

## Akut Neurologi i Sverige

– *In Real Life 4*

Hjärnatrofi  
**vid MS**

Bredd och spets  
på **Visby lasarett**s  
neuromottagning

Ökat upptag av  
**ANTI KROPPAR**  
i hjärnan med nytt  
antikroppsformat



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](http://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](mailto: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](mailto:redaktionen@pharma-industry.se)  
Hemsida: [www.pharma-industry.se](http://www.pharma-industry.se)





STROKEPREVENTION VID ICKE-VALVULÄRT FÖRMAKSFLIMMER

# Evidens från patienter med tidigare stroke/TIA<sup>1</sup>

**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 huvudstudien<sup>2</sup>

**Xarelto 15/20 mg – strokeprevention med en tablett om dagen<sup>3</sup>**

**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**<sup>®</sup>  
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](http://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](http://www.fass.se). Datum för senaste översynen av produktresumén september 2016. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



## Omväxling förnöjer, eller?

När de här raderna skrivs är påsklovet över och det drar ihop sig till Valborgsfirande. Det ser förstås olika ut i vårt avlånga land, men jag tycker att aprilvädret detta år har varit ovanligt omväxlande. Solsken och härlig vårvärme, har varvats med ihållande regn, bitande kulingvindar och snöbyar. Som redaktör för tidningen Neurologi i Sverige är en av mina ambitioner att erbjuda ett varierande utbud av artiklar kring olika aspekter inom neurologin. Och detta gäller förhoppningsvis även för tidningen som du nu håller i handen.

I detta nummer besöker vi Neuromottagningen på Visby lasarett. Och får veta mer om hur det är att arbeta under de speciella förhållanden som råder på Gotland – en ö mitt ute i Östersjön där befolkningsstorleken kan variera rejält under året. Hur upprätthåller man både bredd och spetskompetens? Bläddra vidare för att få svar på denna fråga.

Trombolys och trombektomi som behandling vid ischemisk stroke har inneburit stora genombrott, men i dagsläget är det inte alla patienter som har möjlighet till dessa behandlingar. Det behövs fortfarande alternativ för att fler strokedrabbade ska uppleva en tillfredsställande återhämtning. Läs om två olika behandlingsstrategier som verkar lovande för framtiden.

En nyligen genomförd enkätundersökning har visat att personer med Parkinsons sjukdom upplever ett försämrat tal som ett större problem än exempelvis motoriska symtom. Förändringar av rösten är ett mycket vanligt problem och förekommer ofta i ett tidigt skede av sjukdomen. Här kan logopeden spela en viktig roll och bidra till bättre livskvalitet.

Detta nummer bjuder även på referat från Akut Neurologi i Sveriges årsmöte i Malmö – som i år satte besöksrekord för fjärde året i rad? Och ett referat från Vårdföreningen Movement Disorders fördjupningsmöte kring Parkinsons sjukdom för sjuksköterskor, fysioterapeuter, arbetsterapeuter, dietister och logopeder. Våra referat från olika kongresser och möten är väldigt uppskattade, så hör gärna av dig om du har möjlighet att rapportera.

Detta och lite till är vad som väntar dig i detta omväxlande vårnummer av Neurologi i Sverige.

Trevlig läsning!

**Ingela Andersson**  
Chefredaktör





## redaktionsråd



**Arne Lindgren**  
Överläkare, Professor  
Neurologiska Kliniken  
Skånes Universitetssjukhus,  
Lund



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



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



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



**Richard Levi**  
Överläkare, Adjungerad professor  
Neurorehabilitering,  
Rehabiliteringsmedicinska kliniken,  
Universitetssjukhuset Linköping

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

# Dysport®

## – Tänk längre än 12 veckors responsduration<sup>1, 2, 3, 4</sup>



### UTVIDGAD INDIKATION

**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

**Symtomatisk behandling**  
av fokal spasticitet i nedre  
extremiteterna hos vuxna med  
spetsfot

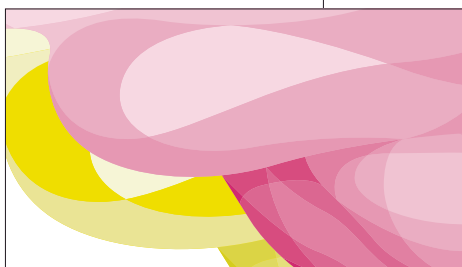
**Hemifascialispasm**  
hos vuxna

**Blefarospasm**  
hos vuxna

**Primär hyperhidros**  
Ständiga besvär av svår primär  
hyperhidros i axillerna, som för-  
svårar dagliga aktiviteter och  
som är resistent mot lokal  
behandling

**1.** Dysport Produktresumé [www.fass.se](http://www.fass.se), uppdaterad 2017-01-23. **2.** Durson N et al. Time to retreatment after abobotulinum toxin A (Dysport®) injections in children with dynamic equinus foot deformity. Poster presented at Toxins 2017, Madrid. **3.** Gracies JM et al. Duration of effect of abobotulinum toxin A (Dysport®) in adult patients with upper limb spasticity post-stroke or traumatic brain injury. Poster presented at Toxins 2017, Madrid. **4.** Gracies JM et al. Duration of effect of abobotulinum toxin A (Dysport®) in adult patients with lower limb spasticity post-stroke or traumatic brain injury. Poster presented at Toxins 2017, Madrid

# innehåll



## Parkinsons

Logopedisk behandling av röst och tal vid Parkinsons sjukdom

*Joakim Körner Gustafsson och Ellika Schalling*

14

## Stroke

Ny upptäckt kan förbättra återhämtningen efter stroke

*Tulen Pekny, Anna Stokowska och Marcela Pekna*

20

Medicinsk behandling av cervikal dissektion

*Erik Lundström*

58

Tyrosinkinashämning med imatinib – genombrott för en ny behandling av akut stroke?

*Nils Wahlgren, Niaz Ahmed och Ulf Eriksson*

64

## MS

Hjärnatrofi vid MS

*Mattias Vågberg*

26

## Kliniken i fokus

Bredd och spets på Visby lasarets neuromottagning

*Nicka Hellenberg*

30

## Referat

Akut Neurologi i Sverige – In Real Life 4

*Stefan Olsson Hau, Petrea Frid, Teresa Ullberg och Marco Brizzi*

40

Nästa steg vid Parkinsons sjukdom – fördjupningsmöte om handläggningen av patienter i komplikationsfas

*Helena Nordlund*

48

## Alzheimers

Ökat upptag av antikroppar i hjärnan med nytt antikroppsformat

*Greta Hultqvist, Dag Sehlin och Stina Syvänen*

54

## Redaktörens rader

3

## Redaktionsråd

4

## Notiser

8



# JAG ÄR XEOMIN®

Botulinum neurotoxin typ A

NU ÄVEN  
**200 E**



*Förmånsberättigad  
och upphandlad\*\**

## JAG ÄR ETT RENT NEUROTOXIN

XEOMIN® är det enda neurotoxinet (150 kD) som är fritt från komplexbildande proteiner.<sup>1/\*</sup>

## JAG ÄR VÄLBEPÖVAD

XEOMIN® har använts mer än 1,2 miljoner patientår över hela världen.<sup>2</sup>

## JAG KAN FÖRVARAS I RUMSTEMPERATUR

Obruten injektionsflaska kan förvaras i rumstemperatur.<sup>1</sup>

XEOMIN® för symptomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni och av spasticitet i övre extremiteter efter stroke.

\*Komplexbildande proteiner kan öka risken för antikroppsbildning.<sup>3-4</sup>

\*\*Se ditt respektive landstings avtal, upphandlingar kan vara pågående.

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

**Referenser:** 1. XEOMIN® produktresumé 2. XEO-DOF-2010-11-001 Aug 2015. 3. Benecke R. Clinical relevance of botulinum toxin immunogenicity. Biodrugs 2012;26:e1-e9. 4. Jimenez-Shahed J. A new treatment for focal dystonias: incobotulinumtoxin A (Xeomin), a botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins. Neuropsychiatr Dis Treat 2012;8:13-25. XEOMIN® (botulinum neurotoxin typ A) [Rx] [FF]. En injektionsflaska innehåller 50, 100 eller 200 enheter, pulver till injektionsvätska, lösning. För symptomatisk 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 (förmån). För 100 enheter även 6 x 1 styck (ej förmån). Senaste översyn av produktresumé 50 och 100 enheter: 2016-06-10. Senaste översyn av produktresumé 200 enheter: 2016-05-19. För ytterligare information se [www.fass.se](http://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.



### Mer individanpassad behandling vid Parkinson

Flera nya varianter av levodopabehandling har lanserats mot Parkinsons sjukdom sedan 2015. En är mikrotabletter som doseras med hjälp av en apparat som även har en larm- och minnesfunktion.

I år är det 200 år sedan James Parkinson beskrev den sjukdom som sedan fick hans namn. Levodopa introducerades för 50 år sedan och är det mest effektiva läkemedlet mot symtomen vid Parkinsons sjukdom. Behandlingen blir alltmer individualiserad och sedan 2015 har tre nya varianter av läkemedlet haft världspremiär på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Framstegen uppmärksammades med anledningen av Internationella Parkinsondagen den 11 april.

– För många patienter behövs en individuell anpassning av levodopadosen för bästa möjliga effekt. Ett alternativ är mikrotabletter som innehåller mindre mängd läkemedel än vanliga tabletter. Resultaten av en studie på de första patienterna som testat metoden är lovande. Patienterna är positiva och upplever att medicineringen underlättas, säger Marina Senek, legitimerad apotekare och doktorand på institutionen för neurovetenskap, Uppsala universitet.

Mikrotabletterna doseras med hjälp av en apparat som matar ut tabletter och dessutom har en larm- och minnesfunktion som påminner patienten om när tabletterna ska tas eller om en dos missats. Dessutom kan patienten registrera sina symtom och få bättre översikt av effekten av behandlingen. I en studie undersöker man om mikrotabletterna tillsammans med sensorer, som mäter motorik, kan optimera behandlingen ytterligare. Patientstudien görs i samarbete mellan forskare vid Akademiska sjukhuset, Sahlgrenska universitetssjukhuset och Högskolan Dalarna.

På 90-talet lanserades pumpbehandling med levodopa i Uppsala, en metod som förbättrat livskvaliteten hos patienter med avancerad sjukdom för vilka tablettbehandling inte längre räcker.

Källa: Akademiska sjukhuset

### Stroke under nervsystemets sjukdomar i ICD 11

Världshälsoorganisationen WHO har beslutat att i den kommande ICD 11-klassifikationen skall cerebrovaskulära sjukdomar klassificeras under Diseases of the Nervous System i stället för under Diseases of the Circulatory System.

Detta betyder att en 62 år gammal tradition nu ändras, och att stroke placeras där den mest logiskt hör hemma. I ICD 11 kommer alla cerebrovaskulära sjukdomar att vara samlade i ett block, och varje enhet kommer att ha sin definition. ICD 11 kommer att godkännas vid WHO:s World Health Assembly 2018, efter 9 års arbete med den nya klassifikationen. Bo Norrving, tidigare President för World Stroke Organization och professor vid Lunds Universitet, är ordförande för avsnittet cerebrovaskulära sjukdomar i ICD 11, och medlem i Neurology Topical Advisory Group som leds av Professor Raad Shakir, President för World Federation of Neurology.

Källa: World Federation of Neurology

### Var fjärde neuropatient saknar rätt hjälpmedel

Hjälpmedel används av cirka 1 miljon människor i Sverige för att kompensera funktioner som är nedsatta, men också för att bevara funktioner så länge som möjligt eller förebygga att de försvinner. Neurorapporten Hjälpmedel vittnar om att 25 procent inte har de hjälpmedel som de upplever sig behöva för att klara sin vardag. Runt 60 procent uppger att de själva köper hjälpmedel som de inte får förskrivna. Om hjälpmedel går sönder saknar 40 procent omedelbar service och över 50 procent kan inte låna ett hjälpmedel under tiden då det egna hjälpmedlet är ur funktion.

– Hjälpmedel är nödvändigt för ett fungerande familje- och yrkesliv. Därför är det inte acceptabelt att var fjärde saknar rätt hjälpmedel. Det är dags att införa en rättighetslag för personliga hjälpmedel, säger Lise Lidbäck Neuroförbundets förbundsordförande

Neurorapporten Hjälpmedel innehåller berättelser som bekräftar att hjälpmedel är en förutsättning för familjeliv, arbete och fritid. Nästan 90 procent av hjälpmedelsanvändarna säger att hjälpmedel en förutsättning eller är av stor betydelse för delaktighet i samhällslivet. Samtidigt finns det medlemmar i Neuroförbundet som vittnar om att de saknar hjälpmedel för att kunna handla med barnen eller tvingas sjukanmäla sig flera gånger för att hjälpmedlet är på reparation.

Hjälpmedelsförsörjningen ser olika ut i landet. Det råder inte jämlikhet. Enligt hälso och sjukvårdslagen har landsting och kommun skyldighet att göra en behovsbedömning men patienten har ingen rätt till hjälpmedel. Hjälpmedel för andra ändamål såsom arbete och utbildning har egna huvudmän. Ingen samhällsinstans ansvarar för fritidshjälpmedel.

Källa: Neuroförbundet

NYHET!  
FULL SUBVENTION

# Bromsa MS

*med en tablett  
en gång om dagen<sup>1</sup>*



AUBAGIO (teriflunomid) kan nu förskrivas inom läkemedelsförmånen med full subvention till vuxna patienter med skovvis förlöpande MS enligt indikation.<sup>2</sup>

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

Säkerhetsprofilen var densamma genom fyra kliniska studier med upp till nio års uppföljning.<sup>1,3-5</sup>

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

Läs mer på [www.aubagio.se](http://www.aubagio.se)

**Referenser:** 1. AUBAGIO SPC. 2. [www.tlv.se](http://www.tlv.se) 2016.08.09. 3. Vermesch P, et al. Mult Scler 2014 20(6):705-16. 4. Freedman M, et al. Poster P3.150, AAN 2014. 5. Miller et al. Lancet Neurol 2014;13:977-86.

**AUBAGIO®** (teriflunomid) F, Rx, L04AA31, är en filmdragerad tablett för peroral användning. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS). **Dosering:** Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. **Kontraindikation:** Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Gravida kvinnor eller kvinnor i fertil ålder som inte använder ett tillförlitligt preventivmedel. Ammande kvinnor. Patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats. För ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Varning och försiktighet:** För information se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för senaste översynen av SPC: Oktober 2015. ▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.** För ytterligare information om pris och förpackning se [www.fass.se](http://www.fass.se). Kontaktuppgifter: AUBAGIO tillhandahålls av Sanofi AB, telefon +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta [infoavd@sanofi.com](mailto:infoavd@sanofi.com).





### Nya rön om hjärnskakningar inom hockeyn

Nu ifrågasätts sambandet mellan upprepade skullskador vid kontaktidrott och Alzheimers sjukdom. En studie från Sahlgrenska akademien visar att hockeyspelare som drabbats av flera svåra hjärnskakningar sannolikt har andra skador i hjärnan.

– Det verkar handla om två olika tillstånd och patologier, säger Pashtun Shahim, läkare och forskare inom neurovetenskap och fysiologi.

Han har själv träffat och undersökt de 28 idrottare som ingår i studien. Flertalet av dem är ishockeyspelare med bakgrund i svensk elitishockey på dam- och herrsidan. Samtliga hade drabbats av långvariga besvär efter upprepade hjärnskakningar. Bland annat led de av ljud- och ljuskänslighet, irritation, nedstämdhet, koncentrationssvårigheter och minnesproblematik.

Studien tyder på att hockeyspelarna har allmänt förändrad omsättning av ett protein som kallas amyloid prekursorproteinet (APP), från vilket alzheimerrelaterade beta-amyloider utsöndras i nervcellskopplingarna (synapserna). Påverkan på amyloidproteinet skulle kunna tala för att det finns en synaptisk skada, även om det inte är helt klarlagt. Studien tyder också på att det finns ett inslag av inflammation med i bilden.

– Däremot talar resultaten inte för att det finns en plackpatologi av den typ som man ser vid exempelvis alzheimer, och det är väldigt viktigt, säger Pashtun Shahim.

Förändringarna gällde främst de hockeyspelare som hade haft sina hjärnskakningsbesvär riktigt länge, i mer än ett år, och inte kunnat återgå till spel. Övriga spelare uppvisade inte samma resultat. Inte heller de 19 friska individer som utgjorde kontrollgrupp.

Pashtun Shahim betonar att studien bygger på prover från levande människor och den vätska – likvor – som finns i hjärnans hålrum. Inte på obduktionsmaterial, som vid tidigare studier av exempelvis avlidna boxares hjärnor.

Källa: Sahlgrenska akademien

### Mikrovågshjälm ger snabb bedömning av skullskador

Resultat från en patientstudie bekräftar att mikrovågsteknik kan användas för att snabbt påvisa blödning efter skullskador. Genom att patienten undersöks med en mikrovågshjälm kan sjukvårdspersonal få livsviktig information och snabbt fatta beslut om rätt behandling. Det visar en vetenskaplig artikel som nyligen publicerats.

Studien visar på nya användningsområden inom sjukvården för mikrovågstekniken. Mikrovågsmätningar har i tidigare studier visat sig vara ett framgångsrikt sätt att skilja patienter som fått stroke orsakad av blödning i hjärnan från strokepatienter som drabbats av blodpropp med syrebrist i hjärnan som följd.

Den nya studien visar att tekniken fungerar även för personer som drabbats av traumatiska skullskador, vilket är den vanligaste orsaken till dödsfall och handikapp bland unga människor i Sverige. Det kan exempelvis handla om allvarliga skullskador till följd av trafikolyckor, misshandel eller fall. Cirka 20 000 personer per år drabbas av traumatiska skullskador i Sverige.

I studien jämfördes 20 patienter, inlagda för operation av kroniskt subduralhematom – en allvarlig form av blödning under skallbenet – med 20 friska frivilliga personer. Patienterna undersöktes med mikrovågsmätningar och med traditionell datortomografi. Resultaten visar att mikrovågsmetoden har stor potential att påvisa blödningar för den här gruppen av patienter.

Källa: Chalmers, Sahlgrenska akademien och Sahlgrenska Universitetssjukhuset

### Avancerad 3D-navigation vid ryggradskirurgi

Karolinska Universitetssjukhuset har som första sjukhus i världen genomfört ryggradsoperationer med hjälp av en ny avancerad 3D-navigationsteknik med lyckat resultat. Den nya tekniken har utvecklats inom ramen för ett samarbetsavtal mellan Karolinska Universitetssjukhuset och Philips kring innovativ medicinsk teknik. Tekniken förbättrar planeringen av ingreppet samt styrningen av instrumenten under operationen. Risken för en ny operation för korrigering minimeras.

– Denna nya navigationsteknologi gör det möjligt att i operationsrummet skapa en högupplöst 3D-bild av patientens ryggrad, insidan, som kombineras med den videobild man ser i operationsfältet, utsidan, detta används för en virtuell planering av kirurgen. Genom att följa denna plan kan, exempelvis skruvar, placeras med stor noggrannhet. Resultatet kontrolleras omedelbart i operationssalen utan att patienten behöver flyttas till en röntgenavdelning. Detta sker med minimal stråldos till patienten och utan att operationspersonalen utsätts för någon strålning, säger Adrian Elmi Terander biträdande överläkare och medicine doktor, Neurokirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.

Källa: Karolinska Universitetssjukhuset

# JAG ÄR MATS

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

Mats, 57, patient med dystoni

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

**XEOMIN®** (botulinum neurotoxin type A) [Rx] [Ff]. En injektionsflaska innehåller 50, 100 eller 200 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 (förmån). För 100 enheter även 6 x 1 styck (ej förmån). Senaste översyn av produktresumé 50 och 100 enheter: 2016-06-10. Senaste översyn av produktresumé 200 enheter: 2016-05-19. För ytterligare information se [www.fass.se](http://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.





### Celler växer naturligare i "spagetti"

Det gängse sättet att odla celler är att använda en platt laboratorieskål av glas. Men i en kropp växer ju cellerna inte på en platt yta, utan i tre dimensioner. Forskare vid Lunds universitet har därför utvecklat en porös "spagetti" av vävnadsvänliga polymerer, i vars hålrum cellerna kan utvecklas på ett mer naturligt sätt.

– Odlar man hjärnceller i en platt labbskål så skiftar sig olika celltyper. Nervcellerna lägger sig överst och gliacellerna lägger sig underst. Så ser det inte alls ut i en naturlig hjärnvävnad, där cellerna är mycket mer blandade, säger neuroforskaren Ulrica Englund Johansson.

Många forskargrupper världen över har därför försökt utveckla tredimensionella strukturer där celler kan odlas på ett mer naturligt sätt. Lundaforskarna har använt en metod kallad elektrospinning.

– Elektrospinning är egentligen en gammal teknik, som fått en ny skjuts på senare tid. Det har visat sig vara ett bra sätt att göra små nanostrukturer för biologiskt och medicinskt bruk, förklarar biologen Fredrik Johansson, som arbetar nära samman med Ulrica Englund Johanssons grupp.

Den polymer man använder är godkänd för medicinskt bruk, och förekommer bland annat i suturer där tråden så småningom löser upp sig själv. Beroende på tillämpning, så kan den tredimensionella strukturen ges olika former.

– Man kan låta tråden bilda ett trassel med många hålrum för celler att växa i, som ett nystan av kokt spagetti. Men om man exempelvis vill få nervcellskott att växa i en bestämd riktning, så kan man få tråden att bilda parallella linjer – som rak, okokt spagetti, säger Fredrik Johansson med en lättbegriplig liknelse.

– Den tredimensionella formen verkar gynna utmognaden från stamceller till gliaceller och neuroner. De blandar sig också med varandra på ett naturligt sätt, får långa utskott och visar en funktionell elektrisk aktivitet, säger Ulrica Englund Johansson.

Källa: Lunds universitet

### Nytt centrum för ryggmärgsskador etableras

En patientgrupp med stora behov av vård och rehabilitering står i fokus när ett ryggmärgsskadecentrum nu etableras i Göteborg. Satsningen omfattar forskning och utbildningar för patienter, anhöriga och personal i syfte att ge de drabbade ökad frihet i livet.

– Det handlar om att höja baskompetensen, att skapa en slags certifiering för att kunna hjälpa människor med ryggmärgsskadepåverkan och andningspåverkan. I dag är det väldigt varierande vad folk kan. Om man saknar kunskap om personerna man ska hjälpa, blir det väldigt dålig vård, säger Katharina Stibrant Sunnerhagen, överläkare på Sahlgrenska Universitetssjukhuset och professor i rehabiliteringsmedicin på Göteborgs universitet.

Egenmakt blir ett nyckelord för Ryggmärgsskadecentrum Göteborg. Den forskning och utbildning som ska bedrivas, med inriktning på bland annat ny teknik, handlar om att ge de drabbade möjligheter att leva på sina egna villkor.

Göteborg har sedan länge en ledande roll i Sverige inom flera områden för personer med ryggmärgsskada. Centrumet kommer att tillhöra Göteborgs universitet, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, i samverkan med Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Västra Götalandsregionen, Region Halland, primärvård, kommuner och intresseorganisationer.

Källa: Sahlgrenska akademien

### Enzym i hjärnan ny pusselbit i Alzheimers

Forskare vid Lunds universitet har hittat en ny pusselbit i gåtan om Alzheimers sjukdom, ett sockernedbrytande enzym som man tidigare inte visste fanns i hjärnan.

Alla celler i kroppen behöver energi för att fungera och överleva och hjärnans celler använder till största del socker som energikälla. Därför är det viktigt att sockerupptaget till hjärnan, men även de komponenter som bryter ned sockret inuti cellerna, fungerar korrekt. Studier har visat att patienter som lider av Alzheimers sjukdom har nedsatt förmåga att ta upp sockret till hjärncellerna vilket gör att de inte kan få den energi de behöver och dör.

När forskarna vid Enheten för klinisk minnesforskning i Malmö jämfört hjärnor från patienter med Alzheimers sjukdom med hjärnor från icke dementa äldre, gjorde de en överraskande upptäckt. De fann ett enzym, amylas, som tidigare aldrig setts i hjärnan. I andra delar av kroppen har enzymet till uppgift att bryta ned sockerkedjor till enstaka sockermolekyler, som då lättare kan tas upp av celler.

Källa: Lunds universitet





## SPASTICITET I HAND, HANDLED ELLER FOTLED EFTER STROKE

# TIDEN HAR BETYDELSE

**BOTOX® (botulinumtoxin typ A) är indicerad för behandling av:**

- Fokal spasticitet i handled och hand hos vuxna patienter efter stroke
- Fokal spasticitet i fotleden hos vuxna patienter efter stroke

### Fler godkända indikationer än något annat botulinumtoxin<sup>1-4</sup>

|                             |                      |                             |                                      |                                                                    |                                |                           |                                           |                                          |                                                            |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 1994<br>Hemifacial<br>Spasm | 1994<br>Blefarospasm | 1995<br>Cervikal<br>Dystoni | 1997<br>Juvenil<br>Cerebral<br>Pares | 2001<br>Fokal spasticitet<br>i handled och<br>hand efter<br>stroke | 2003<br>Axillär<br>Hyperhidros | 2011<br>Kronisk<br>Migrän | 2011<br>Neurogen<br>Överaktiv<br>Detrusor | 2013<br>Idiopatisk<br>Överaktiv<br>Blåsa | 2014<br>Fokal<br>spasticitet i<br>fotleden efter<br>stroke |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------|



Strandbergsgatan 61, 112 51 Stockholm  
Telefon: +46 (0) 8 594 100 00, [www.allergan.com](http://www.allergan.com)

Datum för färdigställande: februari 2017  
SW/0122/2017

**Referenser:** 1. BOTOX® SmPC [2016-02-18] 2. Dysport® SmPC  
3. Xeomin® SmPC 4. Allergan Data on file. 048: BOTOX

**BOTOX® (Botulinumtoxin typ A)** Övriga muskelavslappande medel, perifert verkande (ATC: M03AX01), pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (EF), 100 E (F), 200E (F), Rx. Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. **Indikationer:** Neurologiska störningar: Fokal spasticitet i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulanta patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares. Fokal spasticitet i handled och hand samt i fotled hos vuxna patienter efter stroke. Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier. Cervikal dystoni (spastisk torticollis). Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän (huvudvärk  $\geq 15$  dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. Blåsstörningar: Idiopatisk överaktiv urinblåsa med symtom på urininkontinens, trängningar och täta blåstömningar hos vuxna patienter med otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot antikolinergiskt läkemedel. Urininkontinens hos vuxna med neurogen överaktiv detrusor på grund av stabil subcervikal ryggmärgsskada eller multipel skleros. Axillär hyperhidros: Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokal behandling. **Kontraindikationer:** Känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller något hjälpämne eller infektion vid det planerade injektionsstället. Botox-behandling för blåsstörningar är även kontraindicerad hos patienter som har urinvägsinfektion vid tidpunkten för behandling eller som vid tidpunkten för behandling har akut urinretention, som inte rutinmässigt kateteriseras eller hos patienter som inte vill och/eller kan initiera kateterisering efter behandling vid behov. **Varningar och försiktighet:** Botox ska bara administreras av läkare med speciell kompetens och kunskap om behandlingen. Rekommenderade doser och administreringsfrekvenser ska inte överskridas. Initial dosering av behandlingsnaiva patienter skall börja med den lägsta rekommenderade dosen för den specifika indikationen. Biverkningar kan uppstå trots att tidigare injektioner har tolererats väl. Biverkningar relaterade till spridning av toxin från injektionsstället har rapporterats. Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan uppleva överdriven muskelsvaghet. Hänsyn bör tas till nytta-riskkonsekvenserna för den enskilda patienten innan behandling med Botox påbörjas. Dysfagi har rapporterats efter injektion i andra ställen än i cervikala muskulaturen. Botox bör endast ges med extrem försiktighet och under noggrann övervakning till patienter med subkliniska eller kliniska tecken på nedsatt neuromuskulär transmission, till patienter med perifer motoriska neuropatiska sjukdomar och till patienter med underliggande neurologiska sjukdomar. Patienter med en sjukdomshistoria med dysfagi och aspiration skall behandlas med yttersta försiktighet. Patienter eller vårdgivare skall rådas att omedelbart söka läkarvård om sväljnings-, tal- eller andningssvårigheter uppträder. Den aktuella anatomin och varje ändring av anatomin på grund av tidigare kirurgiska ingrepp måste vara kända före administrering. Försiktighet bör iakttas vid injicering nära lungan eller andra känsliga anatomiska strukturer eller på ett ställe med pågående inflammation. Allvarliga biverkningar innefattande dödlig utgång har rapporterats för patienter som hade fått injektioner av Botox utanför godkänd indikation direkt i spottkörtlar, den orolinguala-faryngeala regionen, matstrupen och magsäcken. Procedurrelaterade skador kan uppstå. Extrem försiktighet bör iakttas vid behandling av barn som har betydande neurologisk svaghet, dysfagi, eller nyligen har haft aspirationspneumoni eller lungsjukdom. Män med överaktiv blåsa och tecken eller symtom på urinvägsobstruktion ska inte behandlas med Botox. **Särskilda förvaringsanvisningar:** Förvaras i kylskåp (2–8 °C) eller i djupfryst tillstånd (-5 °C eller kallare). För ytterligare information om produkten och senaste prisuppgifter se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Datum för översyn av produktresumén:** 2017-02-21. Allergan Norden AB, Tel: 08-594 100 00.



## *Logopedisk*

Försämring av röst och tal är ett mycket vanligt problem för personer med Parkinsons sjukdom men tyvärr är det många patienter som inte får hjälp som de skulle kunna ha nytta av. I en nyligen genomförd enkätundersökning med personer med Parkinsons sjukdom framkom att försämrad talfunktion upplevdes som ett ännu större problem än till exempel motoriska symtom. Lee Silverman Voice Treatment, LSVT LOUD är en effektiv behandlingsmetod utformad för de problem med röst och tal som är vanliga vid Parkinsons sjukdom. Även andra träningsinsatser kan vara till hjälp. Logopederna **Joakim Körner Gustafsson** och **Ellika Schalling** berättar mer i denna artikel.





