Neurologi I SVERIGE
nr 1-2021

LASERABLATIONER
av terapiresistent epilepsi

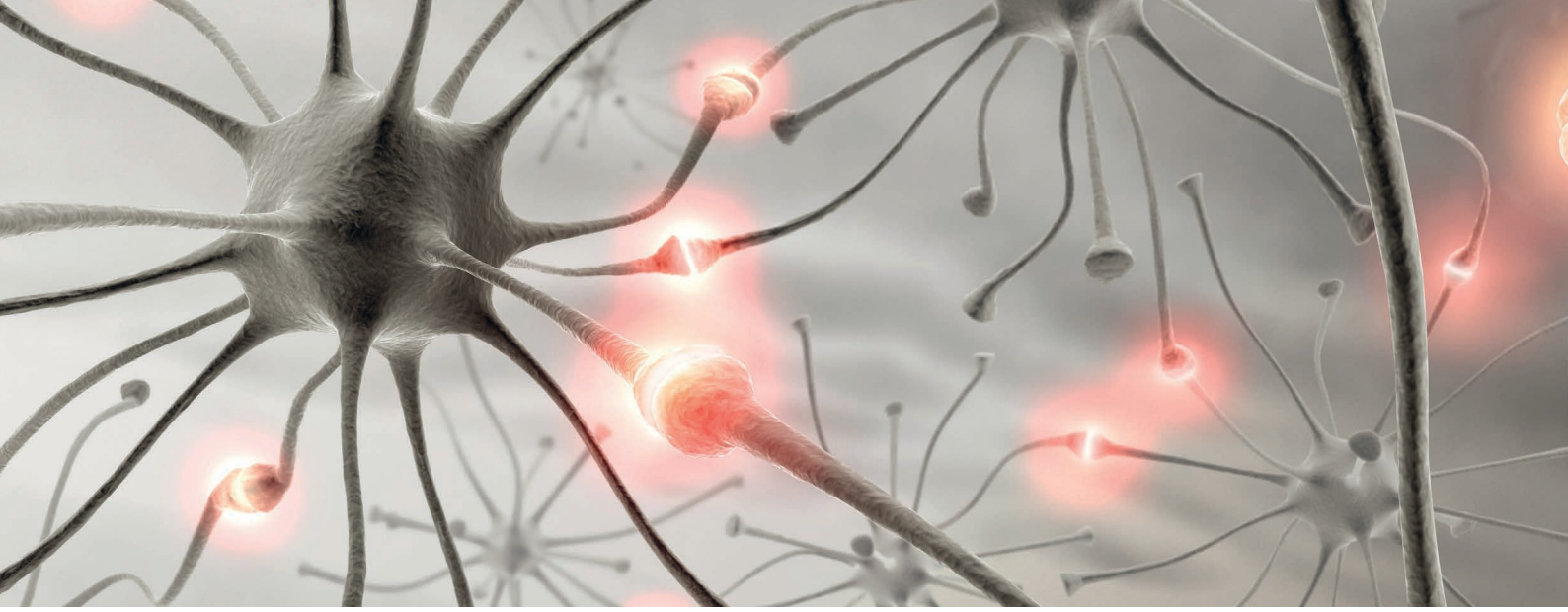
LARS EDVINSSON
har valt att gå sina egna vägar

SPASTICITET
efter stroke är ett
vanligt problem

Svenska kliniker
samarbetar inom
global neurokirurgi

*Vid **Centrum för neurologi** integreras vård med forskning*

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR



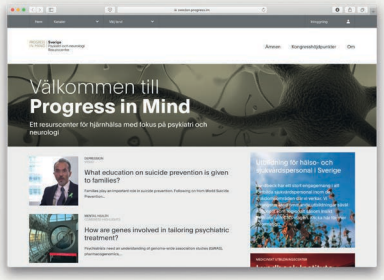
Vi avsätter alla våra forskningsresurser till behandling av CNS-sjukdomar

Precis som ni är vi engagerade i att förbättra livskvaliteten för personer som lider av psykiatriska och neurologiska sjukdomar. Därför återinvesteras 20% av Lundbeckkoncernens omsättning i forskning och utveckling. Dessutom satsar vi på att öka kunskapen och medvetandet om CNS-sjukdomar genom olika utbildningsinsatser.

Progress In Mind – ett resurscenter för dig inom psykiatri och neurologi

Progress in Mind är en av många insatser från Lundbeck och är ett resurscenter för er som arbetar inom psykiatri och neurologi. Här kan du som kliniker:

- Få uppdateringar om de senaste trenderna och diskussionerna om en mängd ämnen inom psykiatri och neurologi
- Ta del av intervjuer, videoklipp och aktuell rapportering från internationella och nationella kongresser
- Finna länkar till nationella och regionala utbildningar som Lundbeck Sverige arrangerar på teman inom hjärnhälsa.



Vill du veta mer?

sweden.progress.im

PROGRESS IN MIND

Redaktörens rader

Ett år i skuggan av en pandemi

Det har nu gått mer än ett år sedan det första fallet av covid-19 upptäcktes i Sverige och sedan dröjde det inte länge innan vår vardag förändrades radikalt. Nu när vaccineringen har börjat komma igång, kan man bara hoppas att det snart ska visa effekt i form av en minskad smittspridning. Men förstås behöver vi fortsätta att följa rekommendationerna ännu ett tag till.

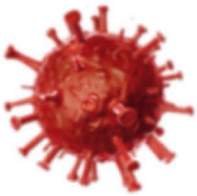
I detta årets första nummer av Neurologi i Sverige bjuder vi på en hel del intressant läsning. Bland annat har vi gjort ett besök på Centrum för neurologi, som är en öppenvårdsenhet inom Akademiskt specialistcentrum i Stockholm. Här är allt samlat på ett ställe, vilket underlättar för personer med kronisk sjukdom, såsom MS och Parkinsons sjukdom.

1982 upptäckte Lars Edvinsson, professor i experimentell kärlforskning vid Lunds universitet, molekylen CGRP (kalcitonin gen-relaterad peptid) och undrade vad den hade för funktion. Det var starten på en spännande framgångssaga, som förändrat livet för många personer med migrän.

I delar av världen är avsaknad av kirurgiska åtgärder ett stort hälsoproblem. 2018 grundades Swedish African Neurosurgical Collaboration för att bidra till en långsiktigt hållbar utveckling av neurokirurgisk behandling och vård i Afrika. Dessvärre har planerade insatser för 2020 och 2021 fått skjutas fram på grund av reserestriktioner och karantänsregler.

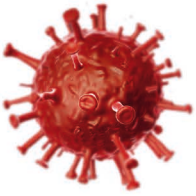
Detta är bara något av vad som väntar i denna utgåva. Hör gärna av dig till redaktionen om du har synpunkter eller förslag.

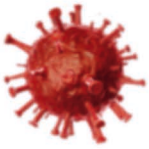
Trevlig läsning!



Ingela Andersson
Chefredaktör

PS. Vi vill också passa på att tacka Martin Gunnarsson, som valt att lämna Redaktionsrådet för Neurologi i Sverige. Martin har varit med och bidragit med sin kunskap sedan starten 2011.





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

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

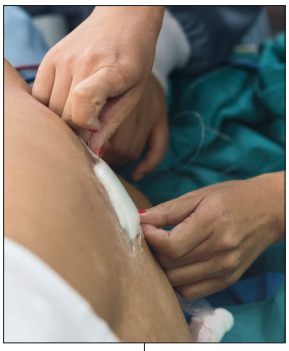
Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 6 000 exemplar

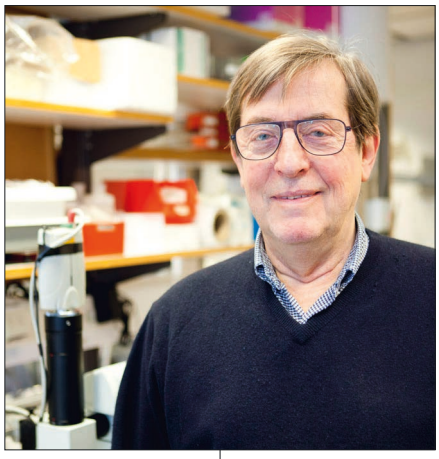
RELEVANS.NET Biogen-29862 februari 2021

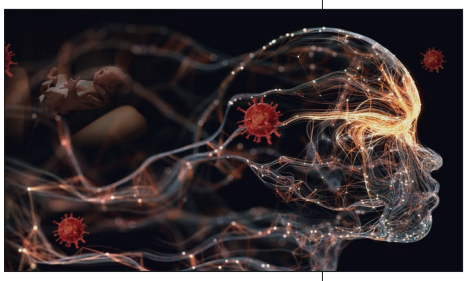
Referens: 1. Reveal AB december 2020.

