts och väntetiden har i regel varit flera månader. Därefter har patienten ofta behövt komma tillbaka för lumbalpunktion, ibland har denna redan utförts vid första besöket. Under denna långa tid har patienterna ofta varit oroliga och ibland behövt vara sjukskrivna. Patienter har hört av sig till sjukvården för att de varit oroliga eller har undrat över väntetiderna.

DRÖMMEN OM SNABBARE UTREDNING

För knappt 10 år sedan, när den så kallade lean-filosofin¹ var aktuell på universitetssjukhuset i Lund, började jag drömma om att ställa diagnosen MS på en dag. MRT-avdelningen var

också intresserad av ett närmare samarbete kring MS-patienterna. Olika skäl har dock gjort att vi först nu kunnat möjliggöra snabbdiagnostik av MS med start oktober 2015.

URVAL AV PATIENTER

Lämpade för MS-snabbspåret är remisser med frågeställningen MS och remiss på unga (huvudsakligen 20–40 år) personer med övergående eller kvarstående klara neurologiska symtom, särskilt optikusneurit och multifokala symtom, som kan inge misstanke om MS. Även patienter, som exempelvis via allmänläkare redan utretts med MRT talande för MS och där en uppföljande magnetkamera- och likvorundersökning skulle kunna leda till diagnos, är aktuella för detta snabbspår.

”Många personer i vårt samhälle, inte minst unga, är stressade och kan lätt uppleva diffusa neurologiska symtom, som kan vara svåra att skilja från symtom talande för MS.”



Missänkta MS-patienter kommer till neurologmottagningen huvudsakligen via allmänläkare på vårdcentral, akutmottagning och ögonklinik. Fortfarande kommer vissa patienter att få diagnosen på annat sätt – allvarliga akuta symptom som föranleder inläggning eller subakut utredning via akutdagvårdsmottagning på vår neurologmottagning och givetvis även på remiss till neurologmottagning där remissen inte tydligt givit misstanke om MS.

Remissgranskare bedömer om akut omhändertagande behövs och i annat fall läggs remissen till MS-specialist. MS-remissgranskande läkare skriver remiss för magnetkameraundersökning enligt snabbutredning av MS och MS-sjuksköterska ser till att patienten får ett specifikt kallelsebrev där hela undersökningsdagen beskrivs. I brevet nämns inget om MS-misstanke utan vi skriver att snabbutredningen är ett effektiviseringsprojekt, där noggrann utredning sannolikt leder till att diagnos skall kunna ställas och eventuell behandling kunna starta samma dag. Vi skriver vidare att patienten gärna får ta med anhörig eller nära vän för allmänt sällskap, men också för att hjälpa patienten att komma ihåg all information som ges.

GENOMFÖRANDE

Varannan torsdag har vi möjlighet till snabbutredning av MS för två patienter. Patienten går direkt på morgonen till MRT-avdelningen och utför magnetkameraundersökning av hjärnan. Därefter träffar patienten MS-inriktad neurolog för anamnes, neurologiskt status samt likvorundersökning. När patienten vilat en timme efter lumbalpunktionen, finns en paus för lunch och sedan återkommer patienten till neurologmottagningen. Vi har då fått svar från MRT samt cellräkning, protein och glukos i likvor, men ej isoelektrisk fokusering. I de allra flesta fall kan man då ge diagnosen MS, möjlig MS, annan neurologisk diagnos eller funktionell genes med spänningsproblematik. Vid annan neurologisk diagnos måste eventuellt ytterligare utredning beställas och/eller behandling starta. Vid spänningsproblematik kan symptomatologin lindras av att patienten får besked om att han/hon inte har någon neurologisk sjukdom, men oftast rekommenderas både sjukgymnastisk behandling och psykoterapi.

Om patienten får diagnosen MS eller möjlig MS informerar vi kring sjukdomen och aktuella behandlingar. MS-sjuksköterska kommer in och hälsar på patienten och bestämmer en tid för förnyad diskussion kring MS och behandling en vecka senare. Vi har då också hunnit diskutera patienten på behandlingskonferens för beslut om immunomodulerande behandling. I så fall kan patienten oftast börja immunomodulerande behandling redan veckan efter diagnosen, undantag kan vara om det krävs extensiv utredning inför specifik behandling.

INGA EXTRA RESURSER

Inga extra resurser har tillförts. MS-läkarens mottagning har justerats varannan torsdag så att denne träffar samma patient både på förmiddagen (en timme) och efter lunch (45 minuter). Man kan också säga att dessa eventuella MS-patienter prioriteras något före andra patienter, både för mottagningsbesök och främst för magnetkameraundersökning.

FÖRDELAR FÖR PATIENT, SJUKVÅRD OCH SAMHÄLLE

Att ställa diagnosen MS och starta immunomodulerande behandling så snabbt som möjligt kan sannolikt påverka MS-prognosen positivt. Psykologiskt bör snabb diagnostik vara positiv^{2,3} både för den som slipper få en neurologisk diagnos (oro- och spänningssymtomatologi) men även för den som har MS eller annan neurologisk diagnos. Att leva i ovisshet skall vara värre än att ha visshet om en diagnos, även om denna är allvarlig. Samhällsekoniskt skulle man också kunna se en vinst med snabbdiagnostiken. Vi vet att tidig immunomodulerande behandling ger bättre prognos.⁴ Vidare kan detta medföra mindre uppsökande av sjukvården under utredningstid till följd av oro och förhoppningsvis mindre psykiskt relaterad sjukskrivning under utredningstid.

NACKDELAR

Vid dessa utredningar utförs endast MRT av hjärnan och i en del fall hade det varit av värde med MRT även av halsrygg. Detta skulle dock innebära mer MRT-resurser. Jag har funderat på om patienterna kan bli väldigt oroliga när de erhåller kallelsebrevet: De skall snabbutredas med flera undersökningar på en dag och få diagnos redan samma dag och de skall ha någon anhörig med sig. Vi försöker dock att ej skicka ut kallelsen i för god tid och hittills har ingen tagit kontakt med MS-sjuksköterskan (på kallelsen står det endast sjuksköterska), vars telefonnummer står på kallelsen.

UTVÄRDERING

Patienterna har hittills varit nöjda. Vi på neurologmottagningen som varit inblandade har goda erfarenheter och samarbetet med MRT-avdelningen fungerar mycket väl. Vi skall dock göra en formell utvärdering med patientenkät och förstås en noggrann utvärdering med inblandad personal. Efter det kan eventuella modifieringar utföras och om allt fortsatt ser positivt ut även införande på neurologmottagningen i Malmö.



PETRA NILSSON

Överläkare, chef för MS-teamet, Skånes universitetssjukhus Lund
petra.nilsson@med.lu.se

REFERENSER

1. Mazzocato P, Savage C, Brommels M, Aronsson H, Thor J. Lean thinking in health care: a realist review of the literature. *Qual Saf Health Care* 2010; 19:376-382.
2. Thorne SE, Harris SR, Hislop TG, Vestrup JA. The experience of waiting for diagnosis after an abnormal mammogram. *The Breast Journal* 1999; 5(1):42-51.
3. Risberg T, Sörbye SW, Norum J, Wist EA. Diagnostic delay causes more psychological distress in female than in male cancer patients. *Anticancer Res* 1996;16(2):995-999.
4. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer vid MS 2015.

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

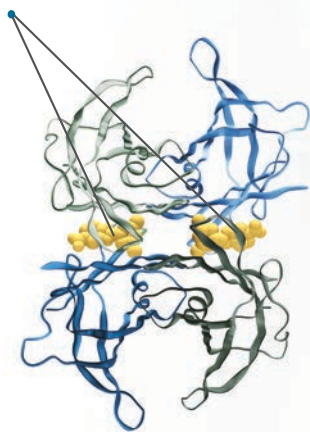


Ett genombrott vid TTR-FAP¹

**Stabiliserar
proteinet².**

**Fördröjer neurologisk
progression².**

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



Referenser:

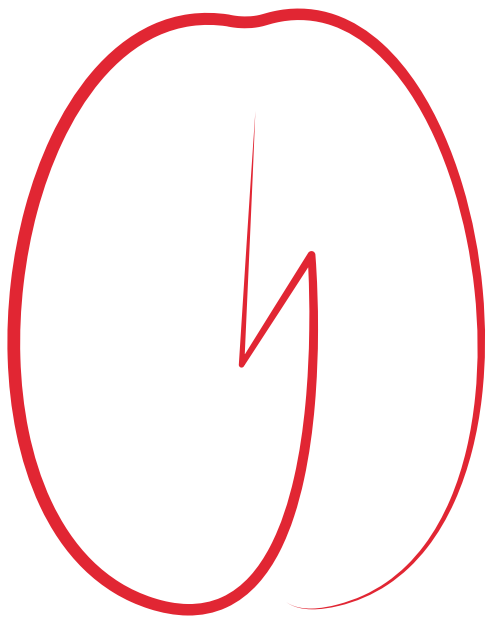
1. Vyndaqel är det första läkemedlet som godkänts för behandling av patienter med TTR-FAP sedan levertransplantation introducerades i Sverige.
Planté-Bordeneuve et al, Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol 2011;10:1086-97
2. Produktresumé Vyndaqel, www.ema.europa.eu eller www.fass.se.

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





Akut Neurologi Sverige

– IN REAL LIFE 3

Början av februari är en utmärkt tid för att träffas å yrkets vägnar. Sportloven har ännu inte startat, vädret håller de flesta inomhus och man är sugen på att komma igång med bra fortbildning i början av det professionella året. Göteborg var i år värdort för mötet Akut Neurologi i Sverige – In Real Life 3, som ägde rum den 4–5 februari. Här är en rapport av **Michael Mazya**, ordförande i ANS och specialistläkare i neurologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, **Mikael Jerndal**, styrelseledamot i ANS och ST-läkare i neurologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, samt **Jonatan Salzer**, vice-ordförande i ANS och ST-läkare på Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

Föreningen Akut Neurologi i Sverige (ANS) grundades för fem år sedan och har på denna korta tid vuxit till ca 150 medlemmar på 35 sjukhus i Sverige och på Åland. En stor del av ANS verksamhet består i att anordna veckovisa webbsända seminarier (webinarer) på akut- och konsultationsneurologiska teman. Konceptet har arbetats fram sedan 2011 efter ett förslag av Professor Jan Malm, dåvarande grundande styrelseledamot i ANS. Jan hade en omfattande erfarenhet av att använda webbt teknik för att bedriva direktsänd undervisning

inom den regionaliserade läkarutbildningen vid Umeå universitet. ANS fick stor nytta av denna kunskap när föreningen satsade på att leverera professionell klinisk fortbildning enligt samma modell. Webinarerna visade sig ligga rätt i tiden och fylla ett behov. Det har nu hållits över 120 webinarer under loppet av fyra år, med ett 70-tal föreläsare och som mest över 200 deltagare från 52 uppkopplade enheter. Varje onsdag mellan 12.15 och 12.45 bänkar sig en stor andel av Sveriges neurologer i bibliotek och på kontor och äter lunch sam-

tidigt som de avnjuter livesänd fortbildning. Konceptet är unikt och har uppmärksammats bland annat av Dagens Medicin (2015-02-16) och är anledningen till att ANS i år tilldelas Svenska Neurologföreningens pedagogiska pris, Den Gyllene Reflexhammaren!

DUBBELT SÅ MÅNGA DELTAGARE I ÅR

Utöver webinarerna anordnar ANS årliga fortbildningsmöten av mer klassiskt snitt, döpta till ANS IRL (In Real Life) för att markera skillnaden mot den uppkopplade verksamheten. Det första mö-



Christina Sjöstrand, Jonatan Salzer och Kosta Kostulas



“Varje onsdag mellan 12.15 och 12.45 bänkar sig en stor andel av Sveriges neurologer i bibliotek och på kontor och äter lunch samtidigt som de avnjuter livesänd fortbildning.”

Jan Malm och Silvana Naredi.

tet ägde rum i Umeå 2014, det andra i Stockholm 2015 och årets möte i Göteborg, med Neurologikliniken på Sahlgrenska Universitetssjukhuset som värd och organisatör. ANS IRL-mötena har lagts upp för att vara relativt korta, med tre halvdagslånga pass från första dagens morgon till lunch dagen därpå och har präglats av livliga och öppna diskussioner, högt i tak och utmärkta möjligheter till nätverkande. I år öppnades ANS IRL 3 av Mikael x 3: Jerndal (ordförande i organisationskommittén vid Sahlgrenska), Edsbacke (sektionschef för neurologi vid Neurosjukvården Sahlgrenska) och Mazya (ordförande i ANS) med det glädjande budskapet att exakt 100 kollegor var registrerade som deltagande vid mötet – en dubbling från tidigare år!

"Efter föredraget diskuterades möjligheterna till nationell standardisering av behandlingsriktlinjer för status epileptikus."

"KRAMPER PÅ AKUTEN"

Temat för mötets första session var epilepsi, med Kristina Malmgren, professor och överläkare vid Neurologikliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset som inledde under rubriken "Kramper på akuten". Kristina gav en bred exposé kring differentialdiagnostik av generaliserade tonisk-kloniska anfall (GTKA) gentemot konvulsivt synkope och funktionella anfall och betonade vikten av EEG för prognostisering efter ett första GTKA. Vidare fick deltagarna ta del av ett antal svåra patientfall med status epileptikus som föredrogs av Maria Strandberg, specialistläkare och teamledare för epilepsi vid verksamhetsområde Neurologi och rehabiliteringsmedicin på Skånes Universitetssjukhus. Sessionen avslutades därefter av Elinor Ben-Menachem, professor och överläkare på Neurologi Sahlgrenska, som bjöd på sin stora kun-

skap avseende akuta problem och biverkningar som kan uppstå under behandling med antiepileptiska läkemedel.

Under epilepsisessionen talade även Johan Bjellvi, specialistläkare vid samma klinik, som har genomfört ett omfattande arbete med att kartlägga riktlinjer för behandling av status epileptikus vid 8 sjukhus och 3 landsting/regioner i Sverige. Johan visade på omfattande skillnader runtom i landet vad gäller preparatval och dosregimer vid första till fjärde linjens behandling av status epileptikus samt en generell avsaknad av riktlinjer för behandling av ickekonvulsiv status epileptikus. En del likheter kunde skönjas mellan riktlinjerna, där bensodiazepiner (diazepam och lorazepam) utgjorde första linjen i samtliga fall, om än i varierande doser, medan fosfenytoin, valproat och/eller levetiracetam föreslås som andra linjens behandling. För sederi- ing i intensivvårdssammanhang och därmed tredje linjens behandling rekommenderas överallt propofol, ibland med alternativen midazolam och tiopental.

Efter föredraget diskuterades möjligheterna till nationell standardisering av behandlingsriktlinjer för status epileptikus. För en sådan talar att primärjourer som söker information via internet inte sällan finner andra landstings/sjukhus behandlings-PM snabbare än sitt eget, att gemensamma riktlinjer kan främja följsamhet och därmed behandlingsresultat, samt att hjulet i många fall behöver uppfinnas på nytt, i synnerhet vid refraktärt status epileptikus. Ett riktstäckande dokument behöver samtidigt ta hänsyn till skillnader i lokala förutsättningar vad gäller läkemedelstillgång och utrustning och ge utrymme för olika tolkningar av relativt sparsam evidens. På ANS föreningsårsstämma som också ägde rum under IRL 3 i Göteborg fick ANS styrelse i uppdrag av medlemmarna att utreda möjligheterna att i samarbete med Svenska Epilepsisällskapet utarbeta gemensamma nationella riktlinjer för behandling av status epileptikus.

NEUROLOGISK INTENSIVVÅRD

Härefter ändrades fokus från epilepsi till neurologisk intermediär- och intensivvård. Christina Sjöstrand och Malin Lagerud berättade om uppbyggnaden

av NAVE – neurologiska akutvårdsenheten på Karolinska Sjukhuset som öppnades 2001. Christina är docent och sektionsöverläkare, Malin är sjuksköterska och mångårig vårdenhetschef, båda vid Strokeenheten på Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna. De beskrev ett antal framgångsfaktorer för en välfungerande neurologisk övervakningsenhet, däribland ansvarstagande för utvecklings- och utbildningsarbete hos sjuksköterskor och undersköterskor, rond- och kommunikationsstruktur med inspiration från intensivvården, samt en tydlighet internt på kliniken och gentemot övriga sjukhuset avseende vilka patienter som har bäst förutsättningar för att dra nytta av neurointermediärvård.

Denna praktiskt inriktade föreläsning avlöstes av professor Jan Malm vid Neurocentrum på Norrlands Universitetssjukhus och professor Silvana Naredi vid AnOpIVA på Sahlgrenska Universitetssjukhuset. De gav på ett underhållande och kåserande sätt sina visionära perspektiv på neurologens roll på en intensivvårdsavdelning. Med hjälp av sketchen "Gumby Brain Specialist" av Monty Python gjorde Jan och Silvana en stark poäng av att en större närvaro av neurologer på IVA vore av nytta – inte minst för patienter med andra sjukdomar än primärt neurologiska, där neurologen skulle kunna agera "nervsystemets advokat", öka förståelsen för vanligt förekommande neurologiska symptom och hjälpa till att optimera nervsystemets förutsättningar under IVA-visiten.

AKUTA MOTORIKSTÖRNINGAR

Det kliniska och vetenskapliga programmet för eftermiddagen avrundades av Björn Holmberg, vårdenhetsöverläkare vid Neurologikliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Björn öste ur sin mångåriga erfarenhet av motorikstörningar och fokuserade på akuta sådana i enlighet med mötets fokus. Föredraget illustrerades av en stor mängd videoupptagningar, som ju är ovärderliga i rörelserubbningssammanhang.

ANS ÅRSMÖTE

Innan dagen avslutades höll ANS sina årsmötesförhandlingar. Magnus Thoren, överläkare vid Karolinska Univer-



Mikael Jerndal och Michael Mazya.

Att kunna se framåt är den största gåvan



Rebif – 20 års erfarenhet vid behandling av MS^{1,2,3}

REBIF® (interferon beta-1a), Rx. Farmakoterapeutisk grupp: immunstimulerande medel, interferoner, ATC-kod L03A B07. Injektionsvätska, lösning. För subkutan injektion. Förfyllda sprutor 22 mikrogram, 44 mikrogram och 8,8 mikrogram + 22 mikrogram. Cylinderampull, kassett 22 mikrogram / 0,5 ml, 44 mikrogram / 0,5 ml, och 8,8 mikrogram / 0,1 ml + 22 mikrogram / 0,25 ml. Förfylld injektionspenna, 22 mikrogram, 44 mikrogram och 8,8 mikrogram + 22 mikrogram. Indikation: Patienter med en enda demyeliniserings episod med en aktiv inflammationsprocess, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv multipel skleros. Patienter med skovis förlöpande multipel skleros. I kliniska prövningar karakteriserades detta av 2 eller flera akuta skov under närmast föregående 2-årsperiod. Effekt har inte visats på patienter med sekundär progressiv multipel skleros utan pågående skovaktivitet. Ingår i förmånssystemet. För aktuell information se fass.se. Datum för översyn av produktresumén juli 2015. **Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, Tel. 08-562 445 00**

1. PRISMS-2. Lancet. 1998;352(9139):1498-1504. 2. Kappos L, Kuhle J, Mullanen J, et al. PRISMS-15. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;0:1–6. 3. Schwid SR, Panitch HS. Clin Ther. 2007;29(9):2031-2048.

