Neurologi I SVERIGE
nr 2-2020

Hur kan vi utföra rätt rörelse i precis rätt ögonblick?

Belastade sjukhus ger sämre vård för **strokedrabbad**

Chaperonernas roll i ***Parkinsons sjukdom***

HJÄRNSKADECENTER
– finns alltid där för patienter och anhöriga

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

Skydda det som är värdefullt för din patient med förmaks-flimmer och diabetes

Effekt och säkerhet för Xarelto är, jämfört med alla andra NOAK, studerat i en patientpopulation:[1,2]*

- med högre risk för stroke
- varav 40 % hade diabetes

*ROCKET AF. NOAK = peroral antikoagulantia icke-vitamin K-antagonist.

Referenser: 1. Xarelto produktresumé, oktober 2019. **2**. Produktresumé Pradaxa, Eliquis, Lixiana.

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 antingen tillförsel av ett specifikt medel för reversering av faktor Xa-hämmare (andexanet alfa), som motverkar den farmakologiska effekten av rivaroxaban, eller ett specifikt prokoagulativt medel, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), övervägas. Datum för senaste översynen av produktresumén oktober 2019. 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 fass.se.

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

PP-XAR-SE-0597-1 April 2020

XARS0215 – Bilbo

I dessa märkliga tider …

Hur många gånger de senaste månaderna har man inte infogat uttrycket ”i dessa märkliga tider”? Det handlar förstås om coronaviruspandemin, och allt som den fört med sig. Många dödsfall, en pressad vård/omsorg, brist på utrustning och långvarig rehabilitering. Inställda konferenser, social distansering, digitala möten och en mängd udda beteenden som plötsligt känns ”fullständigt normala”.

Vad innebär detta för tidningen Neurologi i Sverige? Inte så mycket, utan vi jobbar på som vanligt! I detta nummer blir det tyvärr inga referat, men förhoppningsvis ser det bättre ut i höst, när vi blivit mer vana vid digital teknik och virtuella möten.

Innan coronautbrottet besökte vi Hjärnskadecenter på Sabbatsbergs sjukhus i Stockholm. Här tar man emot personer, både barn och vuxna, med förvärvad hjärnskada för långsiktig uppföljning och rehabilitering. Ett reportage väl värt att läsa, för här kan det finnas hjälp för många patienter.

Vi bjuder också på en rad artiklar om aktuell neurologiforskning, bland annat inom Alzheimers och Parkinsons sjukdom, ALS och spinal muskelatrofi.

Med anledning av coronavirusepidemin bjuder vi även på en krönika som ytterligare visar hur märkliga dessa tider är. Förhoppningsvis är vad vi upplever bara en kort (men lärorik) parentes inför en bättre framtid.

Med detta och mycket annat hoppas vi att du ska få en trevlig läsupplevelse.

Önskar alla våra läsare en riktigt skön sommar!

Ingela Andersson
Chefredaktör

PS. Har du idéer eller förslag på artiklar för hösten utgåvor? Hör gärna av dig till redaktionen.

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
Överläkare och docent,
Neurosjukvården, 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 6 900 exemplar

SANOFI GENZYME

Livet med MS kan kännas oförutsägbart

Bromsa MS med AUBAGIO® (teriflunomid)[1]

Gravida kvinnor eller kvinnor i fertil ålder som inte använder tillförlitligt preventivmedel ska inte behandlas med AUBAGIO.[1]

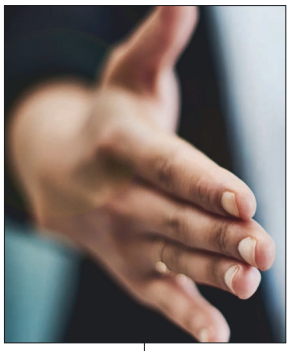
Läs mer på www.aubagio.se

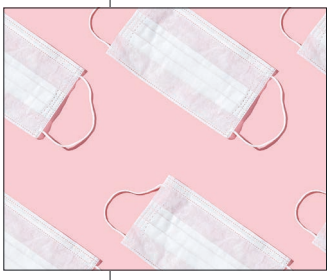
AUBAGIO®
(teriflunomid)

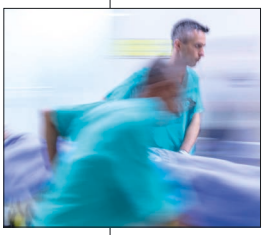
Referens: 1. AUBAGIO SPC.
AUBAGIO® (teriflunomid) 14 mg filmdragerad tablett. Rx, F, L04AA31. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS). **Dosering:** Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. **Kontraindikation:** Patienter med allvarligt 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: 01/2020.

GZSE.AUBA.20.05.0092, MAJ 2020

innehåll







Parkinson
Chaperonernas roll i Parkinsons sjukdom 14
Emelie Aspholm

Kliniken i fokus
Hjärnskadecenter – finns alltid där för patienter och anhöriga 18
Katarina Fornander

Epilepsi
Epilepsi i arbetslivet 26
Johan Zelano

Krönika
Reflektioner i coronatider 30
Åke Andrén-Sandberg

Läkemedelshistoria
Föreställningar om läkemedel och läkemedelsbhandling 32
Anders Cronlund

Åldrande
Var det värt det? 36
Synneve Dahlin-Ivanoff, Hanna Falk Erhag, Kaj Blennow, Ingmar Skoog och Therese Rydberg Sterner

Stroke
Belastade sjukhus ger sämre vård för strokedrabbad 42
David Darehed

Alzheimers
Fosforylerat tau och totalt tau i cerebrospinalvätska vid Alzheimers sjukdom 48
Carina Wattmo

ALS
Synaptotagmin 13 verkar nervskyddande i ALS och spinal muskelatrofi 56
Eva Hedlund

Grundforskning
Hur kan vi utföra rätt rörelse i precis rätt ögonblick? 60
Yvonne Johansson

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Ny indikation

Xeomin® – symtomatisk behandling av kronisk hypersalivering till följd av neurologiska sjukdomar hos vuxna[1)]

Kronisk hypersalivering är ett besvärligt och invalidiserande tillstånd med symtom som, svårigheter att svälja och att behålla saliv i munnen.[2)]

- **Xeomin injiceras i parotiskörtlarna och submandibula-riskörtlarna på båda sidor[1)]**
- **Rekommenderad dos per behandling är 100 enheter[1)]**
  – Parotiskörtlar: 30 per sida
  – Submandibulariskörtlar: 20 per sida
- **Xeomin Clostridium Botulinum neurotoxin typ A (150 kD), fritt från komplexbildande proteiner[1)]**
- **Kan förvaras vid högst 25°C[1)]**

XEOMIN®
Botulinum neurotoxin typ A
FRITT FRÅN KOMPLEXBILDANDE PROTEINER[1)]

[1)] XEOMIN® produktresumé, 2019-11.
[2)] Jost WH. et al. Neurology. 2019 Apr 23;92(17):e 1982-e1991. doi: 10.1212/WNL.0000000000007368. Epub 2019 Mar 27.

2020-04

Xeomin® Botulinum toxin type A [Rx] [Ff].
Övriga muskelavslappande medel, perifert verkande. En injektionsflaska innehåller 50, 100 eller 200 enheter, pulver till injektionsvätska, lösning. Indicerat hos vuxna för symtomatisk behandling av blefarospasm och hemifacial spasm, cervikal dystoni av övervägande rotatorisk typ (spastisk torticollis), spasticitet i övre extremiteter och kronisk hypersalivering till följd av neurologiska sjukdomar. **Kontraindikationer:** Ska inte ges vid generaliserad störning i muskelaktiviteten (t.ex. myastenia gravis eller Eaton-Lamberts syndrom) eller vid infektion eller inflammation vid tilltänkt injektionsställe. Läkemedlet ska inte ges till gravida eller ammande kvinnor. Injektionsflaska 1 styck (förmån). För 100 enheter även 6 x 1 styck (ej förmån). **Senaste översyn av produktresumé:** 2019-11-20, tillgänglig på lakemedelsverket.se. 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.

Desitin Pharma AB • info@desitin.se • www.desitin.se

DESITIN

Enkla övningar stärker tuggförmågan vid parkinson

Enkla övningar som att använda en käktränare eller tugga tuggummi samt orala hygieninstruktioner gör stor nytta för patienter med Parkinsons sjukdom, visar en dansk studie.

Förekomsten av Parkinsons sjukdom ökar i takt med att andelen äldre ökar i befolkningen. Patienter med Parkinsons sjukdom förlorar progressivt finmotorik och muskelfunktion, något som påverkar både munhygien och tuggförmåga, och som kan leda till en ökad risk att utveckla parodontit eller karies.

Hälso- och sjukvårdspersonal, inklusive tandläkare, inser inte alltid de orala konsekvenserna av Parkinsons sjukdom vilket avspeglar sig i att patienterna rekommenderas olika fysiska övningar för att stärka muskulaturen och stabiliteten, men när det gäller munhälsan förekommer inga sådana rekommendationer. Det är märkligt, tyckte några danska forskare och genomförde en studie där de kan visa att enkla övningar och information kan göra stor nytta.

Totalt ingick 29 patienter med parkinson som lottades till två grupper där den ena gruppen fick instruktioner till tre hemövningar för att öka käkmobiliteten, tuggmuskulaturen samt läpp- och kindmuskulaturen. Dessutom fick de ett individuellt program för förbättrad munhygien. Den andra gruppen fungerade som temporär kontroll.

Under två månader utfördes övningar och hygienprogram varefter grupperna jämfördes. De patienter som fått öva hade förbättrat sig signifikant på parametrarna käköppning (6 procent), tuggtid (49 procent) och munhygien (25 procent). Följande tvåmånadersperiod fick den andra gruppen samma behandling med liknande resultat.

Forskarna framhåller att dessa väldigt enkla övningar hade en stor klinisk effekt, vilket är lovande.

Källa: Tandläkartidningen

Brain Stimulation – hjärnrehab med modern teknik

Brain Stimulation i Umeå levererar digitala system som möter det stora behovet av bättre och effektivare rehabiliteringsmetoder för strokepatienter. Företaget har utvecklat en unik metod som kombinerar neurovetenskap, VR-teknik och speldesign. Med rätt diagnos kan patienten snabbt inleda korrekt rehabilitering vilket leder till bättre hälsoekonomi och livskvalitet för både patienten, samhället och dess omgivning. Tekniken baseras på ledande forskning av medicine doktor Helena Fordell, grundare och tidigare vd på Brain Stimulation. Norrlandsfonden är en av bolagets finansiärer.

I sitt arbete som läkare insåg Helena Fordell tidigt det stora behovet av att erbjuda mer effektiv och stimulerande rehabilitering än vad som idag föreligger i hjärnskadevården.

– Jag ville använda modern teknologi för att uppnå en maximalt effektiv stimulering av hjärnans signaltrafik för att återskapa och stärka specifika funktioner som slagits ut av hjärnskador, säger Helena Fordell.

Detta var grunden till Brain Stimulations produkter för effektiv, interaktiv hjärnträning som genomförs i virtual reality (VR). Man fortsätter nu med den senaste tekniken augumented reality/mixed reality (AR) där man utvecklar individuella lösningar med terapeutstöd på distans. Med denna e-hälsolösning kan Helenas forskningsresultat fullt ut bli lättillgängliga för personer med hjärnskador som i dag saknar effektiv träning.

Källa: Norrlandsfonden

Nytt ljus över Alzheimers sjukdom

För att förstå vad som händer i hjärnan när Alzheimer uppstår och sjukdomen utvecklas, måste forskare kunna studera molekylstrukturer i nervceller som påverkats av Alzheimers sjukdom. Nu har forskning vid Lunds universitet testat en ny avbildningsmetod som kan göra just det.

Vid Alzheimers sjukdom bildas så kallade beta-amyloida plack i hjärnan och nervceller i hjärnan dör. När placken blir synliga i hjärnvävnaden har sjukdomen redan pågått en längre tid. I takt med att allt fler nervceller dör uppstår minnesstörningar och efterhand förlorar personen allt fler av sina minnen. Men vad är det som sker i själva nervcellerna innan dessa amyloida plack uppstår och varför dör nervceller?

– Det är en fråga som vi forskare brottats med länge för att finna svar på, men vi har inte haft tillräckligt bra avbildningstekniker för att kunna studera dessa tidiga strukturella förändringarna i nervcellerna, säger forskaren Oxana Klementieva, gruppledare för medicinsk mikrospektroskopi vid Lunds universitet.

Med hjälp av en ny metod, optisk fototermisk spektroskopi, O-PTIR, har forskare vid Lunds universitet samarbetat med kollegor vid Synchrotron SOLEIL i Frankrike för att studera proteinstrukturer inuti nervceller utan att använda den kemiska bearbetningen av nervcellerna som krävs för andra bildtekniker och som kan påverka just de strukturer som forskarna vill studera.

Källa: Lunds universitet

Ingår i högkostnads-skyddet*

AJOVY® (fremanezumab)

– den **enda** godkända anti-CGRP-terapin med både **kvartals- och månadsdosering**[1]

Migränprofylax hos vuxna med kronisk migrän[1]

- **Fler migränfria dagar jämfört med placebo, med mätbar förbättring redan vecka 1 **,[1]**
- **Kvartals- eller månadsdosering, med eller utan samtidig förebyggande oral behandling[1-3]**

* Subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

** p<0,0001.

Referenser: 1. AJOVY Produktresumé, fass.se. **2.** Dodick DW *et al. JAMA.* 2018; 319(19): 1999–2008. **3.** Silberstein SD *et al. N Engl J Med.* 2017; 377(22): 2113–2122.

AJOVY® (fremanezumab), Rx, (F), ATC-kod N02CD03. Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 225 mg. **Indikation:** AJOVY är avsett som migränprofylax mot migrän hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad. **Dosering:** 225 mg en gång per månad eller 675 mg var tredje månad. **Varningar och försiktighet:** AJOVY är endast avsett för subkutan injektion. Det ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av AJOVY under graviditet. Det är okänt om fremanezumab utsöndras i bröstmjölk. För fullständig förskrivarinformation och pris se fass.se. SPC datum: 11 2019.

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

Teva Sweden AB Box 1070 | 251 10 Helsingborg | www.tevacare.se | info@teva.se. | SW/FRE/19/0050(1) | Januari 2020

AJOVY® (fremanezumab) injection 225 mg/1.5 mL

Nytt stort medicinpris till alzheimerforskare

Våren 2020 är det premiär för Bundy Academy's nyinstiftade stora pris. Prissumman om tre miljoner kronor går till medicinsk forskning med koppling till hjärta eller hjärna vid Lunds universitet. Första mottagare av priset är Niklas Mattsson-Carlgren. Han forskar kring blodprover som kan indikera Alzheimers sjukdom, och hör till den internationella frontlinjen inom området.

Bundy Academy har sedan 2014 delat ut priser till unga disputerade läkare inom neurologi och kardiologi vid Lunds universitet. Nu delas för första gången Bundy Academy's stora pris ut, om tre miljoner kronor. Samtidigt höjs prissummorna för de tidigare priskategorierna inom neurologi respektive kardiologi till en halv miljon kronor vardera (lilla priset).

Alzheimer är en komplex sjukdom för vilken det finns ett stort behov av att utveckla nya metoder för att tidigt och på ett enkelt vis kunna ställa diagnos. Blodprov är ett tillvägagångssätt som många hoppas på och forskningen har också gjort framsteg inom detta fält.

Förutom att upptäcka Alzheimer genom att ta ett blodprov så siktar Niklas Mattsson-Carlgren även på att kunna undersöka sjukdomen närmare med olika typer av prover i blod och ryggvätska. Syftet är att förstå vilka mekanismer som är viktiga i sjukdomens tidigaste stadier, före utvecklad demens.

– Jag blev oerhört glad över Bundy Academy's stora pris. Det ger verkligen en enorm energikick och är en fin bekräftelse på att vår forskning går åt rätt håll. Jag är också väldigt glad över att jobba tillsammans med många fantastiskt duktiga kolleger. Det är en förutsättning för att kunna göra den här typen av studier, säger Niklas Mattsson-Carlgren.

Källa: Lunds universitet

ERC Advanced Grant till design av hjärnceller mot Parkinsons sjukdom

ERC Advanced Grant är ett av Europas mest prestigefyllda program för forskningsfinansiering. Nu tilldelas Ernest Arenas anslaget för att skräddarsy dopaminproducerande hjärnceller hos parkinsonpatienter.

Ungefär 22 000 människor har Parkinsons sjukdom i Sverige vilket gör den till den näst vanligaste neurologiska sjukdomen efter Alzheimers sjukdom. Parkinsons sjukdom drabbar framförallt de dopaminproducerande cellerna i hjärnan.

Genom att kartlägga dessa celler på en molekylär nivå, bland annat med hjälp av enkelcells-RNA-sekvensering, hoppas Ernest Arenas forskargrupp att ha tillräckligt med information för att kunna skapa nya. Antingen genom att använda stamceller som sedan transplanteras in i patienten eller genom att omprogrammera befintliga hjärnceller hos människa.

Redan i dag har forskargruppen lyckats skapa nya dopaminproducerande nervceller hos möss och även omprogrammera mänskliga hjärnceller i laboratoriemiljö.

Källa: Karolinska Institutet

Miljöfaktorer kan öka risken för MS

Att drabbas av infektion med Epstein-Barr-virus i vuxen ålder istället för i barndomen ökar risken att senare i livet drabbas av sjukdomen multipel skleros, MS. Det visar en ny avhandling vid Umeå universitet. Även D-vitamin och övervikt är faktorer som påverkar risken för MS.

– MS orsakas sannolikt av ett komplext samspel mellan både ärftliga faktorer och miljöfaktorer. Mycket talar för att det är främst under tonåren eller det tidiga vuxenlivet som det går att påverka många av miljöfaktorerna, säger Martin Biström, doktorand i neurologi vid Umeå universitet.

I sin avhandling vid Institutionen för klinisk vetenskap har Martin Biström studerat biobanksprover från sex olika svenska biobanker. Dessa prover kommer från över 600 personer som senare i livet utvecklade MS, och jämförelser har gjorts med en lika stor kontrollgrupp.

Resultaten visade att tecken till genomgången infektion med Epstein-Barr-virus före 20 års ålder gav en lägre risk för MS, medan det tvärtom ledde till en ökad risk att ha gått igenom infektion efter 20. Epstein-Barr-virus orsakar den relativt svåra sjukdomen körtelfeber hos vuxna, medan viruset ger en betydligt lindrigare infektion hos barn.

– Även om tidigare forskning har påvisat ett tydligt samband mellan just körtelfeber och MS, har det inte gått att visa att detta samband verkligen beror på att de individer som utvecklar MS smittas av viruset senare i livet. Våra resultat indikerar dock att det sannolikt förhåller sig så, säger Martin Biström.

Fettvävshormonet leptin visade sig också ha betydelse för MS. Höga halter leptin, som är något som följer av övervikt och fetma, gav en förhöjd risk att senare få MS. Sambandet var tydligast hos de som hade höga halter före 20 års ålder.

Likaså kunde man se att höga nivåer av D-vitamin i blodet skyddade mot att senare utveckla MS.

– Rent allmänt är det bra att leva hälsosamt även för att minska risken för MS, att vara ute i solen lagom mycket, äta sunt och att inte röka. Samtidigt ska man ha klart för sig att det finns faktorer som vi inte kan påverka. Det går aldrig att i ett enskilt fall säga att någon fått MS på grund av sin livsföring, säger Martin Biström.

Källa: Umeå universitet

RELEVANS.NET

Referens: 1. Reveal AB oktober 2019.
TECFIDERA®, (dimetylfumarat), Rx F, L04AX07, Enterokapsel 120/240mg, SPC 01/2020. Indikation: Vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. **Varningar & försiktighet:** Rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. Sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har förekommit. **Amning:** Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Tecfidera efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. **För ytterligare information om förpackningar, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Biogen Sverige AB, www biogen.se** Biogen-29862 Januari 2020

Viktigt att patienter med symtom på stroke och andra akuta tillstånd söker vård

Sahlgrenska Universitetssjukhuset har sett ett minskat inflöde av patienter till kardiologi- och strokevården till följd av utbrottet av det nya coronaviruset. Sjukhuset har full beredskap för att ta emot patienter i behov av akut och livsnödvändig vård och uppmanar nu patienter med symtom på akut sjukdom att söka vård.

– Det är väldigt viktigt att våra medborgare söker vård vid symtom på akuta tillstånd som till exempel stroke och hjärtinfarkt där varje minut är viktig. Vi har full beredskap för att ta hand om dessa patienter och det gäller naturligtvis samtliga akuta sjukdomar och tillstånd, säger Per-Olof Hansson, chefläkare på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Sedan tidigare har sjukhuset ställt in en stor del av den planerade vården för att kunna möta behovet av vård under coronautbrottet och bidra till minskad smittspridning. Det här gäller inte akut och livsviktig vård där man alltså nu ser att färre patienter söker vård, en bild som delas av andra vårdgivare i landet och även internationellt.

– Känner man symtom på hjärtinfarkt, som till exempel bröstsmärta, så är det viktigt att söka sjukvård snabbt. Vid kraftigare besvär ska man ringa 112 och bli hämtad med ambulans. Det är viktigt att komma in tidigt för att rädda så mycket av hjärtmuskeln som möjligt. Samma sak gäller symtom på akut stroke som till exempel nytillkommen svaghet i en arm eller ben, snedhet i ansiktet eller svårigheter med talet, det vill säga sluddrigt tal eller svårigheter att hitta ord.

Sjukhuset uppmanar samtidigt de personer som inte är i behov av akut vård att avvakta med sitt vårdbesök och på så sätt bidra till vården av patienter med covid-19 och andra i akut behov av vård.

– Vi gör allt vi kan för att upprätthålla den akuta vårdkapaciteten under pågående pandemi. Vi är tacksamma om de personer som inte är i behov av akut vård även i fortsättningen undviker att besöka sjukhusets akutmottagningar.

Källa: Sahlgrenska sjukhuset

Nytt blodtest för alzheimer utvecklat

Ett nytt blodtest för Alzheimers sjukdom har utvecklats under ledning av forskare vid Göteborgs universitet. Metoden bygger på att mäta en specifik variant av proteinet tau i ett vanligt blodprov, vilket gör testet enklare och billigare att utföra.

Forskningen bakom testet har letts av Kaj Blennow, professor i klinisk neurokemi, och Henrik Zetterberg, professor i neurokemi, på Sahlgrenska akademin vid Göteborgs universitet. Resultaten publiceras i en artikel i tidskriften The Lancet Neurology.

Alzheimers sjukdom karakteriseras av två sjukliga förändringar i nervsystemets vävnad. Dels plack, bildat av proteinet beta-amyloid, och dels neurofibriller som består av proteinet tau, som via en biokemisk process, fosforylering, klibbat ihop sig i små nystan i hjärnans nervceller.

Den nyutvecklade metoden bygger på mätning av fosforylerat tau, den specifika varianten P-tau181, i vanliga blodprover. Detta görs med hjälp av en ultrakänslig metodik, kallad Single Molecule Array (Simoa), som kan mäta betydligt lägre nivåer av proteinbiomarkörer än andra analysmetoder.

P-tau181 har sedan länge kunnat mätas med hjälp av ryggvätskeprov, där nivån är betydligt högre än i blodprover. Sedan några år kan neurofibriller även påvisas med avancerad medicinsk avbildningsteknik, så kallad PET-teknik. Ryggvätskeprov är dock svårt att göra i primärvården, och de höga kostnaderna för PET begränsar användningen. Att kunna påvisa tau-patologi via vanliga blodtester hade därför varit mycket värdefullt.

Resultaten som nu publiceras visar att nivån av P-tau181 är kraftigt förhöjd vid alzheimer, även i den tidiga fasen av sjukdomen som kallas mild kognitiv störning. Den förhöjda nivån fanns dock bara hos de patienter som också hade plack, påvisad med PET-kamera.

Blodtestet visade mycket god förmåga att skilja alzheimer från andra hjärnsjukdomar, exempelvis frontallobsdemens och Parkinsons sjukdom, där nivån av P-tau181 i blod var helt normal.

