Neurologi I SVERIGE
nr 4-2018

Framtiden lovande för neurologi-strokeenheten på **Östersunds sjukhus**

Undersökning av dopaminsystemet i Parkinsons sjukdom med hjälp av **HJÄRNAVBILDNING**

I alzheimerhjärnan sprids **giftigt** oligomert beta-amyloid med hjälp av **exosomer**

Hur mår neurologen?
– nya insikter i amerikanska neurolog-föreningens arbete mot utbrändhet

OCREVUS®▼ (ocrelizumab)

Det första och enda läkemedlet godkänt för behandling av både aktiv skovvis MS och tidig inflammatorisk primärprogressiv MS[1]

1. OCREVUS produktresumé, se FASS

OCREVUS® (ocrelizumab). **Farmakoterapeutisk grupp:** Selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA36. (Rx, EF) **Indikationer:** Ocrevus är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd. Ocrevus är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidig primärprogressiv multipel skleros (PPMS) med avseende på sjukdomsduration och nivå av funktionsnedsättning samt bilddiagnostiska fynd karakteristiska för inflammatorisk aktivitet. **Kontraindikation**: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Pågående aktiv infektion. Patienter med svår immunsuppression. Kända aktiva maligniteter. **Varning och försiktighet:** Risk för PML kan inte uteslutas. I kliniska studier har ett ökat antal maligniteter (inklusive bröstcancer) observerats hos patienter som behandlats med ocrelizumab jämfört med kontrollgrupperna. Incidensen var emellertid jämförbar med den som förväntas hos en MS population. **Beredningsform och förpackningar**: Koncentrat till infusionsvätska, lösning. Varje förpackning innehåller en injektionsflaska 300 mg ocrelizumab i 10 ml. SPC: 2018-08-09.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso-och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på sverige.safety@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

Roche | 08-726 12 00 | www.roche.se | www.rocheonline.se

SE/OCRE/0618/0025

OCREVUS®
ocrelizumab

Tid för återhämtning

Det lackar mot jul, men i år har julstämningen haft svårt att infinna sig. Jag känner mig mest stressad och undrar hur jag ska hinna med både deadlines, julklappsinköp och pyntande. Sociala medier fylls av bilder på nybakade lussekatter och glittrande glöggmingel.

I detta nummer av Neurologi i Sverige har vi gjort ett besök på neurologi-strokeenheten på Östersunds sjukhus. Här har man på relativt kort tid lyckats öka patientnöjdheten. I klinikreportaget får vi ta del av några ingredienser i framgångsreceptet för neurologivården i detta stora glesbygdslän, med en yta motsvarande Danmark.

Läs också om upptäckten att cellernas sophanteringssystem spelar en stor roll för spridningen av skadligt beta-amyloid mellan nervceller och det progressiva förloppet vid Alzheimers sjukdom. Förhoppningsvis är detta något som skulle kunna leda till en möjlig framtida behandling.

Vi bjuder också på internationella nyheter genom kongressrapporter från såväl MDS i Hongkong som ECTRIMS i Berlin. Dessutom en rapport från SWEMODIS årliga möte om Parkinsons sjukdom i komplikationsfas.

Vi är också mycket glada över att kunna välkomna en ny medlem i redaktionsrådet: Johan Zelano, specialistläkare och docent, Neurocentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. I detta nummer bidrar han med en intressant artikel om utbrändhet hos neurologer, något som amerikanska neurologföreningen (AAN) uppmärksammat och studerat under senare år. Vilka lärdomar kan dras för att motverka ohälsa bland svenska neurologer?

För att återknyta till där jag började. Jag hoppas att du får tid för återhämtning under kommande helger och möjlighet att koppla av tillsammans med nära och kära, med värme och glädje.

Vi på redaktionen vill därmed passa på att önska alla läsare en riktigt God Jul och Gott Nytt År!

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

Johan Zelano
Specialistläkare och docent,
Neurocentrum, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg

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

TS tidskrifter

Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8 400 exemplar

SANOFI GENZYME

Bromsa MS

med en tablett
en gång om dagen[1]

AUBAGIO (teriflunomid)
har signifikant effekt på funktionsnedsättning
jämfört med placebo i två studier.[1]

Läs mer på www.aubagio.se

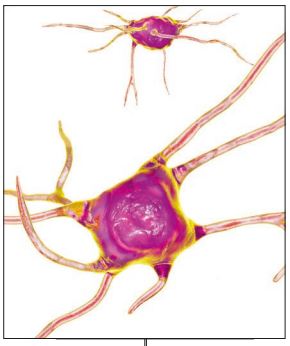
Referens: 1. AUBAGIO SPC.

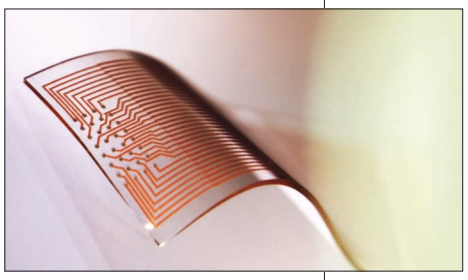
AUBAGIO® (teriflunomid) 14 mg filmdragerad tablett. Rx, F, L04AA31. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS). **Dosering:** Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. **Kontraindikation:** Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. 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 säkerhetsinformation samt information om pris och förpackning, se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** AUBAGIO tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översynen av SPC: Maj 2018.

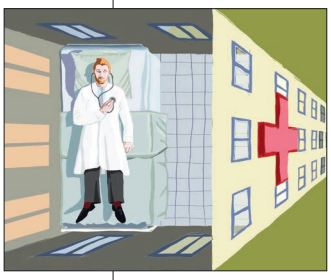
AUBAGIO®
(teriflunomid)
EN TABLETT OM DAGEN

GZSE.AUBA.17.05.0092(1), AUG 2018

innehåll







Referat
International Congress of Parkinson's disease and movement disorders, Hongkong 5–9 oktober 14
Örjan Skogar

SWEMODIS årliga möte om Parkinsons sjukdom i komplikationsfas 46
Helena Nordlund

34th ECTRIMS meeting, Berlin 10–12 oktober 64
Magnhild Sandberg

Parkinson
Undersökning av dopamin-systemet i Parkinsons sjukdom med hjälp av hjärnavbildning 20
Andrea Varrone och Per Svenningsson

Materialteknik
Nya material ger mjuka elektroder 24
Klas Tybrandt

Alzheimers
I alzheimerhjärnan sprids giftigt oligomert beta-amyloid med hjälp av exosomer 28
Anna Ansell-Schultz och Martin Hallbeck

Kliniken i fokus
Framtiden lovande för neurologi-strokeenheten på Östersunds sjukhus 34
Ingela Hofsten

Monitorering
Ett automatiskt verktyg för analys av blodflödet i hjärnan 54
Tora Dunås

Arbetsmiljö
Hur mår neurologen? – nya insikter i amerikanska neurologföreningens arbete mot utbrändhet 58
Johan Zelano

Stipendium
Scientific Progress Immunoglobulins in Neurology, Grifols 70

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Pregabalin Orion

pregabalin

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

Lågt pris*

- Gör **ett aktivt val** för kostnadsbesparing*
  – välj **Pregabalin Orion**!
- Måste **väljas aktivt på recept**
  – byts inte automatiskt på apotek.

Välj Pregabalin Orion – lågprisgenerika

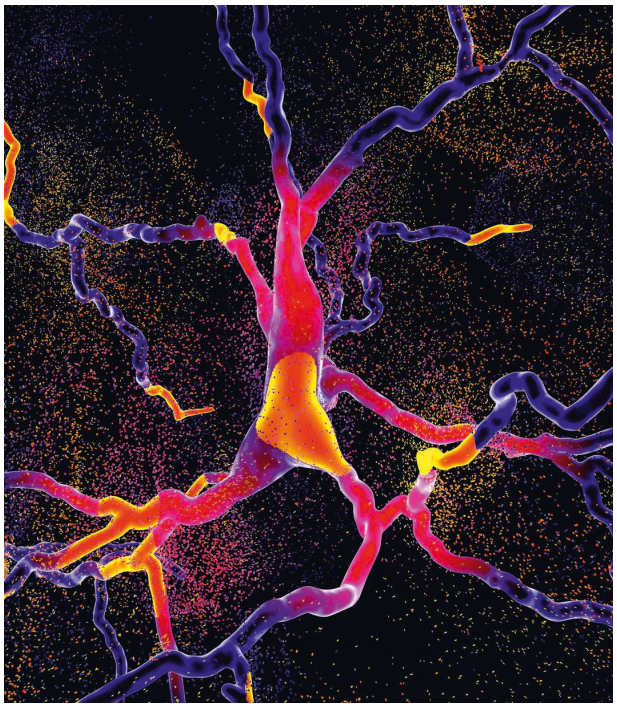
* jämfört med originalläkemedlet Lyrica®, för aktuella priser se www.fass.se

Pregabalin Orion (pregabalin) antiepileptika (F) ❖ Risk för tillvänjning föreligger. Iakttag försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Indikationer: Perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna. Som tilläggsbehandling vid epilepsi för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Subventioneras vid: 1) epilepsi. 2) neuropatisk smärta endast för de patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig TCA eller gabapentin, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. 3) generellt ångestsyndrom endast för de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Behandling med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet bör iakttas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin. Hårda kapslar 25, 50, 75, 100, 150, 225 och 300 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2018-06-01. För priser och ytterligare information se www.fass.se.

Pregabalin Orion

pregabalin

ORION PHARMA AB • WWW.ORIONPHARMA.SE



Forskare hoppas kunna ersätta dysfunktionella celler i hjärnan

En ny studie från Karolinska Institutet stöder teorin att ersättning av dysfunktionella immunceller i hjärnan kan bli ett behandlingsalternativ vid neurodegenerativa sjukdomar som ALS och alzheimer. I studien, som publicerats i Nature Communications, bytte forskarna ut immuncellerna i hjärnan i en experimentell sjukdomsmodell.

Makrofager är en typ av immunceller som finns i hela kroppen och som är specialiserade efter det organ där de verkar; i hjärnan är de kända som mikroglia. I en frisk hjärna är mikroglia involverade i många vårdande funktioner som stöder nervcellernas aktivitet, men vid sjukdomar som ALS och Alzheimers sjukdom kan mikroglia tvärtom skada nervcellerna.

Forskarna bakom den aktuella studien tror att ersättning av dysfunktionella mikroglia med friska celler potentiellt skulle kunna användas som behandling vid neurodegenerativa sjukdomar. Därför har de utvecklat en ny sjukdomsmodell där djurets egna mikroglia avlägsnas från centrala nervsystemet. Detta leder till en snabb tillströmning av monocyter, makrofagernas förfäderceller, i hjärnan och ryggmärgen, vilket ger upphov till nya mikroglialiknande celler. Mikroglia i hjärnan har dock ett annat embryonalt ursprung än monocyter i blodet.

De infiltrerande monocyterna anpassade sig till den ”tomma” vävnaden men utvecklades inte helt och hållet till mikroglia. Cellerna började dock uttrycka många gener som är karakteristiska för mikroglia, antog samma morfologi och uppvisade liknande funktioner som mikroglia. Forskarna tror att den stora betydelse som vävnadens mikromiljö har för cellernas utveckling och funktionalitet kan utnyttjas terapeutiskt. De har nu flera pågående projekt som syftar till att utveckla nya immunterapier för neurodegenerativa sjukdomar.

Källa: Karolinska Institutet

Avtal med Biogen ska underlätta forskning om neurologiska sjukdomar

Ett nytt övergripande avtal mellan KI och Biogen ska underlätta framtida samarbetsprojekt och studier om olika neurologiska sjukdomar. Avtalet, som är resultatet av en lång process, syftar också till att få en bättre översyn och effektivitet i samarbetet.

KI har sedan länge samarbetat med Biogen inom kärnområdet MS. Med det nya övergripande avtalet blir det möjligt att snabbare identifiera och sjösätta nya samarbetsprojekt av intresse för båda parter.

– Biogen introducerade tidigt ett effektivt läkemedel vid MS, men med en sällsynt allvarlig biverkning. Vi på KI bidrog i arbetet att utveckla metoder för riskstratifiering för läkemedlet. Detta visar att samarbete mellan läkemedelsföretag och akademin är helt avgörande för att nå framgång i behandlingen av kroniska inflammatoriska sjukdomar, säger Tomas Olsson, professor vid institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet.

Det fortsatta samarbetet med Biogen har stor betydelse, inte bara för att bedöma läkemedelseffekter utan också för möjligheten att samla in uppgifter från patienter med MS från hela landet, för utvecklandet av biomarkörer och fastställandet av sjukdomsrelaterade genvariationer.

Källa: Karolinska Institutet

Nytt angreppssätt för att reparera skadad hjärna

Nu inleds ett forskningsprojekt för att finna nya möjligheter att reparera en skadad hjärna. Det är ett helt nytt angreppssätt och målet är att metoden ska kunna användas för att utveckla nya behandlingar mot Parkinsons sjukdom och andra svåra sjukdomar och skador i hjärnan.

Det är Malin Parmar, professor i cellulär neurovetenskap vid Lunds universitet, som ska leda det femåriga projektet. Lundaforskarna ska tillsammans med forskare från Karolinska Institutet utveckla en ny metod för att ersätta skadade och döda nervceller genom att utnyttja hjärnans inneboende förmåga till nybildning av nervceller.

Neurodegenerativa sjukdomar, såsom Parkinsons och Alzheimers sjukdom, och hjärnskada som stroke innebär att nervceller i hjärnan dör och inte kan återbildas. Det är sjukdomar som drabbar allt fler till följd av att vi lever längre. Det finns i dag ingen behandling som ersätter de förlorade cellerna.

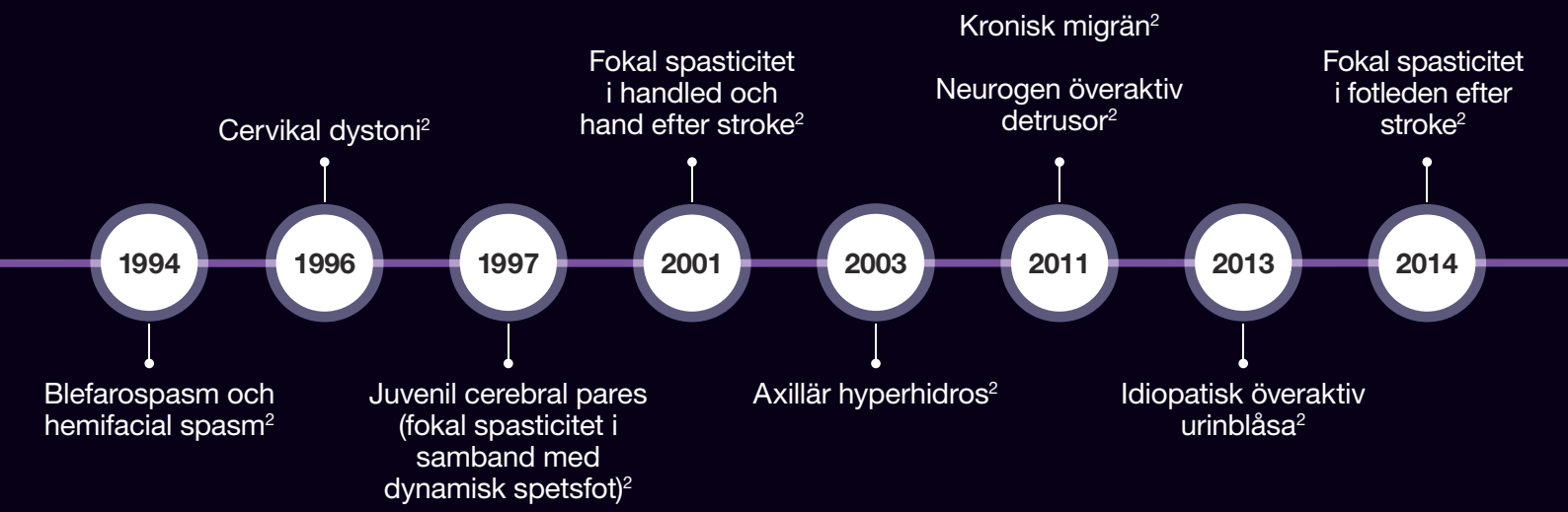
– I detta projekt ska vi utveckla en ny alternativstrategi för att ersätta skadade och döda nervceller genom att utnyttja hjärnans egna inneboende regenerativa potential. Strategin bygger på att nyttja hjärnans egna gliaceller och styra dessa till att bilda nya nervceller. På så sätt undviker man den komplicerade processen med att transplantera kroppsfrämmande celler, säger Malin Parmar.

Källa: Lunds universitet

BOTOX®
Botulinumtoxin Typ A

BOTOX® (botulinumtoxin typ A)

UNDER STÄNDIG UTVECKLING



BOTOX® har **fler godkända indikationer** än något annat botulinumtoxin*[2,3]

Besök www.botox.se
För mer information om BOTOX® och/eller beställning av patient- och informationsmaterial, besök **www.botox.se**

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

BOTOX®. TRUST YOUR EXPERIENCE.

*Tidpunkt för första godkännandet i Europa. **Datum för färdigställande:** april 2018, ND/0101/2018a. **Referenser: 1.** Allergan. Data on file. INT/0048/2015 October 2015. **2.** Allergan. Data on file. INT/0423/2016 July 2016. **3.** Allergan. Data on file. INT/0572/2016 June 2016.

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 ≥ 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 kontraindicerat 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 perifera 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. **Datum för översyn av produktresumén:** 2017-02-21. Allergan Norden AB, Tel: 08-594 100 00.

Balansträning vid Parkinson är kostnadseffektivt

Balansträning för personer med Parkinsons sjukdom gav valuta för pengarna i en hälsoekonomisk studie utförd av Conran Joseph, postdoc i Erika Franzéns forskargrupp vid Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle (NVS).

Studien utvärderar kostnadseffektiviteten av ett utmanande och progressivt balansträningsprogram kallat HiBalance hos personer med Parkinsons sjukdom, som har gång- och balansproblematik. Huvudsyftet var att ta reda på om detta träningsprogram gav valuta för pengarna. Studien genomfördes som en randomiserad klinisk studie. Gruppen fick avancerad gruppbaserad träning tre gånger per vecka under tio veckor, medan kontrollgruppen fick sedvanlig behandling.

Man hittade signifikanta skillnader i effektivitet och nytta mellan grupperna vad gäller balansförmåga, gånghastighet och kvalitetsjusterade levnadsår (QALY), som gynnade träningsgruppen med stor marginal. HiBalance-programmet visade hög sannolikhet för att vara kostnadseffektivt på personer med mild till måttlig Parkinsons sjukdom.

I dag finns det få specifika träningsprogram som behandlar motoriska symtom hos personer med Parkinsons sjukdom och inget som visat sig vara kostnadseffektivt.

I efterdyningarna av denna studie har forskargruppen nu genomfört en implementeringsstudie där träningsprogrammet har utförts på olika platser i Stockholm med målet att nå ett större antal personer med Parkinsons sjukdom och att undersöka både klinisk effektivitet och processutvärdering för att underlätta en fullskalig implementering i den svenska hälso- och sjukvården.

Källa: Karolinska Institutet

Christian Carlström blev bästa läkare inom WED/RLS

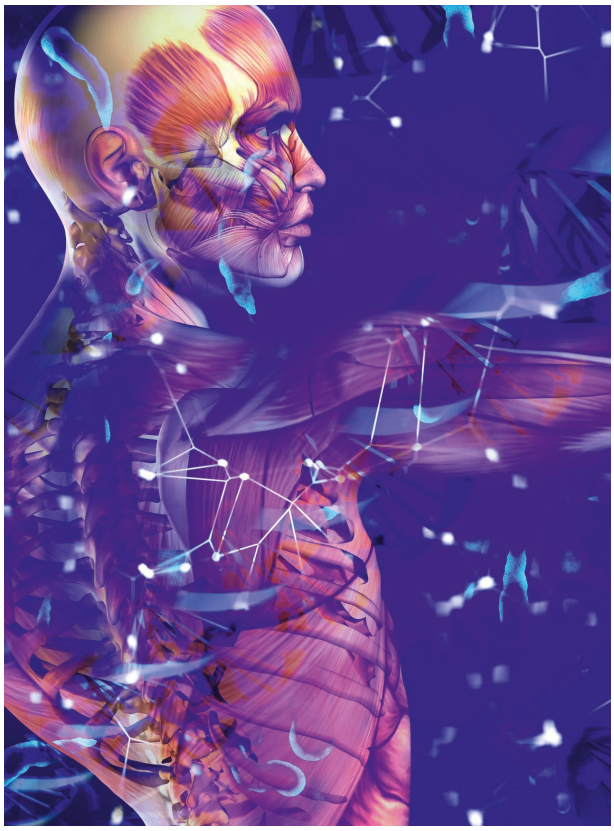
Under onsdagseftermiddagen delades det nyinrättade WED-priset ut till bästa läkare i Stockholms län gällande kunnighet och diagnosställande av patienter med WED/RLS (Willis-Ekbom Disease/Restless Legs). Priset gick till Dr Christian Carlström på Sophiahemmets Neurology Clinic.

WED-priset inrättades av patientorganisationen WED-Förbundet med en jury bestående av Sören Hallberg, ordförande WED-Förbundet, Sten Sevborn i egenskap av specialist på sjukdomen samt docent Jan Ulfberg. Christian Carlström fick ta emot priset med motiveringen:

–Christian Carlström brinner för att utveckla vården av WED/RLS–sjuka och hans enträgna arbete med att förbättra den medicinska behandlingen har visat på goda resultat i behandling av sjukdomen. Carlström lyssnar på sina patienter och med hans utmärkta kunskaper har hans patienter fått verklig hjälp att förbättra sin livskvalitet.

– Att detta pris går till mig som neurolog visar verkligen att hus- och allmänläkare fortfarande har mycket att lära inom WED/RLS. Förhoppningsvis kan detta vara ett steg i rätt riktning att uppmärksamma sjukdomen och underlätta livet för de drabbade.

Källa: WED-Förbundet



Ny kunskap om hur nervceller pratar med muskler

Forskare vid Karolinska Institutet har upptäckt ett nytt sätt som nervceller kan styra rörelser. I en studie på zebrafiskar, publicerad i tidskriften PNAS, visar de att kontakten mellan nervceller och muskler är mer dynamisk än man tidigare trott. Resultaten kan öppna för nya sätt att behandla ryggmärgsskador och vissa neurologiska sjukdomar.

Förmågan att medvetet kunna röra sig är livsviktig för alla djur och bygger på ett samspel mellan musklerna och hjärnan. Området där rörelsenerver och muskelceller kommunicerar med varandra kallas den neuromuskulära förbindelsen. Där överför nervcellerna signalsubstanser som kan tas emot av muskelcellerna och få dem att dra ihop sig.

Denna kontaktpunkt, synaps, har länge beskrivits som ett relativt enkelt system hos vuxna ryggradsdjur, med acetylkolin som den viktigaste signalsubstansen. Men det har saknats detaljerad kunskap om hur kommunikationen går till och hur vuxna rörelsenerver kan svara på skador eller förändringar i miljön.

Nu ger forskare vid Karolinska Institutet en ökad förståelse för hur den neuromuskulära förbindelsen fungerar. Resultaten visar att det är ett mer dynamiskt system än man tidigare trott.

Studien är gjord på zebrafiskar, som är ett vanligt modellsystem inom neurobiologisk forskning. I sina försök visar forskarna att förändringar i form av ökad fysisk aktivitet och ryggmärgsskada, kan få vissa rörelsenerver hos vuxna djur att ändra vilken signalsubstans de producerar. Utöver acetylkolin börjar de även producera signalsubstansen glutamat, enligt forskarna för att styra rörelsen bättre.

Källa: Karolinska Institutet

JAG ÄR XEOMIN®

Botulinumneurotoxin typ A

JAG ÄR **REN**

XEOMIN® är det enda neurotoxinet (150 kD) som är fritt från komplexbildande proteiner.[1]

XEOMIN® har ingen antikroppsinducerad terapisvikt i naiva patienter.[2]

JAG ÄR **PRAKTISK**

XEOMIN® i obruten injektionsflaska kan förvaras i rumstemperatur.[1]

JAG ÄR **MÅNGSIDIG**

- Dosering upp till 500 E för att kunna behandla fler muskler
- Axeln inkluderad
- 6 kliniska mönster
- 18 muskler
- Spasticitet i övre extremiteter, oavsett genes

XEOMIN® för symtomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni och av spasticitet i övre extremiteter.

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

Referenser: 1. XEOMIN produktresumé 2. XEO-DOF-2010-11-001 March 2018

XEOMIN® (botulinumneurotoxin typ 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 hos vuxna. Injektionsflaska 1 styck (förmån). För 100 enheter även 6 x 1 styck (ej förmån). Senaste översyn av produktresumé: 2017-09-18. För ytterligare information se www.fass.se.

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

Orion Pharma AB | www.orionpharma.se

Säker diagnos för Alzheimers med ny metod

Att ställa diagnos på Alzheimers sjukdom kan vara svårt, eftersom flera andra tillstånd kan ge samma symtom. Men nu finns en ny metod som avbildar hjärnan och visar den spridning av proteinet tau som finns enbart vid Alzheimers.

– Metoden fungerar väldigt bra. Jag tror den kommer att finnas i kliniskt bruk världen över om bara några år, säger Oskar Hansson, professor i neurologi vid Lunds universitet och överläkare på SUS, som har lett en stor internationell studie om den nya metoden.

Det finns två proteiner som har en känd koppling till Alzheimers sjukdom – beta-amyloid som bildar plack i hjärnan, och tau som ansamlas inne i hjärncellerna. Klumparna av beta-amyloid sprids i hela hjärnan på ett tidigt stadium, årtionden innan patienten själv märker av sjukdomen. Tau däremot börjar spridas senare från tinningloberna till den bakre delen av hjärnan.

Förekomsten av tau i hjärnan visades med hjälp av PET-kamera, en medicinsk bildteknik som utnyttjar radioaktiva markörer som söker sig till olika områden i kroppen.

Studien visade att den nya tau-PET-metoden hade både stor sensitivitet och specificitet; den gav utslag i 90–95 procent av alla fall av Alzheimers men mycket få falskt positiva utslag hos patienter med andra sjukdomar. Tau-PET-metoden hade klart större diagnostisk säkerhet än magnetkamera och färre falskt positiva utslag än beta-amyloid-PET, två metoder som används rutinmässigt idag. Tau-PET bör därför bli till stor nytta vid utredningen av patienter med minnesproblem, så fort metoden godkänts för klinisk användning.