Rebif®
(interferon beta-1a)



MERCK



Alexandros Rentzos, Jan-Erik Karlsson och Lars Rosengren.

"Världens första trombektomi utfördes redan 1994 på Sahlgrenska sjukhuset av överläkare Gunnar Wikholm."

sitetssjukhuset och grundande styrelseledamot samt sekreterare i ANS och Christina Sjöstrand, styrelseledamot avtackades för sina fina insatser för föreningen. Till nya styrelseledamöter valdes Kosta Kostulas, överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, som även kommer vara ny webmaster i ANS, samt Mikael Jerndal och Petra Redfors (styrelseledamot i ANS, specialistläkare på Sahlgrenska). Vad gäller beslut på mötet var det två som väckte störst intresse och engagemang: (1) utredningen av förutsättningarna för samarbete med Svenska Epilepsisällskapet kring gemensamma riktlinjer för behandling av status epilepticus samt (2) förslaget att ANS etablerar stipendier för fortbildningsbesök på annan neuroenhet inom Sverige (till exempel neurointermediärvårdenhet) eller för kongressresor.

På kvällen hölls kursmiddag på restaurang Miss Sophie på Avenyn i hjärtat av Göteborg, vilket gav tillfälle att knyta kontakter och återse kollegor från runt om i landet.

AKUT MYASTENIA GRAVIS

Mötets andra dag inleddes med en session om akuta situationer vid myastenia gravis där Christopher Lindberg, docent och vårdenhetsöverläkare för Neuro-muskulärt Centrum vid Neurologikliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, presenterade tydliga råd och rekommendationer kring omhändertagande av patienter som försämrats akut eller drabbats av myasten kris. Christophers råd omfattade också hur man som läkare och mottagningssjuksköterska kan resonera för att minimera risken att patienten ska hamna i dessa situationer. Ritva Matell, docent och överläkare vid

Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, inledde med ett patientfall som hon följt i över 40 år! Hon fortsatte att på ett lärorikt och underhållande sätt dela med sig av sin rika erfarenhet från en lång läkargärning med myastenia gravis i fokus. Särskilt användbara var hennes tips som man som ansvarig neurolog kan använda i kontakten med narkosläkare och intensivvårdspersonal.

TROMBEKTOMI TILLGÄNGLIGT FÖR FLER

Det sista temat under ANS IRL 3 var diagnostik och patientselektion för endovaskulär behandling vid akut ischemisk stroke. Alexandros Rentzos, specialistläkare vid Diagnostisk och Interventionell Neuroradiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, gav en översikt av akut bildiagnostik vid stroke inklusive användning och tolkning av CT-perfusion. Därefter presenterade han tillsammans med Lars Rosengren, professor och överläkare, och Jan-Erik Karlsson, överläkare, båda vid Neurologikliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, det nya förslaget för regional medicinsk



Jonatan Salzer och Anders Svenningsson.

riktlinje för trombolys och trombektomi vid ischemisk stroke. Riktlinjen kommer att innebära en stor förändring av patientselektion och logistik för trombektomi för Västra Götalandsregionen och norra Halland. Alla patienter med misstänkt stor stroke (mNIHSS ≥ 6 , motsvarande cirka NIHSS ≥ 9) inom 45 minuters ambulanstransporttid från Sahlgrenska sjukhuset ska transporteras direkt dit – istället för till närmaste akutsjukhus – för klinisk bedömning, radiologisk diagnostik och ställningstagande till trombolys och trombektomi. Världens första trombektomi utfördes redan 1994 på Sahlgrenska sjukhuset av överläkare Gunnar Wikholm. I början utfördes bara en handfull ingrepp per år på utvalda patienter, men nu finns sedan flera år en dygnet runt-jourlinje och verksamheten har ökat kraftigt till 80

trombektomier 2014 och 142 förra året. Prognosen för 2016, då den nya riktlinjen införs, är över 200 trombektomier. Presentationen av den nya riktlinjen resulterade i livlig diskussion i auditoriet kring den mycket aktuella frågan hur en så stor del som möjligt av landets befolkning ska kunna ges möjlighet till trombektomi nu när den stora effekten av denna behandling blivit så tydligt demonstrerad i randomiserade studier under 2015.

Mötet avslutades med tillkännagivandet att mötet ANS IRL 4 kommer att äga rum i Malmö preliminärt 2–3 februari 2017. Ytterligare information om ANS aktiviteter samt program och instruktioner för deltagande i de veckovisa webinarerna finns på hemsidan <http://akutneurologi.org/>. Där finns också information om hur man blir

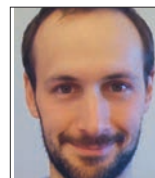
medlem i föreningen, där medlemsavgiften är förmånliga 300 kr för livslångt medlemskap. Nästa tillfälle att träffa ANS i verkliga livet är på Neurologiveckan i Örebro där föreningen onsdagen den 18 maj arrangerar en förmiddag om koma under rubriken "Varför vaknar inte patienten?" Väl mött på webinarerna eller i verkliga livet!



MICHAEL MAZYA
Ordförande i ANS,
specialistläkare i neurologi,
Karolinska Universitets-
sjukhuset Solna
michael.mazya@karolinska.se



MIKAEL JERNDAL
Ledamot i ANS, ST-läkare
i neurologi, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset
mikael.jerndal@vgregion.se



JONATAN SALZER
Vice ordförande i ANS,
ST-läkare, Norrlands Uni-
versitetssjukhus, Umeå
jonatan.salzer@umu.se

"Mötet avslutades med tillkännagivandet att mötet ANS IRL 4 kommer att äga rum i Malmö preliminärt 2–3 februari 2017."

DYSTROFIA MYOTONIKA TYP 1

Den vanligaste muskeldystrofin

HOS VUXNA

Diagnostik och uppföljning av vuxna patienter med dystrofia myotonika typ 1 (DM1) är en utmaning för sjukvården – dels på grund av den stora variationen i svårighetsgrad och det faktum att symtomatologin innefattar ett stort antal olika organsystem – dels och kanske främst på grund av att patienterna inte själva förstår problematiken och vikten av regelbunden uppföljning. I denna artikel av **Christopher Lindberg**, docent och överläkare vid Neuromuskulärt Centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, ges en överblick av denna ärftliga multiorgansjukdom.

Dystrofia myotonika typ 1 (DM1) är en sjukdom som beskrevs 1909, bland annat av Steinert, och som därför tidigare kallats "Steinerts sjukdom". 1992 kunde man visa att DM1 orsakas av en trinukleotidexpansion i en icke-kodande del av DMPK-genen på kromosom 19q13.2-13.3. Kring millennieskiftet beskrevs ytterligare en muskeldystrofisk sjukdom med myotoni, som fick benämningen dystrofia myotonika typ 2 (DM2). Denna är orsakad av en mutation i CNBP-genen (tidigare benämnd ZNF9-genen). Detta är således en annan sjukdom, men det finns många likheter mellan DM2 och DM1.

DM1 är den vanligaste muskeldystrofin hos vuxna men förekomsten är mycket geografiskt varierande; i Sverige finns lokala anhopningar bland annat i Norrbotten. Det finns två prevalensundersökningar i Sverige: Örebro län har en rapporterad prevalens på 19/100.000 och i stort sett samma pre-

valens, 18/100.000, har vi funnit bland vuxna i Västra Götaland. Detta innebär att vi följer 230 vuxna med DM1 på Neuromuskulärt Centrum (NMC), Neurologkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

DM1 är en systemsjukdom och inte en renodlad muskelsjukdom. Det finns de som anser att DM1 är den av alla sjukdomar som har den största spridningen av organmanifestationer! Således har patienter med DM1 anledning att ha kontakt med vårdpersonal inom många områden och inte endast inom neurologin.

ETIOLOGI

DM1 är en ärftlig sjukdom som nedärvs autosomalt dominant. Nymutationer är troligen mycket ovanliga vilket innebär att en individ med sjukdomen alltid har ärvt anlaget från någon av sina föräldrar.

”DM1 är den vanligaste muskeldystrofin hos vuxna men förekomsten är mycket geografiskt varierande”



Normalt har en person upp till 35 CTG-upprepningar. Mellan 36 och 49 utgör en så kallad premutation, som inte ger sjukdom, men som anses kunna expandera till en fullmutation på 50 CTG-upprepningar eller fler hos någon av nästkommande generationer. Fenomenet med expansionen från generation till generation kallas antecipation och förklarar varför en lindrigt sjuk person kan få ett barn med svår form av sjukdomen (kongenital DM1, se nedan). Ökningen av expansioner är störst från mor till barn. Statistiskt sett ger en ökning av CTG-upprepningarna en svårare sjukdom, men överlapp finns, varför storleken på CTG-upprepningar inte kan användas för att i detalj prognostisera sjukdomen. De med 50 till cirka 200 CTG-repetitioner har som regel en lindrig sjukdom, medan de med den svåra kongenitala formen ofta har 1.000 till 3.000 CTG-repetitioner. CTG-expansionen transkriberas till mRNA i form av CUG-expansion. CUG-expansionen bildar "hårnålsstrukturer". Dessa har egenskapen att fånga in proteinet Muscleblind-like 1 (MBNL1) som har betydelse för splitsning (splicing) av flera olika gener. Expanderat CUG och MBNL1 ansamlas i cellkärnan som "foci" och är toxiskt genom att MBNL1 ej kan fungera. Detta anser man är förklaringen till att ett genetiskt fel ger upphov till multipla organmanifestationer: felsplitsning av CLCN1 ger myotoni, av BIN1- respektive dystrofingenen ger myopati och av insulinreceptorn leder till glukosintolerans. Felsplitsning av SCN5A-genen leder till ökad risk för hjärtretledningsstörning.

DM1 indelas i fyra olika former baserat på ålder för första symtom:

- **Kongenital DM1:** Symtom i form av muskelsvaghet redan vid födseln eller inom första levnadsåret.
- **Barndomsformen:** Symtomdebut efter 1 års ålder men innan 10 års ålder.
- **Klassisk eller vuxenformen:** Symtomdebut efter 10 års ålder, vanligen i tonåren och oftast före 30–40 års ålder.
- **Sent debuterande eller mild form:** Debut av symtom ofta efter 40–50 års ålder – hit räknas också personer i denna åldersgrupp utan symtom men med en CTG-expansion över 50.

KLINIK – SYMTOMATOLOGI

Spannet på kliniska symtom och deras svårighet är mycket stor. DM1 är en progressiv sjukdom, vilket innebär att spektrumet av organmanifestationer samt deras svårighetsgrad ökar med tiden. Se sammanfattning i Faktarutan.

Diagnostik: Diagnosen ställs idag med en DNA-analys av blod. Vid misstanke på DM1 är andra neuromuskulära utredningar egentligen överflödiga: Elektromyografi (EMG) kan visserligen påvisa myotoni, muskelbiopsin visar en ospe-

cifik myopatibild och kreatinkinas (CK) kan vara normalt eller lätt förhöjt.

Prognos: DM1 är progressiv och för de med barndomsformen och klassiska formen är medelöverlevnaden 55 år och dödsorsaken ofta antingen kardiell eller andningsrelaterad.

”Det finns idag 2016 inte någon botande eller bromsande behandling, men mycket kan göras för att förhindra komplikationer och följder av sjukdomen.”

UPPFÖLJNING OCH BEHANDLING

Det finns idag 2016 inte någon botande eller bromsande behandling, men mycket kan göras för att förhindra komplikationer och följder av sjukdomen. På NMC har vi ett uppföljningsprogram som syftar till att identifiera och behandla medicinska risker och söka motverka sociala konsekvenser av sjukdomen. Detta bygger till väsentliga delar på det Skandinaviska konsensusprogrammet (State of the Art-dokument).¹

Vid nydiagnos av DM1 är det många bedömningar/undersökningar som blir aktuella. Bedömning av vårt neuromuskulära team med läkare, sjuksköterska, sjukgymnast, arbetsterapeut och kurator, och vid behov bedömning av neuropsykolog, dietist och logoped. EKG görs på alla patienter, som även remitteras till kardiolog för ultraljud och 24 timmars bandspelar-EKG. Uppföljning sker sedan varje år på NMC: Vartannat år med besök hos neuromuskulära teamet och vartannat år kommer patienterna till sjuksköterskemottagningen. Vid behov skrivs en remiss till lungkliniken, exempelvis vid tecken på underventilering.

GENETISK VÄGLEDNING

En av de kanske viktigaste åtgärderna som blir aktuell i samband med diagnosen av en patient med DM1 är en genetisk vägledning. Denna börjar alltid med att man ritar ett släktträd. Målet är att erbjuda diagnostik till alla i släkten som man förstår kan ha en risk att bära på sjukdomen. Det är här mycket viktigt att påpeka att symptomfrihet hos en individ inte innebär att denna inte har sjukdomsanlaget! DNA-prov för att påvisa eller utesluta CTG-expansionen är den metod som är aktuell. Alla med påvisad expansion (>50 CTG-repetitioner) bör erbjudas uppföljning – och då är det absolut viktigaste en kardiell uppföljning avseende AV-block. Information om möjlighet till prenataldiagnostik i form av corionvilliopsi i graviditetsvecka 11–12, vilken är den bästa metoden under pågående graviditet. För många är det möjligt att erbjuda alternativet med preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD).

KLINISKA SYMTOM VID DM1

MUSKELSVAGHET

- Vid kongenital DM1 ofta svår muskelsvaghet vid födseln – "floppy infant" – inklusive andning och sugfunktion.
- Ansikte inklusive *m. masseter* och *m. temporalis* (ofta synlig atrofi). Vid kongenital DM1 är det inte ovanligt att patienten inte alls kan bita ihop och således går med öppen mun. Svaghet i *m. frontalis* ger oförmåga att rynka pannan.
- Ptos ofta relativt lindrig och symmetrisk.
- Svaghet i *m. sternocleidomastoideus* uppstår tidigt, dock är det sällan patienten har uppmärksammat detta.
- Extremiteter – först och mest drabbas distal muskulatur – händer och fotbladslyftare.
- Proximal muskulatur i nedre och övre extremiteterna drabbas senare, och kan progrediera till svår svaghet medförande behov av rullstol.
- Andningsmuskulerna kan drabbas: svaghet i diafragma leder till minskad vitalkapacitet och myotoni i diafragma i kombination med svaghet i buk- och bålmskler leder till en svag hoststöt.
- Dysartri uppstår p.g.a. engagemang av muskler i gom, svalg, käke, tunga och ansikte.

MYOTONI

- Orsakas av jonkanalstörning i muskelfibermembranet.
- Kan debutera flera år före muskelsvagheten.
- Kliniskt märkbar främst i händerna och i tungan.
- Sällsynt med kliniskt märkbar myotoni i andra muskler.
- Påvisas genom observation av patientens oförmåga att snabbt släppa handgreppet efter kontraktion eller genom perkussion av tenarmuskulaturen då man ser en tonisk 3–5 sekunder kontraktion av adductor pollicis brevis.
- Myotonin är inte smärtsam och den minskar efter muskelaktivitet – "uppvärmning".

CNS-ENGAGEMANG – MENTAL PÅVERKAN

- Vanligt – för många det största hindret att fungera i samhället.
- Vid kongenital DM1 föreligger nästan alltid mental retardation och i vissa fall en autismspektrumstörning.
- Barndomsformen upptäcks ofta i skollåldern genom en kombination av kognitiv nedsättning och avvikande beteende – ouppmärksamhet, ointresse, trötthet, läs-skrivsvårigheter.
- Trötthet – såväl en sömnhetströtthet som kognitiv trötthet/fatigue.
- För patienter med den klassiska formen är det främst trötthet, apati och dysexekutivitet som är begränsande.

- Vid den milda/sent debuterande formen är det ovanligt med kognitiv påverkan.

- Kognitiv nedsättning. Är långsamt progressiv.

- Speciella personlighetsdrag. Är vanligt och de vanligaste symtomen är apati, ångest, bristande uthållighet – dysexekutivitet och undvikande personlighet.

HJÄRTA

- Det finns rapporter om hjärtpåverkan från cirka 10 års ålder.
- Vanligt med progressiv retledningsstörning:
- AV-block.
- Skänkelblock.
- Bradykardi.
- Arytmier.
- Normalt EKG utesluter inte att plötslig arytm kan uppträda, men risken för allvarlig arytm ökar om vilo-EKG eller bandspelar-EKG visar patologi.
- Pacemakerbehandling är en vanlig åtgärd – 20% av våra patienter har pacemaker! För vissa är en inopererad defibrillator aktuellt.

MAG-TARMKANALEN

- Vanligt och för vissa patienter det allra största bekymret!
- Besvär liknar colon irritabile – IBS.
- Diarré.
- Förstopning.
- Buksmärtor.
- Pseudoobstruktion.
- Sväljsvårigheter – kan vara livshotande!

ÖGON

- Subkapsulär bakre katarakt.
- Det första symtomet för många med vuxen- eller sent debuterande formen.

ENDOKRINOLOGI

- Nedsatt glukostolerans – endast sällan diabetes typ 2.
- Primär hyperparatyroidism.
- Hypotyreos.
- Hypogonadism.

“Alla med påvisad expansion (>50 CTG-repetitioner) bör erbjudas uppföljning – och då är det absolut viktigaste en kardiell uppföljning avseende AV-block.”

FORSKNINGSPROJEKT HOS VUXNA MED DM1 VID NMC

Vid NMC har vi sedan drygt 15 år en pågående forskning om DM1. Vi har intresserat oss för flera kliniskt viktiga frågeställningar. Detaljerade neuropsykologiska undersökningar har bekräftat förekomsten av kognitiv nedsättning hos patienterna och deras mycket speciella personlighetsprofil. Vi har vidare som första forskargrupp gjort ryggvätskeundersökning och kunnat visa att patienterna har en viss ökning av tau-protein men, till skillnad mot alzheimerpatienter, inte någon ökning av fosfo-tau. Vi har vidare påvisat att de har en oförmåga att identifiera negativa ansiktsuttryck, vilket vi bedömer är ytterligare en negativ faktor i deras bristande sociala interaktioner.

DM1-patienterna har nedsatt muskelstyrka och balans och en ökad fallrisk. Balans träning påverkar inte denna risk i någon större utsträckning. Vi har som första grupp beskrivit effekterna av överviktskirurgi på en patient med DM1. Vi har preliminära data som talar för en hög förekomst av DM1 i Västra Götalandsregionen (230 fall motsvarande 18/100.000 vuxna), och att det ofta dröjer ett 10-tal år från första symtom till diagnos.