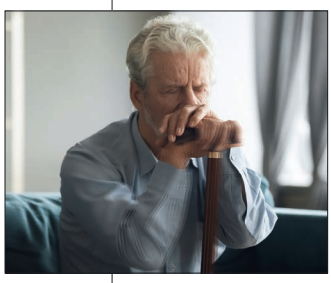
TECFIDERA®, (dimetylfumarat), Rx F, L04AX07, Enterokapsel 120/240mg, SPC 11/2020. Indikation: Vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. **Kontraindikation:** Misstänkt eller bekräftad progressiv multifokal leukoencephalopati (PML). **Varningar & försiktighet:** Patienter kan utveckla lymfopeni vilket bör tas i beaktande under behandlingen. Lymfopeni är en riskfaktor för PML. **Graviditet & amning:** Rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. 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**

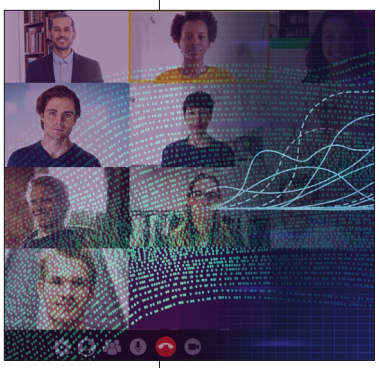
innehåll

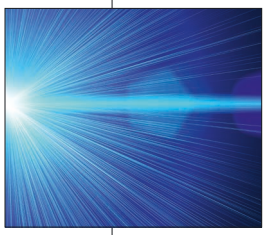












Kliniken i fokus
Vid Centrum för neurologi integreras vård med forskning 14
Evelyn Pesikan

Stroke
Spasticitet efter stroke är ett vanligt problem 24
Matilda Lann

Forskarporträttet
Lars Edvinsson har valt att gå sina egna vägar 28
Marie Skoglund

Referat
American Epilepsy Society's annual meeting, 4–8 December 2020 38
Johan Zelano

ANA2020 – Virtual Meeting, 4–9 October 2020 56
Magnhild Sandberg

Neurokirurgi
Svenska kliniker samarbetar inom global neurokirurgi 42
Jimmy Sundblom

Huntingtons
Sjukdomsmarkörer för Huntingtons sjukdom 52
Valter Niemelä

Epilepsi
Laserablationer av terapiresistent epilepsi 66
Ulrika Sandvik, Jiri Bartek och Margrét Jensdottir

Utbildningar
MS-patienter och vaccination i Covid-tider 70

Fokus Neurologi 71

Välkommen till Neurologidagarna 72

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

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

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: 09/2020.

AUBAGIO®
(teriflunomid)

GZSE.AUBA.20.05.0092, DEC 2020

Satsningar på drygt 7 miljoner inom demensområdet

Regeringen har beviljat medel på totalt 7,3 miljoner kronor för att stärka kvaliteten i omsorgen om personer med demenssjukdom. Medel går till Svenskt Demenscentrum och de två kvalitetsregistren BPSD-registret och Svenska Demensregistret.

Mellan 130.000 och 150.000 personer lever i dag med en demenssjukdom i Sverige. Regeringen beslutade 2018 om en nationell strategi för omsorg om personer med demenssjukdom. Genom strategin vill regeringen verka för att förbättra kvaliteten i omsorgen och öka tryggheten för kvinnor och män med demenssjukdom och deras anhöriga.

Regeringen har den 4 februari 2021 beslutat om följande satsningar:

• Svenskt Demenscentrum, SDC, beviljas 2.370.000 kronor till ett pågående projekt att i fem kommuner införa en modell för ett standardiserat insatsförlopp för kvinnor och män med demenssjukdom. Av dessa medel får var och en av de deltagande kommunerna – Umeå, Ekerö, Falun, Mörbylånga och Göteborg – ta del av 340.000 kronor.

• BPSD-registret beviljas 2,5 miljoner kronor för att öka kunskapen hos personal och beslutsfattare om hur registerdata kan använda i förbättringsarbete. BPSD står för Beteendemässiga och Psykiska Symtom vid Demens och registret syftar till att minska förekomsten och allvarlighetsgraden av BPSD hos personer med demenssjukdom.

• Svenska Demensregistret beviljas 2,5 miljoner kronor för att utveckla registret och stödja kommunernas förbättringsarbete. Arbetet tar utgångspunkt i Socialstyrelsens nationella målnivåer för vården och omsorgen om personer med demenssjukdom, vilka publicerades 2020.

Källa: Regeringen

Nya studier ger stöd för tidig upptäckt av alzheimer via blodprov

I tre nyligen publicerade artiklar visar forskare vid Göteborgs universitet att ett egenutvecklat blodprovsbaserat test för Alzheimers sjukdom kan ge tidig upptäckt av sjukdomen och spåra dess förlopp, vilket har stor betydelse för både tilltänkt användning inom kliniken och i behandlingsstudier.

– Det här är ett extremt dynamiskt forskningsfält just nu, tack vare de senaste årens teknikutveckling och några betydande framsteg inom forskningen. Drömscenariot är ett blodprovsbaserat test för tidig upptäckt och screening för Alzheimers sjukdom som kan börja användas inom vården. Det skulle ge avsevärt fler människor i världen tillgång till testning och framtida behandlingar, säger Michael Schöll, docent och en av de seniora författarna.

Efter decennier av forskning vet man i dag att minnesstörningar vid Alzheimers sjukdom bara är toppen på ett isberg av underliggande nedbrytningsprocesser i hjärnan. Dessa kan pågå i åratal, ibland under decennier, utan uppenbara symtom.

En tillgänglig, prisvärd och minimalt invasiv biomarkör för alzheimer skulle därför revolutionera vården och driva på utvecklingen av nya behandlingar för sjukdomen, som för närvarande är obotlig.

Förra året kunde forskare på Sahlgrenska Akademin presentera en sådan upptäckt: ett enkelt blodprov som visar på förekomsten av fosforylerat tauprotein (p-tau181), som utgör ett av de viktigaste kännetecknen för Alzheimers sjukdom. Förstaförfattare i de aktuella artiklarna är Thomas Karikari (Molecular Psychiatry) och Alexis Moscoso (Brain och JAMA Neurology).

Källa: Sahlgrenska Akademin

AJOVY® (fremanezumab)
– det **enda** långverkande aCGRP-läkemedlet med möjlighet till dosering **4 x per år**[1]

Migränprofylax hos vuxna med kronisk migrän[2]

- **Studerat vid svårbehandlad migrän*,[2]**
- **En dos - ingen titrering[2]**
  Möjliggör utvärdering efter 3 månader[2]
- **Förstoppning i nivå med placebo i kliniska prövningar[3]**

* Patienter med svårbehandlad episodisk och kronisk migrän hade fallerat 2-4 klasser av preventiv behandling.

Referenser: 1. AJOVY, Aimovig, Emgality Produktresuméer, fass.se. **2.** AJOVY Produktresumé fass.se. 3. Ferrari MD et al. Lancet 2019; doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4. 5.

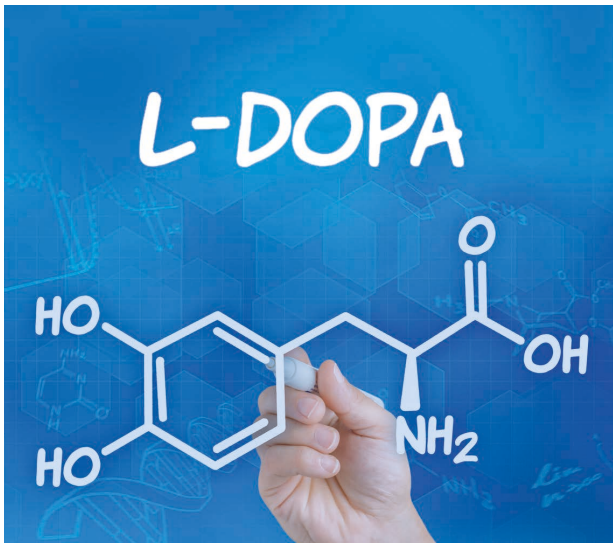
Subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha 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.