– Har man tau i hjärnan enligt tau-PET, så är det med något enstaka undantag fråga om Alzheimers. Har man en normal tau-PET och mild till måttlig demens, så beror minnesproblemen på andra neurologiska sjukdomar, sammanfattar Oskar Hansson.

Källa: Lunds Universitet

Minskad risk för allvarlig stroke för den som promenerar

Fysisk aktivitet minskar inte bara risken för att drabbas av stroke – den som går en halvtimme om dagen löper också mindre risk för att en stroke blir allvarlig, visar en studie publicerad i tidskriften Neurology.

– Det är anmärkningsvärt att även lätt fysisk aktivitet kan ha en så tydlig koppling till hur du klarar dig när du drabbas av stroke, säger Katharina Stibrant Sunnerhagen, professor i rehabiliteringsmedicin vid Sahlgrenska akademin, Göteborgs universitet, och en av artikelförfattarna.

Studien påvisar inget orsakssamband mellan motion och skydd mot allvarlig stroke, men kopplingen är ändå tydlig; De som promenerar fyra timmar i veckan löper hälften så stor risk för att en stroke blir allvarlig jämfört de som är fysiskt inaktiva. Andelen allvarliga fall vid stroke är tre respektive sex procent för de två grupperna.

– Det räcker med promenad en dryg halvtimme varje dag, eller två kvartar om dagen, för att personer i studien ska hamna på den lägre risknivån för allvarlig stroke, säger Katharina Stibrant Sunnerhagen.

Deltagare som angav att de ägnat sig åt lätt fysisk aktivitet (promenad fyra timmar eller mer i veckan) eller måttlig dito (löpning, simning eller liknande två–tre timmar per vecka) hade i högre utsträckning fått en mildare stroke. Lätt och måttlig fysisk aktivitet var i studien lika fördelaktigt.

Källa: Sahlgrenska Akademin

Personer med fibromyalgi har inflammation i hjärnan

Orsakerna bakom det svårbehandlade smärtsyndromet fibromyalgi är till stora delar okända. Med hjärnavbildningstekniken PET har forskare vid Karolinska Institutet och Massachusetts General Hospital nu kunnat visa att centrala nervsystemets immunceller, gliaceller, är aktiverade i hjärnan hos patienter med fibromyalgi. Fynden som publicerats i tidskriften Brain, Behavior, and Immunity öppnar för nya behandlingsmetoder.

Fibromyalgi är ett långvarigt smärtsyndrom med utbredd smärta i muskler och leder, svår trötthet, sömnstörning och kognitiva svårigheter. Den ökade smärtkänsligheten som kännetecknar sjukdomen har kunnat relateras till avvikelser i både struktur och funktion av hjärndelar som är relevanta för smärtupplevelsen.

Med hjälp av modern hjärnavbildningsteknik, positronemissionstomografi (PET), har Eva Koseks forskargrupp nu kunnat visa att centrala nervsystemets immunceller, så kallade gliaceller, är aktiverade och därmed ger upphov till inflammation i hjärnan.

Resultaten visar att gliaceller är aktiverade i stora delar av hjärnbarken hos svenska och amerikanska patienter med fibromyalgi. Graden av gliacellsaktivering var dessutom relaterad till hur trötta patienterna kände sig.

Källa: Karolinska Institutet

BRIVIACT® (brivaracetam)

Ingår nu i förmånssystemet

BRIVIACT® är indicerat som tilläggsbehandling vid behandling av partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från 4 år med epilepsi.

Subventioneras endast som tilläggsbehandling för patienter för vilka levetiracetam inte är lämpligt, och som provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den. Injektions-/infusionsvätska, lösning EF[1]

- Den rekommenderade startdosen är antingen 50 mg/dag eller 100 mg/dag[1]
- Beroende på patientens individuella behandlingssvar och tolerabilitet kan den dagliga dosen justeras inom dosintervallet 50–200 mg/dag[1]

Dag 1[1]

- Terapeutisk dos från dag 1[1]

En molekyl från en välkänd grupp[1-3]

- Kan hjälpa patienterna att uppleva ett liv med färre anfall[1]

Flexibilitet[1]

- Erbjuder flexibilitet med flera bioekvivalenta beredningsformer och enkel 1:1 doskonvertering[1]

▼ **Briviact® (brivaracetam).** Övriga antiepileptika (N03AX23). Rx.
Indikation: Briviact är indicerat som tilläggsbehandling vid behandling av partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från 4 år med epilepsi.
Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne.
Varningar och försiktighet: Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika, inklusive brivaracetam, på flera indikationer. Dosjusteringar rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion. Sällsynta, ärftliga typer av laktosintolerans (tabletter). Natriuminnehåll (injektions-/infusionsvätska, oral lösning). Fruktosintolerans (oral lösning). Allergi mot metylparahydroxibensoat (oral lösning). **Trafik:** Brivaracetam har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av eventuella skillnader i individuell känslighet kan vissa patienter uppleva sömnighet, yrsel och andra symtom relaterade till centrala nervsystemet (CNS). Patienter bör avrådas från att köra bil eller använda andra potentiellt farliga maskiner tills de känner till hur brivaracetam påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.
Interaktioner: Brivaracetam fördubblade effekten av alkohol beträffande psykomotorisk funktion, uppmärksamhet och minne. Intag av brivaracetam tillsammans med alkohol rekommenderas inte. Justering av dosen brivaracetam vid initiering eller seponering av rifampicin bör övervägas. Övriga starka enzyminducerare (såsom Johannesört [*Hypericum perforatum*]) kan också minska den systemiska exponeringen för brivaracetam. Initiering eller utsättning av Johannesört bör därför göras med försiktighet. Brivaracetam kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 (t.ex. lanzoprazol, omeprazol, diazepam).
Graviditet och amning: Läkare bör diskutera familjeplanering och preventivmedel med kvinnor i fertil ålder som tar brivaracetam. Om en kvinna bestämmer sig för att bli gravid ska användningen av brivaracetam noggrant omprövas. Som en försiktighetsåtgärd bör brivaracetam inte användas under graviditet såvida det inte är kliniskt nödvändigt d.v.s. om nyttan för mamman klart överväger den potentiella risken för fostret. Det är okänt om brivaracetam utsöndras i human bröstmjölk.
Läkemedelsform och styrkor: Filmdragerade tabletter 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg. Oral lösning 10 mg/ml. Injektion-/infusionsvätska, lösning 10 mg/ml.
Förmån: Subventioneras endast som tilläggsbehandling för patienter för vilka levetiracetam inte är lämpligt, och som provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den. Injektions-/infusionsvätska, lösning EF.
För övrig information se www.fass.se. Enligt produktresumé 2018-07-26.
Innehavare av godkännande för försäljning: UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche 60, B-1070 Bryssel, Belgien www.ucb.com

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

NE/BRV/1809/0049, September 2018, Daws & Associates

Inspired by patients. Driven by science.

UCB Pharma AB,
Klarabergsgatan 29, 111 21 Stockholm.

Reference:
1. BRIVIACT® produktresumé, juli 2018

Hongkong, 5–9 oktober 2018, ***del 1***

International Congress of Parkinson's disease and movement disorders

MDS 2018 gick av stapeln i Hongkong och samlade i år cirka 4.000 delegater från hela världen. **Örjan Skogar**, MD, PhD, fanns på plats och har bidragit med ett mycket innehållsrikt referat. Av platsskäl har vi helt enkelt valt att dela upp artikeln i två delar. Del 2 publiceras i Neurologi i Sverige nr 1–2019.

Hongkong utgör i sig en exotisk upplevelse i en del av världen vars historia är värd att helt kort repetera. Sedan Handynastin utgjorde Hongkong en del av Kina. Det ökända opiumkriget, brittisk ockupation, folkförflyttningar till detta område efter kommunisternas övertag 1949 i Folkrepubliken Kina, är delar av dess brokiga historia.

Under 150 år utgjorde Hongkong en brittisk besittning. Sedan 1997 utgör det en särskild administrativ region (SAR) i Kina. Under policyn "Ett land, två system" har Hongkong tillåtits behålla sitt eget ekonomiska och politiska system; därför kan man inte säga att Hongkong tillhör "det riktiga Kina", regimens balansgång visavi Kina är förstås unik.

BNP/capita och folkmängd kanske är några av få fakta som påminner om svenska förhållanden. En reflexion som

jag säkert delar med övriga besökare i detta område är den trängsel som uppkommer när 7–8 miljoner människor ska samsas på ett par beboeliga öar. Hus liksom bussar och spårvagnar på höjden – extrema skyskrapor runt hela staden och dubbeldäckare förenas i en myrstack av arkader och promenadstråk på ”andra våningen” för att undvika de vänstertrafikerade gatorna.

TECHNOLOGY IN THE DIAGNOSIS, MONITORING, AND MANAGEMENT OF MOVEMENT DISORDERS

… var temat för 2018 års MDS. Nu innehåller programmet så väldigt mycket mer så varför inte börja med slutet av kongressen, ”**Controversies in Movement Disorders**” och ”**Blue ribbons**” för bästa postrar.

Startar Parkinsons sjukdom i magen??
Scheperjans et al har i en artikel från 2015 beskrivit kopplingar mellan grad av besvär från mage och de ändrade förekomsterna av vissa mikrobiota i tarm hos parkinsonpatienter, som argument för hypotesen till rubriken ovan. **Pros and cons** presenterades av Kathleen Shannon (YES) och Roberto Cilia (NO). Efter respektive dragning fick publiken rösta och övervikten för “NO” var stor. Att LRRK2 ökar förekomst av såväl Crohns som Parkinsons sjukdom räckte inte som argument. Trunkal vagotomi, retrospektiv (svensk) studie visade inte minskad risk för insjuknande i parkinson. Mekanismen anses sannolikt vara via korta fettkedjor och aktivering av mikroglia (inflammation). Man känner till att den intestinala permeabiliteten är ökad. Resultaten från vissa av de första studierna på området är vid kontroll dock motsägelsefulla och detta medför förstås tveksamheter i frågan om vägen från mage till hjärna … Till och med motsatsen hävdades, det vill säga spridning från CNS och perifert, uppfattades som en möjlighet. Likaså är studierna på olika mikrobiota motsägelsefull. *”Look beyond alfasynuklein”* lanserades av föreläsarna. De stödde sig på det faktum att neuronal celldöd i CNS inte överlappar de områden som har störst ackumulation av alfasynuklein. Poster 1715, en av de som uppmärksammades, innehöll just studier av mikrobiota på 193 parkinsonpatienter, 22 med progressiv supranukleär pares och 22 med multipel systematrofi samt 113 kontroller. Man fann många skillnader men också påverkan av ålder och användning av COMT-hämmare. Lachnospiracae var klart sänkt i parkinsongruppen jämfört med kontroller, men högre vid progressiv supranukleär pares. Studien utesluter inte att mikrobiota kan spela en roll i patogenesen vid Parkinsons sjukdom. Man konstaterar också att resultaten från olika studier i området sannolikt är heterogena på grund av flera confounding factors.

”Studien utesluter inte att mikrobiota kan spela en roll i patogenesen vid Parkinsons sjukdom.”

Genetik – en update

"Genetics explains only a minor fraction of neurodegenerative disorders." Tiago Outeiro, Göttingen, Tyskland inledde med en beskrivning av neurodegenerativa sjukdomar och proteinaggregation. Cirka 15 procent av individer med idiopatisk parkinson har en ärftlighet och 5–10 procent anses ha en monogenetisk ärftlig form. År 2018 har minst 23 olika genetiska loci och 19 sjukdomsskapande gener identifierats, men flera risk-loci och varianter för sporadisk parkinsonism har studerats. Via studier av de muterade proteinprodukterna som skapas har man fått ökade insikter i vilka mekanismer som aktiveras i de neurodegenerativa processerna i såväl ärftliga som spontana varianter av Parkinsons sjukdom. Via genetisk scanning fann Polymeropoulos och hans kollegor år 1996 att kromosom 4q21-q23, PARK1, var kopplad till en parkinsonfenotyp i en stor italiensk släkt via genetisk scanning.

Strax senare fann man i samma kromosom en gen som benämndes SNCA. I en del av denna identifierades en så kallad p.A53T-mutation som återfanns i samma italienska familj men också i tre grekiska familjer med Parkinsons sjukdom, ej besläktade.

Det finns en klar dosrelation mellan antalet multiplikationer av mutationerna inom SNCA, till exempel patienter med homozygot duplikation och fyra kopior har svårare parkinsonsymtom än de med singelmutationer.

De nu kända mest betydelsefulla cellbiologiska förändringar som dessa mutationer leder till kan sammanfattas: Parkin, UCHL 1, PINK1, FBX07 leder till dysfunktion av UPS, ubiquitinproteasom systemet, och leder till att toxiska proteiner, såsom felveckat alfasynuklein ackumuleras, vilket i sin tur leder till inlagring av monomera –> polymera och fibriller av alfasynuklein. Detta inlagras sedan i Lewy bodies. Under inverkan av LRKK2 sker en lysosomal förstoring. Cellens mitokondrier påverkas till energiförluster, apoptos av Parkin, PINK1, PLA2G och EIF4G1.

Under de senaste två decennierna har det skett en omfattande kunskapsökning vad gäller de patogenetiska förändringar som ligger bakom parkinsonfenotyper. Ett stort antal studier som koncentrerat sig på sjukdomsorsakande mutationer och riskvarianter, olika djurmodeller för Parkinsons sjukdom har alla bidragit till denna ökade kunskap på området. Till detta har lagts undersökningar om de interaktioner mellan proteinprodukter som muterade gener ger upphov till. Sammantaget bidrar detta till ökade kunskaper om de multipla pato- och epigenetiska processer som är relevanta för utvecklingen av parkinsonsymtomatologi. I dessa ingår ackumulering av alfasynuklein, mitokondriedysfunktion, oxidativ stress, skadlig påverkan på de bland annat dopamininnehållande synaptiska vesiklerna. Aktivering av mikroglia har sannolikt här också viktig betydelse.

Fler fördjupningsstudier med populationslinjer av olika populationer world-wide, ny teknologi och nya informationssystem kommer med stor sannolikhet att ha potential att ytterligare bryta ny kunskapsmark för behandlingsstrategier "far beyond the levodopa strategy".

Sjukdomsmodifierande strategier

Alfasynukleinets roll i patogenesen framhålles i den stora majoriteten av föredrag – om än inte helt oomtvistad! Det faktum att neuronal död inte helt överensstämmer med den neuronala ackumuleringen av Lewy bodies stör bilden. Att direkt eller indirekt påverka felveckade former av detta lilla protein på 120 aminosyror och dess närvaro intracellulärt anses dock vara ett brådskande projekt. Likaså att till fullo förstå dess roll. Mutationer i SNCA-genen (frånvaro eller duplikationer) – som kodar för alfasynuklein – är bara orsak till en liten andel av kända genetiska former av Parkinsons sjukdom, Lewy body-demens och multipel systematrofi. Som modell är det högintressant; Burre et al har med flera lanserat tanken att liksom det normala åldrandet ger upphov till ökade koncentrationer av alfasynuklein i cytoplasma leder felveckningar av alfasynuklein till patogenetiskt aktiva lösliga proteinoligomerer och i senare faser till olösliga fibriller och Lewy bodies. Flera av generna som visat sig ha samband med utveckling av Parkinsons sjukdom har också visat sig koda för proteiner som reglerar mitokondrie- och/eller proteosomal och lysosomal funktion. LRRK2-genen kodar för en form av kinas vars funktion i detalj är okänd. En ökad kinasaktivitet bryter via GTPas (guanosintrifosfatas) ned GTP, som har en betydelsefull roll i bland annat vesikeltransport, proteinsyntes vid ribosomer, kontroll av celldelning, transport av proteiner över cellmembran.

Parkin, DJ-1-genmutationer är andra exempel på autosomalt recessivt ärftliga former av Parkinsons sjukdom – i stort sett med samma kliniska uttryck.

Dimitrij Krainc valde i sitt föredrag att visa hur man med CRISPR-teknik (ett antal DNA-fragment som efter enzymatisk klyvning av DNA-sekvenser kan förändra/neutralisera funktioner) ser en ackumulering av oxiderat dopamin i humana DJ-1-neuron. På än större detaljnivå befinner sig forskningen i dag vad avser att avgöra huruvida det är dimera, trimera, oligomera eller fibrillformer av alfasynuklein som utgör den sanna patogenen i sjukdomsprogress. Ej heller vilken av mitokondriedysfunktion, lysosomal dysfunktion eller oxidativ stress som är triggers för felveckningen av alfasynuklein. I sanning så vet man i dag ej heller exakt vilken roll alfasynuklein spelar i cellens funktion vilket också bidrar till försiktighet vad gäller kliniska studier som angriper detta lilla protein. Detta till trots har positiva djurförsök lett till pågående såväl fas 1- som fas 2-studier med lovande resultat så långt.

Tillförlitliga biomarkörer såsom microbiom eller PET-tracers för alfasynuklein är av stor vikt att kunna använda som skuggmarkörer, eftersom de kliniska uttrycken för Parkinsons sjukdom ju ligger flera år efter de första förändringarna på cellulär nivå.

Med en mer personcentrerad, individualiserad approach – som även inkluderar genomsekvensering – vilket har blivit såväl mindre kostsamt som mer tillgängligt, öppnas nya terapeutiska möjligheter.

En av posterutställningens mer uppmärksammade postrar (LBA06) berörde ett arbete för att med hjälp av en känd italiensk parkinsonfamiljs genom sekvensera kandidatgener som hämtats från internationella multicenterstudier med okända sjukdomsbärande gener (spontan Parkinsons sjukdom, patienter med parkinsondemens eller Lewy bodydemens). Man fann signifikant koppling

visavi kromosom 14 och utsåg LRP 10 till sjukdomsalstrande gen. Denna återfanns sedan även hos vissa släktingar som insjuknat i Parkinsons sjukdom men inte i någon av kontrollerna.

PARKINSON ÄR EN MITOKONDRIELL OCH LYSOSOMAL SJUKDOM …

Dimitri Krainc, Northwestern University, Chicago var tydlig i sitt framförande. GBA1, PINK1, LRRK2, Parkin, DJ-1, ATP13A2, VPS35 … Alla är exempel på muterade gener som får en toxisk effekt på lysosomal funktion, mitokondriell funktion, ”vesicle trafficking”, exosombiogenes. Detta är lärdomar från ”PD genetics”. En konvergens av detta tillsammans med den synaptiska dysfunktionen som är centralt för den dopaminerga degenerationen i midbrain. Man studerar dessa fenomen i cellkulturer med inducerat pluripotenta stamceller som får utvecklas till dopaminerga neuron från genetiska och sporadiska fall hämtade från parkinsonpatienter. Så har man också lärt sig och förstått att det sker former av mitokondriella och lysosomala ”crosstalks” – det finns en kommunikation mellan dessa cellorganeller, kallade TBC1D15, Rab7-GDP osv.

En personlig reflektion är att man som åhörare tvingas skaffa sig fördjupade kunskaper i cellbiologi för att kunna följa resonemangen på en MDS-kongress.

Hyperkinetiska former av Movement Disorders var rubriken på en av första dagens föreläsningar. Väl förberedda med professionell pedagogisk förmåga föreläste Andreas Hartmann från Salpêtrière i Paris om strategier vid behandling av tics; Marina De Koning-Tijssen och Juliane Wuinkelmann om differentialdiagnoser, myoklonus och restless legs syndrome (RLS).

Tics är som bekant spontana, ofrivilliga rörelser som ej hör hemma i kontexten. En kombination av motoriska och vokala tics över tid är grunden för Tourettes syndrom. Tics kan vara enkla eller sammansatta (t.ex. touching, copropraxi), motoriska eller vokala (ekolali, palilali, koprolali). Till enkla tics hör ögonblinkningar, skuldersammandragningar. Tics är en övergående känsla av tvång och kan undertryckas en kort stund. Det måste skiljas från myoklonus, dystoni, chorea, stereotypier, akatisi, RLS, epilepsianfall och funktionella tics. I behandlingen ingår ”psychoeducation”, beteendestörningar, behandling av samsjuklighet av andra tillstånd och förstås att prioritera! Behandla när det skapar social problematik, när det skapar nedsatt uppmärksamhet eller smärta. Även reaktiva depressioner förekommer som resultat av tillståndet. Av behandlingar nämndes icke-farmakologisk såsom HRT (”habit reversal training”), i form av medvetandegöring och inträning av kompetitiva reaktioner, påverkan på omgivningsfaktorer; annan form av beteendeterapi är ERP (”Exposure and response prevention”), farmakologisk behandling med botulinumtoxin etc, och kirurgisk behandling med DBS (deep brain stimulation). Rekommenderad läsning: *Behavioural training of tics: Habit reversal and exposure with response prevention. Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2013; 37:1172-1177). Man redovisade sex olika studier med dessa angreppssätt med en förbättring av symtomen på mellan 18 och 35 procent. Noteras dock att alla studier var små, cirka 30 (–max 120) deltagare.

Terapi i grupp, videokonferensterapi men också online-terapi där www.tichelper.com respektive appen BT-coach www.bt-tics.com/btcoach nämndes. Av farmakologisk behandling förutom botulinumtoxin beskrevs bra effekter av låga till mycket låga doser av aripiprazol (Abilify®). Vid Tourettes syndrom är neuroleptikabehandling effektiv. Tardiv dyskinesi tycks dock inte vara så vanligt förekommande i denna patientpopulation. Topira-

mat är annars ett gott alternativ *(J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:70-73)*. I svåra fall av Tourettes syndrom är DBS av anteriora pallidum effektivt, vilket visats i en studie i Lancet Neurol 2017;16: 610-19. Resultat från denna studie presenterades, mätt med de mått som är brukliga i dessa sammanhang, den så kallade YGTSS-skalan, fann man i långtidsuppföljning en 30 procent förbättring av symtomen jämfört med så kallad sham-stimulering.

Myoklonus, update on the management strategy

… föredrogs av Marina de Konig-Tijsen, Universitet i Groningen, Nederländerna. Tillståndet drabbar cirka 8,6/100.000 invånare, har ett stort kliniskt spektrum och blir vanligare i högre åldrar. Orsakerna är många, både förvärvade och genetiska. Epileptiforma fragment, myoklonusepilepsi, men kan också vara orsakade av degeneration i basala ganglier, demenser, metabola liksom toxiska/läkemedelsinducerade former. Utredningsgången innefattar neurofysiologi för att avgöra om det är kortikalt, subkortikalt, spinal eller perifer myoklonus. Laboratorietester, MRI och frågan om det är en mitokondriell orsak eller neurodegenerativt betingat. Differentialdiagnoserna är chorea, motoriska tics, dystonic ”jerks”, tremor eller funktionellt. Multifokal lokalisation och generaliserad myoklonus, påverkan på distala extremiteter med C-reflex och bursts på <100 ms talar för kortikalt ursprung (>30% av fallen) medan längre bursts, axiala och påverkan på övre extremiteter talar för subkortikalt ursprung. Även propriospinala, segmentella och perifera myoklonier har sina kliniska och elektrofysiologiska karaktäristika. I en retrospektiv studie på 85 patienter befanns nästan hälften vara av funktionell typ, ovanligast de perifert utlösta (2%).

Av farmakologisk behandling visar spektrat av olika läkemedel att den individuella terapin är olika, valproat, klonazepam, piracetam och primidon är klassiska, till nyare terapier hör zonisamid och perapanel. Begreppet myoklonusdystoni (DYT11, SGCE) med maternell begränsad penetrans startar i ungdomen, myoklonus dominerar över dystonisymtom, främst övre extremiteter och ej båldystoni, spontan remission av extremitetsdystonin under barn/ungdomsåren ses ibland. Kan försöksvis behandlas med klonazepam, levodopa, botulinumtoxin, trihexyphenidyl. Hyperekplexi är en form som startar i tidig barndom med excessiva startreflexer, stelhet och huvudretraktion. Utgår från hjärnstammen. Klonazepambehandling kan provas (klass 3-evidens).

Vikten av att behandla underliggande grundsjukdom till myoklonala tillstånd betonades. Kan vara intoxikation, metabola, infektiösa, prionsjukdom (progressiv demens, psykiatriska symtom, synpåverkan), CNS-lesioner, autoimmuna eller paraneoplastiska och av de genetiska sjukdomarna ”inborn errors of metabolism”. Utredningsstegen är alltså: 1) Är det verkligen myoklonus, i så fall anatomisk lokal, elektrofysiologi –> kortikal eller subkortikal –> är det inducerat av läkemedel (vanligt!). Av autoimmuna orsaker till myoklonus beskrevs LG1 (faciobrakiala dystoniska anfall med gott svar på steroider), Caspr2 som ger myoklonus i benen och påverkar gående och stående (immunterapi). Vid genetiska orsaker (inborn errors of metabolism) beskrevs Niemann-Pick, Glut 1-brist, Wilsons sjukdom och tyrosinhydroxylasbrist. Det leder för långt att beskriva behandlingsförslagen. Sammanfattningsvis förstås viktigt för individens livskvalitet att identifiera och behandla dessa ibland mycket svåra tillstånd. Take homemessage: fenotyp – är det myoklonus? – inte ovanligt med funktionalitet, använd elektrofysiologi! Kan det vara medicinutlöst?

Restless legs syndrome (RLS)

Symtomatologi förutsättes vara känd. Epidemiologin är intressant: Sverige 5,8 procent, Singapore 0,6 procent, Kina 1,6 procent, EU/USA i snitt 7,2 procent av befolkningen …

Den kausala mutationen är enligt nya rön lokaliserad till MEIS1 och har sitt ursprung i centraleuropeisk befolkning. Definition på kronisk RLS är återkommande besvär minst 2 ggr/vecka under ett år eller mer. Överraskande hamnar tillståndet på en femte plats (European Council Launch) på kostnader vid obehandlade tillstånd med sjukdomar i hjärnan i Europa, i paritet med kostnader för stroke. Som mätverktyg i studier används oftast IRLSSG-skalan, en ordinalskala i 10 steg med 0–4 inom varje item. I EU är dopaminagonister, L-dopa och opioider godkända att använda. Endast i USA och Japan är alfa-2-delta-ligander tillåtna (gabapentin enacarbil 600 mg). Hos oss är dopaminagonister i doser på 0,18–0,52 mg vanligast.