Vi kommer de närmaste åren att fortsätta vårt arbete med att karaktärisera DM1-patienterna, bland annat vad avser olika organmanifestationer för att få svar på frågor om det är en jämn försämring av muskelkraften över tid, om det finns skillnader mellan män och kvinnor, samt om andra parametrar såsom nivåer av D-vitamin och av könshormoner bidrar till försämringstakten. Vi kommer att ytterligare studera förekomsten av fetma och övervikt och specifikt studera patienter som är aktuella för och genomgår överviktskirurgi. Vi kommer också att göra långtidsuppföljningar av de patienter som vi har studerat tidigare avseende kognitiv funktion och gång och balans, för att se på prognosen. Ett stort kliniskt problem är patienternas oföretagsamhet – även om de fysiskt skulle kunna utföra olika moment, till exempel i hemmet, så blir de inte gjorda. Vi planerar att genom att använda ett självskattningsformulär försöka få patienterna själva identifiera områden som de anser viktiga att klara bättre, och sedan se om vi kan coacha patienterna till en bättre rutin i sin vardag.

GENMODIFIERANDE BEHANDLING PÅ DEN INTERNATIONELLA FORSKNINGSFRONTEN!

Flera stora internationella grupper arbetar intensivt med att ytterligare karaktärisera patienterna och hitta reliabla och valida mått på sjukdomens svårighetsgrad och inverkan på patienternas funktion.

Störst förhoppningar vad avser sjukdomsmodifierande behandling ställs på de studier som pågår där man studerar effekten av så kallade antisense oligo-nukleotider, vilka är cirka 25 baser långa och komplementära till CUG-expansionen. Dessa fäster på ”hårnålsstrukturerna” och medger en nedbrytning av dessa vilket leder till att MBNL1 kan frigöras och därigenom korrigera splitsningsdefekterna. Fas 1- och 2-studier har visat positiva resultat och i februari 2015 inkluderades den första patienten i en amerikansk multicenter fas 3-studie.

SAMMANFATTNING

Det finns uppskattningsvis 1.300–1.500 patienter med DM1 i Sverige. Eftersom DM1 är en multiorgansjukdom är det viktigt att kunskapen om sjukdomen är spridd inom sjukvården, såväl inom primärvården som inom många specialiteter. Korrekt diagnos och strukturerad uppföljning förbättrar överlevnad och motverkar komplikationer och är grunden för genetisk vägledning och eventuell prenataldiagnostik. Lovande studier pågår där syftet är att motverka inverkan av CTG-expansionen med förhoppningen att kunna minska sjukdomens manifestationer.



CHRISTOPHER LINDBERG

Docent och överläkare, Neuromuskulärt Centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
christopher.lindberg@vgregion.se

REFERENSER:

1. Dystrophia myotonica (DM1), Skandinaviskt konsensusprogram, 2010. Version 3 2010-01-07. http://www.regionorebrolan.se/files-sv/uso/kliniker_enheter/neuro/dm%20koncenesus%202010.pdf:





NYHETSBREV
BLÄDDERBAR PDF

Boka dig för vårt nyhetsbrev och Neurologi i Sverige som blädderbar PDF

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.neurologiisverige.se** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till **redaktionen@pharma-industry.se** går det lika bra.



Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se

NEUROLOGY CLINIC STOCKHOLM

Tänker annorlunda för att samexistera med storsjukhusen

Privatkliniken Neurology Clinic Stockholm är inte ansluten till något sjukhus och är beroende av landstingens ersättningar och vårdavtal. För att överleva och expandera i denna inte helt bekymmersfria verklighet krävs ett speciellt arbetssätt.

Neurology Clinic Stockholm slog upp sina portar för allmänheten för tolv år sedan. En blygsam verksamhet med två doktorer, men som växt stadigt under åren. Chefen Tor Ansved skriver upp förnamnen på alla medarbetare på ett pappersark och räknar antalet noga. Slutsats: 31 medarbetare, varav 15 är specialiserade läkare. Imponerande tillväxt, även om inte alla medarbetare arbetar heltid på privatkliniken.

Ordet privatklinik får honom dock att skruva på sig något i den grå soffan i hans rymliga arbetsrum.

– Vi är en privat klinik i så motto att vi inte är anslutna till något sjukhus, men de flesta som kommer hit är landstingspatienter så vi har samma ekonomiska förutsättningar som sjukhusklinikerna, säger han.

Allt började för 13 år sedan. Tor Ansved var överläkare, docent och studiechef vid Neurologiska kliniken på Karolinska sjukhuset i Solna. Skötebarnet för denna hårt arbetande dubbelspecialist, i neurologi och klinisk neurofysiologi, var ett muskellaboratorium på Karolinska som han var ansvarig för.

Det som fick bägaren att rinna över och förmådde honom att lämna storsjukhuset var den växande administrativa bördan i samband med sammanläggningen av Karolinska sjukhuset och Huddinge sjukhus.

– Jag hade hellre ägnat den här tiden åt att utföra läkarens viktigaste uppdrag – att hjälpa patienterna, säger Tor Ansved.

Så han lämnade sjukhuset i december 2003 och i januari 2004 tog Neuro-

NEUROLOGY CLINIC STOCKHOLM

Antal medarbetare (inte alla på heltid): 31, varav 15 är läkare.

Inriktning: Neurologi (9 läkare), neurofysiologi (4 läkare) och smärta (2 läkare).

Antal patientbesök 2015: 15 000.

Omsättning 2015: 33 miljoner kronor.

logy Clinic Stockholm (då Neuroenheten) emot sina första patienter.

– Jag arbetar lika hårt nu som under min tid på Karolinska, men jag är betydligt mindre splittrad och har mer tid för patienterna.

NÄRA SAMARBETE MELLAN SPECIALISTETER

I fjol hade kliniken 15 000 patientbesök och omsatte 33 miljoner kronor. Frågan är hur de har lyckats växa så starkt i skuggan av storsjukhusen.

En förklaring är den rådande närheten mellan den neurologiska och den neurofysiologiska verksamheten.

– Vi finns under ett och samma tak och kan lätt prata med varandra. Konkret betyder det att vi vid akuta behov kan genomföra en neurofysiologisk undersökning tämligen omgående. Patienter slipper oron och får hjälp direkt.

Ett tillfälle för samtal över specialitetsgränsen ges dagligen klockan halvtio. Då samlas all personal i fikarummet och diskuterar patientfall över en kopp kaffe.



neurology clinic



Tor Ansved

– Det kan hända att en läkare har kört fast i en utredning. Diskussionen i fikarummet är ett prestigelöst sätt att diskutera en patient och komma vidare. Vi har ett par fall varje dag.

Speciellt komplicerade patientfall, ofta oklara parkinsonfall eller sällsynta neuromuskulära sjukdomar, diskuteras på ett läkarmöte varannan vecka. Det blir ett fall åt gången. Närvarande är patienten, fem–sex läkare och i förekommande fall även stödjande anhöriga.

– Vi läkare undersöker patienten tillsammans och diskuterar öppet vad vi tror. Det blir en öppen dialog med patienten och anhöriga. Det är bra för både patienten och läkarna, som får tillfälle att utbyta erfarenheter med varandra.

Vi får tillfälle att uppleva samarbetet över specialitetsgränsen på nära håll. Tor Ansved knackar på dörren hos kollegan Sten Remahl, som är specialist i klinisk neurofysiologi och tidigare var

överläkare och tillförordnad verksamhetschef vid Neurofysiologiska kliniken på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.

Inne halvligger 15-årige William på en brits och genomgår elektromyografi (EMG) för att mäta musklernas respons på stimulering från nervsystemet. När Sten Remahl har fört in nålelektroden i en muskel i Williams högeraxel syns signalerna på EMG-apparaten direkt. De båda specialisterna diskuterar fallet öppet och är eniga om diagnosen; smärtan i axeln härrör inte från någon neurologisk sjukdom. Tor Ansved rekommenderar en namngiven specialiserad sjukgymnast.

På mindre än tio minuter är vi ute i korridoren igen.

– Det här är ett exempel på hur vi stödjer varandra. Sten är en erkänt duktig neurofysiolog och jag bidrar med klinisk kompetens, säger Tor Ansved.

”En förklaring är den rådande närheten mellan den neurologiska och den neurofysiologiska verksamheten.”

SLIMMAD ORGANISATION MED STOR FLEXIBILITET

Lite längre bort i undersökningsrummet hos docenten och dubbelspecialisten Hans Lindå undersöks Mats Kindgren för ett ovanligt fall av plexus neurit. Även där är båda läkarna eniga om nästa steg: EMG.



Att behandla Hortons kan ge vem som helst huvud**VÄRK**

Tycker du det kan vara svårt att särskilja Hortons huvudvärk (klusterhuvudvärk) från migrän och veta hur du ska behandla? European Headache Federation har tagit fram en interaktiv och CME-ackrediterad utbildningsmodul som ger dig snabb och praktisk genomgång av Hortons huvudvärk och behandlingsalternativ. Modulen, som tar ca. en timme att gå igenom, är utvecklad av de främsta experterna i Europa och erbjuder såväl patientfall som handfast steg-för-steg-vägledning.

Registrera dig på **ehf-org.org**
så är du igång direkt!

This e-learning module is supported with an educational grant from Linde Healthcare

AGA gas AB, Linde Healthcare Tel 08-731 18 00 healthcare@se.aga.com



– Jag vet att det låter som en kliché, men vi är väldigt patientfokuserade. Till skillnad från ett stort sjukhus har vi ingenting som splittrar vår uppmärksamhet från patienten, ingen jourtjänstgöring eller akutuppdrag som stör. Vi har bara mottagningen och kan ge våra patienter all uppmärksamhet, säger Tor Ansved.

Antalet patienter som läkaren tar emot per vecka bestäms i överenskomelse med ledningen. Däremot har läkaren full flexibilitet att fördela patientbesöken under veckan.

– Vi är en slimmad organisation med korta beslutsvägar och hög transparens. Vi är öppna och berättar för varje doktor vi anställer vad vi tjänar på dem. Alla ska bli sedda, veta sin roll och vad som förväntas av dem. För att trivas i en sådan organisation ska man vara självständig och våga ta eget ansvar och egna initiativ.

I takt med att organisationen har vuxit har en utmaning varit att undvika ”korridorsnack”. En annan utmaning med en större organisation är att efterleva en enhetlig uppförandekod. Där kommer medarbetarhandboken väl till pass, med information om såväl trivselbidrag som hur man beter sig på arbetsplatsen (att säga hej när man går förbi en patient, alltid titta varandra i ögonen under ett samtal).

Återigen refererar han till sin tid på storsjukhuset.

– Storsjukhus kan ha en tröghet att hitta och tillämpa nya lösningar och man tenderar ibland att oreflekterat uppleva patienter som en belastning. Vi gör tvärtom. Hela vår existens hänger på att vi lyckas attrahera patienterna. Om vi går med röda siffror går vi omkull. Om sjukhusen däremot visar röda siffror får de smäll på fingrarna och nya pengar!

Hans Lindå och
Patienten Mats Kindgren









Marie Sahlin Krüger

"Antalet patienter som läkaren tar emot per vecka bestäms i överenskommelse med ledningen. Däremot har läkaren full flexibilitet att fördela patientbesöken under veckan."

EFFEKTIVITET OCH PATIENTFOKUS

På kliniken är effektivitet honnörsordet.

– Utan störningar från jourtjänstgöring hinner vi med flera patienter. Dessutom har vi för vana att ha flera bollar i luften. Om vi har ont om tid prioriterar vi patienten, även om det innebär att vi bara hinner ta itu med ett problem. De växande köerna till specialistvård, inte minst till neurofysiologerna, oroar honom.

– Det är ett jättebekymmer, yrket riskerar att försvinna. Med uppmot nio månader i kö på sjukhusen kommer man till slut att strunta i att remittera.

Utöver stort patientfokus är tillgänglighet något som tydligen tilltalar patienterna. Det ska vara lätt att få kon-

takt med kliniken, både per telefon och mejl. Även under sommaren.

– Vi ser alltid till att ha någon här. Det dyker alltid upp oförutsedda saker. Vi vill inte "dumpa" våra patienter på akutmottagningen.

Det är långt ifrån enbart läkare på kliniken. Neurospecialiserade sjuksköterskan Marie Sahlin Krüger har kronisk migrän som specialitet och har just injicerat botulinumtoxin när vi tittar in.

Några dörrar bort finns den legitimerade sjukgymnasten Gunilla Åsdal, vars specialitet är att behandla huvudvärk med akupunktur. På britsen ligger Farangis Ghambris och får några nålar placerade i pannan.

– Jag har gått hos Tor (Ansved) i tolv år för min migrän och tycker att samarbetet på kliniken fungerar väldigt bra. De har hjälpt mig mycket, säger hon.

Utanför behandlingsrummet menar Tor Ansved att sjukgymnasten tillför behandlingen ett viktigt perspektiv.

– Beröringen gör att patienten öppnar sig för sjukgymnasten och för ett förtroligt samtal på annat sätt än med doktorn. Den vägen kan vi få nya och för behandlingen viktiga detaljer.

SPETSKOMPETENS INOM ETT ANTAL OMRÅDEN

Olikt storsjukhusen, som kan ha heltäckande kompetensområden, koncentrerar sig Neurology Clinic Stockholm på ett antal områden där man besitter spetskompetens. Dit hör diagnostik kring migrän, perifera nerv- och muskelsjukdomar, dystonier, Parkinsons sjukdom och till viss del MS. Vid avancerade parkinsonfall har kliniken ett välfungerande samarbete med Karolinska Universitetssjukhuset, som de kan ha videokonferens med för att diskutera fallet och eventuell behandling med



Gunilla Åsdal och patienten Farangis Ghambri,

"Olikt storsjukhusen, som kan ha heltäckande kompetensområden, koncentrerar sig Neurology Clinic Stockholm på ett antal områden där man besitter spetskompetens."

Duodopa, vilken sedan hanteras på kliniken.

Därmed inte sagt att det är blå himmel och en evig sol på klinikens himmel. Tvärtom, det finns en hel del orosmoln. Stockholms läns landstings avtal för 2015 innebar i praktiken en 5-procentig sänkning av ersättningen.

– Sänkningen föregicks inte av någon diskussion eller konsekvensanalys. Där kommer oron för framtiden. Utan vinst måste vi, och kanske andra privatkliniker, lägga ner verksamheten. Hur ska landstinget då klara alla öppenvårdsbesök inom neurologi, samtidigt som Danderyd och Karolinska knappt hinner med sina patienter redan i dag?

Denna kärva situation kan bli ännu kärvare när Nya Karolinska Solna så småningom tar plats och planerna om att kraftigt minska öppenvårdsbesöken på sjukhusen ska implementeras, menar han.

Samtidigt som ersättningen har minskat har landstingets administrativa pålagor ökat. Diverse enkäter och kvalitetsarbetet för Swedac-certifiering tar en dryg heltidstjänst i anspråk, framhåller han.

– De mäter inte viktiga saker som hur duktiga vi är på att ställa diagnos. Medan 25 procent av certifieringsarbetet är bra saker, som exempelvis brandutbildning, är 25 procent trams, till exempel flödesschema över hur vi skickar

brev. Sådant "snömos" tar tid från våra patienter.

I stället önskar han en gnutta tillit från landstinget.

– Låt bli att detaljkontrollera oss. Vi är jätteduktiga på att anpassa oss till olika situationer och hitta lösningar. Gör tätare revisioner i stället!

Härnäst lägger han fram ett förslag som skulle kunna bespara landstingen stora pengar: Sjuksköterskebesök ska också ge rätt till en viss ersättning.

– En patient med exempelvis sömnproblem eller oro för framtiden behöver inte uppsöka en neurolog som är ett bristyrke. En sjuksköterska räcker gott. Politikerna säger att det är en god idé, men "inte nu", nu har de händerna fulla med andra, större problem som exempelvis Nya Karolinska Solna.

UTVIDGNING AV REHABILITERINGEN PLANERAS

På tal om bekymmer sätter vi oss återigen hos Hans Lindå. Trots att kliniken har såväl kompetens som all nödvändig



Effekten av ett läkemedel är *direkt* beroende av hur det används

Ett läkemedel som patienten använder fel gör ingen nytta
– en instruktionsfilm som stöd är den optimala bruksanvisningen

www.medicininstruktioner.se



Vill ni ha **kostnadsfria**
påminnelsekort till era patienter?

Beställ på
info@medicininstruktioner.se

Nyhet! Nu kan du ladda ner vår app för sjukvårdspersonal för att få notiser när nya instruktionsfilmer publiceras.



"Alla mörka moln till trots, tycks grundinställningen alltjämt genomsyras av framtidshopp och optimism."

utrustning för att ge MS-patienter den så effektiva infusionsbehandlingen, får de inget vårdavtal för detta.

– Vi har patienter med aktiv MS, men kan inte ge dem den mest effektiva behandlingen. Problemet är att Karolinska och Danderyd vill behålla denna kategori av MS-patienter själva. Detta har medfört att vi, enligt nuvarande avtalstexten i Vårdval för neurologi, är tvungna att skicka våra patienter dit,

även om patienten vill gå kvar hos oss, säger Hans Lindå.

Inom andra diagnosgrupper framhåller han dock det goda samarbetet med sjukhusen.

Alla mörka moln till trots, tycks grundinställningen alltjämt genomsyras av framtidshopp och optimism. Framåt hösten planeras en utvidgning av verksamheten med rehabilitering i en angränsande lokal. Återigen handlar det

om förena ett kundfokus med ekonomiska intressen.

– Verksamheten ska vara till för patienter med olika typer av neurologiska funktionsnedsättningar, som varken vill träna i en steril sjukhusmiljö eller i ett skyltfönster på SATS. För patienter som vill känna sig friska fastän de är sjuka; dem vill vi erbjuda en lugn miljö i trygg närhet till klinikens expertis, förklarar Tor Ansved.



EYAL SHARON KRAFFT
Frilansjournalist



Väntrum 2 **NEUROFYSIOLOGI**



Välkommen till vår monter på Neurologiveckan! Delta i vår frågesport så stöder du Hjärnfonden!

LIVET SKA LEVAS. MS SKA KONTROLLERAS.



Vårt engagemang räcker längre än behandlingen
Forskning och samarbete ger oss kraft
Vår strävan är att livet ska vara större än MS för våra patienter

ALL-SWE-0449



Partnership. Commitment. Care for MS.

Biogen Sweden AB, Kanalvägen 10a, 194 61 Upplands Väsby. Tel 08 594 113 60. www.biogen.se

An abstract graphic featuring two translucent human heads, one in the foreground and one slightly behind it to the right. Both heads have glowing blue eyes. The background is a deep blue, filled with a network of white lines connecting various sized white dots, creating a digital or neural network effect. The overall aesthetic is futuristic and technological.