Källa: Sahlgrenska Akademin

NYHETSBREV

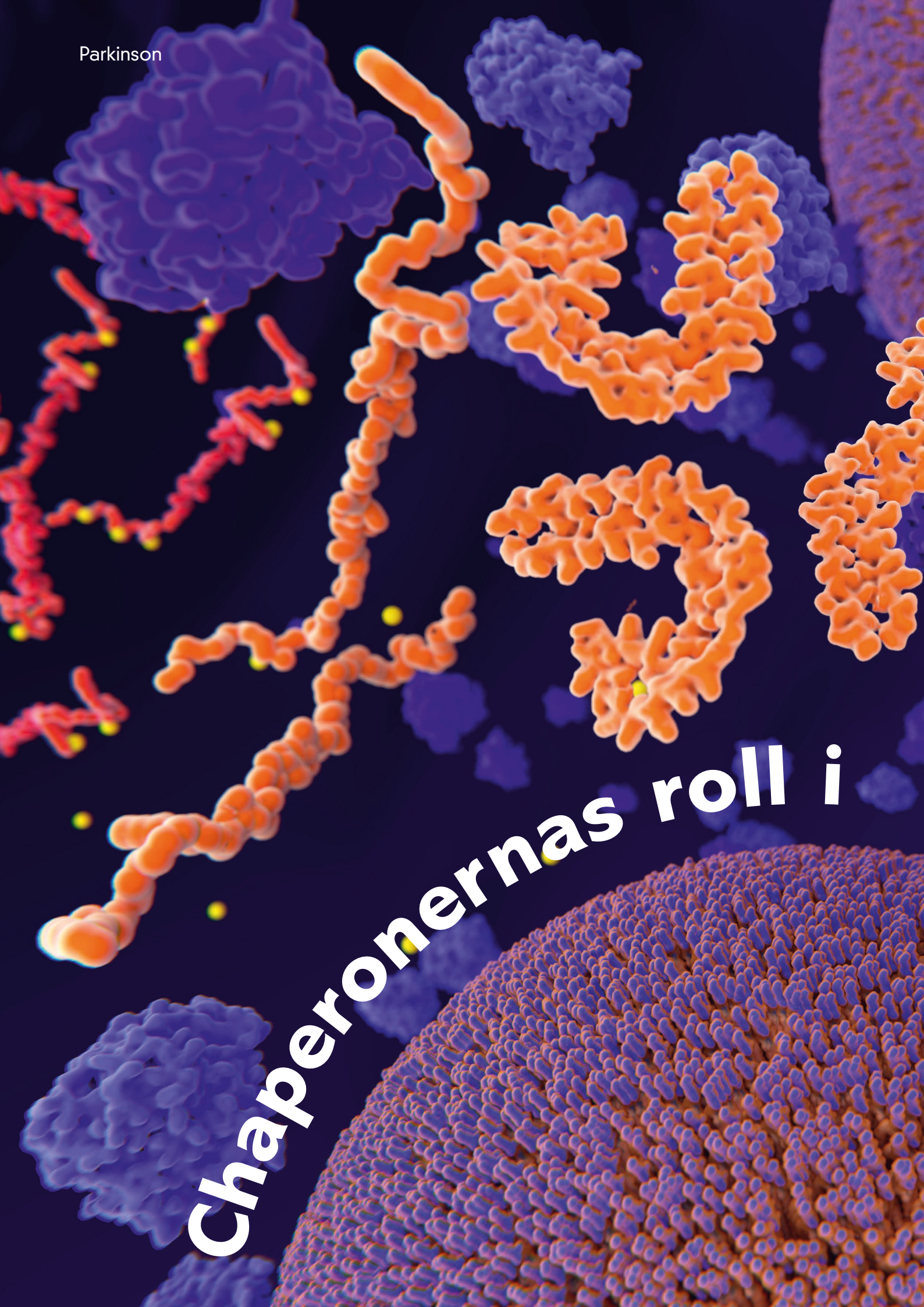
BLÄDDERBAR PDF

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

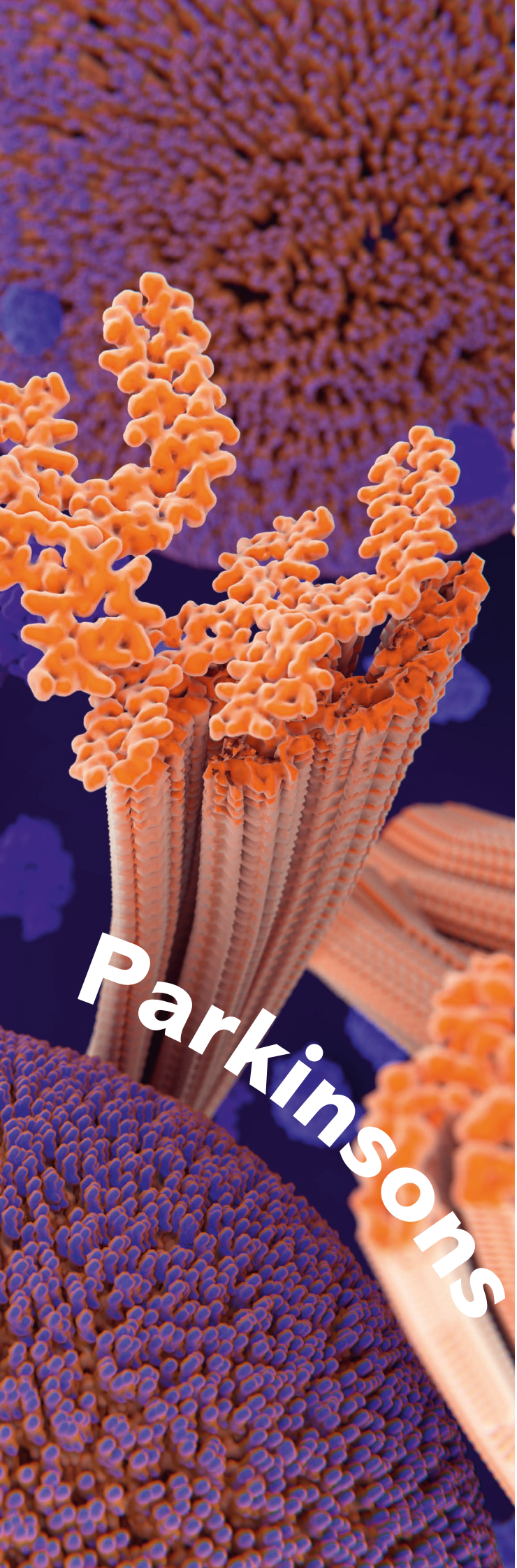
Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.neurologiisverige.se** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär 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



Chaperonernas roll i



Parkinsons sjukdom

Hos patienter med Parkinsons sjukdom finns ett samband mellan förekomsten av så kallade Lewykroppar och neurodegeneration. Lewykroppar uppstår inuti nervceller och består bland annat av aggregerat protein, såsom proteinet alfa-synuklein. Alfa-synuklein är ett så kallat ostrukturerat protein (från engelskans *intrinsically disordered protein*) som karaktäriseras av att proteinet inte har en fixerad tredimensionell struktur, utan växlar mellan flertalet olika konformationer. Hur alfa-synuklein kontrolleras inuti cellen och hindras från att aggregera är oklart, men tidigare forskning har visat att benägenheten med vilken alfa-synuklein aggregerar är beroende utav olika faktorer, bland annat interaktioner med chaperoner.

Chaperoner är det gemensamma namnet för proteiner med funktionen att bidra till att proteiner veckas på ett korrekt sätt. Chaperoner har olika klienter och utför olika uppgifter, vilka kan vara mycket specifika beroende på vilken slags chaperon det är, men överlag kan chaperonerna beskrivas som viktiga proteiner som verkar genom att stabilisera klientproteiner, vilket förhindrar felveckning och bildandet av toxiska proteinaggregat inuti cellerna. Vissa chaperoner kan till och med lösa upp proteinaggregat och guida felaktigt veckade proteiner till de system i cellen som ansvarar för nedbrytning av proteiner. Eftersom chaperoner har dessa viktiga egenskaper och då tidigare forskning har visat att chaperoner har ett gemensamt sätt att känna igen klientproteiner, valde vi ut flera mänskliga och bakteriella chaperoner som alla fungerar på olika sätt, och testade hur dessa chaperoner inverkar på och interagerar med alfa-synuklein.

CHAPERONER BINDER TILL ALFA-SYNUKLEIN I CELLEN

Tekniken vi primärt använde oss av för att undersöka hur alfa-synuklein och chaperoner interagerar med varandra kallas NMR-spektroskopi, även kallat kärnmagnetisk resonansspektroskopi. Tekniken är baserad på kärnspinnresonans och är grunden i den teknik som används i magnetisk resonanstomografi. Kort sammanfattat kan vår metod beskrivas som att vi har studerat interaktionen mellan alfa-synuklein och chaperoner genom att jämföra ett spektrum från ett prov med enbart alfa-synuklein med ett spektrum där vi adderat exempelvis ett chaperon till alfa-synuklein i NMR-röret. Resultatet kallas här för enkelhets skull för en intensitetsprofil. Genom ett förarbete där vi kartlägger vilken NMR-signal i spektrumet som härrör från vilken aminosyra i alfa-synuklein, kan vi identifiera exakt vilka aminosyror som är involverade i interaktionen mellan alfa-synuklein och ett chaperon.

När vi började titta på hur chaperoner interagerar med alfa-synuklein lade vi mycket riktigt märke till att samtliga chaperoner vi testade känner igen specifika regioner hos alfa-synuklein. Dessa regioner är den N-terminala delen hos alfa-synuklein och en kort region på sex aminosyror runt Tyr39. Dessa regioner utgör intressant nog också de mest hydrofobiska regionerna hos alfa-synuklein. Hittills hade vi testat hur interaktionerna mellan chaperoner och alfa-synuklein såg ut om vi titrerade samman rena proteinlösningar, men naturligtvis var vi intresserade av om vi kunde observera samma slags interaktion inuti levande mammalieceller.

Genom att titta på tidigare publicerade data som visar NMR-profilen för alfa-synuklein i levande celler kunde vi se att intensitetsprofilen för alfa-synuklein såg i stort sett likadan ut både i levande celler och i våra titreringsexperiment. Den rådande modellen var dock att denna profil i levande celler uppkommer eftersom att alfa-synuklein interagerar med cellulära membran, men vi hade observerat samma profil när alfa-synuklein interagerar med chaperoner. För att klargöra vilken modell som stämde bestämde vi oss för att konstruera ett experiment som kan särskilja på dessa båda interaktioner. Dels tittade vi på profilen som uppkom då alfa-synuklein titrerades mot cellextrakt utan membrandelar, och dels på profilen som uppkom då alfa-synuklein titrerades mot membranvesiklar. Intressant nog såg vi att intensitetsprofilen för alfa-synuklein som vi observerade när vi titrerade ned chaperoner också observeras när vi titrerar ned cellextrakt utan membranvesiklar, medan vi ser en helt annan typ av intensitetsprofil när vi titrerar ned membranvesiklar. När alfa-synuklein interagerade med membranvesiklarna, vilket vi observerade att proteinet gjorde, så noterades istället en global signalreduktion genom nästan hela alfa-synukleinet, istället för enbart runt N-terminalen och runt Tyr39. Därmed visade våra experiment att alfa-synuklein kan interagera både med chaperoner och med membran. Hur stabila är då dessa typer av interaktioner? Vi testade detta genom att tillsätta ett chaperon till en lösning med alfa-synuklein och membranvesiklar och såg då att intensitetsprofilen ändrades tillbaka till den som observeras under interaktion mellan alfa-synuklein och ett chaperon. Även det motsatta experimentet (tillsats av membranvesiklar till en lösning med alfa-synuklein och chaperoner) visade att profilen skiftar till den intensitetsprofil som är typisk för en interaktion mellan alfa-synuklein och membran. Därmed pekar resultaten på att både chaperoner och membranvesiklarna tävlar om att binda till alfa-synuklein, vilket leder till att alfa-synuklein befinner sig i ett jämviktstillstånd mellan sin fria form, sin membranbundna form och sin chaperonbundna form, där våra experiment indikerar att de två senare stadierna inte kan ske samtidigt.

> Vi märkte även att om vi inhiberade båda dessa chaperoner verkar jämviktstillståndet hos alfa-synuklein störas och mer alfa-synuklein binder till membran istället för till chaperoner.

MODIFIKATIONER AV ALFA-SYNUKLEIN KAN STÖRA DESS INTERAKTION MED CHAPERONER

Med hjälp utav masspektrometri undersökte vi vad alfa-synuklein främst binder till inuti levande celler, och fann att alfa-synuklein återfinns bundet till flertalet olika chaperoner, bland annat olika varianter av chaperonerna HSC70 och HSP90. Vi lade märke till att om vi inhiberade både HSC70 och HSP90B påverkades intensitetsprofilen för alfa-synuklein, vilket vi inte observerade om enbart HSC70 inhiberades. Eftersom celler innehåller flertalet olika chaperoner, tyder detta på att HSC70 och andra chaperoner har en överlappande funktion. Vi märkte även att om vi inhiberade båda dessa chaperoner verkar jämviktstillståndet hos alfa-synuklein störas och mer alfa-synuklein binder till membran istället för till chaperoner. Detta resulterar intressant nog i att vi ser en uppkomst utav stabila aggregat som innehåller alfa-synuklein. Vidare undersökte vi vilken membranorganell som alfa-synuklein interagerar med i detta chaperoninhiberade tillstånd med hjälp utav immunofluorescensmikroskopi och fann att alfa-synuklein omlokaliserades till mitokondrierna.

Slutligen tittade vi närmare på hur posttranslationella modifieringar utav alfa-synuklein påverkar dess interaktion med chaperoner. Vi gjorde flera modifikationer utav alfa-synuklein: acetylering, fosforylering, oxidering och en mutant där vi tog bort den N-terminala delen utav alfa-synuklein. Acetylering utav den N-terminala delen av alfa-synuklein, vilket är den huvudsakliga varianten som hittas i mammalieceller, hade inte en negativ inverkan på interaktionen mellan chaperoner och alfa-synuklein. Däremot hade alfa-synuklein som saknade sin N-terminala del en starkt reducerad interaktion med chaperonerna, som förväntat. Oxidativ stress och uppreglering utav kinaset c-Abl med fosforylering utav Tyr39 är kända riskfaktorer för Parkinsons sjukdom.[1] Vi undersökte därför effekten av oxidering av Met1 och Met5, samt

olika fosforyleringsmönster av tyrosiner hos alfa-synuklein. Vi kunde se att oxidering hade en negativ inverkan på interaktionen mellan alfa-synuklein och chaperoner. För fosforylering såg vi att de fosforyleringar som involverade Tyr39, antingen enskilt eller tillsammans med Tyr125, Tyr133 och Tyr136 hade en negativ effekt på interaktionen mellan alfa-synuklein och chaperoner. Däremot hade fosforylering som inte innefattade Tyr39 ingen negativ påverkan på chaperon-alfa-synuklein-interaktionen.

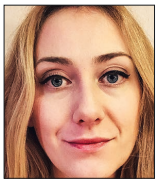
VAD INNEBÄR VÅRA RESULTAT?

Summerat tyder resultaten på att alfa-synuklein har en särskild igenkänningssekvens som känns igen utav flera olika chaperoner, och att chaperoner reglerar alfa-synuklein via denna interaktion. I vår modell är majoriteten av alfa-synuklein bundet till chaperoner då cellerna fungerar normalt och är friska. Baserat på data kring koncentrationen av alfa-synuklein och chaperonerna HSP70 och HSP90 i nervsynapser, beräknar vi att cirka 90 procent av alfa-synuklein kan binda till chaperoner.[2] När balansen mellan alfa-synuklein och chaperoner däremot störs ut, interagerar alfa-synuklein i högre grad med cellulära membran, omlokaliseras till mitokondrierna och bildar proteinaggregat. Det är sedan tidigare känt att Lewykroppar till stor del utgörs utav bland annat alfa-synuklein och mitokondriefragment, och försämrad mitokondriell funktion har föreslagits som en bidragande faktor bakom Parkinsons sjukdom, vilket skulle kunna förklaras utav vår modell.[3-6]

> Det är möjligt att det i framtiden kan utvecklas nya typer av mediciner eller terapier som baseras på chaperonernas roll i att reglera alfa-synuklein.

I våra experiment har vi använt oss utav specifika inhibitorer för HSC70 och HSP90B-chaperonerna, men en naturlig följdfråga är naturligtvis hur en obalans uppstår naturligt i cellen. Enligt vår modell skulle både ändrade mängder och ändrad aktivitet hos både chaperoner och alfa-synuklein kunna störa jämviktsbalansen, men som vi visade kan även post-translationella modifieringar påverka interaktionen mellan chaperoner och alfa-synuklein. Tidigare forskning inom området har visat att inom ärftlig Parkinsons sjukdom är ration mellan alfa-synuklein och chaperoner försämrad. Det har även visats att oxidativ stress har ett samband med ökad fosforylering utav Tyr39 hos alfa-synuklein, vilket vi med vår forskning har visat har en inhiberande verkan på interaktionen mellan alfa-synuklein och chaperoner. Det kinas vi använde oss av för monofosforylering utav Tyr39, så kallat c-Abl, är också intressant utifrån det perspektiv att uppreglering utav c-Abl korrelerar starkt med just fosforylering av Tyr39 och Parkinsons sjukdom.[7,8]

Samlat bildar våra resultat en modell för hur alfa-synuklein regleras inuti cellen med hjälp utav chaperoner, och visar hur en icke-fungerande interaktion mellan chaperoner och alfa-synuklein kan resultera i att alfa-synuklein bildar aggregat. Detta skulle kunna vara en inledande process som på sikt leder till neurodegenerativ sjukdom. Det är möjligt att det i framtiden kan utvecklas nya typer av mediciner eller terapier som baseras på chaperonernas roll i att reglera alfa-synuklein.



EMELIE ASPHOLM
Doktorand, Institutionen för kemi och molekylärbiologi, Göteborgs universitet
emelie.aspholm@gu.se

REFERENSER

1. Barnham KJ, Masters CL & Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. Nat Rev Drug Discov 2004; 3:205–214.

2. Wilhelm BG, et al. Compostion of isolated synaptic boutons reveals the amounts of vesicle trafficking proteins. Science 2014; 344:1023–1029.

3. Shahmoradian SH, et al. Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes. Nat Neurosci 2019; 22:1099–1109.

4. Guardia-Laguarta C, Area-Gomez E, Schon EA & Przedborski S. Novel subcellular localization for α-synuclein: possible functional consequences. Front Neuroanat 2015; 9:1–7.

5. Reeve AK, et al. Mitochondrial dysfunction within the synapses of substantia nigra neurons in Parkinson's disease. NPJ Park Dis 2018; 4:1–10.

6. Park J, Davis RL & Sue CM. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease : new mechanistic insights and therapeutic perspectives. Curr Neurol Neurosci Rep 2018; 18:1–11.

7. Mahul-Mellier A-L, et al. c-Abl phosphorylates a-synuclein and regulates its degradation: implication for a-synuclein clearance and contribution to the pathogenesis of Parkinson's disease. Hum Mol Genet 2014; 23:2858–2879.

8. Brahmachari S, et al. Activation of tyrosine kinase c-Abl contributes to α-synuclein–induced neurodegeneration. J Clin Invest 2016; 126:2970–2988.

Hjärnskadecenter

– finns alltid där för patienter och anhöriga

Wilmer och hans familj har fått mycket hjälp av Hjärnskadecenter med att hantera hjärntröttheten.

Hjärnskadecenter på Sabbatsbergs Sjukhus tar emot patienter med förvärvad hjärnskada för långsiktig rehabilitering och uppföljning. 2011 öppnades även Hjärnteamet barn. Hjärnskadecenter ser alla patienter som unika och ger ett individanpassat omhändertagande, även för anhöriga.

Hjärnskadecenter riktar sig till barn och vuxna med förvärvad hjärnskada.

Wilmer har blicken på en karriär som fotbollsproffs.

Wilmer Lundberg går i fjärde klass, är mittfältare i Älta IF och älskar fotboll. Just nu kan han tyvärr inte spela så mycket som han vill. 2017 blev han biten av en fästing som bar på borrelia och fick neuroborrelios. Till en början drabbades han av halvsidig förlamning av kropp och ansikte. Efter en tid märkte föräldrarna att Wilmer inte orkade som förut, han blev lätt trött och familjen sökte hjälp. Flertalet diagnoser uteslöts, innan man landade i att Wilmer har kvarvarande hjärntrötthet efter infektionen.

Sedan hösten 2019 träffar Wilmers familj Kristin Roman som är psykolog på Hjärnskadecenter. Både Wilmer och hans mamma Anna är överens om att hon varit till stor hjälp.

– Jag måste vila innan jag blir trött för att inte bli sjuk och det har Kristin hjälpt mig med att förstå. Vi har gjort listor med saker att göra som passar beroende på hur aktiv jag kan vara, säger Wilmer.

Anna har även fått stöd i sin roll som förälder.

– Nu känner jag att jag har någon att vända mig till, berättar Anna. Både jag och Wille har kunnat prata med Kristin och framöver vill vi gärna vara med på de samtalsgrupper för familjer som finns här på Hjärnskadecenter.

HJÄRNSKADECENTER 25 ÅR

Till Hjärnskadecenter på Sabbatsbergs sjukhus i Stockholm kan både barn och vuxna med förvärvad hjärnskada vända sig för råd, stöd och behandling. Barnen ska ha drabbats av varaktiga kognitiva funktionsnedsättningar och vuxna ska omfattas av personkrets 2 eller 3 enligt Lagen om Stöd och Service till vissa funktionshindrade (LSS). Organisatoriskt tillhör de Habilitering & Hälsa inom Stockholms läns sjukvårdsområde (SLSO). Vuxenteamet har funnits i 25 år, sedan 1995. Centret var från början ett initiativ från Monica Björkman, dåvarande omsorgsöverläkare som kunde se att det behövdes långsiktiga insatser för patientgruppen med förvärvade hjärnskador. 2011 fick Hjärnskadecenter i uppdrag att öppna upp också för att ta emot barn mellan 2 och 18 års ålder, med varaktiga kognitiva svårigheter efter en förvärvad hjärnskada.

21 anställda, bland dem logopeder, psykologer, kuratorer, specialpedagog, fysioterapeuter, arbetsterapeuter samt administrativ personal, driver verksamheten. 2019 tog man emot 120 barn och 365 vuxna.

– Vi vill gärna att fler ska känna till oss och få fler patienter remitterade hit. Vi undrar lite ”var är alla patienter?”. Vi tror att det finns fler som vi kan hjälpa, menar Eva Svensson logoped för vuxna.

Tack vare den långsiktiga rehabiliteringen kan patienterna få stöd i många situationer.

Hjärnskadecenter har under åren etablerat olika nätverk för att hjälpa sina patienter. Exempel på dessa värdefulla kontakter är överläkarna Alison Godbolt och Carin von Grothusen på Rehabiliteringsmedicinska Universitetskliniken vid Danderyds sjukhus på vuxensidan samt barnneurolog Eli Gunnarson vid Neuropediatriken på Karolinska Universitetssjukhuset på barnsidan.

Eftersom Hjärnskadecenter inte har någon läkare i teamen uppstår ibland behov att konsultera läkare eller följa med patienten på ett besök hos annan vårdgivare. Hjärnskadecenter har kontinuerligt kontakt med konsultläkare från Danderyds rehabilitering, som kan ge stöd vid komplicerade medicinska frågor eller frågor om prognos och aktuell forskning. Som exempel har Danderyds rehabilitering startat en hjärnskademottagning för patienter med svår förvärvad hjärnskada, dit man har möjlighet att medfölja patient och nätverk på besök.

– Det är vanligt att patienter med svår förvärvad hjärnskada och deras anhöriga har medicinska frågor, som deras husläkare inte kan svara på. Då värdesätter vi denna mottagning, som har specialistkompetens, säger Eva Svensson.

TID FÖR PATIENTEN

På Hjärnskadecenter upplever personalen att teamen har tid att

fördjupa sig i patientens situation utifrån ett holistiskt synsätt.

– Att kunna delta vid möten för samordnad individuell plan (SIP) med kommun, försäkringskassa, andra vårdgivare, utförare av exempelvis hemtjänst eller boendestöd är något vi prioriterar. Vi dokumenterar noga och följer upp beslut som tas, tills patienten är nöjd, berättar Anne Swartling som är kurator för vuxna på Hjärnskadecenter.

Även Kristin Bäckström, logoped för barn, är tacksam för att det finns möjlighet att lägga extra tid på varje patient.

– Vi har möjlighet att besöka barnets skola och prata med personalen om barnets situation. Vi kan då förklara vanliga konsekvenser vid förvärvad hjärnskada, samt beskriva hur det ser ut för just det här barnet. Ibland kan det finnas höga förväntningar på oss från skolans sida och vi kan bli sedda som ”experter” som ska komma med en färdig lösning. En utmaning kan då vara att skapa en vi-känsla med pedagogerna så att vi tillsammans jobbar för att barnets skolsituation ska bli så bra som möjligt.

Anna Lundberg, Wilmers mamma, bekräftar att det var värdefullt att specialpedagog Marie-Louise Kunkel från Hjärnskadecenter besökte skolan och träffade pedagogerna.

– Vi kunde få till nya lösningar och vi upplever att det nu finns en större förståelse från skolans sida, berättar hon.

Just att det kan vara svårt för omgivningen att förstå när hjärnskadan inte syns utifrån, är något både personal och

Utvecklingen av metoder och arbetssätt är ständigt närvarande på Hjärnskadecenter.

Stödet till anhöriga är en hjärtefråga.

patienter beskriver.

– Det går ofta inte att se på en person att den har en förvärvad hjärnskada. Det är lätt hänt att omgivningen välmenande säger ”ryck upp dig”. Men det går inte för en person som har fått en förvärvad hjärnskada, säger Ylva Kruse som är enhetschef för Hjärnskadecenter.

Wilmer ger sitt perspektiv:

– Jag skulle vilja att andra jag träffar i vården kunde förstå bättre hur jag har det. Om de inte bryr sig på riktigt kan de i alla fall låtsas, inte bara säga ”men det där med hjärntrötthet är väl inget problem”.

LIVET FÖRÄNDRADES SNABBT

Kjell Svenssons fru Sonja gick till jobbet på Södersjukhuset en dag för tre år sedan. I entrén föll hon ihop efter att ett aneurysm på ett av hjärnans blodkärl brustit. Därefter har livet aldrig blivit sig likt igen.

– Det sista jag hörde henne säga var sitt personnummer där på akuten. Nu kan hon inte förmedla sig alls, inte heller kommunicera ja eller nej.

Sonjas förvärvade hjärnskada gör att hon i dag bor på ett vård- och omsorgsboende för äldre. Kjell och personalen får råd och stöd av Hjärnskadecenter.

– Det är Hjärnskadecenter som alltid funnits där, menar Kjell. Fysioterapeut och logoped har hjälpt till med rehabiliteringen. De släpper oss inte heller nu när Sonja fyller 65 år och det känns tryggt.

Logoped Eva Svensson är en del av det PDoC team som finns hos Hjärnskadecenter. PDoC står för prolonged disorders of consciousness och omfattar de patienter som har ickeresponsivt vakenhetssyndrom, minimalt medvetandetillstånd eller långvarig svår medvetandestörning efter förvärvad hjärnskada.

– Vi har de senaste åren sett att fler och fler ur denna patientgrupp överlever längre. Det finns ofta många funderingar kring hur framtiden kommer att se ut – kommer hen att få tillbaka förmågor? Vi provar olika sätt för att hjälpa patienten, till exempel ögonrörelser som kan användas för

kommunikation. Lite av ett detektivarbete, berättar Eva Svensson.

– Vi har ett fantastiskt och meningsfullt jobb. Att få stödja patienter och anhöriga till bättre livskvalitet, menar Ylva Kruse.

VILL FORTSÄTTA I SAMMA SPÅR

Respekt, värdighet och professionalitet är Hjärnskadecenters ledord och säkerligen en bidragande orsak till att man 2008 vann Landstingets bemötandepris. En SBU-rapport från 2019, ”Rehabilitering för vuxna med traumatisk hjärnskada”, bekräftar att den typen av bemötande är extra värdefullt för denna patientgrupp.

– Det kändes väldigt bra; då fick vi bekräftat att vi är på rätt spår, säger Ylva Kruse.

Patientbemötandet är noga genomtänkt och har utvecklats genom åren, inte minst när det kommer till barnen och ungdomarna.

– Barn som anhöriga har rätt till information och stöd för egen del. Vi erbjuder aktivt BRA-samtal enligt en speciell modell (barns rätt som anhöriga). Vi vill ha ett helhetsperspektiv på familjens situation. Hos oss erbjuds anhöriga barn både information och samtal, berättar Anne Swartling.

– Vi vill att barn som själva har drabbats av förvärvad hjärnskada ska känna sig delaktiga i rehabiliteringen. Barnen blir inbjudna redan till första besöket och får då ofta möjlighet att sitta en stund enskilt tillsammans med en behandlare, på så sätt kan vi lättare få barnets perspektiv på situationen, säger Kristin Bäckström och fortsätter: Vi pratar med barnen om deras svårigheter och resurser, vilka konsekvenser hjärnskadan kan tänkas få och vilka svårigheter som troligen är kvarstående. Vi vill hjälpa dem att få vardagen att fungera så bra som möjligt.

GOD OMVÅRDNAD TILL ALLA

För framtiden hoppas personalen på att mer långsiktig forskning ska göras inom deras område.

– Forskning inom området förvärvad hjärnskada har främst fokuserat på de första åren, men vi är intresserade av att veta mer om vilka åtgärder som är bäst i det långa loppet, förklarar Eva Svensson.

Alla i personalen stämmer också in i att de hoppas att alla patienters rätt till goda levnadsvillkor ska bli en självklarhet.

– Många av våra patienter får kämpa, med stöd av sina legala företrädare (om de har någon), för att få tillräckligt goda levnadsvillkor. De får ofta överklaga myndigheters beslut till Förvaltningsdomstolen. Jag skulle önska att fler fick rätt till goda levnadsvillkor och möjlighet att leva som andra enligt LSS, säger Anne Swartling.

Även Kjell Svensson skulle önska att resurserna till vård blev större. Han har en gnagande känsla av att om han inte vore där och besökte sin hustru varje dag skulle hon få mindre uppmärksamhet av personalen på boendet. Han tror att det beror på att de inte har tillräckligt med tid för sina patienter.

Anna är positiv inför framtiden och hoppas att hjärntrötthetens ska ge vika. Wilmer har siktet tydligt inställt.

– Jag ska bli fotbollsproffs i Liverpool, förklarar han.