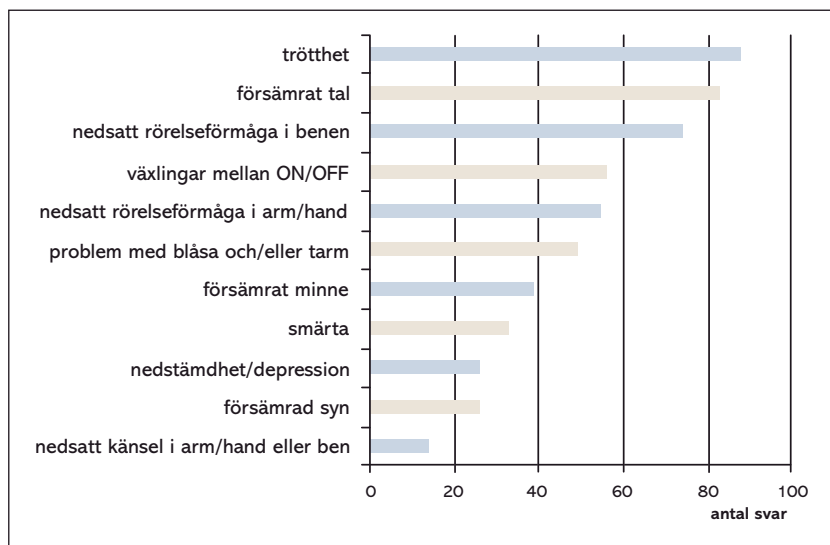
## *behandling av* **röst och tal** *vid* **Parkinsons sjukdom**

*"För att delta i ett samtal av den typen krävs ibland snabbhet både vad gäller tankeförmåga och talmotorisk funktion som alla med Parkinsons sjukdom inte har bevarad."*

**För de allra flesta som** drabbas av Parkinsons sjukdom försämras röst- och talfunktionen under sjukdomsförloppet. Ofta förekommer förändringar av rösten redan i ett ganska tidigt skede av sjukdomen. Röstproblemen kan yttra sig på olika sätt, men vanliga symtom är nedsatt röststyrka, sämre röstkvalitet, till exempel att rösten låter mer hes och skrovlig, odistinkt artikulation samt monotoni, både vad gäller röstläge och röststyrka.<sup>1</sup> Detta påverkar talets förståelighet (dvs personer i omgivningen får svårare att uppfatta vad som sägs). I förlängningen resulterar detta för många också i sämre möjlighet att kommunicera och samspela med andra i samma utsträckning som tidigare. Detta leder ofta till nedsatt livskvalitet och inskränkt kommunikativ delaktighet. Utöver röst- och talsymtom kan även förändringar av språkliga och kognitiva funktioner förekomma hos personer med Parkinsons sjukdom, till exempel sämre förmåga att hitta ord, ökade svårigheter att förstå komplexa meningar



## STÖRSTA PROBLEMEN ORSAKADE AV PARKINSONS SJUKDOM



Figur 1. Antal svar på frågan om vad som var största problemen orsakade av Parkinsons sjukdom.

*”Det var också nära 70 procent som svarade att de ibland, ofta, eller alltid kände sig generade på grund av talproblemen.”*

eller minnespåverkan. Det är ganska vanligt att personer med Parkinsons sjukdom beskriver att de har svårt att följa med i samtal och kan uppleva sig som utestängda ur konversationer. Detta kan vara en följd av att inte längre ha samma kvickhet och kapacitet att ”hinna med” i samtal som tidigare. Turerna i ett samtal är ofta snabba, talarna kanske associerar och kan byta ämne hastigt och utan förvarning. För att delta i ett samtal av den typen krävs ibland snabbhet både vad gäller tankeförmåga och talmotorisk funktion som alla med Parkinsons sjukdom inte har bevarat. För en del kan det vara en medveten strategi att avstå från att delta i samtal för att spara på krafterna om något viktigare skulle dyka upp vid ett senare tillfälle. För många kan svårigheterna vara så stora att man helt väljer att undvika situationer där man vet att man förväntas prata mycket.<sup>2</sup> Detta kan skapa en ond cirkel där man undviker att tala och därmed kanske deltar i färre aktiviteter. Det kan göra att man heller inte får

möjlighet att använda och upprätthålla sin fysiska funktion i samma utsträckning vilket kan leda till ytterligare försämring.

### FÖRSÄMRAT TAL ETT AV DE VANLIGASTE PROBLEMEN VID PARKINSONS SJUKDOM

Nyligen genomfördes en svensk enkätstudie om tal och kommunikation vid Parkinsons sjukdom. Deltagare rekryterades genom annonsering och utskick via Parkinsonförbundet och Neuroförbundet i Sverige och enkäten besvarades av 188 personer med Parkinsons sjukdom. I enkäten efterfrågades bland annat vilka symtom till följd av sjukdomen man tyckte orsakar störst problem (som svarsalternativ återfanns både exempel på motoriska, kognitiva och psykiatriska symtom, problem med smärta, dosglapp med mera). Allra vanligaste svaret var trötthet. Näst vanligast, och ett av de tre största problemen sjukdomen orsakade, var försämrat tal (uppgavs av strax under hälften av de svarande) [Figur 1].

Det var 92,5 procent av deltagarna som svarade att de hade minst ett symtom kopplat till talet. Vanligaste symtomet var svag röst och näst vanligast var svårigheter att hitta ord. Försämrade artikulation och svårigheter att hålla tråden i samtal var andra vanligt förekommande svar som gällde tal och kommunikation.<sup>3</sup>

### KONSEKVENSER AV RÖST- OCH TALSsymtom

I den aktuella enkätundersökningen framkom också att det var ganska många som upplevde att röst- och talproblemen hade negativa konsekvenser för deras möjligheter att delta i olika kommunikativa sammanhang. Ungefär en tredjedel av deltagarna uppgav att talsvårigheterna gjorde att de inte kunde delta i arbete på samma sätt som förut, något högre andel angav också att talproblemen gjorde att de inte kunde delta i fritidsaktiviteter längre. Vidare svarade strax under en tredjedel att talsvårigheterna gjort att deras roll i familjen förändrats och nästan 40 procent uppgav att de inte kunde umgås med andra på samma sätt som tidigare. Det var också nära 70 procent som svarade att de ibland, ofta, eller alltid kände sig generade på grund av talproblemen. Strategier för att hantera talsvårigheterna som rapporterades var bland annat att man anpassade sitt sätt att tala eller att man undvek svåra situationer. Andra exempel var att man väntade till ett annat tillfälle eller pratade så litet som möjligt. Flertalet strategier som angavs tyder dock på att delaktighet i kommunikativa situationer begränsas för många.

Av de svarande hade 42,5 procent undersökts eller fått behandling av logoped gällande röst- och talproblematik. Detta kan jämföras med en liknande enkätstudie genomförd i Sverige 1994 då endast 3 procent av de svarande med Parkinsons sjukdom genomgått behandling hos logoped.<sup>4</sup> På en uppföljande fråga i den aktuella enkätstudien om orsaken till att man inte haft kontakt med logoped svarade en fjärdedel av de som inte haft logopedkontakt att de inte kände till att det fanns hjälp att få gällande talet. Ytterligare en fjärdedel rapporterade att deras talsvårigheter aldrig uppmärksammats inom vården.

*”Målet är att försöka automatisera ett nytt motoriskt röstbeteende, vilket är ett av skälen till att behandlingen är så intensiv.”*

#### BEHANDLINGSLTERNATIV VID RÖSTPROBLEM

I de flesta fall så har den medicinska behandlingen vid Parkinsons sjukdom mycket begränsad, eller ingen, effekt på röst- och talfunktionen.<sup>5</sup> Det finns dock effektiva beteendemodifierande behandlingar som ges av logoped. Lee Silverman Voice Treatment (LSVT LOUD) är specifikt utformad behandlingsmetod som syftar till att förbättra röstfunktionen för personer med Parkinsons sjukdom. En positiv effekt avseende ökad röststyrka med bestående resultat vid två års uppföljning har visats

i en randomiserad kontrollerad studie.<sup>6</sup> Ett stort antal andra studier har även påvisat att behandlingen ger positiva effekter på exempelvis förståelighet, artikulation, respiratorisk funktion, sväljningsfunktion och mimik.<sup>7</sup>

#### BEHANDLINGENS UTFORMNING OCH MÅL

LSVT LOUD är ett intensivt behandlingsprogram som består av sexton individuella, timplånga behandlingstillfällen fördelade över fyra veckor. I behandlingen ingår även dagliga hemövningar. Behandlingen inriktas på att öka tala-

rens röststyrka. Detta uppnås bland annat genom att ta djupare andetag och ta i med större kraft. Övningsuppgifterna är hierarkiskt strukturerade med ökande svårighetsgrad för att utmana patienten mer och mer, men de har hela tiden samma enkla mål, att ”tala starkt”. En viktig komponent är att enkla övningar, som inte är kognitivt krävande, genomförs med många repetitioner för att främja automatisering. Kontinuerlig feedback ges också under träningen. En aspekt av programmet handlar om att patienten gör en ”omkalibrering” av hur mycket kraft som krävs för att uppnå adekvat röststyrka. Träningsupplägget är baserat på principer för motorisk inlärning och faktorer som antas främja neural plasticitet. Detta för att uppnå en bestående förändring som inte kräver att patienten hela tiden fokuserar och koncentrerar sig på att använda en ny röstteknik i vardagen efter behandlingsavslut. Målet är att försöka automatisera ett nytt motoriskt röstbeteende, vilket är ett av skälen till att behandlingen är så

# medicininstruktioner.se

- **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- **Kostnadsfritt stöd** för vårdpersonal och patienter
- **Enkelt** – inget inlogg eller lösenord
- Även som **APP** – laddas ner gratis på App Store eller Google Play



Beställ kostnadsfria påminnelsekort  
via [info@medicininstruktioner.se](mailto:info@medicininstruktioner.se)

**Instruktionsfilmer inom mer än 40 terapiområden**  
**NEUROLOGI: migrän, multipel skleros och parkinsons sjukdom**

**Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt**





*”Av dessa orsaker är det viktigt att remittera patienter till logoped i tidigt skede av sjukdomen medan röst- och talsymtom är lindriga.”*

intensiv. I de utvärderingar som gjorts i en rad studier har man följt programmet standardiserade utformning, vilket bidrar till att det sammantaget nu rapporterats visst stöd för att behandlingen har effekt. En variant av LSVT där patienten fått samma antal behandlingar med samma innehåll men utsträckt över åtta veckor har också prövats (LSVT-extended) och resultatet var jämförbart med LSVT-behandling enligt det ursprungliga formatet.<sup>8</sup>

LSVT-behandling har också prövats på individer med talsvårigheter orsakade av andra neurologiska sjukdomar eller skador, till exempel personer som drabbats av stroke eller traumatisk hjärnskada, vid multipel skleros eller cerebellär ataxi. Även om det ännu bara finns ett fåtal studier och de har gemensamt att de endast omfattar ett fåtal del-

tagare, tyder studierna på positiva effekter även vid andra sjukdomstillstånd. Detta kan ha att göra både med metodens intensitet och strukturerade, hierarkiska utformning.<sup>9</sup>

#### VEM ERBJUDER LSVT LOUD?

För att kunna erbjuda träningen måste logopeden vara certifierad och utbildad i behandlingsmetoden. Det finns ett antal logopeder med LSVT-utbildning runtom i landet. Om den enskilda logopeden inte har möjligheten att erbjuda LSVT LOUD som behandlingsalternativ kan patienten ofta remitteras vidare till en lämplig instans.

#### BEHANDLING BÖR GES I TIDIGT SJUKDOMSKEDE

Det finns nu alltmer stöd för att det är lämpligt att beteendemodifierande be-

handling för röst- och talsymtom ges i ett tidigt sjukdomsskede. Flera skäl har anförts som stöd för behandling tidigt i sjukdomsförloppet. Dels har det föreslagits att det rent fysiologiskt finns bättre förutsättningar för att främja neuronal plasticitet och upprätthålla funktion eller utveckla kompensatorisk funktion innan dopaminerga system är alltför gravt skadade. Vidare menar många att möjligheterna att tillägna sig beteendemässiga förändringar är bättre innan sjukdomen leder till alltför stor trötthet eller kognitiv påverkan. Kan man tidigt påverka röst- och talfunktion och lära sig kompensatoriska strategier ökar också förutsättningarna att upprätthålla professionella och sociala aktiviteter vilket kan förbättra livskvaliteten.<sup>10</sup> Av dessa orsaker är det viktigt att remittera patienter till logoped i tidigt skede av sjukdomen medan röst- och talsymtom är lindriga.

#### ANDRA BEHANDLINGSLTERNATIV

LSVT är en krävande behandling med tanke på att patienten måste ta sig till behandlande logoped vid 16 tillfällen under en period på fyra veckor. Vidare



kräver träningen mycket kraft och omfattar dagliga hemuppgifter. Långt ifrån alla patienter med Parkinsons sjukdom har förutsättningar för att genomföra en så intensiv behandling. Bor man utanför storstadsregionerna kanske det heller inte finns tillgång till LSVT-utbildad logoped. Behandling med LSVT via telemedicin har prövats i några studier med bra resultat och kanske kan detta framöver bli ett vanligare alternativ även i Sverige.<sup>11</sup> Logopeder kan också erbjuda röstträning med fokus på ökad röststyrka och förbättrad röstkvalitet som inte är lika intensiv. Andra behandlingsmål vid logopedisk intervention kan vara att uppnå tydligare artikulation eller bättre anpassat taltempo. Även om man ofta kan påverka röst och tal under själva logopedbesöket kan det dock med mindre intensiv träning vara svårt att åstadkomma förändringar som patienten förmår upprätthålla i olika situationer utanför behandlingsrummet. På senare tid har också medvetenheten om språkliga och kognitiva förändringar vid Parkinsons sjukdom ökat. Större fokus läggs nu också vid att stödja patienter att uppnå bättre kommunikation genom att till exempel tillägna sig strategier som gör att kommunikationen fungerar bättre. En annan inriktning på logopedisk behandling som fått mer uppmärksamhet på senare tid är hur man kan stödja kommunikationspartners till personer med Parkinsons sjukdom att använda bättre strategier för att få kommunikationen att fungera så bra som möjligt.<sup>12</sup> Det finns alltså stöd och insatser att ge även för de patienter och deras närstående som inte har möjlighet eller behov av en så högintensiv behandling som LSVT. Tidig information och erbjudan om remiss till logoped skulle kunna innebära att fler får möjlighet till stöd och rätt behandling av kommunikationssvårigheterna och i förlängningen en förbättrad livskvalitet.

#### REFERENSER:

1. Duffy JR. Motor Speech Disorders: Substrates, Differential Diagnosis and management. 3rd ed: Elsevier Mosby, 2013.
2. Miller N, Noble E, Jones D & Burn D. (2006). Life with communication changes in Parkinson's disease, Age and Ageing 2006; 35:235-239.
3. Schalling E, Johansson K & Hartelius L. Speech and communication changes reported by persons with Parkinson's disease. Manuscript under revision, 2017.
4. Hartelius L & Svensson P. Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a survey. Folia Phoniatrica et Logopaedica 1994; 46:9-17.
5. Atkinson-Clement C, Sadat J & Pinto S. Behavioral treatments for speech in Parkinson's disease: meta-analyses and review of the literature. Neurodegenerative Disease Management 2015; 5(3):233-248.
6. Ramig LO, Sapir S, Countryman S, Pawlas AA, O'Brien C, Hoehn M & Thompson LL. (2001). Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow-up. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2001; 71:493-498.
7. Mahler L, Ramig LO & Fox, C. Evidence-based treatment of voice and speech disorders in Parkinson disease. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery 2015; 23(3):209-15.
8. Spielman J, Ramig LO, Mahler L, Halpern A & Gavin WJ. Effects of an extended version of the Lee Silverman Voice Treatment on voice and speech in Parkinson's Disease. American Journal of Speech-Language Pathology 2007; 16:95-107.
9. Fox C, Ramig LO, Ciucci MR, Sapir S, McFarland DH & Farley BG. The science and practice of LSVT/LOUD: Neural plasticity-principled approach to treating individuals with Parkinson disease and other neurological disorders. Seminars in Speech and Language 2006; 27(4):283-299.

10. Ramig LO, Fox C & Sapir S. Speech and Voice Disorders in Parkinson's Disease. In: Parkinson's Disease: Non-Motor and Non-Dopaminergic Features, First Edition, 2011. Edited by C.Warren Olanow, Fabrizio Stocchi, and Anthony E. Lang. Blackwell Publishing Ltd.

11. Constantinescu G, Theodoros D, Russell T, Ward E, Wilson S & Wootton R. Treating disordered speech and voice in Parkinson's disease online: a randomized controlled non-inferiority trial. International Journal of Language and Communication Disorders 2011; 46(1):1-16

12. Carlsson E, Hartelius L & Saldert C. Communicative strategies used by spouses of individuals with communication disorders related to stroke-induced aphasia and Parkinson's disease. International Journal of Language and Communication Disorders 2014; 49(6):722-735.



**JOAKIM KÖRNER GUSTAFSSON**  
Leg logoped, Funktionsområde Logopedi, Karolinska Universitetssjukhuset, doktorand, Enheten för logopedi, Institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik (CLINTEC), Karolinska Institutet



**ELLIKA SCHALLING**  
Universitetslektor, Enheten för logopedi, Institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik (CLINTEC), Karolinska Institutet, leg logoped, Funktionsområde Logopedi, Karolinska Universitetssjukhuset

# Ny upptäckt kan förbättra återhämtningen efter **STROKE**

Stroke är den största orsaken till invaliditet och endast i Sverige beräknas den kosta samhället 18 miljarder kr per år. Behovet av att förbättra behandlingen av stroke är enormt stort och det bedrivs mycket forskning på området. Här beskriver AT-läkare **Tulen Pekny**, Skånes universitetssjukhus, tillsammans med medicine doktor **Anna Stokowska** och docent **Marcela Pekna**, sektionen för klinisk neurovetenskap, Göteborgs universitet, forskargruppens studie som visar att komplementpeptiden C3a kan stimulera hjärnans plasticitet och förbättra funktionsåterkomst efter stroke.

**Varje år drabbas cirka** 15 miljoner människor globalt av stroke som är den största orsaken till invaliditet och den näst största dödsorsaken. Majoriteten av strokeinsjuknandena utgörs av ischemisk stroke. I dag är behandlingsmöjligheterna efter insjuknande i ischemisk stroke få. Utöver trombolytisk, trombektomi och rehabilitering finns det inga etablerade alternativ för att förbättra funktionsåterkomst hos patienter efter ischemisk stroke. Resultat från vår nyligen publicerade forskningsstudie kan leda till ett nytt sätt att hjälpa den ska-

dade hjärnan att skapa nya nervkopplingar och bilda nya nervutskott. Vi fokuserade på en molekyl, kallad C3a-peptid, som är en del av komplementsystemet och produceras naturligt i kroppen och vars produktion kan öka kraftigt vid vissa, framför allt inflammatoriska sjukdomstillstånd.

## **C3A OCH DESS ROLL I DEN ISCHEMI-DRABBADE HJÄRNAN**

Komplementsystemet är en del av det medfödda immunförsvaret som hjälper kroppen att eliminera patogena bakte-

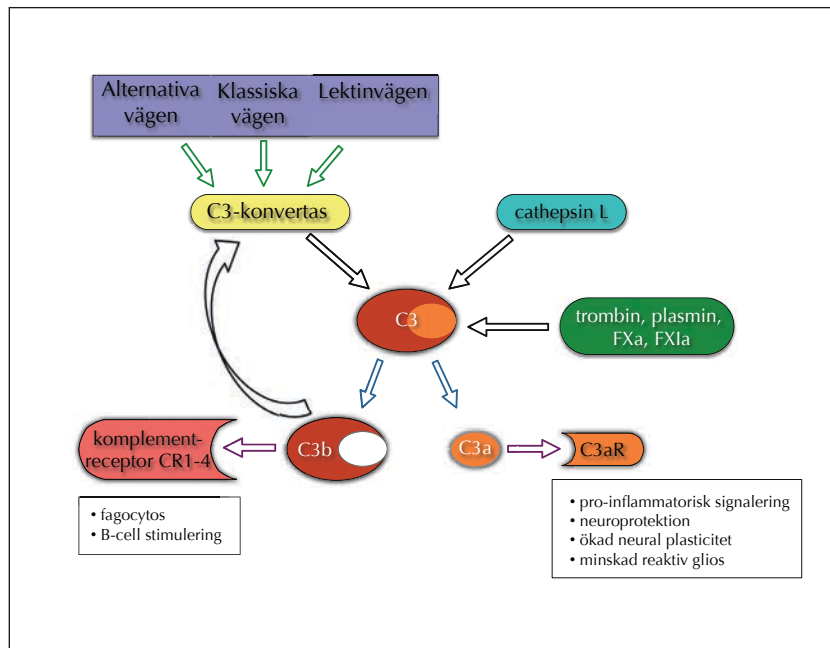
rier. När komplementsystemet aktiveras, frisätts C3a (en peptid bestående av 77 aminosyror) genom klyvning av komplementfaktor 3 (C3) [Figur 1]. Vi har i en tidigare studie observerat att C3a har en skyddande effekt mot hypoxi-ischemi-inducerad hjärnskada i en experimentell modell av förlossningsasfyxi i möss. Mössen behandlades med en intraventrikulär injektion av C3a en timme efter asfyxi. Försöken visade att möss som fick C3a i färre fall uppvisade inlärningsproblem när de testades en månad senare än de möss som fick placebo.<sup>1</sup> Vi





"Utöver trombolys, trombektomi och rehabilitering finns det inga etablerade alternativ för att förbättra funktionsåterkomst hos patienter efter ischemisk stroke."





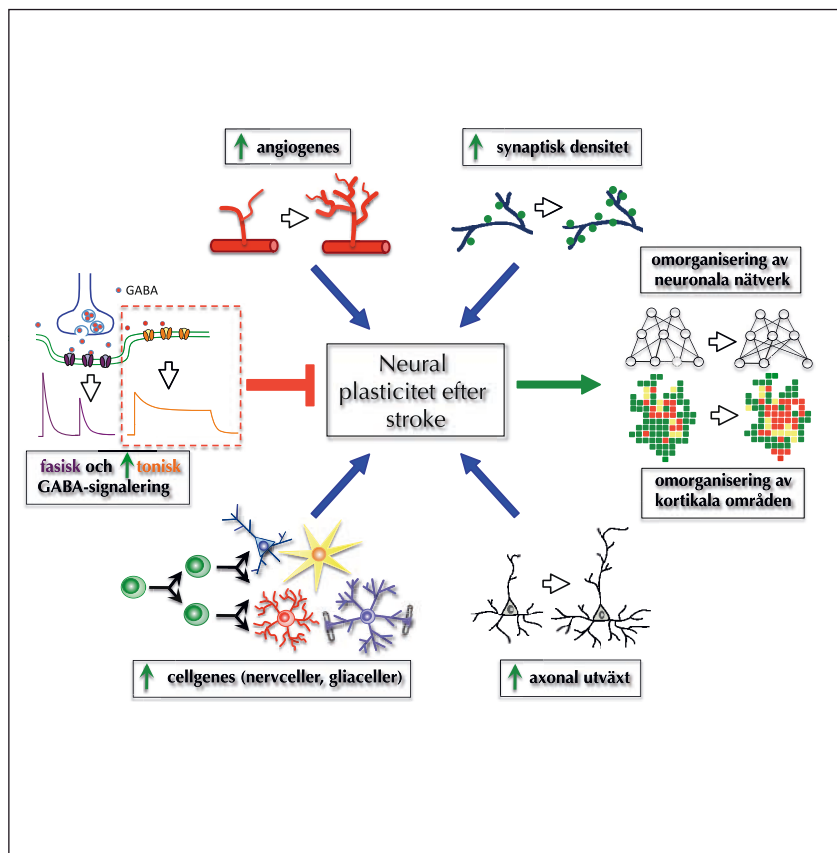
Figur 1. C3a frisätts i kroppen genom proteolytisk klyvning av komplementfaktor 3 (C3). C3a binder till dess receptor C3aR vars aktivering kan inducera inflammation, leda till neuroprotektiva effekter samt öka hjärnans plasticitet efter ischemisk stroke.

barken att ta över funktioner från de döda nervcellerna spelar en central roll i funktionsåterhämtningen efter stroke och andra hjärnskador. I denna studie visar vi att möss som saknar receptorn för C3a har en försämrad plasticitet med minskad densitet av framför allt excitatoriska synapser och nybildning av nervutskott i områdena kring infarkten. Transgena möss som producerar mer C3a än normalt har å andra sidan en förbättrad plasticitet i områdena kring infarkten jämfört med vanliga möss [Figur 3]. Detta tyder på att C3a stimulerar hjärnans plasticitet efter stroke. Baserat på dessa fynd frågade vi oss om det går att stimulera hjärnans plasticitet och funktionsåterkomst efter ischemisk stroke genom att tillföra C3a på ett kliniskt applicerbart sätt.

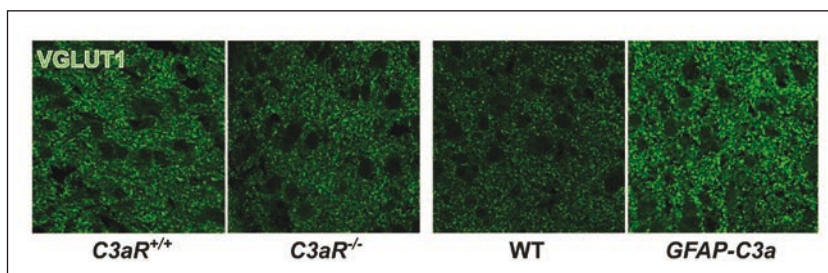
har även visat att C3a stimulerar nybildning av nervceller från stamceller *in vitro*<sup>2</sup> och att möss som saknar C3 (och därmed även C3a) utvecklar en större infarkt efter ischemisk stroke samtidigt som de bildar färre nya nervceller kring infarkten jämfört med möss med normala C3-nivåer.<sup>3</sup> I denna studie undersökte vi vilken roll C3a spelar i hjärnans återhämtning efter ischemisk stroke.<sup>4</sup>

### C3A STIMULERAR HJÄRNANS PLASTICITET EFTER STROKE

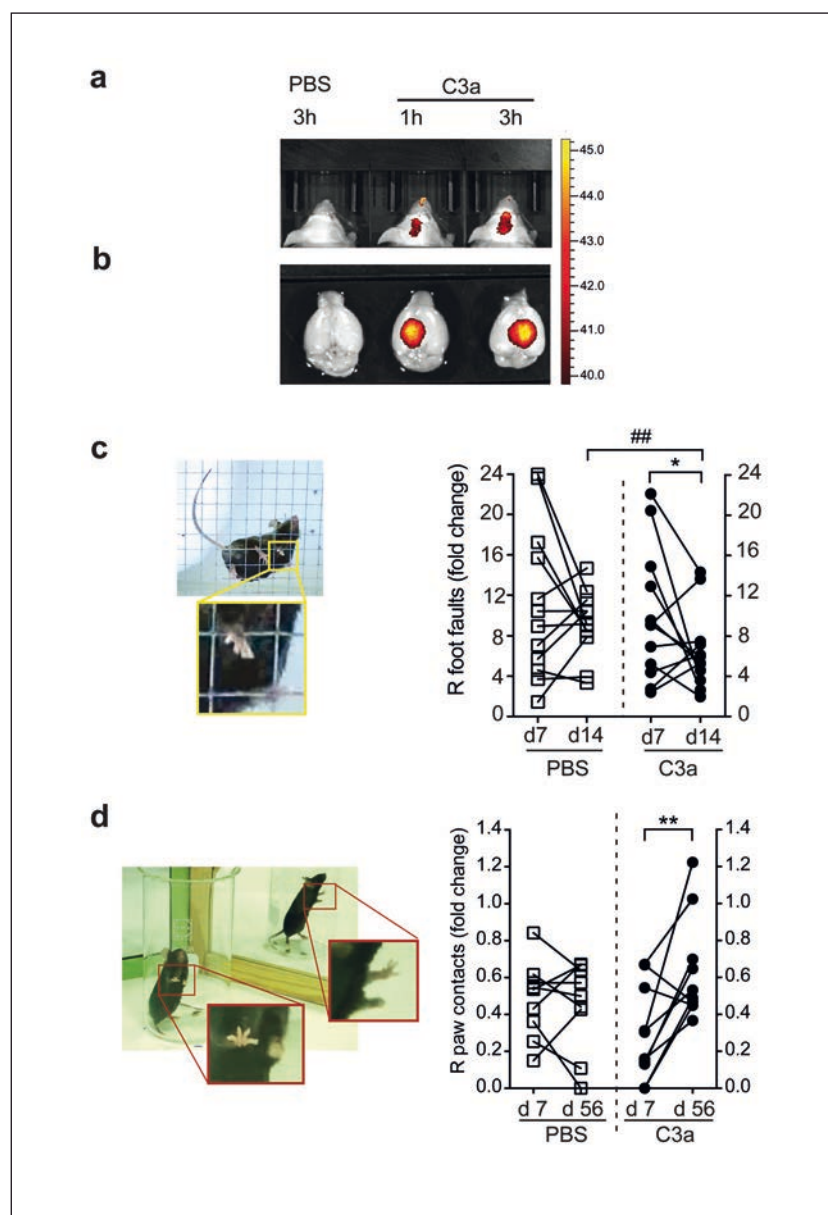
Stroke leder inte bara till död av hjärnceller i det ischemi-drabbade området, utan orsakar även stora förändringar i andra områden i hjärnan som är närliggande eller som stått i förbindelse med det ischemi-drabbade området. I områdena kring infarkten ökar hjärnans plasticitet genom bland annat förändringar i synaptisk densitet och nybildning av nervutskott. Detta anses spela en viktig roll i funktionsåterkomst efter stroke [Figur 2].<sup>5</sup> Ungefär hälften av de som överlever en stroke har bestående handikapp. Varför vissa stokedrabbade blir mer eller mindre helt återställda och andra har svåra bestående funktionsnedsättningar är i dag inte känt. Forskning talar för att hjärnans plasticitet och förmågan hos den kvarvarande hjärn-



Figur 2. Hjärnans plasticitet bidrar till funktionsåterkomst i det postakuta skedet efter stroke och andra CNS-skador. Ischemisk stroke leder till ökad neural plasticitet, framför allt i hjärnbarken som är närliggande till infarkten. Nybildning av blodkärl, hjärnceller och excitatoriska synapser samt axonal utväxt är viktiga faktorer som bidrar till omorganisering av neuronala nätverk och förändringar i kortikala kartor. Dessa processer hämmas av tonisk GABA-signalering i områdena kring infarkten.