AJOVY® (fremanezumab), Rx, (F), ATC-kod N02CX09. Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 225 mg och i förfylld injektionspenna 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: 09 2020.

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

Teva Sweden AB Box 1070 | 251 10 Helsingborg | www.tevacare.se | info@teva.se. | AJO-SE-00022 | November 2020

AJOVY®
(fremanezumab)
injection 225 mg/1.5 mL



Felaktig ämnesomsättning kan kopplas till biverkningar av Parkinsonläkemedel

Hittills har det varit okänt varför effekten av läkemedlet L-Dopa som motverkar motoriska problem vid Parkinsons sjukdom försämras efter några års användning. Nu har ett svenskt-franskt forskarsamarbete, lett från Uppsala universitet kunnat koppla problemen till en felaktig ämnesomsättning av L-Dopa i hjärnan. Studien har publicerats i Science Advances.

– Fynden kan leda till nya strategier för hur avancerad Parkinsons sjukdom ska hanteras, säger Per Andrén, professor vid Institutionen för farmaceutisk biovetenskap vid Uppsala universitet och som tillsammans med Dr Erwan Bézard vid Université de Bordeaux i Frankrike lett studien.

Med hjälp av en ny metod, så kallad masspektrometrisk avbildning, har forskarna i detalj kunnat kartlägga ett stort antal signalsubstanser och andra biomolekyler direkt i hjärnvävnad från primater. Proverna hämtades ur en fransk biobank.

På så sätt kunde de jämföra skillnader i hjärnor från individer som drabbats av motoriska störningar som orsakats av kronisk L-Dopabehandling, med hjärnor från individer som hade samma grad av parkinsonsymptom och identisk L-Dopabehandling, men där medicineringen inte framkallat de motoriska biverkningarna.

Hos gruppen med motoriska störningar upptäcktes abnormt förhöjda nivåer av både L-Dopa och 3-O-metyldopa, som är en produkt som bildas när L-Dopa bryts ner till dopamin. Detta sågs i alla undersökta hjärnregioner, utom i, vilket förvånade forskarna, i just den del av hjärnan som kallas striatum och ansetts vara involverad vid L-Dopa-framkallade rörelserubbningar.

Det här tyder på att andra mekanismer i hjärnan kan ligga bakom de motoriska störningarna än vad som tidigare antagits. Istället för att ha sitt ursprung i striatum utlöses problemen istället troligen genom en direkt påverkan av L-Dopa eller dopamin, eller en kombination av de båda, i någon annan del av hjärnan.

Källa: Uppsala universitet

En miljon kronor till forskning om rehabilitering efter covid-19

Covid-19-pandemin har drabbat miljontals människor världen över. De som drabbas av viruset får väldigt olika grad av påverkan på kroppen både under sjukdomsförloppet och efteråt. Därför är det viktigt med patientanpassade behandlingsmetoder. Forskaren Yvonne Freund-Levi har fått drygt en miljon kronor från Afa Försäkring för att studera behovet av rehabilitering efter covid-19.

– I vår forskning kommer vi att undersöka hur fysiska, psykiska och kognitiva funktioner samt biomarkörer har påverkats hos patienter som haft covid-19, säger Yvonne Freund-Levi, överläkare inom psykiatrin vid Universitetssjukhuset Örebro samt lektor och docent i klinisk neurovetenskap vid Örebro universitet.

I studien ingår att undersöka patienternas hälsorelaterade livskvalitet och arbetsförmåga. Tanken är att en studie av fysiska, psykiska och kognitiva funktioner hos patienter som genomgått en infektion med covid-19 kan bidra till att utveckla mer personliga behandlingsmetoder, minska sjukfrånvaro och ge snabbare återhämtning.

– Vi kommer att under minst två år följa de patienter inom Region Örebro län som har haft en covid-19 infektion. Vi planerar att studera deras symtom, samt uttryck av biomarkörer för att sedan kunna sammankoppla detta med data från Försäkringskassan kring återgång i arbete, säger Yvonne Freund-Levi.

Projektet är ett samarbete mellan psykiatriska öppenvården, neuro- och rehabmedicinska kliniken och geriatriska kliniken på Universitetssjukhuset Örebro samt Göteborgs universitet.

– Studien väntas ge en bild av vilka rehabiliteringsbehov covid-19-patienter har och genom personcentrerade behandlingsmetoder påskynda rehabilitering och återgång i arbete, avslutar hon.

Källa: Örebro universitet

NYHETSBREV

BLÄDDERBAR PDF

Boka dig för vårt nyhetsbrev och Neurologi i Sverige som bläddbar 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 bläddbar 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

Dagens äldre sover bättre – löper mindre risk för demenssjukdomar

Dagens 70-åringar sover bättre än 70-åringar för trettio år sedan och kan därför löpa mindre risk att drabbas av demenssjukdomar. Det visar en ny avhandling vid Göteborgs universitet.

De äldsta åldersgrupperna tillhör den del av befolkningen som växer snabbast i världen. Det är därför viktigt att förstå de förändringar som förknippas med både normalt och sjukligt åldrande. I sin avhandling har Johan Skoog undersökt kopplingar mellan sömn och kognitiva förmågor, eftersom intakt kognition ofta är en nyckel till ett lyckat åldrande. Med kognition menas till exempel förmågan att minnas, orientera sig i tid och rum, lösa problem och använda siffror och språk.

Resultaten visade att de som hade sömnstörningar hade lägre nivåer av beta-amyloid i ryggvätskan, vilket är ett tecken på en ökad ansamling av proteinet i hjärnan. En annan upptäckt var att en riskgen för Alzheimers sjukdom (APOEε4) hade betydelse. De som hade sömnsvårigheter och samtidigt var bärare av riskgenen hade högre nivåer av tau.

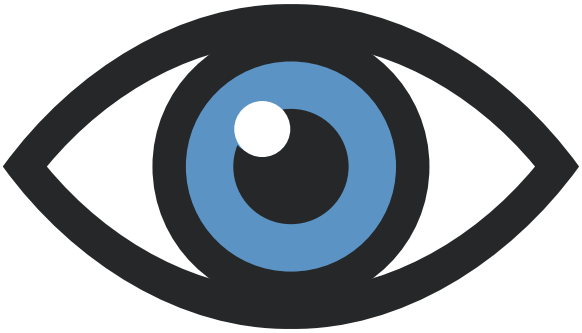
– Dålig sömn kan ofta vara ett symtom vid Alzheimers sjukdom, men vår studie visar att problem med sömnen även kan påverka själva sjukdomsförloppet, säger Johan Skoog.

I en annan studie, där testdeltagarna själva skattade sin sömnkvalitet, undersöktes om sömnstörningar i 50-och 70-årsåldern hade någon koppling till en ökad risk att utveckla demens senare i livet. Resultaten visade att de som led av sömnproblem hade en 24 procent större risk att utveckla demens än de som inte led av samma problem, vilket också det tyder på att det kan finnas ett samband mellan dålig sömn och kognitiva problem.

I en tredje studie jämfördes sömnproblemen hos två grupper av 70-åringar födda med 30 års mellanrum. Studien visade att 70-åringarna som undersöktes på 1970-talet hade dubbelt så hög förekomst av sömnproblem och sov kortare jämfört med de som undersöktes på 00-talet.

– Att sömnproblemen hos äldre har minskat så mycket är väldigt positivt. Även om mer kunskap om detta behövs har vi kunnat konstatera att dålig sömn är en riskfaktor när det handlar om kognitiv sjukdom, säger Johan Skoog.

Källa: Göteborgs universitet



Bildanalys av näthinnan för att ställa diagnos och övervaka alzheimer

Eftersom förändringar i näthinnans dendriter går att observera med medicinska bildtekniker, såsom optisk koherenstomografi, OCT, skulle näthinneavbildning kunna utgöra en icke-invasiv metod för att ställa diagnos och övervaka sjukdomsförloppet vid Alzheimers sjukdom. Detta enligt en ny studie i Acta Neuropathologica, ledd av Cardiff University i samarbete med forskare från Karolinska Institutet och S:t Eriks Ögonsjukhus, där musmodeller av Alzheimers sjukdom använts.