”Såväl augmentation, spridning till andra lokaler, snabbare symtompåslag och kortare effektduration är problematiskt med dopaminerg terapi.”

Pregabalin, off-label i doser på 150–300 mg dagligen har i studier visat något bättre resultat på IRLSSG-score över ett år. Såväl augmentation, spridning till andra lokaler, snabbare symtompåslag och kortare effektduration är problematiskt med dopaminerg terapi. Glöm aldrig att först kontrollera ferritinnivåerna! Järnbrist är vanlig orsak! Vid svår augmentation, byt till opioid eller alfa-2-delta-läkemedel. (En bra behandlingsöversikt finns i Nature Reviews/Neurology). Av icke-farmakologiska metoder nämndes pneumatisk kompression som sannolikt effektiv medan transkraniell stimulering, infraröd spektroskopi och vibrerande plattor kan ha effekt i vissa fall. MEIS1, se ovan, blir naturlig forskning/utveckling för nästa generations målterapi. SHIP-studien med 3.200 patienter och 5-årsuppföljning visade mycket tydliga (signifikanta) kopplingar till både multisjuklighet som till kronisk singelsjuklighet (diabetes, stroke, njursjukdom, cancer, hjärtinfarkt etc).

Fortsättning följer i nästa nummer.

Text och foto:
Örjan Skogar
MD, PhD

Undersökning av dopaminsystemet HJÄRNAVBILDNING

Forskare vid Karolinska Institutet har utvecklat en ny metod för att med PET-kamera undersöka dopaminsystemet hos patienter med Parkinsons sjukdom. Metoden, som mäter nivåerna av proteinet dopamintransportören, skulle kunna förbättra diagnostiseringen av Parkinsons sjukdom. Läs mer om metoden i denna artikel av **Andrea Varrone**, universitetslektor, och **Per Svenningsson**, professor, båda vid Karolinska Institutet.

Parkinsons sjukdom är en neurologisk sjukdom som är karakteriserad av degenerationen av cellerna som producerar dopamin i hjärnan. Bristen av nervsubstansen dopamin leder till de typiska rörelseproblemen som är kopplade till sjukdomen, såsom långsamhet, skakningar, stelhet och svårigheter att sätta igång rörelser. Behandlingen av Parkinsons sjukdom innebär stimulering av dopaminsystemet med olika farmaka. Dopamincellerna sitter i ett litet område av hjärnstammen, substantia nigra, och sänder långa nervbanor till striatum. Hitintills har forskare kunnat undersöka dopamincellerna i substantia nigra bara i avlidna patienter.[1] Sådana studier talar för att sjukdomen börjar med att nervändssluten i striatum tar skada och att cellförlusten i substantia nigra kommer senare.[1,2]

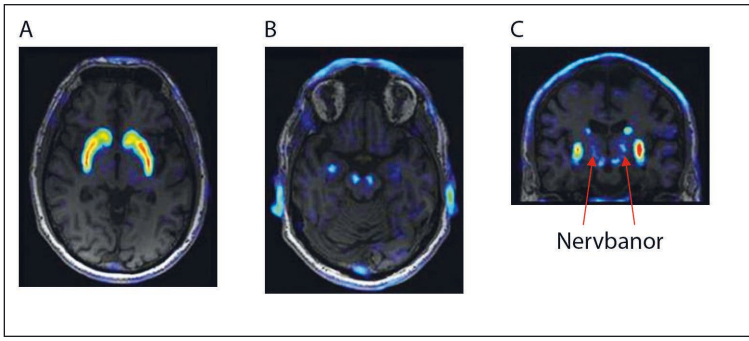


Bild 1. PET-bilder av [^{18}F]FE-PE2I i en frisk försöksperson som visar DAT-proteinet i A) striatum, B) substantia nigra och C) längs nervbanorna.

> ”Dopamincellerna sitter i ett litet område av hjärnstammen, substantia nigra, och sänder långa nervbanor till striatum.”

Under de senaste decennierna har flera markörer utvecklats för att med PET undersöka dopaminsystemet i striatum. PET-forskargruppen vid Karolinska Institutet har utvecklat ett nytt spårämne, [^{18}F]FE-PE2I, som med hög kontrast visualiserar bindning till DAT.[4,5] Detta spårämne, tillsammans med högupplösande PET-teknik, ger oss nu möjlighet att kvantifiera DAT-proteinet i hela det nigrostriatala systemet.[6] Relationen mellan degenerationen av dopaminceller i substantia nigra och nervändssluten i striatum kan vara viktig

i Parkinsons sjukdom med hjälp av

DOPAMINTRANSPORTÖREN OCH POSITRON-EMISSIONSTOMOGRAFI

Dopamintransportören (DAT) är ett protein som reglerar nivån av dopamin i hjärnan och fungerar som biomarkör för antalet dopaminceller.[3] DAT finns på ytan av dopaminerga celler i substantia nigra, längs nervbanor som går från substantia nigra till striatum samt vid nervändssluten. Genom att mäta lokalisationen av DAT-proteinet är det dessutom möjligt att kartlägga utbredningen av dopamincellerna, dess nervbanor och nervändsslut. Positronemissionstomografi (PET) är en nukleärmedicinisk teknik som möjliggör avbildning av DAT i hjärnan.

för att bedöma om funktionen av nervcellerna kan återställas med rätt behandling.

DAT-PET STUDIEN PÅ KAROLINSKA INSTITUTET

Forskargruppen, ledd av Andrea Varrone, universitetslektor vid Karolinska Institutet, i samarbete med professor Per Svenningsson, har nyligen publicerat en artikel i tidskriften Movement Disorders som beskriver en studie med denna metod för kvantifiering av DAT i dopaminsystemet hos parkinsonpatienter.[6] I studien ingick 20 patienter med lindrig Parkinsons sjukdom och lika många ålders- och könsmatchade friska personer. Med avancerad bildanalys har halterna av

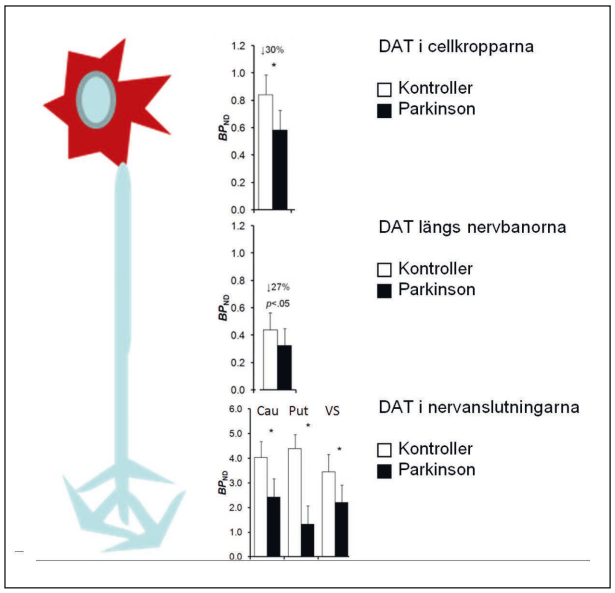


Bild 2. Halterna av DAT-proteinet i olika delar av dopaminceller. BPND: kvantitativ mått av DAT. *=p<0,0125.

DAT mätts i nucleus caudatus, putamen, ventrala striatum, substantia nigra och längs nervbanorna från substantia nigra till striatum [Bild 1]. I striatum var halterna av DAT hos patienter lägre än hos friska individer (p<0,05), med lägsta nivåerna i putamen (70 procent) medan nucleus caudatus och ventrala striatum påverkades mindre [Bild 2]. I substantia nigra var halterna av DAT cirka 30 procent lägre hos patienter jämfört med friska individer (p<0,05) [Bild 2]. Ingen signifikant skillnad av DAT mellan patienter och kontroller upptäcktes i de två nigro-thalamo-striatala banorna, medan DAT i det nigro-pallido-striatala bansystemet var 27 procent lägre hos patienter jämfört med kontroller [Bild 2].

> ”Dessutom antyder studiens resultat att i en tidig fas av Parkinsons sjukdom är ett stort antal dopaminceller fortfarande livskraftiga och deras funktion kan i princip återställas med rätt behandling”

DAT-PET, EN VIKTIG MARKÖR FÖR PARKINSONS SJUKDOM

Med PET-tekniken har studien visat att DAT på cellkroppsnivå och längs nervbanor är relativt intakta hos patienter med Parkinsons sjukdom i en tidig fas av sjukdomen. Resultaten stämmer överens med data från avlidna patienter som har visat att i en tidig fas av Parkinsons sjukdom har minst 50 procent av nervändssluten i striatum degenererats,[2] medan dopamincellerna i substantia nigra är relativt välbevarade[1]. Dessutom antyder studiens resultat att i en tidig fas av Parkinsons sjukdom är ett stort antal dopaminceller fortfarande livskraftiga och deras funktion kan i princip återställas med rätt behandling [Bild 3]. DAT-PET-metoden kan således förbättra diagnostiken av Parkinsons sjukdom då den fungerar som en markör för tidig parkinsonism. DAT-PET kan också användas i läkemedelsutveckling för bedömningen av effekter av nya behandlingsstrategier, till exempel behandling

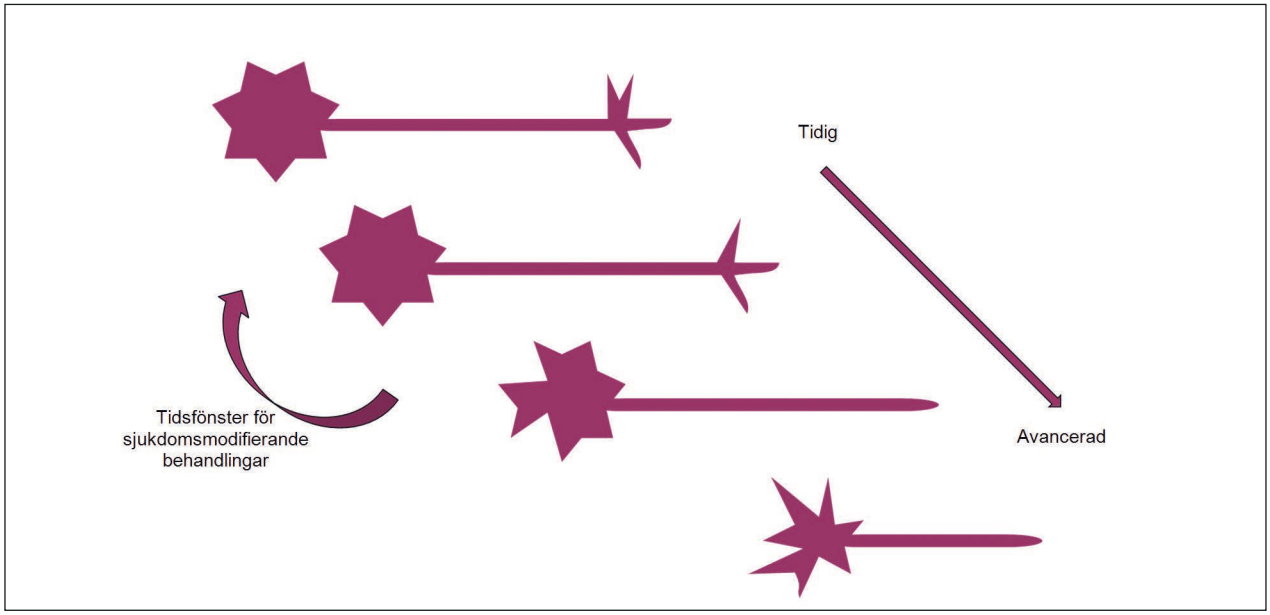


Bild 3. Schematisk representation av tidsförloppet för neurodegenerationen vid Parkinsons sjukdom där nervändssluten degenererar först, följt av nervbanorna och cellkropparna i mer avancerade faser av sjukdomen. Syftet med sjukdomsmodifierande behandlingar är att återställa funktionen av de dopaminceller som fortfarande är livskraftiga.

med tillväxtfaktorer för dopaminceller[7] eller med biologiska substanser (till exempel antikroppar) som ämnar att bromsa sjukdomsförloppet. För närvarande genomförs en studie i Stockholm, Lund och Helsingfors av intracerebral tillförsel med tillväxtfaktorn CDNF där DAT-PET används för att mäta effekten av läkemedelsbehandlingen. Det vore vidare önskvärt om DAT-PET-undersökningen kunde introduceras i reguljär klinisk verksamhet.

REFERENSER

1. Cheng HC, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. Ann Neurol 2010; 67(6):715–725.

2. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya H, et al. Nigrostriatal degeneration as a function of disease duration. Brain 2013; 136:2419–2431.

3. Varrone A, Halldin C. Molecular imaging of the dopamine transporter. J Nucl Med 2010; 51(9):1331-4.

4. Varrone A, Steiger C, Schou M, Takano A, Finnema SJ, Guilloteau D, Gulyás B, Halldin C. In vitro autoradiography and in vivo evaluation in cynomolgus monkey of [^{18}F]FE-PE2I, a new dopamine transporter PET radioligand. Synapse 2009; 63(10):871-80.

5. Fazio P, Svenningsson P, Forsberg A, Jönsson EG, Amini N, Nakao R, Nag S, Halldin C, Farde L, Varrone A. Quantitative Analysis of ^{18}F-(E)-N-(3-Iodoprop-2-Enyl)-2β-Carbofluoroethoxy-3β-(4'-Methyl-Phenyl) Nortropane Binding to the Dopamine Transporter in Parkinson Disease. J Nucl Med 2015; 56(5):714-20.

6. Fazio P, Svenningsson P, Cselényi Z, Halldin C, Farde L, Varrone A. Nigrostriatal dopamine transporter availability in early Parkinson's disease. Mov Disord 2018; 33(4):592-599.

7. Kordower JH, Burke RE. Disease Modification for Parkinson's Disease: Axonal Regeneration and Trophic Factors. Mov Disord 2018; 33(5):678-683.

ANDREA VARRONE
Universitetslektor, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Centrum för Psykiatriforskning, Karolinska Institutet och Stockholm läns landsting
andrea.varrone@ki.se

PER SVENNINGSSON
Professor, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet och Neurologikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset
per.svenningsson@ki.se

▶ **Kostnadsfritt behandlingsstöd** för dig och dina patienter
▶ **Enkelt** – samlingsplattform med fokus på instruktionsfilmer
▶ Även som **APP** – notiser för nypubliceringar

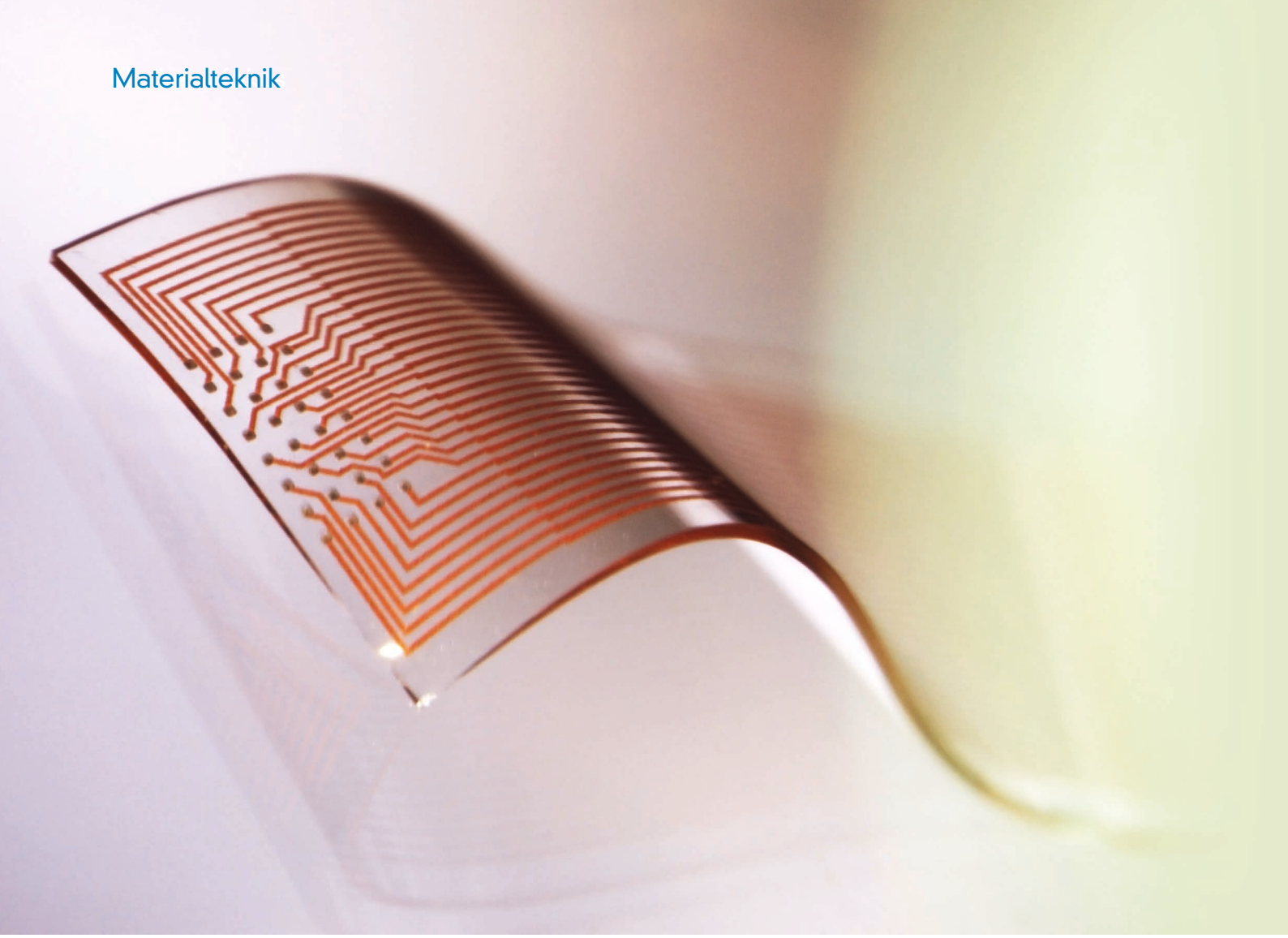
INSTRUKTIONSFILMER INOM NEUROLOGI
EPILEPSI, MIGRÄN, MULTIPEL SKLEROS OCH PARKINSONS SJUKDOM

***Ett* enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning**

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

Medicininstruktioner Sverige AB
031-779 99 87 · info@medicininstruktioner.se

medicin instruktioner.se



Elektroder används för att utläsa och inducera nervsignaler, vilket har en mängd användningsområden inom diagnostik, behandling och vetenskapliga studier av det centrala och perifera nervsystemet. Exempel på implantat som används i dagsläget är ”deep brain stimulation” elektroder för behandling av Parkinsons sjukdom, ryggmärgsstimulatorer för smärtlindring, samt vagusnervstimulatorer för mildring av depressioner. Framtida implantat förväntas även använda utläsning av nervsignaler i så kallade självreglerande system, vilket ställer än större krav på elektrodgränssnitten.

”Framtida implantat förväntas även använda utläsning av nervsignaler i så kallade självreglerande system, vilket ställer än större krav på elektrodgränssnitten.”

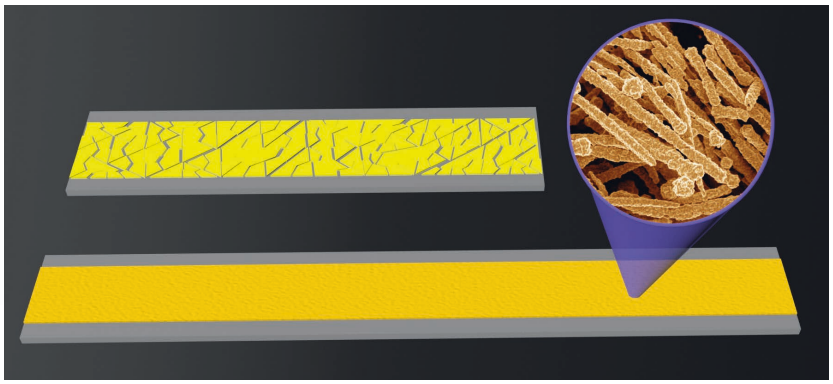
Elektronik och nervsystemet är lika på det sätt att båda bygger på elektriska spänningar, dock är laddningsbärarna vitt skilda. Elektroniken bygger på elektriskt ledande och halvledande material inom vilka elektroner är laddningsbärarna, medan nervsystemets laddningsbärare utgörs av joner, till exempel natrium och kalium, som transporteras in och ut genom cellmembranen. Elektroders funktion är att koppla samman dessa olika laddningsbärare så att elektriska signaler kan överföras mellan de olika systemen. Detta sker i gränsytan mellan det elektriskt ledande materialet i elektroden och elektrolyten i vävnaden. En elektrisk ström kan passera gränsytan genom att elektroner ansamlas/utarmas i elektroden, medan joner av motsatt laddning ansamlas i elektrolyten intill elektroden, vilket möjliggör både utläsning av nervsignaler och elektrisk stimulering av vävnad.

IMPLANTERBARA ELEKTRODER

Ett vanligt problem för implanterade elektroder är att de med tiden blir inkapslade i ärrvävnad som hindrar signalöverföringen. Detta minskar räckvidden av elektrisk stimulering och kan kräva att spänningen höjs för att uppnå avsedd effekt. Vid utläsning av nervsignaler är ärrvävnaden än mer problematisk, då signalerna dämpas samt att avståndet till signalerande nervceller ökar. Kroppens reaktion på implanterade elektroder beror dels på de implanterade materialens kemiska sammansättning,

Nya material ger **mjuka** elektroder

Ett nytt elektriskt ledande material, mjukt som mänsklig vävnad, töjbart och med en ledningsförmåga som är stabil över lång tid – och som kan användas inuti kroppen för att exempelvis behandla epilepsi eller styra proteser med nervsignaler. Detta är något forskargruppen Mjuk Elektronik strävar efter att ta fram. **Klas Tybrandt**, docent och forskningsledare vid Laboratoriet för organisk elektronik vid Linköpings universitet, beskriver vad man åstadkommit hittills.

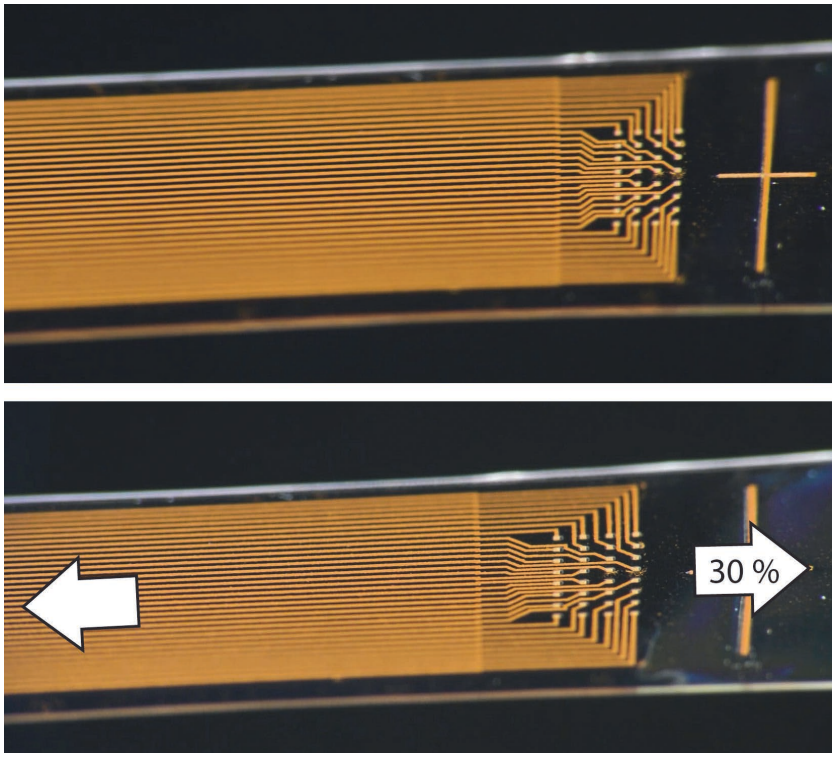


Figur 1. Deformation av en vanlig metallisk ledare på ett mjukt substrat resulterar i sprickor i ledaren och förlorad ledningsförmåga. Genom att använda en komposit av guldnanotrådar och silikongummi kan ledaren töjas till mer än dubbla sin längd med bibehållen hög elektrisk ledningsförmåga. Mjukheten och deformerbarheten är ett resultat av att nanotrådarna kan röra sig inuti silikongummit vid deformationer.

men även på dess mekaniska egenskaper.[1] Traditionella elektrodmaterial är hårda och styva i jämförelse med den mjuka och deformerbara nervvävnaden som regelbundet utsätts för små rörelser och deformationer till följd av kroppens rörelser. Då implantaten inte kan deformeras tillsammans med vävnaden utsätts vävnaden i gränssnittet till implantatet för en mekanisk påverkan, med ökad bildning av ärrvävnad som resultat. Det har visats att ökad mjukhet kan minska inkapslingen av implanterade material.[2] Mjuka deformerbara elektroder möjliggör också nära kontakt med ojämna och krökta ytor.

MJUK ELEKTRONIK

Att skapa mjuka och deformerbara elektroder är en stor utmaning då nästan alla elektriskt ledande material är hårda och styva. Ett undantag är kvicksilver, som av uppenbara skäl inte går att använda. En lösning som utvecklats på senare tid är att använda elektriskt ledande nanomaterial i kombination med elastomerer (gummi) för att skapa mjuka och elastiska kompositmaterial (material sammansatt av flera olika beståndsdelar) med hög ledningsförmåga. Vid deformation av kompositen kan nanomaterialet röra sig i kompositen och på så sätt kombineras deformerbarhet med bibehållen elektrisk ledningsförmåga [Figur 1]. Tills nyligen har inga sådana kompositer varit lämpade för implantat då deras kemiska egenskaper och stabilitet varit bristfälliga. Forskningsgruppen Mjuk Elektronik vid Linköpings universitet (http://www.liu.se/soft-electronics), som leds av artikelförfattaren docent Klas Tybrandt, arbetar med utveckling av nya material för



Figur 2. Mjuka och töjbara rutnät av mikroelektroder som tillverkas av det nya kompositmaterialet. Implantatet ovan har 32 stycken 50x50 µm små elektroder separerade med 150 µm. Eftersom hela komponenten är mjuk kan den töjas med bibehållen funktion (nedre bilden).