FAKTA HJÄRNSKADECENTER

Hjärnskadecenter vuxna har funnits sedan 1995 och tar emot vuxna med svår förvärvad hjärnskada som omfattas av Lagen om Stöd och Service till vissa funktionshindrade (LSS).

Hjärnteamet barn tar sedan 2011 emot barn med förvärvad hjärnskada som har drabbats av varaktiga kognitiva funktionsnedsättningar. Enheten har lokaler på Sabbatsbergs sjukhus i centrala Stockholm.

UPPTAGNINGSOMRÅDE: Hela Stockholms län.

ANSTÄLLDA: 21.

ANTAL PATIENTER PER ÅR: 120 barn och 365 vuxna.

ENHETSCHEF: Ylva Kruse.

KATARINA FORNANDER, frilansjournalist
Foto: JENNY FREJING

Epilepsi *i arbetslivet*

Personer med epilepsi kan i arbetslivet möta såväl omotiverade begränsningar som bristande förståelse. Inom epilepsisjukvård är arbetslivsrelaterade frågor vanliga. Individuell bedömning är avgörande och sjukvårdens insatser kan ha stor betydelse. I denna artikel redogör **Johan Zelano** för hur epilepsi kan påverka förmågan att arbeta, principer för riskbedömning och sjukvårdens roll i rehabilitering.

I oktober 2019 stämde fackförbundet Kommunal en av Sveriges regioner för diskriminering. Enligt stämningsansökan hade en anställd fått ett epileptiskt anfall, varpå dennes provanställning omedelbart och dramatiskt avslutats med hänvisning till personens epilepsi – som funnits sedan barndomen. Regionen dömdes i februari 2020 av Arbetsdomstolen till att betala 80.000 kr i diskrimineringsersättning.

För den som arbetar med epilepsi i sjukvården är arbetslivsrelaterade frågor vanliga. I en kommande bok, Epilepsi i arbetslivet (publiceras våren 2020, Studentlitteratur), har jag sammanfattat en del vetenskaplig litteratur på området, praktiska råd och relevanta regelverk. Bokens huvudbudskap kan sammanfattas som att individuell bedömning är avgörande och att sjukvårdens insatser kan ha stor betydelse för att mildra negativa konsekvenser av epilepsi i arbetslivet. Det finns sällan standardlösningar, eftersom epilepsi är en mycket heterogen sjukdom. Epilepsi kan påverka arbetsförmågan, men måste inte göra det. Hög anfallsfrekvens kan innebära arbetsoförmåga, men gör det inte i alla fall. Omvänt kan arbetsförmågan vara nedsatt också hos den som är anfallsfri. Sammantaget riskerar personer med epilepsi därför att i arbetslivet möta såväl omotiverade hinder som bristande förståelse för faktiska begräsningar.

Redan på 1980-talet genomfördes stora attitydundersökningar hos arbetsgivare som visade att epilepsi väckte frågor

och oro om anställbarhet och säkerhet. Motsvarande undersökningar där personer med epilepsi tillfrågades visade att upplevelse av arbetslivsrelaterade problem var vanliga. Bland de vanligaste märks uteslutning från aktiviteter på arbetsplatsen, stigma och nedsatt prestationsförmåga till följd av läkemedelsbiverkningar eller anfall – vilket kan ge en negativ stresspiral. Att inte få köra bil är också ett konkret hinder i många arbeten.

kvalitativa studier av vilka hinder personer med epilepsi upplever på arbetsmarknaden som gett värdefull information. Bilden är relativt samstämmig i en rad länder, inklusive Sverige. Rädsla för stigmatisering, uteslutning från det sociala sammanhanget och oro för försörjning är vanligt. Minskad arbetsförmåga till följd av anfall, läkemedelsbiverkningar eller psykologiska konsekvenser som oro för anfall är också återkommande problem. I Sverige finns sedan

> *Dels upplevdes det mer ärligt att inte dölja diagnosen, dels kändes arbetsplatsen säkrare med vetskap om att kollegorna var redo att vidta adekvata åtgärder om ett anfall skulle inträffa.*

I både Sverige och Danmark har relativt aktuella registerstudier visat att förvärvsarbete är mindre vanligt som huvudförsörjning bland personer som har epilepsi. Statistik på nationell nivå är förstås komplex – i många fall är epilepsi inte huvudförklaringen till den nedsatta arbetsförmågan, utan samsjuklighet. I en svensk studie (Wedlund m. fl., 2012) av rehabilitering för svårbehandlad epilepsi vid Stora Sköndal i Stockholm var det omkring 60 procent av deltagarna som angav att epilepsi var skälet till att de inte kunde arbeta. Statistik från Försäkringskassan visar också att epilepsi är relativt ovanligt som huvudorsak till sjukersättning (förtidspension). På gruppnivå finns ett samband mellan anfallsfrihet och arbetsförmåga. Det är vanligare att personer med hög anfallsfrekvens inte arbetar. Samtidigt finns förstås många undantag. Till exempel har en andel av personer som genomgår epilepsikirurgi för svårbehandlad epilepsi anställning vid tiden för operationen.

VIKTIGT MED INDIVIDUELL BEDÖMNING

Statistiken ger föga vägledning i klinisk vardag, utan för denna är det snarare

2015 en föreskrift om arbetsgivarens ansvar för den organisatoriska och sociala arbetsmiljön, som kan vara värdefull att ta upp.

Huruvida en person ska berätta om epilepsi eller inte på arbetsplatsen är en annan svår fråga. Nackdelar finns, inte minst i form av stigmatisering, men förstås också stora fördelar. Kännedom om diagnosen är en förutsättning för att arbetsgivaren ska kunna ta sitt arbetsmiljöansvar och vid allvarligare anfallstyper kan kollegor förberedas på vad som bör göras. En aktuell studie från Irland visade att deltagarna ofta upplevde att de ville berätta om sin epilepsi. Dels upplevdes det mer ärligt att inte dölja diagnosen, dels kändes arbetsplatsen säkrare med vetskap om att kollegorna var redo att vidta adekvata åtgärder om ett anfall skulle inträffa. Det oåterkalleliga i ett berättande och farhågor vad gäller omgivningens reaktioner fanns i den andra vågskålen (How2Tell, Elliot, 2019). Tänkvärt är alltså att omgivningens upplevda attityder påverkar den psykosociala situationen för den som har epilepsi, oavsett om denne väljer att berätta om sin sjukdom eller inte.

Vad gäller arbetsmiljö finns inte bara psykosociala aspekter att beakta, utan

också den fysiska arbetsmiljön. Återigen fordras individuella bedömningar. Risken för anfall och risken vid anfall måste beaktas. Att beräkna hur stor risken är för skada vid ett anfall vid ett visst arbetsmoment är mycket svårt och sällan en medicinsk fråga (till och med amerikanska domstolar har konstaterat att en exakt beräkning är omöjlig). Det ter sig på det hela taget dock rimligt att vara mest fokuserad på arbetsmoment som utförs under stor del av arbetsdagen. Personer med epilepsi är överrepresenterade i traumatiska olyckor och fall är enligt Arbetsmiljöverket en av de vanligaste orsakerna till allvarliga arbetsplatsolyckor på arbetsmarknaden. Om anfallstypen är sådan att den medför risk för fall måste adekvat fallskydd alltid finnas. Andra viktiga risker är vatten och farliga maskiner. För vissa grupper, som piloter, lokförare och chaufförer med högre körkortsbehörighet finns formella regler som ofta hindrar fortsatt arbete med de tidigare arbetsuppgifterna.

VAD GÄLLER VID SJUKSKRIVNING?

Vårt sjukförsäkringssystem har svårt att hantera sjukdomar med så episodiskt föränderlig funktionsnedsättning som epilepsi. Det verkar ibland svårt för Försäkringskassan att riktigt greppa den totala effekten av epilepsi på arbetsförmåga, där oro för anfall, läkemedelsbiverkningar och samsjuklighet kan samverka. Ibland kan läget vara bra, för att efter anfallsanhopning snabbt försämras. För en epilepsiintresserad neurolog kan det eviga pockandet på komplettering av sjukintyg efter sjukintyg med krav på ”en tydlig plan för när patienten ska återgå i arbete” eller svar på om patienten ”kommer att kunna återgå i arbete efter denna sjukskrivning” stundtals väcka frustration. Den som ändå det visste, vill man gärna svara. Men det gagnar knappast patienten. Man får göra sitt bästa. Prognosen är som regel svårbedömd, men nog bättre om personen har färre antiepileptiska läkemedel och låg anfallsfrekvens.

Det måste också sägas att många personer med epilepsi vittnar om stor förståelse från handläggare på Försäkringskassan och bra chefer som kommunicerat tydligt. I de fall då det finns svårighet i kommunikationen om sjuk-

penning kan Socialstyrelsens försäkringsmedicinska beslutstöd som finns på nätet vara till god hjälp. Där får man hjälp att tala Försäkringskassans språk.

Hur bör man tänka om sjukskrivning? Sådan kan behövas vid exempelvis stor risk för anfall, oro för anfall, eller samsjuklighet eller biverkningar som nedsätter arbetsförmågan. Omvänt kan negativa effekter av sjukskrivning inte uteslutas – en studie från Tyskland tyder på att långvarig sjukskrivning ökar risken för förtidspension efter rehabiliteringsförsök vid svårbehandlad epilepsi (Spectt m.fl. 2015). Vid heltidssjukskrivning är det förmodligen positivt att undvika passivitet och personer där epilepsin fordrar sjukskrivning bör ha kontakt med arbetsgivaren och en plan för sin rehabilitering (vilket ju också är ett lagkrav).

SJUKVÅRDENS VIKTIGA ROLL

Hur viktig är sjukvårdens roll? Troligen ganska viktig. Sjukvården uppfattas som en opartisk och trovärdig informationskälla när det gäller arbetslivet och råd kan ha stor betydelse. Redan vid den första kontakten vid ett första epileptiskt anfall bör personen uppmanas att tänka på arbetslivsrelaterade risker som ska undvikas. Det finns statistik att ta hjälp av för att uppskatta risken för ett nytt anfall (den avtar med tiden). Arbetsmoment där ett anfall skulle få katastrofala följer ska förmodligen alltid undvikas av den som en gång haft ett anfall.

Lika viktig är sjukvårdens uppgift att delta i planering och utförande av den medicinska rehabiliteringen. Detta måste göras av universitetssjukhusens epilepsiteam och ibland på rehabiliteringskliniker, men också på mindre neurologienheter och i primärvården. I många fall kan rehabiliteringsplanering vara så enkel som att inventera färdigheter och begränsningar och därefter planera återgång i arbete, med eller utan anpassning. I andra fall krävs mer omfattande samverkan mellan Försäkringskassan, arbetsgivare eller arbetsförmedling.

Det finns publicerade erfarenheter av speciell epilepsiinriktad rehabilitering, innefattande sjukgymnastik, gruppsamtal, kroppskännedom och arbetsterapi. I USA och vissa europeiska länder har man också prövat specialiserad arbetsförmedling, där personer med svårbehandlad epilepsi kunnat träna på intervjuer och fått hjälp att söka arbeten eller praktikplatser hos arbetsgivare som på förhand förklarat sig villiga att ta emot personer med epilepsi. I Sverige finns inte sammanhållna insatser av det slaget, men rehabiliteringsmedicinsk konsultation eller avstämningsmöten med Försäkringskassan eller Arbetsförmedlingen kan ge motsvarande möjligheter.

Ur litteraturen framträder också en tydlig blid av att arbete ofta är positivt för livskvaliteten vid epilepsi. Mycket är nog därför vunnet om sjukvården kan bli bättre på att stödja rehabilitering och anpassning – så att fler personer med epilepsi kan arbeta.

JOHAN ZELANO
Överläkare och docent, Neurosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
johan.zelano@vgregion.se

> *Det måste också sägas att många personer med epilepsi vittnar om stor förståelse från handläggare på Försäkringskassan och bra chefer som kommunicerat tydligt.*

Hur epilepsi påverkar arbetsförmågan beror inte bara på sjukdomen och samsjuklighet, utan också på personens typ av yrke. I en aktuell studie har vi i svenska register (Andersson, 2019) sett att risken för att sakna arbete eller ha låg inkomst är betydligt större vid låg utbildningsnivå. Liknande observationer har gjorts utomlands. Varför konsekvenserna av epilepsi verkar större vid mindre kvalificerade arbeten inte är klarlagt, men bland teorier finns körkortskrav, eller att man i vissa delar av arbetsmarknaden lägger större vikt vid hälsa vid anställning. Oavsett mekanism är det ett oroande fenomen. I klinisk vardag innebär detta att skärpt vaksamhet behövs om en patient har ett lågkvalificerat yrke – kan kuratorskontakt eller annat stöd vara av värde för att förebygga svårigheter?

EPILEPSI I ARBETSLIVET

Epilepsi kan ge upphov till komplexa frågor om arbetsmiljö, sjukskrivning och rehabilitering. Bristande förståelse för epilepsi som en dold funktionsnedsättning kan medföra orimliga krav i arbetslivet. Omvänt kan felaktiga uppfattningar om epilepsi orsaka omotiverade hinder.

I denna bok ges kunskap och praktisk vägledning om epilepsi ur ett arbetslivsperspektiv. I kortfattade avsnitt presenteras aktuell kunskap och olika aktörers roller.

Reflektioner i **coronatider**

De senaste månaderna har varit omtumlande för hela världen, allt eftersom pandemin har fortskridit. I denna krönika lyfter **Åke Andrén-Sandberg**, professor emeritus i kirurgi, fram sina personliga funderingar kring en del märkliga fenomen i tider som dessa.

Under våren 2020 har nyhetsmedierna frossat i alla aspekter av virusinfektioner, från spanska sjukan till coronavirusets molekylärbiologi och från Folkhälsomyndighetens gråa data och vetenskapsmännens begäran om mer pengar för just deras lovande forskning till politikernas utspel med stora insatser för att få vara en stund i rampljuset. De enskilda medborgarna har fått uppleva helt förändrade vardagar och ibland arbetslöshet, ensamhet i storstäder och siffror som talar om hur många som dött per dygn. Några lyckas bli hjältar, andra får dödsångest och ytterligare andra hamstrar toalettpapper och konservburkar. Antalet experter på alla dessa delar – inte minst på smittspridningens olika aspekter – myllrar upp från ingenstans och kräver åtgärder som antingen skall vara mycket mer extrema eller bara hälften så stora som de är i dag. För en normalintresserad sociolog eller psykolog måste detta vara som att få säck efter säck med julklappar dag ut och dag in.

Låt mig därför få bidra med några stilla förundringar av mer privatfilosofisk karaktär och utan att belägga det med en enda referens.

TEGNELLEFFEKTEN

Det är väl känt att i krissituationer samlas rädda människor kring ”starka män”, vilket oftast innebär högljudda personer med enkla lösningar. När vi själva inte vet hur de stora problemen skall lösas letar vi efter någon att ty sig till, någon som lovar sina följeslagare en tydlig väg framåt. Auktoriteter frodas i kristider när de demokratiska principerna blir för långsamma och inte känns tillräckligt handlingskraftiga.

I den nuvarande coronakrisen har dock letandet efter den auktoritärt starke fått en något oväntad lösning. Den som stigit fram och givit trygghet genom sitt uppträdande och sina oglamorösa uttalanden är vår statsepidemiolog. Han har fått symbolisera det man kan lita på, men anmärkningsvärt nog att man kan lita på utsagor som varken är svarta, vita eller glasklara (och minst av allt enkla), men trots det uppfattas som sanna. Både skjutjärnsjournalister och ledande politiker visar ett exceptionellt förtroende för en person som i vår tids uppskruvade och slamrande värld talar med små bokstäver – och förtroendet håller i sig över tiden.

Är Anders Tegnell en bild av det svenska, av det genomsnittliga? Genom honom har vi vidtagit något mindre drastiska åtgärder – mindre drakoniska enligt dagens ordval – än vad andra länder gjort. Är detta vår lagom-väg och speglar detta något av vår sammansatta ”folksjäl”?

SKRÄCKEN FÖR PESTEN

Naturligtvis är dagens uppskruvade situation till viss del en effekt av massmedias – medvetna eller omedvetna – massiva fokusering på pandemin. Ur ett folkhälsoperspektiv är ju dödstalen mycket små jämfört med de för hjärtinfarkter, cancer och andra dödliga sjukdomar, men ändå ägnas de all uppmärksamhet (och det mesta andra nyhetsvärda försvinner i skuggan). En skillnad kan då vara att vi tror oss ha modeller för hur vi skall kunna minska dödstalen för smittsamma sjukdomar och att dessa modeller är lättförståeliga, handfasta och bara kräver insatser under en begränsad tid. Viktnedgång, avstående från vissa mat, mindre alkohol och mer motion för att vi skall leva längre kräver mer av oss under resten av livet, medan vi nu på ett mycket synligt sätt kan underkasta oss virusets krav – under några månader – med levnadsregler som kan spela roll. Vi gör något!

Jag tror emellertid att det också finns en djupare rädsla för dödliga infektionssjukdomar som är av nästan religiös karaktär – ungefär som det finns en rädsla för vargen, trots att den är nästan utrotad och endast finns i utmarkerna. Men om den kommer loss, vad gör vi då? Artiklar om svininfluensa, SARS, mässling och ebola har ett stort läsvärde och

pestens härjningar för 700 år sedan gav oss skräckupplevelser redan på historielektionerna i skolan. Epidemiska, smittsamma sjukdomar har en speciell betydelse för oss.

Är det tanken på en smygande, osynlig fiende till vårt liv som gör oss så rädda? Är det lättare för oss att förstå smittsamhet än det som orsakar maligniteter och neurologiska sjukdomar och att själva förståelsen är det som gör oss mer rädda? Blir man mer rädd om man tror att man kan förhindra något än om sjukdom och död upplevs som mer oundvikliga? Klart är det i vart fall att proportionaliteten mellan orsak och totala verkan lätt vinkas bort i tider med svår oro.

JU MER DESTO BÄTTRE

I början av krisen var det bara Folkhälsomyndigheten som hade tolkningsföreträde, men ju längre krisen fortgått, desto mer har politikerna trätt fram. Kanske är detta naturligt eftersom smittan inte bara ger medicinska konsekvenser utan också påverkar samhällets ekonomiska grundvalar eller kan det förklaras av att rampljuset är politikernas livselixir? Det mest påtagliga är emellertid hur drastiska inskränkningar nästan helt utan invändningar har accepterats av alla. Plötsligt kan en myndighet bestämma något som den aldrig skulle kunnat få gehör för under vanliga förhållanden och responsen blir inte bara acceptans utan acceptans *med entusiasm*. Är detta utslag för att vi är rädda eller är det ett utslag för att vi beundrar de starka som är handlingskraftiga?

En annan fråga har hittills emellertid förblivit obesvarad: Var kommer alla pengarna ifrån? I vanliga fall måste man inom exempelvis sjukvården finna sig i gnetande och besparingar eftersom pengarna inte räcker till, medan det nu finns pengar till det ena miljardpaketet efter det andra till krisande samhällssektorer? Är det ett sedeltryckeri som ökat takten eller är det riktiga pengar – och kan vi inte få en liten rännil från denna källa att vara kvar till sjukvården *efter* krisen? Varför har inte sjukvårdens välmotiverade önskningar före corona visats samma intresse eller har vi inom sjukvården inte lyckats väcka tillräckligt mycket krismedvetande?

EN FANTASTISK SJUKVÅRD

Vi inom sjukvården har plötsligt fått en hjältegloria av aldrig tidigare lysande art, och till min oförställda glädje är det inte det speciella utan kollektivet som hyllas. Det är nu inte bara intensivvårdsläkarna på 12-timmarspass utan också hemsjukvårdens undersköterskor som lyfts fram och det har snabbt tydliggjorts att alla behövs. Det gråa vardagsarbetet har försetts med en guldkant. Tack!

Ett förhållande som emellertid förundrar mig mycket är hur alla patienter på sjukhus och mottagningar får plats. Visst har mycket elektiv verksamhet dragits ner och visst har nya resurser tillförts, men hur kan de vanligen överfulla intensivvårdsavdelningarna ta hand om så många andningsinsufficienta patienter extra? Hur har våra överbefolkade akutmottagningar så snabbt ställts om för att kunna ta emot både de gamla patientkategorierna och de nya? Kanske beror detta på att patienternas sökmönster ändrats – kanske inte alla ser sina egna krämpor lika viktiga att söka för längre, eller kanske har vi från sjukvårdens sida blivit bättre på att dirigera patientströmmarna eller har vi lyckats förenkla omhändertagandet. Oavsett orsakerna kanske vi kan dra några slutsatser av detta och förhoppningsvis är det möjligt att ta med några av dessa slutsatser till organisationen av sjukvården efter corona.

En liten gnagande oroskänsla infinner sig emellertid samtidigt som hjälteglorian lyser. Kommer erfarenheterna av det inträffade att finnas kvar eller kommer vi att enbart sträva efter att allt skall bli som vanligt igen? Ännu mer oro kan man känna för att vi skapat en undanträngning av ”vanlig” sjukvård – inte minst inom cancervården – som vi kommer att tvingas beta av under mycket mindre positiva och generösa former längre fram. Kommer det då att avslöjas att vissa patienter utan infektionssymtom farit riktigt illa under krisen? De gamla, de psykiskt svaga, de med kroniska sjukdomar; hur har de haft det medan vi jagat virus? Kommer vi att få en baksmälla av allvarligt negligerade patienter?

Krisen har också än en gång tydliggjort kroppens övertag över själen. Vi har kunnat sätta oss över nästan varje psykologisk grundregel för kontakten med enskilda patienter under kristiden med hänvisning till att rädda kroppar. Omvårdnaden av det mentala har tydligt trappats ned – inte av ovilja utan av tids- och resursbrist. Även det har vi accepterat trots att det vore mycket fel att göra så under våra vanliga sjukvårdsbetingelser.

GODHET OCH SOLIDARITET

För den som började sin sjukvårdsutbildning på 1960-talet har det varit plågsamt att se hur solidariteten i samhället gradvis monterats ner och under de sista decennierna ersatts av en sjukvårdens kommersialism, driven både av finansvärlden och av de folkvalda politikerna. Nu under coronakrisen ser vi plötsligt att det under denna ekonomiska våta filt trots allt finns både godhet och solidaritet. Vi har sett det i hela samhället, och vi har särskilt sett det inom sjukvården. De allra flesta har ställt upp och ansträngt sig mycket mer än vanligt, kommit med positiva initiativ trots att man inte tjänat något själv på det och – inte minst – tänkt inte bara inom det egna snäva sjukvårdsperspektivet utan att man sett sin egen del som en del av en helhet. Vissa beteenden och uttalanden har varit så vackert solidariska och egenonyttiga att man ville jubla.

Inte bara vanliga medborgare har sett bortom det egna utan också politikerna har kunnat samarbeta och hitta gemensamma lösningar. Vi har sluppit det värsta smutskastandet och de värsta rallarsvingarna och har kunnat uppleva att politikerna arbetat på att göra tillvaron bättre för alla medborgare.

Låt denna godhet och solidaritet stanna kvar – annars kommer jag att önska mig någon ny, gräslig kris.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG
Professor emeritus i kirurgi

Synen på sjukdomar och läkekonsten har utvecklats enormt ur ett historiskt perspektiv. I denna artikel av **Anders Cronlund** får vi följa med på en fascinerande resa från Antiken fram till i dag.

Utvecklingen av nya läkemedel skedde ända in på 1900-talet utan någon speciell plan. Teorier gav upphov till behandlingar och behandlingar gav upphov till teorier. En svensk officiell definition av begreppet läkemedel kommer inte förrän 1914 i och med den så kallade Apoteksvarustadgan. I denna anges att läkemedel är produkter som påstås förebygga, lindra eller bota sjukdom. Definitionen står sig till 1964 då ett tillägg om att påvisa sjukdom (diagnostika) görs. Skillnaden mellan läkemedel och gifter/narkotika var länge oklar, men sedan 1600-talet fanns föreskrifter om de senares hantering. Först med läkemedelsförordningen 1962 skildes gifter och narkotika från läkemedel i en egen lagstiftning. Läkemedel har senare även kommit att inkludera medel utanför definitionen, till exempel p-piller och nikotinersättningsmedel.

Föreställningar om läkemedel och läkemedels

En övergripande linje genom historien är, vid sidan av tilltagande reglering, att antalet aktiva ingredienser i läkemedlen minskar från som mest runt 60 stycken i universalmedlet Theriaca Andromachi. Ett steg bort från idén om blandningars fördelar – hjälper inte det ena så hjälper det andra – togs 1785 då den brittiske läkaren och botanisten William Whithering publicerade sin artikel om fingerborgsblommans medicinska betydelse, *An account of the foxglove and some of its medical uses*. Whithering undersökte blandningar med upp till 20 örter mot ödem och fann att den enda aktiva drogen var digitalis. Med tiden upphörde fasta kombinationer och ersattes av individuella läkemedel. Nackdelen

behandling

för patienten blev att hålla reda på flera läkemedel, ibland 10–20 stycken. En annan trend i läkemedelshistorien är utvecklingen från ospecifik verkan till specifik, från många indikationer till enstaka.

HUMORALPATOLOGIN

Läkemedelsbehandlingarna var ursprungligen nära förbundna med religion och magi. Präster och läkare kunde vara samma person. Den grekiske läkaren Hippokrates (460–370 före vår tidräkning) bröt mot dessa föreställningar. Han hänvisade inte till något övernaturligt utan hävdade att sjukdom beror på klimatet och störningar i kroppens balans. Han anses formulerat den så kallade humoralpatologin, ibland kallad fyrsaftsläran. Enligt denna är kroppsvätskorna gul galla, svart galla, blod och slem i balans hos den friska människan. Vätskorna relaterar i sin tur till de vid tiden fyra identifie-

rade elementen eld, luft, vatten och jord. Obalans mellan kroppsvätskorna behandlas med laxermedel, kräkmedel, koppning, svettning, åderlåtning och senare iglar. Läkemedlen indelades i värmande, kylande, torra och fuktiga. Vissa kryddor som kanel, kardemumma och nejlika ansågs värmande, andra kylande. Eftersom kräkningar, diarréer och svettningar är naturliga reaktioner låg det nära till hands att se dem som kroppens egen justering av obalanser.

Den grekiske läkaren Klaudius Galenos (129–199) utvecklade senare humoralpatologin i ett stort antal skrifter och förordade åderlåtning. Galenos inflytande sträckte sig till mitten av 1500-talet. Det övergavs successivt under inflytande av belgaren Andreas Vesalius beskrivning av människans anatomi (1543) och engelsmannen William Harveys kartläggning av blodomloppet (1628). Det fanns givetvis under de 1300 åren, som humoralpatologin regerade, grupper som opponerade mot Galenos inflytande. En sådan var iatrokemister, som menade att sjukdomar var att hänföra till ett organ och inte till de diffusa kroppsvätskorna.

SIGNATURLÄRAN

Tanken att det finns en växt för varje sjukdom härstammar från antiken. Sedan kristendomen gjort entré gavs idén en gudomlig förklaring, växternas användning framgick av Guds signum – *Signatura rerum*. Blåsippan med sina leverliknande blad ansågs hjälpa mot leversjukdom, saffran mot gulsot [se tabell 1]. Knoppar och blommor hjälpte mot sjukdomar i huvudet, stammen mot sjukdomar i kroppen och rötter mot problem i ben och fötter. Signaturläran dog ut under 1800-talet, men har delvis återkommit i nutidens alternativmedicin och på örtapotek.