Alzheimers sjukdom orsakas av flera gener och är en komplex, nervdegenerativ sjukdom där näthinnan är en komponent. Amyloid plackbildning, aktivering av immuncellen mikroglia och cellförlust förekommer då inte bara i hjärnan utan även i näthinnan hos både patienter och musmodeller med Alzheimer.

Retinala ganglieceller i ögat, nervceller i näthinnans innersta lager, utsätts ofta för skador vid neurodegenerativa sjukdomar. De utgör potentiellt en möjlighet för icke-invasiv klinisk diagnostisering och övervakning av sjukdomsförloppet vid Alzheimer. Dock är det oklart i vilken utsträckning näthinnan är inblandad vid Alzheimer, och hur väl den avspeglar hjärnsjukdomen.

Dendriter tar emot information från andra celler i näthinnan för att överföra ljusintryck till hjärnan. I den aktuella studien använde forskarna tre musmodeller av Alzheimer för att identifiera tidig nedbrytning av de retinala gangliecellernas dendriter, som uppstod före eller parallellt med neurodegenerativa förändringar i hjärnans hippocampus. Hippocampus bryts ner vid Alzheimers sjukdom.

– Resultatet ger ett tydligt stöd för att nedbrytning av både retinala ganglieceller och hippocampusregionen CA1 föregår betydande nervcellsdöd. CA1-regionen är en viktig del av hippocampus. Eftersom de retinala gangliecellernas dendriter sträcker sig in i det inre plexiforma lagret av näthinnan kan förändringarna kvantifieras vid kliniska prövningar, med hjälp av moderna koherensbaserade avbildningstekniker såsom OCT, säger Pete Williams, forskarassistent vid Karolinska Institutet och S:t Eriks Ögonsjukhus, en av författarna bakom studien.

Källa: S:t Eriks Ögonsjukhus

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

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

Mejla till:

info@neurologiisverige.se

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

Neurologi i Sverige

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

På Akademiskt specialistcentrum – det enda i Sverige – samlas fyra olika öppenvårdsenheter, bland annat Centrum för neurologi.

Vid **Centrum** för **neurologi** integreras **vård** med **forskning**

På Centrum för neurologi, en enhet inom Akademiskt specialistcentrum i Stockholm, är allt samlat på ett ställe: högkompetenta specialistteam, behandlingar, uppföljningar, provtagningar, rådgivning, rehab, forskningsverksamhet och inte minst representanter för tretton olika patientföreningar. Vi har låtit sju personer berätta om sin syn på denna unika verksamhet.

Centrum för neurologi, en av fyra öppenvårdsenheter (reumatologi, neurologi, diabetes och övervikt) på Akademiskt specialistcentrum i Stockholm, tar årligen emot cirka 3.500 vuxna patienter med MS eller Parkinsons sjukdom. Här arbetar drygt 40 personer i tvärprofessionella team och forskningen är intensiv med ett femtontal pågående studier som bland annat leds av professorerna Fredrik Piehl, Tomas Olsson och Per Svenningsson.

Akademiskt specialistcentrum startades 2016 som ett pilotprojekt med syfte att avlasta sjukvården och göra specialistvården mer tillgänglig för kroniskt sjuka patienter. Enheterna på ASC drivs av Region Stockholm, Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset i nära samarbete med primärvården.

Ett viktigt mål är att integrera vården med forskning. I uppdraget ingår också att satsa på innovation, utveckling av nya arbetssätt och nya tekniska e-hälsolösningar i nära samarbete med patientföreningar. Nyligen fick man pris för appen ”Alltid öppet” – ett exempel på en teknisk lösning som förbättrar tillgängligheten.

Centrum för neurologi ingår i Region Stockholms Framtidsplan för hälso- och sjukvården.

För närvarande finns det bara ett Akademiskt specialistcentrum i Sverige.

Verksamhetschefen Sofia Ernestam är nöjd med att ha uppnått målen att öka tillgängligheten och att avlasta sjukvården.

SOFIA ERNESTAM, VERKSAMHETSCHEF AKADEMISKT SPECIALISTCENTRUM

– Vi startade 2016 som ett samverkansprojekt mellan Region Stockholm och Karolinska Institutet. I dag finns det fyra vårdenheter här och man kan nog säga att verkligheten har hunnit ikapp oss med utvecklingen mot en nära vård. Målet med att starta Akademiskt specialistcentrum var att minska glappet mellan primärvården och sjukhusen genom att flytta ut öppen specialistsjukvård och göra den mer lättillgänglig.

Tillgänglighet är A och O för en bra sjukvård och vår modell, med en storsatsning på utveckling av nya digitala e-hälsotjänster, har visat sig vara framgångsrik. Nyligen fick vi Region Stockholms pris för appen ”Alltid Öppet” som har tagits fram i samarbete med Patientrådet. Vi har en unik, formaliserad samverkan med alla patientföreningar, de är viktiga aktörer i utvecklingen av hela verksamheten.

Ett syfte med att starta Akademiskt specialistcentrum var att avlasta sjukhusen och det har vi lyckats med. I dag tar vi emot cirka 13.000 patienter totalt, varav cirka 3.500 MS- och parkinsonpatienter på Centrum för neurologi.

En annan mycket viktig del i vår högspecialiserade verksamhet är den intensiva forskningen. Hos oss pågår för närvarande drygt 50 olika kliniska prövningar och akademiska studier i nära samarbete med universitetssjukhusen.

Att arbeta på det sätt vi gör, i specialistteam och där all kompetens är samlad på ett ställe, är något som verkligen gynnar patienter med kronisk sjukdom. Det ska vara enkelt att beställa tid och få hjälp, man ska slippa att åka till akuten eller besöka olika labb för provtagning eller behandling.

Än så länge finns vi bara i Stockholm men i framtiden kanske regioner som Skåne och Västra Götaland blir inspirerade att starta något liknande?

– Den intensiva forskningsverksamheten är unik på vår enhet, säger enhetschefen Christian Bartholomäus.

CHRISTIAN BARTHOLOMÄUS, ENHETSCHEF, CENTRUM FÖR NEUROLOGI

– Jag kom till Centrum för neurologi från Funktion Perioperativ Medicin & Intensivvård på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge i februari i år. Jag är IVA-sjuksköterska i min grundprofession och min tjänst som enhetschef här är mitt tredje chefsuppdrag. Det är första gången jag arbetar på en mottagning och är ensam chef. Jag tilltalades av att organisationen här är platt och att vi har ett långtidsåtagande gentemot patienterna. För närvarande har vi drygt 2.000 MS-patienter och 1.200 parkinsonpatienter inskrivna vilket gör att vi är bland de största enheterna i landet för dessa patientgrupper. Vi har 43 medarbetare, några av dem har sin huvudanställning inom andra organisationer och kombinerar sina åtaganden på bland annat akutsjukhus med uppdrag här hos oss.

Att vi arbetar i specialiserade team är tillfredsställande för alla. Varje onsdag har teamen särskilda utvecklingsträffar och vi har regelbunden kontakt med patientföreningar som vi samarbetar med.

Det som är unikt på vår enhet är den intensiva forskningen. Vi har en stor prövningsverksamhet som sköts av 2,5 forskningssjuksköterskor och vi planerar att rekrytera ännu en. Just nu har vi omkring 15 pågående stora studier som bland annat leds av professor Fredrik Piehl. En nystartad multicenterstudie tittar på hur covid-19 har påverkat MS-vården.

Under pandemin har vi tvingats göra en hel del omställningar. Vi har glesat ut intervallerna för infusionsbehandlingar och ersatt merparten av de fysiska besöken med täta digitala kontakter och telefonrådgivning. Vi gör noggranna uppföljningar för att identifiera bland annat skov och fatigue i tid. Många medarbetare saknar den fysiska patientkontakten, att se och klämma är viktigt men under denna svåra tid har vi ändå gjort vårt allra bästa för att upprätthålla verksamheten med hjälp av tekniska lösningar och distanskontakter.

Att arbeta på Centrum för neurologi är roligt och utmanande, särskilt under en tid när neurologin –och vår verksamhet – utvecklas i snabb takt.

MS-forskaren Katharina Fink håller på att bygga upp ett centrum för gravida kvinnor med MS.