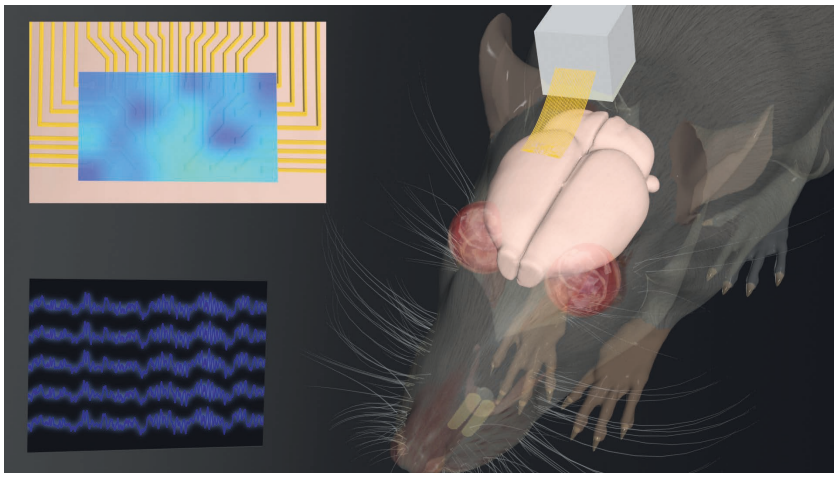
mjuka implantat. Tillsammans med kollegor vid ETH Zürich rapporterade vi nyligen ett nytt mjukt kompositmaterial, baserat på guldnanotrådar inbäddade i silikongummi, som kan användas i mjuka implantat.[3] Eftersom guld och silikon är inerta (icke-reaktiva) material blir kompositen stabil över lång tid. Materialet kan även töjas till dubbla sin längd tusentals gånger utan att förlora sin höga elektrisk ledningsförmåga.

MJUKA MIKROELEKTRODER

En elektrod består typiskt av två delar; elektrodytan som är i kontakt med vävnaden, samt en isolerad ledare som överför signalen till/från elektroniken. För att isolera de olika delarna består elektroder därför av minst tre lager. I våra elektroder används först ett silikonlager, följt av den elektriska ledaren och till sist ett inkapslande silikonlager med öppningar för elektrodytan och kontaktdon [Figur 2]. Eftersom guld har en begränsad förmåga att överföra ström till elektrolyten är det inte ett lämpligt material för just elektrodytan. Därför har ett tunt lager platina pläterats på elektrodytan, vilket förbättrar både strömöverföringen och stabiliteten vid elektrisk stimulering. Kombinationen av nanostruktur och materialval gör att elektrodytor så små som 50x50 µm kan användas med utmärkt signalkvalitet.

MÄTNING AV NERVSIGNALER

Tillsammans med kollegor i USA utfördes experiment som testade de mjuka elektrodernas kvalitet och användbarhet. De mjuka mikroelektroderna implanterades på den somatosensoriska hjärnbarken i råttor för att under lång tid mäta högupplösta spatiotemporala signaler (varierar i tid och rum). De mjuka elektroderna skapade bra kontakt med vävnaden, delvis för att de var vattenavstötande vilket hindrade att vätskeansamlingar mellan elektroder och vävnad uppkom. Dessutom kunde varje elektrodrutnät föras in genom en öppning som var mindre än elektrodens egen storlek, eftersom den kunde vikas ihop vid insättning för att sedan vecklas ut, och därigenom göra ingreppet i kraniet mindre invasivt. Elektroderna var



Figur 3. Ett rutnät av elektroder implanterades på somatosensoriska hjärnbarken i råttor i tre månaders tid. Under denna period kunde högupplösta spatiotemporala variationer i hjärnpotentialen mätas med bra signalkvalitet. Bilden i övre vänstra hörnet visar en färgkodad ögonblicksbild av en sådan mätning.

”Att skapa mjuka och deformerbara elektroder är en stor utmaning då nästan alla elektriskt ledande material är hårda och styva.”

implanterade under 3 månaders tid och signaler registrerades och analyserades vid olika tidpunkter under perioden. Signalkvaliteten var hög under hela mätperioden, vilket indikerar att elektroderna var stabila i sig men även att implantatet skapade ett bra gränssnitt till vävnaden. Under hela förloppet kunde lokala variationer i potential uppmätas med en spatial upplösning av 200 µm [Figur 3]. De positiva resultaten visar att denna typen av elektroder kan vara intressanta för flera olika tillämpningar, däribland människa-maskingränssnitt.

ANDRA ANVÄNDNINGSOMRÅDEN

Mjuka och elastiska elektroder har många fler användningsområden än exemplet ovan. Ett intressant exempel är hur mjuka elektroder kan användas för att återge förlamade råttor viss gångförmåga.[4] Här behöver elektroderna implanteras i ryggmärgen i råttorna, vilket var problematiskt då vanliga elektroder gick sönder eller skadade råttan då den rörde sig. Problemet löstes med en mjuk och deformerbar elektrod som klarade av rörelserna med bibehållen funktionalitet. Ett annat exempel på hur mjuka kompositmaterial kan användas är utvecklingen av torra elektroder för att mäta biosignaler på huden.[5] Mjukheten gör att elektroderna får bra kontakt med huden även utan den elektrolyt som annars ofta används. Avsaknad av elektrolyt ger i sin tur en stabilare kontakt som inte torkar och ger upphov till avsevärt mindre irritation på huden efter flera dagars användning i jämförelse med en vanlig elektrolytelektrod.

UTBLICK

Utvecklingen av nya mjuka kompositmaterial öppnar upp för en rad möjligheter både för medicinskt bruk och i vetenskapligt syfte. I kombination med ytkemiska modifikationer kan förhoppningsvis implantatens mätstabilitet över tid förbättras radikalt, speciellt vid krävande tillämpningar som till exempel elektroder implanterade i hjärnan. En ökad mätstabilitet skulle vara ett stort genombrott och möjliggöra implantat baserade på tvåvägskommunikation med hjärnan. Då elektrodernas deformerbarhet innebär att de kan vikas ihop vid insättning för att sedan vecklas ut, kan ingreppen bli mindre invasiva med minskad risk som följd. De förbättrade mekaniska egenskaperna möjliggör även placering av elektroder i eller i nära anslutning till rörliga delar i kroppen. Eftersom utvecklingen av dessa material och system fortfarande är i sin linda kan framtiden förhoppningsvis bjuda på ytterligare oanade tillämpningar och möjligheter för denna teknologi.

”Då elektrodernas deformerbarhet innebär att de kan vikas ihop vid insättning för att sedan vecklas ut, kan ingreppen bli mindre invasiva med minskad risk som följd.”

REFERENSER

1. Lacour SP, Courtine G & Guck J. Materials and technologies for soft implantable neuroprostheses. Nature Reviews Materials; 1, 16063, doi:10.1038/natrevmats.2016.63 (2016).

2. Jessica KN, et al. Mechanically-compliant intracortical implants reduce the neuroinflammatory response. J Neural Eng; 11, 056014 (2014).

3. Tybrandt K, et al. High Density Stretchable Electrode Grids for Chronic Neural Recording. Adv. Mater. 30, 1706520, doi:10.1002/adma.201706520 (2018).

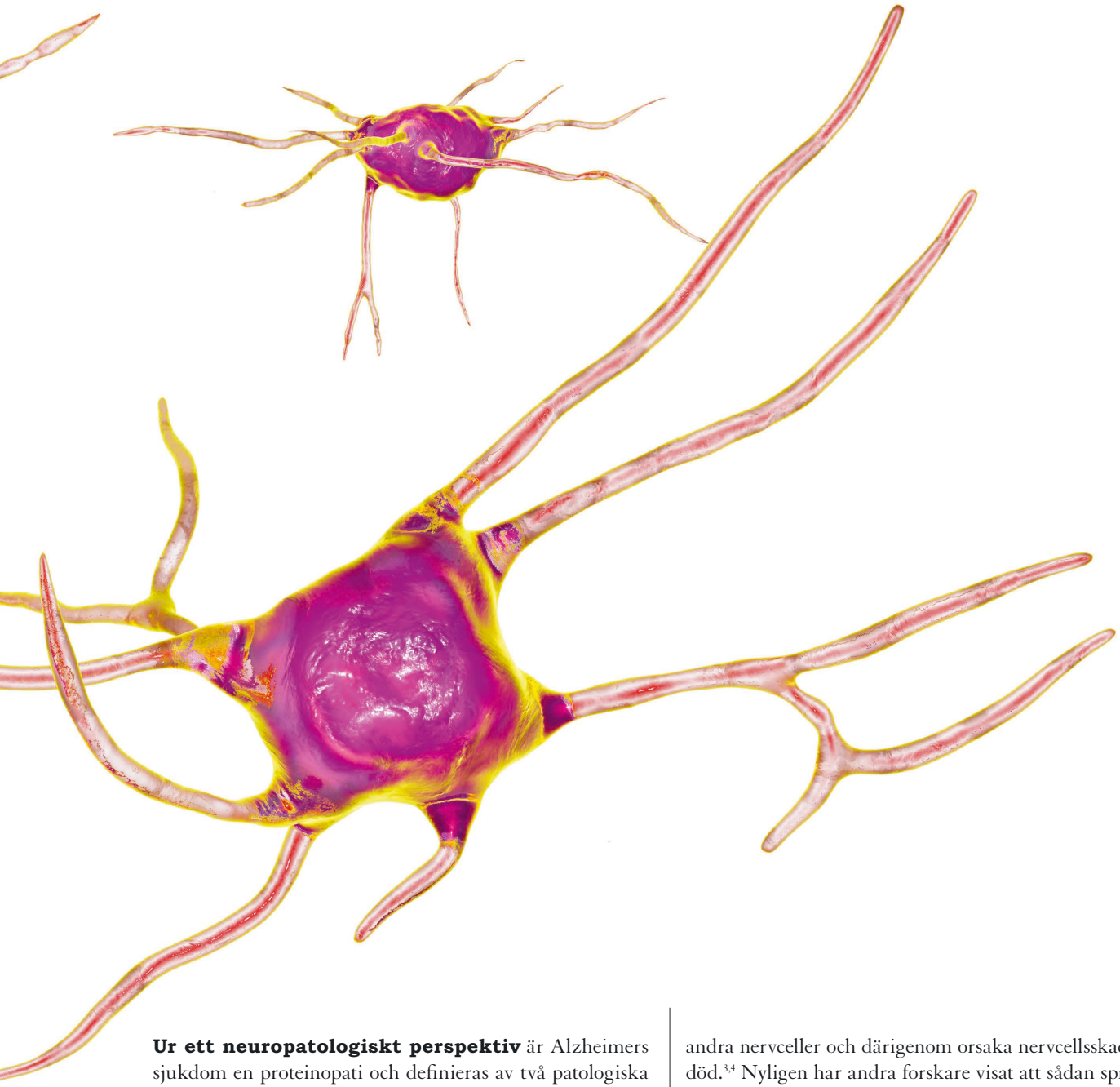
4. Minev IR, et al. Electronic dura mater for long-term multimodal neural interfaces. Science 347, 159-163, doi:10.1126/science.1260318 (2015).

5. Stauffer F, et al. Skin Conformal Polymer Electrodes for Clinical ECG and EEG Recordings. Adv. Healthc. Mater. 7, 1700994, doi:10.1002/adhm.201700994 (2018).

KLAS TYBRANDT
Docent, forskningsledare, Laboratoriet för organisk elektronik,
Linköpings universitet
klas.tybrandt@liu.se

*I **alzheimerhjärnan** sprids giftigt oligomert beta-amyloid med hjälp av **exosomer***

Hjärnans sjukdomar är svårförstådda och Alzheimers sjukdom har förbryllat forskare i över ett sekel. Såväl de kliniska symtomen, sjukdomens utbredning i hjärnan vid obduktion som nya data från imaging-studier talar samstämmigt för att sjukdomen tidigt drabbar hjärnans limbiska system (entorhinal cortex och hippocampus) och sedan gradvis sprider sig för att drabba fler och fler delar av hjärnan. Varför sjukdomen börjar där den gör vet vi inte i dag men spridningen gör att den drabbade gradvis förlorar viktiga mänskliga förmågor som minne, språk, abstraktion och resonemang samt dör i förtid. Exosomer tycks vara involverade i spridningen av sjukdomen visar ny svensk forskning. I denna artikel beskriver **Anna Ansell-Schultz** och **Martin Hallbeck**, båda Linköpings universitet, dessa intressanta fynd.

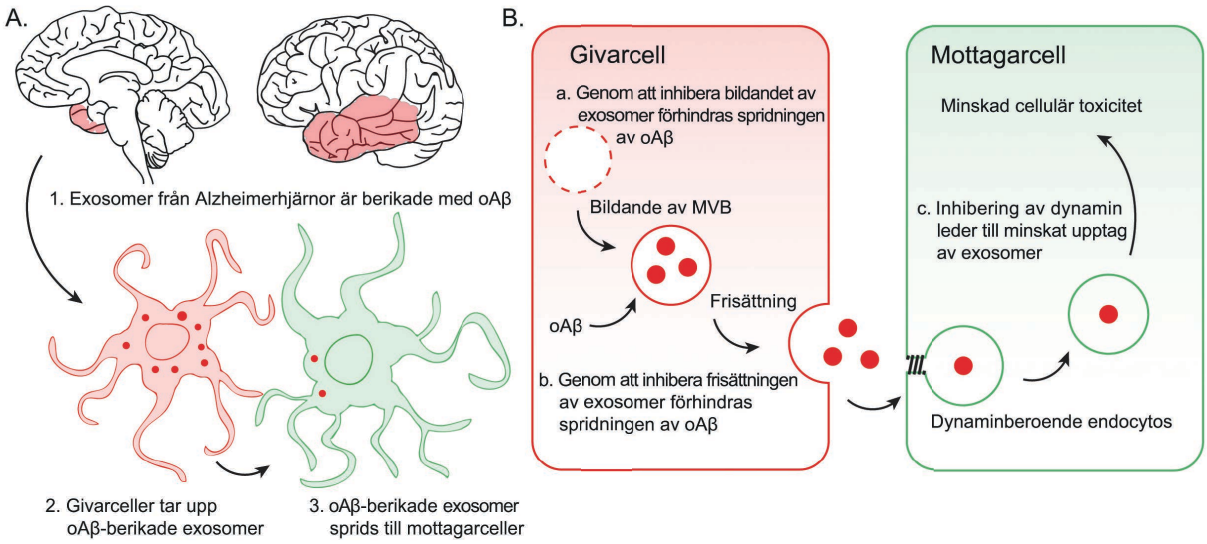


Ur ett neuropatologiskt perspektiv är Alzheimers sjukdom en proteinopati och definieras av två patologiska fynd i hjärnan, extracellulära inlagringar av beta-amyloid, så kallade plack, och intracellulära ansamlingar av hyperfosforylerat tau, så kallade neurofibrillära nystan.[1] Ursprungligen ansågs de extracellulära placken vara orsaken till Alzheimers sjukdom men forskning tyder på att så inte är fallet. Snarare är det intracellulära ansamlingar av mindre aggregat av beta-amyloid som till stor del tycks vara drivkraften och orsaken till de neurotoxiska effekterna vid Alzheimers sjukdom,[2] medan placken istället verkar vara en effekt av sjukdomen. Detta skifte av fokus; från de extracellulära olösliga placken till de intracellulära lösliga oligomera formerna av beta-amyloid (oAβ), har revolutionerat vårt sätt att förstå hur celler i hjärnan skadas vid Alzheimers sjukdom och hur sjukdomen kan spridas i hjärnan. Sannolikt är det alltså oligomert beta-amyloid som ligger bakom denna spridning.

Så hur sprids oligomert beta-amyloid mellan nervceller i hjärnan? Den huvudsakliga teorin härstammar från den sällsamma biologin hos prionsjukdomar, där felveckade proteiner sprids mellan nervceller och inducerar en kedjereaktion som resulterar i endogen aggregering med påföljande skador på nervcellen. Vi har tidigare visat att oligomert beta-amyloid kan ansamlas intracellulärt och sedan spridas till andra nervceller och därigenom orsaka nervcellsskador och död.[3,4] Nyligen har andra forskare visat att sådan spridning fungerar som en utlösare för ytterligare patologisk aggregering av beta-amyloid i mottagarcellen på samma sätt som för prioner.[5] Likväl är det, trots många års forskning, fortfarande ett mysterium hur denna spridning går till. Vi har nu kunnat göra ett viktigt genombrott i förståelsen av de specifika cellulära mekanismerna som ligger bakom denna patologiska spridning av oligomert beta-amyloid mellan nervceller.[6]

EXOSOMER – CELLENS BUDBILAR OCH SOPPÅSAR

Vi har vid tidigare studier visat att det endosomala systemet i cellen är involverat i upptag av extracellulärt oligomert beta-amyloid, vilket tyder på att detta system kan ha en nyckelroll i hanteringen och spridningen av oligomert beta-amyloid.[4] Det endosomala systemet sorterar material som cellen tagit upp genom endocytos, följt av transport till antingen lysosomen för nedbrytning eller tillbaka till cellytan för utsöndring genom exocytos. Kontrollen av denna transport har visats vara nedsatt vid både Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Denna kontroll sköts av retromeren, ett multiproteinkomplex som är involverat i intracellulär sortering och återvinning. Vi har nyligen visat att en försämrad funktion av retromeren leder till ökad ansamling av oligomert beta-amyloid inuti cel-



”Exosomer kan produceras och frisättas av praktiskt taget alla celler i kroppen och finns i stort antal i de flesta kroppsvätskor såsom blod, urin, saliv och cerebrospinalvätska.”

len. Nyvunnen kunskap visar att exocytos, via membranbundna vesiklar, förmodligen är den vanligaste formen för celler i hela kroppen att kommunicera och dela material. En viktig del av exocytosen sker genom membranbundna intraluminala vesiklar som bildas i så kallade multivesikulära kroppar (MVB). När dessa multivesikulära kroppar sammansmälter med plasmamembranet frisätts vesiklarna till den extracellulära miljön, dessa vesiklar kallas exosomer.

Exosomer kan produceras och frisättas av praktiskt taget alla celler i kroppen och finns i stort antal i de flesta kroppsvätskor såsom blod, urin, saliv och cerebrospinalvätska. Även om exosomer redan beskrevs på 1980-talet så är det först på senare år som man förstått att de inte bara fungerar som en alternativ bortskaffningsväg för cellens restprodukter. Aktuell forskning har istället visat att exosomer är ytterst viktiga för cellulär kommunikation genom att leverera proteiner, RNA och lipider mellan celler. Eftersom nervcellernas förmåga att ta hand om och bryta ned skräp är nedsatt i Alzheimers sjukdom var vår hypotes att intracellulära felveckade proteiner, såsom oligomert beta-amyloid, då istället hamnar i exosomer som därigenom kan sprida sjukdomen vidare till nya nervceller.

EXOSOMER FRÅN ALZHEIMERHJÄRNOR ÄR BERIKADE MED OLIGOMERT BETA-AMYLOID

Då exosomer har visats sig innehålla proteiner som alfa-synuklein, tau och monomert beta-amyloid undersökte vi om neuronala exosomer också innehåller oligomert beta-amyloid samt om exosomer från patienter med Alzheimers sjukdom innehåller förhöjda halter av oligomert beta-amyloid. För detta användes donerad hjärnvävnad från temporala neocortex från avlidna patienter med avancerad sjukdom (Braak stadium V-VI). Vi undersökte även hjärnvävnad från individer som inte visat några tecken på demens eller någon annan neurodegenerativ sjukdom innan de avled. Vi började med att rena fram exosomer från hjärnvävnaden och mätte mängden oligomert beta-amyloid med ELISA genom att använda två olika selektiva antikroppar mot oligomert beta-amyloid, mAb158[8] och den kommersiellt tillgängliga 82E1. Antikroppen mAb158 är utvecklad av professor Lars Lannfelts forskargrupp i Uppsala och humaniserad av BioArtic AB i Stockholm och kallas då BAN2401. mAb158 minskar oligomert beta-amyloid i hjärna vid behandling av transgena alzheimermöss. BAN2401 har genomgått en stor klinisk fas 2b-studie med positiva resultat på amyloid-PET, biomarkörer i ryggvätska och på kognition. Resultaten från ELISA-mätningarna med antingen mAb158 eller 82E1 visade att exosomer från alzheimerhjärnor innehöll signifikant högre koncentration av oligomert beta-amyloid än exosomer i hjärnvävnad från friska individer. Detta resultat är viktigt då det även indikerar möjligheten att använda exosomer för diagnostik av Alzheimers sjukdom genom att mäta mängden exosomalt oligomert beta-amyloid i åtkomliga kroppsvätskor såsom cerebrospinalvätska.

OLIGOMERT BETA-AMYLOID SPRIDS GENOM ATT LIFTA MED EXOSOMER

Vi ville därefter undersöka om exosomerna från patienthjärnor kunde tas upp av nervcellslika celler i odling och om de

”Exosomer från alzheimerhjärnor innehöll signifikant högre koncentration av oligomert beta-amyloid”

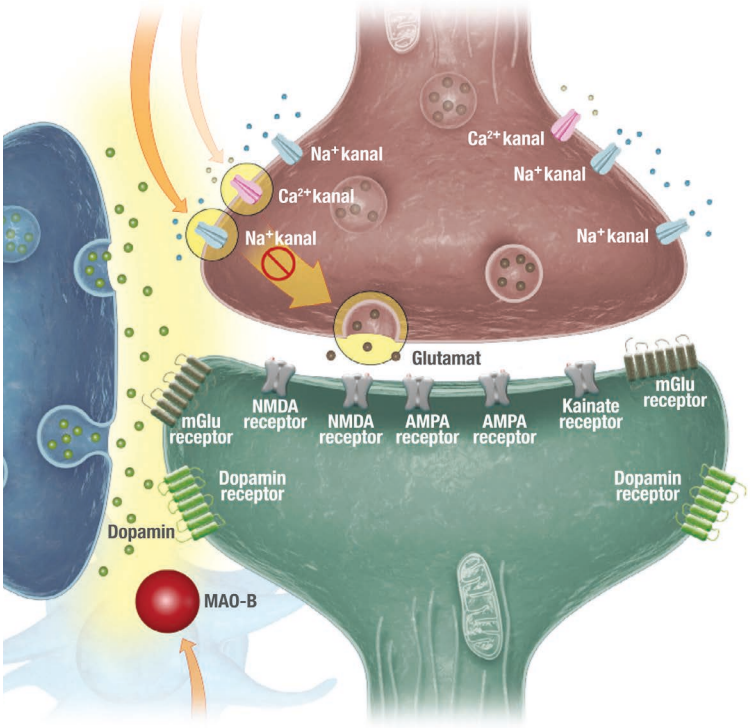
kunde spridas från cell till cell. För att studera detta använde vi ett av oss utvecklat samodlingssystem med differentierade SH-SY5Y-celler (dSH-SY5Y) eller humana inducerade pluripotenta stamceller (hiPSC) differentierade till fenotypiska nervceller. Både dSH-SY5Y och hiPSC tog effektivt upp exosomer isolerade från såväl sjuk som frisk hjärnvävnad. Vi använde dessa celler som givarceller för samodling och kunde visa att dessa exosomer kan spridas vidare till nya mottagarceller. Resultaten visar att upptaget och spridningen av exosomer i sig inte är beroende av förekomsten av oligomert beta-amyloid utan tyder snarare på att oligomert beta-amyloid kan utnyttja exosomer för att lifta mellan celler, potentiellt till både nära och fjärran destinationer i hjärnan. Överraskande kunde vi också se att en andel av överfört oligomert beta-amyloid i mottagarcellen fortfarande var samlokaliserat med de ursprungliga exosomerna vilket visar att delar av de exosomer som tas upp av cellerna kan frisättas igen, fortfarande intakta och med kvarvarande innehåll av oligomert beta-amyloid.

EXOSOMERNAS SPRIDNING AV OLIGOMERT BETA-AMYLOID LEDER TILL MINSKAD CELLULÄR VIABILITET

Vad händer då med mottagarcellen när exosomerna har utsöndrat sitt innehåll? För att undersöka detta använde vi oss igen av vårt samodlingssystem i vilken framrenade exosomer från både alzheimerdrabbad och frisk hjärnvävnad applicerades. Mottagarcellerna undersöktes därefter för både viabilitet samt neuropatologiska förändringar. Dessa experiment visade att exosomer från alzheimerhjärnan inducerar signifikant mer cellulär toxicitet hos mottagarcellen. Mottagarcellen uppvisade också neuropatologiska förändringar typiska för neurodegeneration, såsom dystrofiska neuriter med förändringar i organisationen av cytoskelettet samt förlust av och minskad komplexitet hos nervutskotten. Exosomer isolerade från frisk hjärnvävnad orsakade inte motsvarande cellulära toxicitet eller neuropatologiska förändringar.

SPRIDNINGEN AV OLIGOMERT BETA-AMYLOID OCH DESS TOXISKA EFFEKTER KAN STOPPAS

Eftersom exosomer från alzheimerpatienter är berikade med oligomert beta-amyloid och kan spridas från en nervcell till en annan, borde det då inte vara möjligt att stoppa denna spridning och de skador spridningen orsakar genom att hämma bildningen av exosomer? Vi undersökte denna hypotes



XADAGO (safinamid) – med två verkningsmekanismer

Xadago verkar både genom minskad nedbrytning av dopamin och modulering av glutamatfrisättningen.[1]

Xadago är en tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) hos vuxna patienter i mellan till sent stadium av idiopatisk Parkinsons sjukdom med symtomfluktuationer.[1]

- Verkar genom både dopaminerga och icke-dopaminerga verkningsmekanismer.
- Ökar on-tiden utan besvärande dyskinesier.
- Stabiliserar de motoriska symtomen i upp till 2 år.

XADAGO (safinamid)

Referens: 1. Xadago SPC 2017/02.

Xadago (safinamid) 50 & 100 mg filmdragerade tabletter, monoaminoxidas-B-hämmare. RX, (F). Medel vid parkinsonism, ATC-kod: N04BD03. **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, näthinneförtvining, 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 för mer information. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Subventioneras endast som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med ”On-Off”-syndrom trots optimal behandling med levodopa.