EFFECTS

Varje år drabbas 16 miljoner människor av stroke varav 6 miljoner avlider. Bland de överlevande har hälften av patienterna kvarstående funktionsbortfall. Fluoxetin är en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) som har använts som depressionsbehandling sedan 1988. Studier har visat att fluoxetin påverkar hjärnans plasticitet, dess reparativa återhämtnings- och anpassningsförmåga positivt. I en mindre studie (n=118) återfick patienter med förlamning vid ischemisk stroke snabbare sin muskelkraft om de fått behandling med fluoxetin jämfört med placebo. Även funktionsförmågan förbättrades. Men studien var liten. Det behövs data från stora välgjorda studier. En pågående svensk studie av fluoxetin efter akut stroke, EFFECTS, beskrivs i denna artikel av **Erik Lundström**, sektionsöverläkare vid Neurologikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, och huvudprövare för studien. Målet är att inkludera 1.500 individer vid cirka 30 center i Sverige.

– en randomiserad kontrollerad studie av fluoxetin efter stroke

Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke (EFFECTS) är en akademikerdriven randomiserad, kontrollerad studie där vi undersöker om en kapsel fluoxetin 20 mg om dagen i 6 månader efter akut stroke kan förbättra patientens funktionsförmåga jämfört med placebo. Behandlingen påbörjas inom 2–15 dagar efter strokeinsjukandet och pågår under 6 månader. Patienterna följs under 12 månader.

DJUREXPERIMENTELL STÖD FÖR ATT ANVÄNDA FLUOXETIN
Fluoxetin har funnits på marknaden sedan 1988 och flera hundra miljoner patienter har behandlats, i huvudsak mot depression. Djurstudier har visat att fluoxetin kan minska den post-ischemiska hjärnskadan genom att öka uttrycket av

neuroprotektiva och regenerativa proteiner, minska hyperexcitabilitet samt verka antiinflammatoriskt.^{1,2} SSRI stimulerar nybildning av nervceller^{3,4} och utsöndring av tillväxthormoner, vilket kan öka neuroplasticiteten^{5,6}. I en systematisk genomgång av SSRI i djurmodeller hittade man 21 studier som beskrev effekten av fluoxetin hos sammanlagt 253 djur.⁷ Neurobeteende-poängen förbättrades med 41 procent, men det fanns inte tillräckligt med data för att avgöra vilken mekanism som var avgörande för förbättringen.⁷

STUDIER PÅ MÄNNISKOR

Studier på människor har också visat positiva resultat av SSRI efter stroke. FLAME-studien (Fluoxetine on Motor Rehabilitation After Ischemic Stroke) är den hittills största

studien som utvärderat effekten av fluoxetin vid stroke.⁸ FLAME inkluderade 118 patienter med ischemisk stroke och motoriskt bortfall. Andelen patienter som var fysiskt oberoende efter 3 månaders behandling var i absoluta tal 17 procent högre i gruppen som hade fått 20 mg fluoxetin per dag jämfört med dem som fått placebo. Detta är en stor effekt och kan jämföras med acetylsalicylsyra där effekten är 1,3 procent och vård på strokeenhet 5 procent. Resultaten från FLAME behöver bekräftas i en större strokepopulation och inkludera patienter med andra bortfallssymtom än motoriska. Dessutom återstår att undersöka om effekten kvarstår efter behandlingens slut.

I en Cochrane-översikt av SSRI för återhämtning efter stroke fann man 52 randomiserade kontrollerade studier där man jämförde SSRI med placebo under det första året efter ischemisk och hemorragisk stroke.⁹ I endast två studier (n=223) använde man den modifierade Rankin-skalan (mRS) som utfallsmått. Andelen oberoende, definierat som mRS 0–2, var 62,5 procent för SSRI-gruppen jämfört med 55,0 procent i placebo-gruppen (absolut skillnad 7,5%, 95% konfidensintervall: 5,3–20,4%). Effekten var störst hos patienter som hade en depression vid inkluderingen. Utöver en positiv effekt på återhämtningen, minskade SSRI också förekomsten av depression och ångest.

Metaanalysen identifierade flera problem.⁹ Det var en omfattande heterogenitet bland studierna; man hade studerat olika SSRI-preparat, olika doser (ibland bara singeldos) och behandlingslängder. Resultaten hade vida konfidensintervall och de gav begränsade data om biverkningar. Endast sju studier rapporterade utfallet efter att behandlingen upphört, och av dessa var det endast två studier (n=155) som gav data om funktionsnedsättning.

Fluoxetin var den vanligaste substansen i översikten. Men endast 12 fluoxetin-studier (n=682) var placebokontrollerade.⁹

Även om fluoxetin verkar lovande, saknas tillräckligt med bevis på att fluoxetin förbättrar återhämtning efter stroke. Och om eventuella fördelar uppväger biverkningar.

VARFÖR VÄLJA FLUOXETIN?

Vi har valt att studera fluoxetin av flera anledningar. Det är ett av de mest studerade SSRI-preparaten; fluoxetin är säkert och tolereras av de flesta, även äldre som har hjärtproblem. Patentet har gått ut och behandlingskostnaden är låg, cirka 50 kronor per månad. Halveringstiden är lång, vilket innebär att man inte behöver trappa ut läkemedlet vid studiens avslut.

RISKER MED ATT BEHANDLA STROKEPATIENTER MED FLUOXETIN?

Det finns risker med att behandla strokepatienter med fluoxetin. I Cochrane-analysen såg man en icke-signifikant ökning av epileptiska anfall, gastrointestinala sidoeffekter, blödningar och hyponatremi.⁹ Fluoxetin påverkar trombocyterna och samtidig användning med antiaggregantia och antikoagulantia, vilket är vanligt hos strokepatienter, kan öka risken för blödningar. En samtidig påverkan av den glykemiska kontrollen hos diabetiker har rapporterats. Hyponatremi är en välkänd biverkan och samtidig förskrivning av ACE-

hämmare, diuretika och protonpumpshämmare kan ytterligare öka risken för hyponatremi.

Samtidigt har fluoxetin använts under många år av strokepatienter med depression och emotionalism utan att några större problem har rapporterats.

Med tanke på de uppmuntrande resultat från FLAME-studien⁸ och flera mindre studier, finns det all anledning att genomföra välgjorda randomiserade kontrollerade studier för att undersöka om fluoxetin förbättrar utfallet efter stroke. Om det visar sig fungera kommer vi omedelbart kunna börja använda det i klinisk vardag.

EFFECTS - HUVUDHYPOTES

EFFECTS är en akademikerdriven randomiserad, dubbelblindad, placebo-kontrollerad studie av fluoxetin efter akut stroke.¹⁰

PRIMÄR FRÅGESTÄLLNING:

- Förbättras patientens funktionsförmåga av en kapsel fluoxetin 20 mg per dag under 6 månader efter akut stroke? Som mätmetod används The simple modified Rankin Scale questionnaire.^{11–13}

SEKUNDÄRA FRÅGESTÄLLNINGAR OCH UTFALLSMÅTT:

- Kvarstår förbättring efter 6 månader? Vi följer patienter upp till 12 månader för att se om förändringen är bestående.
- Förbättrar fluoxetin den motorisk återhämtningen? Kvarstår förbättringen upp till 12 månader? Mäts med delar av National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).
- Förbättrar fluoxetin dysfasi och kvarstår förbättringen upp till 12 månader? Mäts med delar av NIHSS.
- Påverkas det dagliga livet, mätt med Stroke Impact Scale?
- Förbättrar fluoxetin livskvalitet, mätt med skalan EQ5D-5L?
- Påverkas vitalitet och trötthet, mätt med en subskala av Health Questionnaire?
- Förekomst av depression, definierat enligt DSM-IV-kriterier och depressionsskalan MADRS.
- Kognition, påverkan på minne och koncentration mätt med MoCA.
- Hälsoekonomi. Minskar kostnaden för samhället under det första året?
- Är rutinmässig användning av fluoxetin under 6 månader säker?

INKLUSIONSKRITERIER

1. Ålder ≥ 18 år.
2. Kan randomiseras 2 till 15 dagar efter strokeinsjuknandet. Dagen för strokeinsjuknandet = dag 0.
3. Radiologisk undersökning av hjärnan förenlig med hemorragisk eller ischemisk stroke. En normal DT av hjärnan är förenlig med ischemisk stroke.
4. Kvarstående kliniskt signifikanta bortfallssymtom tillräckliga för att motivera 6 månaders studiebehandling enligt patientens och den behandlade läkarens bedömning.
5. Villig att ta studieläkemedlet under 6 månaders tid. Informerat skriftligt samtycke.

EXKLUSIONSKRITERIER

1. Subaraknoidalblödning, om den inte är sekundär till en intrakraniell blödning.
2. Ej möjlig att följa upp i 12 månader, t.ex. livshotande sjukdom med hög sannolikhet för död inom 12 månader, eller planer på att flytta utomlands inom de närmaste 12 månaderna.
3. Oförmåga att tala svenska eller saknar närstående som kan hjälpa till att fylla i frågeformulär.
4. Anamnes på krampanfall.
5. Överkänslighet eller kontraindikationer mot fluoxetin, inkluderande:
 - nedsatt leverfunktion (S-ALAT >3 gånger av det övre referensområdet för det lokala laboratoriet)
 - nedsatt njurfunktion (S-kreatinin >180 mikromol/L)
6. Graviditet eller amning. Fertill kvinna ska använda effektiv antikonceptionsmetod, minst peroral antikonception, och måste ta graviditetstest (S-hCG) före inkludering i studien samt efter avslutande av studieläkemedlet.
7. Tidigare läkemedelsöverdos i självskadesyfte eller självmordsförsök.
8. Pågående depression eller depression den senaste månaden som krävt SSRI-behandling.
9. Pågående behandling med läkemedel som har allvarlig interaktion med SSRI. Samtidig behandling med monoaminoxidas (MAO)-hämmare kan leda till livshotande interaktioner. Vill man påbörja behandling med MAO-hämmare av patient som varit inkluderad i studien, måste man avvakta 5 veckor efter utsättning av fluoxetin.
10. Samtidigt deltagande i annan klinisk behandlingsstudie.

RANDOMISERING OCH STATISTISK STYRKA

Efter att ha erhållit informerat skriftligt samtycke, samlar vi in baslinjedata. Data matas in med en säker anslutning via webben, i ett särskilt centralt provningsspecifikt randomiseringssystem. Efter att systemet har kontrollerat att data är komplett och konsistent, allokeras patienten till ett unikt studienummer och läkemedelsnummer. Studieläkemedlet innehåller antingen fluoxetin eller placebo. Det provningsspecifika randomiseringssystemet innehåller en minimiseringsalgoritm som balanserar randomiseringen på fyra faktorer:

- Tidig (dag 2–8) eller sen (dag 9–15) inkludering
- Predicerat 6-månaders utfall, baserat på en sex enkla variabler¹⁴
- Förekomst av motoriskt bortfall, mätt med en del av NIHSS
- Förekomst av dysfasi, mätt med en del av NIHSS

Med minst 1.500 patienter har EFFECTS en 90-procentig statistisk styrka att påvisa en absolut förbättring med 5,6 procent av andelen patienter med mRS 0–2 vid 6 månader, från 27 procent till 32,6 procent.

UPPFÖLJNING

Uppföljning kan utföras av sjuksköterska eller läkare. Tidpunkt, metod och innehåll enligt nedan:

- 1 vecka: Telefon. Kontroll av följsamhet till läkemedel, eventuella biverkningar. Beräknad tid 5 minuter. Görs av det lokala centret.
- 1 månad: Telefon. Kontroll av följsamhet till läkemedel, eventuella biverkningar. Beräknad tid 5 minuter. Görs av det lokala centret.
- 3 månader. Återbesök. Depressionsskattning. Återlämnar burk 1 med läkemedel och erhåller burk nummer 2. Görs av lokalt center. Tar cirka 30 minuter.
- 6 månader lokalt: Återbesök. Depression, kognition, NIHSS m.m. Tar cirka 60 minuter.
- 6 månader central uppföljning med enkät. Tar cirka 30 minuter att svara på för deltagaren.
- 7 månader. Telefon. Uppföljning för att fånga upp eventuell depression. Beräknad tid 5 minuter. Görs av det lokala centret.
- 12 månader. Central uppföljning. Samma enkät som vid 6 månader.

”Djurstudier har visat att fluoxetin kan minska den post-ischemiska hjärnskadan genom att öka uttrycket av neuroprotektiva och regenerativa proteiner, minska hyperexcitabilitet samt verka antiinflammatoriskt.”

SAMARBETE MED TVÅ ANDRA AKADEMIKERDRIVNA STUDIER

EFFECTS samarbetar med två andra akademikerdrivna studier av fluoxetin efter stroke: Fluoxetine Or Control Under Supervision (FOCUS) i Storbritannien och The Assistant OF Fluoxetine In sTroke recoverY (AFFINITY) i Australien och Nya Zeeland. Vi har gemensamma inklusions- och exklusionskriterier. Några sekundära utfallsmått varierar och är anpassade efter de lokala förutsättningarna i respektive land. Vi planerar att poola data och målet är att involvera 6.100 individer (EFFECTS 1.500, FOCUS 3.000 och AFFINITY 1.600).

Preliminär analysplan

En detaljerad analysplan kommer att presenteras av huvudprövaren och statistiker innan databasen läses. Den primära analysen kommer att behålla patienten i den ursprungligt tilldelade gruppen. Vi kommer att använda ordinal regressionsanalys för att jämföra vilken funktionsnivå patienten har vid 6 månader, justerad för de faktorer vi har vid vår minimeringsalgoritm.¹⁵

SUBGRUPPSANALYSER

Funktionsnivån (mRS) vid 6 månader kommer att jämföras med ordinal regressionsanalys i följande subgrupper

- Ålder (≤ 70 , ≥ 70 år)
- Sannolikheten för ett gott utfall vid inkluderingen, baserat på sex enkla faktorer.¹⁴ Syftet är att undersöka om effekten av fluoxetin hänger samman med stroke svårighetsgrad.
- Typ av stroke (ischemisk versus hemorragisk).
- Patienter som inte kan ge eget informerat samtycke. Det sistnämnda gäller dock inte i Sverige, eftersom svenska individer måste ge informerat samtycke, utan gäller de individer som inkluderas i Storbritannien, Australien och Nya Zeeland. Detta är intressant eftersom det ger oss möjlighet att besvara frågan om rutinmässig användning av fluoxetin hjälper patienter med språksvårigheter och kognitiva problem.

Prövarna i dessa tre studier har beslutat om ett gemensamt huvudprotokoll för att möjliggöra en prospektiv individuell metaanalys av data och därmed kunna svara på våra sekundära frågeställningar. Även om det finns likheter mellan de olika sjukvårdssystemen så förekommer betydelsefulla skillnader, till exempel är tillgången till fysioterapi mer begränsad i Storbritannien jämfört med Sverige. Det kan vara betydelsefullt eftersom det finns indikationer på att effekten av fluoxetin ökar vid samtidig träning.

AKTUELL REKRYTERING

EFFECTS startades den 20 oktober 2014 och i mitten av april 2016 har 332 individer inkluderats vid 28 aktiva center (Bild 1). Målet är 1.500 patienter vid ett 30-tal center i Sverige. Intresset för studien har varit stort i landet och för närvarande inkluderas 20–30 patienter per månad, helt enligt plan. Vi beräknar att inkluderingen är klar mars 2019 med den sista uppföljningen ett år senare. Utvecklingen av studien kan följas via hemsidan www.effects.se.

EFFECTS stöds av Vetenskapsrådet med ett rambidrag på 31.150.000 kronor. Hjärt-lungfonden har bidragit med 800.000 kronor, Konung Gustaf V:s och Drottning Victorias frimurarstiftelse med 200.000 kronor och Stroke Riksförbundet med 160.000 kronor.



ERIK LUNDSTRÖM

Sektionsöverläkare R15 Karolinska universitetssjukhuset, Solna
Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm
Chief Investigator EFFECTS
erik.lundstrom@ki.se

REFERENSER

1. Shin TK, Kang MS, Lee HY, Seo MS, Kim SG, Kim CD, Lee WS. Fluoxetine and Sertraline Attenuate Postischemic Brain Injury in Mice. *Korean J Physiol Pharmacol* 2009; 13:257.
2. Lim C-M, Kim S-W, Park J-Y, Kim C, Yoon SH, Lee J-K. Fluoxetine affords robust neuroprotection in the postischemic brain via its anti-inflammatory effect. *J Neurosci Res* 2009; 87:1037–1045.
3. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol* 2007; 18:391–418.
4. Wang J-W, David DJ, Monckton JE, Battaglia F, Hen R. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2008; 28:1374–1384.
5. Russo-Neustadt AA, Beard RC, Huang YM, Cotman CW. Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2000; 101:305–312.



CENTER I EFFECTS

	Första patient	N
1. Danderyds sjukhus	2014-11-11	57
2. Karolinska sjukhuset, Solna	2014-10-20	53
3. Skaraborgs sjukhus, Skövde	2015-03-05	26
4. Hässleholms sjukhus	2015-03-23	24
5. Akademiska sjukhuset	2015-04-20	23
6. Karolinska sjukhuset, Huddinge	2015-04-08	7
7. Mora lasarett	2015-04-15	19
8. Falu lasarett	2015-05-13	10
9. Skaraborgs sjukhus, Lidköping	2015-10-06	7
10. Capho St Göran	2015-06-24	24
11. Visby lasarett	2015-11-04	5
12. Norrlands Universitetssjukhus	2015-09-22	6
13. Centralsjukhuset Kristianstad	2015-09-24	5
14. Norrtälje sjukhus	2015-12-09	1
15. Helsingborgs lasarett	2015-11-18	6
16. Skånes Universitetssjukhus Malmö	2015-12-18	4
17. Hallands sjukhus, Halmstad	2015-12-01	8
18. Mälarsjukhuset Eskilstuna	2015-22-23	9
19. Rehabstation Stockholm	2015-11-24	2
20. Skånes Universitetssjukhus Lund	2016-02-29	2
21. Sundsvalls sjukhus	2015-12-18	16
22. Sahlgrenska Universitetssjukhuset	2016-04-15	2
23. Högsbo rehabiliteringssjukhus	2016-03-04	2
24. Stora Sköndal neurologiska rehabilitering	2016-01-22	2
25. Östersunds sjukhus	2016-03-10	6
26. Alingsås lasarett	2016-02-25	5
27. Ängelholms lasarett	2016-03-15	4
28. Stockholms sjukhem	2016-04-04	1

332

Center i EFFECTS. Första patient anger datum för första inkluderade i studien. N anger hur många patienter respektive center har inkluderat (datum 2016-04-19)

6. Coppell AL, Pei Q, Zetterström TSC. Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacology* 2003; 44:903–910.

7. McCann SK, Irvine C, Mead GE, Sena ES, Currie GL, Egan KE, Macleod MR, Howells DW. Efficacy of antidepressants in animal models of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke J Cereb Circ* 2014; 45:3055–3063.