ALKEMI

Alkemin, vars mål var att framställa guld och ett universalläkemedel, har sitt ursprung i antiken och fick stor omfattning i Europa fram till 1900-talet. En omskriven företrädare för alkemin var Paracelsus. Han gick till storms mot humoralpatologin och framhöll att sjukdomar berodde på kemiska processer i kroppen, vilka styrdes av en himmelsk kraft. Alkemin innebar experiment istället för auktoritetstro. Paracelsus aktualiserade flera äldre läkemedel från mineralriket, bland annat kvicksilverföreningar mot syfilis, skabb och lepra. Mineralernas intåg i den svenska läkemedelsarsenalen avspeglas i Sveriges första farmakopé, *Pharmacopoeja Holmiensis* från 1686, där ett avsnitt fått rubriken *De medicamentis chymicis* vid sidan av de galeniska örtpreparaten.

LIKA BOTAR LIKA

Sedan urminnes tider har idén att lika botar lika existerat. Likhetens välsignelser lever i uttryck som ”lika barn leka bäst”, ”maka söker kaka” och ”ont skall med ont fördrivas” – hostmedicin skall smaka illa! I medicinska sammanhang är principen, similia similibus curentum, mest utvecklad inom homeopatin. Dess tankebyggnad formulerades av den tyske läkaren Samuel Hahneman (1755–1843). Han hävdade att ett ämne som kan orsaka sjukdom även kan bota densamma i lägre koncentrationer. De ”verksamma” läkemedlen, *Materia Medica pura*, erhålls genom utspädningar, så

kallade potentieringar. Ju fler utspädningar desto potentare läkemedel. Till stöd för de homeopatiska läkemedlen författades särskilda farmakopéer och inrättades egna avdelningar på vissa apotek. I Sverige var apoteket Morianen i Stockholm och apoteket i Östersund stora inom området. Framgångarna för homeopatin tillskrivs dess ofarlighet – flera av dåtidens läkemedel var giftiga, till exempel kvicksilverföreningar och vissa växtextrakt. Stor betydelse fick homeopatin inom antroposofin, som såg dagens ljus runt förra sekelskiftet genom dess upphovsman Rudolf Steiner.

FLER TEORIER

Smittsamma sjukdomar förklarades länge med förekomsten av dålig luft. Malaria är en direkt översättning (mal=dålig, aer=luft). Under pestepidemier strödde gran- eller enris på golven och särskilda masker med väldoftande kryddor bars. Än i dag lever idén att man stärks av att vistas ute i friska luften.

Dyra produkter ansågs verksammare än billiga. En silver- eller guldhinna runt pillret ansågs förbättra egenskaperna och krossade diamanter i pillermassan tillförde kraft till läkemedlet. I stora delar av Asien anses än i dag injektabilier, som oftast är dyrare, bättre än perorala preparat. Nyupptäckta och dyra droger som choklad och tobak fick prägel av universalmedel. Först efter en längre tids bruk framträdde begränsningarna.

Det finns även exempel då erfarenheter överförts mellan behandlingar. Kinabarken är besk, vilket ledde till uppfattningen att andra beska läkemedel också var verksamma mot malaria. Vitaminbrist omfattade ofta avgränsade grupper, till exempel sjömän, vilket ledde till att man länge antog att

ÖRT	SJUKDOM
Blåsippa	Leversjukdomar
Brunört	Halsinflammation. Blomman har ett spretigt utseende
Gemsrot	Svimning. Växer högt upp i tunn luft
Gladioluslök	Skyddande. Löken har en hinna runt sig.
Gökärt	Förbättra sexliv. Rotknölarna liknar testiklar.
Kamomill	Avkok för att kurera underlivsproblem. Blombotten har form av en kvinnas underliv.
Lungört	Halsinflammationer. Bladens nervighet påminner om lungvävnad
Spenatskräppa	Blodsjukdomar. Röda bladnerver.
Stenbräcka	Njursten. Växer på stenig mark.
Skelört	Gulsot. Den gula blomman antyder att den kan bota.
Svalört	Vårtor och hemorrojder. Rötterna har vårtliknande utskott
Tistel	Mot stickande smärtor.
Ögontröst	Ögonsjukdomar. Blomman liknar ett krossat/skadat öga

Tabell 1. Förteckning över örter och tillhörande sjukdomar inom signaturläran.

bristen var en smitta. Psykiskt sjuka behandlades under en period med heta bad, vilket ledde till behandlingar med malariasmittat blod, som gav feber.

MÄNNISKAN SOM KEMI

Under 1700-talet ökar intresset för kemi i Europa. Den svenska läkaren Johan Linder hade i sin avhandling 1707 *De venenis*, Om gifter, avvisat teorin att gifter stör obalansen mellan kroppsvätskorna. Istället skadade de bestämda organ och kroppsfunktioner. Allt mer pekade på att sjukdom berodde på en störning i de kemiska processerna. Läkemedelsarsenalen på apotek var trots detta fram till mitten av 1800-talet stabil och bestod av örtblandningar och mineralsalter i gamla beredningsformer.

Naturvetenskapens intåg i medicinen illustreras av den tyske kemisten Friedrich Wöhlers syntes av urinämne 1828. Ämnet hade isolerats ur urin av holländaren Herman Boerhaave drygt 100 år tidigare. I Sverige kom kemisten Jacob Berzelius i början av 1800-talet att verka för en naturvetenskaplig syn på läkemedel. Han hävdade, liksom sin tyske kollega Julius von Liebig, att samma kemiska lagar gällde för levande som död materia.

På det medicinska området skedde under slutet av 1800-talet en förening av anatomi, fysiologi och patologi, vilket bildade bas för en ny syn på läkemedel. Kroppens ämnesomsättning beskrevs av fransmannen Claude Bernard, nervsystemet av italienaren Camillo Gogli, reflexer av ryssen Ivan Pavlov och slutligen cellen som kroppens minsta enhet av den tyske läkaren Rudolf Virchov. Därmed etablerades den så kallade cellularpatologin. Uppmärksamheten hade flyttats från kroppen till organ och vidare till cellen och skulle senare fortsätta till generna.

RECEPTORTEORIN

Avgörande för 1900-talets framsteg på läkemedelsområdet var den så kallade receptorteorin. Läkemedel sågs som en nyckel som låser upp eller låser en funktion det vill säga stimulerar eller blockerar receptorer i olika organ. Viktiga personer för denna insikt var de engelska och svenska Nobelpristagarna James Black och Arvid Carlsson. Stor betydelse fick upptäckter som skiljde receptorerna för adrenalin i alfa- och betareceptorer med underavdelningarna $\alpha 1$, $\alpha 2$ samt $\beta 1$ och $\beta 2$ med utbredning i olika organ. Teorin fick avgörande betydelse för tillkomsten av nya hjärt-, astma- och magsårsmediciner.

Mot slutet av förra seklet räckte inte receptorteorin alltid till för att förklara vissa läkemedels verkan. Komplicerade substanskaskader och feed back-mekanismer i kroppen via signalsubstanser och immunologiska celler kunde bättre förklaras av molekylärbiologin. Denna inbegrep av- och påslag av gener i olika celltyper som resulterade i produktion eller nedsläckning av kroppsegna ämnen.

ANDERS CRONLUND
Farmacie doktor, tidigare vice vd Apotekarsocieteten

Var det värt ansträngningen?

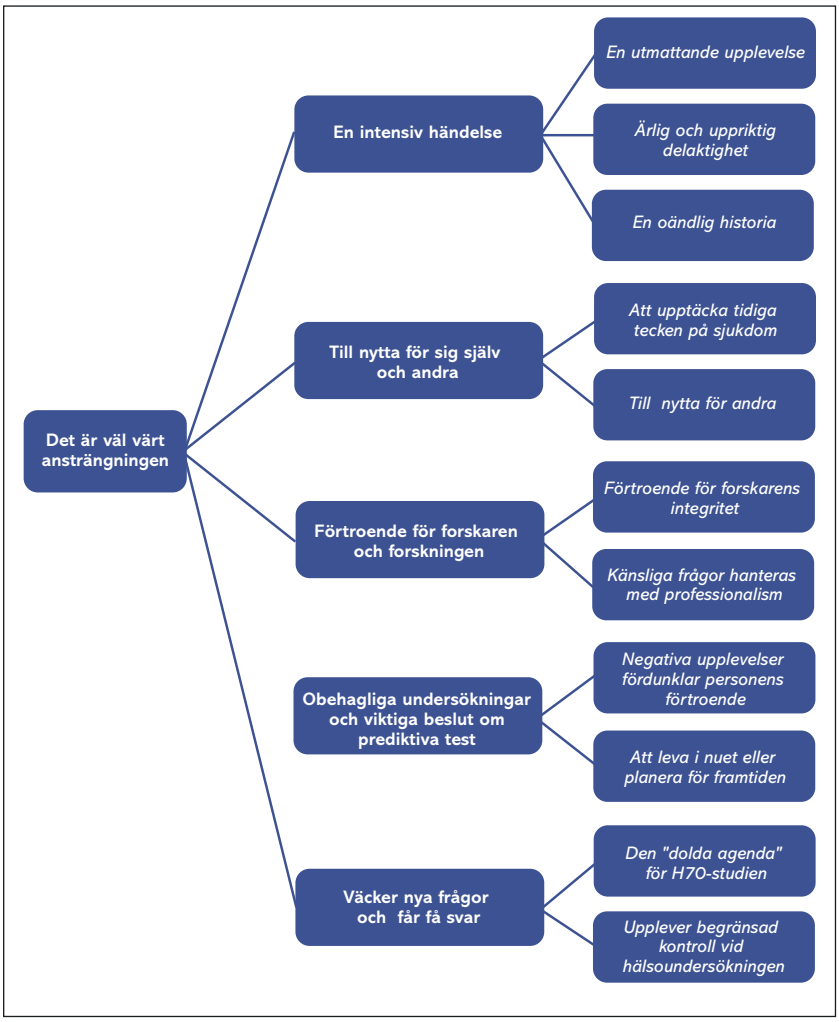
Äldre personers erfarenheter av

Longitudinella populationsstudier om äldres hälsa kan ge viktig information om äldre personers behov och en ökad förståelse av åldrandeprocessen. De flesta studier om äldre personers motiv för att tacka ja till att delta i dessa studier, eller varför de väljer att avsluta sitt deltagande, har en kvantitativ forskningsdesign. Även om dessa studier pekar på viktiga faktorer för rekrytering och studiebortfall, är kvalitativa studier som fokuserar på äldre personers erfarenhet av att delta i longitudinella populationsstudier väldigt få.

För närvarande vet vi relativt lite om prioriteringar och problem som äldre personer upplever genom att delta i olika undersökningar i longitudinella populationsstudier.

att delta i en populationsstudie.

Det är viktigt att skilja på om den äldre personen deltar i forskningen som ett forskningsobjekt eller som en partner i forskningen. Deltagarmedverkan i forskning har beskrivits som ett sätt att involvera allmänheten i forskningsprocessen, med syfte att öka nyttan och relevansen av forskningsresultat för målgruppen. En bred grupp av personer ges därmed möjlighet att göra sina röster hörda och dela med sig av sin kunskap, vilket förväntas leda till effektiv kommunikation och användande av forskningsresultat. För närvarande vet vi relativt lite om prioriteringar och problem som äldre personer upplever genom att delta i olika undersökningar i longitudinella populationsstudier. Därför syftade den här studien till att utforska äldre personers motiv och erfarenheter avseende deltagande i



Figur 1. Resultat huvudtema, tema och subtema.

Göteborgs longitudinella populationsstudie (H70-studien) utifrån följande frågeställningar; ”Varför valde ni att delta i H70-studien”, ”Hur upplevde ni de fysiska och psykologiska undersökningarna och den presymtomatiska undersökningen” och ”Hur upplevde ni frågorna och informationen i de olika undersökningarna”?

METOD

Denna studie var en del av H70-studien, som syftar till att undersöka fysisk, psykisk och social hälsa hos äldre personer, samt vilka faktorer som påverkar hälsan och hur dessa kan ha förändrats över tid (Se https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30421322 för mer information om H70). I denna studie användes fokusgruppmetod vilket kan beskrivas som diskussioner i grupp där människor möts för att på ett fokuserat sätt, ledda av en gruppledare, diskutera olika aspekter av ett ämne eller tema (Kitzinger 1995, Krueger & Casey 2015). Den kunskap som fokusgruppmetoden genererar är baserad på kollektiva, gemensamma erfarenheter och fokuserar på den variation i den kollektiva förståelsen som växer fram ur diskussionen (Kitzinger 1994). Vi använde ett strategiskt urval för att säkerställa att fokusgruppens deltagare representerade den större populationen i H70-studien. Totalt deltog 38 personer i nio fokusgrupper (3 till 6 deltagare per grupp, med en median på 5 per grupp).

RESULTAT

Resultaten stödde det övergripande temat: ”Det var väl värt ansträngningen”, som sammanfattade hur deltagarna upplevde att delta i H70-studien. Trots att man uttryckte åsikter om olika aspekter, beskrevs H70-studien som värdefull, i överensstämmelse med följande teman: en intensiv händelse, till nytta för sig själv och andra, förtroende för forskaren och forskningen, obehagliga undersökningar och viktiga beslut om prediktiva test och väcker nya frågor och får få svar [se figur 1].

En intensiv händelse,

Deltagarna upplevde H70-studien som en intensiv period – både spännande och utmanande. De hade inte förväntat sig att H70-studien skulle vara en utmattande upplevelse, med många frågor, tester och bedömningar, som genomfördes i snabb takt. Deltagarna vill ge ärliga och uppriktiga svar och var osäkra på om de faktiskt hade svarat ärligt på frågorna. Nya inbjudningar till kompletterande tester, utvärderingar och frågeformulär skickades ut kontinuerligt. Det var en oändlig historia; men om de fick möjlighet att delta i en liknande studie igen, skulle de göra det.

Till nytta för sig själv och andra,

Deltagarna gick med på att delta i H70-studien för att studien kunde vara till nytta för dem själva såväl som för andra. Deltagande i H70-studien sågs som en stor fördel och motiverades av att de upplevde ojämlik tillgång till hälso- och sjukvård på grund av deras ålder. De ansåg att sjukvården inte fungerar på ett tillfredsställande sätt och ville upptäcka tidiga tecken på sjukdom innan något inträffade avseende deras hälsa. Att dessutom bidra till forskning för att göra nytta för andra såsom nära och kära identifierades som ett viktigt skäl för deltagande i studien. Deltagarna önskade att deras eget deltagande i H70-studien hade ett positivt inflytande på deras hälsa den närmaste tiden.

Förtroende för forskaren och forskningen

Även om deltagarna hade kritiska åsikter om studien visade resultaten att de litade på syftet med studien och de forskare som var ansvariga för den. Förtroendet för forskaren var beroende av förtroende för och relationen till forskare och personal som genomför undersökningar, tester och bedömningar. Om deltagarna kände sig trygga och säkra, tyckte de inte att det var svårt att vara öppna och sanningsenliga när de besva-

Om deltagarna kände sig trygga och säkra, tyckte de inte att det var svårt att vara öppna och sanningsenliga när de besvarade känsliga frågor.

rade känsliga frågor. Den person som ställde frågorna och hur de hanterade deltagaren var mycket viktig; den personen ansågs ha ett huvudansvar, speciellt i potentiellt känsliga ämnen. Personen som ställde frågorna hade ett stort ansvar om en fråga var svår att svara på eller om deltagaren inte förstod frågan eller kände sig orolig eller rädd för att genomgå en undersökning eller ett test.

Obehagliga undersökningar och viktiga beslut om prediktiva test

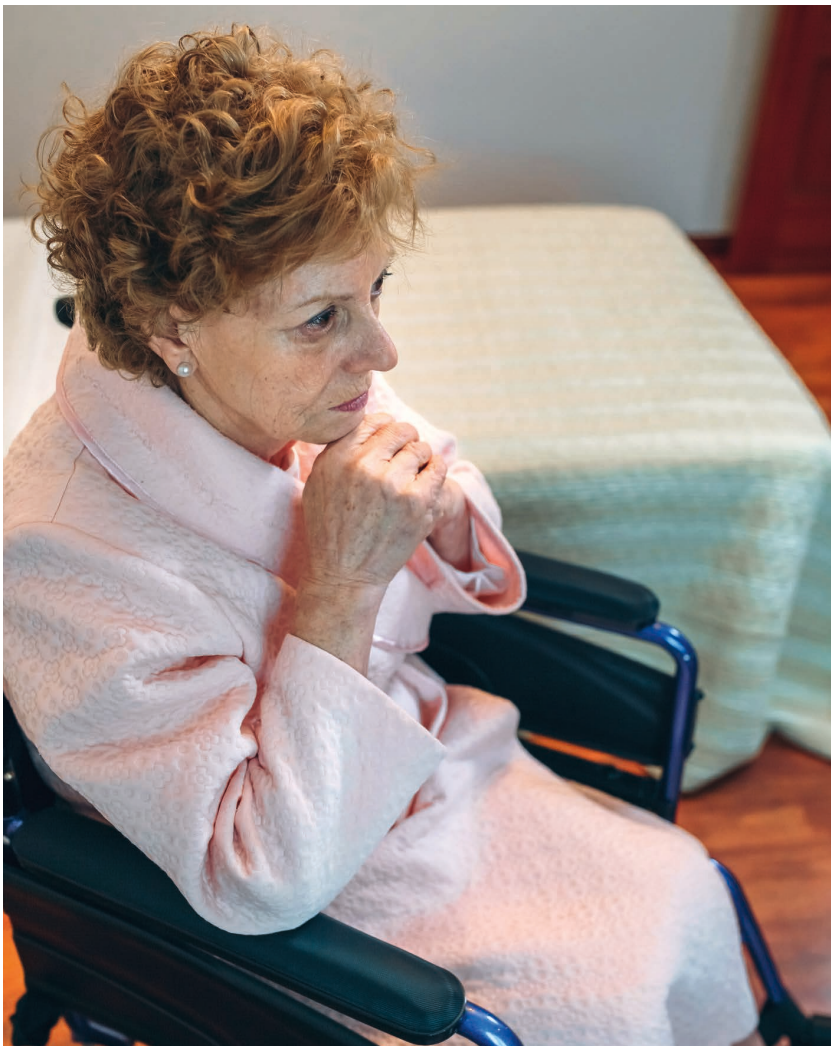
Av de olika undersökningarna var lumbalpunktion (LP) eller ”ryggvätsketest” och magnetkameraundersökning (MRT) de två undersökningar som framträdde som en mycket obehaglig erfarenhet för deltagarna. Deltagarna ställde sig två frågor: “Vill jag göra testet?” och “Vill jag veta resultatet?”. Tidigare negativa upplevelser fördunklade personens förtroende. Berättelser som hörts från vänner eller släktingar som beskrev lumbalpunktion och magnetkameraundersökning som obehagliga upplevelser kunde göra mer skada än nytta. Att leva i nuet eller att planera för framtiden var de två sätt att tänka gällande om man ville veta resultatet eller ej. Dessa tillvägagångssätt påverkades av huruvida ett botemedel finns eller inte. Vissa människor väljer att leva i ”här och nu”, vilket innebär att de tog varje dag som det kommer. Kunskapen om att de var i risk skulle innebära att de skulle leta efter symtom och tecken. Vissa vill dock veta sina testresultat så att de kunde planera för framtiden. De ville inte bli en börda för sina familjer utan ville planera för sin eventuella försämring.

Väcker nya frågor och får inga svar

Deltagarna upplevde begränsad kontroll över undersökningarna. De kunde inte förstå allt som hade sagts, och de ville ha mer information för att förstå. Deltagarna uttryckte misstankar om de verkligen fick all information, liksom om de fick sanningsenlig information eller om det fanns en dold agenda. Många frågor i intervjuerna eller i självbedömningsfrågorna låter liknande, de ställdes på olika sätt men med samma syfte. Deltagarna diskuterade syftet med denna upprepning: Var upprepningarna avsedda att missleda deltagaren, eller avsåg frågorna att testa dem. Deltagarna uttryckte att de inte helt förstod avsikten och syftet med några av testerna, vilket väckte flera obesvarade frågor om de olika undersökningarna. Deltagarna förväntade sig att få fler förklaringar och svar om vad de hade upplevt som en del av studien, särskilt om några avvikelser fanns, och de förväntade sig också att få råd och rekommendationer.

DISKUSSION OCH SLUTSATS

Även om deltagarna bitvis hade kritiska åsikter om studien visade resultaten att de litade på syftet med studien och de forskare som var ansvariga för den. Forskning visar att förtroende anses vara en väsentlig förutsättning för engagemang i hälsovetenskaplig forskning.[1,2] Tecken på misstro uttryckt av deltagarna var relaterade till exempel till att inte vara medveten om det omfattande antalet undersökningar och tvivla på om de verkligen hade fått all information och om informationen var sanningsenlig. Trots dessa tvivel fann dock deltagarna att studien var väl värt ansträngningen. Deltagarna rapporterade att deltagande



Deltagarna rapporterade att deltagande i H70-studien motiverades av att de upplevde ojämlik tillgång till hälso- och sjukvård på grund av deras ålder.

i H70-studien motiverades av att de upplevde ojämlik tillgång till hälso- och sjukvård på grund av deras ålder. Forskning om åldersdiskriminering har visat på skillnader i tillgång till hälso-och sjukvård för äldre personer.[3] Townsend och Cox har betonat att tillgång till hälsovårdstjänster genom forskningsdeltagande pekar på systemiska ojämlikheter i hälso-och sjukvård.[4] Om forskning är ett sätt att få tillgång till hälso-och sjukvård, måste vi vara oroliga för det sammanhang där beslut om forskningsdeltagande fattas och vilka konsekvenser detta kommer att få för forskningsdeltagande.

Deltagarna upplevde också begränsad kontroll över undersökningen, att de inte förstod all information som de hade givits, och att de inte helt förstod avsikten och syftet med de olika testerna, vilket resulterade i flera obesvarade frågor. Hälsolitteracitet är förmågan att hantera information, inklusive förståelse av muntlig och skriftlig information.[5] Hälsolitteracitet kan påverka alla åldersgrupper,[6] men när vi åldras blir människor mer utsatta för otillräcklig hälsolitteracitet.[7] H70-studien är en komplex miljö som ställer stora utmaningar för deltagarnas förmåga att förstå och använda hälsoinformation. Det är viktigt att bygga en hälsolitterat forskningsorganisation, implementera utbildningsverktyg anpassade för personal som sannolikt kommer att interagera med personer med varierande hälsolitteracitet. Det är också viktigt att förbättra organisationens förmåga att identifiera och tillgodose kunskapsbehovet hos personer med skiftande hälsolitteracitet.[8,9]

Den aktuella studien har också visat på vikten av god kommunikation vid alla undersökningar. Man skall inte undervärdera vikten av ett effektivt, respektfullt engagemang från personal, utöver varje persons hälsolitteracitet.[8] Våra resultat visade att känsliga frågor inte upplevdes vara känsliga om de hanterades med professionalism. Om deltagarna kände sig trygga och säkra, tyckte de inte att det var svårt att vara öppna och sanningsenliga när de besvarade känsliga frågor. Forskningspersonalen och kommunikationen spelar avgörande roller i utvecklingen av en personcentrerad och hälsolitterat organisation, det vill säga utveckla en organisations förmåga att etablera tillåtande och förtroendefulla relationer med deltagarna.

Studien har gett oss kunskap om ett antal frågor som vi måste tänka på vid framtida undersökningar. Detta kräver delaktighet av äldre personer i samarbete med forskarna för att säkerställa kvaliteten på longitudinella studier av äldre personer.[10] För oss som forskare kan detta leda oss till innovativa forskningslinjer, ge oss insikt och se till att de frågor som behandlas är de som gynnar äldre personer mest. För att uppnå detta måste vi skapa stödjande miljöer baserat på kompetens och välutbildad personal med tillgång till pedagogiska verktyg för att säkerställa kvaliteten på resultaten i H70-studien. Det inkluderar också utveckling av verktyg som behövs för att tillgodose behoven hos personer med hälsolitteracitet.

Denna artikel är en sammanfattning av följande publicerade studie: Dahlin-Ivanoff S, Rydberg Sterner T, Blennow

K, Skoog I, Falk Erhag H. Was it worth it? Older adults' experiences of participating in a population-based cohort study - a focus group study. BMC Geriatr. 2019 Aug 19;19(1):224. doi: 10.1186/s12877-019-1238-4. https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-019-1238-4

REFERENSER

1. McDonald M, Townsend A, Cox SM, Paterson ND, Lafreniere D. Trust in health research relationships: accounts of human subjects. J Empir Res Hum Res Ethics. 2008;3(4):35-47.

2. Sackett DL. Participants in research. BMJ. 2005;330(7501):1164.

3. Rippon I, Kneale D, de Oliveira C, Demakakos P, Steptoe A. Perceived age discrimination in older adults. Age Ageing. 2014;43(3):379-86.

4. Townsend A, Cox SM. Accessing health services through the back door: A qualitative interview study investigating reasons why people participate in health research in Canada. BMC Medical Ethics. 2013;14(1).

5.Palumbo R. Designing health-literate health care organization: A literature review. Health Services Management Research. 2016;29(3):79-87.

6. Kobayashi LC, Wardle J, Wolf MS, von Wagner C. Cognitive Function and Health Literacy Decline in a Cohort of Aging English Adults. J Gen Intern Med. 2015;30(7):958-64.

7. Cutilli CC. Health literacy in geriatric patients: An integrative review of the literature. Orthop Nurs. 2007;26(1):43-8.

8. Ekman I, Swedberg K, Taft C, Lindseth A, Norberg A, Brink E, et al. Person-centered care--ready for prime time. Eur J Cardiovasc Nurs. 2011;10(4):248–51.

9. Kylberg M, Haak M, Iwarsson S. Research with and about user participation: potentials and challenges. Aging Clin Exp Res. 2018;30(1):105–8.

10. Gradinger F, Britten N, Wyatt K, Froggatt K, Gibson A, Jacoby A, et al. Values associated with public involvement in health and social care research: a narrative review. Health Expect. 2015;18(5):661–75.