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

Zambon

S02 2018

genom att modulera exosombiogenesen i odlade celler. Genom att utnyttja silencing RNA-metoden (siRNA) kunde vi nedreglera bildningen av två proteiner som krävs för att exosomer ska kunna bildas och frisättas. Därefter undersökte vi om det förelåg skillnader i överföring av exosomer och spridningen av oligomert beta-amyloid, vi undersökte det dels när fysiska kontakter mellan nervtrådar finns och dels när givar- och mottagarceller var åtskilda av ett membran så att fysiska kontakter inte kunde bildas. Intressant nog kunde vi konstatera att spridningen av oligomert beta-amyloid nästan helt blev stoppad om cellerna saknade fysisk kontakt och enbart hade kontakt genom den extracellulära miljön. Men även när cellerna hade fysisk kontakt så kunde nästan hälften av spridningen av oligomert beta-amyloid stoppas genom att blockera exosomerna. Dessa resultat är mycket spännande eftersom de indikerar att exosomer i stor utsträckning är ansvariga för spridningen av oligomert beta-amyloid mellan nervceller. Vi ville också ta reda på hur exosomerna tas upp i mottagarcellerna. Då nervceller kan använda olika typer av endocytos undersökte vi även vilken typ av endocytos som är viktigast för upptag av exosomer. Genom att använda oss av flera olika kemiska inhibitorer för olika typer av endocytos kunde vi visa att upptag av exosomer av nervceller är en aktiv dynaminberoende process. Intressant nog visade det sig att upptaget av exosomer innehållande oligomert beta-amyloid var annorlunda från upptaget av fritt extracellulärt oligomert beta-amyloid, som alltså inte är lika beroende av dynamin för att endocyteras. Experimenten visade en signifikant minskning av överföring av exosomalt oligomert beta-amyloid när dynaminberoende endocytos blockerades. Det ledde i sin tur till minskad cellulär toxicitet. Dynaminberoende endocytos förefaller alltså vara en viktig cellulär mekanism för spridningen av exosomer innehållande oligomert beta-amyloid från en nervcell till en annan.

SAMMANFATTNING

Den gradvisa försämringen vid Alzheimers sjukdom gör att patienter med initiala milda minnesproblem gradvis förlorar allt mer av sina kognitiva förmågor, blir beroende av andra och dör i förtid. Denna gradvisa symtomutveckling beror på att allt större delar av hjärnan drabbas av sjukdomen. Genom att använda exosomer isolerade från såväl alzheimerpatienters hjärnor som nervceller i odling har vi visat att exosomer i stor omfattning är ansvariga för att oligomert beta-amyloid kan spridas mellan celler från ett hjärnområde till nästa och därmed orsaka den karaktäristiska progressiva patologin. Således visade vi att exosomer från alzheimerhjärnor innehåller signifikant mer oligomert beta-amyloid än exosomer från friska individer. Detta resultat öppnar upp för nya diagnostiska möjligheter där exosomer från cerebrospinalvätska skulle kunna användas som biomarkörer. Dessa oligomert beta-amyloidberikade exosomer ledde till toxicitet och skador på mottagarcellerna. Våra resultat visar samtidigt att det är möjligt att stoppa spridningen av oligomert beta-amyloid, och de åtföljande cellskadorna, genom att förhindra bildandet, frisättningen eller upptaget av exosomer. Sammantaget kunde vi visa att exosomer har en stor roll vid spridningen av det cytotoxiska oligomert beta-amyloid och indikerar att denna mekanism är viktig för den progressiva sjukdomsprocessen i hjärnan hos alzheimerpatienter. Vår förhoppning är följaktligen att nya läkemedel som riktas mot exosomer skulle kunna vara en möjlig framtida behandling mot Alzheimers sjukdom.

REFERENSER

1. Braak H and Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991; 82:239-259. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1759558

2. Gouras GK, Tsai J, Naslund J, Vincent B, Edgar M, et al. Intraneuronal Abeta42 accumulation in human brain. Am J Pathol 2000; 156:15-20. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623648

3. Domert J, Rao SB, Agholme L, Brorsson AC, Marcusson J, et al. Spreading of amyloid-beta peptides via neuritic cell-to-cell transfer is dependent on insufficient cellular clearance. Neurobiol Dis 2014; 65:82-92. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24412310

4. Nath S, Agholme L, Kurudenkandy FR, Granseth B, Marcusson J, et al. Spreading of neurodegenerative pathology via neuron-to-neuron transmission of beta-amyloid. J Neurosci 2012; 32:8767-8777. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22745479

5. Olsson TT, Klementieva O, and Gouras GK. Prion-like seeding and nucleation of intracellular amyloid-beta. Neurobiol Dis 2018; 113:1-10. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29414379

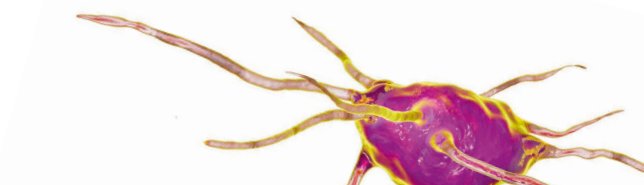
6. Sardar Sinha M, Ansell-Schultz A, Civitelli L, Hildesjo C, Larsson M, et al. Alzheimer's disease pathology propagation by exosomes containing toxic amyloid-beta oligomers. Acta Neuropathol 2018; 136:41-56. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29934873

7. Ansell-Schultz A, Reyes JF, Samuelsson M, and Hallbeck M. Reduced retromer function results in the accumulation of amyloid-beta oligomers. Mol Cell Neurosci 2018; 93:18-26. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30257187

8. Englund H, Sehlin D, Johansson AS, Nilsson LN, Gellerfors P, et al. Sensitive ELISA detection of amyloid-beta protofibrils in biological samples. J Neurochem 2007; 103:334-345. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17623042

ANNA ANSELL-SCHULTZ
Förste forskningsingenjör, Institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet
anna.ansellschultz@liu.se

MARTIN HALLBECK
Biträdande professor, Institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet
martin.hallbeck@liu.se



Dysport®
BOTULINUMTOXIN TYP A

Dysport®
– Tänk längre än 12 veckors responsduration[1, 2, 3, 4]

UTVIDGAD INDIKATION

Symtomatisk behandling
av fokal spasticitet i övre extremiteterna hos vuxna

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

Spastisk torticollis
hos vuxna

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

Hemifascialisspasm
hos vuxna

Blefarospasm
hos vuxna

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

IPSEN
Innovation for patient care

1. Dysport Produktresumé 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

Dysport® ***(Clostridium botulinum toxin typ A hemagglutinin komplex)*** **300 resp 500 enheter (E), pulver till injektionsvätska, lösning** är ett perifert verkande muskelavslappnande medel (ATC-kod: M03A X01). Indikationer för insättande av Dysport är symtomatisk behandling av fokal spasticitet i övre extremiteterna hos vuxna, i nedre extremiteterna hos vuxna med spetsfot, spetsfot till följd av spastisk cerebral pares hos ambulanta pediatriska patienter över 2 års ålder, spastisk torticollis hos vuxna, blefarospasm hos vuxna, facialishemispasm hos vuxna samt vid ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter och som är resistent mot lokalbehandling. De angivna enheterna för Dysport är specifika och är ej utbytbara med andra produkter av botulinumtoxin. Dysport får endast administreras av läkare som har genomgått särskild utbildning. Biverkningar som beror på att toxinets effekter har spridits till ställen som ligger långt från administreringsstället har rapporterats. Dysport ska injiceras med försiktighet till patienter med sväljnings- eller andningssvårigheter, eftersom dessa problem kan förvärras vid spridning av effekten av toxinet till de relevanta musklerna. Dysport är receptbelagd och förpackas i injektionsflaskor om 300 E resp 500 E. Dysport är subventionerad. Texten är baserad på produktresumé daterad: 2017-01-23. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista

Feb 2017
DYS-SE-00035

Framtiden lovande för neurologi-strokeenheten på Östersunds sjukhus

Med mobilt stroketeam, telemedicinska ronder och regionaliserad läkarutbildning klarar neurologi-strokeenheten på Östersunds sjukhus utmaningen att arbeta i ett glesbygdslän. Bland annat har patientnöjdheten ökat rejält under de senaste åren.

Mannen hade både känsel- och synfältsbortfall efter en stroke. Men ved måste han ju ha, så nu skulle han ut till klingsågen. Det var bara för arbetsterapeuten Sara Forsgren att haka på.

– Jag förstod ju att han skulle använda sågen oavsett om jag rekommenderade det eller inte.

Nu kunde hon i alla fall ge honom råd om hur han skulle hantera den utifrån sina nya förutsättningar.

Berättelsen är ett exempel på de arbetsvillkor som Sara Forsgren och hennes kolleger i det mobila stroketeamet på Östersunds sjukhus har. De rehabiliterar patienter i deras hem och har också varit med om att hantera djur i ladugården, åka buss, gå på stan, laga mat.

FAKTA MOBILA STROKETEAMET ÖSTERSUNDS SJUKHUS

• Antal anställda: Två arbetsterapeuter och två sjukgymnaster. Till teamet är också läkare och sjuksköterskor från strokemottagningen knutna. Logoped anlitas vid behov.

• Teamets leasingbilar används också på kvällar, nätter och helger, men då av läkare med bakjour och PCI-lab.

• I möjligaste mån samordnar teamet resor till patienter som bor i samma geografiska område.

Mobila stroketeamet har neutrala arbetskläder och bilar/cyklar utan ”märkning”.
– Det ska inte synas att det är vårdpersonal som är på besök, förklarar Sara Forsgren innan hon susar i väg på en av teamets elcyklar.

e-motion

Stroketeamets lokal ligger i sjukhusets bottenvåning. Från vänster: Anna Nordlander, arbetsterapeut, Cristiana Petersen, sjukgymnast och Pernilla Johansson, enhetschef.

– Vi måste vara väldigt dynamiska och anpassningsbara. Det är häftigt att jobba på det sättet, säger Sara Forsgren.

Det mobila teamet kom till i samband med att Östersunds sjukhus neurologi-strokeenhet startades 2012. Innan dess hade sjukhuset haft en strokeavdelning och två timmars akutneurologi per dag, samt ett rehabiliteringscenter som ligger ett par kilometer bort. Men platserna på centret var för få, samtidigt som efterfrågan på neurologer i slutenvården ökade. Projektet ”Neurovisionen” drog i gång och 2012 kunde den nya neurologi-strokeenheten öppna.

Och skillnaden är stor. I dag arbetar sex läkare heltid på enheten och det finns en ansvarig sjuksköterska för varje stor diagnosgrupp – Parkinsons sjukdom, epilepsi, hjärntumör, MS, ALS-Huntingtons sjukdom. Huntingtons sjukdom har en särställning i Jämtland, med högst prevalens i hela landet; sjukdomen är nästan fem gånger så vanlig här som i resten av Sverige. Sedan några år tillbaka ansvarar enheten också för alla patienter med maligna hjärntumörer. Själva diagnosen ställs på Umeå universitetssjukhus, där också operation och strålning görs, men cytostatikabehandlingen ges här, i distanssamarbete med onkolog och neurokirurg i Umeå.

Till neurologi-strokeenheten hör en dagvårdsavdelning, i lokaler som tidigare användes till dialys: ett öppet rum med stora fönster där patienterna som kommer hit för behandling

Från dagvårdsavdelningen har man utsikt över delar av staden, Storsjön och Frösön.

har chans att njuta av utsikten över såväl staden som Storsjön. Klara dagar går det till och med att se snöklädda fjäll härifrån.

REHABILITERING FÖR FLER PATIENTER

Så fin utsikt har inte det mobila stroketeamet från sina lokaler på källarplanet. Å andra sidan är de ute på vift stora delar av sin arbetstid, med någon av de två elcyklar och fyra leasingbilar som gruppen har till sitt förfogande. Så fort som möjligt efter att en patient blivit utskriven från sjukhuset gör de ett hembesök hos vederbörande. Då har de redan haft kontakt med avdelningspersonalen för att kunna göra en första bedömning av patientens rehabiliteringsbehov. Ändå försöker sjukgymnast och arbetsterapeut åka ut tillsammans första gången, eftersom det ofta är först på plats i hemmet det går att se vilken typ av hjälp patienten har störst behov av.

– Vad de behöver klara av hemma, helt enkelt, säger Anna Nordlander, arbetsterapeut.

Hon berättar att de sätter av en och en halv timme till första besöket, eftersom patienten och eventuella anhöriga brukar behöva börja med att ”prata av sig”.

Nästan ett slags terapiarbete, alltså. Hon och hennes kolleger tycks ta detta med ro, men Pernilla Johansson, enhets-

Anna Nordlander,arbetsterapeut (höger).
Pernilla Johansson, enhetschef (nedan).

Sjuksköterskan Elin Kristoffersson i medicinförrådet.

Sara Forsgren, arbetsterapeut.

chef för neurologmottagningen och mobila stroketeamet, är inte nöjd med att det inte finns någon kurator i mobila teamet.

– Det är min största önskan. Inte bara för patienternas skull, utan också för teammedlemmarna själva, påpekar hon.

Att arbeta i människors hem innebär en viss utsatthet.

– Ni kan ju få se saker som ni inte borde fått se och hamna i knepiga situationer.

Skulle något sådant behöva dryftas finns dock tillgång till kurator på avdelningen, poängterar hon.

I övrigt är hon mycket nöjd med att ha ett mobilt team. Det innebär att enheten kan ge rehabilitering till betydligt fler patienter än tidigare och att patientnöjdheten ökat rejält.

– Förut hade vi bland de sämsta siffrorna i landet i Riksstrokes patientenkäter vad gällde upplevelsen av rehab och hur man anser sig klara sina aktiviteter i det dagliga livet. I dag ligger vi på 86 procent nöjda patienter, säger hon.

MOTIVERANDE ATT TRÄNA I EGNA HEMMET

Med ett mobilt stroketeam är det enklare att fånga upp patienter med kognitiva problem, men också de med mindre allvarliga fysiska men efter sin stroke. Rehabiliteringscentrets begränsade antal vårdplatser gjorde att bara de allra sjukaste kom dit.

Även i dag hänvisas de svårast sjuka till rehabiliteringscentret, liksom patienter som bor mer än sju mil bort. Längre än så åker nämligen inte mobila stroketeamet. Men de når ändå det stora flertalet av de 130 000 invånarna i detta stora län – femtio mil långt och trettio mil brett (ungefär som Danmark), eftersom de på så sätt når alla länets kommuner och de flesta större orter. Det är i stort sett bara fjälltrakterna som ligger utanför sjumilsgränsen.

Det finns bara ett villkor för att en patient ska få rehabilitering i hemmet: att hen kan förflytta sig själv, eller med hjälp av en person från teamet eller två från hemtjänsten.

Ytterligare en vinst med en mobil rehabgrupp är att patienternas motivation ökar då de får träna i sina egna hem, med just de saker de behöver.

– Det blir mer konkret att baka på riktigt hemma i köket än att jobba med en låtsasdeg, konstaterar Sara Forsgren.

För att inte tala om att hon och hennes kolleger får se vilka hinder som finns i hemmet i form av trösklar, svårhanterliga apparater etcetera och kan anpassa träningen utifrån det. Vilket i sig kan vara en intressant och rolig utmaning.

– I början kunde vi undra vad vi skulle träna med. Men det gick lätt, säger sjukgymnasten Cristiana Petersen och berättar att teamet knappt köpt in några hjälpmedel och träningsredskap.

– Vi möter verkligen patienterna där de är just nu. På avdelningen är det mycket svårare att motivera dem, säger hon.

Det mobila teamet handleder också hemtjänsten för att övergången till dem ska ske så smidigt som möjligt.

Christiana Petersen, sjukgymnast.

Anna-Karin Roos, överläkare.

Enhetschef Pernilla Johansson kan helt enkelt inte se något skäl till att inte ha ett mobilt stroketeam.

– Till de regioner i landet som ännu inte har sådana vill jag bara säga: Kör i gång!

Att mobila stroketeamet fungerar så bra har gjort att närvården i regionen tagit efter och skapat mobila närvårdsteam. Nästa steg, om Pernilla Johansson får sin vilja igenom, är mobila neurologiteam, som kan ge rehab också till patienter med andra diagnoser, som Parkinsons sjukdom och MS.

FÖRHOPPNING OM NYA FOKUSMOTTAGNINGAR

Något som Anna-Karin Roos, överläkare på neurologimottagningen skulle välkomna. Även om hon är nöjd över utvecklingen här de senaste åren finns det fortfarande brister, konstaterar hon. Som att väntelistorna för patienter med MS och Parkinsons sjukdom är för långa utifrån de nationella riktlinjerna.

– Och vi klarar inte att boka in årliga besök för vare sig parkinson- eller epilepsipatienterna. Vi måste ofta prioritera de akut sjuka före de kroniskt sjuka.

Hon sätter sina förhoppningar till de fokusmottagningar som nyligen startats för att få till en bättre kontinuitet vad gäller uppföljning och behandling av de kroniskt sjuka patienterna.

Men ändå. På det stora hela är Anna-Karin Roos glad över att arbeta på neurologimottagningen. När hon kom hit 2003 var det internmedicinare, inte neurologer, som hanterade pa-

Överläkaren Anna-Karin Roos förbereder för telemedicinsk rond med Umeå.

tienter med akut neurologiska symtom, berättar hon och kreddar de två läkarna Anders Gard och Lars-Johan Liedholm som på 1990-talet startade neurologimottagningen.

– Efter det har utvecklingen gått snabbt. Det har varit fantastiskt att få var med om.

I dag har mottagningen sex egna doktorer och minst två stafettläkare, fem sjuksköterskor, två undersköterskor, tre sekreterare och en sjukgymnast på 30 procent.

Att det fortfarande behövs stafettläkare beror på att det varit svårt att rekrytera specialistläkare. Men framtiden ser lovande ut: Sedan läkarutbildningen vid Umeå universitet blev regionaliserad 2011 har flera läkarstudenter valt att förlägga sin AT hit och många av dem har sedan fortsatt som ST-läkare. En av dem är Sara Adler, som kom hit 2011. Hon är från början från Göteborg, men ”har alltid gillat Östersund och friluftslivet här” och tyckte det kändes bra att göra sin allmäntjänstgöring på ett mindre sjukhus.

– När man är färre kandidater per handledare tror jag det blir en bättre klinisk utbildning.

Under åren som gått sedan hon kom hit har hon gift sig och fått tre barn, och nu lutar det åt att familjen stannar i stan – och neurologimottagningen har chans till ännu en

Sara Adler, läkare (vänster).

Tre av enhetens läkare i samspråk. Från vänster: Anna-Karin Roos, Sara Adler och Karin Molde (nedan).

Kan du vrida handen? Sjuksköterskan Maria Dahlgren samtalar med en patient.

Övre raden från vänster: Anna-Karin Roos, neurolog, Mia Nummelin-Björk, sekreterare, Ann-Margret Bergvall, sekreterare, Elisabeth Dahlöw, sjuksköterska, Lisa Eriksson, undersköterska. Nedre raden från vänster: Elin Kristoffersson, sjuksköterska, Sara Adler, läkare, Anna Möllegård-Eriksson, läkare, Eva-Britt Ögren, undersköterska.

specialistläkare. ST-läkaren Karin Molde vill också stanna kvar här när hon alldeles snart blir färdig specialist. En av de stora fördelarna med att jobba på ett sjukhus av den här storleken är att man måste kunna lite av varje, påpekar hon.

– Sedan måste man ju inte vara bäst på allt.

Hon och de andra konstaterar att de aldrig drar sig för att ringa och konsultera kolleger i andra delar av landet.

– Vi är liksom alltid underdog och har inte några supersubspecialitetskunskaper här, utom när vi får hit någon stafettläkare med sådan kompetens. Så vi har inga problem med att fråga kolleger som kan mer.

GODA KONTAKTER MED ANDRA SJUKHUS

Genom årens lopp har de skaffat många bra kontaktvägar, bland annat genom de telemedicinska ronder de håller tillsammans med universitetssjukhuset i Umeå. Ronder som för övrigt innebär en stor lättnad för patienterna som slipper resa 80 mil tur och retur till Umeå för att visa upp sig.

Läkarna här ser också till att knyta kontakter på de konferenser och fortbildningar de försöker att komma i väg på i så stor utsträckning som möjligt.

– Som länsneurologer måste vi ju ha koll på allting. Det är en utmaning, säger Anna-Karin Roos, som uppskattar de chefssamråd som hon har tillsammans med kolleger i Örnsköldsvik, Sundsvall, Luleå (Sunderbyn) och Umeå fyra gånger per år.

Läkarna på neurologmottagningen går inte primärjour på medicinkliniken, utan arbetar bara dagtid vardagar, något som är mycket ovanligt på ett sjukhus av denna storlek.

– Vi har kämpat med näbbar och klor för att slippa fastna i primärjoursträsket, säger Anna-Karin Roos, och förklarar ställningstagandet med att sådana åtaganden ”äter upp” tiden för de kroniskt neurologiskt sjuka.

– Vi tycker det är viktigare att vi bidrar med vår kompetens här och tror att det gynnar både kollegerna på medicinkliniken och patienterna med neurologisk sjukdom i längden.

En positiv bieffekt av den regionaliserade läkarutbildningen är att mottagningen fått möjlighet att bedriva forskning, genom att en lektor från Umeå universitet knöts hit. Hittills har en avhandling producerats här (Pierre de Flon om MS) och just nu forskar Katarina Laurell på normaltryckshydrocefalus.

– Det är ju ganska ovanligt på ett så här litet sjukhus, säger Anna-Karin Roos med stolthet i rösten.

I framtiden finns förhoppningar om att utveckla samarbete med strokeläkarna på medicinkliniken eller rentav införliva den verksamheten i neurologmottagningen.

– Men det rimmar väl tyvärr lite illa med våra sparbeting, så det får nog vänta, säger Anna-Karin Roos.

Text: INGELA HOFSTEN, Frilansjournalist
Foto: MARIE BIRKL, Frilansfotograf

FAKTA NEUROLOGIMOTTAGNINGEN ÖSTERSUNDS SJUKHUS

• Ansvarar för allmänneurologin, medan stroke-mottagningen tillhör medicinkliniken.

• Diagnostiserar och behandlar cirka 2 500 patienter per år.

• Ansvarar för ett geografiskt område på 50 x 30 mil med cirka 130 000 invånare, varav ungefär hälften i Östersunds kommun.

• Antal anställda: 17 (6 läkare, 5 sjuksköterskor, 2 undersköterskor, 3 sekreterare och en sjukgymnast). Därtill minst 2 stafettläkare.

När tablettbehandlingen sviktar: **SWEMODIS** årliga möte om Parkinsons sjukdom i komplikationsfas

Den 8–9 november 2018 anordnades det femte utbildningsmötet kring Parkinsons sjukdom i komplikationsfas, då tablettbehandling inte längre är tillräckligt för att hålla symtomen under kontroll. Mötet samlade ett hundratal neurologer, geriatriker och sjuksköterskor med intresse för Parkinsons sjukdom. Här följer en sammanfattning av föredragen.

- Ett stort antal nya behandlingar prövas för att påverka sjukdomsutvecklingen
- Motoriska symtom kan förbättras med träning, tricks och strategier
- Störd impulskontroll är en biverkning av framför allt dopaminagonister som kan få allvarliga konsekvenser för den som drabbas
- Atypisk parkinsonism är svår att diagnostisera och behandla, och utvecklas snabbare än vid Parkinsons sjukdom
- De nationella riktlinjerna för Parkinsons sjukdom ska uppdateras med början under 2019

Mötet arrangerades av Swedish Movement Disorder Society (SWEMODIS). **Per Odin**, professor vid Lunds universitet och ordförande för Scandinavian Movement Disorder Society (SCANDMODIS), hälsade deltagarna välkomna tillsammans med **Susanna Lindvall**, sedan 28 år djupt engagerad i parkinsonfrågor och sedan 2005 vicepresident för det europeiska parkinsonförbundet, EPDA.

DIAGNOS OCH BEHANDLING

Professor **Farbricio Stocchi** från Rom, Italien redogjorde för behandlingen av Parkinsons sjukdom i tidiga stadier. Han konstaterade att man fortfarande inte vet hur tidigt behandling ska påbörjas eller om det är möjligt att påverka sjukdomsutvecklingen.

Ett av de medel som testats för att bromsa eller förhindra sjukdomsutvecklingen är pioglitazon, som i dag är godkänt för behandling av diabetes. Trots

viss sjukdomsförbättring har man valt att inte rekommendera fortsatta studier med pioglitazon. Anledningen är att förbättringen sannolikt enbart beror på MAOB-hämning, en sedan länge välkänd och allmänt använd verkningsmekanism vid Parkinsons sjukdom.[1]

Ett annat angreppssätt som undersöks är att förhindra spridning av alfa-synuklein, det protein som ansamlas i så kallade Lewykroppar i nervcellerna vid Parkinsons sjukdom och vissa andra sjukdomar. Studier pågår på flera olika antikroppar som selektivt binder till dessa ansamlingar, däribland BIIBO54.

– Om ungefär ett år kommer vi att veta om dessa antikroppar kan påverka sjukdomsutvecklingen, sa Farbricio Stocchi.

Professor emeritus **Niall Quinn** från London, England talade om patienter som drabbas av Parkinsons sjukdom i yngre åldrar. Vad som räknas som yngre varierar väsentligt mellan olika definitioner, från 20 upp till 50 års ålder.

Ärftliga faktorer är vanligare bland patienter vid tidig sjukdomsdebut, och både ofrivilliga rörelser (dyskinesier) och snabba växlingar mellan orörlighet och överrörlighet (motoriska fluktuationer) uppträder tidigare; i en studie drabbades hälften av patienterna inom ett år efter start av behandling med levodopa.[2] Däremot verkar risken för demens vara mindre.[3]

Bland de viktigaste differentialdiagnoserna till Parkinsons sjukdom hos yngre personer finns Wilsons sjukdom, en genetisk sjukdom där symtomen uppstår till följd av inlagring av koppar i hjärnan, och doparesponsiv dystoni där symtomen orsakas av en genetisk defekt i den kroppsegna produktionen av dopamin. Vid båda dessa sjukdomar kan rätt behandling göra patienten symtomfri.

Professor emeritus Niall Quinn, London.

> ”Det är möjligt att de tidiga tecknen på Parkinsons sjukdom beror på förändringar i kontaktpunkterna mellan nervcellerna, de så kallade synapserna, snarare än i själva cellerna.”

Professor **Angelo Antonini** från Padua, Italien konstaterade att man ännu i dag vid diagnostiseringen av Parkinsons sjukdom i hög grad förlitar sig på de symtom som James Parkinson beskrev för mer än 200 år sedan, men att uppfattningen av sjukdomen har förändrats en hel del sedan dess.