8. Chollet F, Tardy J, Albucher J-F, Thalamas C, Berard E, Lamy C, Bejot Y, Deltour S, Jaillard A, Niclot P, Guillon B, Moulin T, Marque P, Pariente J, Arnaud C, Loubinoux I. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10:123–130.

9. Mead GE, Hsieh C-F, Lee R, Kutlubaev MA, Claxton A, Hankey GJ, Hackett ML. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery [Internet]. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2015 Sep 27]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com.proxy.kib.ki.se/doi/10.1002/14651858.CD009286.pub2/abstract>

10. Mead G, Hackett ML, Lundström E, Murray V, Hankey GJ, Dennis M. The FOCUS, AFFINITY and EFFECTS trials studying the effect(s) of fluoxetine in patients with a recent stroke: a study protocol for three multicentre randomised controlled trials. *Trials* 2015; 16:369.

11. Bruno A, Shah N, Lin C, Close B, Hess DC, Davis K, Baute V, Switzer JA, Waller JL, Nichols FT. Improving modified Rankin Scale assessment with a simplified questionnaire. *Stroke J Cereb Circ* 2010; 41:1048–1050.

12. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, Close B, Davis K, Baute V, Aryal T, Brooks D, Hess DC, Switzer JA, Nichols FT. Simplified modified rankin scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke J Cereb Circ* 2011; 42:2276–2279.

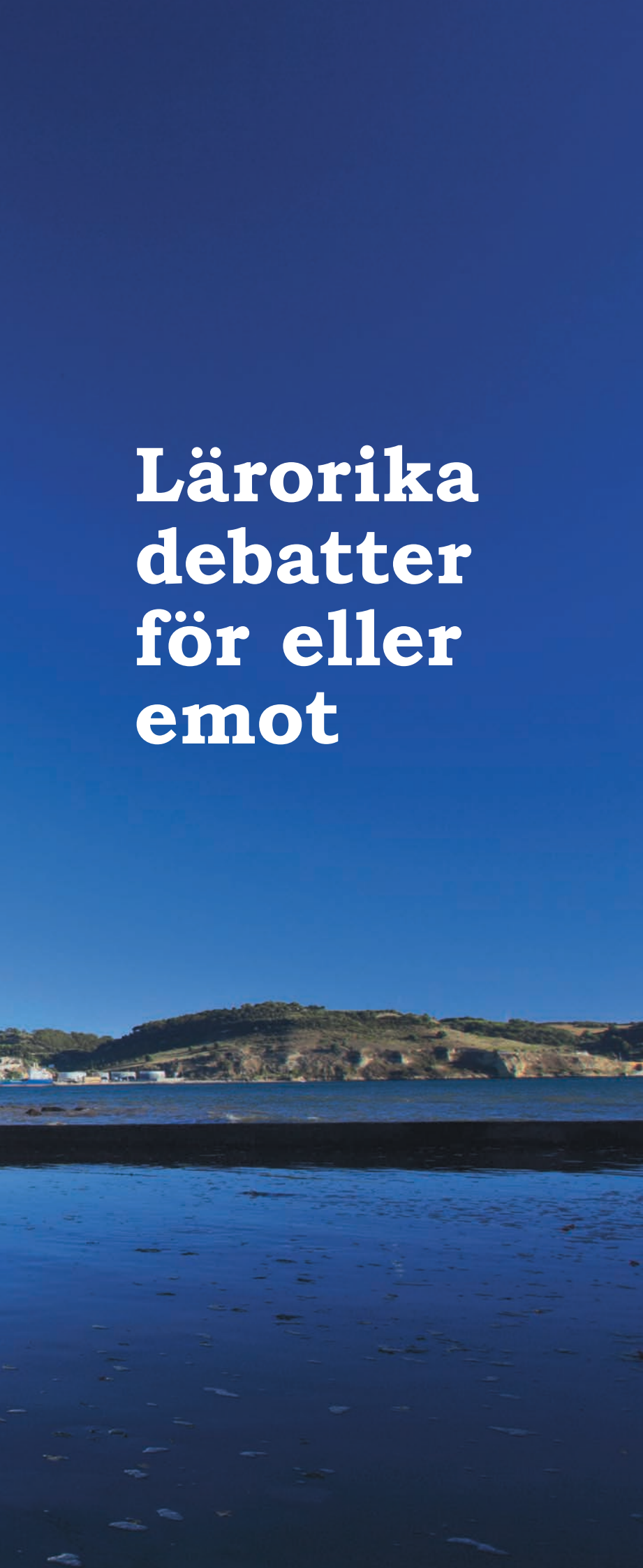
13. Dennis M, Mead G, Doulal F, Graham C. Determining the modified Rankin score after stroke by postal and telephone questionnaires. *Stroke J Cereb Circ* 2012; 43:851–853.

14. Counsell C, Dennis M, McDowall M, Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke J Cereb Circ* 2002; 33:1041–1047.

15. Collaboration TOA of ST (OAST). Can We Improve the Statistical Analysis of Stroke Trials? Statistical Reanalysis of Functional Outcomes in Stroke Trials. *Stroke* 2007; 38:1911–1915.

*10th World Congress
on Controversies in
Neurology, Lissabon
17-20 Mars 2016*





Lärorika debatter för eller emot

Föreläsningar i debattform där ståndpunkter för och emot olika ämnen är grundidén bakom World Congress on Controversies in Neurology. Professor **Johan Lökk**, överläkare vid Geriatriska Kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset var på plats vid årets upplaga av denna kongress och beskriver här diskussionerna med fokus på Parkinsons sjukdom.

Den första personen från Europa som färdades sjövägen till Indien var portugisen Vasco Da Gama som gjorde det 1498. Denna bedrift har också bidragit till att Portugal tidigare varit, och fortfarande är, en stor sjöfartsnation. Hamnstaden Lissabon fick i år stå som värd för den tionde kongressen "World Congress on Controversies in Neurology". Cirka 900 delegater från världens alla hörn hade kommit dit, även delegater från sådana länder som i konferenssammanhang sällan brukar skicka delegater – bland annat Moldavien, Sydsudan, Nigeria och Kazakstan. En handfull svenskar var också på plats i ett ganska gråtrist marsväder. Bakom själva idén med dessa föreläsningar, med en föreläsare som är "för" och en som är "emot" olika neurologiska frågeställningar, står professorn i neurologi Amos Korczyn (Israel). Föreläsarna blir tilldelade ett ämne och en ståndpunkt. En erfarenhet från en av föreläsarna, som var "för" sitt tilldelade ämne men skulle argumentera "emot" det, är att ju mer man läste in sig på sin nya ståndpunkt,

desto mer benägen blev man att överge sin tidigare ståndpunkt!

Fördelen med denna typ av kongress är bredden, där man kan välja från ett stort smörgåsbord. Nackdelen är bredden, där man kan ha svårt att välja. Denna gång fokuserade jag mig på Parkinsons sjukdom (PD).

FÖR ELLER EMOT MAO-B-HÄMMARE?

Professorerna Reichman (Tyskland) och Vecsei (Ungern) diskuterade MAO-B-hämmare och om det är kliniskt relevant att förbättra dessa med hänsyn till att de inte är så potenta som L-dopa. Dock tycks de kunna förbättra wearing-off och minska off-tid, men samtidigt har de biverkningar med bland annat ortostatism. Ämnet var sannolikt valt med tanke på att Europa nu håller på att introducera safinamid – en drog som varit aktuell i många år med studieresultat som offentliggjorts på olika kongresser och där preparatet nu äntligen nått marknaden. I Sverige ligger man i startgroparna för att starta introduktion och försäljning av safinamid under namnet Xadago. Den har något annorlunda farmakokinetik än andra MAO-B-hämmare med effekt både på MAO-B, glutamatfrisättning och natriumjonkanaler. Trots goda argument åt båda hållen avslutades föreläsningen med ett nästan 100-procentigt ”för” till utvecklingen av nya MAO-B-hämmare.

DOPAMINAGONISTER VID IMPULSIVT KOMPULSIVT BETEENDE?

Professorerna Odin (Sverige) och Sesar (Spanien) debatterade användandet av dopaminagonister hos patienter som redan har impulsivt kompulsivt beteende (ICB). ICB är viktiga, välkända och iatrogena komplikationer hos parkinsonpatienter som behandlas med dopaminagonister, som gör att många läkare avstår från att förskriva dopaminagonister eller seponerar dessa när ICB uppstår. Tillägg av en dopaminagonist till ordinarie terapi kan medföra en reduktion av L-dopa med 20–30 procent. Dopaminagonister kan också användas som startbehandling hos de novo-patienter för att därmed fördröja behovet av L-dopa och skjuta upp debuten av komplikationer.

De olika dopaminagonisterna har olika profiler med olika affinitet till re-

ceptorerna D1, D2, D3, D4 och D5. Stimulering av D1- och D2-receptorerna är viktiga för den motoriska kontrollen och anti-parkinsonseffekten medan stimuleringen av D3-receptorn tycks vara relaterat till uppkomsten av ICB.

Typ av dopaminagonist hos parkinsonpatienter med ICB

Pramipexol	32 %
Ropinirol	25 %
Rotigotin	22 %
Pergolid	16 %
Apomorf	10 %
Bromokriptin	7 %

Odin påpekade att patienter med CDD (continuous dopaminergic delivery) med ett jämnt dopaminergt tryck på receptorerna sällan uppvisar ICB. Som stöd för användandet av CDD anfördes att patienter med apomorfinfusioner sällan utvecklar ICB, ej heller patienter med duodopa och sällan patienter med långverkande rotigotinplåster (Neupro). Det har till och med visat sig att patienter som uppvisat ICB på peroral dopaminagonister tolererar ett byte till apomorfinfusioner och att ICB då upphör. Till dopaminagonisternas fördel kan också sägas att de i djurstudier har visat sig förbättra minnet hos möss. Det har också påvisats en minskning av amyloiddepositioner i CNS hos icke dementa parkinsonpatienter som får dopaminagonistbehandling. Amyloidanhopningar i CNS är ju en nyckelfaktor vid Alzheimers sjukdom.

Sesar visade då en studie på drygt 3000 patienter där 17 procent uppvisade ICB av dem som stod på en dopaminagonist medan det endast förekom hos 7 procent av patienterna som inte stod på en dopaminagonist. När ICB uppträder brukar de uppträda 3–100 månader efter insättandet av en dopaminagonist. Det är sannolikt flera faktorer som påverkar utvecklandet av ICB där kända riskfaktorer tycks vara:

unga män, rökare, massivt koffeintag, tidigare missbruksbeteende, patienter med motoriska komplikationer

Trots att han förespråkade en restriktiv attityd till dopaminagonister, menade han att risken att utveckla ICB på dopaminagonistbehandling också är avhängig genetik och individuell vulnerabilitet.

Parkinsons sjukdom i sig själv ökar inte risken för ICB. Han menade även att för patienter med restless legs syndrome (RLS), vilka ofta behandlas med dopaminagonister, skulle man överväga annan behandling, trots att dopaminagonistdoserna oftast är 10–20 procent jämfört med behandling vid Parkinsons sjukdom. En aning pessimistiskt avslutade han sessionen med: ”At the end, the risk is being a human being”.

”Fördelen med denna typ av kongress är bredden, där man kan välja från ett stort smörgåsbord. Nackdelen är bredden, där man kan ha svårt att välja.”

LÄKEMEDEL MOT ALFA-SYNUKLEIN?

Patologiska ansamlingar och spridning av alfa-synuklein tycks vara en nyckelfaktor vid Parkinsons sjukdom. Professor Meier (USA) och professor Fariello (Italien) debatterade därför om det är rimligt att utveckla droger mot alfa-synuklein som behandling av Parkinsons sjukdom. Synuklein är ett protein bestående av 140 aminosyror som naturligt är oveckat och finns i hela CNS. När de felveckas bildas Lewy bodies. Det var Friedrich Lewy som 1912 upptäckte och namngav dessa Lewy bodies som inklusionskroppar i hjärnceller. De utgör ett kännetecken för Parkinsons sjukdom, som anges som en synukleinopati. Utöver Parkinsons sjukdom utgörs synukleinopatierna av Lewy body demens, MSA (multipel systematrofi) och PAF (pure autonomic failure).

Den terapeutiska idén, enligt Meier, är då att försöka förhindra bildandet av, eller öka utrensningen av alfa-synuklein. Fariello var i detta fall emot denna ganska typiskt, medicinska princip. Dels menade han att de hittills misslyckade vaccinationerna mot beta-amyloid, som ansamlas vid Alzheimers sjukdom, var exempel på varför det sannolikt inte heller kan lyckas vid Parkinsons sjukdom. Men framför allt att Parkinsons sjukdom inte har en enda enkel

orsak utan beror på multipla störningar i mitokondrier och hjärnmetabolismen, men också det faktum att vaccinationer riktar sig mot extracellulärt alfa-synuklein. Det uppstår därvid en obalans mellan det extra- och intracellulära alfa-synukleinet, vars konsekvenser inte kan bedömas. Han påpekade också svårigheten att hitta patienter i rätt stadium av sjukdomen, där han var emot tanken att vaccinera presymtomatiska patienter, som man ju faktiskt inte vet om de kommer att utveckla Parkinsons sjukdom. Han var också emot idén att ur diagnostisk synpunkt ta tarmbiopsier på en frisk person med syftet att där finna alfa-synuklein som indikator på presymtomatisk Parkinsons sjukdom, eftersom man inte vet om detta alfa-synuklein i så fall skulle sprida sig kranialt till CNS. Ett villkor för en vaccination överhuvudtaget var att man på något vis måste kunna monitorera alfa-synukleinet. Dessa bestämda åsikter framförde han i egenskap av att vara en av dem som var med vid upptäckten av rasagilin och även av safinamid. Han avslutade kort med att tillägga: "Vaccination is hard and the easiest way to kill a drug is to do the wrong study."

FOKALT ULTRALJUD I STÄLLET FÖR DBS?

Professor Obeso (Spanien) och Professor Galvez-Jimenez (USA) debatterade om fokalt ultraljud som en möjlighet i stället för DBS (deep brain stimulation) som symtomatisk behandling vid Parkinsons sjukdom. Principen är ultraljudsstrålar som med hjälp av MRI fokuseras mot ett specifikt målområde med lokal upphettning till 65–85 grader så att det blir en koagulativ nekros ned till 1x1,5 mm. De klassiska målområdena utgörs av:

Tremor	→	VIM (ventral intermediate nucleus)
Dyskinesi	→	GPI (globus pallidus internus)
Parkinson	→	Nucleus subthalamicus

Obeso menade att detta är en revitalisering av pallidotomierna på 1990-talet, men fördelen med ultraljudet är att det är icke-invasivt och inte kräver anestesi. Metoden är prövad på tremor på människor men inga erfarenheter finns av övriga symtom vid Parkinsons sjukdom. Nackdelarna är en permanent lesion,

osäkert med optimalt målområde, sidoeffekter, effektdurationen, okänd verkningsmekanism, unilateraliteten. Fördelarna är en omedelbar effekt, oberoende av dyrbar apparatur – som vid DBS – för patienten att ha, enkel uppföljning, ingen kirurgi eller anestesi. Omröstningen vid auditoriet var i knapp majoritet för att fortsätta utveckla metoden och som Obeso avslutade seminariet: "Any tremor will stop if you have the right thalamic target".

"Till dopaminagonisternas fördel kan också sägas att de i djurstudier har visat sig förbättra minnet hos möss."

BEHANDLING AV OFF-PERIODER

Professor Olanow (USA) hade en intressant kvällsföreläsning om nya droger för att behandla off-perioder vid Parkinsons sjukdom. Välbekant är att 50–80 procent av alla parkinsonpatienter får motorkomplikationer och 100 procent av patienterna som får diagnosen i unga år. Off-fenomenet indelas ofta i:

- End of dose
- Early morning akinesia
- Delayed on
- Partial on
- No on
- Unpredictable on/off

Den vanliga behandlingen är att man höjer L-dopa med risk för att utveckla dyskinesier, varför man i stället lägger till DA/MAO-B-hämmare/COMT-hämmare med dessas potentiella sidoef-

- L-dopa under 400 mg
- polyfarmaci i anti-parkinsonterapi
- speciell försiktighet hos unga, framför allt kvinnor
- förskriva L-dopa på basen av mg/kg och inte standardiserat i intervall om 50 mg

Här finns ett utrymme och behov av mer flexibel L-dopaterapi, som nu är på gång på marknaden med 5 mg mikrotabletter (Flexilev) administrerade via en datoriserad läkemedelsautomat.

"Rescue therapies" är idag en utmaning men kan till viss del tillgodoses med apomorfin subkutant. I framtiden kanske problemen kan bemästras med nya terapier bland annat sublinguala apomorfintabletter (ABL130277). Försök har visat att 80–95 procent av alla svarar inom 15–30 minuter av detta med en duration på 90 minuter och en förbättring med 16–18 poäng i UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Apomorfin är dock starkt surt med ett pH på 2, varför man i denna formulering har lagt till ett basiskt lager i tabletten för att inte ge upphov till lokal irritation och stomatit.

L-dopa har också utvecklats i en inhalationsform som pulver (CVT301), som inhaleras ned i lungorna för att därifrån transporteras ut i blodet. Detta ger en hög biotillgänglighet samt en snabb och hög grad av effekt, där det dock finns en maxdos på 50 mg på grund av den höga biotillgängligheten. En fas II-studie pågår men långtidseffekterna är ännu osäkra.

Vidare finns nu utvecklat en "accordion pill" (tablett i dragspelsform) i form av en ihopveckad tablett med en blandning av L-dopa och COMT-hämmare i olika lager. Det utvecklas också pumpbehandling med subkutant L-dopa, men också en form av minipump med kontinuerligt oralt L-dopa där pumpen placeras i munnen. Olanow avslutade sin exposé med att konkludera: "Today's advanced therapies are out in five years". Något att hoppas på eller befara?



JOHAN LÖKK
Professor, överläkare,
Geriatriska Kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset
johan.lokk@karolinska.se

fekter och begränsade effekt. Ett tredje alternativ är att använda någon av de avancerade terapierna morfin- och duodopa-pumpar eller DBS.

Risikfaktorer för att utveckla off-fenomen är oftast yngre patienter som har höga doser av L-dopa. Strategin brukar här vara:



Svenska forskare har för första gången identifierat en celltyp i hjärnan hos möss som är central för uppmärksamhet. Genom att manipulera aktiviteten i just denna celltyp kunde man dessutom skärpa mössens uppmärksamhet. I denna artikel beskrivs fynden av **Sofie Ährlund-Richter**, doktorand vid Institutionen för Neurovetenskap, Karolinska Institutet.