SYNNEVE DAHLIN-IVANOFF
Seniorprofessor, Sektionen för psykiatri och neurokemi, Centrum för åldrande och hälsa – AgeCap, Göteborgs universitet
synneve.dahlin-ivanoff@gu.se

HANNA FALK ERHAG
Docent i vårdvetenskap, forskare, sektionen för psykiatri och neurokemi, Centrum för åldrande och hälsa – AgeCap, Göteborgs universitet
hanna.falk@gu.se

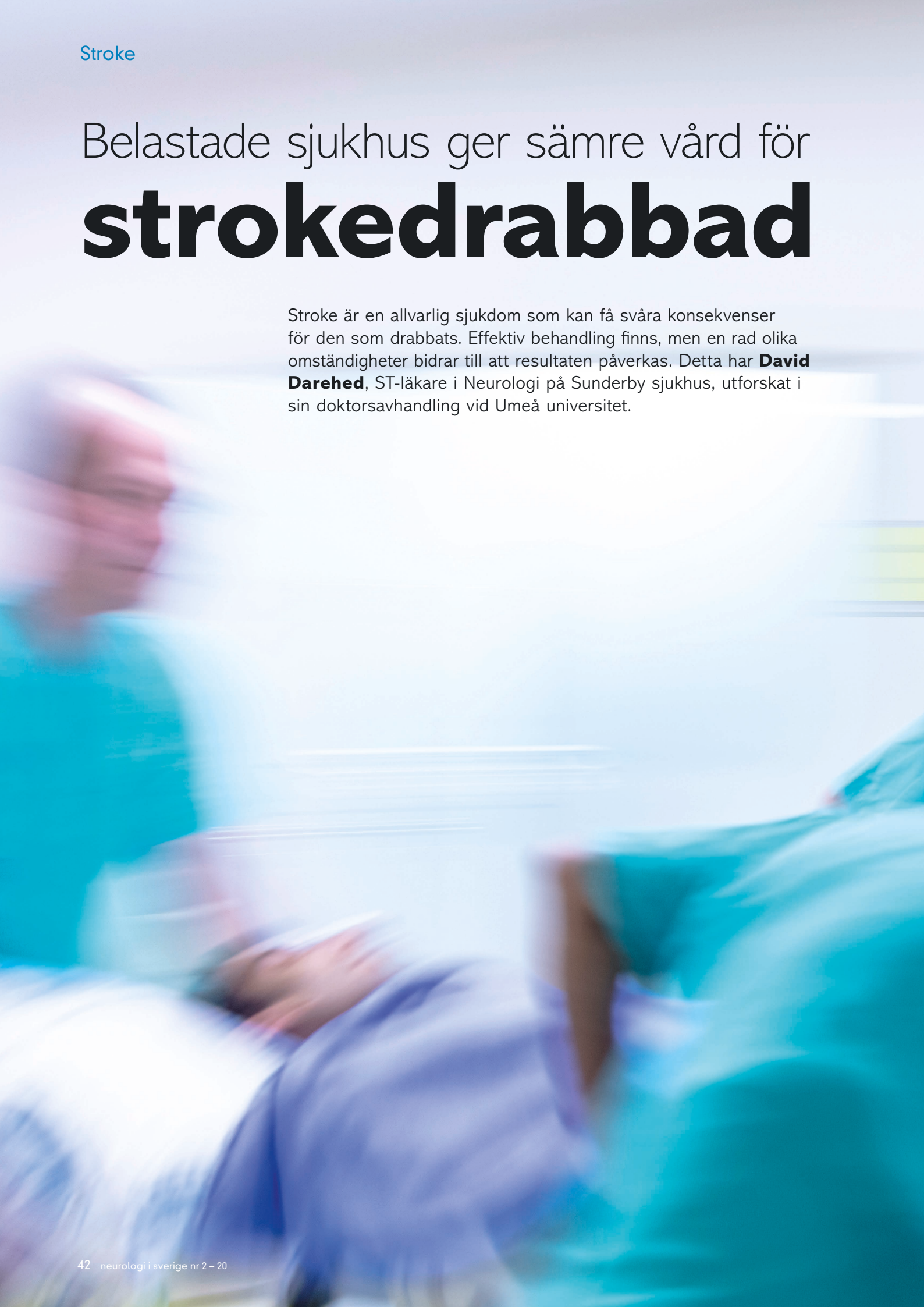
KAJ BLENNOW
Professor/överläkare, Sektionen för psykiatri och neurokemi, Centrum för åldrande och hälsa – AgeCap, Göteborgs universitet
kaj.blennow@clinchem.gu.se

INGMAR SKOOG
Professor/överläkare, Sektionen för psykiatri och neurokemi, Centrum för åldrande och hälsa – AgeCap, Göteborgs universitet
ingmar.skoog@gu.se

THERESE RYDBERG STERNER
Doktorand/projektassistent, Sektionen för psykiatri och neurokemi, Centrum för åldrande och hälsa – AgeCap, Göteborgs universitet
therese.rydberg.sterner@neuro.gu.se

Belastade sjukhus ger sämre vård för **strokedrabbad**

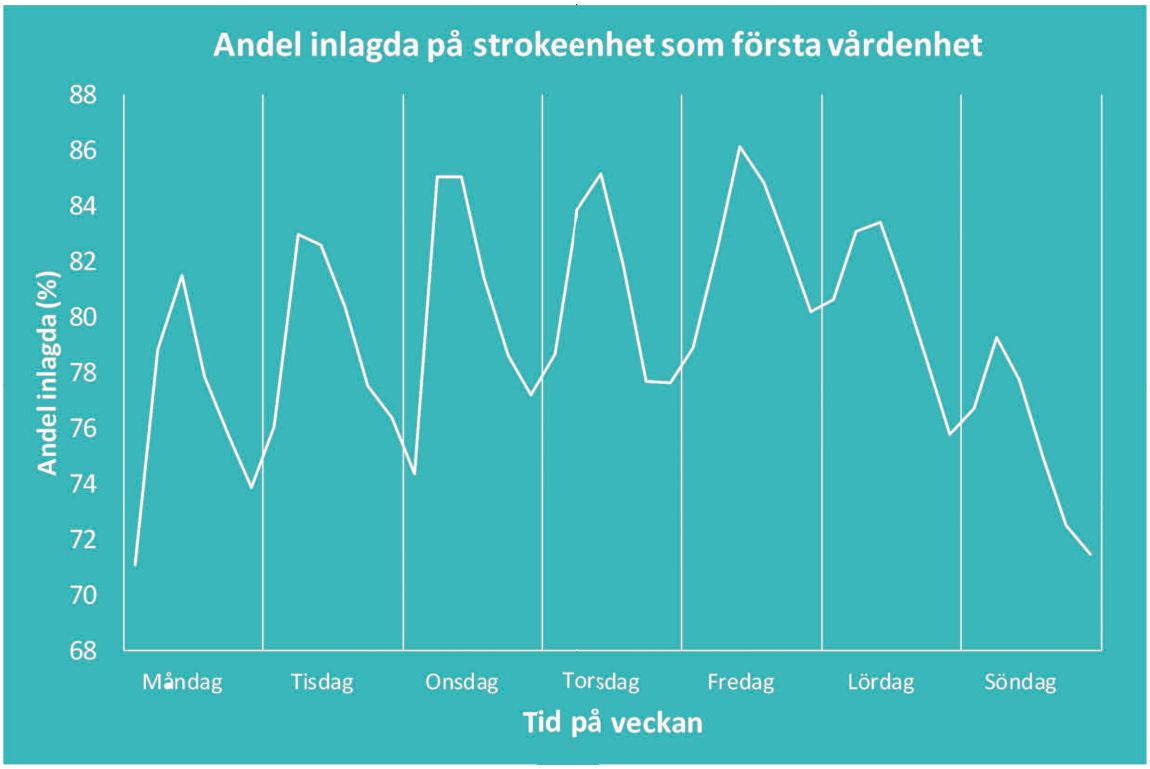
Stroke är en allvarlig sjukdom som kan få svåra konsekvenser för den som drabbats. Effektiv behandling finns, men en rad olika omständigheter bidrar till att resultaten påverkas. Detta har **David Darehed**, ST-läkare i Neurologi på Sunderby sjukhus, utforskat i sin doktorsavhandling vid Umeå universitet.



Akut stroke är en av våra folksjukdomar där cirka 86 procent består av ischemisk stroke (ICD-10 I63) och 13 procent av hjärnblödning (ICD-10 I61).[1] Stroke är en allvarlig sjukdom där 17 procent av alla drabbade har avlidit inom 3 månader, och 16 procent har blivit hjälpberoende (av de som tidigare klarade sig själva).[1] Totalt är det nästan en tredjedel som antingen avlidit eller är hjälpberoende efter 3 månader. Den individuella risken att drabbas av stroke beror dels på icke-modifierbara faktorer, såsom ålder, kön och genetik, dels på modifierbara faktorer inkluderande livsstilsfaktorer (inaktivitet, kost, rökning, alkohol, vikt och psykosociala faktorer) och läkemedelsbehandling (hypertoni, blodfetter, diabetes och hjärtsjukdom).[2] Även om preventionen har blivit bättre och antalet stroke över tid har minskat i Sverige, så kan risken aldrig helt elimineras och fortfarande drabbas cirka 25.000 personer årligen. Som tur är finns det effektiva behandlingar, men dessa ställer stora krav på sjukvårdens organisation för att fungera optimalt.

STROKEENHET

En väsentlig del i behandlingen vid akut stroke är vård på en så kallad strokeenhet, vilket har visats ge minskad dödlighet, ökad funktionsnivå samt minskat behov av institutionsvård efter stroke.[3] En strokeenhet definieras som en ”organiserad slutenvårdsenhet som helt eller nästintill helt och hållet tar hand om patienter med stroke och som består av ett multidisciplinärt team speciellt kunniga om strokevård”.[4] På grund av de positiva effekterna av vård på strokeenhet så rekommenderar Socialstyrelsen att alla patienter som drabbas av stroke ska vårdas på en strokeenhet som första vårdenhet på sjukhuset (prio 1).[5] Sverige är bra på detta, men tyvärr läggs fortfarande ungefär var 5:e patient med akut stroke in på en vårdavdelning som inte är specialiserad på strokevård.[1] En hypotes är att vårdplatsbrist bidrar. I Sverige har antalet vårdplatser i förhållande till befolkningen stadigt minskat. På 30 år, från 1987 till 2017, minskade antalet somatiska akutvårdsplatser från 6,52 till 2,04 per 1.000 invånare, vilket betyder att mer än 2 av 3 platser har försvunnit.[6]



Figur 1. Visualisering av hur andelen inlagda på en strokeenhet som första vårdenhet varierar under veckan. Noterbart är en tydlig dygnsvariation där de som inkommer under förmiddagen och dagtid i större utsträckning läggs in än de som inkommer nattetid. Över veckan ses även ett tydligt mönster där andelen successivt ökar från måndag till fredag för att därefter minska igen under helgen.

BLODPROPPSLÖSANDE BEHANDLING

En annan vedertagen behandling vid akut (ischemisk) stroke är att ge ett blodproppslösande läkemedel, så kallad trombolys, vilket ökar funktionsnivå och överlevnad på lång sikt efter stroke.[7] En nackdel med trombolys är att det ger en ökad risk för hjärnblödning och tidig död. Effekten av behandlingen är bättre ju snabbare den ges, och patienter som behandlas inom 3 timmar får bättre effekt än de som behandlas senare. Efter 4,5 timmar är trombolys generellt sett inte rekommenderad då de positiva effekterna inte bedöms överväga riskerna. De flesta studier har bedömt effekten av behandlingen utifrån fasta tidsgränser, såsom 3 eller 4,5 timmar, jämfört med kontroller som inte får behandlingen.[7] Vad som händer för varje minuts fördröjning till trombolys har bara tidigare kunnat uppskattas utifrån resultat från dessa studier, men hypotesen är att varje minuts fördröjning påverkar utfall negativt.

NY AVHANDLING

I min avhandling som jag försvarade den 3 april 2020 vid Umeå universitet var de stora frågeställningarna just hur vårdplatsbrist påverkar andelen inlagda samt hur mycket varje minuts fördröjning till trombolys påverkar utfall efter stroke, samt om vårdkvalitet och utfall skiljer sig åt beroende på när man inkommer till sjukhuset och beroende på vilket sjukhus man kommer till.[8]

Min avhandling baseras på data från det nationella kvalitetsregistret Riksstroke, där omkring 90 procent av alla som vårdas på sjukhus för akut stroke i Sverige registreras.[9] I registret finns uppgifter om det akuta vårdtillfället samt en uppföljning vid 3 månader och vid 12 månader.[9] Information som registreras inkluderar bland annat kön, ålder, akuta behandlingar samt hur det går för patienten.[1] Patienterna som studerades i avhandlingen insjuknade med stroke mellan 2010 till 2017, med viss variation mellan de olika ingående studierna. Den största studien inkluderar drygt 130.000 patienter över hela landet. I alla studier har vi använt oss av multivariabla regressionsmodeller där vi tagit hänsyn till möjliga störfaktorer såsom kön, ålder, strokens svårighetsgrad, komorbiditet med mera.

> I korthet: vårdplatsbrist bidrar till att patienter med akut stroke inte får tillgång till rätt vårdform direkt då de inkommer till sjukhuset.

VÅRDPLATSBRIST BIDRAR

För att närmare studera om vårdplatsbrist påverkar andelen inlagda så berikade vi data från Riksstroke med data om beläggningsgrad inhämtat från Region Norrbotten och Region Skåne under åren 2011 till 2014. Totalt studerade vi nästan 14.000 inläggningar och fann att andelen som läggs in på en strokeenhet som första vårdenhet minskar med ett odds på 1,5 procent, för varje procents ökning i beläggningsgrad över 85 procent. I korthet: vårdplatsbrist bidrar till att patienter med akut stroke inte får tillgång till rätt vårdform direkt då de inkommer till sjukhuset.

PRIORITERINGSLISTA FÖR INLAGDA

Vi såg även stora skillnader mellan individuella sjukhus, oaktat beläggningsgrad. I medeltal blev knappt 80 procent inlagda, medan det bästa sjukhuset lade in nästan 93 procent av alla patienter på en strokeenhet som första vårdenhet. En framgångsfaktor för detta sjukhus var att de hade en ”prioriteringslista”. Enkelt uttryckt så gick de varje dag igenom vilka patienter som för närvarande låg inne på strokeenheten och skrev upp dessa på en prioriteringslista för överflyttning till en annan vårdavdelning i det fall att det kom nya patienter med akut stroke till sjukhuset. Patienter som prioriteras för överflyttning kan bland annat vara de som bedöms vara färdigbehandlade men som väntar på kommunala insatser, eller de som av andra medicinska orsaker bedöms kunna flyttas till en annan avdelning.

VARIATION MELLAN VECKODAGAR

När vi studerade skillnader i vårdkvalitet beroende på ankomsttid till sjukhuset såg vi att andelen som blev inlagda på en strokeenhet som första vårdenhet varierade över veckan, med två tydliga mönster. Dels ett dygnsmönster där de som inkommer under förmiddagen och dagtid i större utsträckning läggs in än de som inkommer nattetid. Dels ett veckomönster där andelen inlagda successivt ökar från måndag till fredag för att därefter minska under helgen [se figur 1 för en visualisering av denna variation]. När vi jämförde detta med hur beläggningsgraden på sjukhusen varierade såg vi att dessa samvarierade, där beläggningsgraden var som högst på måndag morgon för att därefter långsamt sjunka under vardagarna, för att därefter åter öka under helgen.

VARJE MINUT ÄR VIKTIG

I en av studierna i avhandlingen kvantifierade vi hur mycket varje minuts fördröjning till trombolys på sjukhuset (door-to-needle-tid) påverkade utfallen efter trombolys. Totalt inkluderade vi drygt 14.000 patienter nationellt som fick denna behandling mellan 2010 till 2017. Huvudfyndet från denna studie var att varje minuts fördröjning ökar risken för död vid 90 dagar med ett odds på 0,6 procent, risken för hjärnblödning med ett odds på 0,3 procent och risken för försämrade funktionella utfall och institutionsboende med ett odds på 0,3–0,4 procent.

Vi studerade även hur tiden från symtomdebut till trombolys (onset-to-needle-tid) påverkade utfall och såg även här en tydlig försämring ju längre tiden gick, där bland annat de som fick behandling senare än 2,5 timmar efter symtomdebut i mycket lägre utsträckning överlevde vid 90 dagar, jämfört med de som fick det inom 1,5 timme [se figur 2]. Omräknat till absoluta tal behöver man behandla i storleksordningen 10–15 patienter inom 1,5 timme jämfört med behandling senare än 2,5 timme för att spara ett liv.

UPPEMOT 40 LIV ÅRLIGEN

Med tanke på det stora antalet personer som drabbas av stroke årligen, samt att mediantiden till trombolys på sjukhus minskade med nästan en halvtimme från 2010 till 2017, så uppskattar vi att uppemot 40 patienter färre dog efter akut stroke år 2017 jämfört med år 2010 i Sverige, enbart tack vare att sjukhusen hade blivit snabbare på att ge trombolys.

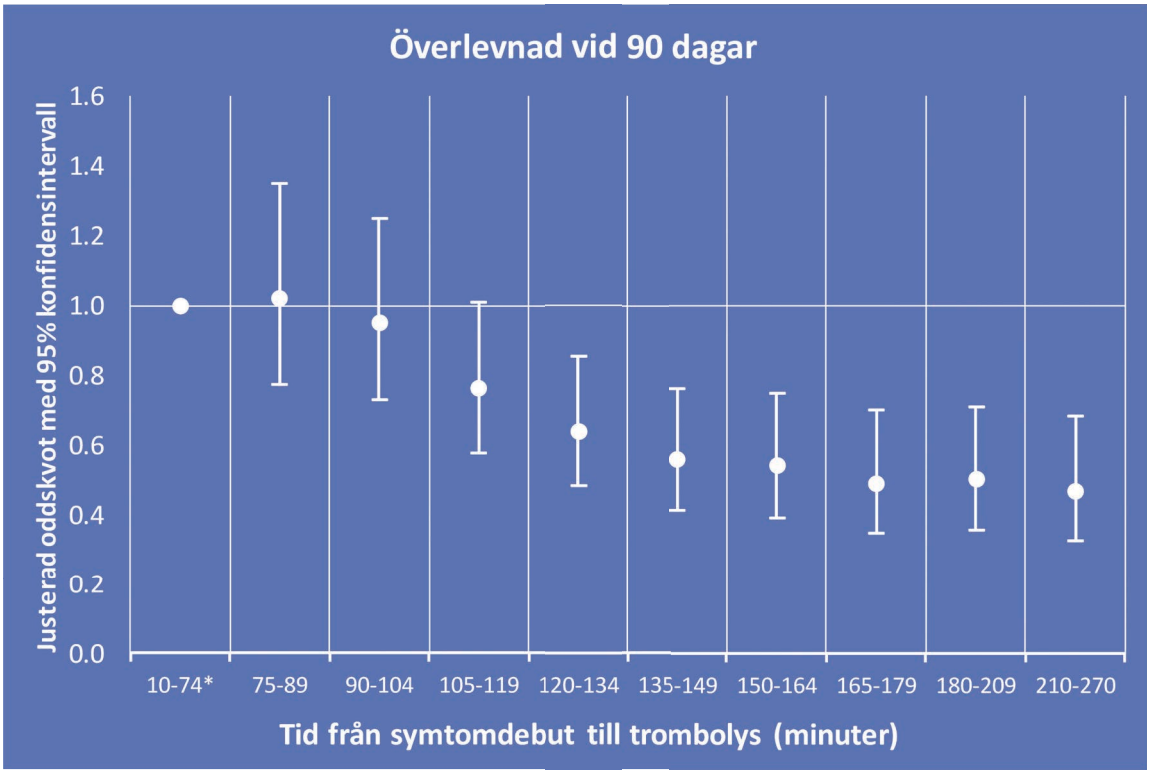
> Varje minuts fördröjning ökar risken för död vid 90 dagar med ett odds på 0,6 procent, risken för hjärnblödning med ett odds på 0,3 procent och risken för försämrade funktionella utfall och institutionsboende med ett odds på 0,3–0,4 procent.

JOURTID – VAR GOD DRÖJ

Förutom att andelen inlagda varierar över veckan, så var ett annat fynd att en större andel patienter fick trombolys snabbt dagtid, jämfört med de som inkom under jourtid. En hypotes till detta är att man dagtid har en högre bemanning på akutmottagningen, samt att man på många sjukhus i större utsträckning har specialister på plats dagtid jämfört med nattetid. En annan bidragande faktor kan vara att det tar längre tid att göra röntgen under jourtid, framförallt på mindre sjukhus, där man kanske inte har röntgenpersonal på plats på sjukhuset nattetid.

STÖRRE RISK ATT DÖ VINTERTID

Vi studerade även om det fanns några skillnader i dödlighet beroende på vilken månad man inkommer till sjukhuset. Här fann vi störst dödlighet inom 90 dagar för de patienter som inkom i januari, medan de som inkom i maj överlevde i störst utsträckning. En årstidsvariation likt denna med ökad dödlighet vintertid och mindre dödlighet sommartid har setts tidigare både för stroke och för ett flertal andra sjukdomar, framförallt hjärt-kärlsjukdomar, lungsjukdomar och infektioner. En hypotes till den ökade dödligheten vintertid är att det är vanligare med infektioner under dessa månader, bland annat influensa, jämfört med sommartid.



Figur 2. En visualisering av hur tiden från symtomdebut till trombolys vid akut ischemisk stroke påverkar död vid 90 dagar. Justerad oddskvot med 95% konfidensintervall. *Referensnivå.

> Att vårdkvalitén för strokepatienter skiljer sig beroende på ankomsttid samt mellan olika sjukhus indikerar att det finns en ojämlikhet i det akuta omhändertagandet av stroke.

SKILLNADER MELLAN SJUKHUS

För att se större strukturella skillnader studerade vi slutligen hur det akuta omhändertagandet vid stroke ser ut vid olika typer av sjukhus i Sverige, uppdelat på universitetssjukhus, mellanstora sjukhus och små sjukhus. Här såg vi att andelen som blev inlagda på en strokeenhet som första vårdenhet över tid minskade på universitetssjukhusen, medan andelen var relativt stabil på mellanstora och små sjukhus. I en tidigare svensk studie har man sett att universitetssjukhusen har lägst andel strokeenhetsplatser per capita, sannolikt är detta en bidragande faktor till att en ökande andel patienter inte får rätt vård på våra universitetssjukhus.[10] Universitetssjukhusen är dock bättre än mindre sjukhus i andra avseenden, bland annat genom att patienterna fick trombolys snabbast på dessa sjukhus.

ROBUSTA VÅRDPROCESSER

Att vårdkvalitén för strokepatienter skiljer sig beroende på ankomsttid samt mellan olika sjukhus indikerar att det finns en ojämlikhet i det akuta omhändertagandet av stroke. Detta tyder på att det finns en förbättringspotential för sjukhus som inte lyckas lika bra, vilket bör nyttjas vid framtida kvalitetsförbättringsarbeten och vid utarbetandet av lokala rutiner på sjukhusen.

DAVID DAREHED
Specialist Internmedicin, ST-läkare Neurologi, Sunderby Sjukhus
Doktorand vid Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå Universitet
david.darehed@norrbotten.se

REFERENSER

1. Riksstroke. Stroke och TIA, Riksstrokes årsrapport 2018. 2019. Tillgänglig via: http://www.riksstroke.org/wp-content/uploads/2019/09/Riksstroke_Årsrapport-2018_slutversionWEB.pdf

2. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (interstroke): A case-control study. Lancet (London, England). 2016; 388:761-775

3. Collaboration SUT. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. The Cochrane database of systematic reviews. 2013:Cd000197

4. Riksstroke. Definition av strokeenhet och dess innehåll. 2020. Tillgänglig via: http://www.riksstroke.org/sve/riksstroke-registreringsplattform/definition/

5. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid stroke - stöd för styrning och ledning. 2020. Tillgänglig via: https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2020-1-6545.pdf

6. OECD. Oecd data - hospital beds. 2020. Tillgänglig via: https://data.oecd.org/healthcare/hospital-beds.htm

7. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. The Cochrane database of systematic reviews. 2014:Cd000213

8. Darehed D. The impact of organizational and temporal factors on acute stroke care in sweden. Umeå University medical dissertations. 2020; 2073:60

9. Riksstroke. Allmän information. 2020. Tillgänglig via: http://www.riksstroke.org/sve/omriksstroke/allman-information/

10. Asplund K, Sukhova M, Wester P, Stegmayr B. Diagnostic procedures, treatments, and outcomes in stroke patients admitted to different types of hospitals. Stroke. 2015; 46:806-812

Window of OPPORTUNITY

MAVENCLAD®
kladribin tabletter

Oralt läkemedel mot MS
2 korta tablettkurer, långvarig effekt.[1,2]

Verkningsmekanismen medför ett fönster med möjligheten för **familjeplanering och graviditet**[3]

Referens: MAVENCLAD® SPC 01/2020

1) MAVENCLAD® ges per oralt under 4-5 dagar och ånyo under 4-5 dagar en månad senare. Proceduren upprepas ånyo efter 1 år. Dosen är viktbaserad.
2) Effekt upp till 4 år vad avser minskad skovfrekvens och förlängd tid till progression av funktionsnedsättning.
3) Hos fertila kvinnor måste graviditet uteslutas innan behandling med MAVENCLAD® påbörjas år 1 och år 2, och förhindras genom användning av en effektiv preventivmetod under behandling med kladribin och i minst 6 månader efter den sista dosen. Kvinnor som använder systemiskt verkande hormonella preventivmedel ska lägga till en barriärmetod under kladribinbehandlingen och i minst fyra veckor efter den sista dosen varje behandlingsår. Kvinnor som blir gravida under behandling med MAVENCLAD® bör avbryta behandlingen. Manliga patienter måste vidta åtgärder för att förhindra graviditet hos sin partner under tiden de behandlas med kladribin och i minst 6 månader efter den sista dosen.

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:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. HIV. Aktiv kronisk infektion (tuberkulos eller hepatit). Aktiv malignitet. Insättning av behandling med kladribin hos patienter med försvagat immunförsvar, inklusive patienter som står på immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling. Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Graviditet eller amning. Fall av PML har rapporterats vid behandling med parenteralt kladribin mot hårcellsleukemi. I den kliniska studiedatabasen (1,976 patienter, 8,560 patientår) för MAVENCLAD® har inga fall av PML rapporterats. En undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRI) bör emellertid göras innan behandling med MAVENCLAD® påbörjas (vanligen inom tre månader).

För ytterligare information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 01/2020.

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

MERCK

SE/CLA/0420/0012a MAJ 2020

Fosforylerat tau och totalt vid Alzheimers sjukdom

Forskare vid Skånes universitetssjukhus (Verksamhetsenhet Minnessjukdomar i Malmö) har studerat vilket samband som finns mellan biomarkörer i cerebrospinalvätska och behandlingsrespons och progressionshastighet i Alzheimers sjukdom. Läs mer om resultaten i denna artikel av **Carina Wattmo**, doktor i medicinsk vetenskap och statistiker vid Enheten för klinisk minnesforskning, Lunds universitet.

tau i cerebrospinalvätska

Den patologiska processen i Alzheimers sjukdom börjar troligtvis årtionden före symptomen uppenbarar sig och den kliniska diagnosen ställs. Hos patienter med Alzheimers sjukdom är nivån av amyloid-β_{1-42} ($A\beta_{42}$) vanligtvis lägre och nivåerna av total-tau (T-tau) och fosforylerat tau (P-tau) högre i cerebrospinalvätskan än hos friska äldre personer.[1] Gränsvärdena i likvoranalyserna skiljer emellertid mellan olika studier och de prediktiva värdena är för låga för att diagnostisera Alzheimers sjukdom endast med biomarkörer i cerebrospinalvätska. Flera tidigare publikationer har visat att nivåerna av T-tau och P-tau blir patologiska senare under förloppet av Alzheimers sjukdom jämfört med $A\beta_{42}$,[2] och att T-tau har starkare samband med kognitiv förmåga än $A\beta_{42}$,[3] men det finns en stor variation i nivåerna av biomarkörer hos individerna.