– Ett nära samarbete med patientorganisationer är en självklarhet för oss, säger Susanne Karlfeldt, som är ansvarig för det systematiska patientsamverkansarbetet. (Till höger)

KATHARINA FINK, LÄKARE, MS-FORSKARE CENTRUM FÖR NEUROLOGI

– Jag kom till Sverige från Tyskland 2008 och har arbetat inom neurologi under hela mitt yrkesliv med ett avbrott för en period inom psykiatri. För mig är neurologi en utmaning, en svår nöt som vi måste lära oss att knäcka. Jag har valt att ägna mig åt MS, ett område som det tack vare dagens nya läkemedel är tacksamt att arbeta med i dag jämfört med för några decennier sedan.

Mitt forskningsfokus är MS och graviditet. Vi vet i dag att själva sjukdomen, inte medicineringen, kan påverka utfallet med bland annat risk för infektioner och placentadysfunktion. Just nu håller jag på att bygga upp ett särskilt centrum för gravida kvinnor med MS. Jag tycker att vårt MS-team på Centrum för neurologi gör ett mycket bra jobb. Att ha allt samlat på ett ställe är en stor fördel för både patienter och vårdgivare.

SUSANNE KARLFELDT, PATIENTSAMVERKANSANSVARIG, AKADEMISKT SPECIALISTCENTRUM

– Jag kombinerar min tjänst som forskningskoordinator på enheten för reumatologi på Karolinska Institutet med att bland annat vara ansvarig för patientsamverkan på Akademiskt specialistcentrum sedan starten 2016 då Centrum för reumatologi öppnade. Nu har vi fyra enheter och mitt uppdrag är att sköta samverkan med patienter och alla patientföreningar som utgör vårt Patientråd.

I vårt uppdrag ingår att tillsammans med patienter och patientorganisationer utveckla och implementera olika typer av e-hälsotjänster och tekniska innovationer samt att stötta nytänkande när det gäller arbetssätt och bemötande. Patienten är hela tiden i fokus hos oss och Patientrådet som i dag består av representanter från tretton olika patientorganisationer är en självklar och formell samarbetspartner i verksamheten. De är med på verksamhetsmöten, de är med och utformar enkäter och texter till hemsidan och samtliga studenter som har sin placering på Akademiskt specialistcentrum får vid minst ett tillfälle träffa patienter som berättar om sina erfarenheter av att leva med kronisk sjukdom. Dessa träffar är mycket uppskattade av såväl studenter som patienter.

Allt vi har utvecklat inom digitala lösningar, som till exempel den prisbelönta ”Alltid öppet”-appen, har vi gjort tillsammans med patienterna.

I dag har många insett att en formaliserad patientsamverkan är en framgångsfaktor i vården. Många verksamheter uppger att de gärna vill ha ett ökat samarbete med patienterna och patientföreningarna men för att uppnå det krävs det ett systematiskt arbete och att det finns en formellt utsedd person som ansvarar för att hålla ihop det. Nu börjar alltfler glädjande nog se värdet av vårt systematiska samverkansarbete.

Anna Engström är både arbetsterapeut och rehabkoordinator.

Parkinsonsjuksköterskan Pia Rousu uppskattar att det går att påverka och utveckla verksamheten. (Till höger)

ANNA ENGSTRÖM, ARBETSTERAPEUT, CENTRUM FÖR NEUROLOGI

– Jag har två olika roller här på Centrum för neurologi. Utöver mitt arbete som arbetsterapeut är jag sedan ett år även rehabkoordinator på 25 procent av min arbetstid. Jag har varit här sedan 2018 efter att ha arbetat i primärvården under många år vilket är en mycket användbar erfarenhet. Många gånger behöver patienterna även stöd från primärvården.

Här arbetar jag med kartläggningar, bedömningar och aktivitetsplaner för både MS- och parkinsonpatienter. Mycket handlar om att hjälpa till att hitta strategier för att hantera fatigue som kan vara ett stort problemen för båda patientgrupperna.

Det som är bra på Centrum för neurologi är att man har gott om tid för patienterna. Det behövs tid för att kunna lägga pussel och planera åtgärder vid dessa komplexa sjukdomar med symtom som påverkar vardagen och aktivitetsförmågan.

I mitt arbete som rehabkoordinator arbetar jag mycket med myndighets- och arbetsgivarkontakter. Jag är en slags spindel i nätet, som hjälper till att informera om såväl skyldigheter som rättigheter. Rehabkoordinator är ett relativt nytt uppdrag inom vården, syftet är att samordna hälso- och sjukvårdens insatser samt stödja patientens rehabilitering och återgång i arbete.

Jag känner att jag tillsammans med mina kollegor bidrar till att hjälpa våra patienter på bästa sätt. Det är en trevlig arbetsplats där vi samarbetar och stöttar varandra.

PIA ROUSU, PARKINSONSJUKSKÖTERSKA, CENTRUM FÖR NEUROLOGI

– Jag har arbetat som parkinsonsjuksköterska i 20 år, både på Akademiska sjukhuset i Uppsala och på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. I början av september kom jag till Centrum för neurologi på heltid, men jag har varit utlånad från Karolinska Universitetssjukhuset sedan 2018.

Parkinsons sjukdom har fascinerat och engagerat mig ända sedan jag mötte min allra första patient i en sjukhuskorridor. Han ville berätta något roligt för mig, men eftersom han hade ett klassiskt stelt parkinsonansikte fattade jag inte riktigt vad han ville utan skyndade bara förbi. Jag insåg dock mitt misstag snart, gick tillbaka till honom och så skrattade vi båda åt hans berättelse. I samma veva mötte jag en sjuksköterska som uppgav att hon var så trött på parkinsonpatienter. Bra, sade jag, då tar jag ditt jobb. Och så blev det, jag har ägnat hela mitt yrkesliv åt dessa patienter och startade bland annat en ny parkinsonmottagning på Karolinska Universitetssjukhuset.

Det finns en spännande utmaning med att arbeta med denna svåra kroniska sjukdom och det finns ALLTID något att göra för patienterna. I dag finns det ju nya, skräddarsydda och avancerade behandlingar som inte alls fanns när jag började arbeta inom området. På Centrum för neurologi har vi cirka 1.200 parkinsonpatienter, varav omkring tio procent har den atypiska, svårare, varianten av sjukdomen. Det som är bra med Centrum för neurologi är att man kan påverka

Doro PhoneEasy
530A

Centrum för neurologi tar emot omkring 3.500 patienter med MS eller Parkinsons sjukdom varje år.

Kerstin Pålsson, forskningssundersköterska, gillar de korta beslutsvägarna på enheten.

och utveckla verksamheten och arbetsvillkoren. Det är högt i tak och patienten är alltid i fokus. Vi arbetar i team och kan fånga upp och hjälpa patienterna i ett tidigare skede. Med god vård minskar behovet av besök.

KERSTIN PÅLSSON, FORSKNINGSUNDERSKÖTERSKA, CENTRUM FÖR NEUROLOGI

– Innan jag kom hit 2018 hade jag bland annat arbetat inom hematologi och röntgen men jag har också ett förflutet inom flyget och arbetade ett tag på en privat forskningsenhet. Jag hade ingen erfarenhet av neurologi, men det som lockade mig hit var den forskning som bedrivs här på Centrum för neurologi.

Jag arbetar främst med patienter som har Parkinsons sjukdom och mina arbetsuppgifter innebär bland annat att ta olika forskningsprover, blodtryck och EKG. Jag bokar alla besök, har mycket kontakt med patienter och boenden och jag hjälper även till med 1177-ärenden.

Det bästa med Centrum för neurologi är de korta beslutsvägarna; allt händer snabbare här och det är mycket nytänk och spännande forskningsprojekt på gång hela tiden. Vi kommer så nära patienterna här och undersökningar visar att 99,9 procent av patienterna är nöjda med oss. För egen del känner jag att hela min kapacitet, alla mina arbetslivserfarenheter, kommer till sin rätt nu.

EVELYN PESIKAN,
Medicinsk skribent
Foto: PÄR OLSSON

Akademiskt Specialistcentrum

Spasticitet efter stroke är ett vanligt problem

Katharina Stibrandt Sunnerhagen

Socialstyrelsens skärpta riktlinjer säger att spasticitetsbehandling efter stroke ska prioriteras. Ändå är det tusentals strokepatienter som inte får den eftervård som behövs – trots att det finns behandling. Varför är det så?

Katharina Stibrant Sunnerhagen är överläkare och professor i rehabiliteringsmedicin inom neurosjukvården på Sahlgrenska Universitetssjukhuset och sitter även i Socialstyrelsens arbetsgrupp för framtagande av riktlinjer för rehabilitering av stroke. Hon anser att strokepatienterna är underbehandlade när det kommer till behandling av spasticitet.