Figur 3. Vesikulär glutamatttransportör 1 (VGLUT1) är en markör för excitatoriska synapser. Densiteten av dessa synapser i områdena kring infarkten var lägre hos mössen som saknar C3a receptorer ( $C3aR^{-/-}$ ) och högre hos mössen som producerade större mängder av C3a (GFAP-C3a) i den strokedrabbade hjärnan jämfört med deras respektive kontroller ( $C3aR^{+/+}$ , WT).



Figur 4. Fluorescensmärkt C3a-peptid togs upp i hjärnan hos levande möss efter intranasal administration och var detekterbar i hjärnan in vivo (a) och ex vivo (b) i minst tre timmar. Möss som behandlades med C3a i tre veckor mellan dag 7 och 28 efter ischemisk stroke i vänstra primära motorcortex visade förbättrad funktionsåterkomst när deras motoriska funktion undersöktes i (c) grid-walk-test och (d) cylinder-test. R foot / paw = höger framfot / framtass. Reproducerad med tillstånd från Stokowska A, et al.<sup>4</sup>

#### BEHANDLING AV MÖSS MED C3a FÖRBÄTTAR FUNKTIONSÅTERKOMST EFTER STROKE

Vi utsatte 28 möss för experimentell stroke. En vecka därefter påbörjades behandlingen där hälften fick C3a och hälften placebo. Behandlingen gavs dagligen under två till tre veckor. Då C3a-peptiden snabbt inaktiveras om den ges peroralt eller intravenöst, valde vi att administrera C3a intranasalt. Detta administrationsätt möjliggör snabb, upprepbar och icke-invasiv tillförsel av peptider till hjärnan. Eftersom transporten av molekyler huvudsakligen sker perivaskulärt längs nervus trigeminus och nervus olfactorius, är denna metod inte beroende av korsning av blod-hjärnbarriären och peptider upp till 20 kDa kan nå cerebrospinalvätskan inom några minuter.<sup>6</sup> Genom att använda oss av fluorescensmärkt C3a-peptid kunde vi bekräfta att C3a togs upp i hjärnan hos levande möss efter intranasal administration och att den var detekterbar i hjärnan i minst tre timmar [Figur 4, a-b]. Genom att utvärdera mössens funktionsförmåga med hjälp av två olika tester (grid-walk-test och cylinder-test) fann vi att de C3a-behandlade mössen uppvisade en snabbare och bättre återhämtning av motoriska funktioner jämfört med de placebobehandlade mössen [Figur 4, c-d]. Återhämtningen var bestående och mössen som fick C3a uppvisade fortsatt förbättrad motorisk funktion fyra veckor efter avslutad behandling, jämfört med de placebobehandlade mössen.

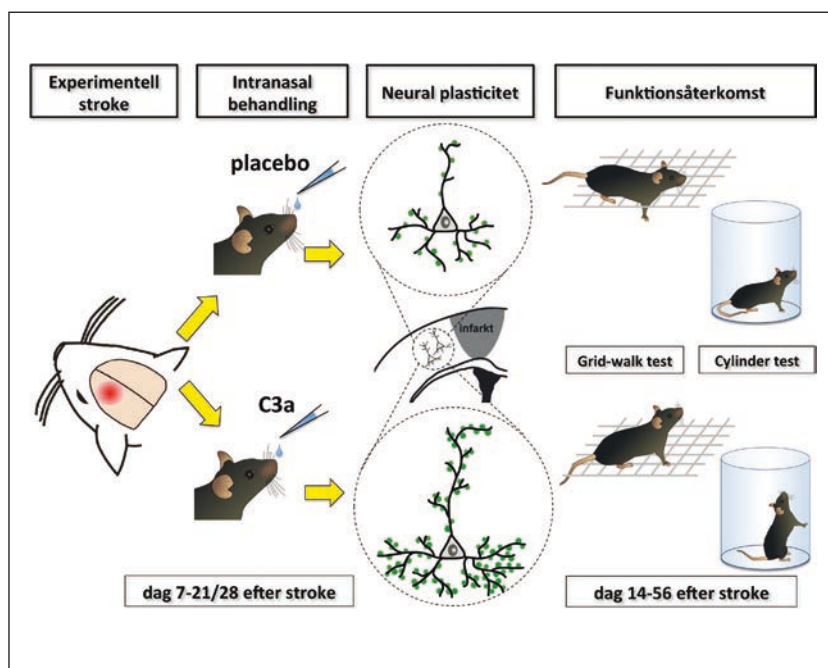
Precis som hos de transgena mössen som producerade mer C3a än normalt, kunde vi se att mössen som behandlades med C3a hade högre densitet av excitatoriska synapser och nervutskott i områdena kring infarkten jämfört med de placebobehandlade mössen. Synaptisk densitet i dessa områden visade även en tydlig positiv korrelation med motorisk funktion hos de strokedrabbade mössen.

#### POTENTIELLT HÖG KLINISK TILLÄMPBARHET

Anledningen till att vi valde att påbörja behandlingen först sju dagar efter insjuknandet var att vi ville undersöka C3a:s roll i det postakuta skedet och därmed särskilja dess påverkan på hjärnans plasticitet och funktionsåterkomst



”Återhämtningen var bestående och mössen som fick C3a uppvisade fortsatt förbättrad motorisk funktion fyra veckor efter avslutad behandling, jämfört med de placebobe-handlade mössen.”



Figur 5. Sammanfattning av studiens viktigaste resultat. Intranasal behandling med C3a leder till snabbare och bättre funktionsåterkomst samt ökar hjärnans plasticitet efter ischemisk stroke.

från C3a:s andra viktiga funktioner såsom neuroprotektion eller inflammation. Resultaten från studien skapar hopp om att man i framtiden skulle kunna erbjuda C3a-baserade behandlingar som med fördel kombineras med rehabilitering i det postakuta eller kroniska skedet efter stroke. Då behandlingen påbörjades först en vecka efter stroke skulle potentiellt nästan alla strokepatienter kunna dra nytta från en sådan behandling.

#### FRAMTIDA UTMANINGAR

Ett problem med C3a-peptiden är att den är extremt dyr att tillverka och därför skulle behöva ersättas av en mindre och billigare molekyl med motsvarande egenskaper. Vidare behöver man kartlägga när behandlingen optimalt bör påbörjas och hur länge den skall fortgå för att uppnå så bra resultat som möjligt. I denna studie behandlades mössen i antingen två eller tre veckor och de som behandlades i tre veckor uppvisade bättre resultat jämfört med de med kortare behandlingstid. Nya experimentella studier krävs för att klargöra om behandling med C3a eller C3a-liknande molekyler kan bidra till hjärnans plasticitet och återhämtning efter andra hjärnsador eller neurodegenerativa sjukdomar.

Sammanfattningsvis visar studien att komplementpeptiden C3a har en stimulerande effekt på hjärnans plasticitet och att intranasal behandling med C3a efter ischemisk stroke leder till en förbättrad och bestående funktionsåterhämtning hos möss [Figur 5].

#### REFERENSER

1. Järlestedt K, Rousset CI, Ståhlberg A, Sourkova H, Atkins AL, Thornton C, Barnum SR, Wetsel RA, Dragunow M, Pekny M, Mallard C, Hagberg H, and Pekna M. Receptor for complement peptide C3a: a therapeutic target for neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *FASEB J* 2013; 27:3797-3804.
2. Shinjo N, Stahlberg A, Dragunow M, Pekny M, and Pekna M. Complement-derived anaphylatoxin C3a regulates in vitro differentiation and migration of neural progenitor cells. *Stem Cells* 2009; 27:2824-2832.





”Då behandlingen påbörjades först en vecka efter stroke skulle potentiellt nästan alla strokepatienter kunna dra nytta från en sådan behandling.”

3. Rahpeymai Y, Hietala MA, Wilhelmsson U, Fotheringham A, Davies I, Nilsson AK, Zwirner J, Wetsel RA, Gerard C, Pekny M, and Pekna M. Complement: a novel factor in basal and ischemia-induced neurogenesis. *EMBO J* 2006; 25: 1364-1374.

4. Stokowska A, Atkins AL, Moran J, Pekny T, Bulmer L, Pascoe M, Barnum SR, Wetsel RA, Nilsson J, Dragunow M, and Pekna M. Complement peptide C3a stimulates neural plasticity after experimental ischemic brain injury. *Brain* 2017; 140:353-369.

5. Pekna M, Pekny M, and Nilsson M. Modulation of neural plasticity as a basis for stroke rehabilitation. *Stroke* 2012; 43:2819-2828.

6. Lochhead JJ, and Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Advanced drug delivery reviews* 2012; 64:614-628.



**TULEN PEKNY**  
AT-läkare, Skånes universitetssjukhus, Lund  
tulen.pekny@hotmail.com



**ANNA STOKOWSKA**  
Medicine doktor, Klinisk neurovetenskap,  
Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet  
anna.stokowska@neuro.gu.se



**MARCELA PEKNA**  
Docent, Klinisk neurovetenskap, Sahlgrenska  
akademien, Göteborgs universitet  
marcela.pekna@neuro.gu.se



# Hjärnatrofi vid MS

Den neuroinflammatoriska sjukdomen multipel skleros (MS) kännetecknas i sin vanligaste form av återkommande episoder av inflammation i hjärnan och ryggmärgen, vilka kan leda till neurologisk funktionsnedsättning. Radiologiskt ses vid undersökning med magnetkamera (MR) fokala inflammatoriska lesioner, men även hjärnatrofi utöver vad som förväntas vid normalt åldrande. Om detta skriver **Mattias Vågberg**, ST-läkare, Ph.D., Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet.

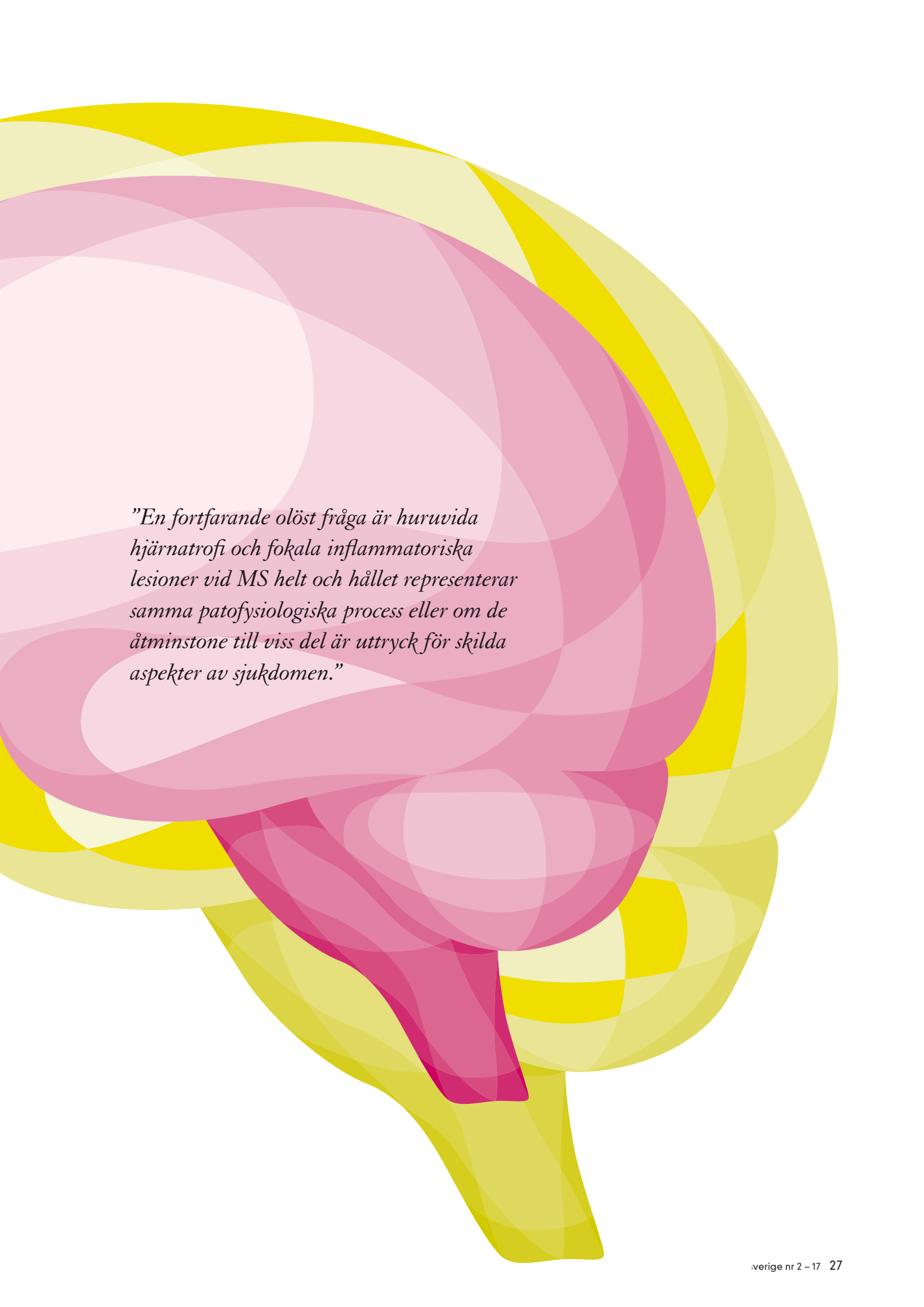
**Hjärnan och ryggmärgen genomgår** under livet förändringar associerade med den normala åldringsprocessen. Det sker en minskning av den totala mängden vävnad med stigande ålder, av orsaker som i dag är ofullständigt kända.<sup>1</sup> Sjukdomen MS kan dock medföra att denna förändring sker i snabbare takt. Detta betecknas patologisk hjärnatrofi och har varit föremål för intensiv forskning. Trots dessa forskningsinsatser saknas det dock fortfarande kunskap om de bakomliggande mekanismerna för hjärnatrofin vid MS, som ses från tidigt till sent skede i sjukdomen och vid samtliga förloppstyper.<sup>2</sup>

Det är välkänt att både neuronal vävnad och stödjevävnad kan skadas av MS-orsakad inflammation. En del av den MS-orsakade hjärnatrofin orsakas således sannolikt av både fokal, direkt skada av inflammationen och även indirekt genom så kallad Wallersk degeneration, det vill säga nedbrytning av

den del av axonet som ligger distalt om en fokal skada. Det har dock diskuterats kring om det även finns andra mekanismer bakom hjärnatrofin. En fortfarande olöst fråga är huruvida hjärnatrofi och fokala inflammatoriska lesioner vid MS helt och hållet representerar samma patofysiologiska process eller om de åtminstone till viss del är uttryck för skilda aspekter av sjukdomen. Bakgrunden till denna diskussion är att korrelationer mellan uppmätt mängd inflammatorisk vävnad och mått på hjärnatrofi ofta är av måttlig grad,<sup>2</sup> vilket indikerar att de två variablerna inte helt kan förklara varandra. Dessutom ses ökad hjärnatrofiktakt även vid progressiv MS, som i typfallet inte karaktäriseras av fokala inflammationer. Det är dock viktigt att nämna att en möjlig förklaring till diskrepansen mellan atrofimått och mängden inflammatorisk vävnad är att de MR-kameror som använts i de flesta MS-studier, vanligen med fältstyrka 1,5 eller 3,0 Tesla, inte kan producera tillräckligt skarpa bilder för att upptäcka alla MS-lesioner som faktiskt finns. Studier med högre fältstyrka, såsom 7,0 Tesla, visar fler inflammatoriska lesioner.<sup>3</sup>

## MÄTNING AV HJÄRNATROFI VID MS

Uttalad hjärnatrofi kan ses vid rutinmässig radiologisk granskning av MR-bilder. Med avancerade MR-metoder kan dock även mindre uttalad hjärnatrofi mätas och kvantifieras. Tre vanliga sätt att kvantifiera hjärnatrofi vid MS med avancerade MR-metoder är genom att bestämma Brain Parenchy-



*"En fortfarande olöst fråga är huruvida  
hjärnatrofi och fokala inflammatoriska  
lesioner vid MS helt och hållet representerar  
samma patofysiologiska process eller om de  
åtminstone till viss del är uttryck för skilda  
aspekter av sjukdomen."*



mal Fraction (BPF), Normalized Brain Volume (NBV) eller Percent Brain Volume Change (PBVC) [Tabell 1]. Måtten BPF och NBV är två olika sätt att vid en tidpunkt kvantifiera mängden vävnad i hjärnan normaliserad för intrakraniell volym, PBVC är i stället ett mått på procentuell förändring mellan två tidpunkter vid uppföljning över tid. Dessa olika sätt att mäta har olika för- och nackdelar och forskningssamfundet har inte nått konsensus kring vilket typ av mått som företrädesvis bör användas vid MS. Det finns dessutom ett flertal olika tekniska metoder för att genomföra själva mätningen, vilka kan ge olika resultat även vid mätning på samma individ.<sup>4</sup> Allt detta gör att det tyvärr kan uppstå svårigheter att jämföra data från olika studier och konsensus kring metodval skulle vara värdefullt.

| Mått                               | Definition                                                                                                                              |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Brain Parenchymal Fraction (BPF)   | Kvoten mellan volym av total mängd hjärnparenkym och total intrakraniell volym vid ett måttillfälle. Saknar enhet.                      |
| Normalized Brain Volume (NBV)      | Ett volymmått av mängd hjärnvävnad som är justerat för individuell intrakraniell volym. Anges i volym, vanligen liter eller milliliter. |
| Percent Brain Volume Change (PBVC) | Procentuell skillnad avseende volym hjärnparenkym mellan två olika mätningar. Anges i procent.                                          |

Tabell 1. Benämning och definition av tre vanligt använda mått vid studier av hjärnatrofi. Det är värt att notera att den definition som här anges för brain parenchymal fraction är den som oftast används, men att mindre variationer i definitionen kan förekomma.<sup>1</sup>

### HJÄRNATROFINS BETYDELSE VID MS

Hjärnatrofi har kopplats samman med funktionsnedsättning vid MS. Både med funktionsnedsättningsskalorna Expanded Disability Status Scale (EDSS) och Multiple Sclerosis Functional Composite<sup>5</sup>, kognitiv nedsättning och MS-associerad fatigue<sup>2</sup>. Studiedata talar för en association mellan mått på hjärnatrofi och funktionsnedsättning som är oberoende av mängd inflammatoriska lesioner.<sup>2</sup> Det finns också studiedata som talar för en prognostisk betydelse av hjärnatrofi. Atrofimått vid en tidpunkt har funnits vara associerat med senare ökning av funktionsnedsättning. Exempelvis har förändring i BPF över två år rapporterats vara associerat med risken att nå skalsteget 6,0 på EDSS (behov av gånghjälpmedel såsom käpp eller krycka) ytterligare sex år senare.<sup>3</sup> Högre atrofiktakt hos individer med första symtom talandes för MS (clinically isolated syndrome) har också kopplats samman med högre risk för att personen ska drabbas av ytterligare symtom och därigenom övergå till sjukdom som uppfyller diagnoskriterierna för definitiv MS.<sup>2</sup>

Generell atrofi bedömd över hela hjärnan, som till exempel måtten BPF, NBV och PBVC avser, är kanske den typ av atrofimått som är mest studerat vid MS. Det finns dock även

studier som påvisar betydelse av atrofi av specifika hjärnstrukturer. Regional atrofi av specifika strukturer kan vara starkare kopplad till särskilda former av funktionsnedsättning än vad generell atrofi är. Som exempel kan nämnas atrofi av corpus callosum, som har rapporterats vara associerat med kognitiv nedsättning i högre grad än BPF.<sup>6</sup>

Ett stort antal studier har visat att hjärnatrofiktakten vid MS kan minskas med läkemedel.<sup>7</sup> Effekten på hjärnatrofiktakt har generellt settts vara större för läkemedel som också har en god behandlingseffekt på lesioner och skov. En metaanalys som delat in läkemedlen enligt "första linjens" och "andra linjens" behandling rapporterade ett värde för PBVC på  $-0,33$  procent respektive  $-0,27$  procent per år för dessa två grupper.<sup>7</sup> För placebogrupperna rapporterade metaanalysen ett genomsnittligt PBVC-värde på  $-0,50$  procent per år, men värden upp till  $-1,5$  procent och  $-2,0$  procent per år hos obehandlade individer med MS har även rapporterats tidigare.<sup>8</sup> Vid undersökning av friska individer mellan 21 och 60 års ålder har PBVC-värden på ungefär  $-0,2$  procent till  $-0,3$  procent per år rapporterats.<sup>9</sup> Baserat på dessa värden från friska individer har ett PBVC-värde på  $-0,52$  procent per år föreslagits som gränsvärde för att särskilja patologisk förändring från normalt åldrande med 95 procents specificitet.<sup>9</sup> Eftersom olika mätmetoder kan ge olika resultat<sup>4</sup> är det dock viktigt att poängtera att detta studieresultat förutsätter användande av samma mätmetod och förutsättningar som originalstudien använt sig av och även i sådant fall måste försiktighet iaktas med hänsyn till andra studie- och individspecifika faktorer som kan påverka resultaten.

Den tydliga associationen mellan hjärnatrofi och MS-associerad funktionsnedsättning tillsammans med möjligheten att påverka atrofiktakten med läkemedel har medfört att mått på hjärnatrofi nu ingår som utfallsmått i de flesta stora läkemedelsstudierna vid MS. Utifrån resultaten från metaanalysen som nämns ovan ses att studier av effektiva MS-läkemedel rapporterar en förändringstakt av hjärnan som liknar den nivå som kan ses vid normalt åldrande. Dock inkluderar behandlingsstudier vid MS som regel ej någon frisk referensgrupp och som nämnt ovan är det på grund av metod- och studiespecifika faktorer svårt att göra direkta jämförelser av resultat från olika studier.

### SAMMANFATTNING

Hjärnatrofi ses i ökad takt hos personer med MS jämfört med friska individer. Detta anses till viss del bero på skador associerade med fokala inflammatoriska lesioner, men ytterligare bidragande patofysiologiska mekanismer till hjärnatrofin kan inte uteslutas. Hjärnatrofin är associerad med olika typer av funktionsnedsättning och kan påverkas med hjälp av MS-specifik behandling. Framtida utmaningar inkluderar att öka kunskapen om de patofysiologiska mekanismer som orsakar MS-associerad hjärnatrofi, vilket skulle kunna leda till mer effektiva behandlingsstrategier, samt att etablera en "gold standard" för atrofimätningar för att underlätta jämförelser av data mellan studier.

Mattias Vågberg har erhållit obundna forskningsanslag och föreläsningssarvoden från BiogenIdec AB och Neuro Sweden.

Har erhållit resestöd till vetenskapliga sammankomster från BiogenIdec AB, Novartis och Baxter Medical AB. Har erhållit skrivararvoden från Pharma Industry (tidningen Neurologi i Sverige) och BestPractice Multiple Sclerosis.



MATTIAS VÅGBERG

ST-läkare, Ph.D., Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet  
mattias.vagberg@umu.se

1. Vagberg M, Granasen G, Svenningsson A. Brain Parenchymal Fraction in Healthy Adults-A Systematic Review of the Literature. PLoS One 2017; 12(1):e0170018. doi: 10.1371/journal.pone.0170018. PubMed PMID: 28095463; PubMed Central PMCID: PMC5240949.

2. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2006; 5(2):158-70. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70349-0. PubMed PMID: 16426992.

3. Kollia K, Maderwald S, Putzki N, Schlamann M, Theysohn JM, Kraff O, et al. First clinical study on ultra-high-field MR imaging in patients with multiple sclerosis: comparison of 1.5T and 7T. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30(4):699-702. doi: 10.3174/ajnr.A1434. PubMed PMID: 19147714.

4. Vagberg M, Ambarki K, Lindqvist T, Birgander R, Svenningsson A. Brain parenchymal fraction in an age-stratified healthy population - determined by MRI using manual segmentation and three automated segmentation methods. J Neuroradiol 2016; 43(6):384-91. doi: 10.1016/j.neurad.2016.08.002. PubMed PMID: 27720265.

5. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. Neurology 2002; 59(9):1412-20. PubMed PMID: 12427893.

6. Granberg T, Martola J, Bergendal G, Shams S, Damangir S, Aspelin P, et al. Corpus callosum atrophy is strongly associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: Results of a 17-year longitudinal study. Mult Scler 2015; 21(9):1151-8. doi: 10.1177/1352458514560928. PubMed PMID: 25480866.

7. Branger P, Parienti JJ, Sormani MP, Defer G. The Effect of Disease-Modifying Drugs on Brain Atrophy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. PLoS One 2016; 11(3):e0149685. doi: 10.1371/journal.pone.0149685. PubMed PMID: 26983008; PubMed Central PMCID: PMC4794160.

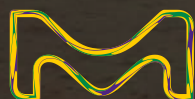
8. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. Radiology 2000; 214(3):665-70. doi: 10.1148/radiology.214.3.r00mr30665. PubMed PMID: 10715027.

9. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini M, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87(1):93-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-309903. PubMed PMID: 25904813; PubMed Central PMCID: PMC4717444.

# REBIF® - 20 ÅRS ERFARENHET VID BEHANDLING AV MS<sup>1,2,3</sup>

Att kunna se framåt är den största gåvan

1. PRISMS-2. Lancet. 1998;352(9139):1498-1504.  
2. PRISMS-15. Kappos L, et al. JNNP. 2015;0:1-6.  
3. Schwid SR, et al. Clin Ther. 2007;29(9):2031-2048.



EXPERIENCE MATTERS

**Rebif®**  
(interferon beta-1a)

**MERCK**

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. Förfyllt injektionspenna, 22 mikrogram, 44 mikrogram och 8,8 mikrogram + 22 mikrogram. Indikation: Patienter med en enda demyeliniseringsepisod 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 skovvis 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, [www.merck.se](http://www.merck.se)

SE/REB/0117/0003



# Bredd och spets på Visby





# lasarets neuromottagning

För att vara ett relativt litet sjukhus har Visby lasarett en mycket kompetent neuromottagning. Förutom att erbjuda ett bra patientbemötande och härliga omgivningar har kliniken ett samarbete med Karolinska Universitetssjukhuset som ger utbyte med absolut spetskunskap.

**Det har kallats Sveriges vackrast** belägna sjukhus fler än en gång. Visby lasarett tornar upp sig alldeles intill Strandpromenaden som löper norrut från Visbys medeltida stadskärna. Östersjöns vidsträckta bölja är i ständig rörelse. Mer beständig är den medeltida Ringmuren som omfamnar Visby innerstad. Här känns det som om tiden står stilla. De betydligt mer nutida sjukhusbyggnaderna är nära granne med både havet och Visby ringmur.

På Gotland finns inget landsting. Men, för den som funderar över hur saker och ting styrs och fungerar finns ingen anledning till oro. Här finns givetvis en region och en hälso- och sjukvårdsförvaltning. Här finns också ett sjukhus som förser de drygt 58 000 invånarna med god sjukvård och folkhälsoarbete. Vissa avdelningar har dessutom ett stort ansvar gentemot öns stora besöksantal som är påtagligt under delar av året.

## NEUROLOGTÅT REGION

Neuromottagningen är belägen på plan tre, där flera av rummen vetter mot havet. Neurolog Sven-Erik Bysell tar emot och visar runt medan han berättar om verksamheten.

– Jag tror att vi under en period kan ha varit Sveriges neurologtätaste region. Sett till storleken på sjukhuset och det förhållandevis lilla upptagningsområdet har vi relativt sett en stor verksamhet, berättar Sven-Erik, som tillsammans med neurologen Markku Päiväranta och ST-läkaren Therese Ljung leder arbetet.

– Med vårt geografiskt speciella läge behöver vi ha beredskap och kompetens inom alla de områden som i regel bara

”Visby lasarets neuromottagning jobbar relativt brett med diagnoser som MS, Parkinsons sjukdom, hjärntumör, stroke, ALS, epilepsi och neuromuskulära sjukdomar.”

återfinns på de stora universitetssjukhusen, fortsätter Sven-Erik Bysell.

Visby lasarets neuromottagning jobbar relativt brett med diagnoser som MS, Parkinsons sjukdom, hjärntumör, stroke, ALS, epilepsi och neuromuskulära sjukdomar. Här finns läkare, sjuksköterskor, och också knutna till mottagningen: arbetsterapeut, dietist, kurator, logoped, sjukgymnast och sekreterare.

På större sjukhus finns det ofta ett multidisciplinärt team för varje diagnos. I Visby har man i stället ett mycket välfungerande team för samtliga diagnoser. Teamet träffas en gång i veckan för att rapportera och diskutera aktuella ärenden. Sjukhuset är litet och det är lätt att få kontakt när det uppstår behov i den kliniska vardagen. Det kan gälla ett kostråd, näringsintyg, en snabb bedömning eller utlämning av hjälpmedel och så vidare. Sjukgymnast, arbetsterapeut och kurator gör även hembesök hos patienter för utprovning av hjälpme-



På Visby lasarettens neurologmottagning är det nära till de andra avdelningarna, såväl som till ett leende. Här möts neurologen Markku Päivärinta och sjuksköterskorna Anna Vestberg Bysell och Eva Smedberg.

del, anpassning av hemmet, för utbildning av personliga assistenter och hemtjänstpersonal, samt för stödsamtal.

– I runda slängar behandlar vi 100 gotlänningar med MS och lika många med Parkinsons sjukdom. Epilepsipatienterna är mångfald fler, medan ALS-fallen bara är ett par om året. Vi behöver naturligtvis ha en tydlig bredd på vår kompetens, men också specialistkunskap, eftersom vi ju i mångt och mycket har patienter som behöver vård på plats. Resor till andra län är både dyrt och oönskat ur behandlingsperspektiv, konstaterar Sven-Erik Bysell.