I vissa långtidsstudier har höga nivåer av T-tau och P-tau i cerebrospinalvätska varit relaterade till snabbare kognitiv försämring,[4] medan andra alzheimerstudier inte påvisade några samband mellan biomarkörer och kognitiv status.[5] Endast två tidigare studier har undersökt eventuella samband mellan biomarkörer i cerebrospinalvätska och instrumentella (men inte basala) aktiviteter i dagliga livet (ADL), och resultaten var motsägande.[6,7] Varierande samband mellan apolipoprotein E (APOE) genotyp, biomarkörer och prognos av Alzheimers sjukdom har också rapporterats.[8,9]

SATS har målsättningen att studera Alzheimers sjukdom ur ett bredare synsätt än kognitiv status, som de flesta andra studier endast har fokuserat på.

Efter drygt 20 år är kolinesterashämmare fortfarande den huvudsakliga symtomatiska behandlingen för Alzheimers sjukdom. Våra och andras studier har visat att patienter med lägre kognitiv förmåga vid behandlingsstart svarade initialt bättre på kolinesterashämmare.[10] Anmärkningsvärt få studier under årens lopp har analyserat sambanden mellan olika aspekter av behandling med kolinesterashämmare (typ av preparat, dos, behandlingstid, respons etcetera) och biomarkörer i cerebrospinalvätska.

Nyligen publicerades ett förslag till klassificering av biomarkörer. Biomarkörerna grupperades i β-amyloidavlagring ”A”, patologiskt tau ”T” samt neurodegeneration ”(N)” (icke alzheimerspecifik; därför inom parentes). Med tillämpning av skärningspunkter kan var och en av A, T eller (N) klassificeras som onormal (+) eller normal (–), vilket resulterar i olika AT(N)-biomarkörprofiler hos personer med Alzheimers sjukdom.[11] Inga studier har hittills rapporterat om AT(N)-biomarkörprofiler har en klinisk betydelse, och om prognosen för individer med olika AT(N)-biomarkörprofiler skiljer sig åt till exempel avseende respons på behandling, samt om de påverkar sjukdomsförloppet i olika förmågor och därmed behovet av kommunala insatser.

Syftet med denna studie var att undersöka eventuella samband mellan alzheimerpatienter med olika AT(N)-biomarkörprofiler, APOE-genotyp och respons på behandling med kolinesterashämmare, samt progressionshastighet med användning av kognitiva och ADL-skalor.

METOD

Swedish Alzheimer Treatment Study (SATS) startades 1997 och är i dag världens största alzheimerstudie med den längsta uppföljningen överhuvudtaget av mortalitet i Alzheimers sjukdom (för närvarande 20 år). SATS är en öppen, prospektiv, icke-randomiserad studie som inkluderar 1.258 väldiagnostiserade öppenvårdspatienter från 14 minnesklinker i olika delar av Sverige (koordinerad från Verksamhetsenhet Minnessjukdomar, Skånes universitetssjukhus, Malmö). Dessa behandlades med en av de tre godkända kolinesterashämmare i klinisk rutin under 3 år. SATS har målsättningen att studera Alzheimers sjukdom ur ett bredare synsätt än kognitiv status, som de flesta andra studier endast har fokuserat på. Deltagarna utvärderades med ett strukturerat uppföljningsprogram med avseende till exempel på kognition, global skattning, instrumentella och basala ADL-funktioner vid start av behandling med kolinesterashämmare (baslinjen) och var sjätte månad under dessa tre år.

Inklusionskriterierna för SATS var patienter ≥40 år som hade diagnostiserats med demens enligt definitionen i Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) och med ”possible” eller ”probable” Alzheimers sjukdom i enlighet med kriterier från National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). Dessutom skulle individerna bo hemma vid tidpunkt för diagnos, ha en närstående tillgänglig, vara möjlig att skatta med det kognitiva testet Mini-Mental State Examination (MMSE) vid behandlingsstart samt ge tillstånd till informerat samtycke. Exklusionskriterierna var endast kontraindikationer mot kolinesterashämmare. Därför ger studien en representativ bild av alzheimerpatienter på minnesmottagningar i Sverige till skillnad från 6-månaders kliniska läkemedelsprövningar som vanligtvis inkluderar speciellt utvalda personer med få övriga sjukdomar och mediciner.

Efter inklusion och skattningarna vid baslinjen fick patienten behandling med kolinesterashämmare enligt doseringsanvisningen som i klinisk rutin. Valet av typ av kolinesterashämmare samt dos var enbart den behandlande läkarens beslut. Alla dosjusteringar registrerades under studiens gång. Andra läkemedel än kolinesterashämmare var tillåtna (ej memantin) och dokumenterades också, till exempel mot hjärt-kärlsjukdomar, högt blodtryck, diabetes, höga kolesterolvärden, och medicinering mot psykiatriska symtom såsom antidepressiva, antipsykotika och ångestdämpande. Om memantin sattes in exkluderades individen vid den tidpunkten från studien.

Denna studie inkluderar 129 SATS-deltagare från Malmö med mild till måttlig Alzheimers sjukdom (MMSE, 10–26) och som genomgick en lumbalpunktion vid start av behandling med kolinesterashämmare (snarast efter diagnosen). Cerebrospinalvätska uppsamlades i polypropylenrör, lagrades vid –80 °C och analyserades efter den kliniska uppföljningen av studien avslutats. Lumbalpunktion utfördes endast vid baslinjebesöket. Nivåerna för $A\beta_{42}$, P-tau fosforylerad vid Thr181 och T-tau bestämdes med an-

TABELL 1. SOCIODEMOGRAFISKA OCH KLINISKA EGENSKAPER VID BASLINJEN UPPDELADE I AT(N)-BIOMARKÖRPROFILER (N=129)

	A+ T– (N)– (n=58, 45%) n (%)	A+ T+ (N)– (n=12, 9%) n (%)	A+ T– (N)+ (n=17, 13%) n (%)	A+ T+ (N)+ (n=42, 33%) n (%)	p-värde
Kvinnor	34 (59%)	10 (83%)	14 (82%)	30 (71%)	0.139
APOE-ε4-bärare	41 (71%)	8 (67%)	10 (59%)	34 (81%)	0.340
	Medelvärde ± standardavvikelse				**p-värde**
Uppskattad ålder vid sjukdomsdebut, år	72.9 ± 7.2	74.5 ± 4.8	77.1 ± 5.7	70.3 ± 6.2	0.003
Uppskattad sjukdomsduration, år	3.2 ± 2.4	2.3 ± 1.4	2.2 ± 1.3	3.0 ± 1.9	0.228
Ålder vid behandlingsstart med kolinesterashämmare (baslinjen), år	76.1 ± 6.2	76.8 ± 4.6	79.2 ± 6.2	73.3 ± 6.0	0.005
Utbildning, år	10.2 ± 3.1	9.4 ± 1.9	9.1 ± 2.0	9.0 ± 2.0	0.116
MMSE poäng, skalans variationsvidd 0–30	21.7 ± 3.8	19.5 ± 3.7	20.6 ± 4.6	20.2 ± 4.0	0.181
ADAS-cog poäng, skalans variationsvidd 0–70	20.8 ± 9.1	21.8 ± 9.9	20.6 ± 10.2	23.2 ± 9.3	0.633
IADL poäng, skalans variationsvidd 8–31	17.2 ± 5.7	14.6 ± 5.9	15.9 ± 5.7	15.9 ± 4.9	0.403
PSMS poäng, skalans variationsvidd 6–30	7.9 ± 2.9	7.2 ± 1.9	8.3 ± 3.1	7.4 ± 2.2	0.568
Antal läkemedel	3.5 ± 2.8	3.3 ± 3.6	3.5 ± 2.8	2.6 ± 2.1	0.335
$A\beta_{42}$, ng/ml	**122 ± 22**	**116 ± 12**	**118 ± 19**	**115 ± 14**	**0.274**
T-tau, ng/ml	**72 ± 15**	**82 ± 11**	**122 ± 19**	**155 ± 46**	**<0.001**
P-tau, ng/ml	**30 ± 13**	**61 ± 8**	**40 ± 9**	**79 ± 24**	**<0.001**

vändning av xMAP-teknik. En undergrupp av patienter ur samma körning och reagens ingick i en tidigare studie som definierade gränsvärden för biomarkörer i cerebrospinalvätska. Patologiska nivåer av biomarkörer definierades som $A\beta_{42}$ <209 ng/ml = A+, P-tau >51 ng/ml = T+ och T-tau >100 ng/ml = (N)+.[12]

Respons beräknades som förändringen av poäng mellan 6-månadersbesöket och baslinjen för varje skattningsskala (MMSE, Alzheimer's Disease Assessment Scale–cognitive subscale (ADAS-cog), Instrumental Activities of Daily Living (IADL) eller Physical Self-Maintenance Scale (PSMS; basal ADL). För att underlätta jämförelser mellan skalorna ska förändringar i poäng angivna som positiva värden tolkas som förbättring, och angivna som negativa värden tolkas som försämring. Förändringen i global status Clinician Interview-Based Impression of Change (CIBIC) efter 6 månader har kodats 1–3 poäng (förbättrad), 4 poäng (oförändrad) och 5–7 poäng (försämrad).

Envägs variansanalys (ANOVA) med Bonferroni-korrektion användes för att jämföra skillnader mellan medelvärdena från skattningsskalorna i de fyra AT(N)-biomarkörprofilerna. Oberoende t-test användes för att jämföra skillnader mellan medelvärden i två grupper, till exempel APOE-genotyp, och chi-två-test beräknades för kategoriska variabler. Spearmans icke-parametriska korrelationskoefficient användes för att undersöka graden av linjärt samband mellan biomarkörvärden och kognitiv eller funktionell förändring.

RESULTAT

De sociodemografiska och kliniska egenskaperna vid start av behandling med kolinesterashämmare (baslinjen) hos de 129 SATS-deltagarna uppdelade i fyra AT(N)-biomarkörprofiler beskrivs i tabell 1. Alla patienter hade patologiskt (lågt) $A\beta_{42}$ (A+) i cerebrospinalvätskan så de fyra profilerna är: normalt P-tau och T-tau (A+ T– (N)–), patologiskt (högt) P-tau och normalt T-tau (A+ T+ (N)–), normalt P-tau och patologiskt (högt) T-tau (A+ T– (N)+), och både patologiskt P-tau och T-tau (A+ T+ (N)+). Individerna med A+ T+ (N)+ var yngre vid den uppskattade debuten av Alzheimers sjukdom (p=0,003) och vid baslinjen (p=0,005) än de med A+ T– (N)+. Som förväntat skilde sig nivåerna av P-tau (p<0,001) och T-tau (p<0,001), dock inte $A\beta_{42}$, mellan AT(N)-biomarkörprofilerna [tabell 1].

Linjära samband observerades mellan sämre kognition, mätt med MMSE, vid start av behandling med kolinesterashämmare och högre P-tau (r_s = –0,204, p=0,020) eller T-tau (r_s = –0,222, p=0,012), samt mellan försämrad ADAS-cog och högre T-tau (r_s = 0,194, p=0,030). Inga signifikanta korrelationer sågs mellan ADL och P-tau eller T-tau, eller mellan $A\beta_{42}$ och någon av skalorna.

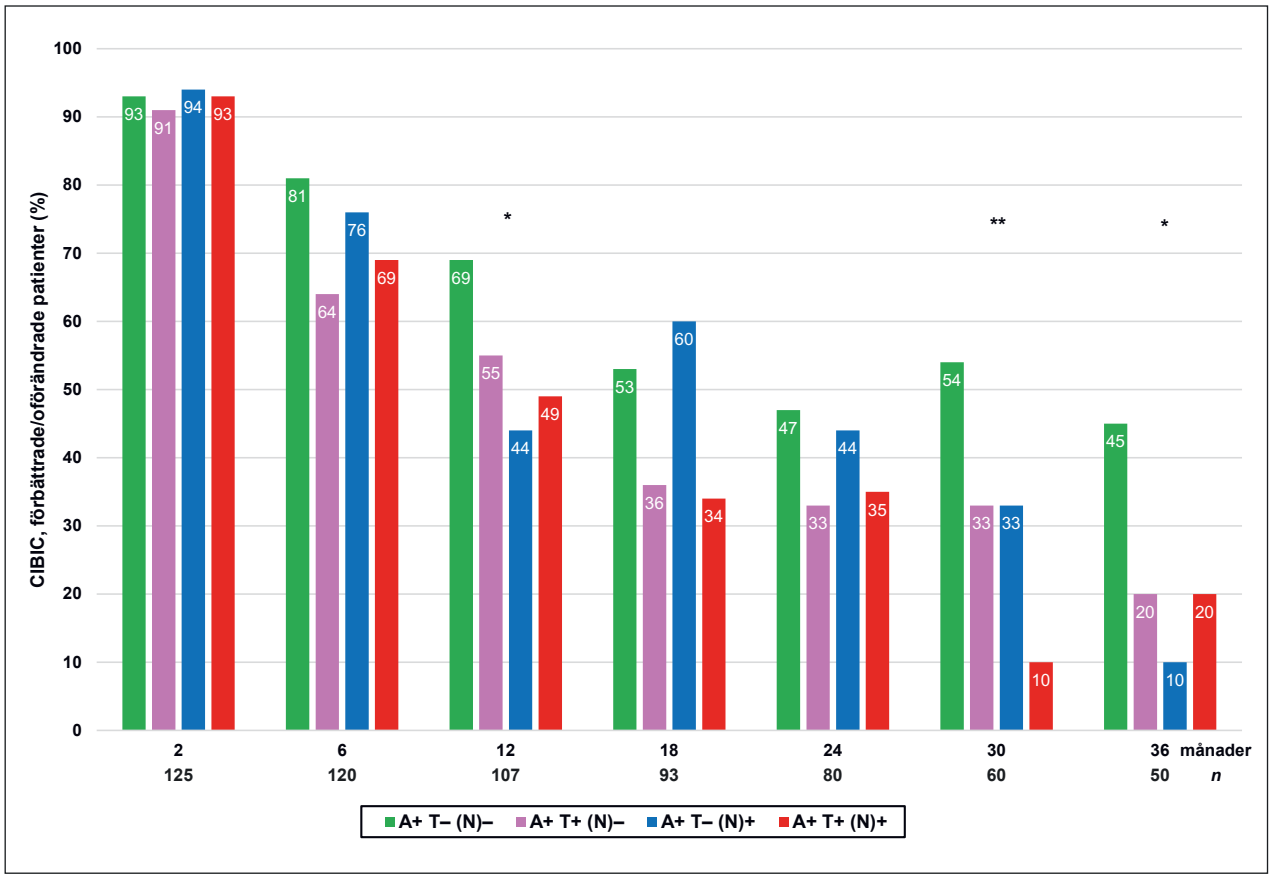
Det fanns ingen skillnad mellan de fyra AT(N)-biomarkörprofilerna i andelen SATS-deltagare som visade förbättring/ingen förändring (≥0 poäng) i någon av skalorna efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare [tabell 2]. Vid analyser av de kontinuerliga biomarkörvärdena i cerebrospinalvätskan och 6 månaders kognitiva eller funktionella förändringar i poäng från baslinjen observerades inga linjära samband mellan någon biomarkör och respons på

TABELL 2. FÖRÄNDRINGAR I KOGNITIVA OCH FUNKTIONELLA FÖRMÅGOR EFTER START AV BEHANDLING MED KOLINESTERASHÄMMARE UPPDELADE I AT(N)-BIOMARKÖRPROFILER

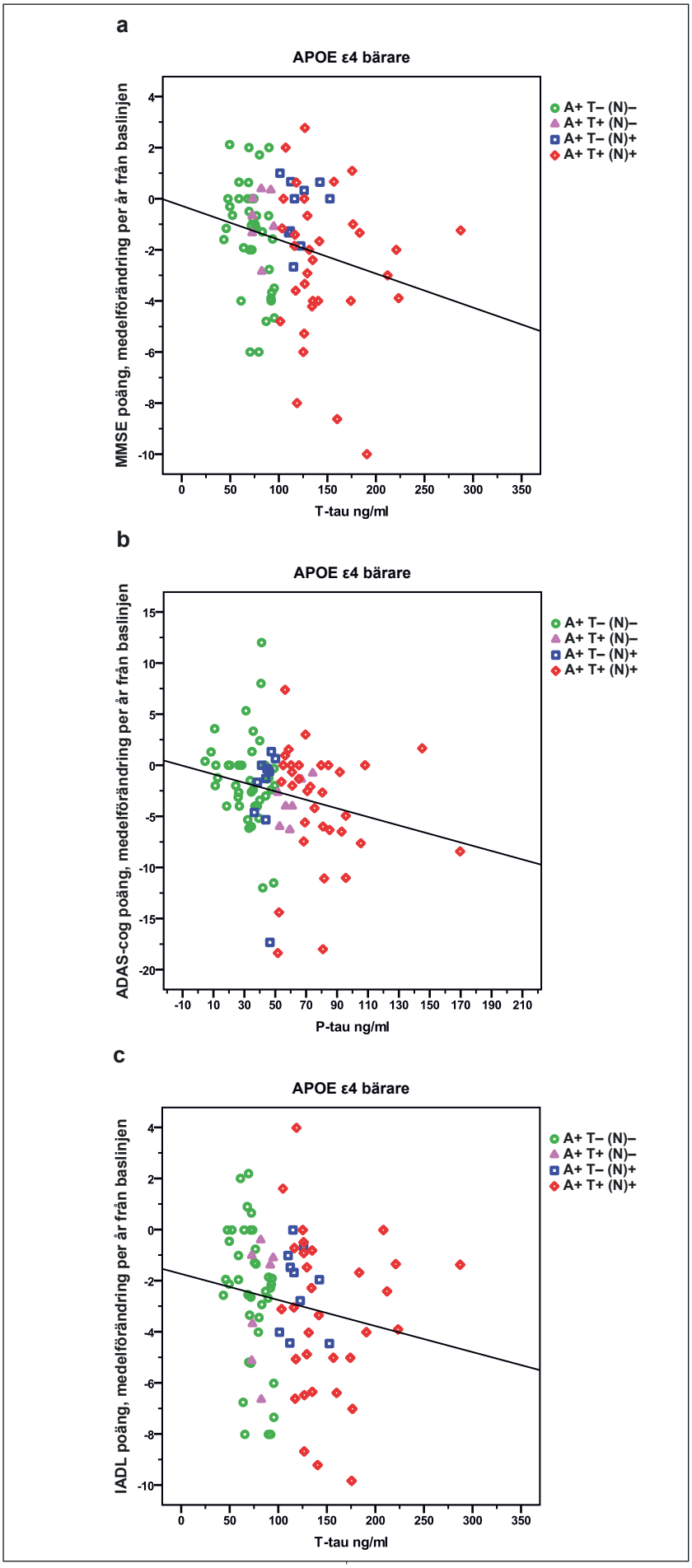
Respons på kolinesterashämmare	A+ T– (N)–	A+ T+ (N)–	A+ T– (N)+	A+ T+ (N)+	p-värde
MMSE, förbättrade/oförändrade patienter efter 6 månader (%)	62	91	53	54	0.141
ADAS-cog, förbättrade/oförändrade patienter efter 6 månader (%)	62	18	56	55	0.077
IADL, förbättrade/oförändrade patienter efter 6 månader (%)	53	36	25	41	0.218
PSMS, förbättrade/oförändrade patienter efter 6 månader (%)	55	91	63	68	0.141

Progressionshastighet	Medelvärde (95% konfidensintervall)				p-värde
MMSE poäng, förändring/år	−1.7 (−3.1, −0.2)	−1.4 (−3.0, 0.3)	−1.1 (−2.0, −0.1)	−2.9 (−4.1, −1.8)	0.361
ADAS-cog poäng, förändring/år	−1.7 (−3.3, −0.2)	−2.7 (−4.5, −1.0)	−2.8 (−5.1, −0.4)	−3.9 (−5.6, −2.1)	0.286
IADL poäng, förändring/år	−2.6 (−3.3, −1.9)	−3.1 (−4.8, −1.5)	−2.8 (−3.9, −1.8)	−4.2 (−5.7, −2.7)	0.148
PSMS poäng, förändring/år	−1.7 (−2.4, −0.9)	−1.4 (−2.6, −0.1)	−1.2 (−1.9, −0.5)	−1.4 (−2.2, −0.7)	0.891
Deltagande i SATS, månader	22.9 (19.6, 26.3)	27.5 (20.3, 34.7)	31.1 (27.1, 35.0)	23.8 (19.9, 27.7)	0.081
Fullföljt 3 år i SATS, n (%)	20 (34%)	5 (42%)	10 (59%)	15 (36%)	0.316

För att underlätta jämförelser har förbättring angivits som positiva värden och försämring angivits som negativa värden i alla skalorna.



Figur 1.
Andelen förbättrade/oförändrade patienter i global förmåga (CIBIC-poäng, 1–4) från start av behandling med kolinesterashämmare och halvårsvis under tre års behandling uppdelade i AT(N)-biomarkörprofiler. Högre frekvens av förbättrade/oförändrade individer observerades i A+ T– (N)– efter 12 månaders (p=0,034), 30 månaders (p=0,005) och 36 månaders (p=0,029) behandling. Ingen signifikant skillnad i AT(N)-profiler sågs mellan den förbättrade jämfört med den oförändrade gruppen vid någon tidpunkt.



kolinesterashämmare. Det fanns inte heller några skillnader i medeldos av kolinesterashämmare under studien mellan patienter med olika AT(N)-biomarkörprofiler.

En högre andel globalt förbättrade/oförändrade individer (CIBIC-poäng, 1–4) sågs i A+ T– (N)– jämfört med de övriga grupperna efter 12 månaders ($p = 0{,}034$), 30 månaders ($p = 0{,}005$) och 36 månaders ($p = 0{,}029$) behandling med kolinesterashämmare, men inte vid de andra mättillfällena [figur 1]. Progressionshastigheten per år i kognition eller ADL skiljde sig däremot inte mellan AT(N)-biomarkörprofilerna i någon av skalorna [tabell 2].

Vid jämförelser av patienter med olika APOE-genotyper var nivån på $A\beta_{42}$ lägre bland ε4-bärarna än icke-ε4-bärarna (medelvärde ± standardavvikelse, 116 ± 16 vs. 125 ± 22 ng/ml, $p = 0{,}013$). Inga signifikanta skillnader i kön, ålder vid debut av Alzheimers sjukdom eller vid baslinjen, utbildning, kognitiv eller funktionell förmåga vid baslinjen, antal läkemedel och nivåer av tau påvisades mellan de två grupperna. Linjära samband observerades hos APOE-ε4-bärarna mellan snabbare årlig försämring av kognition, mätt med MMSE och högre T-tau ($r_s = -0{,}257$, $p = 0{,}014$), samt försämring av ADAS-cog och högre P-tau ($r_s = -0{,}242$, $p = 0{,}022$), och snabbare försämring i instrumentell ADL (men inte i basal ADL) och högre T-tau ($r_s = -0{,}232$, $p = 0{,}028$) [figur 2 a–c], samt en trend mot P-tau ($r_s = -0{,}200$, $p = 0{,}059$). Dessa korrelationer var inte signifikanta hos APOE-icke-ε4-bärarna.

Sambandseffekten av normala/patologiska nivåer av tau med förekomst/ej förekomst av APOE-ε4-allel och re-

Figur 2.
Kognitiv och funktionell förändring per år hos APOE-ε4-bärare uppdelade i AT(N)-biomarkörprofiler. a. Snabbare försämring av MMSE visade ett linjärt samband med högre T-tau vid start av behandling med kolinesterashämmare (tidpunkt för alzheimerdiagnos) ($r_s = -0{,}257$, $p = 0{,}014$). b. Försämring i ADAS-cog hade en negativ korrelation med P-tau vid baslinjen ($r_s = -0{,}242$, $p = 0{,}022$). c. Ett linjärt samband mellan snabbare försämring i instrumentell ADL och högre T-tau sågs också ($r_s = -0{,}232$, $p = 0{,}028$). Dessa korrelationer var inte signifikanta hos APOE-icke-ε4-bärarna.

spons på kolinesterashämmare, samt kognitiv och funktionell progressionshastighet analyserades också. Inga skillnader sågs mellan de fyra grupperna i någon skala.

Efter 3 år slutförde 50 personer (39 procent) studien och medeltiden i SATS för alla deltagare var 24,7 månader. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan individer med olika AT(N)-biomarkörprofiler [tabell 2]. De som avbröt studien hade lägre kognitiv status vid start av behandling med kolinesterashämmare jämfört med de som fullföljde (medelvärde ± standardavvikelse, MMSE: 20,1 ± 4,2 vs. 22,0 ± 3,4 poäng, p=0,007 och ADAS-cog: 23,6 ± 9,9 vs. 18,4 ± 7,4 poäng, p=0,001). Inga skillnader i kön, APOE-genotyp, ålder vid debut av Alzheimers sjukdom eller vid baslinjen, utbildning, ADL, antal läkemedel och biomarkörnivåer i cerebrospinalvätskan observerades mellan de två grupperna.

låg korrelation mellan patologierna i Alzheimers sjukdom och klinisk behandlingsrespons. En mer uttalad global, men inte kognitiv, progressionshastighet observerades hos individer med ökad bildning av neurofibriller och/eller neuronal skada, vilket kan indikera sämre prognos i denna grupp. Endast hos bärare av APOE-ε4-allel sågs samband mellan snabbare försämringshastighet i kognition eller instrumentell ADL per år, och högre P-tau eller T-tau, vilket tyder på ett förhållande mellan den genetiska riskfaktorn och taupatologi. Detta kan leda till en undergrupp av alzheimerpatienter med snabbare kognitiv och/eller funktionell försämring. Instrumentell ADL är en betydelsefull skattning i Alzheimers sjukdom, och fynden betonar vikten av att läkaren utvärderar instrumentell ADL-status över tid för att kunna bedöma personens förmåga att klara sig självständigt och förutsäga prognosen av

”De olika mönstren av biomarkörer i cerebrospinalvätska som observeras i sjukdomen kan försvåra tolkningen av biomarkörerna och den diagnostiska säkerheten i klinisk rutin.

DISKUSSION

I denna långtidsstudie från en minnesmottagning uppvisade nästan hälften av patienterna med kliniskt diagnostiserad Alzheimers sjukdom inga tecken på ökad bildning av neurofibriller (förhöjt P-tau) eller neuronal degeneration (förhöjt T-tau). De olika mönstren av biomarkörer i cerebrospinalvätska som observeras i sjukdomen kan försvåra tolkningen av biomarkörerna och den diagnostiska säkerheten i klinisk rutin. Deltagarna med både patologiskt P-tau och T-tau var yngre, vilket indikerar en mer aggressiv sjukdom. Inga signifikanta samband mellan nivåerna av någon biomarkör i cerebrospinalvätska och 6-månaders respons på behandling med kolinesterashämmare i kognitiv, global eller ADL-förmåga sågs, vilket visade en sjukdomen. Kunskap om individer som förväntas ha snabbare sjukdomsutveckling, och därför kommer att kräva mer vårdresurser är väsentlig information för familjemedlemmar, läkare och kommunala beslutsfattare. Våra resultat visar att AT(N)-biomarkörprofilerna har begränsad användbarhet vid utvärdering av kognitiv, global eller funktionell behandlingsrespons i kliniska studier, och av progressionshastighet under längre perioder i mild till måttlig Alzheimers sjukdom. Fynden kan användas vid diskussioner av nya diagnostiska kriterier, samt vid analyser av hur olika patientgruppers förmågor förändras och tolkning av resultat i kliniska studier av framtida behandlingar mot Alzheimers sjukdom.

Artikeln är sammanfattad från nedanstående publicerade artikel: Wattmo C, Blennow K and Hansson O. Cerebrospinal fluid biomarker levels: phosphorylated tau (T) and total tau (N) as markers for rate of progression in Alzheimer’s disease. BMC Neurology 2020; 20(1):10.