Den uppmärksamma HJÄRNAN

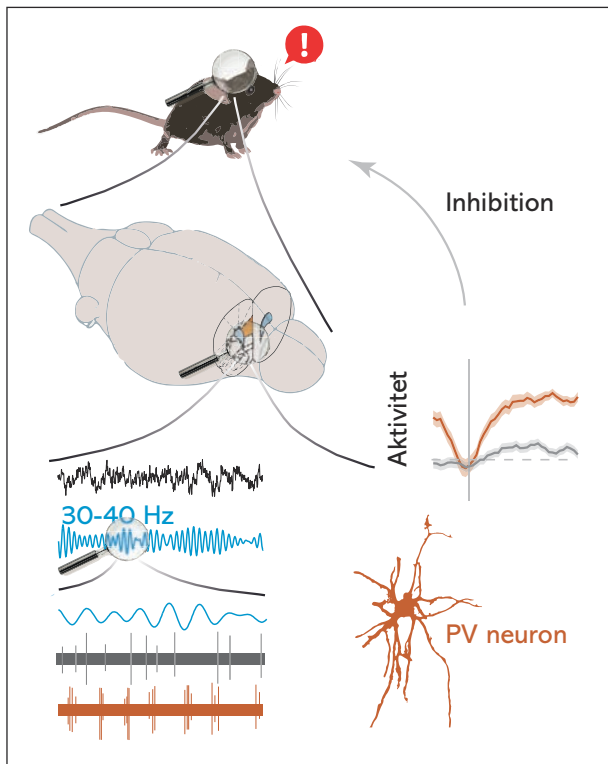
”Ett viktigt mål med forskning av den här typen är att skapa förståelse för hur hjärnans funktioner är förändrade hos personer som drabbats av kognitiva problem.”

Vår hjärna mottar under en dag en enorm mängd information från omvärlden. För att vi ska kunna fungera på daglig basis måste information konstant filtreras och sorteras som relevant eller irrelevant. Att passera ett övergångsställe utan att bli påkörd är en uppgift som vi vardagligen löser utan större reflektion. Vi särskiljer automatiskt relevant information för situationen (från vilket håll kommer bilarna?) från irrelevant information (vem är personen som står bredvid mig?). Per automatik kollar vi på trafikljusen och inväntar grön gubbe. Men alla besitter inte förmågan att automatiskt fokusera på rätt saker. Uppmärksamhet och koncentration är kognitiva förmågor som ofta är förändrade i neuropsykiatriska sjukdomar.

Hjärnbarken i de främre delarna av hjärnan (i frontalloberna) ansvarar för många av våra kognitiva förmågor som till exempel problemlösning, beslutsfattande, arbetsminne och även uppmärksamhet. Därför är det av stort intresse att förstå hur nervcellerna i denna del av hjärnan arbetar och möjliggör kognitiva funktioner. Ett viktigt mål med forskning av den här typen är att skapa förståelse för hur hjärnans funktioner är förändrade hos personer som drabbats av kognitiva problem.

PV-CELLERS AKTIVITET KODAR FÖR UPPMÄRKSAMHET

Men vad är det som händer i hjärnan när viss information prioriteras, och annan ignoreras? Den neurovetenskapliga forskningen och förståelsen av hjärnans processer har på senare år tagit enorma steg framåt med hjälp av nya banbrytande tekniker. Det är nu möjligt att både registrera och ma-



Ny forskning visar att uppmärksamhet framkallas av en specifik celltyp och aktivitetsfrekvens i främre hjärnbarken. Denna aktivitet tros ha en synkroniserande effekt på hjärnan som främjar kognitivitet.

nipulera aktiviteten hos enskilda nervceller i hjärnan på möss. För att förstå hur de frontala lobeerna arbetar och möjliggör uppmärksamhet registrerade vi hjärnaktiviteten i denna del av hjärnan på möss som tränats att utföra en uppmärksamhetskrävande uppgift.¹ Det visade sig att aktivitetsmönstret skilde sig mellan olika typer av nervceller i frontala hjärnbarken. Ett viktigt fynd var att aktiviteten hos de nervceller som uttrycker proteinet parvalbumin (härefter PV-celler) direkt speglade graden av uppmärksamhet – när mössen var uppmärksamma och löste uppgiften korrekt hade PV-cellerna en mycket hög aktivitet, men när mössen var ouppmärksamma var aktiviteten lägre. Mönstret var så starkt att vi sekunder i förväg kunde förutspå om musen skulle komma att lösa uppgiften eller inte genom att endast titta på PV-cellernas aktivitetsnivå.

VÅGOR AV SYNKRONISERAD AKTIVITET

Att det är just PV-celler som har en ökad aktivitet under uppmärksamhet är intressant av flera olika anledningar. PV-celler är så kallade inhibitoriska interneuron, vilka utgör en minoritet av nervcellerna i hjärnbarken och karaktäriseras av att de inhiberar aktiviteten hos närliggande nervceller. När de aktiveras i grupp kan PV-cellerna tillfälligt tysta stora populationer av närliggande nervceller. När många nervceller tystas samtidigt är sannolikheten stor att de sedan återfår sin aktivitet samtidigt och avfyra aktionspotentialer tillsammans när inhibitionen släpper. Detta fenomen skapar vågor

av synkroniserad aktivitet.² När stora grupper av nervceller involveras blir vågorna synliga med elektroencefalografi (EEG). PV-celler ger upphov till hjärnvågor (oscillationer) som har en speciell typ av frekvens, så kallade gamma-oscillationer (30–80 Hz). Gamma-oscillationer är associerade med flera kognitiva processer och kan ses med EEG i främre hjärnbarken både hos människa och djur under uppmärksamhet. I linje med detta observerade vi mest gamma-vågor i de försök där djuren var uppmärksamma och utförde uppgiften korrekt. Vissa sjukdomstillstånd, som till exempel schizofreni, har visat sig ha avvikande mönster av gamma-vågor under kognitiva processer och defekter i PV-celler i främre hjärnbarken har även dokumenterats i post-mortem studier av personer som drabbats av schizofreni.³ Sammantaget tyder detta på att onormal inhibition och defekta PV-celler kan vara bidragande till nedsatta kognitiva funktioner i neuropsykiatriska sjukdomar.

”Mönstret var så starkt att vi sekunder i förväg kunde förutspå om musen skulle komma att lösa uppgiften eller inte genom att endast titta på PV-cellernas aktivitetsnivå.”

LJUS FÖR ATT PÅVERKA PV-CELLER

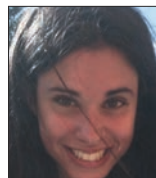
I ett andra steg använde vi optogenetik för att manipulera PV-celler och direkt påvisa att deras aktivitet behövs för uppmärksamhet. Optogenetik bygger på att nervceller görs ljuskänsliga genom att jonkanaler eller jonpumpar som styrs av ljus inkorporeras i nervcellernas membran med hjälp av genteknik. Eftersom nervcellers aktivitet, det vill säga bildandet av aktionspotentialer, normalt regleras av jonflöden genom deras membran möjliggör optogenetik styrning av jonflödet och bildandet av aktionspotentialer. Ljus av en specifik våglängd styrs av en dator och introduceras i hjärnan via en tunn implanterad glasfiber och beroende på vilken typ av jonkanal eller jonpump som används kan nervceller aktiveras eller inhiberas med en millisekunds precision. När PV-cellerna hyperpolariserades med optogenetik så att deras aktivitet inhiberades, påverkades uppmärksamheten negativt och mössen löste uppgiften färre gånger. Att aktivera PV-cellerna på ett sätt som gav förbättrad uppmärksamhet visade sig vara mer komplext. När PV-cellernas aktivitet synkroniserades i låg frekvens med ljus försämrades uppmärksamheten och mössen gjorde fler misstag. Men när PV-cellerna aktiverades i

gamma-frekvens (30–40 Hz) gjorde djuren mössen färre misstag än i försök utan optogenetiska manipulationer. Tillsammans visar de optogenetiska experimenten att PV-celler i främre hjärnbarken är absolut nödvändiga för uppmärksamhet, men också att det är möjligt att förbättra uppmärksamheten genom att endast påverka aktiviteten av denna nervcelltyp. Det är möjligt att vi genom att aktivera PV-cellerna i gamma-frekvens skapade mer gamma-oscillationer i främre hjärnbarken, vilket skulle kunna vara en orsak till den förbättrade uppmärksamheten.

KOGNITION MED HJÄLP AV FREKVENST?

Ett så klart samband mellan en hjärnfunktion och en specifik frekvens väcker självklart följdfrågor. Vad är det som gömmer sig i denna synkroniserade aktivitet? Betydelsen av gamma-oscillationer är omstridd. Det har länge funnits delade åsikter om huruvida dessa hjärnvågor endast är en biprodukt som speglar pågående händelser (till exempel kognitiva processer) eller om hjärnvågorna själva bidrar till processerna.⁴ Teorierna som talar för en reell funktion menar exempelvis att en hjärnregion som synkroniserar aktionspotentialer har en högre sannolikhet att initiera aktionspotentialer i nervceller i en mottagande hjärnregion; gamma-oscillationer kan var ett sätt att synkronisera aktionspotentialer. Cyklerna av stark inhibition från PV-celler under gamma-oscillationer skulle även kunna bidra till att vissa nervceller tystas medan andra tillåts vara aktiva. Det skulle kunna vara

en mekanism för hur relevant information förs vidare i hjärnan samtidigt som irrelevant information filtreras bort. Vår studie tyder på att gamma-oscillationer har en reell roll i hjärnans kognitiva processer, men experiment som direkt visar detta återstår ännu att utföras.



SOFIE ÄHRLUND-RICHTER
Doktorand, Institutionen för Neurovetenskap, Karolinska Institutet
sofie.ahrlund-richter@ki.se

REFERENSER

1. Kim H, Ährlund-Richter S, Wang X, Deisseroth K, Carlén M. Prefrontal Parvalbumin Neurons in Control of Attention. *Cell* 2016; 164(1-2):208-218.
2. Cardin JA, Carlén M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, Deisseroth K, Tsai LH, Moore CI. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 2009; 459(7247):663-667.
3. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci* 2012; 35(1):57-67.
4. Womelsdorf T, Fries P. The role of neuronal synchronization in selective attention. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17(2):154-160.



**Besök oss under Neurologiveckan
i Örebro 17-20 maj 2016**



A subsidiary of Zambon Spa

Nigaard Pharma AS, Medicon Village, 223 81 Lund,
contact@zambongroup.com

Depression, låg muskelstyrka
redan decennier före



och hög risk för fallskador **parkinsondiagnos**

De tidiga symtomen vid Parkinsons sjukdom uppträder långsamt under flera år och en betydande nervförlust har i de flesta fall hunnit uppstå innan diagnosen ställs.

Helena Nyström, doktorand vid Institutionen för samhällsmedicin och rehabilitering, Umeå universitet, beskriver här resultaten från sin avhandling kring sambanden mellan en parkinsondiagnos och depression, låg muskelstyrka samt fallskador tidigare i livet.

Parkinsons sjukdom har smygande debut och betydande förlust av nervceller sker redan innan kardinalsymtomen tremor, bradykinesi och rigiditet uppträder. Data från epidemiologiska och neuroradiologiska studier tyder på att denna prodromalfas kan sträcka sig över tiotals år.¹ Symtom som rapporterats år eller decennier före parkinsondiagnos inkluderar sömnstörningar, psykiska besvär och autonom dysfunktion.^{1,2} Enligt karaktären på dessa symtom benämns prodromalfasen ofta som "pre-motor", men få studier har undersökt möjlig motorisk påverkan i denna fas. Ett par nya studier har visat ökad incidens av balansproblem och ökad risk för olycksfallsskador upp till fem respektive tre år före parkinsondiagnos,^{3,4} vilket är av särskilt intresse då balansstörning traditionellt har betraktats som ett sent symtom vid Parkinsons sjukdom.⁵ Med kvantitativa mätmetoder har man funnit avvikande balansreaktioner redan i tidig fas av sjukdomen, men den kliniska relevansen av sådana avvikelser är inte klarlagd.^{6,7} Skattningarna av prodromalfasens längd är också osäkra, då många studier varit begränsade av datainsamlingsperiodens längd eller förlitat sig på retrospektivt insamlad data.

NYA LÅNGTIDSSTUDIER

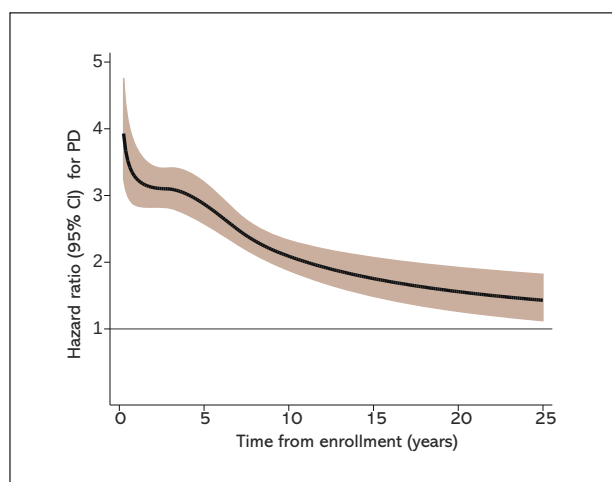
Vi har i tre populationsbaserade, epidemiologiska studier undersökt faktorerna muskelstyrka⁸, depression⁹ och fallskador¹⁰ i relation till senare parkinsondiagnos. Alla studierna baseras på rikstäckande register med prospektivt insamlad data. Information om parkinsondiagnoser och andra relevanta diagnoser inhämtades från nationella patientregistret (NPR), som innefattar all slutenvård sedan 1987 och läkarbesök inom öppenvård på specialistkliniker sedan 2001. I studierna använ-

"Parkinsons sjukdom har smygande debut och betydande förlust av nervceller sker redan innan kardinalsymtomen tremor, bradykinesi och rigiditet uppträder."

des även information från registret över totalbefolkningen, multigenerationsregistret, mönstringsregistret och dödsorsaksregistret samt socioekonomiska variabler från Statistiska centralbyråns LISA-databas.

LÄGRE MUSKELSTYRKA

I den första studien⁸ undersökte vi risken för Parkinsons sjukdom i relation till muskelstyrka vid mönstring hos 1,3 miljoner svenska män som mönstrade mellan 1969 och 1996. Under perioden 1987–2012 diagnostiserades 977 (0,07%) män i kohorten med Parkinsons sjukdom. Dessa män hade signifikant lägre muskelstyrka i handgrepp (MD [medeldifferens] −9,8 N [Newton], $p=0,003$) och armbågsflexion (MD −7,3 N, $p=0,009$) än de män som inte diagnostiserats med Parkinsons sjukdom under studietiden, analyserat med en linjär regressionsmodell justerad för längd, vikt, ålder, mönstringsår, prestationsförmåga på cykeltest, samt parkinsondiagnoser hos föräldrar. Vi fann även att män vars mor eller far fått en parkinsondiagnos hade lägre muskelstyrka i handgrepp (mor: MD −5,0 N, far: MD −5,7 N, $p<0,001$) och armbågsflexion

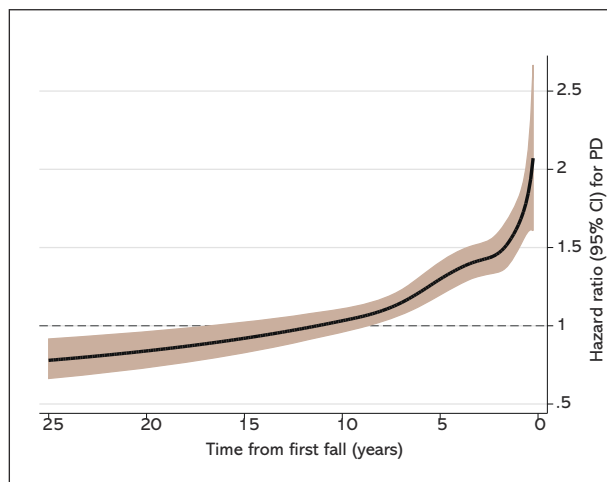


Figur 1. Risk för Parkinsons sjukdom för individer med depression jämfört med kontrollgruppen, från tre månader till 25 år efter depressionsdiagnos, analyserat med en Royston–Parmar modell justerad för ålder, kön, samsjuklighet och utbildningsnivå. Färgat område representerar 95% konfidensintervall. Reproducerad efter Gustafsson et al. Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology*. 2015;84:2422-9.

(mor: MD $-3,9$ N, far: MD $-4,3$ N, $p < 0,001$), jämfört med män vars föräldrar inte hade någon sådan diagnos registrerad i NPR, oberoende av om individen själv diagnostiserats med Parkinsons sjukdom under studietiden. Detta senare fynd tyder på en familjär komponent i sambandet.

LÅNGTIDSSAMBAND MELLAN DEPRESSION OCH PARKINSONS SJUKDOM

Studie två och tre baserades på en kohort som inkluderade alla svenska invånare 50 år eller äldre år 2005 (3,3 miljoner). Ur denna kohort skapades matchade fall-kontroll-kohorter för varje frågeställning. I studie två⁹ undersökte vi samband mellan depression och senare risk för Parkinsons sjukdom. Studietiden sträckte sig från 1987 till 2012 och drygt 140.000 individer med depression inkluderades. Vi fann att risken för Parkinsons sjukdom var ökad hos individer som diagnostiserats med depression jämfört med kontrollerna (1,1% vs 0,4%, $p < 0,001$). Detta samband var tidsberoende och starkast i nära anslutning till depressionsdiagnosen, men signifikant över hela uppföljningstiden (figur 1). Risken för Parkinsons sjukdom var cirka sex gånger högre inom tre månader från första depressionsdiagnosen, två gånger högre i intervallet tre till tolv månader, och ökad med 50 procent efter 15–26 år ($p < 0,001$ – $0,01$), jämfört med kontrollgruppen i en logistisk regressionsmodell justerad för ålder, kön, samsjuklighet (diabetes, stroke, traumatisk hjärnskada, samt missbruk av alkohol och droger) och utbildningsnivå. Individer med depression som vårdats inläggande hade en tre gånger ökad risk för Parkinsons sjukdom jämfört med endast öppenvård ($p < 0,001$), och risken var 20–40 procent högre hos dem som haft upprepade episoder, jämfört med endast ett vårdtillfälle ($p < 0,001$ – $0,02$).



Figur 2. Risk för Parkinsons sjukdom efter fallskada, jämfört med kontrollgruppen, från tre månader till 25 år efter första registrerade fallskada, analyserat med en Royston–Parmar modell justerad för ålder, kön, samsjuklighet och utbildningsnivå. Färgat område representerar 95% konfidensintervall. Reproducerad efter Nyström et al. Risk of Injurious Fall and Hip Fracture up to 26 y before the Diagnosis of Parkinson Disease: Nested Case-Control Studies in a Nationwide Cohort. *PLOS Med*. 2016;13(2):e1001954.