– Vi vet i dag att vissa personer har en större känslighet för att utveckla Parkinsons sjukdom, och om vi kan identifiera dem redan innan de insjuknar kan vi kanske förhindra symtomen, sa Angelo Antonini.

Det är möjligt att de tidiga tecknen på Parkinsons sjukdom beror på förändringar i kontaktpunkterna mellan nervcellerna, de så kallade synapserna, snarare än i själva cellerna. Det skulle förklara varför cellvolymen inte påverkas i tidiga sjukdomsstadier.

I djurförsök har man kunnat visa att alfasynuklein sprids från magen till hjärnan via vagusnerven. En studie på patienter med magsår som fått vagusnerven avskuren för att minska magsäckens saltsyrabildning visar att ingreppet medför kraftigt minskad risk för Parkinsons sjukdom.[4]

ATYPISK PARKINSONISM

Atypisk parkinsonism är ett samlingsnamn för sjukdomar som liknar Parkinsons sjukdom men med mer omfattande symtom och sämre effekt av levodopa. Atypisk parkinsonism indelas i undergrupperna multipel systematrofi (MSA), progressiv supranukleär pares (PSP), kortikobasal degeneration (CBD) och Lewykroppsdemens (DLB). Även vaskulär parkinsonism och läkemedelsutlöst parkinsonism kan räknas som atypiska.

Docent **Johannes Levin** från München, Tyskland berättade att MSA indelas i två undergrupper beroende på vilka hjärnområden som är mest drabbade: MSA-P då parkinsonistiska drag dominerar och MSA-C då symtom från lillhjärnan (cerebellum) överväger. De vanligaste symtomen vid MSA-C är störningar i balans, tal och koordination.

Diagnostiken av MSA är svår; det är i dag inte möjligt att ställa en definitiv diagnos på levande personer. Diagnoskriterierna har ifrågasatts och man diskuterar nu en revision. Bland de framtida diagnosmöjligheter som diskuteras finns mätning av proteinet neurofilament light (NFL) i blod och en markör som kan identifiera alfasynuklein vid PET-kameraundersökning.

Ett av de ämnen man hoppas ska kunna påverka sjukdomsutvecklingen vid MSA är epigallokatekingallat (EGCG), en antoxidant som finns i grönt te och som i djurförsök har visats hämma aggregeringen av alfasynuklein. I PROMESA-studien medförde EGCG minskad påverkan på hjärnvolymen men däremot ingen effekt på sjukdomsprogressen.[5]

Docent **Christer Nilsson** vid Lunds universitet fokuserade på PSP och CBD. Han berättade att PSP i likhet med Alzheimers sjukdom är associerat med ackumulering av proteinet tau i hjärnan. Patienter med PSP drabbas ofta redan tidigt i förloppet av gångsvårigheter och upprepade fall, liksom av ögonproblem i form av ljuskänslighet och vertikal blickpares, det vill säga oförmåga att rikta blicken uppåt och nedåt. Kognitiv nedsättning inträffar ofta tidigt i sjukdomsförloppet och så gott som alla patienter drabbas av försämrad språkförmåga. Nya diagnoskriterier för PSP publicerades 2017.[6]

Inte heller CBD kan diagnostiseras med säkerhet. Sjukdomen kan yttra sig på en rad olika sätt och samma symtom kan orsakas av andra sjukdomar, inklusive PSP och Alzheimers sjukdom. Enligt vissa forskare är det inte meningsfullt att försöka skilja mellan CBD och PSP.[7]

Docent Christer Nilsson, Lunds universitet.

Professor **Andrew Lees** från London, England talade om vaskulär respektive läkemedelsorsakad parkinsonism. Han berättade att läkemedelsorsakad parkinsonism numera är relativt ovanligt eftersom de antipsykosmedel som numera används inte blockerar dopamin på samma sätt som äldre varianter, men om det inträffar så försvinner symtomen vanligen när behandlingen avbryts. Samtidigt har man dock sett att Parkinsons sjukdom är vanligare bland personer som behandlats med antipsykosmedel, troligen på grund av att behandlingen kan framkalla eller blottlägga en underliggande parkinsonsjukdom. Hos dessa patienter finns symtomen kvar även om behandlingen avbryts.

– Men eftersom vi fortfarande inte med säkerhet vet om antipsykosmedel kan orsaka Parkinsons sjukdom bör man alltid sträva efter att använda lägsta möjliga dos under kortast möjliga tid, konstaterade Andrew Lees.

Vaskulär parkinsonism uppkommer till följd av nedsatt blodförsörjning i hjärnan, oftast på grund av stroke eller sjukdomar som högt blodtryck och diabetes. Då är det inte de dopaminproducerande cellerna som påverkas utan dopaminets funktion i synapsen.[8] Levodopa i höga doser kan ha god effekt men det kan ta lång tid innan effekten sätter in. Dessutom bör de underliggande orsakerna till sjukdomen behandlas.

Professor Stefan Lorenzl, München.

> ”Samtidigt har man dock sett att Parkinsons sjukdom är vanligare bland personer som behandlats med antipsykosmedel, troligen på grund av att behandlingen kan framkalla eller blottlägga en underliggande parkinsonsjukdom.”

UTMANINGAR I BEHANDLINGEN

Docent **Hanneke Kalf** är talpedagog i Nijmegen, Nederländerna. Där ges parkinsonvården inom ramen för ParkinsonNet, ett nätverk som består av specialutbildande sjukgymnaster, fysioterapeuter och talpedagoger.[9] Hon betonade att motoriska problem orsakade av Parkinsons sjukdom kan förbättras med hjälp av träning, tricks och strategier, men att det förutsätter att vårdgivaren har tillräcklig kunskap om sjukdomen och, i synnerhet vid längre framskriden sjukdom, att anhörigvårdare görs delaktiga i arbetet. Vilka insatser som behövs skiljer sig åt mellan olika faser, med större fokus på träning i tidiga stadier och på coping-strategier i mer avancerade skeden. Utbildning och vägledning är alltid viktiga element.

– Många patienter med dysarti, det vill säga otydligt tal och svag eller förändrad röst, upplever att de talar tydligt och tror att folk i deras omgivning hör dåligt, berättade Hanneke Kalf. För att komma över känslan av att man skriker, kan det vara bra att få höra sig själv på en inspelning.

PERSPECTIVE är en nyligen påbörjad studie på 215 patienter med Parkinsons sjukdom i alla stadier, där patienterna får individualiserad utbildning under åtta veckor med hjälp av en app och sedan följs upp under tre år.[10]

Professor **Stefan Lorenzl** från München, Tyskland talade om behandling av Parkinsons sjukdom i sena stadier. Han framhöll att vad som ger livet mening är mycket individuellt och att man som vårdgivare måste vara lyhörd för vad som är viktigt för den enskilda patienten. Känslan av att vara en börda för både samhället och familjen kan vara betungande, och även anhörigvårdare drabbas inte sällan av depression.[11]

En svår men viktig fråga är när det är rimligt att avstå eller avbryta livsuppehållande behandling, för att inte förlänga lidandet. Det är läkarens ansvar att fatta beslut som så långt det är möjligt stämmer överens med patientens önskemål.[12]

Professor **Carlo Colosimo** från Terni, Italien berättade om störd impulskontroll (impulse control disorder, ICD). De vanligaste formerna hos män är spelberoende och hypersexualitet, medan kvinnor oftare drabbas av tvångsmässigt shoppande och hetsätning. ICD kan få allvarliga konsekvenser.

– Såväl patienter som anhöriga måste informeras om risken för ICD, så att de kan vara uppmärksamma och medvetna om att ett sådant här beteende kan ha med behandlingen att göra, sa Carlo Colosimo.

Risken för ICD är särskilt hög för patienter som behandlas med en dopaminagonist. I en nyligen publicerad studie var risken att utveckla en ICD under en femårsperiod hela 46 procent.[13] Lyckligtvis försvinner problemen hos de allra flesta när man byter behandling, men dopaminagonisten kan behöva fa-

”Parkinsonregistret innehåller nu omkring 6.000 patienter och man söker efter strategier för att öka användningen.”

sas ut långsamt för att inte orsaka andra problem.

Professor **Per Svenningsson** från Karolinska Institutet i Stockholm talade om framtidens behandling av Parkinsons sjukdom. Han berättade att mutationer i den gen som kodar för enzymet glucocerebrosidas (GBA), och som orsakar Gauchers sjukdom när de ärvs från båda föräldrarna, i enkel uppsättning är en riskfaktor för Parkinsons sjukdom. En ambitiös studie på GBA har nyligen startats för att undersöka mekanismerna bakom Parkinsons sjukdom och metoder för att bromsa eller förhindra sjukdomsutveckling.[14] Ett läkemedel som för närvarande prövas på patienter med GBA-mutation är det lokalbedövande medlet ambroxol.

– Kunskap om varför vissa personer med ökad genetisk risk drabbas och andra inte skulle kunna ge svar på hur och varför Parkinsons sjukdom uppstår, sade Per Svenningsson.

ORGANISATION AV SVENSK PARKINSONSJUKVÅRD

Professor Per Odin berättade att de nationella riktlinjerna för parkinsonvården som infördes för ett år sedan kommer att uppdateras med början under 2019. I riktlinjerna rekommenderas bland annat att alla patienter ska erbjudas återkommande besök hos läkare med betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom minst två gånger per år, ha tillgång till parkinsonsjuksköterska och tas omhand av ett multidisciplinärt team.[15] Inför ett eventuellt beslut om avancerad behandling ska patienten erbjudas en behandlingskonferens med deltagare som har kunskap om och erfarenhet av avancerad behandling. Detta innebär att sådana beslut i princip bara kan fattas på universitetsklinikerna.

– Målen i riktlinjerna är långt ifrån uppnådda och de regionala skillnaderna i parkinsonvården är fortfarande betydande, så vi har mycket kvar att göra, konstaterade Per Odin.

Parkinsonregistret innehåller nu omkring 6.000 patienter och man söker efter strategier för att öka användningen. En sådan kan vara att registret kan bidra till förbättrad kommunikation mellan läkare/sjuksköterska och patient.

Docent Dag Nyholm, Akademiska sjukhuset.

Patientens Egen Registrering (PER), en patientportal där man själv kan rapportera sina symtom och hur man mår, är också ett sätt att förbättra kommunikationen göra läkarbesöken mer effektiva. Patienter som har svårt att fylla i de olika skattningsskalorna kan få hjälp av vårdpersonalen.

VÅRDENS ORGANISATION

Under denna rubrik delades deltagarna upp i grupper för att diskutera organisationen av parkinsonvården och vilka förändringar den står inför.

Ett av de ämnen som togs upp var hur bristen på neurologer ska hanteras. I Umeå låter man parkinsonsjuksköterskan ta en större del av ansvaret. Exempelvis förbereds läkarbesöken genom att patienten fyller i olika skattningsskalor redan i hemmet och sedan har ett en timme långt inledande besök med sjuksköterskan. Då blir läkarbesöket smidigt och effektivt.

I Göteborg är det framför allt parkinsonsjuksköterskor man har brist på, så där har man istället organiserat vården i form av underläkarmottagningar, där neurologen fungerar som rådgivare åt underläkarna. Man är även på väg att införa mobila expertteam med parkinsonsjuksköterskor som reser ut till de mindre sjukhusen i Västra Götaland, med neurologen tillgänglig på videolänk.

I Umeå har man avsatt en dag i veckan då läkare på regionsjukhusen kan ringa in och diskutera sina patienter och eventuell avancerad behandling. Inför samtalet får specialisten en beskrivning av patienten och även en video som visar patientens motoriska status. Inga beslut om avancerad behandling fattas dock under samtalet – för det behövs ett fysiskt möte.

BEHANDLING AV AVANCERAD SJUKDOM UR ETT SVENSKT PERSPEKTIV

De tre alternativ för behandling av avancerad sjukdom som används idag är apomorfinpump, Duodopa (kontinuerlig tillförsel av levodopa och karbidopa direkt till tunntarmen via en bärbar pump) och djup hjärnstimulering (deep brain stimulation, DBS).

Om Duodopa talade docent **Dag Nyholm** vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Han berättade att det numera inte är nödvändigt att testa behandlingen med en nässond innan magsonden opereras in, även om det kan ha sina fördelar. Den permanenta sonden har traditionellt provats ut på sjukhus men i dag kan det även göras i hemmet med hjälp av telemedicin.

Tidigare förekom en del problem med sondsystemet men dessa har minskat i takt med att tekniken utvecklats. I dag finns det dessutom en annan variant av sondsystemet med en T-port av titan som inte kräver gastroskopi utan kan läggas in med hjälp av röntgen och som dessutom är mer diskret. Vidare har en ny typ av levodopainfusion nyligen godkänts. Den innehåller även entekapon, som ökar biotillgängligheten av levodopa och möjliggör lägre doser.[16]

Björn Holmberg vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg berättade om apomorfin. Han inledde med att konstatera att namnet är missvisande, eftersom medlet inte har någon morfineffekt. Även här går den tekniska utvecklingen framåt med allt bättre pumpar.

Traditionellt startas behandling med apomorfinpump på sjukhus men på Sahlgrenska har man börjat införa poliklinisk behandlingsstart. I dessa fall börjar man med en mycket låg dos som sedan höjs långsamt under 6–12 veckors tid, så att hemsjukvården hinner börja fungera och patienten hinner vänja sig vid pumpen. Det passar särskilt bra för sköra patienter. Men en poliklinisk snabbstart (4–8 veckor) kan också användas.

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie på apomorfin som tillägg till tablettbehandling i tolv veckor erhölls nästan två timmar mindre tid i OFF jämfört med placebo.[17] Däremot såg man ingen skillnad i livskvalitet efter 12 veckor, men studien fortsätter så effekterna över längre tid kommer att presenteras längre fram.

Göran Lind, neurokirurg vid Karolinska Universitetssjukhuset Solna, framhöll att det viktigaste för ett bra resultat vid DBS är multidisciplinärt samarbete, rätt patienturval och gott omhändertagande.

En aspekt av själva ingreppet som förbättrats starkt under senare år är avbildningen, som gör att man kan se hjärnan i detalj och därmed förbättra precisionen. Det är även möjligt att låta patienten vara vaken under operationen så att man direkt kan kontrollera effekterna av stimuleringen. På Karolinska görs ungefär hälften av DBS-operationerna under narkos och hälften med lokalbedövning, men utvecklingen går mot att allt fler blir sövda.

Göran Lind, neurokirurg, Karolinska Universitetssjukhuset Solna.

Själva utrustningen förbättras med allt mindre enheter, återladdningsbara system och ökad användarvänlighet. Man håller även på att utveckla återkopplande system som gör att graden av stimulering anpassas efter det aktuella behovet.

ORGANISATIONEN AV AVANCERAD TERAPI

Avslutningsvis hölls en fallbaserad diskussion om organisationen av avancerad behandling i Sverige. Den inleddes av professor **Håkan Widner** vid Skånes universitetssjukhus i Lund, som berättade om det pågående arbetet med att lämna förslag på vad som ska utgöra nationellt högspecialiserad vård, så kallad nivåstrukturering, som görs på uppdrag av Socialstyrelsen. Det främsta syftet med nivåstruktureringen är att få en jämlik tillgång till högspecialiserad vård i hela landet.

Gruppen anser inte att den avancerade parkinsonbehandlingen lämpar sig för en nationell nivåstrukturering, men däremot att det finns ett stort behov av nationell standardisering av utredning, behandlingsgång, med mera. Beslutet ligger dock hos politikerna, inte hos experterna.

Mötet arrangerades av SWEMODIS och sponsrades av AbbVie AB, Global Kinetics Corporation, STADA Nordic ApS, LobSor AB, Medtronic AB, NordicInfu Care AB, PharmSwed, Sensidose AB, UCB AB och Zambon Nigaard Pharma.

Text och foto: HELENA NORDLUND

REFERENSER

1. Quinn LP et al. The PPARgamma agonist pioglitazone is effective in the MPTP mouse model of Parkinson's disease through inhibition of monoamine oxidase B. Br J Pharmacol 2008; 154:226–33.

2. Quinn N et al. Young onset Parkinson's disease. Mov Disord 1987; 2:73–91.

3. Kempster PA et al. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. Brain 2010; 133:1755–62.

4. Svensson E et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. Ann Neurol 2015; 78:522–9.

5. Levin J et al. PROMESA: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the progression rate of MSA under EGCG supplementation as anti-aggregation-approach Mov Disord 2018; 33 (suppl 2) [abstract].

6. Höglinger GU et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. Mov Disord 2017; 32:853–64.

7. Höglinger GU. Is it Useful to Classify Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration as Different Disorders? No. Mov Disord Clin Pract 2018; 5:141–4.

8. Zijlmans J et al. [123I] FP-CIT spect study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22:1278–85.

9. www.parkinsonnet.info.

10. www.michaeljfox.org/foundation/grant-detail.php?grant_id=1786.

11. High Burden and Depression Among Late-Stage Idiopathic Parkinson Disease and Progressive Supranuclear Palsy Caregivers. Schmotz C et al. J Geriatr Psychiatry Neurol 2017; 30:267–72.

12. Lex KM et al. Using tube feeding and levodopa-carbidopa intestinal gel application in advanced Parkinson's disease. Br J Nurs 2018; 27:259–62.

13. Corvol JC et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. Neurology 2018; 91:e189–201.

14. www.michaeljfox.org/understanding-parkinsons/living-with-pd/topic.php?gba1-parkinsons.

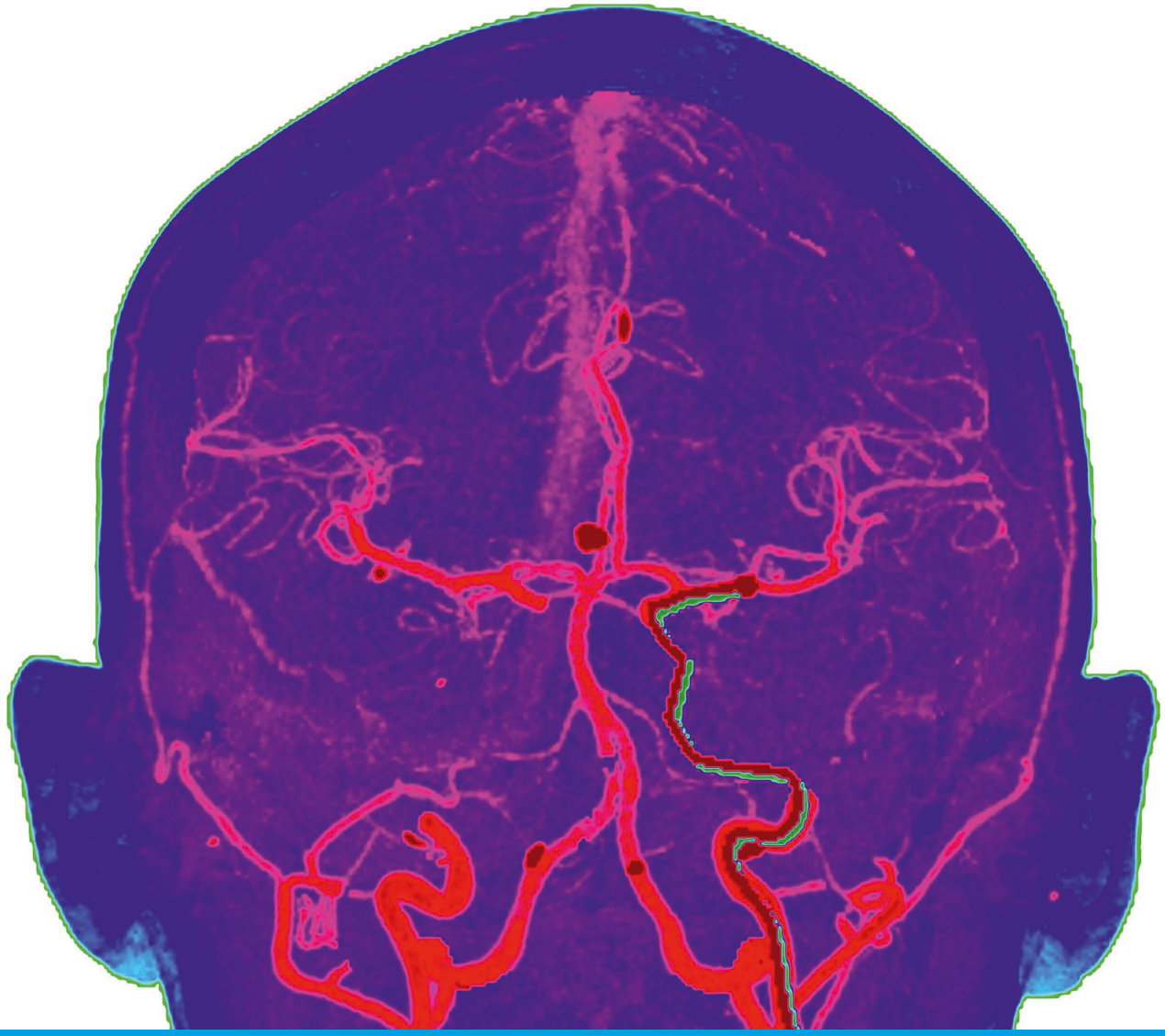
15. www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjermsochparkinsonssjukdom.

16. Senek M et al. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. Mov Disord 2017; 32:28–6.

17. Katzenschlager R et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2018; 17:749–59.

RELEVANS.NET

Referenser: 1. Reveal AB september 2018.
TECFIDERA®, Rx F, (dimetylfumarat), N07XX09, SPC 11/2018. Indikation: Tecfidera är indicerat för behandlingen av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. **Dosering:** Startdosen är 120 mg två gånger dagligen. Efter 7 dagar ökas dosen till den rekommenderade dosen 240 mg två gånger dagligen. **Biverkningar:** Vanliga biverkningar under inledningsskedet av behandlingen är mag- och tarmbiverkningar och hudrodnad. **Varningar & försiktighet:** Sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har förekommit vid behandling med Tecfidera. Tecfidera rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. **Beslutsunderlag:** Före start av behandling med Tecfidera måste en differentialräkning (inklusive lymfocyter) utföras samt följas var 3:e månad under behandlingstiden. En nyligen genomförd undersökning med magnetresonanstomografi (MRT) måste finnas tillgänglig som referens. För ytterligare information om förpackningar, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, var vänlig se www.fass.se. **Biogen Sverige AB, www biogen.se** TF-SWE-0136(1) September 2018



Ett automatiskt verktyg för

Med hjälp av en ”sannolikhetsatlas” som beskriver var i hjärnan olika blodkärl finns, går det att automatiskt analysera en stor del av hjärnans blodflöde som kan ses med magnetkamera. Därmed kan man snabbare avgöra vilken behandling som bör sättas in vid kärlsjukdom. Det visas i en ny avhandling, som sammanfattas i denna artikel av **Tora Dunås**, tidigare doktorand vid Institutionen för strålningsvetenskaper vid Umeå universitet.

analys av blodflödet i hjärnan

Stört blodflöde i hjärnan kan kopplats till många olika neurologiska sjukdomar, allt från vaskulära sjukdomar som stroke till Alzheimers sjukdom och demens.[1] Att kartlägga hjärnans blodflöde kan ge viktig information om diverse sjukdomar, både genom att ge mer insikt till patologin och för att bättre kunna ta beslut kring passande behandlingar.[2,3]

KOLLATERAL CIRKULATION

Hjärnan försörjs med blod via höger och vänster karotid samt basartären. De två karotiderna delar sig i främre och mittre hjärnartär medan basartären delar sig i höger och vänster bakre hjärnartär, blodförsörjningen till hjärnan är därmed uppdelat i sex huvudsakliga kärlområden. Dessa kärlområden är sammankopplade i en struktur vid hjärnans bas kallad Willis ring. Om blodflödet till något av kärlområdena är förhindrat, exempelvis på grund av en kärlförträngning eller en anatomisk variation, kan blodet där ta en alternativ väg och på så sätt upprätthålla blodförsörjningen, så kallad kollateral cirkulation.

Anatomin i Willis ring varierar mycket mellan individer, det är vanligt att vissa kärlsegment fattas eller är underutvecklade.[4] Beroende på hur anatomin ser ut, och därmed hur bra den kollaterala cirkulationen fungerar, kan en likadan kärlförträngning ge väldigt olika påverkan på blodförsörjningen till hjärnvävnaden. Förutom de primära kollateralerna i Willis ring finns sekundära kollateraler, där flödet i distala kärl kan byta riktning och på så sätt försörja det påverkade området utifrån. Dessa sekundära kollateraler kopplar samman de olika kärlområdena, antingen via kortikala kärl på hjärnans yta, eller genom kopplingar mellan intra- och extrakraniella artärer via blodkärl i ansiktet och ögonen. På grund av dessa alternativa vägar så räcker det inte att mäta blodflödet i anslutning till stenosen, eftersom andra kärl kan fylla på med extra blod. För att få en fullständig bild av blodflödet måste man även mäta ute i hjärnartärerna, och helst även i de mer distala grenarna.

> ”Beroende på hur anatomin ser ut, och därmed hur bra den kollaterala cirkulationen fungerar, kan en likadan kärlförträngning ge väldigt olika påverkan på blodförsörjningen till hjärnvävnaden.”

FASKONTRAST-MR

Blodflöde kan mätas med faskontrast-MR (2D-PC-MRI), där mätplan placeras ut på de positioner där man vill mäta flödet.[5] Eftersom varje mätning tar ett par minuter kan det bli ganska tidskrävande om man vill mäta flera kärl, och det är svårt att veta innan man gjort mätningen om planet verkligen ligger vinkelrätt mot kärlet.