#### **SAMARBETE MED KAROLINSKA**

Med målsättningen att ha både bredd och spets har Visbys neuromottagning också ett viktigt och välutvecklat samar-

”Med målsättningen att ha både bredd och spets har Visbys neuromottagning också ett viktigt och välutvecklat samarbete med Karolinska Universitetssjukhuset i Solna och Huddinge.”





Vid horisonten ser neurologen Sven-Erik Bysell behovet av nyrekrytering till Visbys neurologiavdelning. Han hoppas att den unika arbetsplatsen lockar för kompetent personal.

bete med Karolinska Universitetssjukhuset i Solna och Hudinge.

– Karolinska är vårt närmaste universitetssjukhus. Vi har ett mycket fungerande och trevligt konsultsamarbete med dem.

Knappt en gång i månaden besöker någon av Karolinskas framstående specialister inom neurologin Visby lasarett. I flera fall rör det sig om några av landets absolut skarpaste inom fältet, menar Sven-Erik Bysell:

– Faktum är att vi och våra patienter på Visby lasarett har förmånen att få möta den här sortens kvalificerade experter som många gånger Stockholmsborna har begränsade möjligheter att göra. Vi är mycket glada över det här viktiga samarbetet.

Vid behandling av patienter med hjärntumör har Visby lasarets neuromottagning ett telemedicinskt samarbete, där läkare och kontaktsjuksköterskor medverkar vid den multidisciplinära teamkonferensen. Där diskuteras undersökningsresultat, fortsatt utredning och behandling. Det här är ett användbart tillvägagångssätt och ett verktyg som ger chansen att upprätthålla toppkompetens inom alla områden, här på Gotland.

#### **GOD VÅRD OCH SNABB KOMMUNIKATION**

– Det är viktigt med tillgång till god vård på plats. Vår kommunikation är också uppskattad. Patienter som ringer hit möts i nästan samtliga fall av någon som svarar i telefon. Ingen remiss krävs, utan den som vill komma i kontakt med





Granne med havet. I Visby är lasarettbyggnaderna naturskönt placerade, precis intill Östersjön och strandpromenaden.

oss har ganska lätt att få en tid och snabbt få komma hit. Det är naturligtvis bra för patienten, men det känns även fint för oss som jobbar här att kunna erbjuda den servicen, klargör Sven-Erik Bysell.

Anna Vestberg Bysell och Eva Smedberg är sjuksköterskor på neuromottagningen. Anna förklarar hur de arbetar med mottagning och bemötande.

– Vi sjuksköterskor försöker ha telefonen öppen i stort sett hela dagarna så att vi kan svara då patienterna ringer. De behöver inte knappa in sitt personnummer och boka in någon tid då de ska bli uppringda, utan vi tar samtalet direkt. I de fall då vi inte hinner svara, när vi är upptagna med patientbesök eller behandlingar, så går det att lämna ett meddelan-

de på vår telefonsvarare. Vi ringer sedan upp så fort vi hinner. En av oss svarar i telefon och den andra tar behandlingar och besök. Vi byter uppgift varannan dag.

Denna lilla detalj är mycket uppskattad hos patienterna – inte minst eftersom många tycker det är besvärligt att knappa in siffror och följa instruktioner på telefonen. Visbys neuromottagning har helt enkelt satt tillgängligheten i fokus för att få patienterna att känna sig trygga och välkomna.

Väldigt få patienter läggs in i samband med de neurologiska behandlingarna på Visby lasarett.

– Vi är ju, fysiskt sett, en liten mottagning. Våra patienter har möjlighet att komma hit för diagnos, analys och behandling och därefter åka hem igen. Det är givetvis en annan sak





Närheten till andra enheter, som exempelvis strokeavdelningen, på sjukhuset gör samarbeten naturliga och enkla. En stunds samråd, eller bara en fika, stärker gemenskapen och bidrar till en bättre patientomsorg.





Miljö i toppklass. Bara ett stenkast från Visby lasarett ligger den medeltida Ringmuren med sina historiska lämningar och underbara strövmråden.

med dem som kommer in akut, eller de patienter som vårdas och rehabiliteras på strokeavdelningen, som vi ju samarbetar tätt med.

I ett hörnrum, med fönster mot Östersjön, doftar det svagt av kaffe. Sven-Erik sammanstrålar med några ur personalen och byter ett par ord. Stämningen andas både lugn och avskalad uppsluppenhet. En trygghet vilar över både den kustnära sjukhusbyggnaden och personalen.

#### EN TILLBAKABLICK OCH EN LJUS FRAMTID

Om neurologi tidigare ansågs vara mest en diagnostisk verksamhet är den i dag högst terapeutisk och med en agenda som handlar mer om att verkligen åstadkomma förbättringar.

– Lite förenklat uttryckt fanns det för 25 år sedan inte någon behandling att tala om för svårare neurologiska sjukdomar. För exempelvis MS-patienterna kom bromsande behandling för 20 år sedan. För cirka tio år sedan fick vi nya sorters antikroppar som injiceras. Så småningom kom tabletter och för ungefär fem år sedan kom högeffektiva, kraftigt sjukdomsdämpande, mediciner. Nu har vi faktiskt ett realistiskt hopp om att hitta botemedel mot tidigare "obotliga"

sjukdomar. Det har varit – och är – en väldigt stor omsvängning. Men samtidigt vet vi att den totala behandlingen handlar om mycket mer än den rena medicineringen.

Vad finns det då för utmaningar i en föränderlig omgivning och vilka problem kan kliniken stå inför, exempelvis i takt med att regionen har en målsättning att öka det totala invånarantalet på Gotland med cirka tio procent?

Sven-Erik Bysell menar att man egentligen står väl rustade, men att det på sikt kommer behövas fler läkare.

– Inte minst eftersom både jag själv och Markku är i 60-årsåldern. Vi hoppas givetvis både på att vi får hit kompetens som ser fördelarna i att jobba och leva i dessa fantastiska omgivelningar, men också att vi kan utbilda och fortbilda personal på plats.

Väntrummet har fyllts på med patienter och Sven-Erik Bysells tid för småprat om neuromottagningen rinner ut. Han sneglar ut mot den där vidsträckta havsytan igen och resonerar kring det fantastiska i att ett sjukhus kan vara så underskönt placerat.





Tydlig vägvisare. Det är inte särskilt svårt att hitta fram till Visby lasarett.

#### NEUROLOGMOTTAGNINGEN PÅ VISBY LASARETT

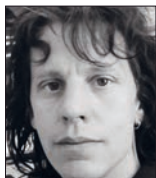
**Personal:** två neurologer, en ST-läkare, två sjuksköterskor, arbetsterapeut, dietist, kurator, logoped, sjukgymnast, uroterapeut och sekreterare.

**Läkarbesök:** cirka 2 000 patientbesök årligen.

**Sjuksköterskebesök:** cirka 450 per år.

**Telefonsamtal:** cirka 600 samtal till sjuksköterska

**Dagvårdsbesök:** cirka 400 per år



Text & Foto:  
**NICKA HELLENBERG**  
frilansskribent & fotograf  
[nicka@hellenberg.se](mailto:nicka@hellenberg.se)



**APO-go®**  
apomorphinhydrochlorid

**PEN**

## FÅ GREPP OM FLUKTUATIONER VID PARKINSONS SJUKDOM<sup>1,2</sup>



- APO-go® PEN reverserar Off-tillstånd signifikant snabbare än levodopa/benzerazide<sup>1</sup>
- APO-go® PEN ger snabbare insättning av effekt (4–12 minuter) än levodopa/benzerazide<sup>1,3</sup>
- APO-go® PEN är förfylld och klar att använda<sup>4</sup>

**Indikation:** APO-go® PEN är indicerad för behandling av patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska svängningar ("on-off"-perioder) där orala antiparkinsonmedel inte ger fullgod kontroll.<sup>2</sup>

1. Merello M et al. Clin. Neuropharmacology 1997; 20:165–167  
2. APO-go® Pen Produktresumé 13. December 2016, avsnitt 4.1  
3. APO-go® Pen Produktresumé 13. December 2016, avsnitt 5.2  
4. APO-go® Pen Produktresumé 13. December 2016, avsnitt 6.5





## STABIL SYMTOMKONTROLL VID PARKINSONS SJUKDOM<sup>5,6,8,9</sup>

- Signifikant reduktion av antalet Off-perioder och Off-tillstånd under dagen vid initiering med APO-go® PUMPFILL<sup>6</sup>
- Apomorfinpump är mindre invasiv än andra icke-perorala behandlingsalternativ vid avancerad sjukdom (intrajejunalt levodopa och intracerebral djupelektrostimulering)<sup>5</sup>
- Liten bärbar pump<sup>7</sup>
- Apomorfinpump kan förbättra behandlingsföljsamheten genom att minskar komplicerad oral behandling<sup>5,8,9</sup>



**Indikation:** APO-go® PUMPFILL är indicerad för behandling av motoriska svängningar ("on-off" fenomen) hos patienter med Parkinsons sjukdom där orala antiparkinsonläkemedel inte ger fullgod kontroll.<sup>10</sup>

5. Trenkwalder C et al. Parkinsonism Relat Disord. 2015; 21:1023–1030

6. Garcia Ruiz P J et al. Mov Disord. 2008; 23:1130–1136

7. Bhidayasiri R et al. Clin. Neuropharmacology 2015; 38:89–103

8. Daley D et al. Parkinsonism and Related Disorders 18 (2012) 1053–1061

9. Bainbridge J et al. Drugs Aging 2009; 26 (2): 145–155

10. APO-go® Pumpfill Produktresumé 13. December 2016, avsnitt 4.1



# Akut Neurologi i Sverige

I februari var det åter dags för årsmöte i föreningen Akut Neurologi i Sverige (ANS), det fjärde i ordningen sedan 2014. I år var det Skånes universitetssjukhus Malmö som stod värd för arrangemanget, som har kommit att kallas ANS In Real Life. "In real life" anspelar på att vi träffas personligen; i vanliga fall ses vi varje onsdag på internet under föreningens fortbildningswebbinarer (se [www.akutneurologi.org](http://www.akutneurologi.org) för att delta). Här kommer en mötesrapport av **Stefan Olsson Hau**, kassör i ANS och ST-läkare i neurologi, **Petrea Frid**, specialistläkare, **Teresa Ullberg**, ST-läkare samt **Marco Brizzi**, överläkare, styrelseledamot och tidigare ordförande i ANS. Samtliga var med och arrangerade årets möte och arbetar på VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin vid Skånes universitetssjukhus Malmö.





## – In Real Life 4

*Malmö, 1-3 februari 2017*

**Föreningen Akut** Neurologi i Sverige börjar bli välkänd bland svenska neurologer och har nu 160 medlemmar och ett stort antal (100–150) lyssnande, trogna följare på våra veckovisa webinarer, som täcker det mesta inom akut neurologi, men även fortbildning inom andra neurologiska ämnesområden.

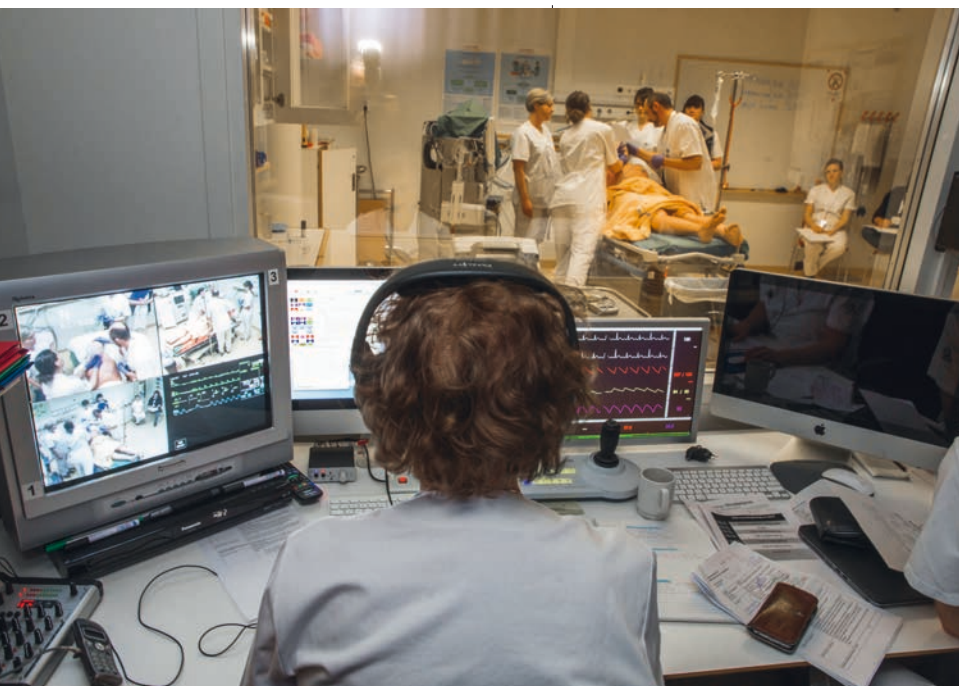
### TRÄNING GER FÄRDIGHET

I år hade vi en ny aktivitet i samband med årsmötet. Dagen innan själva mötet anordnades en heldag tillsammans med Practicum Clinical Skills Center i Malmö, som är ett simulatorcenter där vi i en realistisk miljö övade akut omhändertagande av strokepatienter tillsam-

mans med den datorstyrda simulatordockan Simon.

Till denna dag anmälde sig deltagarna i par, en läkare och en strokesjuksköterska, som sedan jobbade tillsammans under övningarna. För att öka kunskapsutbytet tilläts bara ett anmält par från respektive sjukhus och vi fick där-





Patienten "Simon" styrs inifrån kontrollrummet.

för en stor geografisk spridning på deltagarna. Fokus under övningarna var inte bara det medicinska, utan även vikten av kommunikation i akutrummet både mellan stokesjuksköterska och neurolog samt akutläkare, röntgenpersonal, akutsjuksköterska med flera.

Dagen bjöd på mycket skratt, många viktiga lärdomar och en inblick i hur olika det ser ut på landets sjukhus avseende hur vi tar hand om våra stroke-drabbade patienter. Efter varje scenario gick vi igenom händelseförloppet i gruppen.



Tydlig kommunikation i akutrummet är A och O för ett gott samarbete.

Med ekonomiskt stöd av Landstingens Ömsesidiga Försäkringsbolag, LÖF, kunde deltagaravgiften hållas låg så att alla hade möjlighet att delta i utbildningen. LÖF valde att gå in som sponsor eftersom man såg tydliga vinster i att träna på detta sätt, för att stärka patientsäkerheten kring det akuta omhändertagandet. Utöver den praktiska träningen bjöds det även på föreläsning av lokala föreläsare. Som en introduktion hölls en kliniskt orienterad föreläsning om det initiala omhändertagandet vid strokealarm av överläkare Marco Brizzi, som är en av pionjerna inom användning av intravenös trombolys vid akut ischemisk stroke. Vi fick en genomgång av strokesjuksköterskans roll i akutskedet av sjuksköterska Sven Häljebo, som även visade intresserade runt i sjukhusets akutrum med direkt intilliggande CT-laboratorium och läkemedelsvagnar för trombolys, hemostatika och akut blodtrycksbehandling. Föreläsningen "Neuroradiologi för strokeläkare" av överläkare/neuroradiolog Kasim Abul-Kasim berörde bilddiagnostikens olika modaliteter med deras respektive möjligheter och begränsningar.

"Ultraljud vid stroke" lärdes ut av neurologerna Markus Stiehm och Petrea Frid, som även gav alla möjligheten att prova på de moderna ultraljudsmaskinerna och visualisera kollegornas cerebrala cirkulation. Vi har stora förhoppningar om att kunna upprepa denna dag, eftersom det stora intresset från hela landet gjorde att de 24 tillgängliga platserna snabbt fylldes.

#### ÅTER IGEN PUBLIKREKORD

Formatet för det ordinarie årsmötet var detsamma som tidigare år. Korta intensiva föreläsningar som efterföljs av livliga diskussioner med högt i tak, goda fikapauser och nätverkande däremellan. Publikrekordet från Göteborg förra året på 100 deltagare var målet även detta år, men efter att alla anmälningar räknats samman var det totalt 136 registrerade. Att det finns ett så stort intresse för akutneurologi i vårt avlånga land gladdde föreningen enormt. Utöver det nya inslaget med praktisk stroketräning är vi även stolta och glada över att vi i år aktivt gick ut med inbjudan till neurologi-intresserade sjuksköterskor varav över 20 personer deltog i mötet.





Vi lärde oss lika mycket i utvärderingen efteråt som i simulatorrummet.



Petrea Frid, neurolog i Malmö, undervisar intresserade kollegor i modern ultraljudsutrustning.

## INTENSIV- OCH INTERMEDIÄRVÅRD

Första föreläsningsblocket intensiv- och intermediärvård hade fokus på samarbets-  
tytor mellan intensivvård och neurologi  
samt övergångsformerna dem emellan.

Ingrid Didriksson, överläkare på intensivvårdsavdelningen (IVA) på Skånes universitetssjukhus i Malmö, en av landets största, startade sessionen med temat "Neurologiska komplikationer vid kritisk sjukdom". Neurologens roll berör i lika hög grad bedömning och handläggning av neurologiska problem hos patienter med allvarliga sjukdomar i andra organsystem, som situationer där intensivvårdsbehovet orsakas primärt av neurologiska diagnoser. De tre huvudsakliga orsakerna till neurologiska bedömningar på IVA analyserades på ett pedagogiskt sätt: Patienten som inte vaknar, patienten som inte orkar mobiliseras eller komma ur respirator på grund av neuromuskulär svaghet, samt patienten som uppvisar avvikande rörelser. Markus Stiehm, specialistläkare inom neurologi och ultraljudsexpert på sektionen för neurologi, gav en översikt om hur ultraljud vid diagnostik och monitorering av förhöjt intrakraniellt tryck kan användas som en enkel kompletterande metod för icke-invasiv bedside-övervakning i realtid av medvetandesänkta neurologiska patienter. Mårten Unnerbäck, biträdande överläkare och donationsansvarig läkare på IVA i Malmö, hade ett mer praktiskt än teoretiskt/juridiskt fokus på hjärndödsdiagnostik och donationsfrågor. Oerhört värdefullt för alla oss som skall ta ställning till att inleda eller avstå från att inleda livsuppehållande behandling, samt bära expertrollen (rörande hjärnskadorna) när patientens liv inte längre kan räddas, men organen kan ge liv åt andra. Marco Brizzi, neurolog på Skånes universitetssjukhus, avslutade sessionen med en fortsättning på Ingrid Didrikssons tema och utvecklade hur neurologen kan använda sitt expertkunnande för huvudmålet, nämligen att bevara neurologisk funktion, medan patienter behandlas för livshotande tillstånd eller multiorgansvikt. Övergången mellan intensivvård och intermediärvård belystes också.

## GRAVIDITET OCH PARTUS

Att stå inför en komplicerad neurologisk åkomma hos en gravid patient och sam-



Vem vågar vi bestråla och när var några av de frågor som överläkare Håkan Almqvist besvarade.

tidigt göra en riskanalys avseende utredningsgång och möjlig behandling med hänsyn till både kvinna och foster är en situation som kan framkalla tremor även hos en erfaren neurolog. Torsdagens tredje block, "Graviditet och partus", bjöd på fem föreläsningar som belyste radiologisk diagnostik, perifera nervkomplikationer, anestesi hos gravida med neurologiska sjukdomar, behandling av akut ischemisk stroke, behandling av status epilepticus under graviditet samt förebyggande behandling med antiepileptika hos gravida före och efter partus. Sammantaget utgör de ett användbart kunskapstillskott för neurologkonsulter, -jourer och bakjourer.

Neuroradiolog Håkan Almqvist guidade oss genom diagnostiska möjligheter under graviditet och avlivade en del myter om joniserande strålning och kontrasttillförsel på vägen. Sammanfattningsvis presenterade han en ångstdämpande föreläsning, som klargjorde att MR-undersökning går bra att göra under graviditetens samtliga veckor, med förbehåll för att det kan vara svårt att ligga platt på rygg en längre stund i sen graviditet. Vetenskaplig evidens och försiktighetsprinciper gällande kontrasttillförsel benades upp, samtidigt som budskapet att teoretiska riskberäkning-

ar inte är särskilt användbara var klart och tydligt – rimligen är det rätt diagnos som är viktigast. Emellertid betonades även att många allvarliga neurologiska tillstånd som posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), tumör och MS kan besvaras även med MR-undersökning utan kontrast.

Lars-Johan Liedholm, överläkare på Neurocentrum Norrlands universitetssjukhus föreläste om perifera neurologiska komplikationer vid graviditet och förlossning. Myten om att denna typ av problem är anestesilogiska komplikationer avlivades återigen. Naturliga dynamiska förlopp under förlossningen och fysiologiska mekanismer hos modern/barnet är dominerande orsaker till perifera nervskador vid partus.

Därefter tog överläkare Anna Steinberg och specialistläkare Tiago Moreira från Karolinska Universitetssjukhuset vid på temat "Akut strokebehandling vid graviditet", som är ett område där det saknas rekommendationer och det följaktligen råder stor osäkerhet, vilket kan leda till att trombolysbehandling undanhålls gravida patienter i onödan. Efter en genomgång av särskilda riskfaktorer för stroke under graviditet, bjöd föreläsningen också på en för många av oss välbehövlig introduktion till den neuroendo-



krinologiska rollen hos endogent tPA som utmynnade i frågeställningen om behandling med rtPA kan ge neuroendokrina effekter hos fostret. Svaret är "sannolikt inte" eftersom alteplas inte passerar placenta på grund av sin höga molekylvikt och toxicitetsstudier har inte visat teratogen effekt.

Föreläsningen avslutades med redovisning av en fallserie och en sammanfattning av kunskapsläget: Intravenös trombolys är relativt säkert för den gravida kvinna med likartad mortalitet för gravida som för icke-gravida. Ett något osäkrare kunskapsläge råder för fostret, men nyare fallrapporter som avser behandling med alteplas (inte streptokinas eller urokinas, där komplikationsfrekvensen verkar ha varit högre) beskriver bra utfall även för fostret.

Temat avrundades av epilepsiteamansvariga specialistläkaren Maria Strandberg och specialistläkare Petrea Frid, båda Skånes universitetssjukhus.

En fallpresentation om partiellt status epilepticus hos en patient i fullgången graviditet belyste frågor både om läkemedelsbehandling och om interdisciplinärt samarbete. Det framkom tydligt att olika specialiteter, i det här fallet neurologi och obstetrik, kan ha olika målsättningar och prioriteringar som medför fördröjning av medicinska beslut, och att kommunikation och samsyn mellan specialiteter och yrkeskategorier är väsentliga komponenter i handläggandet.

Maria Strandberg presenterade vetenskaplig evidens och goda råd för läkemedelsbehandling under graviditet, partus och amning, ett område som genererar en hel del osäkerhet hos både vårdgivare och patient. Faktum är att mer än 95 procent av kvinnor med epilepsi har en normal graviditet och föder friska barn. Många kvinnor avstår också amning på grund av felaktig eller utebliven information om risker för barnet. Det är alltså viktigt med ett strukturerat omhändertagande i god tid innan graviditeten är ett faktum. Risken för missbildningar under behandling med antiepileptisk behandling stiger dramatiskt med antalet antiepileptika som används. Vid monoterapi är risken 3,7 procent (mot 2,2 procent i hela befolkningen) medan risken är 11 procent och 24 procent vid behandling med tre respektive fyra antiepileptika. Lamotri-



Michael Mazya leder årsmötet och föreningen framåt.

gin har länge varit förstahandspreparat, men Maria Strandberg meddelade att data från EURAP avseende levetiracetam snart är på väg, och det är sannolikt att de två preparaten är likvärdiga vad gäller teratogena effekter.

Gunilla Islander, anestesilog och överläkare på Skånes universitetssjukhus, avslutade med att belysa anestesilogiska problem och utmaningar under förlossning hos kvinnor med neurologiska sjukdomar.

#### ETIK PÅ JOURTID

Etik på jourtid var temat för den sista sessionen under mötets första dag. Här skapades en panel med erfarna överläkare i neurologi, Marco Brizzi, Christina Sjöstrand, Magnus Thorén samt IVA-överläkare Mårten Unnerbäck. I diskussionen med åhörarna togs de utmaningar upp som bakjourer kan ställas inför när man i telefon förväntas ta beslut om behandling och lämplig vårdnivå, understundom baserat på ett begränsat faktaunderlag, med en patient som på grund av den akuta sjukdomen inte kan tala för sig själv. Känslan av att själv, på distans, sitta med ett svårt beslut som egentligen hade behövt diskuteras med kollegor, adresserades och väckte mycket känslor. Huruvida da-

gens situation med allt skralare tillgång till vårdplatser påverkar oss i våra kliniska beslut och hur den uppringande doktorn ser på neurologens uppgift (som rådgivande expert eller bara som ett namn som ska sanktionera dennes redan tagna beslut?) var andra ämnen som lyftes. Det var uppenbart att vi som läkare och neurologer behöver ett forum för denna typ av frågor. Ämnet gav mycket mersmak och kan förhoppningsvis ta mer plats på framtida möten.

#### ÅRSMÖTE OCH MIDDAG

Årsmötet och efterföljande middag hölls denna gång på restaurang Grand Öl & Mat. Under lättsamma former samlades ett 40-tal av ANS' medlemmar samt föreningens styrelse för att gå igenom året som gått men även för att gemensamt blicka framåt och försöka göra föreningen bättre inför det kommande året.

En ny medlem valdes in i styrelsen. Vi välkomnar Annika Nordanstig som är neurolog och överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg till gänget och hoppas på nya idéer och uppslag under de kommande åren.

Som avslutning på årsmötet delades utmärkelsen "The Gyllene Headset Award" ut för första gången. Utmärkel-



För första gången delades The Golden Headset Award ut.

sen är tänkt att gå till dem som på ett storartat sätt bidragit till att främja utvecklingen av akut neurosjukvård och gjort viktiga insatser för professionell fortbildning på det akutneurologiska området. I år tilldelades priset parhästarna från Neurocentrum vid Norrlands universitetssjukhus, professor Jan Malm samt överläkare Lars Johan Liedholm, med motiveringen: "För ett oförtröttligt och enastående arbete med att främja akutneurologisk kunskap, både tillsammans och var för sig, genom Akutneurologiboken, SK-kursen i akut neurologi, startandet av ANS, föreläsningar inom och utanför ANS, och mycket, mycket mer, dessutom ryktas det om att det kommer en ny upplaga av Akutneurologiboken, och att SK-kursen snart kommer att återuppträda?" Middagen därefter bjöd på skånska läckerheter och kantades med tal, samt avslutades med liveframträdande av ett jazzband som väckte liv i oss alla efter en lång och spännande dag.

#### AKUT STROKE

Fredagens första block "Akut stroke" bjöd på fyra föreläsningar. Dagen inledes av Johan Wasselius, biträdande överläkare inom interventionell neuroradiologi, som berättade om radiologiska red-

skap för selektion av patienter för akut strokebehandling. I dag selektas patienter för trombolysbehandling på tidskriteriet 4,5 timmar, och endovaskulär trombektomi på tidskriteriet 6 timmar vid akut stroke i främre cirkulationen. Tidsangivelserna är baserade på resultat från stora randomiserade kliniska prövningar. På individnivå däremot, är det sannolikt att patienter utvecklar en manifest infarkt under olika lång tid, beroende på individuella förutsättningar. Johan lyfte idén om att man i stället skulle kunna selektera patienter för akut strokebehandling utifrån den sammanlagda radiologiska bilden, där tiden sedan insjuknandet kan vara av mindre betydelse, om patienten ännu inte har utvecklat en infarkt.

Dagens andra föreläsning hölls av biträdande överläkare i neurologi, Fredrik Buchwald. Föreläsningen handlade om stroke med oklar insjuknandetid, så kallad "wake-up stroke" (WUS). Fredrik visade att wake-up stroke inte skiljer sig från andra stroke, varken vad gäller ålder, kön, svårighetsgrad eller radiologisk bild. Det finns indicier som talar för att wake-up stroke hos många torde inträffa strax före uppvaknandet. I dag saknas högggradigt evidensbaserad kausal behandling av wake-up stroke. Det pågår dock flera kliniska prövningar av både trombektomi- och trombolysbehandling vid wake-up stroke (bland annat den nyligen stoppade DAWN-studien, där resultat torde redovisas inom kort).

Näst på tur var specialistläkare i neurologi, Michael Mazya, som gav oss en uppdatering om behandling av intracerebrala blödningar (ICH). Michael visade att det finns ett tydligt vetenskapligt belägg för att patienter med intracerebrala blödningar bör behandlas på strokeenhet, där risken för död och beroende minskar jämfört med vård på annan avdelning. Han tog också upp vikten av att inte för tidigt prognosbedöma patienter med intracerebrala blödningar och att vara frikostig med att intensivvårda patienter med allvarliga blödningar där utgången är osäker. Därefter gavs en översikt över evidensläget för blodtryckssänkning vid intracerebrala blödningar, och konklusionen var att det hos patienter utan tecken på förhöjt intrakraniellt tryck är säkert att

sänka blodtrycket till 140–150 mmHg. Avseende utredning för bakomliggande patologi vid intracerebrala blödningar, är risken för en makrovaskulär blödningsskälla högst om patienten är ung och saknar känd hypertoni, men förekommer förstås också hos patienter med högre ålder och hypertoni. Med bakgrund av detta, samt för att kunna påvisa tecken på aktiv blödning (så kallade "spot signs") rekommenderade Michael att patienter med intracerebrala blödningar bör utredas akut med CT-angiografi som tillägg till nativ CT.

Sessionen om stroke avslutades med att professor Bo Norrving sammanfattade de otroliga framgångar som skett inom strokevården under de sista två decennierna, där det i dag finns ett flertal effektiva behandlingar. I Sverige ses nu för första gången en minskning av det absoluta antalet insjuknanden, trots en ökning av andelen äldre och en ökande totalbefolkning. Minskningen tros bero på förbättrade primär- och sekundärpreventiva insatser. Om man lyfter blicken och betraktar strokesjukdomen på ett globalt plan, är utsikterna alltför dystra. Stroke ökar i låg- och medelinkomstländer, vilka bär omkring 80 procent av den globala hälsobördan för stroke. Särskilt bekymmersam är ökningen av stroke hos yngre individer. Bo berättade om sitt engagemang i globala initiativ inom FN och WHO för att minska förekomsten av icke smittsamma sjukdomar (non-communicable diseases) där stroke ingår.