– Jag kan tycka att prioriteringarna inom vården ibland sker på lite märkliga sätt. Små grupper har ibland stor påverkan och stora grupper har ibland liten påverkan.

STOR GRUPP – MED LITE INFLYTANDE

Hon nämner både MS-patienter och ryggmärgsskadade som har samma problematik med spasticitet, och som är betydligt mindre grupper än strokepatienterna men som ändå får större gehör.

– Det är svårt att säga varför strokepatienterna inte lyckas göra sin röst hörd. Men synen på patienter med stro-

ke är fortfarande att det är gamla människor som ändå kommer att dö. Man har inte förstått att stroke drabbar olika åldrar.

Enligt Socialstyrelsen är det varje år cirka 9.000 av strokepatienterna som drabbas av spasticitet, något som uppstår efter en skada i det centrala nervsystemet. Av dessa får 85 procent ingen behandling.

– Det är svårt att veta exakt hur stort behovet är, man försöker att göra en skattning. När man frågar patienter och vårdpersonal är det i alla fall tydligt att behoven är större än tillgången på behandling, säger Katharina Stibrant Sunnerhagen.

UNDERBEMANNING OCH PLATSBRIST

Det finns flera anledningar till att strokepatienterna är så underbehandlade på detta område. Behandlingarna med botulinumtoxin kostar en del och måste upprepas var tredje månad.

– Det har inte prioriterats så högt i läkemedelsbudgeten. Dessutom handlar det om att få till logistiken på mottagningarna. Det ska finnas tillräckligt med personal och så måste det gå att sätta in fysioterapeut och arbetsterapeut direkt efter behandling. Så fort det är flera komponenter som ska in är det lätt att det kommer grus i maskineriet, säger Katharina Stibrant Sunnerhagen.

> Behandlingen som erbjuds vid spasticitet skiljer sig stort åt mellan och inom regioner.

PÅVERKAR LIVSKVALITETEN

Spasticitet efter stroke innebär ofta stora svårigheter och lidande för den drabbade. Det kan till exempel yttra sig som krampartade, slutna knytnävar eller att foten rätar ut sig i en så kallad ”spetsfotställning”. Dessa komplikationer påverkar vardagen och livskvaliteten för patienterna.

– Det kan ge smärta när du måste räta ut muskler som krampar. Men det kan också vara så att en arm svänger upp okontrollerat när du går, då kan det vara jobbigt att gå ut om du slår till folk. Det kan vara svårare att hålla balansen och kan ge ett avvikande gångmönster.

FINNS EFFEKTIV BEHANDLING

Många patienter skulle kunna slippa detta lidande om de fick rätt behandling. Genom en injicering av botulinumtoxin dämpas överaktiviteten i muskeln och gör den mindre spänd så att spasticiteten lindras. Men Katharina Stibrant Sunnerhagen påpekar att det inte räcker med enbart medicinering.

– Botulinumtoxin är effektivt på det sättet att det får musklerna avslappnade, men det krävs även att man samordnar injektionerna med kontakt med fysioterapeut och arbetsterapeut. Att bara spruta in något är inte kostnadseffektivt, säger hon.

Ett annat problem kan vara att specialistmottagningarna växer och det uppstår en underbemanning och platsbrist.

– Det som händer över tid om man öppnar en mottagning för kanske tio patienter, är att det sen fyller på. Kanske kommer det tio nya patienter per år och bara två ramlar bort, då växer det i omfattning och man måste se över kostnaderna och hur mycket man ska satsa på denna grupp jämfört med andra.

ÄLDRE DISKRIMINERAS

Behandlingen som erbjuds vid spasticitet skiljer sig stort åt mellan och inom regioner. I flera regioner är det endast personer som är yngre än 65 år som får medicinsk behandling. Något som strider mot den etiska plattformen.

– Rent etiskt ska inte ålder vara en begränsning, det framgår i den etiska plattform riksdagen tagit fram. Men om jag i min vardag har 10 vårdplatser, en blir ledig och jag har åtta patienter att välja mellan, då väger man ändå in hur länge patienterna har kvar att leva. Vad kan de göra med det de har kvar? Vem ska prioriteras?

VAD KRÄVS FÖR ATT DET INTE SKA SE UT SÅ HÄR?

– Vi påtalar att det behövs mer resurser och vi äskar medel. Men jag tror att en resursomfördelning är det som krävs. I Norge har man ingen åldersbegränsning, det betyder inte att alla som är äldre ska ha allting, men ålder har mindre betydelse där och jag tycker att det blir mer etiskt.

SPASTICITETSBEHANDLING SKA PRIORITERAS

Socialstyrelsen gjorde det tydligt att spasticitetsbehandling ska prioriteras högre i de uppdaterade behandlingsriktlinjerna för post-strokebehandling som kom 2018. Nu är det upp till de respektive huvudmännen att implementera detta på lokal nivå, menar Katharina Stibrant Sunnerhagen.

– Socialstyrelsen sätter upp ramar, sen är det tänkt att SKR ska gå ut till sina medlemmar, kommuner och regioner, och försöka förklara hur det ska vara. Har man inte lyckats med detta kan det till slut bli diskussion med IVO, säger hon.

ÄR DET SÅ ENKELT?

Det som krävs för att öka behandlingen tror Katharina Stibrant Sunnerhagen handlar om att nå ut med information.

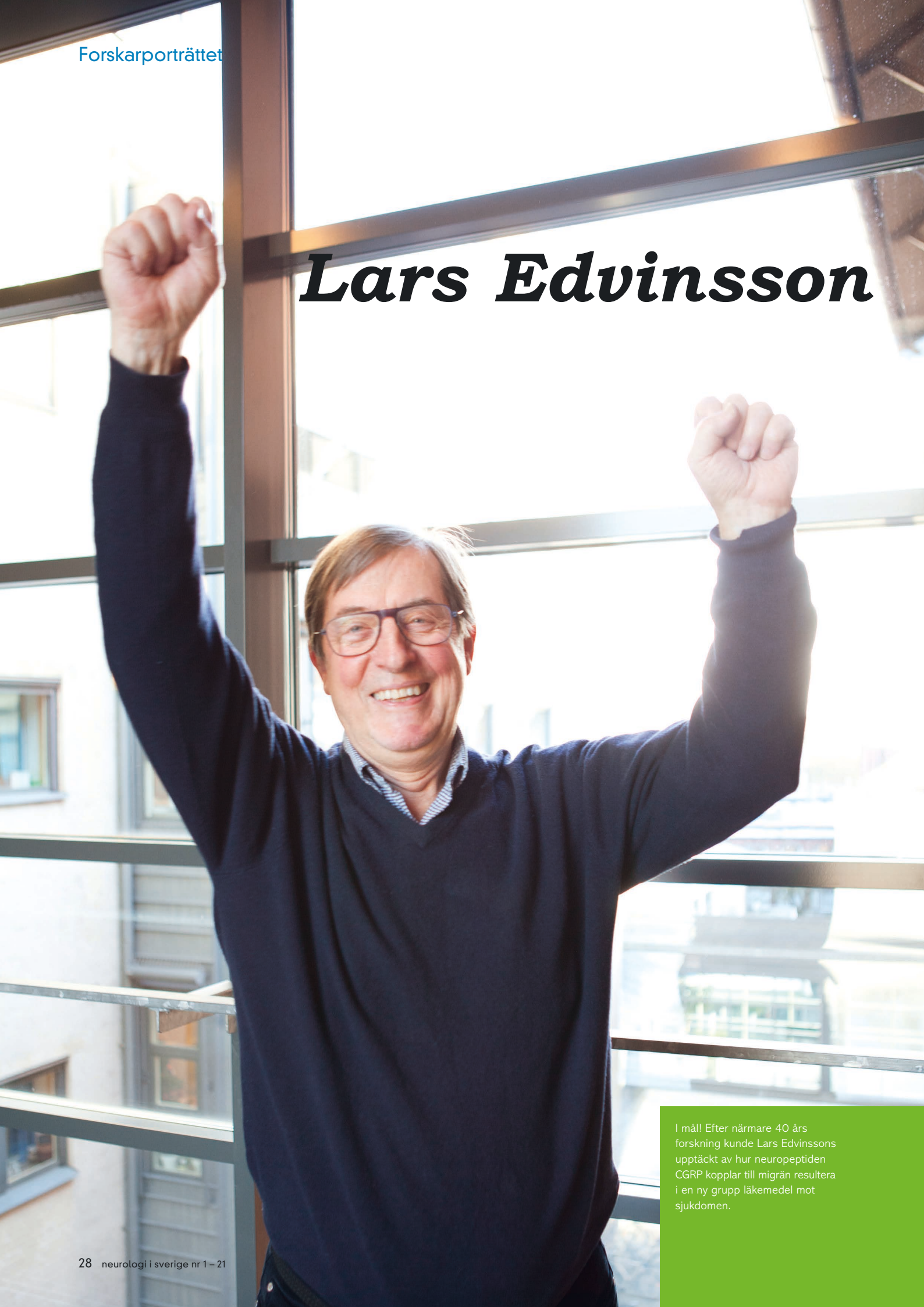
– För att få folk att förstå vad som gäller måste man hela tiden ha en dialog med de inblandade på området. Det positiva med att ta fram riktlinjer är att många är med och prioriterar och diskuterar, det går ut på remiss till flera instanser och när det väl är klart är det många som har läst dokumenten och då ökar chansen att få det implementerat.