En teknik som används mer och mer för att mäta blodflöde är 4D-flödes-MRI,[6] även där används faskontrast,

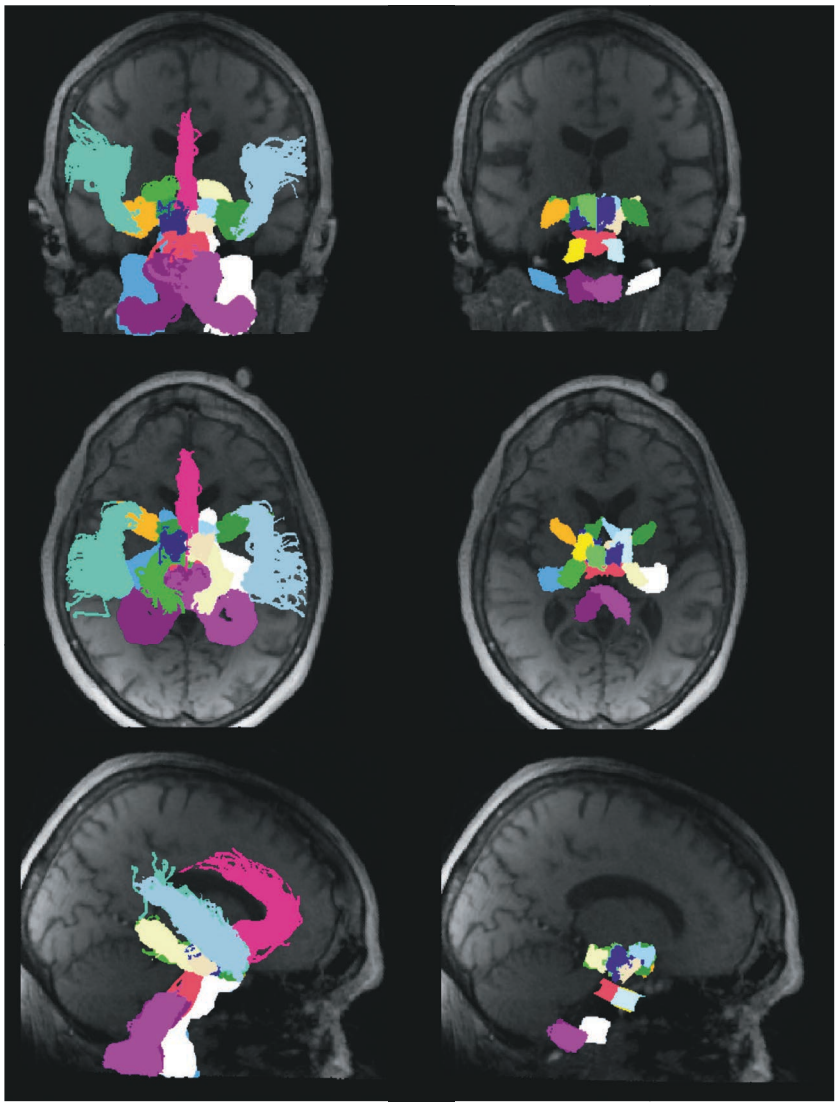


Bild 1. Hela atlasen med färgkodade kärl till vänster och specifika intresseområden till höger.

men istället för att bara mäta flödet genom ett plan mäts det i flera riktningar i en större volym. Med 4D-flödes-MRI kan man samla in tidsupplöst flödesdata från hela hjärnan på ca tio minuter, med voxlar (3D-pixlar) med en storlek på under en kubikmillimeter. Analysen görs sedan i efterhand, och man kan då enkelt anpassa antalet mätpunkter och dess placering, eller använda verktyg för att visualisera flödesmönster, utan att förlänga scan-tiden för patienten. Förutom flödeshastigheten produceras en strukturell bild och en angiografisk bild som kan användas i analysen.

4D-flödes-MRI producerar stora mängder data, detta gör att bilderna inte kan rekonstrueras direkt på kameran, utan rekonstruktionen måste göras i efterhand. Tekniken är därför för tidskrävande för att kunna användas i en akut situation. I mindre akuta situationer kan den däremot vara väldigt användbar, men för att det ska vara möjligt krävs effektiva och validerade analysverktyg.

De analysverktyg som finns i dag kan automatiskt separera kärl från bakgrund, men kräver att man antingen placerar ut mätplanet för hand, eller preciserar en punkt från vilket mätplanet ska utgå.

> ”Verktyget som presenteras här använder en kärlatlas för att identifiera de olika blodkärlen samt specifika områden i kärlen där vi vill mäta blodflödet.”

ATLASBASERAD KÄRLIDENTIFIERING

Verktyget som presenteras här använder en kärlatlas för att identifiera de olika blodkärlen samt specifika områden i kärlen där vi vill mäta blodflödet. Liknande tekniker används i flera välanvända programvaror för hjärnavbildningsanalys, exempelvis SPM[7] och FreeSurfer[8], för att identifiera olika områden och vävnadstyper i hjärnan.

Kärlatlasen är baserad på angiografiska 4D-flödes-bilder från 167 personer.[9] För att få bort de individuella variationerna orsakade av variationer i hjärnans anatomi transformerades bilderna till ett standardiserat koordinatsystem (MNI-space). Kärlträdet separerades från bakgrunden i den angiografiska bilden med hjälp av en intensitetströskel, och varje kärl märktes upp i bilden. Genom att slå ihop alla dessa bilder skapas en atlas som beskriver sannolikheten för att ett visst kärl finns på en viss plats i hjärnan. I atlasen definierades sedan sjutton specifika intresseområden för blodflödesmätningar [Bild 1]. Genom att applicera atlasen på nya bilder så kan de olika kärlsegment hittas och blodflödet i dessa segment beräknas.[10]

En grundläggande del av identifieringsmetoden är konstruktionen av ett kärlskelett, där varje gren i skelettet motsvarar ett visst kärl eller kärlsegment. Skelettet tas fram genom att gradvis skala av det yttersta lagret av den trösklade bilden tills bara ett skelett återstår. Förutom att representera kärlen i identifieringsmetoden kan kärlskelettet även användas för att bestämma kärlets riktning, och därmed ta fram ett vinkelrätt mätplan. Detta ökar mätningarnas tillförlitlighet i jämförelse med att placera ut planet på fri hand, vilket görs för 2D-PC-MRI.

För att utvärdera metoden jämförde vi blodflödesmätningar på dessa automatiskt definierade platser med manuellt placerade mätningar hos 38 patienter

med karotisstenos. Den automatiska metoden visade inte någon skillnad i medelflöde jämfört med manuella mätningar, och skillnaden mellan automatiska och manuella mätningar är mindre än den mellan manuella mätningar utförda av två olika personer, vilket visar att metoden ger bra och stabila resultat.

”Den utvecklade metoden hittar närmare 90 procent av alla de eftersökta kärlen, de största av hjärnans kärl hittas i princip alltid, medan de mindre kärlsegmenten som står för den kollaterala funktionen kräver mer handpåläggning.”

KÄRLSEGMENTERING

En förutsättning för att kunna beräkna blodflödet i ett kärl är att man kan skilja blodkärlet från bakgrunden i bilden. I ett automatiskt verktyg måste även denna del automatiseras; istället för att manuellt rita ut vilka delar av bilden som hör till kärlet måste kärlväggen hittas med hjälp av bildanalys.

Är denna uppdelning för restriktiv tappar man flödesinformation och det beräknade värdet blir för lågt, men en för generös inkludering ger också en osäkerhet eftersom voxlar som innehåller brus eller falsk signal från flödesartefakter inkluderas. På grund av den begränsade upplösningen innehåller vissa voxlar i bilden signal från både flödande och statisk vävnad. Ju mindre blodkärlet är i förhållande till upplösningen, desto svårare är det att korrekt beräkna flödet, eftersom andelen av dessa kantvoxlar i förhållande till antalet sanna flödesvoxlar ökar. Det blir också svårare att få en tydlig flödesprofil i små kärl, eftersom arean i vissa fall täcks av bara ett fåtal voxlar.

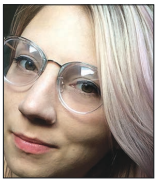
För att avgöra hur detta görs bäst valde vi ut ett antal metoder för att separera kärl från bakgrund, och jämförde dem mot manuellt segmenterat 2D-PC-MRI i nio artärer hos 35 personer. Förutom blodflödesdifferens (ml/min) tittade vi på mätningarnas stabilitet (standardavvikelsen för blodflödesdifferensen), och i vilken grad storleken på kärlet, i termer av blodflöde, påverkar resultaten. På så sätt kom vi fram till att en generös lokal tröskel baserad på den högsta intensiteten i det aktuella tvärsnittet gav det bästa resultatet, med avseende på både noggrannhet och precision.

SAMMANFATTNING

Det här analysverktyget är menat att fungera som ett hjälpmedel för att minska den arbetsbörda som manuell analys och 4D-flödes-MRI innebär. Detta görs genom att presentera flödesvärdena för de identifierade segmenten på ett tydligt sätt, och samtidigt ge en möjlighet att enkelt justera eller komplettera mätningarna i de fall ett kärlsegment inte hittas.

Metoden har utvärderats på både friska personer och personer med storkärlssjukdom, och fungerar bra i båda grupperna. Den utvecklade metoden hittar närmare 90 procent av alla de eftersökta kärlen, de största av hjärnans kärl hittas i princip alltid, medan de mindre kärlsegmenten som står för den kollaterala funktionen kräver mer handpåläggning.

Sammantaget kan det här verktyget ta 4D-flödes-MRI ett steg närmare klinisk vardag, genom att tydligt minska den arbetsinsats som behövs för att manuellt analysera datan. Verktyget gör det möjligt att analysera stora mängder data på kort tid, med samma noggrannhet som manuell analys, och på så sätt ge en tydlig överblick över hjärnans blodflöde på en detaljerad nivå i det enskilda fallet.



TORA DUNÅS
Tidigare doktorand,
Institutionen för strålningsvetenskaper,
Umeå universitet
tora.dunas@umu.se

REFERENSER

1. Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM, et al. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies. Ageing Res Rev 2012; 11:271–277.

2. Amin-Hanjani S, Pandey DK, Rose-Finnell L, et al. Effect of Hemodynamics on Stroke Risk in Symptomatic Atherosclerotic Vertebrobasilar Occlusive Disease. JAMA Neurol 2016; 73:178–185.

3. Rubin G, Firlik AD, Levy EI, Pindzola RR, Yonas H. Relationship between cerebral blood flow and clinical outcome in acute stroke. Cerebrovasc Dis 2000; 10:298–306.

4. Krabbe-Hartkamp MJ, van der Grond J, de Leeuw F-E, et al. Circle of Willis: Morphologic Variation on Three-dimensional Time-of-Flight MR Angiograms. Radiology 1998; 207:103–111.

5. Spilt A, Box FMA, van der Geest RJ, et al. Reproducibility of Total Cerebral Blood Flow Measurements Using Phase Contrast Magnetic Resonance Imaging. J Magn Reson Imaging 2002; 16:1–5.

6. Gu T, Korosec FR, Block WF, et al. PC VIPR: a high-speed 3D phase-contrast method for flow quantification and high-resolution angiography. Am J Neuroradiol 2005; 26:743–9.

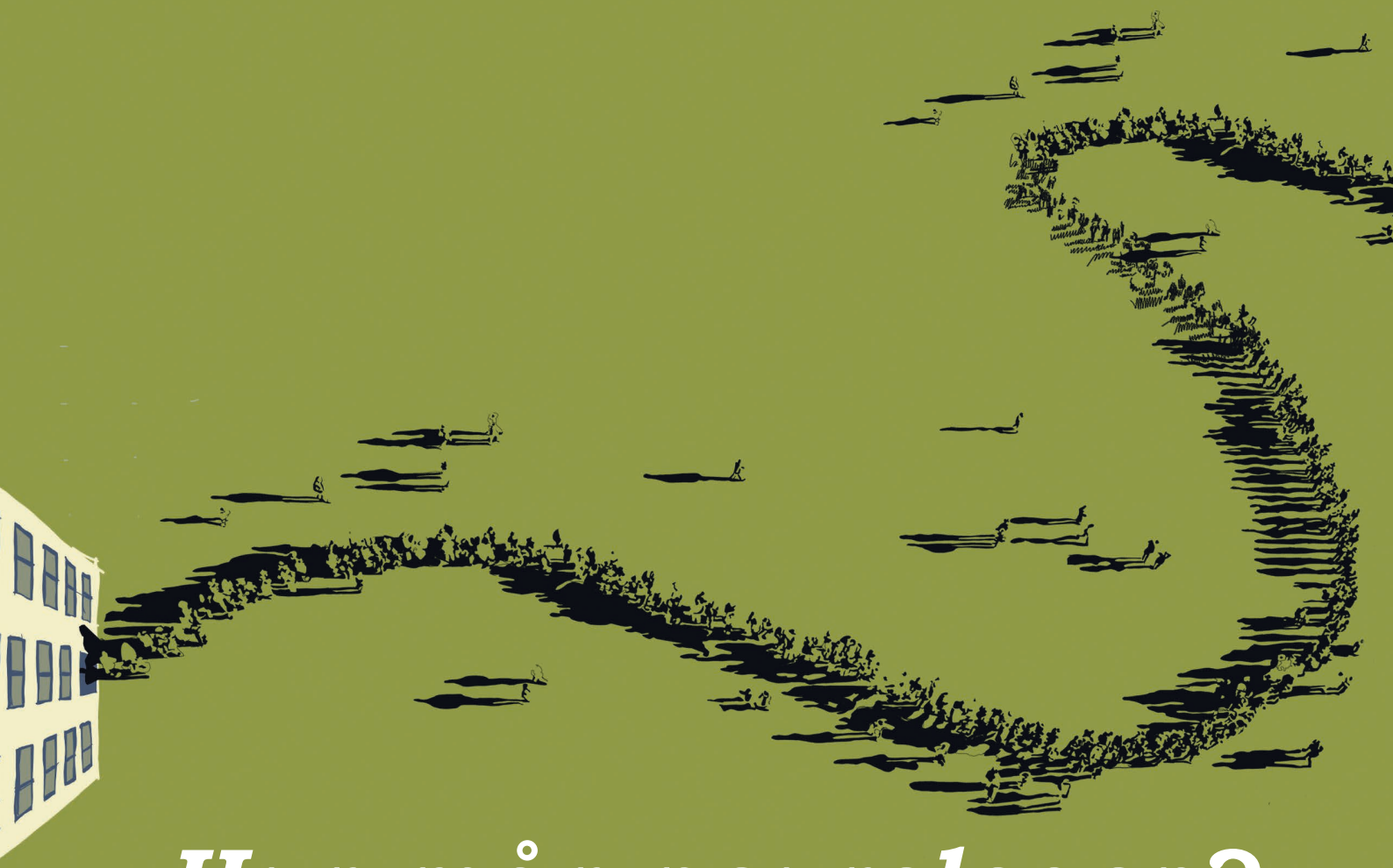
7. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. Neuroimage 2005; 26:839–51.

8. Fischl B. FreeSurfer. Neuroimage 2012; 62:774–81.

9. Dunås T, Wåhlin A, Ambarki K, Zarrinkoob L, Malm J, Eklund A. A Stereotactic Probabilistic Atlas for the Major Cerebral Arteries. Neuroinformatics 2017; 15.

10. Dunås T. Blood flow assessment in cerebral arteries with 4D flow magnetic resonance imaging - An automatic atlas-based approach. Umeå University; 2018.

”Amerikanska läkare rapporterar överlag ökande ohälsa de senaste åren, men just neurologi är extra drabbat.”



Hur mår neurologen?

– nya insikter i amerikanska neurologföreningens arbete mot utbrändhet

De senaste åren har arbetsrelaterad ohälsa hos läkare uppmärksammats allt mer. Sjukskrivningar av psykiatrisk orsak ökar. En studie från Stockholms universitet (Bejerot 2011) fann att en rad arbetsmiljöfaktorer associerade med utmattningssyndrom försämrats för läkarkåren sedan 1990-talet. Allt färre läkare upplever stöd från ledningen, möjlighet att påverka och balans mellan arbete och fritid. Studier av utbrändhet bland amerikanska läkare kan ge insikter för att motverka denna utveckling även i Sverige, menar **Johan Zelano**, specialist i neurologi och vice ordförande i Svenska neurologföreningen.

Läkares ohälsa har de senaste åren uppmärksammats även i USA och i Neurology har man kunnat följa amerikanska neurologföreningens (AAN) arbete med ”physician burnout”. Artiklarna är tankeväckande och ger spännande inblickar i amerikanska neurologers vardag. Anslaget är befriande handlingskraftigt. Man har hittat ett problem, undersökt det och föreslår nu motåtgärder.

För fem år sedan förutspådde AAN framtida brist på neurologer och frågade sig hur rekryteringen skulle kunna öka. Reklamslogans stod inte att finna i undersökningar som jämförde medicinska specialiteter. Amerikanska läkare rapporterar överlag ökande ohälsa de senaste åren, men just neurologi är extra drabbat. I en ledare 2014 konstaterade Dr. Busis att ”Neurology is the only medical speciality that has both one of the highest rates of burnout and the poorest work-life balance”. En arbetsgrupp tillsattes och rapporterade förra året resultaten från en stor enkätstudie.

RESULTAT FRÅN DEN AMERIKANSKA ENKÄTSTUDIEN

Av totalt 4.000 neurologer svarade omkring 40 procent. Bortfallsanalyserna var ambitiösa och bekräftade måhända vissa fördomar. Män och strokeläkare var minst benägna att svara på en enkät om arbetsrelaterad ohälsa, medan kvinnor och barnneurologer var överrepresenterade. De svarande hade ar-

betat i genomsnitt 17 år och en tredjedel arbetade på en universitetsanknuten klinik (”academic practice”). Arbetstiden uppgavs i genomsnitt till 56 timmar per vecka, varav ungefär 42 timmar i klinisk verksamhet. Inkomstformerna fördelade sig på lön plus bonus (42%), enbart lön (38%) och helt produktionsbaserad ersättning (28%). Neurologer på universitetsanknutna kliniker arbetade fler timmar per vecka, men hade färre timmar i klinisk verksamhet. Övriga neurologer hade fler nätter i beredskap (median två per vecka) och träffade patienter i en imponerande takt – i genomsnitt 52 patienter per vecka, jämfört med 29,5 patienter per vecka för universitetsanknutna neurologer.

I AANs diskussioner beskrivs utbrändhet (”burnout”) som ett syndrom bestående av tre delar: Utmattning (exhaustion), avtrubbning (depersonalization) och låg känsla av yrkesmässig tillfredställelse (career satisfaction/accomplishment). Dessa domäner bedömdes i enkäten. En majoritet av de svarande skattades ha hög grad av utmattning, 40 procent hög grad av avtrubbning och 20 procent låg känsla av tillfredställelse. Hela 60 procent uppvisade hög grad av antingen utmattning eller avtrubbning. Omkring två tredjedelar uppgav att de var nöjda med sitt jobb och skulle välja att bli neurologer på nytt. Åtta av nio uppgav att arbetet var meningsfullt. De svarande fick också bedöma sin livskvalitet. Medianvärdet på en tiogradig skala var sju, men omkring en tredjedel uppgav låg livskvalitet. Två tredjedelar tyckte att arbetet inte gav utrymme för god balans mellan arbete och fritid.

”För alla neurologer fanns samband mellan utbrändhet och många arbetade timmar, stort antal patienter och antal nätter i jour/beredskap.”

Man sökte sedan samband mellan arbetsförhållanden och utbrändhet. För alla neurologer fanns samband mellan utbrändhet och många arbetade timmar, stort antal patienter och antal nätter i jour/beredskap. För neurologer på universitetsanknutna kliniker var stor andel klinisk tid en riskfaktor, medan stor autonomi i arbetet var skyddande. För övriga neurologer var stort antal patientbesök en riskfaktor, medan hög ålder, bra tillgång på stödpersonal, autonomi, inte allt för betungande administration och subspecialisering inom epilepsi (sic) var skyddande.

ÄR NEUROLOGER EXTRA SÅRBARA?

Varför så många neurologer har utbrändhetssymtom är ännu okänt. Möte med lidande eller extrem arbetsmängd är inte unikt – onkologer har bara genomsnittliga tal vad gäller utbrändhet, trots lika dåligt skattad balans mellan arbete och fritid. En framförd hypotes är att vår specialitet kanske attraherar detaljfokuserade personer och att samvetsgrannhet, liksom den neurologiska konsultationens svårkomprimerade natur, rimmar särskilt illa med sjukvårdens ökade fokus på snabb produktion.

De senaste decennierna har terapeutiska revolutioner ägt rum inom en rad neurologiska fält. Man skulle kunna tänka sig att neurologer som rekryterats i en annan tid plötsligt befinner sig i en förändrad arbetssituation och då blir extra sårbara. Då borde yngre neurologer må bättre – men så är inte fallet. En uppföljningsstudie där samma enkät använts bland blivande neurologer (residents and fellows) talar också i viss mån emot förändrad rekrytering som förklaring. Medelåldern på de svarande var 32 år och veckoarbetstiden uppgavs i genomsnitt vara 64,6 timmar. De mest juniora ST-läkarna arbetade i genomsnitt 23 helger per år och mellan en och en och en halv natt i någon form av jour/beredskap per vecka. De träffade i genomsnitt sex till tio mottagningspatienter per vecka. Hela 67 procent av dem skattade högt på antingen utmattnings- eller avtrubbningsfrågorna, en högre siffra än vad man fann hos de färdiga neurologerna. De tre skyddande faktorer man kunde identifiera var god balans mellan arbete och fritid, bra tillgång på stödpersonal och att man upplevde sitt arbete som meningsfullt.

FLER STUDIER HAR GJORTS

Arbetet i USA har väckt internationellt intresse. I en liknande studie av kinesiska neurologer fann man åter höga nivåer av symtom associerade med utbrändhet. Kinesiska neurologer verkar av artikeln att döma ha det riktigt tufft. Till skillnad från i USA skulle en klar majoritet inte välja att överhuvudtaget bli läkare igen, endast en tiondel skulle rekommendera deras barn att bli läkare och tre procent upplevde sig ha tillräcklig fritid.

Diskussionen fortsätter. En uppföljande kvalitativ studie baserad på fritextsvaren i den amerikanska enkäten fann att stor arbetsbelastning och upplevd erosion av professionalism var viktiga orsaker till utbrändhet. I Neurology Clinical Practice i augusti 2018 beskriver tidigare ordföranden i AAN, Dr. Sergay, de förändringar han upplevt under sin 40-åriga karriär. Han hör numera kollegor hoppas att patienter ska utebli från mottagningen för att skapa luft i schemat. Äldre neurologer beskriver yngre kollegor som oengagerade och fokuserade på egennytta, medan yngre neurologer härbärgerar undertryckt ilska mot sina föregångare, som man upplever abdikerat från ledarskapet och tillåtit framväxten av dysfunktionella system. Paradoxen att läkare tyngs av ökade krav på dokumentation för att nå kvalitetsmål samtidigt som patienter oroar sig för misstag då doktorn verkar distraherad, går honom inte förbi. I en ackompanjerande ledare uppmärksammas särskilt farorna med dysfunktionella IT-system – mer specifikt dokumentation som inte fyller ett medicinskt syfte, utan syftar till att underlätta fakturering, produktionsmätning och annan administration.

HUR KAN MAN BRYTA UTVECKLINGEN?

AAN vilar inte, utan har föreslagit motåtgärder i vad som bedöms som en ödesfråga för specialiteten. De tydliga sam-

Välkommen till Svenska Neurologiveckan

13–17 maj 2019 i Malmö/Lund

Läs mer på www.neurologiveckan.se

”Allt går förstås inte att översätta till svenska förhållanden, men vi gör nog klokt i att fundera på vad som kan göras för att motverka arbetsrelaterad ohälsa hos svenska neurologer.”

banden mellan arbetssituation och utbrändhet gör att man förordar proaktiva åtgärder på organisatorisk nivå, i kontrast mot dagens ensidiga fokus på rehabilitering av individer som redan drabbats. Tid för ostört kliniskt arbete, uppmuntran av balans mellan arbete och fritid, minimering av arbetsuppgifter som upplevs som meningslösa, adekvata IT-system och forum för kollegialt stöd är några möjliga insatser.

Även i Sverige förutses en brist på neurologer. När läkares ohälsotal ökar måste det därför ses som oroande att vår specialitet i de amerikanska undersökningarna verkar utmärka sig som extra sårbar för utbrändhet. Allt går förstås inte att översätta till svenska förhållanden, men vi gör nog klokt i att fundera på vad som kan göras för att motverka arbetsrelaterad ohälsa hos svenska neurologer. Kanske behöver vissa arbetssätt moderniseras och det kollegiala stödet förstärkas? De amerikanska undersökningarna kan, trots den avvikande kontexten, vara en kunskapskälla i det arbetet.

VIDARE LÄSNING

Busis N. To revitalize neurology we need to address physician burnout. Neurology Dec 2014; 83(24):2202-2203.

Busis N, Shanafelt T, Keran C, et al. Burnout, career satisfaction, and well-being among US neurologists in 2016. Neurology Feb 2017; 88(8):797-808.

Levin K, Shanafelt T, Keran C, et al. Burnout, career satisfaction, and well-being among US neurology residents and fellows in 2016. Neurology Aug 2017; 89(5):492-501.

Miyasaki J , Rheaume C, Gulya L, et al. Qualitative study of burnout, career satisfaction, and well-being among US neurologists in 2016. Neurology Oct 2017; 89(16):1730-1738.

Zhou X, Pu J, Zhong X, et al. Burnout, psychological morbidity, job stress, and job satisfaction in Chinese neurologists. Neurology May 2017; 88(18):1727-1735.