#### TIDIG REHABILITERING VID SVÅR HJÄRNSKADA

För de allvarligast sjuka patienterna startar ofta rehabiliteringsinsatser vid ett skede i vårdförloppet då patienten fortfarande vårdas inom intensiv- eller intermediärvård. Marie Lindgren, överläkare på Rehabmedicinska kliniken i Linköping, öppnade mötets sista session med en föreläsning om rehabilitering av patienter med svår hjärnskada, hos vilka medvetandegraden inte alltid är självklar. Hon visade på ett tydligt sätt hur många nyanser av medvetande som kan finnas mellan koma och fullt vaken och adekvat, samt hur en patients status kan pendla mellan de olika stadierna beroende på tid på dygnet, dagsform och stimuli. Utöver att teambaserad neurore-



habilitering i sig gynnar prognosen, be-  
lyste Marie även en annan aspekt på  
neurorehabilitering: Det värdefulla un-  
derlag som en preciserad kartläggning  
av medvetande utgör, för att kunna för-  
hålla sig till prognos, närstående, fort-  
sätta insatser och eventuella begräns-  
ningar av dessa. Med ett patientfall för-  
tydligades detta och vikten av att låta  
bedömningen och rehabiliteringen pågå  
en längre tid.

#### REHAB PÅ INTERMEDIÄRENHET

Anna Winkler, sjukgymnast på inter-  
mediärvårdenheten Neuro-OBS på  
Skånes universitetssjukhus Malmö av-  
slutade årsmötet med en inblick i hur  
paramedicinska hälsoprofessioner arbe-  
tar på enheten, där man vårdar patien-  
ter med neurologisk sjukdom i behov av  
en vårdnivå och övervakningsintensitet  
som en vanlig neurologavdelning inte  
kan erbjuda. Fokus låg på teamarbetet  
kring patienten med dennes behov och  
förutsättningar som startpunkt, för att  
återvinna och bibehålla funktionsför-  
måga. Tidig mobilisering är ett ledord  
när vinsten av rörelse överväger eventu-  
ella risker hos patienten. Anna visade på  
ett övertygande sätt hur alla som jobbar  
med patienten har en del i rehabilite-  
ringen. Detta gäller inte minst i den ti-  
diga fasen, då det ofta finns akuta pro-  
blem med andning, postoperativa be-  
gränsningar, infektioner, nutritions-  
aspekter och andra potentiellt rehabi-  
literingshämmande faktorer. Den bästa  
träning är den som blir av.

#### MÖTETS AVSLUTANDE

Innan deltagarna från landets alla hörn  
fick greppa sin lunchpåse och spridas för  
vinden avslöjades att Västmanlands  
Sjukhus Västerås kommer att stå värd  
för årsmötet 2018, det femte i ordningen.



Vikten av att låta bedömningen ta tid lärde vi oss av Marie Lindgren överläkare från Linköping.

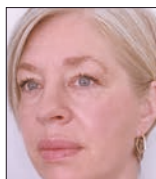
*"Tidig mobilisering är ett ledord när vinsten av rörelse överväger eventuella risker hos patienten."*

IRL 5 kommer att hållas 8–9 februari 2018 och vi hoppas att träffa många av Neurologi i Sveriges läsare där. Hade ni inte möjlighet att vara med i Malmö men tycker att föreläsningarna verkar intressanta finns åhörarkopior att ladda ner på vår hemsida <http://akutneurologi.org/>. Där finns också information om hur man blir medlem i föreningen, där avgiften är 300 kr för livslångt medlemskap. Nästa tillfälle att träffa ANS i verkliga livet är på Neurologiveckan i Göteborg där ANS på torsdagen den 11

maj arrangerar en eftermiddag med tema "Yrsel – från akutmottagningen till strokeenhet/NIVA" Förhoppningsvis ses vi i cyberrymden innan dess på något av våra webinarer som sedan tidigare sänds varje onsdag mellan 12.15 och 12.45. På hemsidan finns all information om hur man deltar. Det krävs bara en dator eller mobiltelefon och en internetuppkoppling. Men allt detta visste ni säkert redan.



**STEFAN OLSSON HAU**  
ST-läkare i neurologi, VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin, Skånes universitetssjukhus Malmö, Kassör ANS  
[stefan.olssonhau@skane.se](mailto:stefan.olssonhau@skane.se)



**PETREA FRID**  
Specialistläkare, VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin, Skånes universitetssjukhus Malmö  
[petrea.frid@skane.se](mailto:petrea.frid@skane.se)



**TERESA ULLBERG**  
ST-läkare, VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin, Skånes universitetssjukhus Malmö  
[teresa.ullberg@skane.se](mailto:teresa.ullberg@skane.se)



**MARCO BRIZZI**  
Överläkare, VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin, Skånes universitetssjukhus Malmö Styrelseledamot och tidigare ordförande i ANS  
[marco.brizzi@skane.se](mailto:marco.brizzi@skane.se)



# Nästa steg vid **PARKINSONS SJUKDOM** – fördjupningsmöte om handläggningen av patienter i komplikationsfas

I slutet av januari anordnades 2017 års Nordiska Parkinson-fördjupningsmöte, det trettonde i ordningen. Årets föredrag fokuserade på praktisk erfarenhet, forskning och behandling av Parkinsons sjukdom i komplikationsfas, med särskild betoning på det multidisciplinära omhändertagandet.

**Från och med i år arrangeras** fördjupningsmötet inte längre av Parkinsonförbundet; i stället har Vårdföreningen Movement Disorders (VfMD) tagit över värdskapet. I och med detta bjuds inte bara sjuksköterskor in till att delta utan även VfMD:s övriga medlemmar, det vill säga fysioterapeuter, arbetsterapeuter, dietister och logopeder.

## UTREDNING AV DEMENS

Oskar Hansson, neurolog från Skånes universitetssjukhus i Lund och forskare vid Lunds universitet, berättade att demens är en av de faktorer som bidrar mest till försämrad livskvalitet för patienter och ökat lidande för närstående.

En demensutredning kan göras relativt enkelt vid ett vanligt besök på mottagningen. Absolut viktigast för utredningen är anamnesen, helst inte bara från patienten själv, utan även från anhöriga.

– Man kan få en bra bild av situationen genom att fråga om vardagliga saker, till exempel om patienten själv klarar att sköta sin medicinering, köra bil, ta hand om ekonomin eller laga mat, sade Oskar Hansson.

Dessutom använder man några enkla kognitiva test och kontrollerar hur blodtrycket förändras när man reser sig upp från liggande ställning, så kallat ortostatiskt blodtryck. Man måste även utesluta botbara orsaker till demenssymtom, till

## SAMMANFATTNING

- Demens är enkelt att utreda och kan ha botbara orsaker
- En logoped kan göra stor nytta för den som har Parkinsons sjukdom
- En ny skattningsskala mäter såväl motoriska som icke-motoriska symtom samt behandlingsbiverkningar
- Fysisk träning lindrar symtomen och förbättrar livskvaliteten vid Parkinsons sjukdom

exempel hormon- eller vitaminrubbningar, läkemedelsbiverkningar, förgiftningar, tumörer, infektioner, sömnbrist eller depression. Även vissa läkemedel kan försämra kognitionen, så inte sällan kan symtomen förbättras genom ändrad medicinering.

## ATYPISK PARKINSONISM

Neurolog Klas Wictorin från Helsingborgs lasarett talade om atypisk parkinsonism, ett samlingsnamn för sjukdomarna multipel systematrofi (MSA), progressiv supranukleär pares (PSP), kortikobasal degeneration (CBD) och Lewykroppsdemens (DLB). De olika formerna av atypisk parkinsonism är svåra att diagnostisera eftersom många symtom liknar Parkinsons sjukdom. En avgörande skillnad är dock att för-





Klas Wictorin



Karin Wirdefeldt

ändringarna i hjärnan är mer utbredda vid atypisk parkinsonism så att symtomen ofta är mer omfattande och sjukdomsutvecklingen snabbare.<sup>1</sup>

– Att ställa diagnos på någon form av atypisk parkinsonism tar tid. Oftast behöver patienten undersökas vid flera tillfällen så att man kan följa sjukdomsförloppet, förklarade Klas Wictorin.

Atypisk parkinsonism svarar sällan på levodopa, åtminstone inte lika bra som Parkinsons sjukdom. Däremot kan dopaminagonister och amantadin ha viss effekt.

Patienter med atypisk parkinsonism behöver särskilt mycket information och stöd. Inte minst viktigt är det icke-medicinska omhändertagandet av arbetsterapeut, kurator, dietist och logoped. Även de anhöriga kan behöva mycket stöd.

#### AKTUELLA BEHANDLINGSLTERNATIV

Karin Wirdefeldt, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, redogjorde för befintliga behandlingsalternativ för att lindra symtomen vid Parkinsons sjukdom. Hon berättade att behandling med levodopa har visats medföra ökad risk för motoriska komplikationer och utveckling av ofrivilliga rörelser, så kallade dyskinesier. Därför väljer man numera ofta att ge lägre doser av levodopa i kombination med ett eller flera andra läkemedel med annan verkningsmekanism, till exempel dopaminagonister, COMT-hämmare eller MAOB-hämmare.<sup>2</sup> Det gäller inte minst vid behandling av yngre personer som förväntas leva med sjukdomen i många år.

En känd biverkning av bland annat dopaminagonister är dock så kallad impuls kontrollstörning, det vill säga en



Mona Edström och Jan Linder

**”Atypisk parkinsonism svarar sällan på levodopa, åtminstone inte lika bra som Parkinsons sjukdom.”**

tvångsmässig fixering vid exempelvis sex, shopping, spelande eller mat. En annan form av störd impuls kontroll är dopamin dysregleringssyndrom, vilket innebär att patienten tar allt högre doser av sina läkemedel och utvecklar en form av beroende som kan göra det mycket svårt att byta ut dopaminagonisten mot annan behandling.

#### STRUKTURERAT ARBETSSÅTT

Professor Per Odin från Lunds universitet redogjorde för hur urvalet av patienter för avancerad behandling går till. De tre behandlingsalternativ som finns att tillgå är apomorfinpump, Duodopa (levodopa och karbidopa som tillförs direkt till tarmen via en bärbar pump, kallas även LCIG) och djup hjärnstimulering (deep brain stimulation, DBS).

NAVIGATE PD är ett projekt som syftar till att ge konsensusbaserade råd till läkare om de delar av avancerad behandling som det ännu saknas evidens för.<sup>3</sup> Råden är sammanställda av ett hundratal experter på rörelsesjukdomar och avsedda som ett komplement till befintliga riktlinjer.

Idealpatienten för all avancerad behandling är ung och lider inte av demens, men däremot av besvärliga fluktuationer. Vilket behandlingsalternativ som passar bäst beror på kontraindikationerna, där de största begränsningarna finns

för DBS. Framför allt är det demens, hög ålder och svår depression eller ångest som gör att DBS inte är lämpligt. För dessa patienter kan i stället någon av pumpbehandlingarna bli aktuell.

– Det gäller att inte vänta för länge med att utreda möjligheterna till avancerad behandling, så att det inte blir för sent på grund av att symtomen blivit för svåra, betonade Per Odin.

#### UMEÅMODELLEN

I Umeå har man utvecklat ett eget arbetssätt när det gäller utredning inför avancerad behandling. Det berättade neurolog Jan Linder och parkinsonsjuksköterska Mona Edström, som arbetat på detta sätt sedan 2012. För närvarande görs årligen ungefär 40 behandlingsutredningar i Umeå.

Inför utredningen får patienten fylla i ett flertal frågeformulär. Ibland görs en självskattning av de motoriska symtomen, men allt oftare används numera en så kallad PKG-klocka för objektiv mätning av motoriska symtom. Besöket inleds sedan med provtagning av undersköterska. Sedan träffar patienten parkinsonsjuksköterskan som går igenom olika skattningsskalor och en checklista för avancerad behandling samt redogör för de olika behandlingsalternativen. Först därefter träffar patienten neurologen, och eftersom en så stor del av utredningen redan är avklarad i det skedet, tar besöket normalt inte mer än en timme.

Umeå bistår även lokalsjukhusen i norra Sverige med expertbedömningar med hjälp av regelbundna videokonferenser. Inga definitiva beslut om behandling fattas dock utan att patienten kommer till Umeå för utredning.

– Många neurologer tvekar inför att remittera sina patienter till en specialist på rörelsesjukdomar, men det är bättre att remittera en gång för mycket än en gång för lite, framhöll Jan Linder.

#### VAD KAN LOGOPEDEN GÖRA?

Logopeden har en viktig funktion i det multidisciplinära omhändertagandet av patienter med Parkinsons sjukdom. Joakim Gustafsson och Ellika Schalling från Karolinska Institutet i Stockholm berättade att såväl röst- och talsymtom som sväljsvårigheter är mycket vanligt förekommande.

I en nyligen genomförd enkätstudie där 188 Parkinsonpatienter deltog uppgav 44 procent att försämrat tal var ett av de svåraste symtomen.<sup>4</sup> Över 90 procent uppgav minst ett symptom på svårigheter med tal eller kommunikation till följd av sjukdomen, oftast svag röst, svårigheter att hitta ord eller otydlig artikulation. För närmare hälften har svårigheterna lett till att man inte längre umgås med andra på samma sätt som tidigare.

Sammanlagt hade 45 procent av patienterna haft kontakt med logoped på grund av sina besvär och 42,5 procent hade även fått behandling. Av dessa tyckte 41 procent att de haft mycket nytta och 44 procent att de haft viss nytta av behandlingen.

#### PARKINSONREGISTRET

Leszek Stawiarz, fysiker, statistiker och epidemiolog vid Karolinska Institutet, är den tekniska utvecklaren bakom det svenska Neuroregistret, där Parkinsonregistret ingår.<sup>5</sup>





Ellika Schalling och Joakim Gustafsson



Leszek Stawiarz

**”Idealpatienten för all avancerad behandling är ung och lider inte av demens, men däremot av besvärliga fluktuationer.”**

Registret gör det möjligt att få en överblick över varje individuell patients sjukdomsutveckling. Utvecklingen kan dessutom åskådliggöras på en mängd olika sätt med hjälp av en enkel knapptryckning.

I registret ingår även Patientens Egen Registrering (PER), som innebär att patienten själv kan mata in data i registret och se sina egna resultat.

För vårdpersonal är det möjligt att generera resultat på gruppnivå, till exempel hur väl det egna sjukhuset följer de nationella riktlinjerna för vård och behandling. Statistiken visas i realtid med flexibla grafer och diagram.

En annan del av arbetet med Parkinsonregistret handlar om att utarbeta nationella riktlinjer för Parkinsons sjukdom. Det övergripande målet är att stärka människors möjlighet att få jämlik och god vård och omsorg. Men hur påverkar riktlinjerna det praktiska arbetet? Detta försökte man bringa klarhet i under en paneldiskussion ledd av sjukgymnasten och forskaren Maria H Nilsson från Lunds universitet. Man konstaterade att personalbrist är ett av de främsta hindren för



I gruppdiskussionen om de nationella riktlinjerna deltog Maria H Nilsson och Maria Haak från Lunds universitet, Lotta Sellergren från Stiftelsen Stora Sköndal i Stockholm och Peter Hagell från Högskolan Kristianstad.



Anders Johansson

att kunna genomföra de åtgärder som riktlinjerna rekommenderar.

En annan fråga gällde hur måluppfyllelsen ska mätas. Exempelvis fastslår riktlinjerna att alla patienter ska erbjudas

omhändertagande av ett multidisciplinärt team, men det är osäkert om det innebär att teamet ska finnas nära patienten så att denne verkligen kan få ett sådant omhändertagande eller om det är tillräckligt att det finns ett team att tillgå i någon av grannstäderna.

Man konstaterade att riktlinjerna kommer att kunna användas för att utveckla och förbättra såväl kvaliteten på vården som den egna kompetensen. Riktlinjerna kan också vara ett bra underlag för diskussioner med landstingen när det gäller resurser och prioriteringar.

### NÄSTA STEG FÖR PARKINSON-BEHANDLING

Neurolog Anders Johansson, Karolinska Universitetssjukhuset, redogjorde för en ny skala för att mäta Parkinsons sjukdom, kallad Parkinson's Disease Composite Scale (PDCS).<sup>6</sup> Syftet med skalan är att ge ett sammansatt mått på sjukdomens svårighetsgrad, där hänsyn tas till såväl motoriska som icke-motoriska symtom och behandlingskomplikationer. Testet består av 17 relativt enkla frågor, så det går förhållandevis snabbt att genomföra.

En första studie för att validera skalan har visat goda resultat, så nu planeras en större studie på sammanlagt 700 patienter i 14 länder.

– Om kommande studier visar att skalan håller måttet kan PDCS komma att få en mycket bred användning, bland annat i kliniska studier, som underlag för resursfördelning och för att jämföra olika patientgrupper, sa Anders Johansson.

Därefter återkom Maria H Nilsson och redogjorde för de viktigaste nyheterna i 2017 års version av FYSS-kapitlet om Parkinsons sjukdom, som ger evidensbaserade rekommendationer om fysisk aktivitet och träning och som utgör ett



komplement till de nationella riktlinjerna. Hon berättade bland annat om positiva effekter av gång (inklusive stavgång), dans och tai-chi, liksom att styrketräning inte bara ökar muskelstyrkan utan även balans- och gångförmågan.

– Styrketräning bör dock kombineras med annan träning för att leda till förbättringar av motoriska och icke-motoriska symtom, aktiviteter i dagliga livet och hälsorelaterad livskvalitet, sa Maria H Nilsson.

#### CO-CARE COMPANION

Slutligen presenterade forskarna Åsa Revenäs och Carolina Wannheden Co-care Companion, ett digitalt stöd för de aktiviteter som sker i samarbete mellan patienter, närstående och vårdpersonal.<sup>7</sup> Genom informationsutbyte, visualisering och kommunikation vill man hjälpa personer med Parkinsons sjukdom att öka sin kunskap om vad de själva kan göra för att optimera sin hälsa och ge dem ett smidigt verktyg för att åstadkomma detta.

#### UPPSKATTAT MÖTE

Tack vare intressanta föredrag, nya infallsvinklar och engagerade diskussioner var mötet liksom tidigare år mycket uppskattat. Att deltagarna kom från flera olika personalkategorier inom parkinsonvården gjorde värdet av ett multidisciplinärt omhändertagande särskilt tydligt.

Mötets sponsorer var AbbVie, Global Kinetics, Grünenthal, NordicInfu Care, PharmSwed, Sensidose, UCB och Zambon.

#### REFERENSER

1. Sha S et al. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2: 658–65.
2. Stowe R et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. Mov Disord 2011; 26: 587–98.
3. Odin P et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. Parkinsonism Relat Disord 2015; 21: 1133–44.
4. Schalling E et al. Speech and communication changes reported by persons with Parkinson's disease. In review.
5. [www.neuroreg.se](http://www.neuroreg.se).
6. Stocchi F et al. A new tool to stage Parkinson's disease PDCS (Parkinson's disease composite scale): A pilot study on behalf of the European Parkinson's disease association (EPDA). Mov Disord 2016; 31: S1–S802.
7. [ki.se/lime/co-care-vid-parkinsons-sjukdom](http://ki.se/lime/co-care-vid-parkinsons-sjukdom).



Text & foto:  
**HELENA NORDLUND**  
Frilansskribent och fotograf

## Dags för FORTBILDNING?

På [Neurologiisverige.se](http://Neurologiisverige.se) hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är neurolog eller innehar någon annan specialitet inom neurologivården. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar. Mejla till:

**INFO@NEUROLOGIISVERIGE.SE**

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.



Neurologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg  
Telefon 08 570 10 520, [www.neurologiisverige.se](http://www.neurologiisverige.se)



# Ökat upptag av antikroppar i hjärnan med nytt antikroppsformat

Immunterapi är en behandling som visat sig vara effektiv mot flera svåra sjukdomar. Men för att behandla sjukdomar i hjärnan måste antikropparna först ta sig förbi den hindrande blod-hjärnbarriären. En forskargrupp vid Uppsala universitet har utvecklat en ny design av antikroppar som ökar upptaget av antikroppar i hjärnan nästan 100 gånger. Detta beskrivs i denna artikel av **Greta Hultqvist**, **Dag Sehlin** och **Stina Syvänen**, samtliga vid Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Uppsala universitet.

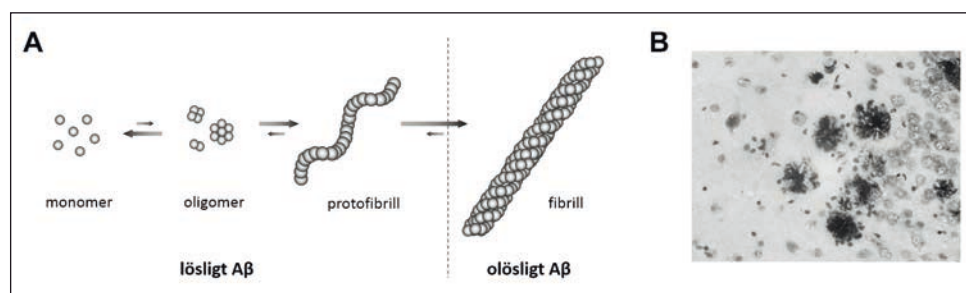




**Alzheimers sjukdom är den** vanligaste demenssjukdomen – drygt 100 000 personer lever med sjukdomen i Sverige i dag. Eftersom hög ålder är den främsta riskfaktorn kommer antalet drabbade att öka stadigt i samband med en ökad livslängd i befolkningen. Det finns i dagsläget ett fåtal mediciner som kan lindra sjukdomens symtom, men än så länge finns ingen behandling som angriper orsaken till sjukdomen.

Både akademien och läkemedelsindustrin lägger därför stora resurser på forskning kring nya behandlingar av demenssjukdomar. En av de mer lovande strategierna för behandling av Alzheimers sjukdom är immunterapi, där antikroppar ges för att oskadliggöra proteinet beta-amyloid ( $A\beta$ ), som består av 40–42 aminosyror.  $A\beta$  finns i både friska och sjuka hjärnor och kan även detekteras i blod och ryggvätska. Vid Alzheimers sjukdom klumpar  $A\beta$  ihop sig och bildar så kallade amyloida plack i hjärnan hos Alzheimerpatienter [Figur 1].

Senare års forskning har visat att det troligen inte är plack-  
en i sig som är skadliga för hjärnans nervceller. I stället anses  
ett förstadium till placken, så kallade oligomerer och proto-  
fibriller, vara huvudorsaken till de nervcellsförändringar som  
gör att hjärnans kognitiva funktioner försämras vid Alzhei-  
mers sjukdom. Många immunterapistudier där man använt  
antikroppar som binder företrädesvis till den normala for-  
men av  $A\beta$  (monomerer) har därför misslyckats med att visa  
någon klinisk effekt på patienter. Senare studier har fokuse-  
rat på att oskadliggöra oligomerer/protofibriller eller plack.  
En större fas 1-studie som rapporterar positiva resultat både



Figur 1. Vid Alzheimers sjukdom aggregerar proteinet A $\beta$  (A). Monomerer klumpar ihop sig till små oligomerer, vilka aggregerar vidare till större, lösliga protofibriller. Dessa bildar till slut olösliga fibriller som deponeras i hjärnvävnaden i form av amyloida plack (B).

när det gäller förbättrad kognition och minskad mängd plack i hjärnan hos tidiga alzheimerspatienter publicerade nyligen i tidskriften Nature.<sup>1</sup>

### BLOD-HJÄRNBARRIÄREN SKYDDAR HJÄRNAN

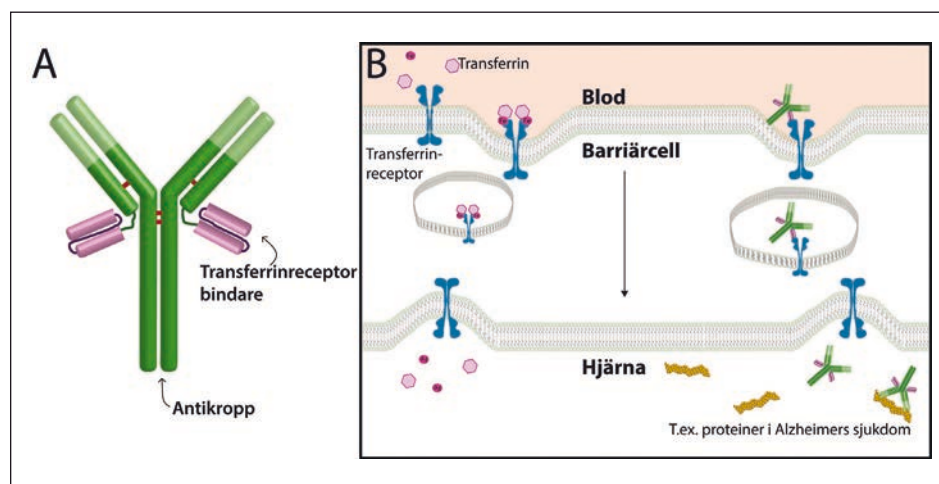
En försvårande omständighet vid immunterapi är att antikroppar har svårt att ta sig in i hjärnan. Det beror i första hand på att blod-hjärnbarriären, vars syfte är att skydda hjärnan, i mycket liten utsträckning släpper igenom stora molekyler såsom antikroppar. Vid behandling av sjukdomar som drabbar hjärnan måste därför höga doser ges till patienterna eftersom generellt mindre än 0,1 procent av de administrerade antikropparna når hjärnan. Då antikroppar generellt är dyra att framställa blir en sådan behandling kostsam, och dessutom riskerar patienterna att drabbas av biverkningar som orsakas av de höga perifera koncentrationerna av antikropparna. Att öka andelen av administrerade antikroppar som når hjärnan skulle därför leda till mindre kostnader, mer effektiv behandling och potentiellt färre biverkningar.

Vi har tidigare utvecklat en antikropp (mAb158) som binder selektivt till just de giftiga protofibrillerna.<sup>2</sup> I musmodeller av Alzheimers sjukdom minskar patologin avsevärt vid behandling med mAb158.<sup>3,4</sup> Antikroppen har humaniserats och testas nu i en stor fas 2b-studie mot Alzheimers sjukdom.<sup>5</sup> Resultat från den kliniska studien förväntas presenteras i slutet av 2017.

### FUNGERAR SOM EN TROJANSK HÄST

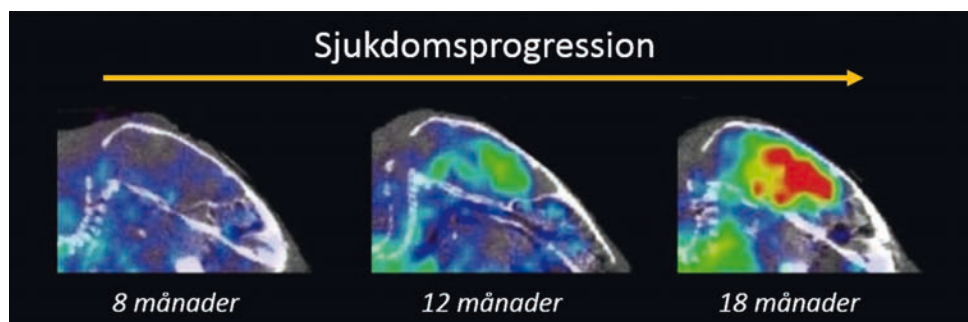
Antikroppen mAb158 är, liksom alla andra antikroppar mot A $\beta$  som studerats i kliniska försök, ett stort immunoglobulin

(IgG). För att ytterligare förbättra antikroppens egenskaper och öka dess upptag i hjärnan har mAb158 länkats till ett fragment som binder till transferrinreceptorn [Figur 2A].<sup>6</sup> Transferrinreceptorn är normalt involverad i transport av järn in till hjärnan, men kan användas som transportör även för andra substanser.<sup>7</sup> Transferrinreceptorbindaren fungerar då som en trojansk häst, vilken för med sig mAb158 in i hjärnan. Väl inne i hjärnan kan mAb158 binda till de giftiga protofibrillerna [Figur 2B]. Det har visat sig att antalet fragment, vilken affinitet de har till transferrinreceptorn och placeringen av dem har stor betydelse för hur väl det fungerar att "lura" transferrinreceptorn att bära med sig en stor antikropp in till hjärnan. För det första är det viktigt att endast ett fragment åt gången kan binda till transferrinreceptorn. Om två fragment binder samtidigt verkar det som att cellerna i blod-hjärnbarriären börjar bryta ner transferrinreceptorn redan på vägen mellan blodet och hjärnan, vilket leder till att färre antikroppar tar sig in i hjärnan. Dessutom går transferrinreceptorn förlorad, vilket gör att den inte kan plocka upp en ny antikropp på blodsidan av blod-hjärnbarriären. Det modifierade formatet vi har utvecklat är en symmetrisk antikropp där vi har klonat in en transferrinreceptorbindare på antikroppens båda lätta kedjor [Figur 2]. Antikroppen har alltså totalt två transferrinreceptorbindare, men på grund av att fragmenten är kopplade med mycket korta "linkers" kan endast ett av dem binda till transferrinreceptorn. Dock är chansen att en bindingsinteraktion sker, dubbelt så stor jämfört med om det bara skulle ha funnits fragment på en av de lätta kedjorna. En symmetrisk antikropp är dessutom lättare att producera. Endast



Figur 2. En antikropp med två transferrinreceptorbindare transporteras över blod-hjärnbarriären. Transferrinreceptorbindarna har med hjälp av kloning konjugerats till C-terminallerna av de lätta kedjorna på en antikropp (A). Antikroppen (A) kan transporteras över blod-hjärnbarriären på samma sätt som transferrin. I blodet binder antikroppen till transferrinreceptorn. Komplexet endocytoseras och pH sänks successivt i endosomen. När pH blir tillräckligt lågt släpper antikroppen från receptorn och kan släppas ut i hjärnan vid exocytos (B).