Dessutom tycker hon att patienterna ska vara aktiva i att efterfråga behandling. Utan efterfrågan är det svårt att få gehör hos politiken, menar hon. Samtidigt kan just detta vara ett problem för personer som drabbats av stroke.

– Man ska ha klart för sig att många strokepatienter är trötta och kanske inte orkar driva på som andra patienter som inte är hjärnskadade, säger Katharina Stibrant Sunnerhagen.

MATILDA LANN, medicinjournalist

Lars Edvinsson



I mål! Efter närmare 40 års forskning kunde Lars Edvinssons upptäckt av hur neuropeptiden CGRP kopplar till migrän resultera i en ny grupp läkemedel mot sjukdomen.

har valt att gå sina ***egna vägar***

En kandidat för Nobelpriset i medicin? Ja, det tycker i alla fall många kollegor om Lars Edvinssons upptäckt av hur neuropeptiden CGRP spelar en nyckelroll vid migrän och Hortons huvudvärk. I sommar väntar hans parallella område, strokeforskning, på de första kliniska försöken.
– Det är som detektivarbete fast inom neurobiologi. Det blåser nya vindar, säger han.

Han är en flitig pendlare, Lars Edvinsson, professor i experimentell kärlforskning vid Lunds universitet. Två dagar i veckan finns han på plats vid Rigshospitalet i Köpenhamn. Som klinikchef vid danska Center of Excellence in Stroke Reseach och Glostrup Research Institute – som han för övrigt var med och grundade 2007 – har han en toppmodern forskarpark till sitt förfogande i vartdera landet.

– Bron är väldigt förnuftig. Det tar en timme att resa från dörr till dörr.

Någon tanke på att flytta från Lund har han inte, även om universitet i USA lockar med rejäla forskningsanslag. I Lund har han alla de informella nätverk som rätt vad det är leder till nya tankar och samarbeten. Han och familjen bor kvar i den lägenhet som köptes i slutet av 1970-talet, nära och bra till universitetssjukhuset. Visst talas det mycket jobb därhemma (”Jag är lite miljöskadad, jag lever ju i detta”). Hustrun Marie-Louise forskar om hjärtsvikt och yngste sonen Jacob jobbar med sin avhandling runt smärtmekanismer och migrän i Köpenhamn.

– Den äldsta sonen Johan jobbar inom försvarsmakten och är mycket forsknings- och samhällsintresserad. Han började läsa biomedicin, men kom på att hans hjärta fanns inom ett annat fält, säger Lars.

Lars forskning om hur neurotransmittorn CGRP är förknippad till migrän gav honom stiftelsen Forska!Sveriges utmärkelse 2018. Sedan dess har amerikanska läkemedelsmyndigheten, FDA, godkänt sex migränmediciner som är ett direkt resultat av upptäckterna. Vissa medel lindrar det akuta anfallet, andra tas förebyggande.

Men vi tar det från början.

LIVET SOM LÄKARE STARTADE I LUND

Lars Edvinsson växte upp Malmö med ett passionerat förhållande till handboll och fotboll, något som hållit i sig. Pappan drev en bensinstation och modern en konfektyraffär; familjen kände väl till slitet med att jobba sju dagar i veckan. De bestämde sig för att stötta Lars då han efter gymnasiet ville studera till läkare och bli släktens första akademiker.

– Ett jättefint minne är hur far telegraferade antagningsbeskedet till mig under en skidsemester i Österrike. Jag blev jublande glad, precis som när jag första dagen gick på grusgången upp mot Anatomen i Lund. Yes, där började livet. Jag har kanske inte jobbat mindre än vad mina föräldrar gjorde, men jag gör det av lust och hängivenhet till forskningen och läkaryrket.

Efter två terminer sökte han sommarjobb och provade först lyckan inom neuroanatomi, en kurs som läkarstudenterna precis avslutat. Lars knackade på. ”Jag tycker hjärnan är spännande, finns det något för mig här som jag kan forska på?” ”Inom det här området är allt färdigforskat, det finns inget mer att göra”, blev svaret, men Lars fick rådet att istället söka sig till histologen.

– Där undersöktes innehållet i nervtrådar och det var ett enormt driv. Det fanns plats för mig och jag arbetade inledningsvis tillsammans med en neurokirurg som mätte trycket i hjärnan; han undersökte hur förutsättningarna för patienter med vattenskalle kunde förbättras. Jag hade fallenhet och löste några av hans problem, så efter sjätte terminen hoppade jag av studierna och började forska på heltid.

FORSKNINGSINTRESSET HAR ALLTID VARIT STORT

Det kom att ta fem år innan Lars gick tillbaka till läkarstudierna, nu som docent i histologi vid Lunds universitet.

– Jag hade fått ett stort internationellt nätverk och hade jobbat i Paris och Glasgow, och jag hade ett eget labb med doktorander. Samtidigt fortsatte jag spela handboll på SM-nivå men fick sätta stopp för att följa med på turneringar, där räckte faktiskt inte tiden till. 1980 var jag färdig läkare, fem

år senare specialist i klinisk farmakologi och efter ytterligare tre år också i intern medicin.

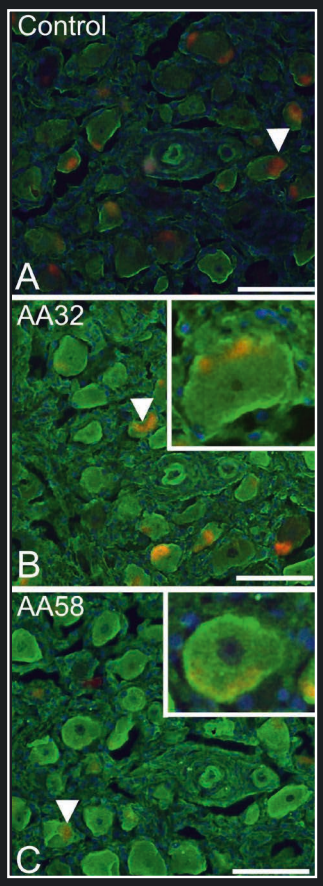
Forskningsintresset kommer inifrån. Han drivs av nyfikenhet plus glädjen i att tänka i nya banor, att klura ut pusselbitarnas inbördes placering och kanske upptäcka något oväntat i bilden. Just nu väntar hans strokeforskning på kliniska försök i Köpenhamn, något han hoppas kunna sätta igång runt sommaren. Forskningsresultat och patentansökningar tas tillvara i bolaget Edvince, men de pengarna hans upptäckter genererar ser han inte mycket av. De hamnar hos de läkemedelsbolag och riskkapitalister som är villiga att satsa.

– Men vad ska jag med pengar? Jag vill forska. Forskning tar lång tid, det finns inga snabba klipp. Och varje dag får jag mail från människor som fått ett nytt liv tack vare migränmedicinen, det är sådant som får mig att fortsätta.

UPPTÄCKTEN AV CGRP

Att migrän skulle bli ett av Lars huvudområden var inte planerat. I sitt avhandlingsarbete såg han på hur hjärnans blodflöde regleras och vilka nervtrådar som var inblandade. Då han fann att blodkärlen försörjdes med perivaskulära nervtrådar fortsatte han med att undersöka vilka dessa var, vilka signalsubstanser de innehåller och varifrån de kommer. Speciellt intressanta visade sig de sensoriska nerver som utgår från trigeminusgangliet vara.