JOHAN ZELANO
Specialist i neurologi, vice ordförande Svenska neurologföreningen
johan.zelano@vgregion.se

NYHETSBREV

BLÄDDERBAR PDF

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

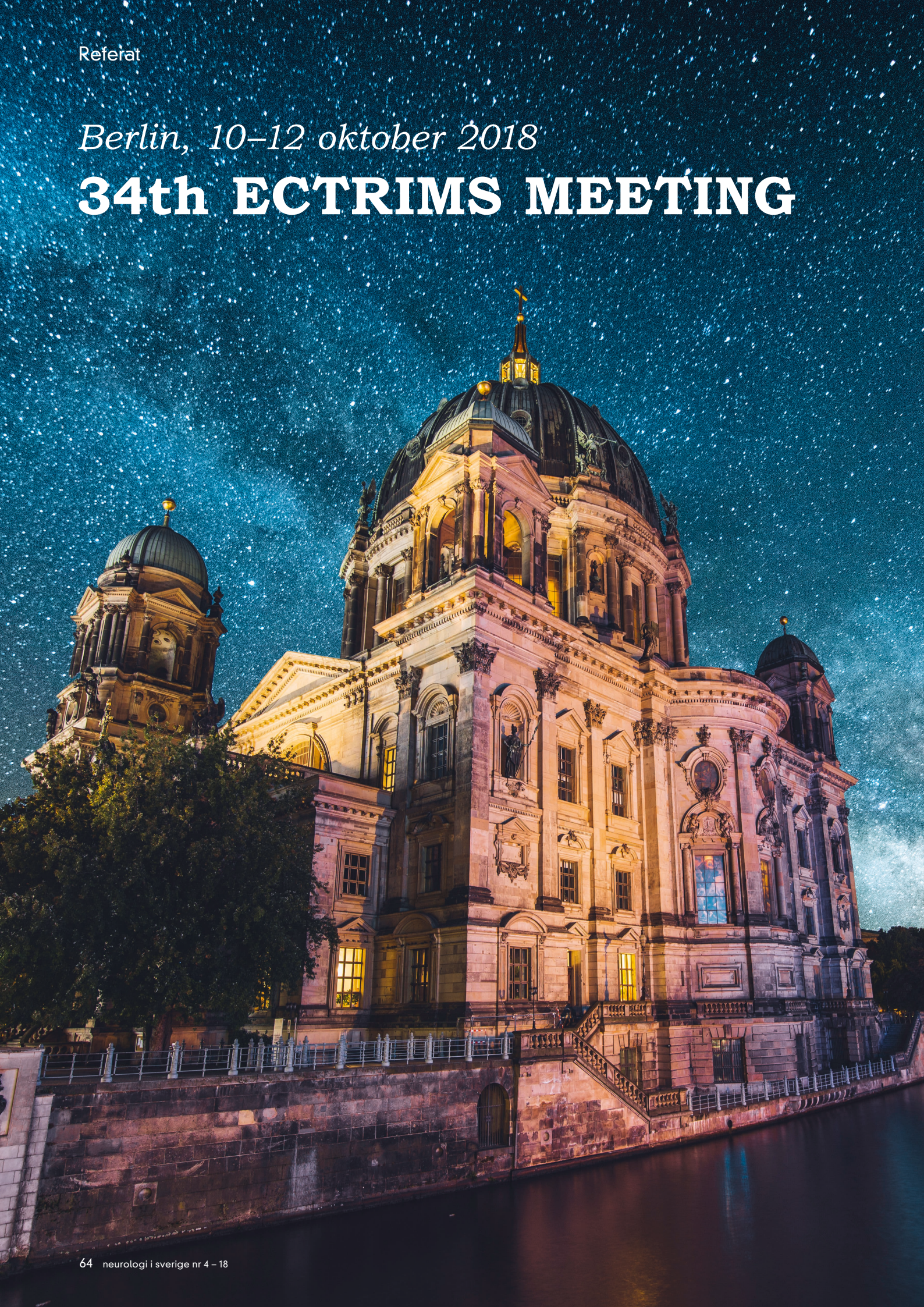
Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.neurologiisverige.se** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär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

Neurologi I SVERIGE

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

Berlin, 10–12 oktober 2018

34th ECTRIMS MEETING



European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) avhöll sin årliga kongress i Berlin i oktober. På plats fanns **Magnhild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, som här bidrar med en rapport från den 34:e ECTRIMS-kongressen, med mer än 10.000 deltagare

Det är en imponerande mängd kunskap som förmedlas under tre dagar! Inom såväl basal som klinisk forskning kommer det nyheter i en strid ström.

Inte minst i Tyskland finns det en ny generation som bidrar med betydande framsteg. Alla är ”forskningsbarn” till Hartmut Wekerle, som försvarade sin doktorsavhandling i Freiburg och därefter gjorde sin post-doc vid Weizmann-institutet i Israel. Där publicerade han tillsammans med Avraham Ben-Nun grundläggande arbeten om experimentell autoimmun encefalomyelit (EAE), flyttade sedan till Würzburg och några år senare till Max Planck-institutet i München där han fortfarande är aktiv, nu som emeritus director. Han har under åren fått ett oändligt antal pris och hedersdoktorat. En av Wekerles kliniska medarbetare, Reinhard Hohlfeld, som också är verksam i München, var värd för årets ECTRIMS i Berlin. Han är – utöver en välkänd forskare – också känd för sina eminenta kunskaper som trollkonstnär! I samband med öppningsceremonin fick vi dock inte beundra detta, men han hade en medarbetare som har vunnit pris i trollerisammanhang och denne fick chansen att visa upp sina häpnadsväckande konster!

Mycket i årets ECTRIMS var som vanligt! Cirka 10.000 deltagare kom från Europa, Nord- och Sydamerika, Afrika och Asien. Det utomeuropeiska inslaget är alltid stort, trots att det nu finns motsvarande organisationer i alla världsdelar. Med så många deltagare har det visat sig svårt att hitta lämp-

liga lokaler. Mötet ägde rum i det som kallas City Cube, som var enkelt att nå med S-Bahn. Men väl där blev det svårare! Det är ett stort kongresscentrum och man hade behövt fler än de tre kongressdagarna för att lära sig hitta! Avstånden gjorde det svårt och oftast omöjligt att hitta och hinna från en föreläsningssal till en annan, om man ville lyssna på två presentationer som gavs i två olika salar.

Annat var inte som vanligt! Dit hörde framför allt förkortningen av programmet från 3,5 dagar till tre dagar, vilket många upplevde som en klar försämring, eftersom antalet parallella sessioner blev ännu fler. Nu skulle man på tre dagar hinna med 26 ”educational sessions”, 17 ”scientific sessions” och 10 ”hot topics”, samt 1.797 posters och därtill e-posters! Eftersom man inte började förrän kl 08 på morgonen och slutade redan kl 17 med en hel timmes lunch och två halvtimmeslånga coffee breaks, så var den sammanlagda föreläsningstiden inte imponerande! Nog kunde man börja tidigare och sluta senare på dagen. Nog kan man förlänga mötet till fyra hela dagar och göra varje dag längre för att slippa så många sessioner, som går av stapeln samtidigt? Detta är åtminstone något som många fler än jag sade sig önska.

ECTRIMS ONLINE

Educational sessions var således 26 till antalet, varav 14 första dagen; på förmiddagen fem stycken samtidigt. Det delas inte längre ut något tryckt material; allt skall finnas tillgängligt på ”ECTRIMS online”. Detta är en sanning med stor modifikation! Jag var till exempel första morgonen på en ”educational session” med tre presentationer, varav **endast en** finns online. Man kan med rätta kritisera föreläsare/educators som varken har ”handouts” eller lägger ut sina föreläsningar online trots att de ingår i ”educational sessions” och trots att åhörarna betalar €40 extra för varje ”educational session”. Detta gäller också en hel del andra presentationer. Eftersom man inte får fotografera bilder som visas, är det rimligt att föreläsarna gör sina presentationer tillgängliga på annat sätt.

”I det sammanhanget nämnde han det svenska MS-registrets data som visar, att man når bättre resultat om man byter till rituximab istället för fingolimod, om man måste avbryta behandling med natalizumab.”

CLINICAL SESSIONS

Bland flera kliniskt orienterade sessioner diskuterades den senaste revisionen av *McDonald-kriterierna och dess implikationer för sjukdomsmodifierande behandlingar*. Tomas Kalincik från Melbourne, som bland annat är aktiv i ”MS Base”, framhöll att behandlingsstrategier blivit mera tydligt definierade med tidig start av immunterapi, individualiserad behandling och nu även en trevande början med behandling av progressiv MS. Han påminde om data som visar att ”early exposure to immune modulating therapy” leder till mindre sjukdomsaktivitet[1], mindre funktionsnedsättning och lägre mortalitet[2]. Han nämnde också att det utöver ”clinical trial data” finns en allt större mängd data från ”observational registries”. I det sammanhanget nämnde han det svenska MS-registrets data som visar, att man når bättre resultat om man byter till rituximab istället för fingolimod, om man måste avbryta behandling med natalizumab.[3]

I ett ”Hot Topic” – som ägde rum i det jättelika auditoriet fullpackat med åhörare – utspelades en ”duell” mellan Gavin Giovannoni från London (”induction therapy”) och Daniel Ontaneda från Cleveland-kliniken (”escalation therapy”), allt under överinseende av Steve Hauser från San Francisco och Aksel Siva från Istanbul. En inledande immunologisk översikt ”Immunological Rationale” gavs av Paolo Muraro, verksam i London. Han började med att identifiera våra ”treatment goals”, både kliniska (förhindra skov och funktionsnedsättning) och icke-kliniska (studera effekt med biomarkörer såsom MRT och NfL), och beskrev sedan tre nivåer av sjukdomsmodifierande behandlingar: ”immune modulation” (interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat, teriflunomid, natalizumab), ”immune cell depletion” (alemtuzumab, ocrelizumab, cladribin) och ”immune resetting therapy” (autolog hematogen stamcellstransplantation). Han beskrev skillnaderna mellan de olika terapierna, där ”immune depletion” ger kvantitativa effekter på lymfocyternas antal och funktion, medan autolog stamcellstransplantation ger kvalitativa förändringar av den adaptiva immunrepertoaren som består under många år efter behandling. Han påpekade att ”mechanisms underlying efficacy of any therapy remain poorly understood”!

Sedan var det dags för ”duellen”!

Gavin Giovannonis bidrag ”Hit Hard and Early” var en tydlig uppmaning – ”treat-to-target” för att förhindra ”end-organ damage”. Han påpekade att ”end-stage renal failure” kan behandlas med njurtransplantation och ”end-stage joint disease” med nya leder. Men hjärnan kan vi inte ersätta, därför måste vi vara rädda om den. Han visade med bilder från CARE MS I- och II-studierna att behandling med alemtuzumab var överlägsen subkutant interferon beta-1a, både i behandlingsnaiva patienter och i patienter som hade fått skov på första linjens behandling.[4,5] Data från 5-års uppföljning visar att minskningen av hjärnvolym efter första årets behandling är jämförbar med den som normalt förekommer hos friska. Både 5- och 7-årsdata visade att behandling med alemtuzumab i en andel patienter ledde till ”improvement”. Det är sannolikt första gången detta har visats så övertygande.

Daniel Ontaneda föreföll i förstone att ha ett svårt arbete framför sig! Hans bidrag ”Escalation Therapy” tog emellertid sikte på risk, våra begränsade möjligheter att förutse vilka patienter som behöver de tyngsta behandlingarna och därmed behöver ta de största riskerna. Han diskuterade också patienters olika inställning till risk. Han framhöll med skär-

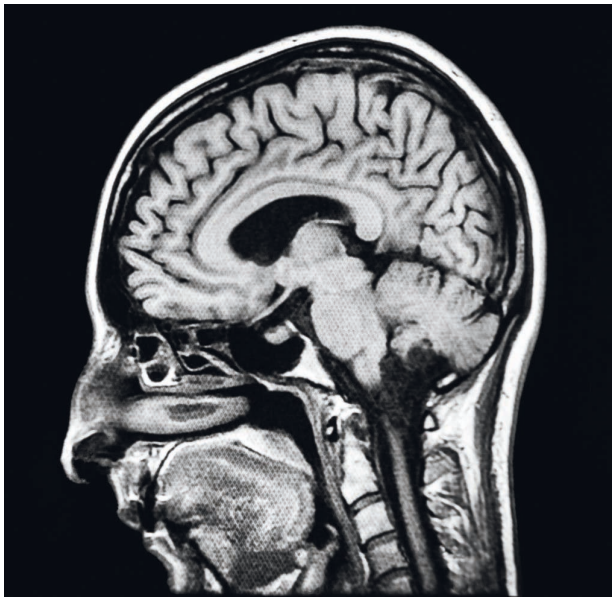
pa vilka betydande risker en del behandlingar medför och våra svårigheter att förutse dem, upptäcka dem tidigt och behandla dem. Han ställde den retoriska frågan om vi har tillräckligt med data för att kunna jämföra ”escalation and early highly effective approaches” och gav själv det enstaviga men entydiga svaret ”NO”!

I en senare *”Scientific Session”* diskuterade John Corboy från Denver (Colorado, USA) ”When To Stop Immunotherapy?”. Sjukdomsmodifierande behandlingar har funnits i 20 års tid, och många behandlade patienter har hunnit bli ”äldre”. John Corboy diskuterade ålderns inverkan på behandlingars effekt och risk. I flera studier, bland annat med fingolimod[6], natalizumab[7], teriflunomid och dimetylfumarat, beskrevs en signifikant effekt på skovreduktion och funktionsnedsättning för patienter som är 40 år eller yngre, men inte för patienter över 40 år. De skilda resultaten i den europeiska (EU-SPMS) och den nordamerikanska (NA-SPMS) studien av interferon beta-1b i sekundärprogressiv MS (SPMS) kan man också förklara, åtminstone delvis, med skillnader i ingångskriterier. Patienter med SPMS som hade signifikant effekt av interferon beta-1b var yngre, hade kortare sjukdomsduration, högre skovfrekvens och fler aktiva lesioner på MR-bilderna.[8] Slutligen visade John Corboy data från en meta-analys av ålderns betydelse för effekten av alla immunmodulerande medel i publicerade studier. Analysen har gjorts av en doktorand, Ann Marie Weideman, i Bibi Bielekovas laboratorium på NIH och rapporterades på AAN i fjor, men är nu publicerad.[9] Varje studie har ”viktats” i proportion till antalet inkluderade patienter och studiens duration. Därefter har man räknat ut ”procent inhibition of disability progression” jämfört med placebo för alla interferon beta-studier. Dessa resultat har man sedan använt för att räkna ut ”inhibition of disability progression” för alla övriga studier som en funktion av åldern. Resultatet av denna meta-analys blir häpnadsväckande att ”after age 53, the model suggests that there is no predicted benefit to receiving immunomodulatory DMTs for the average patient”. John Corboy ställde därefter frågan ”Can/should we discontinue DMTs as people age?” och pekade på ”potential benefits of stopping DMTs” i form av minskade biverkningar, men också ”potential harm with DMT continuation in older MS patients” på grund av åldersrelaterade biverkningar, till exempel PML och andra infektioner, samt samsjuklighet såsom cancer, diabetes, hypertoni, infektioner.

Det är imponerande att sjukdomsmodifierande behandlingar nu har funnits så länge, i cirka 20 års tid, att frågan om det är möjligt att avsluta behandling har blivit aktuell. Behandlade patienter har hunnit komma upp i åren och det är rimligt att diskutera om sjukdomen blivit ”inaktiv” och om patientens ålder i kombination med någon av behandlingarna ökar en redan betydande risk.

CORTICAL PATHOLOGY

Roberta Magliozzi från Verona har sin nuvarande arbetsplats i Department of Cellular and Molecular Neuroscience, Imperial College i London. Hon var medförfattare i ett flertal intressanta bidrag och presenterade själv ”Meningeal Inflammation as a Driver of Cortical Pathology” i en av ”Hot



”Eftersom MS-patienter med inflammation och degeneration i den grå vävnaden har ett mera aggressivt förlopp, kan detta ha prognostiskt värde och användas för stratifiering till lämplig behandling.”

Topic”-sessionerna. Funktionsnedsättning korrelerar med skador i både vit och grå vävnad, men Magliozzi betonade betydelsen av cortex och korrelationen med meningeal inflammation.[10] Hon påpekade att cortex är tunnare hos patienter med skovvis förlöpande MS, och att man ser detta redan hos patienter med ”clinically isolated syndrome” (CIS). Hon rapporterade data dels från ett *post-mortem* MS-material, dels från ett kliniskt material med MS-patienter. I *post-mortem* kohorten korrelerade graden av inflammation i meningerna (”low level or high level”) med cortikal demyelinisering (”low level or high level”). Skillnaden i de båda grupperna var betydande. ”High level”-inflammation var 6,5 gånger högre än low level ($p<0,0001$). ”High level”-demyelinisering var 2,9 gånger högre än low level ($p<0,0001$). Uttalad cortikal patologi korrelerade med meningeala ektopiska lymfoida strukturer och med aggressivt sjukdomsförlopp, till exempel ålder vid insjuknande (median 23,7 vs 31,5 år, $p<0,001$), ålder vid rullstolsberoende (median 35 vs 46,5 år, $p<0,001$), ålder vid död (median 45 vs 58 år; $p<0,001$). Genuttryck i meningerna av pro-inflammatoriska gener stämde väl överens med nivån av motsvarande proteiner i liquor. Som komplettering till *post-mortem* kohorten, jämförde Magliozzi en grupp patienter med MS som hade 10 eller fler cortikala lesioner på MR-bilderna med patienter som hade mindre än 2 cortikala lesioner. Patienterna med hög ”cortical lesion load” hade också högre ”T2 white matter lesion volume” ($p=0,031$) och lägre

”mean cortical thickness” (p=0,032) samt högre EDSS (p=0,017). Magliozzi visade således både i en MS *post-mortem* kohort och i en MS patient-kohort att det förekom en ”intrathecal inflammation profile” med höga nivåer av ”gray matter demyelination, meningeal inflammation, CSF proinflammatory cytokines and chemokines”, och att detta korrelerade med tidig funktionsförlust och tidig död. Proteiner från cerebrospinalvätska kan lätt nå den underliggande grå vävnaden, eftersom pia mater saknar ”tight junctions” och glia limitans är skadad till följd av inflammationen. Det finns därför en kontinuitet mellan subarachnoidalrummet och det perivenulära området. Eftersom MS-patienter med inflammation och degeneration i den grå vävnaden har ett mera aggressivt förlopp, kan detta ha prognostiskt värde och användas för stratifiering till lämplig behandling.

Cortikala lesioner som ”predictors” av aggressivt sjukdomsförlopp och tidig övergång i progressiv MS nämnde också Martin Kerschensteiner från München i sin som alltid hörvärda föreläsning i en *”Educational Session”*. Han påpekade att ”gray matter” inte endast är cortex utan också grå vävnad i ryggmärgen och i ”deep gray matter nuclei”. Han refererade till ett arbete av Scalfari et al[11] där antalet cortikala lesioner vid ”disease onset” påverkade tiden till sekundärprogressiv sjukdom (SPMS). Fler cortikala lesioner resulterar i kortare tid till SPMS och aggressivt förlopp. Det kan nämnas att publikationerna av Magliozzi och Scalfari har flera gemensamma författare.

IMAGING

Årets Charcot Foundation Symposium handlade om imaging som biomarkör för sjukdomsprogress. Bruno Stankoff från INSERM i Paris föreläste om PET (Positron Emission Tomography). Han rörde sig oupphörligt och viftade med armarna bakom mikrofonerna, och alldeles uppenbart rör det sig också innanför pannbenet! Men det var svårt att höra vad han sa och ännu svårare att förstå på grund av hans uttalade franska accent! Hans budskap var emellertid tydligt och framgick av bilderna! Det finns ett antal tracers för myelin, neuron och inflammatoriska celler, och i kombination med avancerade MR-tekniker och prospektiva studier kan man analysera effekten av olika behandlingar och stratifiera patienterna utifrån deras förmåga att remyelinisera. Han visade PET-bilder där man kunde se tecken till nybildning av myelin, medan motsvarande MR-bilder inte visade någon förändring alls.[12] På en annan PET-bild bedömdes 27,6 procent av alla lesioner som aktiva (baserat på DPA-PET), medan man på motsvarande MR-bilder tolkade endast 1,8 procent av lesionerna som aktiva (Gd+ T1 SE sekvenser). Flera av Stankoffs medarbetare bidrog med presentationer. Emilie Poirion nämnde att spontan myelinreparation fallerar hos många patienter med MS. Från patologin vet vi att reparationen är mindre framgångsrik periventrikulärt. Nu har man med PET visat att myelinnybildningen ökar med avståndet från sidoventriklarna. Myelinproduktionen i ”normal appearing white matter” (NAWM) och ”normal appearing gray matter” (NAGM) i patienter med MS är lika effektiv som i friska individer. Men från NAWM till sidoventriklarna avtar nybildningen av myelin successivt längs en tydlig gradient. PET kan åskådliggöra områden med normalt myelin men också områden med såväl *demyeliniserade* som *remyeliniserade* lesioner i olika färger och man kan följa produktionen av myelin över tid. Detta kan bli en värdefull metod för att utvärdera resultaten av behandlingar som stimulerar nybildning av myelin, när sådana blir tillgängliga.

NEUROFILAMENT LIGHT CHAINS IN MS

Neurofilament light (NfL) fanns med både i en ”Educational Session” och andra presentationer samt inte minst i en rad posters. Neurofilament är stabila neuronspecifika polypeptider som frigörs i samband med en neuronskada i centrala nervsystemet. NfL är en markör för neuronskada i allmänhet och är inte specifik för MS. Det är kollegorna i Göteborg som har varit föregångare här i Sverige när det gäller metodutveckling och de har också tagit fram en metod för bestämning av NfL i serum eller plasma, som vi hoppas skall komma i kliniskt bruk snart. För ett halvår sedan presenterade Lenka Novakova i Göteborg sin avhandling om NfL. Blodprover från det svenska MS-registret har analyserats och man kunde visa en tydlig reduktion av NfL i plasma under behandling med sjukdomsmodifierande medel, vilket presenterades av Fredrik Piehl.

Under ECTRIMS redovisade ett stort internationellt konsortium resultaten av en validering av SIMOA NfL assay i plasma (poster).

SAMMANFATTNING

Från årets ECTRIMS tar jag ur klinisk synvinkel främst med mig informationen om cortikala lesioners betydelse för patientens prognos, eftersom det kan hjälpa oss att välja rätt behandling från början. När är det rimligt att ta mer risk för att få god effekt? Och när är det orimligt att ta stor risk eftersom det inte är nödvändigt? Men mycket annat nytt och spännande lärde vi oss också! Det finns naturligtvis oändligt mycket mer att rapportera från ECTRIMS.

Nästa år kommer ECTRIMS att äga rum i Stockholm i början av september. Det är bara att önska den lokala kommittén framgång i sin planering och fint höstväder när det blir dags!

MAGNHILD SANDBERG
Docent i neurologi, Lunds universitet, överläkare vid neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund
magnhild.sandberg-wollheim@med.lu.se

REFERENSER

1. Capra et al. Mult Scler J 2017; 23(13):1757-1761.
2. Goodin et al. Neurology 2012; 78(17):1315-1322.
3. Alping et al. Ann Neurol 2016; 79(6):950-958.
4. Cohen et al. Lancet 2012; 380(9856):1819-1828 (CARE-MS 1).
5. Coles et al. Lancet 2012; 380(9856):1829-1839 (CARE-MS II).
6. Devonshire et al. Lancet Neurol 2012; 11(5):420-428.
7. Huchinson et al. J Neurol 2009; 256(3):405-415.
8. Kappos et al. Neurology 2004; 63(10):1779-1787.
9. Weideman et al. Front Neurol 2017; 8:article 577.
10. Magliozzi et al. Ann Neurol 2018; 83(4):739-755.
11. Scalfari et al. Neurology 2018; 90:e2107-e2118.
12. Bodini et al. Ann Neurol 2016; 79(5):726-738.

På 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

Neurologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, **www.neurologiisverige.se**

GRIFOLS
SCIENTIFIC
AWARDS

Välkommen
med din ansökan!

SPIN

Scientific Progress
Immunoglobulins in Neurology

YEARLY RESEARCH AWARD

50,000€ prospective funding of
a one-year research project
investigating the use of
immunoglobulins in Neurology

Applications for SPIN 2019 will be accepted between
August 1st 2018 and
January 31st 2019

Interested?
Visit **www.spin-awards.com** for more details
or contact Grifols Nordic.

GRIFOLS

Grifols Nordic
Sveavägen 166
113 46 Stockholm
Tel +46 8441 89 50
infonordic@grifols.com
www.grifols.com

BR/INP/0218/0026

STROKEPREVENTION VID ICKE-VALVULÄRT FÖRMAKSFLIMMER

Evidens från patienter med tidigare stroke/TIA[1]

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[2]

Xarelto 15/20 mg – strokeprevention med en tablett om dagen[3]

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.** Xarelto produktresumé, uppdaterad 08/2018.

Xarelto® rivaroxaban

Xarelto (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, ℞ (B01 AF01). Tabletter 15 mg och 20 mg (F). **Indikation:** 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. **Dosering:** rekommenderad dos 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen. För patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–49 ml/min) är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. Behandling med Xarelto kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering. Rekommenderad dos för patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentinläggning: Det finns begränsad erfarenhet om användning av reducerad dos, 15 mg Xarelto en gång dagligen (eller 10 mg Xarelto en gång dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance 30–49 ml/min]) med tillägg av $P2Y_{12}$-hämmare i högst 12 månader till patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med oral antikoagulation och som genomgår PCI med stentinläggning.

Kontraindikationer: Aktiv, kliniskt signifikant blödning. Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Samtidig behandling med andra antikoagulantia. Leversjukdom förknippade 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. Om blödning inte kan kontrolleras kan tillförsel av ett specifikt prokoagulativt medel övervägas, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Datum för senaste översynen av produktresumén augusti 2018. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00. För ytterligare information samt priser se www.fass.se. Före förskrivning vänligen läs produktresumén på www.fass.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

L.SE.MKT.11.2017.3046 November 2017

XARS0109 – Bilbo

MERCK

MAVENCLAD® nu inom läkemedelsförmånen

MAVENCLAD®
cladribine tablets

NY ORAL KORTTIDSBEHANDLING MOT MS MED EFFEKT* UPP TILL 4 ÅR[1]

Ingen ytterligare behandling efter vecka 5, år 1 och år 2.

Ingen ytterligare behandling.

MAVENCLAD®
kladribin tabletter

* Effekten vad avser minskad skovfrekvens och förlängd tid till progression av funktionsnedsättning.

REFERENS: 1. MAVENCLAD® SPC 12/2017

MAVENCLAD® (kladribin), Rx, F, ATC-kod L04AA40, är en 10 mg tablett för peroral behandling. **Indikation**: Behandling av vuxna patienter med högaktiv skovvis multipel skleros (MS) som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd. **Dosering**: Rekommenderad kumulativ dos av MAVENCLAD är 3,5 mg/kg kroppsvikt under 2 år, administrerat som en behandlingskur på 1,75 mg/kg per år. Varje behandlingskur består av två behandlingsveckor, en i början av den första månaden och en i början av den andra månaden för respektive behandlingsår. Varje behandlingsvecka består av 4 eller 5 dagar under vilka en patient får 10 mg eller 20 mg (en eller två tabletter) som en daglig engångsdos, beroende på kroppsvikt. **Kontraindikationer:** HIV. Aktiv kronisk infektion (tuberkulos eller hepatit). Aktiv malignitet. Samtida immunsuppressiv behandling. Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Graviditet eller amning.
För ytterligare information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén december 2017.

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna | Tel. 08-562 445 00 | www.merck.se

SE/CLA/0218/0011