Figur 3. PET-bilder på transgena möss med alzheimerliknande patologi som har injicerats med mAb158 med transferrinreceptorbindare, sedda från sidan. Med stigande ålder syns tydligt en ökande PET-signal i hjärnan (röd-gula färger), vilket avspeglar en större mängd A $\beta$ -patologi.

en bindingsinteraktion leder även till en svagare bindning vilket gör att antikroppen lättare lösgörs från transferrinreceptorn och inte riskerar att följa med tillbaka till blodsidan av blod-hjärnbarriären.

Transferrinreceptorn är en effektiv och snabb transportör. Redan två timmar efter en injektion av antikroppen finns det 10–20 gånger mer av den modifierade mAb158 med transferrinreceptorbindare än av omodifierad mAb158 i hjärnan hos möss. Om denna ökning även leder till en snabbare och större minskning av patologiskt A $\beta$ , eller om aggregering av A $\beta$  kan förhindras om behandlingen påbörjas tidigt är fortfarande oklart, men studier kommer att initieras i vårt laboratorium vid Uppsala universitet inom en snar framtid.

#### PET AVSLÖJAR FÖREKOMSTEN I HJÄRNAN

Vad vi redan vet är att bindningen till A $\beta$ -protofibriller gör att de höga koncentrationerna av modifierad mAb158 i hjärnan bibehålls under flera dagar i möss med alzheimerliknande patologi medan antikroppen försvinner ur hjärnan i friska kontrollmöss som inte har några A $\beta$ -protofibriller. Antikroppen går även att märka med en liten radioaktiv isotop. Med hjälp av en positronemissionstomografi (PET)-kamera kan man då studera antikroppens förekomst i hjärnan vilket i sin tur ger en bild av A $\beta$ -patologins mängd och utbredning [Figur 3]. PET-diagnostik med antikroppen är alltså ett användningsområde parallellt med immunterapi. I dag diagnostiseras alzheimerpatienter med en kombination av kliniska tester och mätningar i ryggvätska av ämnen som är inblandade i sjukdomsprocessen. Minskade nivåer av A $\beta$  och ökade nivåer av tau (ett annat protein involverat i sjukdomsprocessen) i ryggvätska i kombination med kognitiva problem är till god hjälp vid diagnosen. Dessa mått ger dessvärre en statisk bild av sjukdomsförloppet och lämpar sig inte för att utvärdera en behandlingsmetod eller se om sjukdomen har förvärrats. Bristen på metoder att mäta effekter av behandlingar för hjärnans sjukdomar är ett stort problem vid utvecklingen av nya läkemedel. PET är en mycket attraktiv metod just vid diagnos och studier av hjärnans sjukdomar eftersom inga invasiva prover behöver tas och radioaktiviteten som används är så liten (kan jämföras med en magnetröntgen) att den inte påverkar patienten negativt.

#### SAMMANFATTNING

Vi tror att denna nya behandlingsstrategi kommer att få stor klinisk betydelse, dels genom att den är mer effektiv och således kan ge ett bättre behandlingsresultat, dels genom att vi med en minskad antikroppsdos sannolikt kan reducera bi-

verkningar hos patienterna, då en lägre koncentration antikropp i blodet minskar risken för interaktioner med perifera vävnader. I förlängningen kommer den här strategin kunna användas även vid andra sjukdomar som drabbar hjärnan, till exempel Parkinsons sjukdom och frontallobsdemens.



**GRETA HULTQVIST**

PhD, forskare, Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap vid Uppsala universitet  
greta.hultqvist@pubcare.uu.se



**DAG SEHLIN**

PhD, forskare, Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap vid Uppsala universitet  
dag.sehlin@pubcare.uu.se



**STINA SYVÄNEN**

Docent, forskare, Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap vid Uppsala universitet  
stina.syvänen@pubcare.uu.se

#### REFERENSER

1. Sevigny J, et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016; 537:50–56.
2. Englund H, et al. Sensitive ELISA detection of amyloid- $\beta$  protofibrils in biological samples. *J Neurochem* 2007; 103:334–345.
3. Lord A, et al. An amyloid- $\beta$  protofibril-selective antibody prevents amyloid formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2009; 36:425–434.
4. Tucker S, et al. The Murine Version of BAN2401 (mAb158) Selectively Reduces Amyloid- $\beta$  Protofibrils in Brain and Cerebrospinal Fluid of tg-ArcSwe Mice. *J Alzheimers Dis* 2015; 43:575–588.
5. Logovinsky V, et al. Safety and tolerability of BAN2401 - a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A $\beta$  antibody. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8:14.
6. Hultqvist G, Syvänen S, Fang XT, Lannfelt L & Sehlin D. Bivalent brain shuttle increases antibody uptake by monovalent binding to the transferrin receptor. *Theranostics* 2017; 7:308–318.
7. Pardridge WM. Blood-brain barrier drug delivery of IgG fusion proteins with a transferrin receptor monoclonal antibody. *Expert Opin Drug Deliv* 2015; 12:207–222.

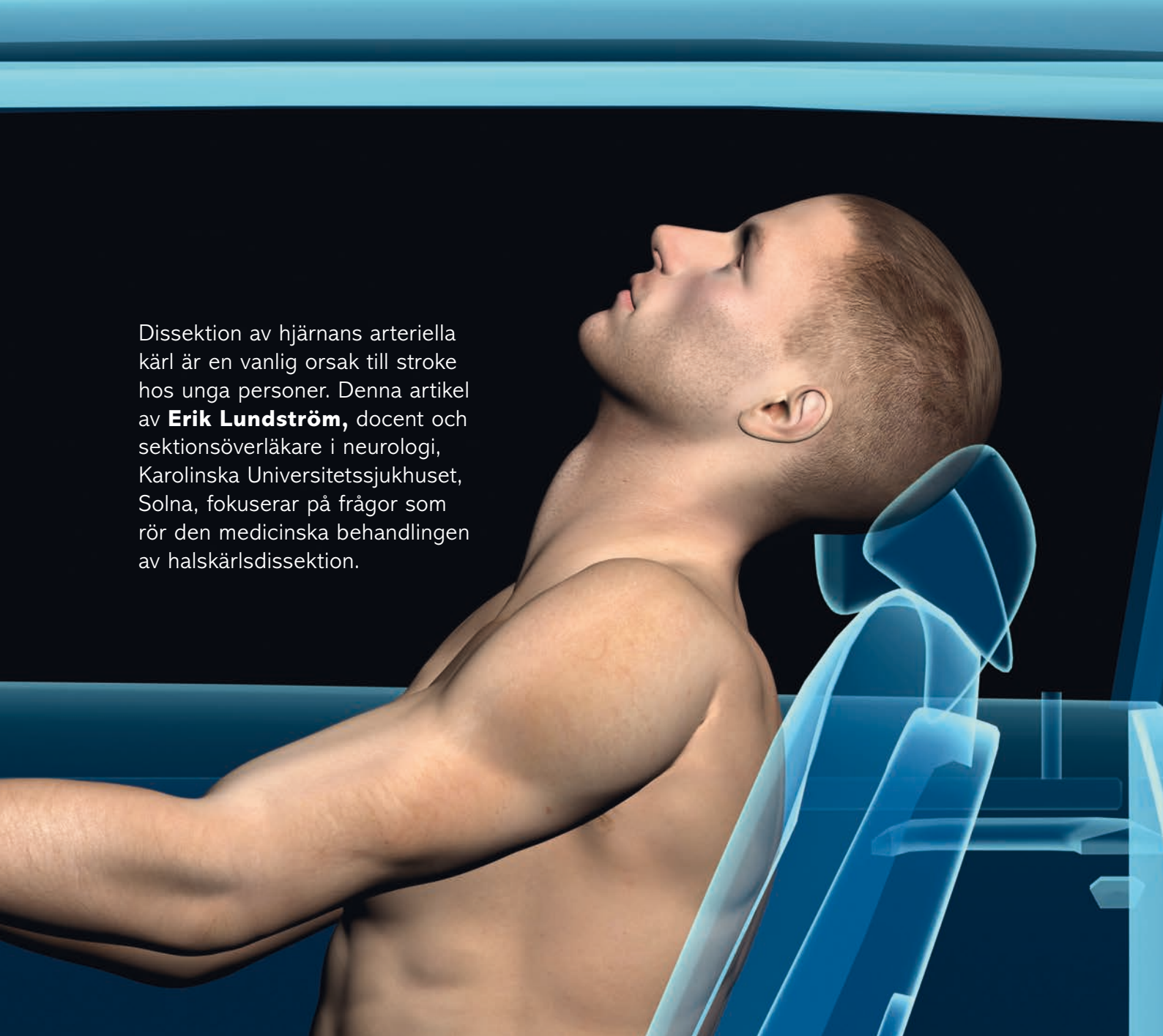
# *Medicinsk behandling av* **CERVIKAL DISSEKTION**

**Dissektion av hjärnans arteriella** kärl är den vanligaste kända orsaken till stroke hos yngre individer.<sup>1</sup> Medelåldern är 45 år med en viss övervikt av män.<sup>2</sup> Hälften av alla individer har haft någon form av trauma mot halsen. Patienter med cervikal artärdissektion har oftare högre blodtryck men samtidigt lägre förekomst av hyperkolesterolemi än matchade friska kontroller. Migrän – särskilt med aura – och hyperhomocystemi har identifierats som riskfaktorer. Anamnes på nyligen genomgången infektion ökar risken och detta kan delvis förklara den säsongvariation som förekommer. Populationsbaserade studier uppskattar incidensen av cervikal dissektion till ungefär 3 per 100 000 individer och år varav hälften drabbas av en stroke eller TIA.<sup>3</sup> I Sverige skulle det innebära att 300 individer varje år får cervikal dissektion och att 150 drabbas av stroke eller TIA. Dissektionen kan vara extrakraniell, dvs förekomma i arteria carotis interna eller arteria vertebralis fram till dess inträde i kraniet, eller

intrakraniell, dvs förekomma i ett kärl inne i hjärnan. Det är erkänt svårt att ställa diagnosen intrakraniell dissektion och jag har inte hittat några bra uppgifter på hur stor andel just den delen utgör av det totala antalet dissektioner.

Denna artikel fokuserar på medicinsk behandling av cervikal dissektion och tar upp några vanliga frågor som jag får som stroke-profilerad neurolog: "Törs vi ge intravenös trombolys vid en dissektion? Ska vi ge acetylsalicylsyra eller warfarin som sekundärprofylax? Hur lång tid ska vi behandla?" Råden anknyter till de nyligen publicerade rekommendationerna från Karolinska Stroke Update, november 2016<sup>4</sup> där undertecknad var sekreterare i avsnittet om halskärlsdissektion. De nationella riktlinjerna för stroke kommer att presenteras under 2017, men jag har ingen förhandsinformation om vad de kommer att ge för rekommendationer inom detta område.





Dissektion av hjärnans arteriella kärl är en vanlig orsak till stroke hos unga personer. Denna artikel av **Erik Lundström**, docent och sektionsöverläkare i neurologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, fokuserar på frågor som rör den medicinska behandlingen av halskärlsdissektion.

*”I Sverige skulle det innebära att 300 individer varje år får cervikal dissektion och att 150 drabbas av stroke eller TIA.”*

#### BAKGRUND

Dissektionen kännetecknas av en separation av kärlväggen, antingen mellan intima och media – vilket är vanligast, eller mellan media och adventitia [Bild 1]. I ungefär hälften av fallen föregås dissektionen av ett känt trauma mot huvud eller nacke.<sup>5</sup> Traumat beskrivs ibland som lätt, närmaste trivialt, och kan då ses som en mekanisk trigger.<sup>6</sup> Mekanismen

bakom strokesymtomen är vanligen tromboembolism, men ibland orsakar dissektionen hypoperfusion genom en stenosis eller totalokklusion av kärlet.<sup>7</sup> Extrakraniell dissektion är vanligare än intrakraniell dissektion hos européer, medan det omvända gäller hos befolkningen i östra Asien.<sup>8</sup> En intrakraniell dissektion leder till en subaraknoidalblödning i ungefär hälften av fallen,<sup>8</sup> detta beror på att kärlen är annorlunda uppbyggda intrakraniellt med bland annat ett tunt lager av adventitia och avsaknad av elastiska fibrer.

#### DIAGNOSTIK

Diagnosen av halskärlsdissektion sker genom påvisande av en eller flera av följande kriterier:

- Förekomst av muralt hematom
- Aneurysmal dilatation
- Lång avsmalnande stenosis
- Intima-flik

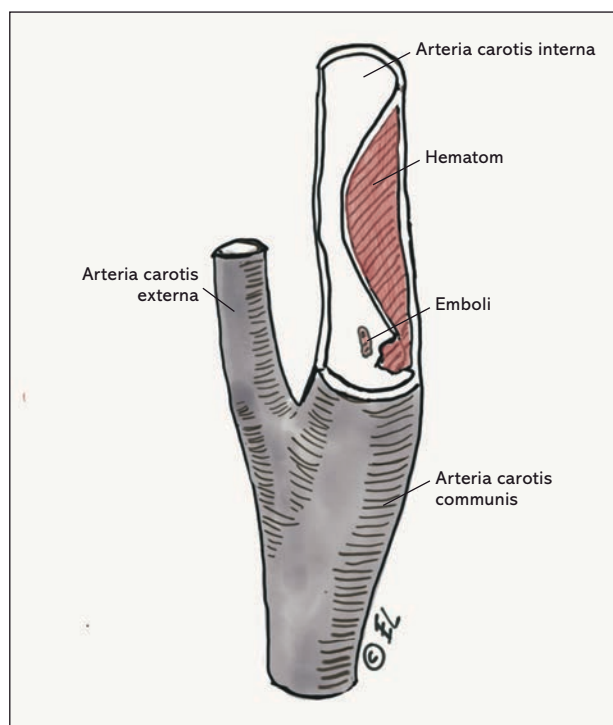


Bild 1. Bilden illustrerar en dissektion av arteria carotis interna. Dissektionen kännetecknas av en separation av kärlväggen, oftast mellan intima och media, men det kan även vara en separation mellan media och adventitia. Vanligaste orsaken är ett trauma mot halsen så att ett hematoma bildas. I hälften av fallen kan denna dissektion leda till stroke. Mekanismen bakom stroke-symtomen är antingen a) tromboembolisering, från trombogen yta i sprickan vid hematomet, b) ockluderat kärl, eller c) hypoperfusion p.g.a. trånga kärlförhållanden, ofta i samband med lågt blodtryck. De flesta kärl läker utan problem och prognosen är generellt god. (Illustration: Erik Lundström)

Det finns flera tekniker för att påvisa detta. Den vanligaste i Sverige är troligen DT-angio, dvs datortomografi av de extra- och intrakraniella kärlen. Men det är även möjligt att påvisa dissektion med magnetresonanstomografi och konventionell cerebral angiografi [Bild 2]. Ultraljudsundersökning är möjlig på halsen, men tekniken är mycket begränsad avseende intrakraniella kärl. Generellt är det svårare att diagnostisera en intrakraniell dissektion jämfört med en extrakraniell.

#### KAN MAN GE INTRAVENÖS TROMBOLYS TILL PATIENTER MED HALSKÄRLSDISSEKTION?

Det korta svaret är: Ja. I FASS listar man 26 kontraindikationer för intravenös trombolys vid stroke och cervikal dissektion finns inte bland dem. Trots detta, är det inte en ovanlig fråga. Anledningen till oron är troligen att det finns murala hematom [Bild 1] i det dissekerade kärlet och att det finns en rädsla för att den propplösande behandlingen skulle leda till en blödning eller risk för distal embolisering. Men faktum är att inga aktuella riktlinjer i USA eller Europa avråder från intravenös trombolys vid halskärlsdissektion. Svagheten med dessa rekommendationer är att de endast bygger på observa-



Bild 2. Cerebral angiografi av kvinna i 30-årsåldern som visar en total ocklusion av höger arteria carotis interna. Vidare undersökning visade att denna orsakades av en dissektion. Hon insjuknade akut i samband med träning och sökte vård på grund av smärta i huvudet och över halsen, samt svaghet i vänster sida. NIHSS=16 poäng. Patienten behandlades med intravenös trombolys utan effekt, därefter med trombektomi (det fanns en tromb i ett av huvudkärlen i kärnan) och interventionist behandlade dissektionen med ett kvarvarande stent (ej visat på bilden). Behandlingen var mycket framgångsrik och patienten lämnade sjukhuset med minimala symtom.

*”Men faktum är att inga aktuella riktlinjer i USA eller Europa avråder från intravenös trombolys vid halskärlsdissektion.”*

tionsstudier, där man till exempel ser att 3-månadersutfallet inte skiljer sig mellan de som har stroke orsakad av dissektion jämfört med annan stroke.

#### TROMBOCYTHÄMMARE ELLER ANTIKOAGULANTIA – DEN STÄNDIGA FRÅGAN

Vissa observationsdata tyder på en hög risk av stroke efter cervikal dissektion, i storleksordningen 10 till 15 procent.<sup>8,9</sup> Men senare data talar för en betydligt lägre risk, runt 1 procent.<sup>10,11</sup> Detta har lett till att kliniker rutinmässigt behandlar med antitrombotisk behandling, antingen trombocythämmare eller antikoagulantia, trots att det saknas placebokont-



rollerade studier. Det är alltså fullt möjligt att den bästa behandlingen är att inte göra något allt. I varje fall är det inte vetenskapligt prövat i randomiserade kontrollerade studier. I dagsläget är det i praktiken inte möjligt att expektera (avstå från behandling) och de valmöjligheter man ställs inför är trombocythämmande medel (acetylsalicylsyra, ASA, eller klopido­grel) eller antikoagulantia (warfarin; jag känner inte till att man testat de nya antikoagulantia, NOAK, i någon studie).

#### BEHANDLINGARNA HAR JÄMFÖRTS I CADISS

Det finns bara en randomiserad studie – CADISS – som har jämfört trombocythämmare och antikoagulantia.<sup>12</sup> I CADISS randomiserade man mellan trombocythämmare (ASA, dipyridamol eller klopido­grel, ensamt eller i kombination, valet var provarens) och antikoagulantia (heparin följt av warfarin med en PK-INR-värde på mellan 2–3). Det primära utfallet var ipsilateral stroke eller död. Det var ingen statistiska skillnad mellan de båda grupperna (intention-to-treat: oddskvot 0,335 [95% konfidensintervall; 0,006–4,233],  $p=0,63$ ). Det förekom en allvarlig blödning i studien, vilken inträffade i warfarin-gruppen. Förutom att studien inte visade på någon skillnad mellan behandlingsregimerna framkom det några intressanta fakta:

- Av de 250 individerna som diagnostiserats med dissektion, kunde den centrala granskningen endast verifiera diagnosen hos 79 procent (197/250). Resultatet förändrades dock inte om man analyserade enligt per-protokoll.
- Den låga andelen av händelser. Endast 2 procent hade en ipsilateral stroke.
- Författarna beräknar att det skulle krävas en studie med 4 876 individer i varje grupp, totalt alltså nästan 10 000 individer, för att kunna visa på skillnader mellan trombocythämmare och warfarin.

#### PÅGÅENDE RANDOMISERAD STUDIE

Det finns en pågående studie som heter "Biomarkers and Antithrombotic Treatment in CAD" - TREAT-CAD.<sup>9</sup> TREAT-CAD planerar att inkludera 169 individer och undersöker om det är någon skillnad mellan ASA och ett antikoagulantia. Studien beräknas vara klar om drygt ett år. TREAT-CAD använder ett sammansatt primärt utfallsmått som inkluderar både klinik samt ischemiska lesioner på diffusionsviktade magnetkamerabilder. Preliminära data har visat att så mycket som upp till en fjärdedel av patienterna har förändringar som är synliga med hjälp av magnetkamera.

#### OBSERVATIONSDATA

Eftersom det endast finns en randomiserad kontrollerad studie har man använt sig av data från observationsstudier. De metaanalyser som är gjorda av observationsdata ger delvis motstridiga resultat, vilket delvis kan förklaras av att de använt olika statistiska metoder.<sup>10–14</sup> Kennedy och medarbetare fann ingen skillnad när det gäller förekomst av stroke eller dödsfall.<sup>12</sup> En icke-signifikant trend till förmån för antikoagulantia rapporterades i en Cochrane-översikt med avseende på dödsfall eller invaliditet (oddskvot 1,77 [95% konfidensintervall, 0,98–3,22],  $p=0,06$ ).<sup>11</sup> Men i denna analys förekom

större blödningar (symtomatisk intrakraniell blödning (5/627; 0,8 procent) och större extrakraniell blödning (7/425; 1,6 procent) endast i antikoagulantia-gruppen. Sarikaya och medarbetare visade å andra sidan<sup>13</sup> en gynnsam effekt av antiaggregantia med avseende på ett sammansatt mått av ischemisk stroke, intrakraniell blödning eller dödsfall (relativ riskreduktion 0,32 [95% konfidensintervall, 0,12–0,64]).

#### BEHANDLINGSREKOMMENDATION FÖR EXTRAKRANIELL DISSEKTION

I de europeiska riktlinjerna<sup>4</sup> är rådet att man ska behandla extrakraniell dissektion med antitrombotisk behandling. Man konstaterar att det inte finns någon skillnad mellan trombocythämmare eller antikoagulantia (heparin följt av warfarin). Det finns ingen rekommendation om att ge statiner eller att sänka blodtrycket. Personligen avstår jag från att ge statiner eftersom genesen till stroke är en dissektion och jag ger sällan blodtryckssänkande läkemedel.

#### BEHANDLINGSLÄNGD

Hur lång tid behandlingen ska pågå har inte blivit studerat och är därför oklart. De flesta stroke inträffar inom två veckor. I CADISS var behandlingen minst 3 månader. European Stroke Organisation (ESO) rekommenderar behandling i 6–12 månader.<sup>4</sup> Värdet av en längre behandling torde vara begränsat då de allra flesta stroke inträffar de första två veckorna.

Eftersom den exakta förekomsten av intrakraniell dissektion inte är känd och det saknas randomiserade kontrollerade studier om man ska behandla med acetylsalicylsyra eller antikoagulantia är det omöjligt att ge något säkert råd. Dessutom är det kontroversiellt att behandla intrakraniell dissektion med antikoagulantia eftersom vi vet att en intrakraniell dissektion ökar risken för subaraknoidalblödning. Det finns en singelcenter, retrospektiv observationsstudie som visar att om man inte kan hitta något aneurysm, så är det säkert att behandla med antikoagulantia.<sup>15</sup> Andra studier<sup>16</sup> visar att risken för subaraknoidalblödning är större hos patienter med intrakraniell dissektion jämfört med extrakraniell dissektion. ESO rekommenderar att man ger antiaggregantia och avstår från antikoagulantia vid intrakraniell dissektion.<sup>4</sup>

#### UPPFÖLJNING

Uppföljning rekommenderas inom 3 till 6 månader. I Sverige är det vanligaste troligen en DT-angio (med frågeställning pseudo-aneurysm eller stenosis) samt en klinisk undersökning. Risken för ytterligare dissektion är låg, mellan 0 till 8 procent. Data avseende långtidsuppföljning saknas.<sup>5</sup> Väldigt lite är känt avseende risken för återfall efter en intrakraniell dissektion. I en studie rapporterade man 9 procent återfall (mediantid 3,5 år).<sup>3</sup>

Även om cirka 75 procent av individerna med cervikal dissektion har ett bra utfall<sup>5,8</sup> anger en inte obetydlig andel problem med trötthet (fatigue), ångest och nedsatt livskvalitet.<sup>17</sup>

#### GENETISK TESTNING FÖR OVANLIGA SJUKDOMAR

I textböckerna finns det långa listor över sjukdomar som orsakar cervikal dissektion. I verkligheten är det mindre än 1

## FÖRKLARINGAR

- Dissektion av hjärnans kärl syftar i denna artikel på dissektion av de extrakraniella och intrakraniella arteriella kärlen.
- Extrakraniell dissektion är en dissektion av de kärl som leder blod till hjärnan, fram till inträdet i kraniet. Avser både dissektion av arteria carotis interna (engelska carotid dissection) och dissektion av arteria vertebralis
- Intrakraniell dissektion, är en dissektion av de intrakraniella kärlen.

procent som har en underliggande genetisk orsak i bindväven.<sup>18</sup> För de allra flesta, som saknar anamnes och kliniska tecken på underliggande genetisk sjukdom, är det meningslöst att göra genetiskt testning. ESO avråder från rutinmässig genetisk testning.<sup>4</sup>



**ERIK LUNDSTRÖM**

Docent och sektionsöverläkare i neurologi, strokeavdelning R15, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
erik.lundstrom@ki.se

## REFERENSER:

1. Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, Vassilopoulou S, Nardi K, Odier C, et al. Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol*. 2013 Nov; 20(11):1431–9.
2. Blum CA, Yaghi S. Cervical Artery Dissection: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Outcome. *Arch Neurosci* [Internet]. 2015 Oct [cited 2017 Mar 12]; 2(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604565/>
3. Lee VH, Brown RD, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology*. 2006 Nov 28; 67(10):1809–12.
4. Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *European Stroke Journal*. 2017 Mar 15;2396987317699144.
5. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009 Jul; 8(7):668–78.
6. Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM, Metso AJ, Kloss M, Debette S, et al. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology*. 2013 May 21; 80(21):1950–7.
7. Morel A, Naggara O, Touzé E, Raymond J, Mas J-L, Meder J-F, et al. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous cervical artery dissection. *Stroke*. 2012 May; 43(5):1354–61.

## SYMPTOM OCH TECKEN SOM GÖR ATT MAN BÖR MISSTÄNKA CERVIKAL DISSEKTION

- Patient under 50 år.
- Våld mot halsen (även trivialt våld) inklusive nackmanipulation hos naprapat, yoga-övningar, skador i samband med sport. Men finns även beskrivet vid efter hostning och nysning.
- Värk från hals, nacke och huvud. Smärtan debuterar vanligen innan stroke-symtomen och är lokaliserad till halsen. Varierande smärtbeskrivningar och temporalt förlopp, från plötslig debut till mer konstant smärta. Karaktären anges som bultande eller skarp, men även klusterliknande smärtor runt ögat finns beskrivet.
- Påverkan på synen. Olika typer:
  - a) Övergående blindhet (amaurosis fugax) ipsilateralt till dissektionen.
  - b) Migränliknande fenomen kan beskrivas (zick-zackliknande ögonmönster). Observera att migrän med aura även anges som riskfaktor för cervikal dissektion.
  - c) Svårigheter att fokusera.
- Partiell Horners syndrom, dvs mios och ptos. Förekommer vid dissektion av arteria carotis interna på grund av skada på de sympatiska trådar som går i nära anslutning till kärlet. Symtomen kan vara subtila.
- Ungefär en fjärdedel av patienterna med en dissektion av arteria carotis interna anger pulssynkron tinnitus.
- Svullnad runt halsen.
- Strokesymtom, överstämmande med adekvat kärlterritorium.



8. DeBette S, Compter A, Labeyrie M-A, Uyttenboogaart M, Metso TM, Majersik JJ, et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection. *Lancet Neurol*. 2015 Jun; 14(6):640–54.
9. Engelter, Stefan. Biomarkers and Antithrombotic Treatment in Cervical Artery Dissection - TREAT-CAD [Internet]. [cited 2017 Mars 24]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02046460?term=Biomarkers+and+Antithrombotic+Treatment+in+Cervical+Artery+Dissection&rank=1>
10. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Oct 1; 79(10):1122–7.
11. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2016 Nov 7]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000255.pub2/abstract>
12. Kennedy F, Lanfranco S, Hicks C, Reid J, Gompertz P, Price C, et al. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology*. 2012 Aug 14; 79(7):686–9.
13. Sarikaya H, Costa BR da, Baumgartner RW, Duclos K, Touzé E, Bray JM de, et al. Antiplatelets versus Anticoagulants for the Treatment of Cervical Artery Dissection: Bayesian Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013 Sep; 8(9):e72697.
14. Chowdhury MM, Sabbagh CN, Jackson D, Coughlin PA, Ghosh J. Antithrombotic Treatment for Acute Extracranial Carotid Artery Dissections: A Meta-Analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015 Aug 1; 50(2):148–56.
15. Baumgartner RW. Management of spontaneous dissection of the cervical carotid artery. *Acta Neurochir Suppl*. 2010; 107:57–61.
16. Ono H, Nakatomi H, Tsutsumi K, Inoue T, Teraoka A, Yoshimoto Y, et al. Symptomatic Recurrence of Intracranial Arterial Dissections. *Stroke*. 2013 Jan 1; 44(1):126–31.
17. Fischer U, Ledermann I, Nedeltchev K, Meier N, Gralla J, Sturzenegger M, et al. Quality of life in survivors after cervical artery dissection. *J Neurol*. 2009 Mar; 256(3):443–9.
18. DeBette S, Goeggel Simonetti B, Schilling S, Martin JJ, Kloss M, Sarikaya H, et al. Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection. *Neurology*. 2014 Nov 25; 83(22):2023–31.

## Tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) hos vuxna patienter i mellan till sent stadium av idiopatisk Parkinsons sjukdom med symtomfluktuationer

- Verkar genom både dopaminerga och icke-dopaminerga verkningsmekanismer
- Ökar on-tiden utan besvärande dyskinesier
- Stabiliserar de motoriska symtomen i upp till 2 år
- Subventioneras endast som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-Off"-syndrom trots optimal behandling med levodopa.