ÖKAD RISK FÖR FALLSKADOR

Syftet med studie tre¹⁰ var att undersöka om de subtila skillnaderna i muskelstyrka som vi funnit i studie ett kunde ha en klinisk betydelse i form av ökad risk för fallskador redan innan parkinsondiagnos. I denna studie inkluderade vi två kohorter: dels en fall-kontroll-kohort med drygt 24.000 individer som diagnostiserats med Parkinsons sjukdom mellan 1988 och 2012, dels en fall-kontroll-kohort med drygt 622.000 individer som hade minst en fallskada registrerad i NPR (utan föregående parkinsondiagnos) under samma period. I den parkinsonmatchade kohorten undersöktes incidensen av höftfrakturer och andra fallskador retrospektivt i olika tidsintervall innan parkinsondiagnosen. Arton procent av individerna i parkinsongruppen och tolv procent i kontrollgruppen ($p < 0,001$) hade minst en fallskada registrerad under studietiden, som sträckte sig fram till parkinsondiagnos. Risken för fallskador var signifikant ökad under en period av tio år före parkinsondiagnosen jämfört med kontrollgruppen: risken var cirka sex gånger högre inom tre månader före parkinsondiagnos, två gånger högre i intervallet tre till tolv månader, och ökad med 20 procent intervallet sju till tio år före diagnos ($p < 0,001$). För höftfraktur fann vi en signifikant ökad risk redan 15–26 år före parkinsondiagnos jämfört med kontrollgruppen: risken var drygt sju gånger högre inom tre månader före parkinsondiagnos, två gånger högre i intervallet tre till tolv månader, och ökad med 20 procent intervallet 15–26 år före diagnos ($p < 0,001$ – $0,004$). Totalt hade sju procent i parkinsongruppen och tre procent i kontrollgruppen haft minst en höftfraktur under studietiden ($p < 0,001$).

I kohorten matchad på fallskador undersöktes risken för Parkinsons sjukdom prospektivt. Även här fann vi tidsberoende samband med signifikant ökad risk för Parkinsons

sjukdom över en period på cirka tio år efter första registrerade fallskada (figur 2). Risken för Parkinsons sjukdom var ungefär fyra gånger högre inom tre månader från första fallskada, två gånger högre i intervallet tre till tolv månader, och ökad med 20 procent i intervallet sju till tio år före diagnos ($p < 0,001-0,03$). Samtliga analyser i denna studie var justerade för ålder, kön, samsjuklighet (diabetes, stroke, traumatisk hjärnskada, demens, depression, tidigare hjärtinfarkt, samt missbruk av alkohol och droger) och utbildningsnivå.

"I den parkinsonmatchade kohorten undersöktes incidensen av höftfrakturer och andra fallskador retrospektivt i olika tidsintervall innan parkinsondiagnosen."

PRODROMALA TECKEN, ELLER?

Designen på de aktuella studierna ger inte underlag för säkra slutsatser om vad som ligger bakom de samband vi funnit. Fynden kan vara tidiga tecken på patologi, men skulle också kunna ha andra förklaringar. En association mellan depression och Parkinsons sjukdom är sedan tidigare väl belagd över en kortare period före parkinsondiagnos, men bakomliggande orsaker är oklara.² Förutom hypotesen om prodromalsymtom, är det möjligt att depressionen eller antidepressiv medicinering kan trigga den patologi som sedermera leder till Parkinsons sjukdom, eller att sjukdomarna har gemensamma riskfaktorer. Den sistnämnda hypotesen stöds av en tidigare studie som visade att depression och ångest var vanligare hos släktingar till parkinsonpatienter än i en kontrollpopulation.¹¹ I vår studie undersökte vi därför om syskon till individer med depression hade ökad risk för Parkinsons sjukdom men vi fann inget sådant samband.

Det finns viss evidens för att fysisk aktivitet minskar risken för Parkinsons sjukdom², vilket skulle kunna vara en confounder till associationen mellan muskelstyrka och parkinsondiagnos. Vi fann dock inget samband mellan prestationsförmåga på cykeltest och risken för Parkinsons sjukdom och sambandet mellan muskelstyrka och Parkinsons sjukdom var oberoende av resultat på cykeltestet. Således är det inte sannolikt att skillnader i träningsvanor helt kan förklara fynden. Beträffande fallskador är trauma mot huvudet en potentiell riskfaktor för Parkinsons sjukdom, men evidensen för ett sådant samband är inte övertygande.² I vår studie hade huvudskador noterats enbart vid en minoritet av fallskadorna och kan därför knappast förklara de samband vi funnit. Dessutom kan den ökade risken för fall innan parkinsondiagnos bidra till en ökad incidens av huvudskador hos dem som ännu inte utvecklat tydliga kardinalsymtom.

Fynd som indikerar ett direkt samband mellan Parkinsons sjukdom och respektive riskmarkör i våra studier är de tidsberoende mönstren i relation till depression och fallskador,

samt att den särskilt ökade risken efter återkommande eller slutenvårdskrävande depression tyder på en dos-responskomponent i detta samband.

SAMMANFATTNING

Depression och minskad muskelstyrka var associerade med en ökad risk för Parkinsons sjukdom över uppföljningstider på flera decennier och individer med Parkinsons sjukdom hade en ökad risk för höftfrakturer och andra fallskador många år före parkinsondiagnos. Om dessa fynd orsakas av tidiga neurodegenerativa förändringar indikerar de en mycket lång prodromalfas av Parkinsons sjukdom. Fynden relaterade till motorisk funktion är av särskilt intresse eftersom kunskapen om sådant inslag i prodromalfasen av Parkinsons sjukdom är mycket begränsad. Den höga incidensen av fallskador under de sista månaderna–åren innan parkinsondiagnos tyder på att balansproblem av klinisk betydelse kan förekomma tidigt i sjukdomsförloppet, även om de inte enkelt upptäcks i sedvanliga kliniska tester.



HELENA NYSTRÖM

Doktorand, Institutionen för samhällsmedicin och rehabilitering, enheten för geriatrik, Umeå universitet. AT-läkare, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
helena.nystrom@umu.se

1. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 2008; 23(13):1799-1807.
2. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011; 26 Suppl 1:S1-58.
3. Frandsen R, Kjellberg J, Ibsen R, Jennum P. Morbidity in early Parkinson's disease and prior to diagnosis. *Brain Behav* 2014; 4(3):446-452.
4. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol* 2015; 14(1):57-64.
5. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(4):368-376.
6. Beuter A, Hernandez R, Rigal R, et al. Postural sway and effect of levodopa in early Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2008; 35(1):65-68.
7. Mancini M, Horak FB, Zampieri C, et al. Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(7):557-562.
8. Gustafsson H, Aasly J, Strähle S, Nordström A, Nordström P. Low muscle strength in late adolescence and Parkinson disease later in life. *Neurology* 2015; 84(18):1862-1869.
9. Gustafsson H, Nordström A, Nordström P. Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology* 2015; 84(24):2422-2429.
10. Nyström H, Nordström A, Nordström P. Risk of Injurious Fall and Hip Fracture up to 26 y before the Diagnosis of Parkinson Disease: Nested Case-Control Studies in a Nationwide Cohort. *PLoS Med* 2016; 13(2):e1001954.
11. Arabia G, Grossardt BR, Geda YE, et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(12):1385-1392.



*Har kemisk reaktions-
kinetik någon relevans
för Alzheimers sjukdom?*



Aggregering av amyloid β -protein har kopplats till uppkomst och progression av Alzheimers sjukdom. Hittills har kunskaperna om de molekylära mekanismerna bakom aggregeringsprocessen varit begränsade. En ny metod har använts för att identifiera de mikroskopiska delstegen i förloppet och kan ligga till grund vid utveckling av nya specifika bromsmediciner. I denna artikel beskrivs metoden av **Sara Snogerup Linse**, professor i fysikalisk kemi och molekylär proteinvetenskap, Lunds universitet.

Alzheimers sjukdom drabbar allt fler individer. Det första fallet beskrevs i litteraturen 1906 av Alois Alzhemier.¹ Forskare har sedan dess under många årtionden sökt svar på frågor som "Vad är det som får sjukdomen att starta?", "Hur skall diagnostiska tester vara konstruerade för att upptäcka sjukdomen innan det är för sent att bota den?" och "Kan vi hitta botemedel mot denna svåra sjukdom?". Forskning pågår på många olika plan och man börjar närma sig svaren på de tre frågorna. Förhoppningsvis kommer någon inom denna mycket aktiva och diversifierade forskning snart fram till ett genombrott. Varför valde då vi, som ett litet fysikalisk-kemiskt laboratorium, att ge oss in i detta redan så heta fält i början av 2010-talet? Det var ju inte lönt att göra det som andra redan gör och gör mycket bättre än vi någonsin skulle kunna göra. Nu i efterhand kan det verka som att vi ställde frågorna "Vad görs inte idag?" och "Är det något av detta som vi skulle kunna göra?". Ett svar på dessa frågor var en detaljerad utredning av reaktionskinetiken för en av de underliggande molekylära processerna. Och det blev den vinkeln vi gav oss på. Men egentligen halkade vi in på ett bananskal.

Varför valde vi att studera amyloid β -peptidens aggregeringsprocess?

VARFÖR VALDE VI ATT STUDERA AMYLOID β -PEPTIDENS AGGREGERINGSPROCESS?

Även om ingen vet exakt vilka molekylära processer som får Alzheimers sjukdom att dra igång och fortsätta, finns en rad huvudmisstänkta processer och proteiner. Ett av proteinerna är amyloid β -proteinet eller amyloid β -peptiden ($A\beta$) och ett annat är protein tau. Bland de misstänkta proteinerna finns också en rad proteaser, som bidrar till att producera $A\beta$ från ett membranbundet förstadium, samt kinaser som fosforylerar tau bland annat så att dess laddning ändras. Enligt amyloidkaskadhypotesen, som introducerades av Hardy och Higgins på 1990-talet,² börjar sjukdomsförloppet med att $A\beta$ aggregerar utanför nervceller och det leder i sin tur till aggregering av tau inne i cellerna och celldöd. Dessutom pekar den kun-

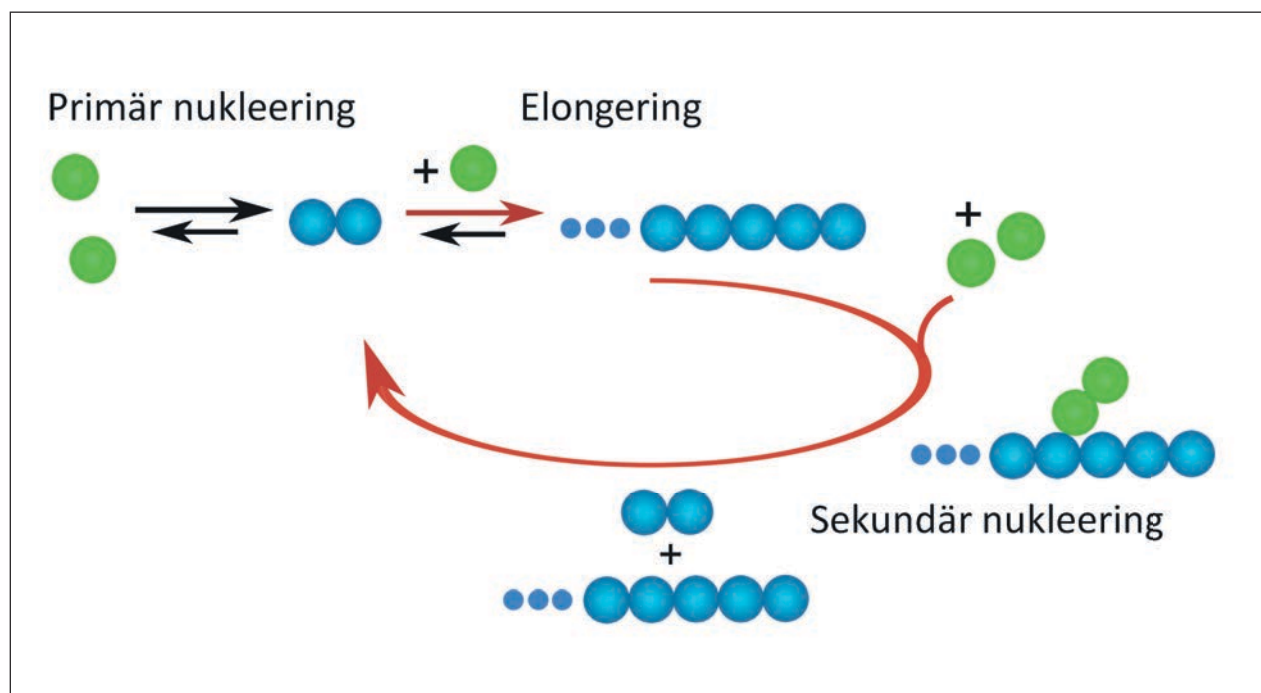


Bild 1. Aggregering av amyloid β -peptiden ($A\beta$) följer en cyklisk mekanism som ger processen en autokatalytisk natur. Det enda steg som kan ske vid tiden noll om man börjar från rena monomerer är primär nukleering. Både elongering och sekundär nukleering sker med högre hastighet så fort en mycket liten mängd aggregat har bildats. Därmed övergår processen i ett självförstärkande cykliskt beteende.

”Inom reaktionskinetik studerar man hur fort olika reaktioner sker och vilka parametrar som styr hastigheten.”

skap man har idag på att det varken är monomerer av $A\beta$ eller de stora aggregaten som dödar nervceller, utan små aggregat som också kallas oligomerer.³ Vi skulle egentligen studera hur $A\beta$ s aggregeringsprocess störs av nanopartiklar och det var då vi upptäckte att ingen studerat hur den ostörda processen gick till. Vi fann massor med beskrivningar av processen i litteraturen, men det visade sig vara postulerade hypoteser och i inget fall kunde vi hitta att den postulerade mekanismen utretts. Det var då vi halkade in på det berömda bananskalet.

REAKTIONSKINETIK OCH REAKTIONSMEKANISM

Inom reaktionskinetik studerar man hur fort olika reaktioner sker och vilka parametrar som styr hastigheten. När man letar efter en reaktionsmekanism

är målet att dissekera en reaktion i de delsteg som sker. Typiskt är att reaktionshastigheten för varje delsteg fås av produkten av en hastighetskonstant och koncentrationerna av alla ämnen som reagerar i det steget. I en hypotesfri (”unbiased”) ansats att finna en reaktionsmekanism och underliggande hastighetskonstanter sätter man upp ett mycket stort antal välkontrollerade experiment där man vet exakt starttillstånd och följer sedan med lämplig mätmetod hur någon molekylär form som ingår i processen ändras som funktion av tiden. Tricket är att köra om experimentet många gånger med små variationer i starttillståndet. Sedan försöker man passa olika kinetiska modeller till data. Den enklaste modell som kan passa alla data väljs ut och används för att förutsäga utfallet av nya typer av exper-

riment än dem man redan kört. När sedan dessa nya experiment körts ser man om den föreslagna mekanismen håller. Vi valde i vårt arbete att applicera denna klassiska metod, för att utreda mekanismen för $A\beta$ s aggregeringsprocess. Vi samarbetar med en grupp på Cambridge University i England. De bygger de kinetiska modellerna, medan vi i Lund jobbar med att få experimenten att fungera i laboratoriet, men det är ett mycket nära samarbete där vi hjälper varandra med utvecklingsidéer.

$A\beta$ S AGGREGERINGSPROCESS

Vi har funnit en mekanism som passar med alla våra data och som också stämt med alla vidare prediktioner och nya experiment hittills. Denna mekanism är cyklisk snarare än linjär (Bild 1) och består av tre delsteg (mikroskopiska steg): i) primär nukleering, ii) elongering och iii) sekundär nukleering.⁴ Dessa mikroskopiska steg (Box 1–3) sker inte i en ordnad följd utan parallellt. Det är vanligt att man delar in den makroskopiskt observerbara processen i olika faser, som till exempel kan kallas lagfas, tillväxtfas och slutplåtå (Bild 2). Ingen av dessa makroskopiska faser kan tillskrivas ett särskilt mikroskopiskt steg, utan alla tre



NYHETSBREV
BLÄDDERBAR PDF

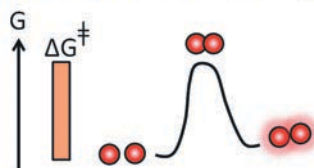
Boka dig för vårt nyhetsbrev och Neurologi i Sverige som blädderbar PDF

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.neurologiisverige.se** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till **redaktionen@pharma-industry.se** går det lika bra.



Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se

Box 1. Primär nukleering



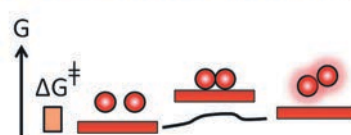
Två eller fler monomerer slår sig samman icke-kovalent och bildar en kärna, nukleus. Denna process kan ske i lösning eller på en främmande yta, såsom t ex en kärlvägg eller ett biologiskt membran. Den höga energibarriären innebär ett lågt värde på hastighetskonstanten. En kärna (nukleus) är det minsta aggregat vars tillväxthastighet är högre än dess sönderfallshastighet.

Box 2. Elongering



Aggregat växer till genom addition av monomerer. Denna process kan ske vid ändarna av amyloid-fibriller. Den mycket låga energibarriären innebär ett högt värde på hastighetskonstanten. Processen kan ha flera delsteg: association av monomerer på ändarna av fibrillen, följt av konformationsomvandling. Beroende på förhållandena kan associationen eller konformationsändringen vara hastighetsbestämmande.

Box 3. Sekundär nukleering



Två eller fler monomerer slår sig samman icke-kovalent och bildar en nukleus. Denna process sker på ytan av ett redan bildat aggregat av samma slags monomerer. Ytan fungerar som en katalysator som sänker energibarriären och hastighetskonstanten får ett högt värde. Processen kan ha flera delsteg: association av monomerer på fibrillen, nukleering på dess yta och slutligen frisläppning av de nya aggregat som bildats.

steg sker under alla tre faserna, fast i olika proportion.⁵

Om du går längs en gata med restauranger är det mycket större sannolikhet att du väljer en restaurang där det redan är folk, än att du går in i en tom restaurang för att starta en ny folksamling. Det finns ett större motstånd att starta en ny ansamling än att bygga på en som redan finns. På kemiskt språk säger man att energibarriären för nukleering (Box 1) är högre än för elongering (Box 2). Vid tiden noll finns bara en process som kan ske i ett prov som bara innehåller monomer: monomerer kan associera med varandra i lösningen eller på någon yta, såsom provrörets väggar eller luft-vatten-gränssytan. Detta kan leda till det vi kallar primär nukleering, kärnbildning (Box 1). En kärna, nukleus, definieras som det minsta aggregat vars tillväxthastighet är högre än dess sönderfallshastighet.⁵ Sannolikheten är alltså större att kärnan växer vidare genom att fler monomerer adderas till den, än att kärnan faller sönder i monomerer. På kemiskt språk är energibarriären för att bilda kärnan hög och hastighetskonstanten är låg. Det delsteg som innebär att aggregat växer till kallas inom amyloidfältet för elongering (Box 2). Namnet antyder att aggregaten växer i huvudsak på längden och blir väldigt långa nålliknande aggregat som kallas fibrer eller fibriller.