Foto: Per-Åke Aronsson

CARINA WATTMO
Doktor i medicinsk vetenskap, Fil. kand. statistik, Leg. Sjuksköterska
Enheten för klinisk minnesforskning, Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet
carina.wattmo@med.lu.se

REFERENSER

1. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. Arch Neurol. 2001;58:373-9.

2. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. Arch Gen Psychiatry. 2012;69:98-106.

3. Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bussiere T, Bouras C, Kovari E, Perl DP, et al. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer’s disease. Neurology. 2003;60:1495-500.

4. Kester MI, van der Vlies AE, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, van Elk EJ, Scheltens P, et al. CSF biomarkers predict rate of cognitive decline in Alzheimer disease. Neurology. 2009;73:1353-8.

5. Sunderland T, Wolozin B, Galasko D, Levy J, Dukoff R, Bahro M, et al. Longitudinal stability of CSF tau levels in Alzheimer patients. Biol Psychiatry. 1999;46:750-5.

6. Okonkwo OC, Alosco ML, Griffith HR, Mielke MM, Shaw LM, Trojanowski JQ, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities and rate of decline in everyday function across the dementia spectrum: normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease. Arch Neurol. 2010;67:688-96.

7. Marshall GA, Lorius N, Locascio JJ, Hyman BT, Rentz DM, Johnson KA, et al. Regional cortical thinning and cerebrospinal biomarkers predict worsening daily functioning across the Alzheimer's disease spectrum. J Alzheimers Dis. 2014;41:719-28.

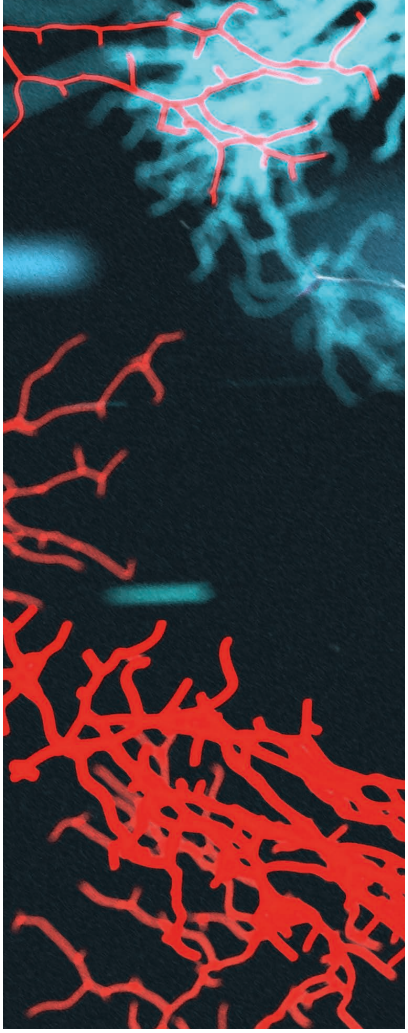
8. Kanai M, Shizuka M, Urakami K, Matsubara E, Harigaya Y, Okamoto K, et al. Apolipoprotein E4 accelerates dementia and increases cerebrospinal fluid tau levels in Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 1999;267:65-8.

9. Lasser RA, Dukoff R, Levy J, Levin R, Lehtimaki T, Seubert P, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele in association with global cognitive performance and CSF markers in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 1998;13:767-74.

10. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Predictors of long-term cognitive outcome in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2011;3:23.

11. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14:535-62.

12. Hertze J, Minthon L, Zetterberg H, Vanmechelen E, Blennow K, Hansson O. Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: a clinical follow-up study of 4.7 years. J Alzheimers Dis. 2010;21:1119-28.



Window of OPPORTUNITY

MAVENCLAD®
kladribin tabletter

Oralt läkemedel mot MS
2 korta tablettkurer, långvarig effekt.[1,2]

Verkningsmekanismen medför ett fönster med möjligheten för **amning**[3]

Referens: MAVENCLAD® SPC 01/2020

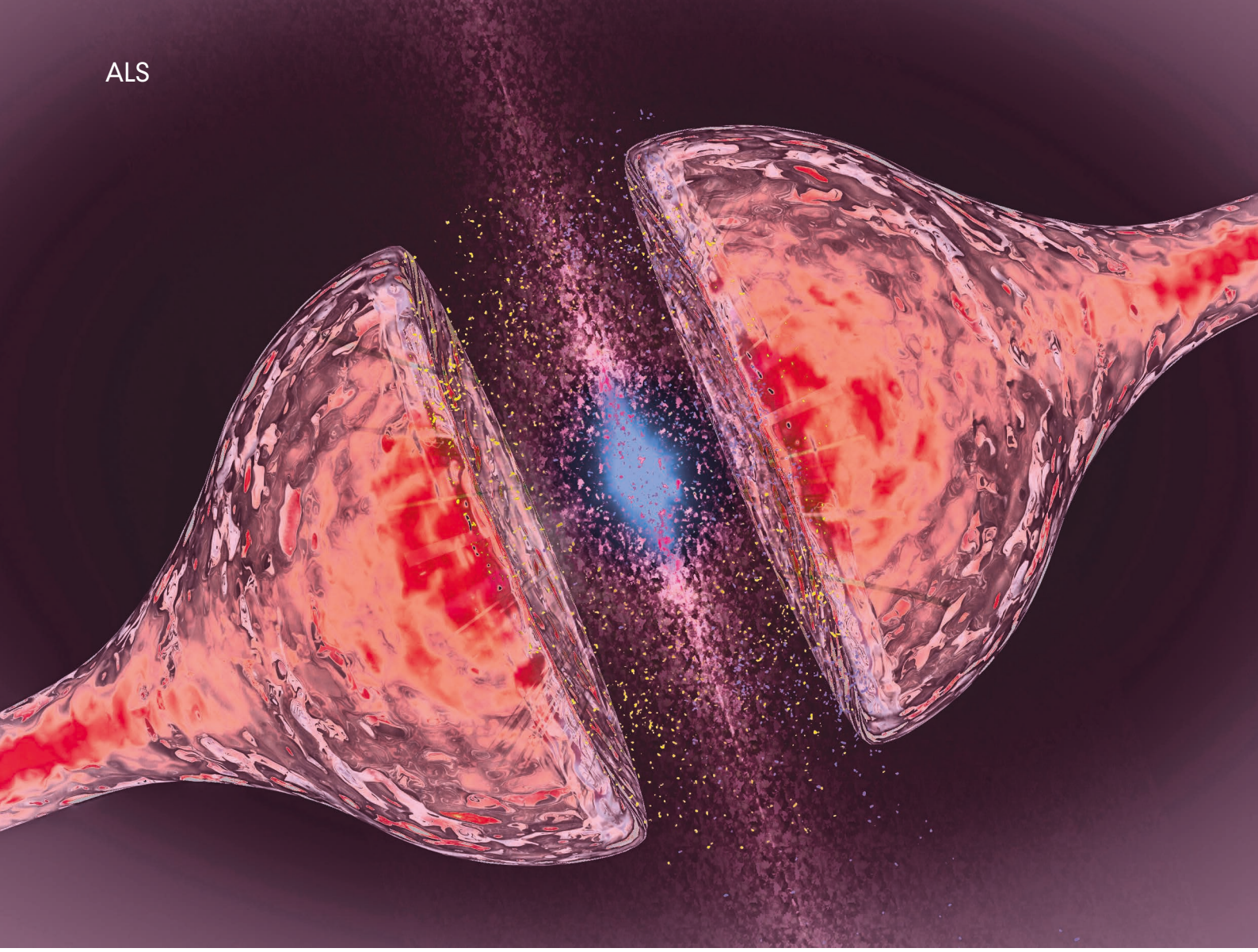
1) MAVENCLAD® ges per oralt under 4–5 dagar och ånyo under 4–5 dagar en månad senare. Proceduren upprepas ånyo efter 1 år. Dosen är viktbaserad.
2) Effekt upp till 4 år vad avser minskad skovfrekvens och förlängd tid till progression av funktionsnedsättning.
3) Det är okänt om kladribin utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn är amning kontraindicerad under behandling med MAVENCLAD® och i 1 vecka efter den sista dosen.

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:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. HIV. Aktiv kronisk infektion (tuberkulos eller hepatit). Aktiv malignitet. Insättning av behandling med kladribin hos patienter med försvagat immunförsvar, inklusive patienter som står på immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling. Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Graviditet eller amning. Fall av PML har rapporterats vid behandling med parenteralt kladribin mot hårcellsleukemi. I den kliniska studiedatabasen (1,976 patienter, 8,560 patientår) för MAVENCLAD® har inga fall av PML rapporterats. En undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRI) bör emellertid göras innan behandling med MAVENCLAD® påbörjas (vanligen inom tre månader).

För ytterligare information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 01/2020.

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

SE/CLA/0420/0012b MAJ 2020



SYNAPTOTAGMIN 13 verkar nervskyddande i ALS

I sjukdomarna amyotrofisk lateral skleros (ALS) och spinal muskelatrofi är det de motoriska nervcellerna (motorneuron) som styr all vår skelettmuskulatur som förloras, vilket leder till en dödlig förlamning. Dock är inte alla motorneuron lika känsliga för de patologiska processerna i dessa allvarliga sjukdomar. De okulomotoriska motorneuronen som styr ögats muskulatur är av okänd anledning mycket motståndskraftiga. Nu har forskare vid Karolinska Institutet och Universitet i Milano i detalj studerat dessa nervceller för att förstå de bakomliggande orsakerna för deras motståndskraft och har sedan använt denna kunskap för att skydda känsliga nervceller. De identifierade en gen, *Synaptotagmin 13 (SYT13),* med hög aktivitet i okulomotoriska motorneuron, och som kan användas för att skydda känsliga nervceller från nedbrytning. Genterapiexperiment i musmodeller av dessa sjukdomar visade lovande resultat med förlängd livslängd hos djuren. **Eva Hedlund**, docent och forskningsledare, ger här en bakgrund till studien.

MOTORNEURONSJUKDOMAR – DERAS ÄRFTLIGHET OCH GENTERAPI

Amyotrofisk lateral skleros (ALS) och spinal muskelatrofi (SMA) är dödliga sjukdomar som kännetecknas av en progressiv förlust av nervceller, så kallade motorneuron, vilka styr all skelettmuskulatur i kroppen. När motorneuronen dör förtvinar musklerna och patienterna blir således först försvagade och därefter förlamade.

Det finns i dagsläget inga effektiva terapier för ALS. I cirka 10 procent av alla ALS-fall är sjukdomen tydligt nedärvd och här vet man nu ofta den genetiska orsaken till sjukdomen. Det betyder att man kommer kunna utveckla genterapier där man i de flesta fall försöker att slå ner den sjukdomsorsakande genen. Men i 90 procent av fallen är sjukdomen inte tydligt nedärvd och här vet vi oftast inte varför man får sjukdomen och det finns inte heller några tydliga genetiska mål. Det innebär att det finns ett mycket stort behov av att hitta behandlingsformer som hjälper ALS-patienter oavsett sjukdomsorsak.

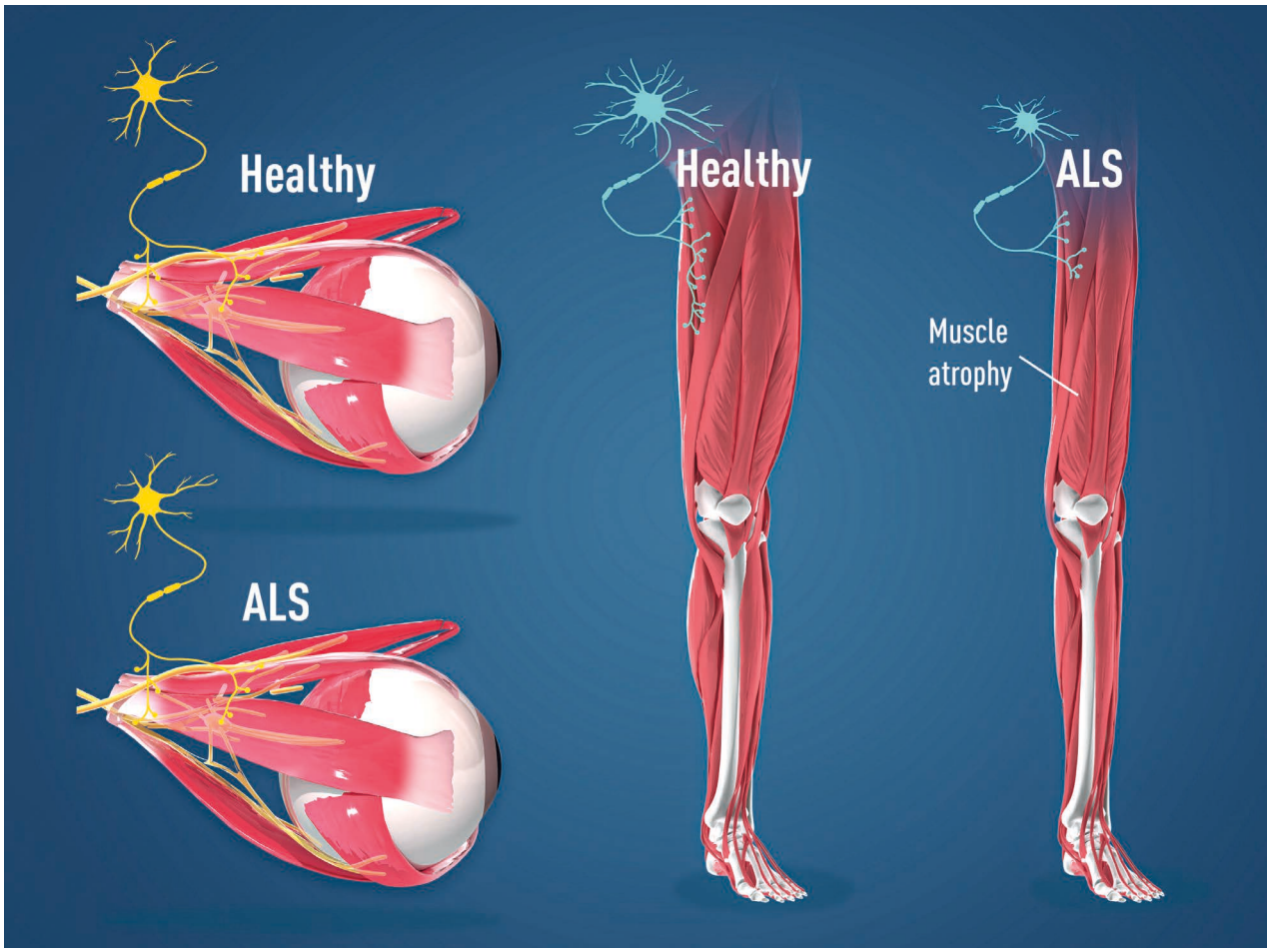
Spinal muskelatrofi är en så kallad monogenetisk sjukdom som orsakas av mutationer i en enda gen, den så kallade survival motor neuron 1 (SMN1) genen. Här godkändes nyligen nya behandlingar som är riktade just mot SMN1 och vilka har gett mycket lovande resultat.[1] Dock varierar de gynnsamma effekterna beroende på tidpunkt för behandling och sjukdomens svårighetsgrad. Det finns därför ett behov av nya kompletterande behandlingar.

OKULOMOTORISKA MOTORNEURON ÄR MOTSTÅNDSKRAFTIGA

Även om ALS och spinal muskelatrofi karaktäriseras av att motorneuron förloras och därmed att skelettmuskulaturen förtvinar så är inte alla motorneuron lika känsliga i dessa sjukdomar. De motorneuron som styr ögats muskulatur (och gör att vi kan titta uppåt och nedåt och åt sidorna) är oerhört motståndskraftiga och finns kvar i slutstadier av sjukdomarna (för en översiktsartikel, se referens 2). Detta används som ett hjälpmedel så att patienter fortfarande kan kommunicera med sin omgivning även då de är helt förlamade och inte längre kan tala.[3,4] Flera laboratorier runt om i världen försöker att förstå dessa nervcellers motståndskraft för att sedan kunna utnyttja deras egenskaper för att stärka upp känsliga motorneuron. Vårt laboratorium har bland annat visat att okulomotoriska motorneuron har höga nivåer av en tillväxtfaktor kallad IGF-2 (insulin-like growth factor 2) vilken verkar nervskyddande och kan stärka känsliga nervcellers motståndskraft och öka livslängden hos ALS-möss.[5]

och spinal muskelatrofi

> Det innebär att det finns ett mycket stort behov av att hitta behandlingsformer som hjälper ALS-patienter oavsett sjukdomsorsak.



SYNAPTOTAGMIN 13 FINNS I HÖGA NIVÅER I MOTSTÅNDSKRAFTIGA MOTORNEURON

I vår studie[6] började vi med att analysera innehållet av RNA-molekyler i motståndskraftiga och känsliga motorneuron i humant post mortem material genom så kallad RNA-sekvensering. Detta gjorde vi då RNA är budbärarmolekylerna i alla celler som visar vilka gener som är aktiva och därmed cellernas funktion och tillstånd. Vi förväntade oss således att hitta ledtrådar till cellers motståndskraft och känslighet genom denna analys.

I våra sekvenseringsexperiment såg vi att motståndskraftiga okulomotoriska motorneuron isolerade från kontrollvävnad hade högre nivåer av Synaptotagmin 13 (SYT13) mRNA jämfört med känsliga ryggmärgsmotorneuron. SYT13 tillhör en grupp av membranproteiner vilka är involverade reglering av hur och när neurotransmittorer frisätts och är viktiga för funktionen hos synapser mellan nervceller, och även till exempel mellan motorneuron och muskel. Synapser är mycket känsliga i neurodegenerativa sjukdomar, inklusive ALS och spinal muskelatrofi, och förstörs tidigt under sjukdomsförloppet, vilket gjorde att vi blev mycket intresserade av denna gens möjliga funktion i okulomotoriska motorneuron. Vi undersökte även SYT13-nivåer i motorneuron isolerade från ALS-patientvävnad där endast relativt motståndskraftiga nervceller finns kvar i ryggmärgen, då de känsliga motorneuronen degenererat (försvunnit). Här var nivåerna av SYT13 mycket högre i alla kvarvarande motorneuron än i kontrollvävnaden vi precis analyserat. Av dessa resultat drog vi slutsatsen att SYT13 kunde vara en möjlig komponent bakom cellers motståndskraft och beslöt oss för att undersöka detta närmare.

SYT13 SKYDDAR KÄNSLIGA MÄNSKLIGA MOTORNEURON FRÅN DEGENERATION

Härnäst ville vi funktionellt testa om SYT13 kunde rädda mänskliga motorneuron från ALS- eller spinal muskelatrofiliknande degeneration. Vi använde oss av stamcellsderiverade motorneuron som genererats från ALS- och spinal muskelatrofi-patienters hudceller efter omprogrammering. Denna typ av omprogrammering av somatiska celler till så kallade inducerade pluripotenta stamceller[7,8] har revolutionerat medicinsk forskning då den innebär att man kan studera alla mänskliga celltyper utanför kroppen och förstå sjukdomsmekanismer, och denna teknik belönades 2012 med Nobelpriset i Medicin och Fysiologi.[9] Vi tillförde höga nivåer att SYT13 i de mänskliga motorneuronen, och såg att vi då kunde rädda både ALS- och spinal muskelatrofi-patientmotorneuron från degeneration under sjukdomslika förhållanden i cellodling. Tillförseln av SYT13 skyddade cellerna mot nedbrytning genom att minska så kallad endoplasmatisk retikulär stress och blockera programmerad celldöd (apoptos). SYT13 hade en skyddande effekt oberoende av den genetiska orsa-

ken till sjukdomarna, vilket är mycket fördelaktigt ur ett terapeutiskt perspektiv eftersom mekanismerna bakom degeneration i princip är okända hos majoriteten av alla ALS-patienter och skulle kunna skilja sig från individ till individ.

GENTERAPI MED SYT13 FÖRLÄNGER LIVSLÄNGDEN HOS ALS- OCH SMA-DJUR

Härefter genomförde vi genterapiexperiment med SYT13 i musmodeller av ALS och spinal muskelatrofi och kunde visa att SMA-mössen levde upp till 50 procent längre och ALS-mössen 14 procent längre. Denna effekt på överlevnad berodde på att SYT13 skyddade känsliga motorneuron från nedbrytning och att synapserna mellan motorneuron och muskel bevarades. Likt de odlade mänskliga nervcellerna, minskade endoplasmatisk retikulär stress och apoptos blockerades i djurens nervceller. Varför SYT13-genterapi gav en relativt större effekt på överlevnad i SMA-djur jämfört med ALS-djur är något vi vill undersöka närmare i framtida försök.

Våra resultat antyder att SYT13 är en mycket lovande kandidat för framtida genterapi för patienter med motorneuronsjukdom oavsett genetisk orsak.

Foto: Karl Gabor

EVA HEDLUND
Docent, Institutionen för neurovetenskap, Karolinska Institutet
eva.hedlund@ki.se

REFERENSER

1. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA et al. Nusinersen Versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Eng J Med 2017; 377:1723-1732.

2. Nijssen J, Comley LH and Hedlund E. Motor neuron vulnerability and resistance in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathologica 2017; 133:863-885.

3. Kubota M, Sakakihara Y, Uchiyama Y, Nara A, Nagata T, Nitta H et al. New ocular movement detector system as a communication tool in ventilator-assisted Werdnig-Hoffmann disease. Dev Med Child Neurol 2000; 42:61-64.

4. Spataro R, Ciriacono M, Manno C, La Bella V. The eyetracking computer device for communication in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurol Scand 2014; 130:40-45.

5. Allodi I, Comley L, Nichterwitz S, Nizzardo M, Simone C, Aguila Benitez J, Cao M, Corti S and Hedlund E (2016) Differential neuronal vulnerability identifies IGF-2 as a protective factor in ALS. Scientific Reports 2016; 6:25960.

6. Nizzardo M, Taiana M, Rizzo F, Aguila Benitez J, Nijssen J, Allodi I, Melzi V, Bresolin N, Comi GP, Hedlund E and Corti S. Synaptotagmin 13 is neuroprotective across motor neuron diseases. Acta Neuropathol 2020; 139:837-853.

7. Takahashi K and Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126:663-676.

8. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K and Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors". Cell 2007; 131: 861-872.

9. "The Nobel Prize in Physiology or Medicine – 2012 Press Release". Nobel Media AB. October 8, 2012.

Window of OPPORTUNITY

MAVENCLAD® kladribin tabletter

Oralt läkemedel mot MS
2 korta tablettkurer, långvarig effekt.[1,2]

Verkningsmekanismen medför ett fönster med möjligheten för vaccinationer[3]

Referens 1. MAVENCLAD® SPC 01/2020

1) MAVENCLAD® ges per oralt under 4–5 dagar och ånyo under 4–5 dagar en månad senare. Proceduren upprepas ånyo efter 1 år. Dosen är viktbaserad.
2) Effekt upp till 4 år vad avser minskad skovfrekvens och förlängd tid till progression av funktionsnedsättning.
3) **Avdödat vaccin*** kan ges under behandlingsåren. Vid vaccination bör antalet B-celler vara > 20/µl och CD4+ T celler >200/ µl (kontrolleras med flödescytometri). Det sker vanligen inom 3-9 månader efter varje avslutad behandlingskur. Därefter är fullgoda vaccinationssvar att förvänta framöver. Om vaccination med avdödat vaccin ska genomföras före behandlingsstart ska det ske minst 6 veckor innan så att ett optimalt immunsvar kan utvecklas. **Levande eller levande försvagade vacciner**: Behandling med MAVENCLAD® ska inte påbörjas inom 4 till 6 veckor efter vaccination med levande eller levande försvagade vacciner på grund av risken för aktiv vaccininfektion. Vaccination med levande eller levande försvagade vacciner ska undvikas under och efter kladribinbehandling så länge som patientens leukocytantal inte ligger inom normalgränserna. * http://www.mssallskapet.se/wp-content/uploads/2020/02/Rekommendationer-g%C3%A4llande-vaccination-vid-MS-.pdf

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:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. HIV. Aktiv kronisk infektion (tuberkulos eller hepatit). Aktiv malignitet. Insättning av behandling med kladribin hos patienter med försvagat immunförsvar, inklusive patienter som står på immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling. Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Graviditet eller amning. Fall av PML har rapporterats vid behandling med parenteralt kladribin mot hårcellsleukemi. I den kliniska studiedatabasen (1,976 patienter, 8,560 patientår) för MAVENCLAD® har inga fall av PML rapporterats. En undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRI) bör emellertid göras innan behandling med MAVENCLAD® påbörjas (vanligen inom tre månader).

För ytterligare information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 01/2020.

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

MERCK

SE/CLA/0420/0012c MAJ 2020

Hur kan vi utföra rätt rörelse i precis rätt ögonblick?

Trots att det forskas mycket för att förstå olika typer av störningar av de basala ganglierna, vet vi fortfarande förvånansvärt lite om hur dessa strukturer arbetar i friskt tillstånd.

Alla som spelar ett instrument som till exempel piano vet att det krävs mycket för att i snabb följd få till en mängd väldigt fint avstämda rörelser i rätt sekvens.. Man måste röra fingrarna till rätt tangent, lyssna för att ha koll på tempot och ljudstyrkan, iaktta känslan i fingertopparna för att kunna slå an tangenterna med rätt kraft i precis rätt ögonblick och sedan också släppa upp dem i rätt bråkdels sekund igen. Det är alltså väldigt mycket man kontinuerligt och parallellt måste ta hänsyn till för att varje tangentslag ska stämma. Hur klarar hjärnan av att lösa så många så komplexa uppgifter med så hög hastighet? **Yvonne Johansson**, postdoktor vid Karolinska Institutet, har studerat detta och förklarar i denna artikel.

Vi har undersökt striatum, en hjärnstruktur som är en del av de basala ganglierna, där mycket information samlas och bearbetas för att sedan hjälpa till att skicka rätt signaler till kroppens muskler. Vi ville förstå vad som egentligen händer i striatum när den bestämmer om och när vi ska röra på oss och väljer vilken rörelse vi ska utföra. Vår forskning visar att striatum bearbetar det stora flödet av inkommande information på ett väldigt organiserat sätt och att de olika celltyperna i striatum alla lämnar sitt specifika bidrag till att säkerställa att rätt rörelser utförs i rätt ögonblick.