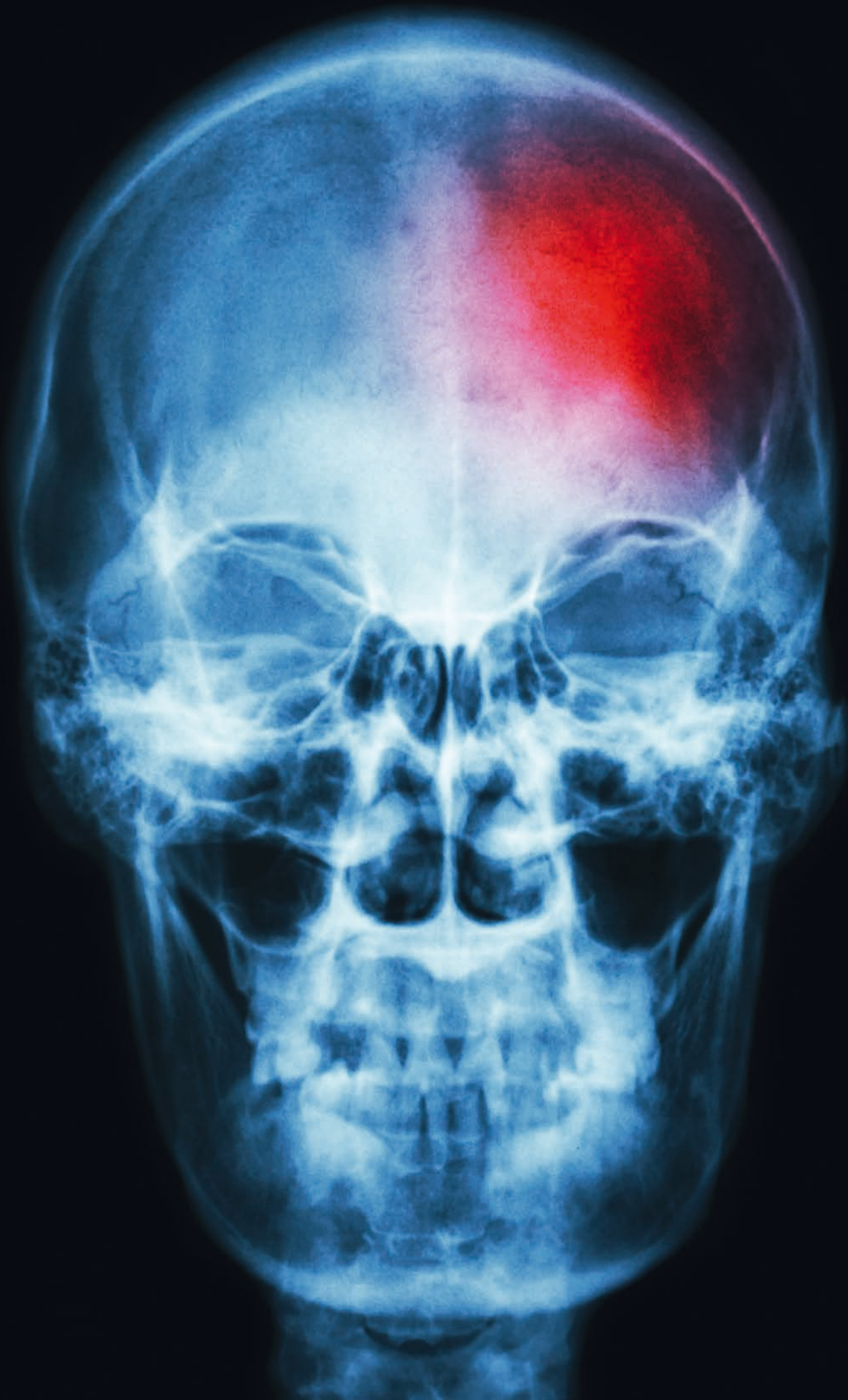
**XADAGO**  
(safinamid)

Referens: Xadago SPC 2017/02.

**Xadago** (safinamid) 50 & 100 mg filmdragerade tabletter, monoaminoxidas-B-hämmare. RX, (F) Subventioneras endast som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-Off"-syndrom trots optimal behandling med levodopa. Indikation: Xadago är indicerat för behandling av vuxna patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom som tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) enbart eller i kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom hos patienter i mellan till sent stadium med symtomfluktuationer. Varning & försiktighet: Vänligen läs produktresumén innan förskrivning. Samtidig användning med SSRI och MAO-hämmare, nedsatt leverfunktion, näthinneförtvinning, impulskontrollstörningar och dopaminerga biverkningar. Har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Baserad på produktresumé: 2017/02. Se [www.fass.se](http://www.fass.se) för mer information. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Nigaard Pharma AS, Medicon Village, 223 81 Lund, [contact@zambongroup.com](mailto:contact@zambongroup.com)

**Zambon**





*Tyrosinkinashämning med*

# IMATINIB

*– genombrott för en ny behandling av*

# AKUT STROKE?

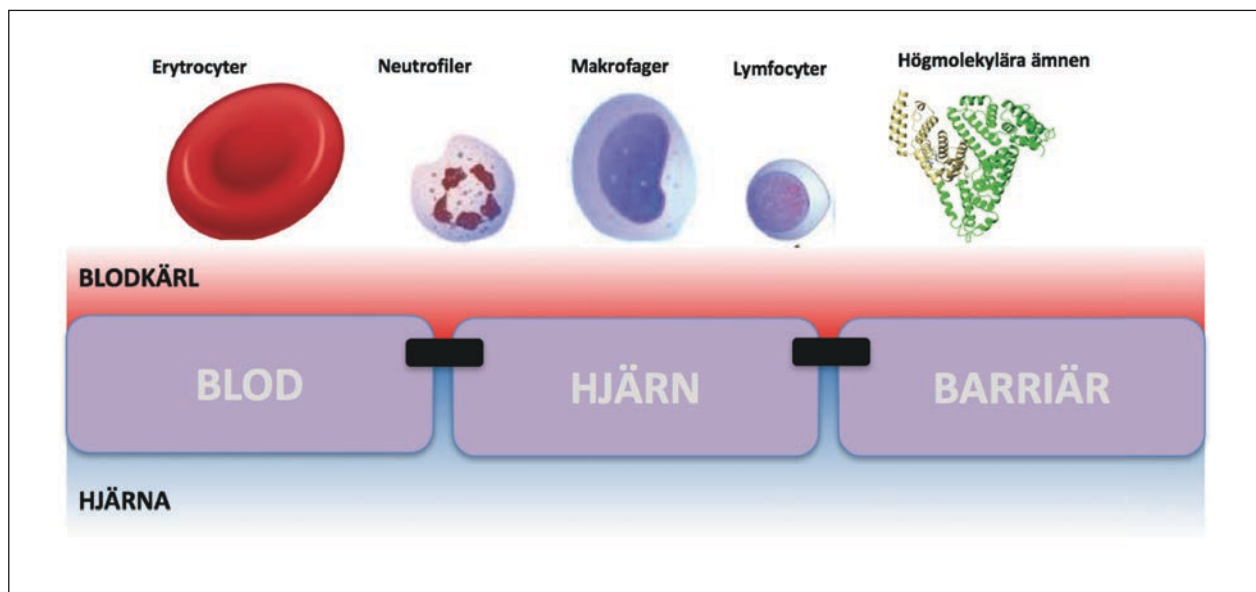
Ett läkemedel som brukar användas mot leukemi, imatinib, har visat sig återställa följderna av stroke och minska andelen drabbade med bestående funktionsnedsättningar eller död. Det visar en studie som presenteras här av **Nils Wahlgren**, professor, **Niaz Ahmed**, docent och **Ulf Eriksson**, professor, samtliga vid Karolinska Institutet.

I början av 1980-talet väcktes entusiasm för behandling av akut stroke – i första hand vid insjuknande i ischemisk stroke som hotade att manifestera sig som en hjärninfarkt. Skulle det vara möjligt att hejda förloppet och förhindra de förödande konsekvenserna, förslamning, talsvårigheter, kognitiva problem, beroendet av att få hjälp av omgivningen för de mest elementära funktionerna i den dagliga livsföringen? Dittills hade sjukvården inte mycket att erbjuda dessa patienter annat än – i bästa fall – god omvårdnad och rehabilitering.

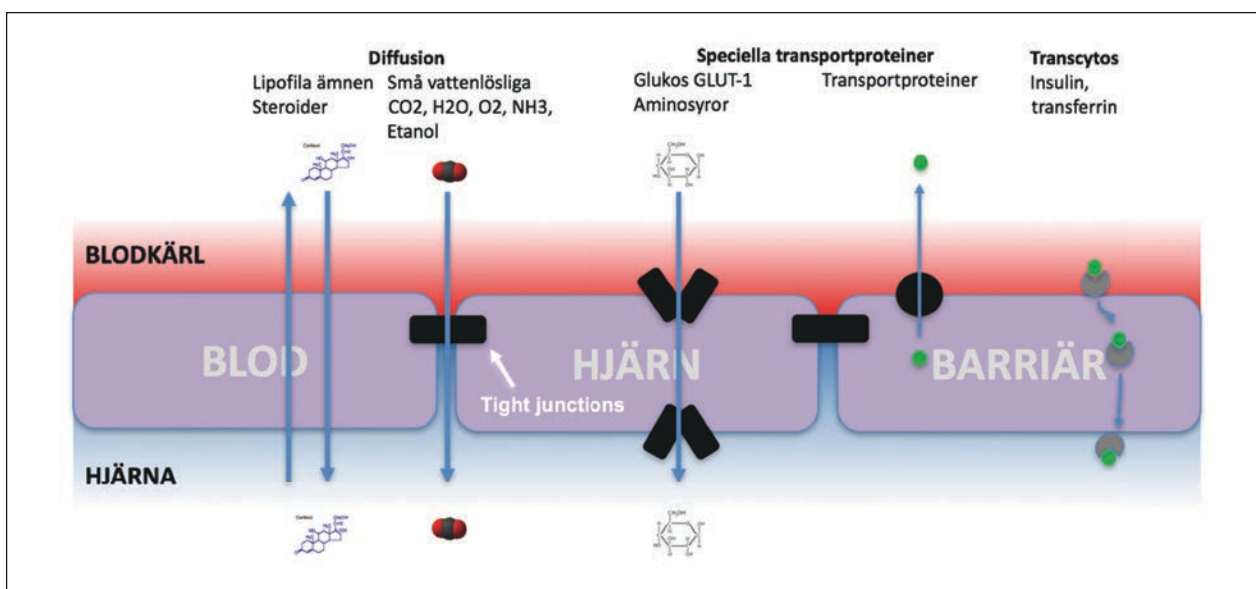
I en artikel i tidskriften Stroke 1981<sup>1</sup> beskrev Astrup, Siesjö och Symon tillståndet mellan två tröskelvärden inom den ischemiska hjärnbarken, ett övre som markerar elektrisk svikt till följd av minskat blodflöde och ett nedre som markerar sviktande vitala cellfunktioner. Dessa tröskelvärden avgränsar ett dysfunktionellt område i hjärnan som kan orsaka neurologiska bortfallssymtom men som kan återuppta funktion om blodflödet återupprättas. Vid en begynnande hjärninfarkt bildar området en ring runt den djupaste skadan vilken man benämnde "penumbra". Man note-

rade att vid fokal ischemi kunde penumbran vara stabil i flera timmar. Möjligheten att kunna återställa ett hotat område i hjärnan med ett tidsfönster på flera timmar gav många forskare och läkemedelsföretag hopp om att finna effektiva behandlingar.

Under det följande decenniet genomfördes ett stort antal studier, huvudsakligen med inriktning mot att förhindra att det nedre tröskelvärdet i den ischemiska hjärnan passerades, det som markerar sviktande vitala cellfunktioner. Dessa neuroprotektiva studier omfattade kalciumantagonister, NMDA-anta-



Figur 1 a) Den intakta blodhjärnbarriären förhindrar passage av blodceller, bakterier, högmolekylära och hydrofila ämnen



Figur 1 b) Den intakta blodhjärnbarriären tillåter diffusion av små molekyler och fettlösliga ämnen; andra ämnen som glukos kan använda speciella transportproteiner.

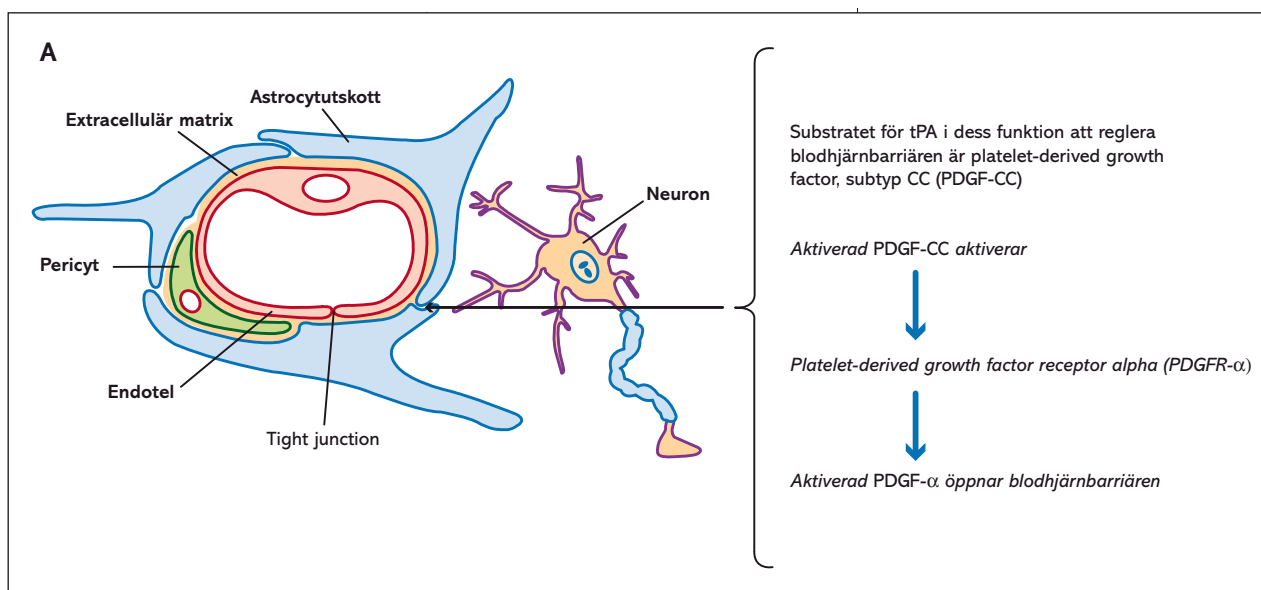
gonister, GABA-agonister samt antioxidanter för att nämna några exempel.<sup>2</sup> Stora belopp investerades och många patienter inkluderades i randomiserade studier, men tyvärr visade inga av dessa neuroprotektiva studier positiva resultat.

I stället blev det behandlingar som löser upp eller avlägsnar blodproppen i hjärnan som medförde ett genombrott. År 1995 publicerades de första studierna om blodproppsupplösande behandling, trombolys, med vävnadsplaminogenaktivator, tPA<sup>3,4</sup> och behandlingen är nu

standard för ischemisk stroke inom 4,5 timmar efter insjuknandet. Under 2015 presenterades ett flertal randomiserade studier som påvisade effekten av mekanisk blodproppsborttagning, trombektomi, vilket medförde ett snabbt konsensusutlåtande till fördel för behandlingen.<sup>5</sup> Omhändertagandet av stroke är numera högprioriterat i ambulansvården och patienterna vårdas i Sverige och de flesta europeiska länder i allt högre utsträckning på strokeenheter med speciellt utbildad personal.

Trots dessa betydande framsteg nås bara en begränsad andel av alla ischemiska strokepatienter, i Sverige cirka 15 procent, av dessa behandlingar och även inom en patientpopulation som behandlas med en kombination av trombolys och trombektomi är mellan 20 och 40 procent så svårt skadade vid uppföljning att de behöver hjälp av annan person för dagliga livsaktiviteter eller har avlidit.<sup>5</sup> Det finns därför stort behov av nya behandlingsstrategier som kompletterar dem som nu visat sig framgångsrika.



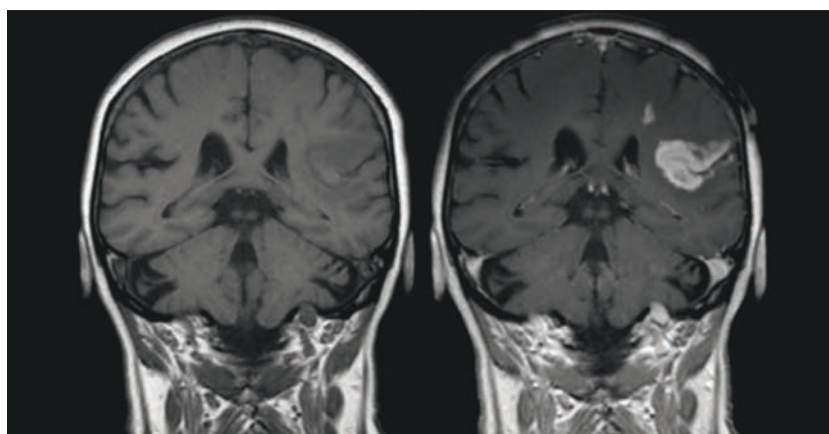


Figur 2. Blodhjärnbarriären öppnas genom aktivering av platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFR- $\alpha$ ).

#### EN NY STRATEGI – FOKUS PÅ BLOD-HJÄRNBARRIÄREN

Under senaste åren har vi inom Karolinska Institutet utvecklat en helt ny strategi för behandling av akut ischemisk stroke, en strategi som kompletterar trombolytisk och trombektomi, men som helt skiljer sig från det tidigare konceptet om neuroprotektion och den primära inriktningen på de sviktande vitala cellfunktionerna. Fokus i forskningen är i stället inriktad på blodhjärnbarriären, dess betydelse för utvecklingen av den ischemiska skadan och hur hjärnan skulle kunna skyddas från effekterna av en störning i barriärens funktion.

Normalt hindras övergång av blodkroppar, stora proteinmolekyler och många andra ämnen från blodkärl till hjärna av blodhjärnbarriären som är en mycket tätare barriär än den mellan blodkärl och andra vävnader i kroppen. Små molekyler och fettlösliga ämnen kan passera, liksom glukos och ämnen som använder speciella transportproteiner [Figur 1]. Vid ischemi som orsakas av en blodpropp i ett av hjärnans kärl inträffar snabbt en kemisk förändring (laktacidosis) i det område som drabbas av nedsatt cirkulation. Endotelceller i kärlväggen, nervceller och astrocyter sväller och vävnadspfasminogen, tPA, frisätts. Detta tPA aktiverar sedan en tillväxtfaktor, PDGF-CC (Platelet-Derived Growth Factor, CC) som i sin tur



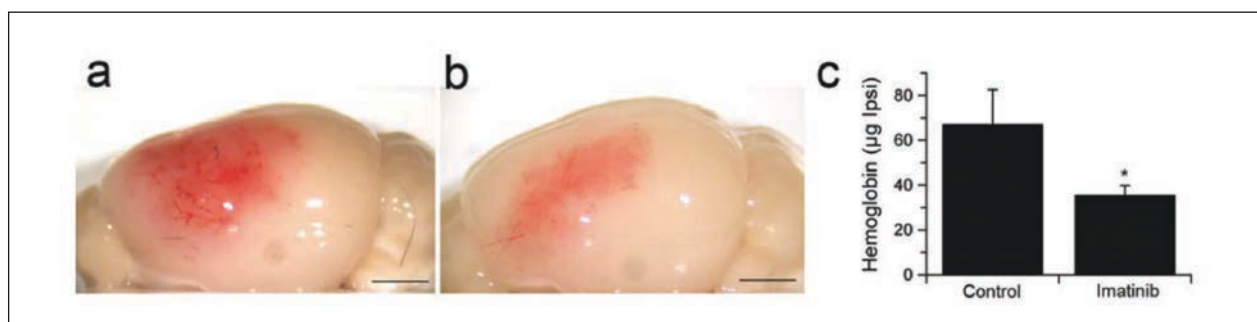
Figur 3. Effekten av kontrastmedel vid bildåtergivning av cerebral ischemi: Defekt blodhjärnbarriär efter stroke påvisad med MR. T1-viktade bilder, vänster bild utan, höger bild med kontrastmedel (Hellerhoff et al).

”Fokus i forskningen är i stället inriktad på blodhjärnbarriären, dess betydelse för utvecklingen av den ischemiska skadan och hur hjärnan skulle kunna skyddas från effekterna av en störning i barriärens funktion.”

aktiverar en receptor i kärlväggen PDGFR- $\alpha$  (Platelet-Derived Growth Factor Receptor alpha). När denna receptor aktiveras öppnas blodhjärnbarriären [Figur 2].<sup>6</sup>

Konsekvenserna av en öppning av blodhjärnbarriären kan vara blödning i anslutning till en hjärninfarkt under ut-

veckling, särskilt i samband med trombolytisk behandling, och svullnad (extracellulärt ödem). Bilden av hur kontrastmedel, som normalt respekterar blodhjärnbarriären, tränger ut i det ischemiska området illustrerar effekten av blodhjärnbarriärens öppning [Figur 3]. Blödning och ödem är kända kompli-



Figur 4. Blockering av PDGFR- $\alpha$ -signalering med imatinib reducerar intracerebral blödning i en experimentell strokemodell (MCAO, Middle Cerebral Artery Occlusion). (a) Blödningen i ett representativt kontroldjur, (b) blödningen i ett representativt djur som behandlats med imatinib, (c) kvantifiering av blödningar i kontroldjur respektive i imatinibbehandlade djur

## ”Imatinib är ett läkemedel som redan används i långtidsbehandling inom hematologisk onkologi.”

kationer som dramatiskt kan försämra prognosen för en patient under det akuta skedet av en stroke. Efter ett antal timmar och under flera dagar utsätts också den ischemiska hjärnan för en invasion från blodbanan av vita blodkroppar, som neutrofila granulocyter och makrofager.<sup>7</sup> Effekten av denna invasion har varit omdiskuterad, men flera evidens pekar på att den bidrar till att förvärra den slutliga skadan. Studier med magnetkamera teknik tyder på att hjärninfarkten når sin största volym cirka 7 dagar efter insjuknandet.<sup>8</sup>

I forskningen efter ämnen som kunde blockera aktiveringen av PDGFR- $\alpha$ -receptorn fann Ulf Erikssons grupp på Karolinska Institutet i samarbete med Dan Lawrence i USA att tyrosinkinashämmaren imatinib blockerade effekten av aktiverad PDGF-CC på receptorn PDGFR- $\alpha$  varigenom blodhjärnbarriärens integritet återställdes.<sup>9</sup> Effekten av imatinib prövades också i experimentella modeller av stroke varvid en reduktion av blödningsinslag och ödem kunde påvisas liksom en minskad infarktstorlek [Figur 4].<sup>9</sup>

Imatinib är ett läkemedel som redan används i långtidsbehandling inom hematologisk onkologi. De experimentella studierna indikerade att detta läkemedel skulle kunna återställa blodhjärnbarriären vid ischemisk stroke och därigenom förhindra blödningskomplikationer vid trombolys, ödem och redu-

cera hjärnskadan. Tiden var inne för att pröva om denna behandling var säker hos strokepatienter och om det fanns tecken på en liknande effekt hos patienterna som i den experimentella djurmodellen.

### STEGET FRÅN BENCH TILL BEDSIDE

Med stöd av ett forskningsanslag från Vinnova och bidrag från bland annat Hjärtlungfonden via forskningsprogrammet Uppdrag Besegra Stroke organiserade Nils Wahlgren och medarbetare på Karolinska Universitetssjukhuset en randomiserad pilotstudie för att pröva läkemedlet imatinib i stegvis ökande dos och jämföra med patienter som inte erhöill behandling, Imatinib in Acute Stroke Study (I-Stroke).<sup>10</sup>

I-Stroke var en prospektiv, randomiserad, öppen, blindad end-point (PROBE) studie med stegvis dosökning, från 400 mg, 600 mg till 800 mg dagligen i sex dagar. Alla patienter behandlades inledningsvis med trombolys enligt gällande indikationer. Om indikation fanns, behandlades patienterna också med trombektomi. Efter informerat medgivande randomiserades patienterna (web-baserat, Viedoc) inom 1 timme efter avslutad reperforationsbehandling i tre steg med ökande dos med 20 patienter i varje steg (15 aktiva, 5 kontroller). Därmed skapades i hela studien fyra grupper om 15 patienter vardera: kontroller, 400 mg, 600 mg och 800 mg, med

behandling dagligen i sex dagar för dem med aktiv behandling. Före varje dosökning gjordes en bedömning av en oberoende säkerhetskommitté. Studieprotokollet var godkänt av etikkommittén på Karolinska Institutet och av Läkemedelsverket och studien var registrerad i den europeiska kliniska prövningsdatabasen.

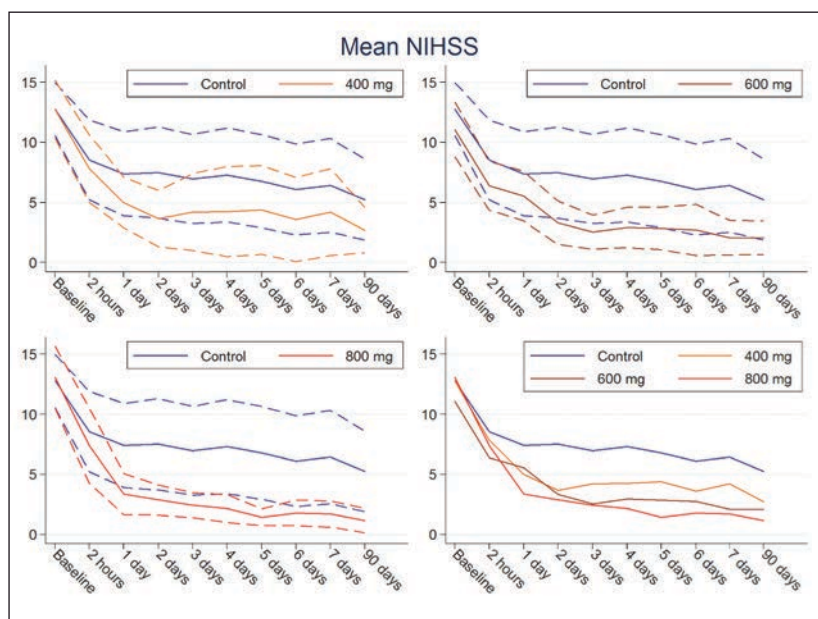
Syftet med I-Stroke var i första hand att utvärdera säkerhet och tolerabilitet av imatinib hos patienter som behandlades med trombolys för ischemisk stroke. I andra hand var syftet att undersöka effekten på blödningskomplikationer och ödem samt neurologiskt och funktionellt resultat.

### Patienter och deltagande sjukhus

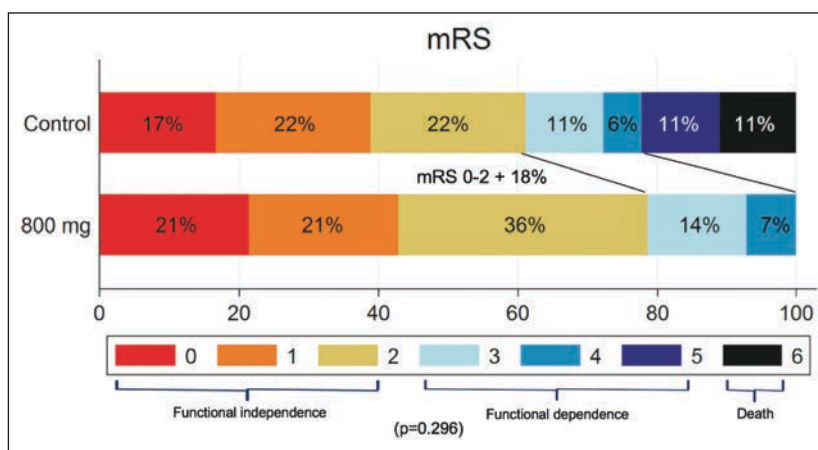
Studien genomfördes vid fem sjukhus i Stockholms Läns Landsting. Trombolys inleddes på det lokala sjukhuset. Om trombektomi bedömdes indicerad överfördes patienten till Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. Patienterna var 18–85 år, med akut ischemisk stroke som orsakade ett neurologiskt funktionsbortfall som graderades till mellan 7 och 25 poäng på National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Totalt rekryterades 60 patienter i studien. I den första fasen av studien randomiserades 15 till lågdos (400 mg) och 5 till kontroll, i andra fasen 14 patienter till medeldos (600 mg) och 6 till kontroll, och i tredje fasen 14 patienter till högdos (800 mg) och 6 till kontroll. Alla patienter ingick i säkerhetsanalysen. Tre patienter avfördes från per protokollanalysen eftersom de hade erhållit ofullständig dosering i lågdosgruppen (i studiens inledningsskede), en patient flyttades från lågdos till kontroll i analysen





Figur 5. NIHSS-score per behandlingsgrupp och tidpunkt (medelvärde, 95% konfidensintervall för per protokoll-populationen)



Figur 6. Modifierad Rankin Score (mRS) för högdosgruppen och kontrollgruppen. Fördelningen av scores på mRS är 0 för inga symtom, 1 för ingen kliniskt signifikant funktionsnedsättning, 2 för lätt funktionsnedsättning (patienten kan självständigt klara aktiviteter i daglig livsföring men klarar inte alla tidigare aktiviteter), 3 för måttlig funktionsnedsättning (patienten behöver viss hjälp men klarar att gå utan hjälp av annan), 4 för måttligt allvarig funktionsnedsättning (patienten klarar inte att sköta hygien utan hjälp och klarar inte att gå utan hjälp av annan), 5 för allvarig funktionsnedsättning (patienten behöver konstant omvårdnad och uppmärksamhet), 6 för avliden.

eftersom patienten av misstag inte erhölet någon aktiv behandling och en patient flyttades från medeldosgruppen till lågdosgruppen eftersom patienten erhölet lågdos av misstag (första patienten i medeldosserien).

#### Säkerhetsresultat

Fyra allvarliga händelser (Serious Adverse Events, SAE) rapporterades, vilka resulterade i dödsfall för tre patienter.

En av dessa (i kontrollgruppen) avled på grund av infektion. En patient som randomiserades till lågdos men aldrig erhölet behandling, dog efter ett nytt strokeinsjuknande. Den tredje patienten (i lågdosgruppen) erhölet en tablett insjuknandedagen, men avled på grund av blödning och ödem i infarkten.

Totalt 118 händelser som inte bedömdes som allvarliga (non-serious Adverse Events, AE) rapporterades. Elva cereb-

rala blödningar rapporterades i medeldosgruppen, varav 10 bedömdes ha ett osannolikt samband, en som möjligt samband med studien. I sex fall rapporterades måttliga besvär med klåda och hudreaktioner i högdosgruppen, vilket bedömdes som sannolikt, möjligt och förväntat i fem fall.

Sammanfattningsvis bedömdes behandlings säkerheten vara god på alla dosnivåer.