Man har länge känt till dessa båda delsteg, primär nukleering och elongering, samt att om man tillsätter små mängder av redan bildade aggregat till

en monomerlösning så sker reaktionen fortare.⁶ Det nya vi funnit är att monomerer av A β kan associera till ytan av fibriller och nukleera där. Detta kallas sekundärnukleering (Box 3). Så fort det finns få aggregat i lösningen kommer denna process att helt dominera över primärnukleeringen. Detta gäller under hela aggregeringsprocessen, förutom under de allra första procenten av lagfasen. Det gäller troligen också under sjukdomstiden då monomert och aggregat A β samexisterar. Sekundärnukleering i sig är inget nytt utan har tidigare påvisats i processer som kristallisation och vid polymerisering av hemoglobin i sickle-cell-anemi.⁷ Det nya är att den förekommer i A β -peptidens aggregeringsprocess och att det är den dominerande nukleeringsvägen för A β -peptiden, samt att det är den väg som ger upphov till den allra största mängden toxiska former för A β -peptiden.⁴

SKER AGGREGERINGEN PÅ SAMMA SÄTT I KROPPSVÄTSKA ELLER INNE I EN CELL?

Det kan man förstås inte vara säker på, men det är högst sannolikt att de mikroskopiska steg vi funnit i rena system också förekommer i mer komplexa biologiska system. Man kan säga att försöken med rena prover visar vilka processer som kan förekomma. Det hade varit oerhört svårt att finna den kunskapen i ett komplext prov. Däremot påverkas hastighetskonstanterna av lösningens sammansättning och varje steg sker därför med annan hastighet i ett mer komplext system. Den relativa hastigheten för olika delsteg kommer också att variera och vara annorlunda i det mer komplexa systemet. Sedan kan det förstås förekomma fler delsteg både i buffert och i kroppsvätskor, till exempel lateral association av fibriller. I ett biologiskt sammanhang finns många olika

”Det nya vi funnit är att monomerer av A β kan associera till ytan av fibriller och nukleera där.”

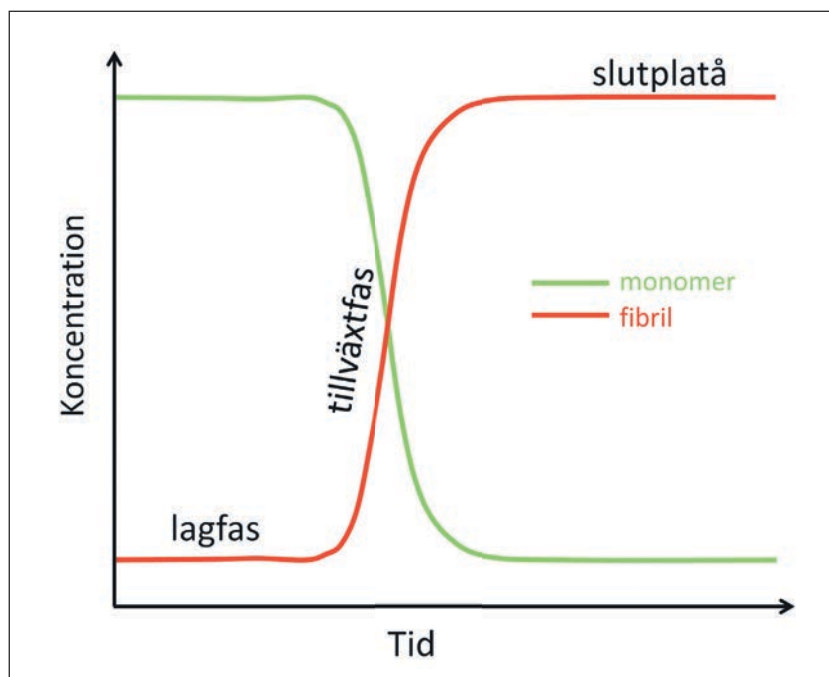


Bild 2. Den makroskopiskt observerbara aggregeringskurvan (rött), samt koncentrationen av monomerer (grönt) visas som funktion av tiden. Kurvans olika faser kallas ofta lagfas, tillväxtfas och slutlig plata.

varianter av A β , samt många andra aggregeringsbenägna proteiner, så samaggregerings- och korskatalytiska processer behöver också utredas.

KAN AGGREGERINGSKINETIK ANVÄNDAS FÖR ATT VASKA FRAM BÄTTRE INHIBITORER?

Kan man utnyttja kunskapen om aggregeringsprocessen för att förstå Alzheimers sjukdom eller utveckla botemedel? Det är en fråga som söker sitt svar. Det vi kan göra för tillfället är att utnyttja vår kunskap om processen till att ta fram selektiva inhibitorer. Den makroskopiskt observerbara kurvan (Bild 2) ändras på olika sätt om en inhibitor selektivt slår ut vart och ett av de tre mikroskopiska stegen (Bild 3A-C), beroende på vilket steg som slås ut kan också genereringen av de farliga oligomera formerna fördröjas eller minskas. Om primärnukleeringen hämmas förlängs lag-

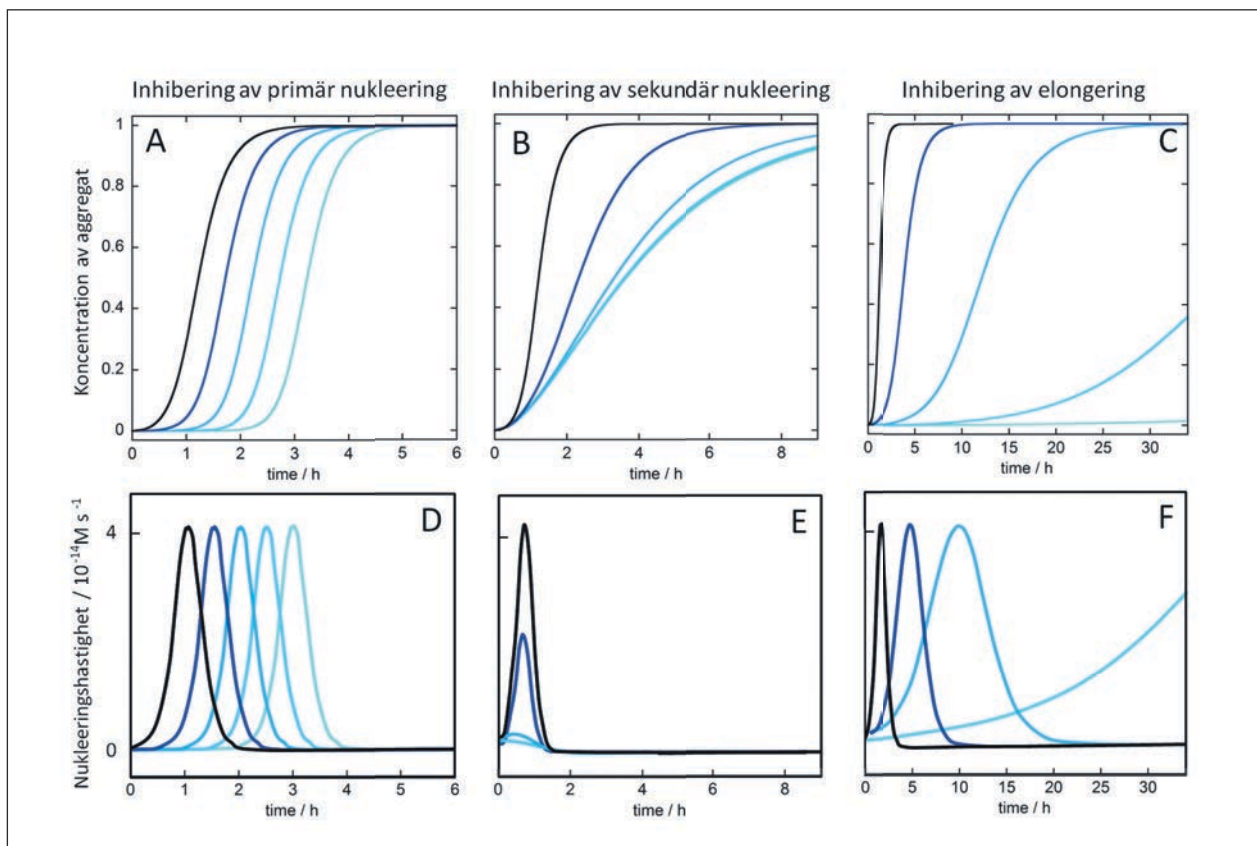


Bild 3. Selektiv inhibering av olika mikroskopiska processer leder till helt olika förändringar av den makroskopiska aggregeringskurvan (A-C) och påverkar genereringen av toxiska oligomerer på olika sätt (D-F). I panel A-C visas den makroskopiskt observerbara aggregeringskurvan för 3 μ M A β 42 i svart, och kurvorna i allt ljusare blått visar vad som händer om en mikroskopisk hastighetskonstant i taget gradvis minskas för A - primärnukleering, B - sekundärnukleering och C - elongering. Bildandet av toxiska oligomerer är proportionellt mot den totala nukleeringshastigheten som visas i panel D-F för 3 μ M A β 42 i svart, och i allt ljusare blått där en mikroskopisk hastighetskonstant i taget gradvis minskas för D - primärnukleering, E - sekundärnukleering och F - elongering.

”Det vi kan göra för tillfället är att utnyttja vår kunskap om processen till att ta fram selektiva inhibitorer.”

fasen, men tillväxtfasen har samma lutning (Bild 3A). Bildningen av oligomera former förskjuts senare i tiden även om den totala mängden blir den samma (Bild 3D). Det beror på att den största mängden oligomerer bildas genom sekundärnukleering. Om sekundärnukleeringen hämmas förlängs lagfasen ytterst lite, men tillväxtfasen får en flackare lutning (Bild 3B). Den totala mängden oligomera former blir kraftigt reducerad (Bild 3E). Det beror på att bara den mängd oligomerer som bildas genom primärnukleering kvarstår. Slutligen, om elongeringen hämmas förlängs lagfasen samtidigt som tillväxtfasen får en flackare lutning (Bild 3C). Bildningen av oligomera former förskjuts senare i tiden men den totala mängden blir kraftigt ökad (Bild 3F). Det beror på att när tillväxten av aggregat blockeras bildas i stället ett större antal aggregat och dessa är små (oligomerer) innan de blir stora.

Denna kunskap om hur processen påverkas har redan testats i en serie pilotstudier. I en av dessa fann vi att en kroppsegen proteindomän, Brichos, selektivt inhiberar sekundärnukleeringen, kraftigt minskar mängden oligomerer som genereras och begränsar A β s toxicitet i cellförsök och elektrofysiologi.⁸ I en annan studie fann vi att chaperonproteinet DNAJB6 i huvudsak inhiberar primärnukleeringen, men med viss effekt också på sekundärnukleering.⁹ I det senast publicerade arbetet har vi undersökt småmolekyler som redan är godkända av FDA för behandling av andra sjukdomar. Vi har funnit några, exempelvis bexarotene, som verkar ha mer eller mindre selektiv effekt och som också begränsar toxiciteten hos A β i cellförsök och i *C. elegans*.¹⁰ Om någon av dessa inhibitorer kommer att få ge praktisk nytta återstår att se. Men metoden finns nu på plats och kanske blir det helt andra proteiner eller småmolekyler från framtida studier som kommer att kun-

na ge bot eller lindring. Mer troligt är att det blir något helt annat från en annan angreppsvinkel. Mångfald är nyckeln till framgång i detta svåra fält.



SARA SNOGERUP LINSE
Professor i fysikalisk kemi och molekylär proteinvetenskap, Lunds universitet
sara.linse@biochemistry.lu.se

REFERENSER

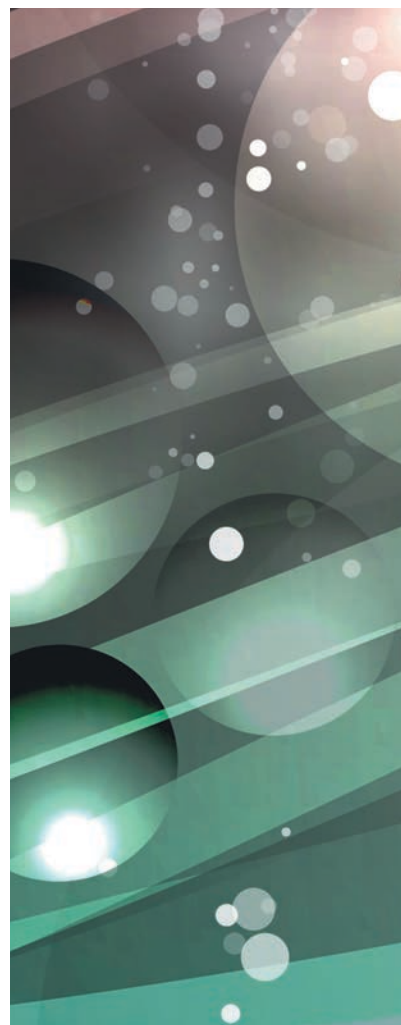
1. Alzheimer A. Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde. *Neurol Central* 1906; 25:1134.
2. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256(5054):184-185.
3. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, Rowan MJ, Selkoe DJ. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 2002; 416(6880):535-539.
4. Cohen SI, Linse S, Luheshi LM, Hellstrand E, White DA, Rajah L, Otzen DE, Vendruscolo M, Dobson CM, Knowles TP. Proliferation of amyloid- β 42 aggregates occurs through a secondary nucleation mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(24):9758-9763.
5. Arosio P, Knowles TP, Linse S. On the lag phase in amyloid fibril formation. *Phys Chem Chem Phys* 2015; 17(12):7606-7618.
6. Jarrett JT, Lansbury PT Jr. Seeding "one-dimensional crystallization" of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? *Cell* 1993; 73(6):1055-1058.

7. Ferrone FA, Hofrichter J, Eaton WA. Kinetics of sickle hemoglobin polymerization. II. A double nucleation mechanism. *J Mol Biol* 1985; 183(4): 611-631.

8. Cohen SI, Arosio P, Presto J, Kurudenkandy FR, Biverstål H, Dolfe L, Dunning C, Yang X, Frohm B, Vendruscolo M, Johansson J, Dobson CM, Fisahn A, Knowles TP, Linse S. A molecular chaperone breaks the catalytic cycle that generates toxic A β oligomers. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22(3):207-213.

9. Månsson C, Arosio P, Hussein R, Kampinga HH, Hashem RM, Boelens WC, Dobson CM, Knowles TP, Linse S, Emanuelsson C. Interaction of the molecular chaperone DNAJB6 with growing amyloid-beta 42 (A β 42) aggregates leads to sub-stoichiometric inhibition of amyloid formation. *J Biol Chem* 2014; 289(45):31066-31076.

10. Habchi J, Arosio P, Perni M, Costa AR, Yagi-Utsumi M, Joshi P, Chia S, Cohen SI, Müller MB, Linse S, Nollen EA, Dobson CM, Knowles TP, Vendruscolo M. An anti-cancer drug suppresses the primary nucleation reaction that initiates the production of the toxic A β 42 aggregates linked with Alzheimer's disease. *Sci Adv* 2016; 2(2):e1501244.





STROKEPREVENTION VID ICKE-VALVULÄRT FÖRMAKSFLIMMER

Evidens från patienter med tidigare stroke/TIA¹

52 % av patienterna i registreringsstudien hade tidigare haft stroke/TIA

Skydd mot stroke och systemisk embolism respektive säkerhetsprofil i populationen var likvärdiga med resultaten för huvudstudien²

Xarelto 15/20 mg – strokeprevention med en tablett om dagen³

Referenser: 1. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S. R. et al. *Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack*. Lancet Neurol 2012; 11: 315–322. 2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. *ROCKET AF Investigators. Xarelto versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. N Engl J Med. 2011;365(10):883–891. 3. Produktresumé Xarelto.

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

 **Xarelto**[®]
rivaroxaban

Xarelto (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, R. (B01 AF01). Tabletter 15 mg, 20 mg. **Indikation:** 15 mg och 20 mg: Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (F). **Dosering:** 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen. **Särskilda patientpopulationer:** För patienter med måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. Patienter med förmaksflimmer som genomgår konvertering: Behandling med Xarelto kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6. Aktiv, kliniskt signifikant blödning. Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyligen ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyligen hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar. Samtidig behandling med andra

antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc.), förutom vid byte av behandling till eller från rivaroxaban eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen. Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C. Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Xarelto ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min. Användning av Xarelto hos patienter med kreatininclearance < 15 ml/min rekommenderas inte. Hos flera undergrupper av patienter föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken på blödningskomplikationer efter att behandlingen inletts. För fullständig information om varningar och försiktighet var god se www.fass.se. **Förpackningar och förmån:** 15 mg: 28 tabl. (F), 42 tabl. (F), 98 tabl. (F), 100 tabl. (F). 20 mg: 28 tabl. (F), 98 tabl. (F), 100 tabl. (F). För ytterligare information och prisuppgift var god se www.fass.se. Datum för senaste översynen av produktresumén juli 2015. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Tecfidera, Sveriges mest förskrivna MS-läkemedel för RRMS¹



- Skovreduktion upp till 50 %* vid skovvis förlöpande MS²
- Biverkningsprofil där de vanligaste biverkningarna är hudrodnad och mag-tarmbesvär²
- Stor klinisk erfarenhet med över 170 000 behandlade patienter världen över³



EN FÖRSTA LINJENS BEHANDLING VID SKOVVIS FÖRLÖPANDE MS

*DEFINE 53 % (absolut skovreduktion Tecfidera 0,17 skov/år vs placebo 0,36 skov/år)

CONFIRM 44 % (absolut skovreduktion Tecfidera 0,22 skov/år vs placebo 0,40 skov/år)

Ref: 1. Reveal AB, 31 januari 2016. 2. Tecfidera produktresumé. 3. Pozzilli C et al. ECTRIMS 2015_P544.

TECFIDERA®, Rx (F), (dimetylfumarat), N07XX09, SPC december 2015.

Indikation: Tecfidera är indicerat för behandlingen av vuxna patienter med skovvis förlöpande 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-, och tarmbiverkningar och hudrodnad. **Varningar & försiktighet:** Sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har förekommit vid behandling med Tecfidera. Tecfidera rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. **Beslutsunderlag:** Före start av behandling med Tecfidera måste en differentialräkning (inklusive lymfocyter) utföras samt följas var 3:e månad under behandlingstiden. En nyligen genomförd undersökning med magnetresonanstomografi (MRT) måste finnas tillgänglig som referens. För ytterligare information om förpackningar, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, var vänlig se www.fass.se. Biogen Sverige AB, www.biogen.se