Hela dagen utför vi många komplexa rörelser som är väl anpassade till vår omgivning utan att tänka på det. Vi börjar att gå över gatan när trafikljuset blir grönt, vi sträcker ut handen för att fånga bollen precis innan den når oss och på samma sätt gör vi inga onödiga rörelser. För det mesta funderar vi inte ens på vilka kroppsdelar vi rör på eller hur de olika kroppsdelarna samarbetar. Det märker vi först när rörelserna inte fungerar så automatiskt och omedvetet längre, till exempel när någon drabbas av Parkinsons sjukdom, Huntingtons sjukdom eller av Tourette-syndromet. Alla dessa sjukdomar påverkar striatum och resulterar antingen i för många eller för få rörelser, det vill säga antingen gör vi ofrivilliga extra rörelser, eller så kan vi inte utföra de rörelser vi vill. Trots att det forskas mycket för att förstå olika typer av störningar av de basala ganglierna, vet vi fortfarande förvånansvärt lite om hur dessa strukturer arbetar i friskt tillstånd. En viktig förutsättning för att vi ska kunna utföra de riktiga rörelserna är att striatum bearbetar en väldigt stor informationsmängd korrekt. Denna information omfattar både våra avsikter och intentioner och ett ständigt flöde av uppdateringar av vad som händer runt omkring oss. Genom att integrera de olika typerna av informationer, kan vi styra våra rörelser så att de passar till situationen och det ögonblick där vi just befinner oss. Men vilka nervceller är egentligen ansvariga för att bearbeta det ständiga flödet av inkommande information? Och hur är bearbetningen av olika typer av information organiserad? Vårt forskningsmål är att kartlägga nervbanorna och nervcellerna som är ansvariga för bearbetningen av de olika informationerna som strömmar in till de basala ganglierna, och speciellt till dess första del: striatum. Att ha bra kunskap om hur de friska basala ganglierna bearbetar information för att styra rörelser är också ett viktigt fundament för att kunna förstå vad som händer när man blir sjuk och för att utveckla bra behandling och diagnostik för alla sjukdomar som påverkar just den här regionen.

INFORMATION SOM SKICKAS TILL DE BASALA GANGLIERNA ÄR AVGÖRANDE FÖR VÅRA RÖRELSER

De basala ganglierna består av ett antal olika strukturer som tillsammans styr våra rörelser. Den mesta informationen går först till striatum, som är den största strukturen och ”ingången” till de basala ganglierna [bild 1]. Hela hjärnbarken sänder information till striatum. En hjärnbarksstruktur som är speciellt intressant för vårt arbete är den motoriska hjärnbarken. Denna struktur är ansvarig för planering av frivilliga rörelser och genererar bland annat handlingsimpulser som skickas till striatum. När vi till exempel spelar en ny låt på pianot, planeras rörelserna av våra fingrar i den motoriska hjärnbarken. Dessutom har

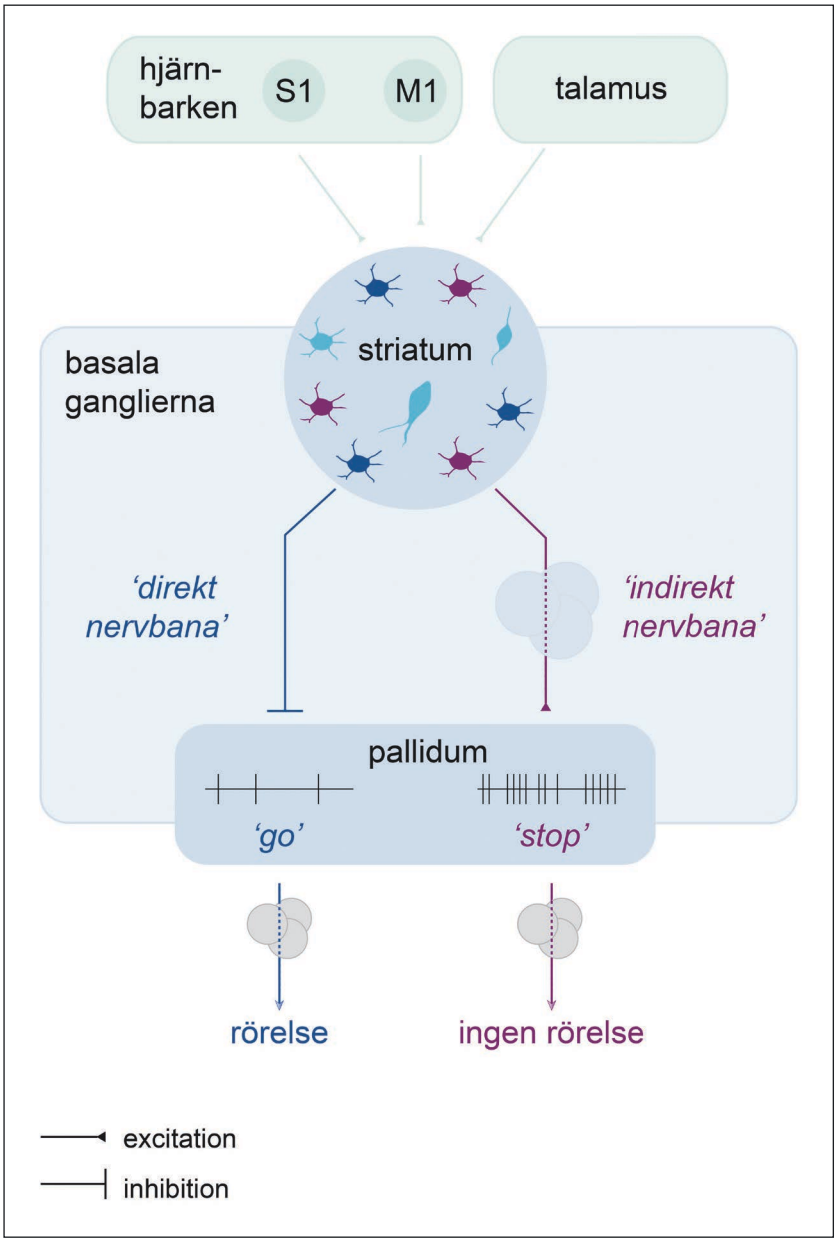


Bild 1. Informationsflödet som styr våra rörelser. M1=motoriska hjärnbarken; S1=somatosensoriska hjärnbarken.

Talamus är ett allmänt informationsrelä, som informerar striatum när något viktigt händer i vår omgivning och vi därför eventuellt plötsligt måste avbryta en pågående rörelse för att istället utföra en annan rörelse

vi även betraktat den delen av hjärnbarken som är specialiserad på känselinformation, eftersom mycket av vårt beteende styrs av någon eller även flera olika former av sensoriska signaler från vår omgivning. Vid pianot anpassar vi fingrarnas rörelser efter ljudet vi hör och efter känseln i fingertopparna. Vi har tittat på känselintryck som bearbetas i den somatosensoriska hjärnbarken och sedan leds vidare till striatum. Förutom hjärnbarken är även talamus en viktig informationskälla för striatum. Talamus är ett allmänt informationsrelä, som informerar striatum när något viktigt händer i vår omgivning och vi därför eventuellt plötsligt måste avbryta en pågående rörelse för att istället utföra en annan rörelse. Sammanfattat innebär det att all inkommande information samlas i striatum vart det bearbetas av nervceller för att generera signaler till andra strukturer i de basala ganglierna. Dessa signaler leds därefter via pallidum vidare för att styra musklerna. Så som striatum är ingångsstrukturen till de basala ganglierna, så är pallidum utgångsstrukturen. Intressant nog undertrycker neuronerna i pallidum konstant alla rörelser. Men signaler till de basala ganglierna kan aktivera neuroner i striatum som i sin tur stänger av neuronerna i pallidum och på så sätt tillåter att musklerna aktiveras – så att vi i precis rätt ögonblick och med rätt kraft slår an nästa tangent på vårt piano. Och å andra sidan kan andra signaler till de basala ganglierna påverka aktiviteterna i striatum så att nervcellerna i pallidum reaktiveras, vilket betyder att rörelserna upphör eller undertrycks. Ingångssignalerna till de basala ganglierna är viktiga av två olika skäl. För det andra är de nödvändiga för att pausa den pågående inhibitionen från pallidum som annars skulle undertrycka de planerade rörelserna.

HUR KAN MAN KARTLÄGGA HUR NERVCELLER I STRIATUM SVARAR PÅ OLIKA SORTERS INFORMATION?

Trots att det sedan länge varit bekant att striatum består av olika typer av nervceller, vet vi ännu inte hur de kan bearbeta all den varierande information som hela tiden skickas till striatum. För att förstå detta bättre, ville vi kartlägga vilka av striatums cellpopulationer som

bearbetar vilken information och undersökte därför hur fem viktiga celltyper i striatum reagerar på impulser från tre hjärnområden: den motoriska hjärnbarken, den somatosensoriska hjärnbarken och talamus. Vi har utfört försöken på möss och har aktiverat varje inkommande signal separat med optogenetik, vilket innebär att vi har aktiverat nervfibrer från till exempel den motoriska hjärnbarken genom att belysa dem. Samtidigt mätte vi de olika celltypernas elektriska reaktioner för att se om och hur cellerna svarade på inkommande signal från den motoriska hjärnbarken.

EN DIREKT NERVBANA FÖR ATT STARTA RÖRELSER OCH EN INDIREKT FÖR ATT STOPPA DEM

Striatum består av två huvudklasser av nervceller. Den första är så kallade projektionsceller, det vill säga nervceller som sänder signaler till andra delar av hjärnan, i striatum kallas de ”medium spiny neurons” (MSN). De utgör 95 procent av alla nervceller i striatum och skickar signalerna vidare till de andra delarna av de basala ganglierna. Dessa nervceller kan i sin tur delas upp i två undertyper. Ungefär hälften av dem kommunicerar direkt med pallidum och utgör därför den direkta nervbanan (dMSNs). De kan stänga av pallidum och därigenom initiera rörelser. Den andra undertypen kallas iMSNs för de kommunicerar indirekt med pallidum via andra strukturer i de basala ganglierna. När iMSNs aktiveras leder det till ökad aktivitet i pallidum, vilket innebär att de stoppar eller undertrycker rörelserna. Båda MSN-typerna arbetar alltså tillsammans för att styra en selektiv aktivering av de avsedda rörelsemönstren medan andra rörelser undertrycks.

SIGNALER FÖR ATT STIMULERA RÖRELSER OCH SIGNALER FÖR ATT UNDERTRYCKA DEM

Hur svarar då dMSNs och iMSNs när den motoriska hjärnbarken, den somatosensoriska hjärnbarken eller talamus skickar en signal till striatum? Vi såg att båda neurontyperna reagerade pålitligt på signaler från alla tre källorna. Detta visar att signaler från striatum aktiverar båda nervbanorna och att utförandet av ”rätt” rörelse förutsätter att den avsedda rörelsen aktiveras över den direkta nervbanan samtidigt som andra rörelser undertrycks via den indirekta nervbanan. Emellertid såg vi också att de inte alltid svarade med samma styrka. dMSNs reagerade starkare på signaler från den motoriska hjärnbarken än iMSNs, vilket implicerar att rörelsekommandon från den motoriska hjärnbarken tenderar att initiera rörelser. Däremot utlöste signaler från talamus starkare svar i iMSNs, vilket kan vara en strategi för att stoppa pågående rörelser när något annat händer i vår omgivning. Signaler från den somatosensoriska hjärnbarken aktiverade båda typerna av MSNs starkt, vilket innebär att somatosensorisk information bidrar både till valet av de riktiga rörelserna och till undertryckandet av olämpliga rörelser – som en förstärkning eller skärpning av signalen. Detta kan eventuellt även förklara varför känselimpulser hjälper personer med Parkinsons sjukdom som ofta har väldigt svårt att starta en rörelse.

EN TYP AV NERVCELLER FÖRBÄTTRAR SIGNALBRUSFÖRHÅLLANDET FÖR ALLA INKOMMANDE SIGNALER

Förutom prjektionscellerna för kommunikation med andra hjärnstrukturer, är

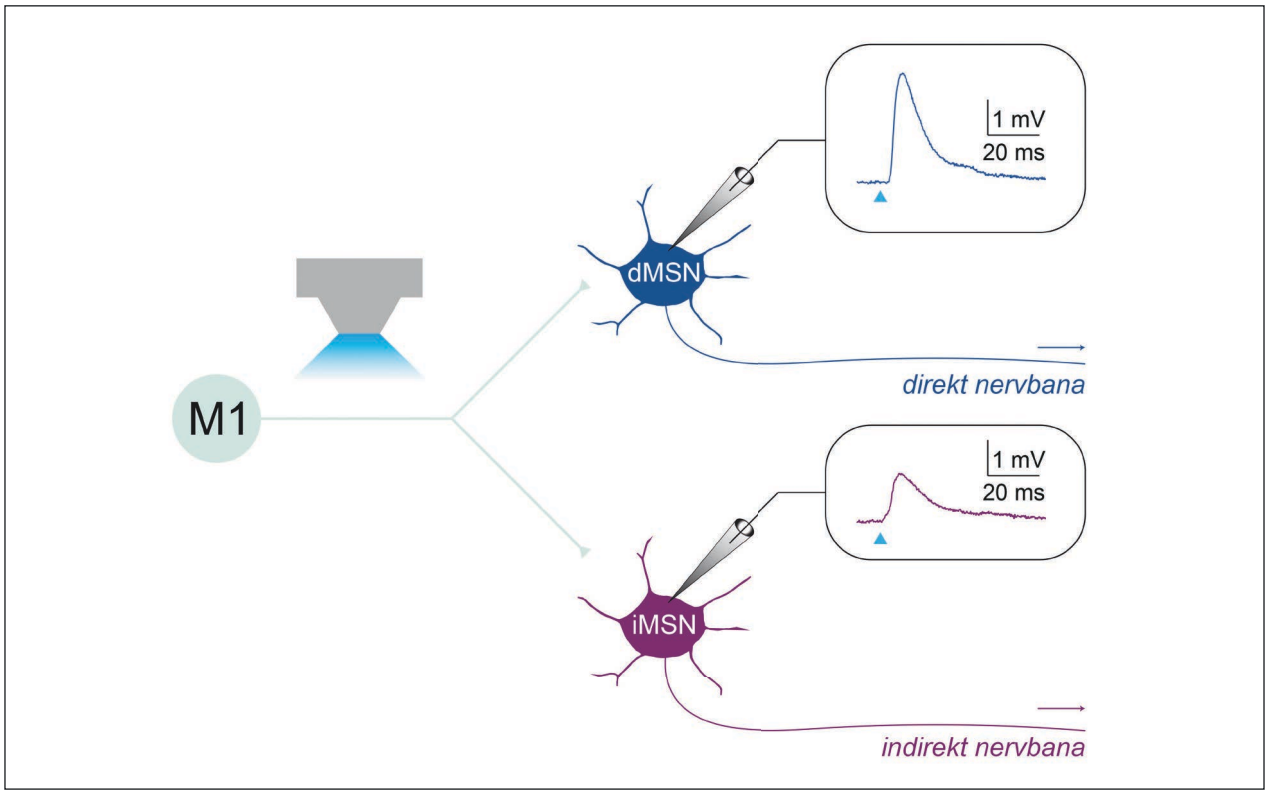


Bild 2. Signaler från den motoriska hjärnbarken (M1) framkallar en större respons i dMSN än i iMSN. Ingångssignalerna från M1 aktiverades med optogenetik medan den elektriska reaktionen av de olika celltyperna mättes.

interneuroner den andra stora nervcellsgruppen. Interneuroner är lokala nervceller, som hjälper att bearbeta information inom en struktur, men de överför själva ingen information till andra delar av hjärnan. I striatum utgör bara 5 procent av nervcellerna interneuroner, men de kan styra MSN-aktiviteterna starkt och är på så sätt viktiga för styrningen av rörelser. En typ av interneuroner är de så kallade ”fast-spiking interneurons” (FSIs), som kraftigt undertrycker båda typerna av MSNs. Vi har sett att signaler från striatum inte enbart aktiverar MSNs utan också, och även starkare, aktivitet i FSIs. Denna parallella aktiveringen av MSNs och FSIs implicerar att FSIs kan begränsa respektive stoppa aktiviteten hos MSNs strax efter att en signal har tagits emot. Detta betyder att MSNs antingen reagerar omedelbart eller inte alls på ingångssignaler till striatum, vilket anses förbättra signalbrusförhållandet och skärpa den tidsmässiga precisionen för aktiviteterna i striatum. Våra resultat tyder också på att FSIs utövar denna funktion generellt för samtliga ingångssignaler till striatum.

VISSA TYPER AV INTERNEURON BEARBETAR BARA SPECIELLA SIGNALER

En annan interneurontyp är ”low-threshold spiking interneurons“ (LTSIs), vars roll ännu inte är helt kartlagd. Vi har fastställt att dessa nervceller reagerar starkt på signaler från den motoriska hjärnbarken, men inte alls på signaler från talamus och bara svagt på signaler från den somatosensoriska hjärnbarken. Detta tyder på att LTSIs spelar en viktig roll i bearbetningen av rörelsekommandon, men dessa resultat måste fördjupas i framtida forskning för att bättre förstå hur denna neuronpopulation verkligen fungerar. En tredje interneurontyp vi studerat är de så kallade ”cholinergic interneurons” (ChINs). Dessa nervceller visade sig reagera starkast på signaler från talamus, men knappast på dem från den motoriska hjärnbarken. Det betyder att ChINs bearbetar helt andra informationer än LTSIs. Utifrån dessa resultat antar vi att ChINs och iMSNs kan samarbeta för att snabbt anpassa pågående rörelser när signaler från talamus indikerar att det är nödvändigt. Det är också viktigt att påpeka att vi visat att vissa celltyper i striatum faktiskt är specialiserade på att bearbeta bara en viss typ av information.

OLIKA TIDSFÖRLOPP FÖR OLIKA SIGNALER

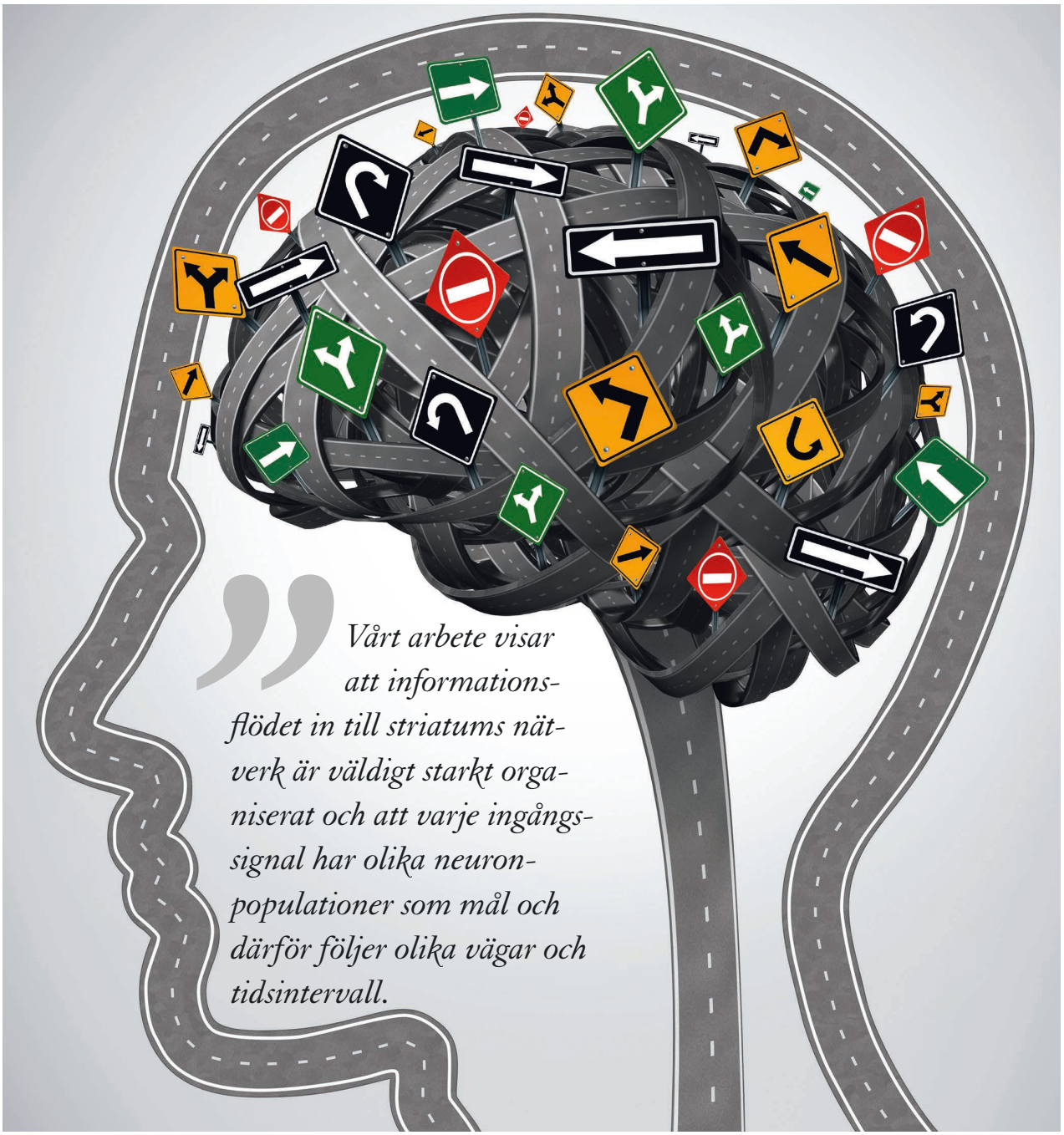
De olika celltypernas reaktioner visade sig dessutom regleras av olika receptorer. Eftersom vissa receptorer öppnas snabbare än andra, påverkar receptorerna i hög grad tidsförloppet på svaret. Dessutom filtreras inkommande signaler på olika sätt. MSNs reagerar till exempel för det mesta i början av känselsignalerna, det vill säga på den allra första signalen från den somatosensoriska

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se



hjärnbarken, men sedan reagerar de inte mer – inte ens om känselsignalerna fortsätter att välla in. Motsatsen gäller för signaler från talamus – det har visat sig att MSNs svarar starkare om en följd av signaler från talamus kommer snabbt efter varandra än om det bara handlar om enstaka signaler.

BEARBETNINGEN AV INKOMMANDE SIGNALER ÄR STARKT ORGANISERAD

Allt som allt ökar dessa resultat förståelsen för hur striatum systematiskt bearbetar den oerhört stora mängden av ständigt inkommande information. Vårt arbete visar att informationsflödet in till striatums nätverk är väldigt precist organiserat och att varje ingångssignal har olika neuronpopulationer som mål och därför följer olika vägar och tidsintervall. Några interneuroner, som till exempel FSIs hjälper att styra tidsförloppet för MSN-aktiviteterna för alla ingångssignaler, medan andra neurontyper som LTSIs och ChINs delar arbetet sinsemellan och är specialiserade på bearbetning av rörelseinfomation respektive iögonfallande stimuli. Vi hoppas att vår forskning ska öka kunskapen om informationsbearbetning i striatum och att den också kan hjälpa att förstå hur olika sjukdomar förändrar funktionen av de basala ganglierna.

YVONNE JOHANSSON
Postdoktor, Silberberg Lab, Karolinska Institutet
yvonne.johansson@ki.se

Migraine Masterclass

Improving disease awareness

With material from leading headache experts, this website offers Nordic healthcare professionals information about epidemiology, clinical manifestations and disease mechanisms, as well as current and future prevention and treatment options.

NEW

MIGRAINE MASTERCLASS

Calcitonin gene-related protein (CGRP) in peripheral and central sensitisation

Professor Anthony Dickenson

University College London, UK

WILEY

More material for download

Epidemiology, clinical manifestations and burden of disease

Professor Mattias Linde, *MD, PhD, Norwegian Advisory Unit on Headaches, Institute of Neuroscience, Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Trondheim, Norway and Director of Tjörn Headache Clinic, Sweden*

Preventive treatment of migraine – now and in the future

Associate Professor Lars Bendtsen, *MD, PhD, Dr Med Sci, Danish Headache Center, Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, University of Copenhagen, Denmark*

Disease mechanisms and treatment targets

Professor Lars Edvinsson, *MD, PhD, Lund University, Sweden and Copenhagen University, Denmark*

European Headache Federation guideline on the use of calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies (mAbs) for migraine prevention

Associate Professor Lars Bendtsen, *MD, PhD, Dr Med Sci, Danish Headache Center, Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, University of Copenhagen, Denmark*

New video and slide deck now available at:

https://migraine-masterclass.com

www.tevacare.se

WILEY

teva

Wiley is one of the world´s top publishers in the field of Clinical Neurology. The portfolio comprises over 50 journals, with four titles ranked in the top 25 in the 2017 JCR. Nearly 90% of our journals are published on behalf of one of our society partners in the discipline, presenting research, clinical knowledge and expertise from across the globe.

Sponsored by TEVA Sweden, Box 1070, 251 10 Helsingborg, info@teva.se, www.teva.se

SW/MIG/20/0009

MAVENCLAD®
kladribin tabletter

Window of OPPORTUNITY

Oralt läkemedel mot MS
2 korta tablettkurer, långvarig effekt[1,2]

Verkningsmekanismen medför ett fönster med möjligheten för:

- **familjeplanering och graviditet**[3]
- **amning**[4]
- **vaccinationer**[5]

Referens: **MAVENCLAD®** SPC 01/2020

1) MAVENCLAD® ges per oralt under 4-5 dagar och ånyo under 4-5 dagar en månad senare. Proceduren upprepas ånyo efter 1 år. Dosen är viktbaserad.

2) Effekt upp till 4 år vad avser minskad skovfrekvens och förlängd tid till progression av funktionsnedsättning.

3) Hos fertila kvinnor måste graviditet uteslutas innan behandling med MAVENCLAD® påbörjas år 1 och år 2, och förhindras genom användning av en effektiv preventivmetod under behandling med kladribin och i minst 6 månader efter den sista dosen. Kvinnor som använder systemiskt verkande hormonella preventivmedel ska lägga till en barriärmetod under kladribinbehandlingen och i minst fyra veckor efter den sista dosen varje behandlingsår. Kvinnor som blir gravida under behandling med MAVENCLAD® bör avbryta behandlingen. Manliga patienter måste vidta åtgärder för att förhindra graviditet hos sin partner under tiden de behandlas med MAVENCLAD® och i minst 6 månader efter den sista dosen.

4) Det är okänt om kladribin utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn är amning kontraindicerad under behandling med MAVENCLAD® och i 1 vecka efter den sista dosen.

5) **Avdödat vaccin*** kan ges under behandlingsåren. Vid vaccination bör antalet B-celler vara > 20/µl och CD4+ T celler >200/µl (kontrolleras med flödescytometri). Det sker vanligen inom 3-9 månader efter varje avslutad behandlingskur. Därefter är fullgoda vaccinationssvar att förvänta framöver. Om vaccination med avdödat vaccin ska genomföras före behandlingsstart ska det ske minst 6 veckor innan så att ett optimalt immunsvar kan utvecklas. **Levande eller levande försvagade vacciner**: Behandling med MAVENCLAD® ska inte påbörjas inom 4 till 6 veckor efter vaccination med levande eller levande försvagade vacciner på grund av risken för aktiv vaccininfektion. Vaccination med levande eller levande försvagade vacciner ska undvikas under och efter kladribinbehandling så länge som patientens leukocytantal inte ligger inom normalgränserna.
* http://www.mssallskapet.se/wp-content/uploads/2020/02/Rekommendationer-g%C3%A4llande-vaccination-vid-MS-.pdf

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:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. HIV. Aktiv kronisk infektion (tuberkulos eller hepatit). Aktiv malignitet. Insättning av behandling med kladribin hos patienter med försvagat immunförsvar, inklusive patienter som står på immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling. Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Graviditet eller amning. Fall av PML har rapporterats vid behandling med parenteralt kladribin mot hårcellsleukemi. I den kliniska studiedatabasen (1,976 patienter, 8,560 patientår) för MAVENCLAD® har inga fall av PML rapporterats. En undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRI) bör emellertid göras innan behandling med MAVENCLAD® påbörjas (vanligen inom tre månader).

För ytterligare information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 01/2020.

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

MERCK

SE/CLA/0420/0012 MAJ 2020