#### Resultat på blödnings- och ödemkomplikationer

Inga signifikanta skillnader kunde registreras. En intressant observation, dock baserad på ett fåtal patienter, var att inga blödningskomplikationer förekom i högdosgruppen för patienter som erhölet behandling inom fem timmar efter strokeinsjuknandet och när reperusionsbehandlingen var avslutad inom 4,5 timmar i högdosgruppen. Detta skulle kunna tyda på en effekt mot blödning om behandlingsstarten sker tidigare än vad som varit fallet genomsnittligt i studien. Fallen är dock för få för att leda till någon slutsats – observationen måste bekräftas i en kommande studie.

#### Resultat på neurologisk symtomutveckling

Neurologisk symtomutveckling förbättrades med ökande dos av imatinib med 0,5 punkter per 100 mg imatinib ( $p=0,040$ ); efter korrigering för effekten av trombektomi med 0,6 punkter per 100 mg imatinib ( $p=0,020$ ) [Figur 5].

Medelvärdet på förbättringen av NIHSS-score jämförd med kontrollgruppen var 2 punkter för lågdos, 3 punkter för medeldos och 4 punkter för högdos ( $p=0,037$ ). Efter korrigering för effekten av trombektomi var motsvarande resultat 2 punkter för lågdos, 3 punkter för medeldos och 5 punkter för högdos ( $p=0,012$ ).

#### Funktionellt resultat

Funktionellt oberoende för aktiviteter i daglig livsföring (modified Rankin Score, mRS 0–2) var 61 procent i kontrollgruppen och 72 procent i alla imatinib-behandlade sammantaget. I högdosgruppen var andelen oberoende 18 procent högre än i kontrollgruppen (oddskvoten högre jämfört med kontroll 2,33, 95% CI 0,48–11,44,  $p=0,296$ ) [Figur 6].

### Sammanfattning av I-Stroke-studiens resultat

Studien visar i första hand att behandlingen är säker och tolereras väl av den population strokepatienter som inkluderades. Den visar också på en dosberoende gynnsam effekt på neurologisk symtomutveckling som är i samma storleksordning som den som åstadkoms av reperfusionsterapi. Studien pekar också på en mycket gynnsam effekt av högdosbehandlingen på funktionellt oberoende, men effekten måste bekräftas i en utvidgad studie.

och har inget samband med de neuroprotektionsbehandlingar som tidigare studerats utan framgång.

Med hänsyn till att behandlingen i vår fas 2-studie I-Stroke bedömdes säker och markant förbättrade neurologiskt och funktionellt status, kan imatinibbehandling komma att utgöra ett betydande genombrott för behandlingen av akut stroke i tillägg till de befintliga behandlingsalternativen, trombolys och trombektomi. Behandlingen har potential att bli en ny global behandling med stort genomslag på strokesjukdomens

**”Studien pekar också på en mycket gynnsam effekt av högdosbehandlingen på funktionellt oberoende, men effekten måste bekräftas i en utvidgad studie.”**

### Ny, utvidgad studie i fas III nu i inledande skede

Vetenskapsrådet har beviljat ett forskningsbidrag på 27,8 MSEK för en fas 3-studie av imatinib vid akut ischemisk stroke, med Niaz Ahmed från Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset som huvudsökande och koordinator. Även Hjärtlungfonden har beviljat anslag till uppstartsfasen av studien, som enligt planerna kommer att inledas under 2017. Jämfört med fas 2-studien kommer inklusionskriterierna att utvidgas så att patienter med mellan 6 och 25 poäng på NIHSS med eller utan reperfusionsterapi accepteras. Aktiv medverkan från många svenska centra är betydelsefull för genomförandet av denna studie som också kan komma att engagera centra i andra länder.

### Sammanfattning

Vi har här presenterat en ny strategi för behandling av akut ischemisk stroke. Behandlingen är ett komplement till reperfusionsterapi, men kan också komma att utgöra ett alternativ för patienter som av olika anledningar inte kan nås av trombolys och trombektomi. Behandling med imatinib inriktar sig mot dysfunktion i blodhjärnbarriären

utveckling. Vi hoppas på bred medverkan i den studie som nu är under inledning. Uppdaterad information om studien kommer snart att finnas på studiens hemsida ([www.istroke.se](http://www.istroke.se)).

### REFERENSER

1. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12:723-725.
2. Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: Facts and fancies – the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (suppl 1):153-166.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274:1017-1025.
4. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-1587.
5. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *International Journal of Stroke* 2016; 11(1):134-147.

6. Fredriksson L, Li H, Fieber C, Li X, Eriksson U. Tissue plasminogen activator is a potent activator of PDGF-CC. *EMBO J* 2004; 23:3793-3802.

7. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol* 2010; 87:779-789.

8. Krongold M, Almekhlafi MA, Demchuk AM, et al. Final infarct volume estimation on 1-week follow-up MR imaging is feasible and is dependent on recanalization status. *Neuroimage: Clinical* 2015; 7:1-6.

9. Su EJ, Fredriksson L, Geyer M, et al. Activation of PDGF-CC by tissue plasminogen activator impairs blood-brain barrier integrity during ischemic stroke. *Nat Med* 2008; 14:731-737.

10. Wahlgren N, Thorén M, Höjeberg B, et al. Randomized assessment of imatinib in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Journal of Internal Medicine* 2016; doi: 10.1111/joim.12576; e-pub 14th Nov 2016.



**NILS WAHLGREN**

Professor i neurologi, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet  
nils.wahlgren@ki.se



**NIAZ AHMED**

Docent i neurologi, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet och biträdande överläkare, Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset,  
niaz.ahmed@ki.se



**ULF ERIKSSON**

Professor i vaskulär biokemi, Institutionen för biofysik och biokemi, Karolinska Institutet  
ulf.pe.eriksson@ki.se



**AP0-g<sup>®</sup> PEN (amorfihydroklorid) 10 mg/ml injektionsvätska i lösning. 1 ml innehåller 10 mg amorfihydroklorid. Dopaminagonist med D1 och D2 receptor stimulerande egenskaper. ATC-kod: N04BC07. Receptbelagt (Rx), F (subventionerat). Utbytbara läkemedel. Hjälpämne: Natriumsulfat 0,93 mg/ml.** **Indikation:** Behandling av patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska svängningar ("on-off"-perioder) där orala antiparkinsonsmedel inte ger fullgod kontroll. **Dosering och administreringssätt:** **Patienter lämpliga för AP0-g<sup>®</sup> Pen-injektioner:** Patienter som behandlas med AP0-g<sup>®</sup> Pen skall kunna känna igen de initiala symptomen på en "off"-period och vid behov själva kunna injicera läkemedlet eller ha en ansvarig vårdare eller anhörig som kan injicera. Patienter som ska behandlas med amorfihydroklorid behöver vanligtvis påbörja behandling med domperidon minst två dagar innan behandling initieras. Domperidondosen ska titreras till den lägsta effektiva dosen och sätts ut så snart som möjligt. Innan beslut om att initiera behandling med domperidon och amorfihydroklorid ska riskfaktorer för förlängd QT-intervall hos den enskilda patienten bedömas noggrant för att säkerställa att nyttan överväger risken. Amorfihydroklorid ska inledas under kontrollerade förhållanden på en specialisationsklinik. Patienter skall skötas av en läkare med erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom (t ex neurolog). Innan behandling med AP0-g<sup>®</sup> Pen inleds ska patientens behandling med L-dopa, med eller utan dopaminagonister, optimeras. **Vuxna, administrering:** AP0-g<sup>®</sup> Pen ska injiceras subkutan genom intermittell bolusinjektion. **Amorfihydroklorid får inte administreras intravenöst.** Endast klar färglös lösning utan partiklar ska användas. **Inställning av tröskeldosen:** Rätt dos för den enskilda patienten bestäms i genom dosstirring. Följande dosstirring föreslås: 1 mg amorfihydroklorid (0,1 ml), dvs ca 15-20 mikrogram/kg, injiceras subkutan under en hypokinetisk episod, s k "off"-period, och patientens motoriska respons observeras i 30 minuter. Om responsen uteblir eller är otillräcklig, injiceras en andra dos på 2 mg amorfihydroklorid (0,2 ml) subkutan och patienten observeras under ytterligare 30 minuter. Dosen kan därefter stegvis ökas, med minst 40 minuters intervall mellan injektionerna, till dess att tillfredsställande motoriska respons erhålls. **Inställning av behandlingen:** När rätt dos har ställts in, ges en subkutan injektion i nedre delen av buken eller på yttersidan av låret vid de första tecknen på en "off"-period. Det bör observeras att absorptionen av amorfihydroklorid kan variera mellan olika injektionsställen hos den enskilda patienten. Patienterna ska sedan observeras under den närmaste timmen och bedömas med avseende på behandlingsresponsens kvalitet. Doseringen kan ändras på grundval av patientens respons. Den optimala doseringen av amorfihydroklorid varierar mellan olika personer, men när man väl har ställt in rätt dos, förblir den relativt konstant hos den individuella patienten. **Försiktighet under pågående behandling:** Den totala dygnsdosen av AP0-g<sup>®</sup> Pen varierar avsevärt mellan olika patienter, men ligger normalt på 3 - 30 mg fördelade på 1 - 10 injektioner, i vissa fall upp till 12 injektioner per dag. Den totala dygnsdosen amorfihydroklorid bör inte överstiga 100 mg och man bör inte ge mer än 10 mg per injektion. I kliniska studier har man vanligen kunnat minska dosen L-dopa något. Detta varierar dock betydligt mellan olika patienter och måste ske under noggrann övervakning av en erfaren läkare. När behandlingen har ställts in kan man hos vissa patienter gradvis reducera domperidon-behandlingen. Hos ett fåtal minskar domperidon säkert ut helt utan kräkningar eller hypotoni som följd. **Barn och ungdom:** AP0-g<sup>®</sup> Pen är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år. **Äldre:** Särskild försiktighet rekommenderas vid initiering av behandling av äldre patienter beroende på risken för postural hypotoni. Nedtsatt njurfunktion: Doseringstrinering liknande den som rekommenderas till vuxna och äldre kan följas även till patienter med nedtsatt njurfunktion. **Kontraindikationer:** Andningsdepression, demens, psykiska sjukdomar eller leverinsufficiens. Föraste ges till patienter som har en "on"-respons som svar på levodopabehandling som störs av svår dyskinesi eller dystoni. Skall inte ges till patienter med kärl överkänslighet mot amorfihydroklorid eller någon annan ingående substans. Skall inte ges till barn och ungdomar under 18 års ålder. **Varningar och försiktighet:** Ska ges med försiktighet till patienter med njur-, lung- eller hjärt-kärlsjukdom och till personer med benägenhet för illamående och kräkningar. Vid behandling av äldre och/eller svaga patienter rekommenderas särskild försiktighet i den inledande fasen. Da amorfihydroklorid kan framkalla hypotoni, även när det ges i kombination med domperidon, måste försiktighet utvisas vid behandling av patienter med hjärtsjukdom och patienter som får vasokärla läkemedel, t ex blodtryckssänkande medel, särskilt hos patienter med tidigare kärl postural hypotoni. Da amorfihydroklorid, särskilt i höga doser, kan medföra QT-förlängning, skall försiktighet vidtas vid behandling av patienter med risk för torsades de pointes arytmi. Vid användning i kombination med domperidon ska riskfaktorer hos den enskilda patienten bedömas noggrant. Detta ska göras innan behandling initieras och under behandling. Viktiga riskfaktorer inkluderar allvarliga underliggande hjärtsjukdomar som kronisk hjärtsvikt, gradvis nedsett leverfunktion eller signifikant elektrolyttrubbning. Även läkemedel som eventuellt kan påverka elektrolytbalans, CYP3A4-metabolism eller QT-intervall ska bedömas. Övervakning för en effekt på QT-intervall rekommenderas. Ett EKG bör tas före behandling med domperidon, under behandlingsens inledningsfas och om kliniskt motiverat. Patienterna ska informeras att rapportera eventuella hjärtsymtom inklusive palpitationer, svimning eller svimningskänsla. De ska också rapportera kliniska förändringar som kan leda till hypokalemi, t ex gastroenterit eller initiering av behandling med diuretika. Riskfaktorer ska bedömas på nytt vid varje läkarbesök. Amorfihydroklorid associeras med lokala subkutana reaktioner. Dessa kan i vissa fall reduceras genom att byta injektionsställe eller möjligtvis genom använda ultraljud (om detta finns tillgängligt) på områden med knutar och förhårdnader. Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats. Hematologiska prover skall regelbundet kontrolleras på samma sätt som vid levodopabehandling när det ges tillsammans med amorfihydroklorid. Försiktighet bör utvisas då amorfihydroklorid kombineras med andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster. En del patienter med avancerad Parkinsons sjukdom utvecklar neuropsykiatriska symptom. Det finns belegg för att amorfihydroklorid kan förvärra de neuropsykiatriska störningarna. Särskild försiktighet bör iaktas när dessa patienter behandlas med amorfihydroklorid. Amorfihydroklorid har associerats med somnolens och plötsliga sömnapptack. Patienter måste informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner. Patienter som har uppvist somnolens eller plötsliga sömnapptack måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner. Dessutom kan en dosreduktion eller utsättande av behandlingen övriga gas. Störd impuls kontroll: Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symptom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsnärning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister inklusive amorfihydroklorid. Innan patienten utvecklar dessa symptom rekommenderas att behandlingsomprövas. Dopaminerg dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendestörning som leder till överdriven användning av produkten, vilket ses hos vissa patienter som behandlas med amorfihydroklorid. Innan behandlingen inleds ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken för DDS. Innehåller natriumsulfat som i sällsynta fall kan ge allergiska reaktioner och bronkospasm. **Interaktioner:** I den inledande fasen av behandlingen med amorfihydroklorid bör patienten övervakas med avseende på sällsynta biverkningar eller tecken på förstärkt effekt. Neuroleptika kan ha en antagonistisk effekt vid samtidig medicinerig med amorfihydroklorid. Potentiell kan en interaktion förekomma mellan klozapin och amorfihydroklorid. Klozapin kan emellertid också användas för att reducera symptomen av neuropsykiatriska komplikationer. Det är inte studerat huruvida amorfihydroklorid kan påverka plasmakonzentrationserna av andra läkemedel, men försiktighet rekommenderas särskilt vid kombination av amorfihydroklorid och andra läkemedel med smalt terapeutiskt fönster. **Blodtryckssänkande medel och hjärtkärta medel:** Även vid samtidig behandling med domperidon kan amorfihydroklorid förstärka dessa läkemedels blodtryckssänkande effekt. Andra läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervall bör undvikas. **Graviditet och amning:** Det finns ingen erfarenhet av användning av amorfihydroklorid hos gravida kvinnor. AP0-g<sup>®</sup> Pen ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Inte känt om amorfihydroklorid passerar över i modersmjölken. Beslut om huruvida amning ska fortsätta/avbrytas eller om behandlingen med AP0-g<sup>®</sup> Pen ska fortsätta/avbrytas ska tas efter övervägande mellan fördelarna med amning för barnet och fördelarna med AP0-g<sup>®</sup> Pen behandling för modern. **Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner:** Patienter som behandlas med amorfihydroklorid och uppvisar somnolens måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter (t ex användning av maskiner) där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarliga skada eller död till dess somnolensen har upphört. **Biverkningar:** **Mycet vanliga:** Hallucinationer. De flesta patienter utvecklar reaktioner vid injektionsstället, särskilt vid kontinuerlig användning. Dessa kan innefatta subkutana knutar, förhårdnader, erytem, ömhet och pannikelform. Ett flertal andra lokala reaktioner (såsom irritation, klåda, blåmärken och smärta) kan också förekomma. **Vanliga:** Neuropsykiatriska störningar (inklusive övergående, lindrig konfusion och synhallucinationer). I början av behandlingen kan övergående sedation förekomma i anslutning till varje dos amorfihydroklorid. Detta försvinner vanligen under de första behandlingsveckorna. Somnolens. Yrsel/omdöckning. Gäsningar. Illamående och kräkningar, särskilt i början av behandlingen, vanligen på grund av att domperidon inte använts. **Mindre vanliga:** Hemolytisk anemi och trombocytopeni. Under "on"-perioder kan amorfihydroklorid orsaka dyskinesi som i vissa fall kan vara svår, och kan hos ett fåtal fall leda till att behandlingen måste utsättas. Plötsliga sömnapptack. Postural hypotension som vanligen är övergående. Andningsvägshinder. Lokala eller allmänna hudutslag. Nekros och ulceration på injektionsstället. Positivt Coombs test. **Sällsynta:** Eosinofili. Allergiska reaktioner (inklusive anafylaxi och bronkospasm) på grund av innehåll av natriummetabisulfid. **Inte känt frekvens:** Störd impuls kontroll. Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsnärning och tvångsmässigt ätande. Aggression, agitation. Synkope. Perifer dö. **Överdosering:** Begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av amorfihydroklorid vid subkutan administrering. Symptom på överdosering kan behandlas empiriskt: våldsam kräkning med domperidon, andningsdepression med naloxon, Hypotoni med lämpliga åtgärder ska vidtas, t ex höjd fotlände på sängen och bradykardi med atropin.

Innehavare av godkännande för försäljning: Britannia Pharmaceuticals Limited, 200 Longwater Avenue, Green Park Reading, Berkshire, RG2 6GP, Storbritannien. **Representativ:** Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60.

Datum för den senaste godkända produktresumén: 13 december 2016

För fullständig förskrivarinformation och senaste priser se: [www.FASS.se](http://www.FASS.se)  
SPC kan erhållas kostnadsfritt på Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60. Uppdaterat 11 april 2017. Kod: 2017-3-APOGO-0043

AP0-go® Pumpfill 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska Short Text Sweden based on SPC 13.december 2016

**AP-0-gö Pumpfill (apomorfinhydroklorid) 5 mg/ml infusionsvätsks lösning i förfylld spruta. 1 ml innehåller 5 mg apomorfinhydroklorid. Dopaminagonist med D1 och D2 receptor stimulerande egenskaper. ATC-kod: N04BC07. Receptbelagt (Rx). F (subventionerat). Utbytbara läkemedel.** Hjälpnamn: Natriummetabisulfitt (E223) 0,5 mg per ml. **Indikation:** Behandling av motoriska svårigheter ("on-off" fenomen) hos patienter med Parkinsons sjukdom där orala antiparkinsonläkemedel inte ger fullgod kontroll.

**Dosering och administreringssätt:** *Patienter lämpliga för AP-0-gö:* Patienter bör kunna känna igen de initiala symtomen på en "off"-period och själva kunna injicera läkemedlet eller ha en ansvarig vårdare som kan ge injektionen vid behov. Patienter som ska behandlas med apomorfin behöver vanligtvis påbörja behandling med domperidon minst två dagar innan behandling initieras. Domperidonindoserna ska titreras till den lägsta effektiva dosen och sätts ut så snart som möjligt. Innan beslut om att initiera behandling med domperidon och apomorfin ska riskfaktorer för förlängd QT-intervall hos den enskilda patienten bedömas noggrant för att säkerställa att nyttan överväger risken. Apomorfinbehandlingen skall inledas under kontrollerade förhållanden på en specialistklinik. Behandlingen skall skötas av en läkare med erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom (t.ex. neurolog). Innan behandling med AP-0-gö inleds skall patientens levodopabehandling med eller utan dopaminagonist optimeras. *Vuxna, administrering:* AP-0-gö Pumpfill 5 mg/ml infusionsvätska är avsedd för användning utan spädning för kontinuerlig subkutan infusion. Den är inte avsedd att användas för intermittenta injektioner. **Apomorfin skall inte administreras intravenöst.** Endast karc, färglösa lösningar utan partiklar får användas. *Kontinuerlig infusion:* Patienter som visat god "on" period respons under den inledande fasen av apomorfin behandlingen men där den totala kontrollen förblir otillfredsställande med intermittenta injektionsbehandling, eller patienter som behöver många och frekventa injektioner (fler än 10 per dag) kan inleda eller övergå till kontinuerlig subkutan infusion med minipump och/eller sprut-pump enligt nedan: Val av minipump och/eller sprut-pump samt doseringsinställning beslutas av läkaren i enlighet med patientens individuella behov. *Inställning av tröskel för kontinuerlig infusion:* Inställning av tröskel för kontinuerlig infusion bestäms enligt följande: Kontinuerlig infusion påbörjas med en hastighet av 1 mg apomorfinhydroklorid (0,2 ml) per timme. Därefter kan dosen ökas utifrån patientens respons under den enskilda dagen. Ökning av infusionshastigheten bör ej överstiga 0,5 mg i intervaller om minst 4 timmar. Infusionshastighet per timme kan variera mellan 1 mg och 4 mg (0,2 ml och 0,8 ml), motsvarande 0,014 – 0,06 mg/kg/timme. Infusions-dosen endast ges under de timmar då patienten är vaken. 24-timmarsinfusion rekommenderas inte, om inte patienten har allvariga problem under natten. Toleransutveckling verkar inte förekomma så länge en behandlingsfri nattperiod på minst 4 timmar föreligger. Infusionsstället bör bytas var 12:e timme. Vid behov och enligt läkarens föreskrift kan den kontinuerliga infusionen behöva kompletteras med intermittenta bolusdoser. En dosreduktion av andra dopaminagonister kan övervägas under behandling med kontinuerlig infusion. *Inställning av behandlingen:* Doseringen kan ändras på grundval av patientens respons. Den optimala doseringen av apomorfinhydroklorid varierar mellan olika personer, men när man väl har ställt in rätt dos förblir den relativt konstant hos den individuella patienten. *Försiktighet under pågående behandling:* Den totala dygnsdosen av AP-0-gö varierar avsevärt mellan olika patienter, men ligger vanligtvis i intervallet 3 – 30 mg. Den totala dygnsdosen av apomorfinhydroklorid bör inte överstiga 100 mg. I kliniska studier har man varit noga med att undvika levodopadosen något. Detta varierar dock kraftigt mellan olika patienter och måste ske under noggrann övervakning av en erfaren läkare. När behandlingen har ställts in kan man hos vissa patienter gradvis reducera domperidonbehandlingen. Endast hos ett fåtal patienter kan domperidon sättas ut helt utan kräkningar eller hypotension som följd. *Barn och ungdom:* Kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år. *Äldre:* Särskild försiktighet rekommenderas vid initiering av behandling hos äldre patienter beroende på risken för postural hypotension. *Nedsatt njurfunktion:* Doseringsschema liknande det som rekommenderas till vuxna och äldre kan följas även till patienter med nedsatt njurfunktion. **Kontraindikationer:** Andningsdepression, demens, psykotiska sjukdomar eller leverinsufficiens. Skall inte ges till patienter som utvecklar svår dyskesi eller dystoni som svar på levodopabehandling. Inte ges till patienter med känt överkänslighet mot apomorfin eller något annat hjälpämne i läkemedlet. Inte ges till barn och ungdomar under 18 års ålder. **Varningar och försiktighet:** Ska ges med försiktighet till patienter med njur-, lung- eller hjärt-kärlsjukdom och till personer med benägenhet för illamående och kräkningar. Vid behandling av äldre och/eller svaga patienter rekommenderas särskild försiktighet i den inledande fasen. Eftersom apomorfin kan framkalla hypotension, även när det ges i kombination med domperidon, måste försiktighet utvisas vid behandling av patienter med hjärtsjukdom och patienter som tar vasodilaterande läkemedel, t.ex. blodtryckssänkande medel, och särskilt hos patienter med tidigare känt postural hypotension. Eftersom apomorfin, särskilt i höga doser, kan medföra QT-förlängning, skall försiktighet vidtas vid behandling av patienter med risk för torsades de pointes arytmi. Vid användning i kombination med domperidon ska riskfaktorer hos den enskilda patienten bedömas noggrant. Detta ska göras innan behandling initieras och under behandling. Viktiga riskfaktorer inkluderar allvarliga underliggande hjärtsjukdomar som kronisk hjärtsvikt, gravt nedsatt leverfunktion eller signifikant elektrolytbrist. Även läkemedel som eventuellt kan påverka elektrolytbalans, CYP3A4-metabolism eller QT-intervall ska bedömas. Övervakning för en effekt på QT-intervallet rekommenderas. Ett EKG bör tas: före behandling med domperidon, under behandlingens inledningsfas och om kliniskt motiverat. Patienterna ska informeras att rapportera eventuella hjärtsymtom inklusive palpitationer, svimning eller svimningskänsla. De ska också rapportera kliniska förändringar som kan leda till hypokalemi, t.ex. gastroenteri eller initiering av behandling med diuretika. Riskfaktorer ska bedömas på nytt vid varje läkemedelskontroll. Apomorfin associeras med lokala subkutana reaktioner. Dessa kan i vissa fall reduceras genom att byta injektionsställe eller möjligtvis genom värdans utlåtande (om detta finns tillgängligt) på områden med knuter och förhårdnader. Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats. Regelbundna hematologiska kontroller ska genomföras på samma sätt som med levodopa, vid samtidig administrering med apomorfin. Försiktighet bör utvisas då apomorfin kombineras med andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster. Många patienter med avancerad Parkinsons sjukdom har även neuropsykiatriska symptom. Det finns belegg för att apomorfin hos vissa patienter kan förvärra de neuropsykiatriska störningarna. Särskild försiktighet bör iaktas när dessa patienter behandlas med apomorfin. Apomorfin har associerats med somnolens och plötsliga sömnapptäckter. Patienter måste informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner under behandling med apomorfin. Patienter som har uppvissat somnolens eller plötsliga sömnapptäckter måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner. Dosreduktion eller utsättande av behandlingen kan behövas övervägas. Störd impuls-kontroll: Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av beteendemässiga symptom som tyder på störd impuls-kontroll, såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsjätning och tvångsmässigt åtande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister inklusive apomorfin. Om patienten utvecklar dessa symptom rekommenderas att behandlingen omprövas. Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendestörning som leder till överdriven användning av produkten, vilket ses hos vissa patienter som behandlas med apomorfin. Innan behandlingen inleds ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken för DDS. Innehåller natriummetabisulfitt som i sällsynta fall kan ge allvariga allergiska reaktioner och bronkospasm. **Interaktioner:** I den inledande fasen av behandlingen med apomorfinhydroklorid bör patienten övervakas med avseende på sällsynta biverkningar eller tecken på förstärkt effekt av annan medicering. Neuroleptika kan ha en antagoniserande effekt vid samtidig medicering med apomorfin. Potentiell interaktion mellan klopazin och apomorfin föreligger. Klopazin kan emellertid också användas för att reducera symtomen av neuropsykiatriska komplikationer. Om neuroleptika skall användas hos patienter med Parkinsons sjukdom som behandlas med dopaminagonister, bör en gradvis reduktion av apomorfinindos övervägas vid administrering med mini-pump och/eller sprutpump (symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats i sällsynta fall vid abrupt utsättning av dopaminbehandling). Det är inte studerat om apomorfin kan påverka plasmakonzentrationen av andra läkemedel men försiktighet rekommenderas särskilt vid kombination av apomorfin och andra läkemedel med smalt terapeutiskt fönster. *Blodtryckssänkande och hjärtaktiva läkemedel:* Även vid samtidig behandling med domperidon kan apomorfin förstärka dessa läkemedels blodtryckssänkande effekt. Administrering tillsammans med andra läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervall bör undvikas. **Graviditet och amning:** Det finns ingen erfarenhet av användning av apomorfin hos gravida kvinnor. Det är inte känt om apomorfin passerar över i modersmjöken. Beslut om huruvida amning ska fortsätta/avbrytas eller om behandlingen med AP-0-gö Pumpfill ska fortsätta/avbrytas ska tas efter övervägande mellan fördelarna med amning för barnet och fördelarna med AP-0-gö Pumpfill behandling för modern. **Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner:** Patienter som behandlas med apomorfin och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnapptäckter måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter (t.ex. vid hantering av maskiner) där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död till dess att attackerna eller somnolensen har upphört. **Biverkningar: Mycket vanliga:** Hallucinationer. De flesta patienter utvecklar reaktioner vid injektionsstället, särskilt vid kontinuerlig användning. Dessa kan innefatta subkutana knuter, förhårdnader, erytem, ömhet och pannikulit. Ett flertal andra lokala reaktioner (såsom irritation, klåda, blåmärken och smärta) kan också förekomma. *Vanliga:* Neuropsykiatriska störningar (inklusive övergående, lindrig konfusion och synhallucinationer). I början av behandlingen kan övergående sedation förekomma i anslutning till varje dos. Detta försvinner dock vanligen under de första behandlingsveckorna. Somnolens. Yrsel/omkötning. Gäsning. Illamående och kräkningar, särskilt i början av behandlingen, vanligen på grund av att domperidon inte använts. *Mindre vanliga:* Hemolytisk anemi och trombocytopeni. Under "on"-perioder kan apomorfin orsaka dyskesi som i vissa fall kan vara svår, och kan hos ett fåtal leda till att behandlingen måste utsättas. Plötsliga sömnapptäckter. Postural hypotension som vanligen är övergående. Andningsvägshinder. Lokala eller allmänna hudutslag. Nekros och ulceration på injektionsstället. Positivt Coombs test. *Sällsynta:* Eosinofili. Allergiska reaktioner (inklusive anafylaxi och bronkospasm) på grund av innehåll av natriummetabisulfitt. *Inten känt frekvens:* Störd impuls-kontroll. Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsjätning och tvångsmässigt åtande. Aggression, agitation, synkope. Perifera ödem. **Överdosering:** Begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av apomorfin vid subkutan administrering. Symptom på överdosering kan behandlas empiriskt: våldsam kräkning med domperidon, andningsdepression med naloxon, hypotension t ex höjd fotända på sängen, bradykardi med atropin. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Britannia Pharmaceuticals Limited, 200 Longwater Avenue, Green Park Reading, Berkshire, RG2 6GP, Storbritannien. **Representativ:** Grunthal Sweden AB, Frösundaväls allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60. Datum för den senaste godkända produktresumén: 13 december 2016.

**För fullständig förskrivarinformation och senaste priser se: [www.FASS.se](http://www.FASS.se)**

SPC kan erhållas kostnadsfritt på Grunthal Sweden AB, Frösundaväls allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60. Uppdaterat 20 april 2017. Kod: 2017-3-AP0G0-0044