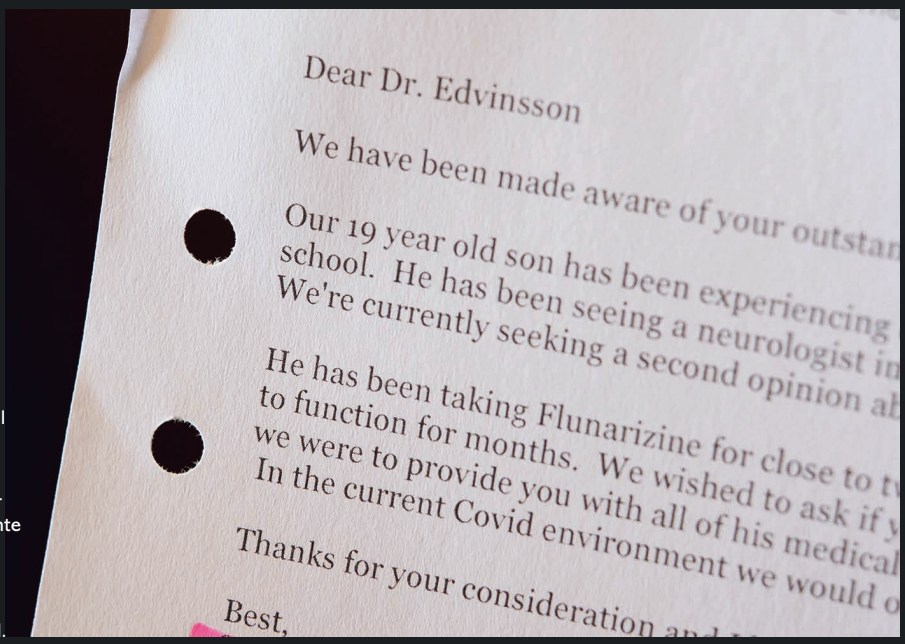
Lars började också få inbjudningar till ”Migraine Trust”-konferenser i London.



Översta kontrollbilden (A) innehåller inga antikroppar och visar ingen specifik färgning i trigeminusganglionneuroner, satellitglianeuroner eller i fibrerna. I (B) och (C) finns antikroppar, vilket ger färgning i de flesta nerveceller. Antikropparna visar på så sätt att merparten av neuronen i trigeminusgangliet har CGRP-receptorer.

Nu försöker Lars Edvinsson och forskarteamet att hitta förklaring till varför det är nästan tre gånger fler kvinnor än män som har migrän. Forskarna har funnit att trigeminusneuronen innehåller såväl oxytocin- som östrogenreceptorer. Dessa kan nå trigeminusgangliet från cirkulationen, då denna struktur saknar blod-hjärnbarriär. Således kan svängningarna i hormonen hos kvinnor påverka smärtsignaleringen som till stor del regleras av CGRP-mekanismer.

Migrän är den vanligaste neurologiska sjukdomen. Idag lider runt 14 procent av världens befolkning av migrän, och enbart i Sverige är över en miljon invånare drabbade.



Lars Edvinsson har en hel pärm full med brev från personer som blivit hjälpta av de nya läkemedlen, som dessutom har fördelen att ha få biverkningar. De fungerar däremot inte för alla. Hos 25 procent av patienterna upphör anfallen, 50 procent upplever förbättringar medan 25 procent inte märker någon skillnad.

I trigeminusgangliet på botten av skallens insida tas känselintryck från skallen och ansiktet emot och vidarebefordras till smärtcentra i hjärnan.

”kan du inte komma hit och berätta vad du gör, det kan ju ha med migrän att göra?”. Så jag satt där och lyssnade på det senaste inom migrän och lärde mig mer och mer. Till slut började jag få den synen på det hela.

– På 1980-talet ansågs migrän orsakas av en inflammation och substansen P troddes ligga bakom. När jag letade molekyler till hjärnans blodkärl och hittade CGRP – som upptäcktes första gången 1982 – tänkte jag först inte alls på att koppla den till migrän. Istället undrade jag vad den hade för funktion vid reglering av hjärnans cirkulation, säger Lars.

I trigeminusgangliet på botten av skallens insida tas känselintryck från skallen och ansiktet emot och vidarebefordras till smärtcentra i hjärnan. CGRP (kalcitonin gen-relaterad peptid) är en av hjärnans skyddsmekanismer som vid reduktion av blodflödet frisätts för att hålla högt normalt flöde. Skallens blodkärl kontrolleras av sensoriska fibrer som känner av smärta och omyeliniserade C-fibrer innehåller CGRP, medan tunt myeliniserade Aδ-fibrer innehåller CGRP-receptorelement. Tilllsammans förmedlar de olika typer av information till hjärnan.

– Med tiden upptäckte vi att CGRP är en av de mest kärlvidgande endogena substanserna. När trigeminusnerven utsöndrar CGRP vidgas sammandragna blodkärl, en reflex som skyddar hjärnan från blodbrist om kärlen kring hjärnan dragit ihop sig för länge. Samtidigt blir kärlen enormt smärtkänsliga. 1985 skrev jag en artikel om att den här molekylen och att dess roll skulle kunna vara något som påverkar migrän.

MIGRÄN ÄR EN DYR SJUKDOM

Migrän är den vanligaste neurologiska sjukdomen och rankas som nummer sju bland de mest invalidiserande sjukdomarna med stora socioekonomiska konsekvenser. Kostnaderna för sjukfrånvaron dominerar och endast en mindre del hänförs till sjukhusvård och läkemedelskostnader.

Sjukdomen kan beskrivas som en kronisk episodisk störning och delas in i fem huvudkategorier, där de två viktigaste och vanligaste är migrän med och utan aura.

De återkommande attackerna av smärta varar oftast 4–72 timmar och de flesta patienter behandlar enbart akut sina anfall av migrän.

I dag lider runt 14 procent av världens befolkning av migrän, drygt två tredjedelar är kvinnor. Enbart i Sverige är över en miljon drabbade. Kraftig huvudvärk, illamående, kräkningar och överkänslighet mot ljud och ljus hör till ett typiskt migränanfall. Vissa drabbas bara några få gånger i livet, men upp till tre procent har minst två anfall i månaden med flera dagars huvudvärk per gång. De värst drabbade har fler dagar *med migrän* än utan, vilket klassas som kronisk migrän.

Den underliggande orsaken till migrän har länge ansetts orsakad av kärlvidgning och ödem i blodkärlens väggar. Till många drabbades lättnad kom migränläkemedel med triptaner i början av 1990-talet. Dessa binder och stimulerar se-

50 nyheter som förändrar våra liv. 2018 fanns Lars Edvinssons forskning runt CGRP och de nya migränläkemedlen bland tidskriften Times lista över årets 50 mest banbrytande upptäckter.

rotoninreceptorer, framför allt i kraniets artärer, vilket får arterioler och artärer att dra ihop. Nyare studier har förändrat denna förenklade bild; triptaner dämpar också aktiviteten i trigeminus och reducerar frisättning av CGRP. Nya studier av bland annat Arne May i Hamburg har klart visat att dagen före ett migränanfall aktiveras centra i hypothalamus (prodrom fas). Detta följs av bland annat en aurafas där blodflöde i cortex reduceras och med smärta som involverar hjärnstammen och trigeminussystemet.

Och 17 maj 2018, efter närmare 40 år forskning, kunde patienter få de första nya läkemedlen med vilka det går att förebygga migränanfall.

EN UDDA FÅGEL BLAND MIGRÄNFORSKARE

Lars och hans kollegor förstod tidigt att för att kunna mäta den exakta halten av CGRP vid ett migränanfall måste mätningen ske nära smärtområdet.

– 1990 gjorde vi de första studierna med migränpatienter som sökte akut. Blodproverna togs i jugularisvenen nära trigeminussystemet. Vi såg att det bara var CGRP som frisattes under smärtan, inget annat. Det var klockrent. Studierna gjordes om 1993 och nu gav vi även patienterna en triptan som kommit ut på marknaden. Då syntes att under påverkan av medicinen sjönk halten av CGRP och blev normal, samtidigt som smärtan försvann.

Lars fick inte mycket uppmärksamhet för sina studier, fast han kunde visa hur halten av CGRP steg kraftigt i blodet vid migränanfall och sjönk till normala nivåer när anfallet gick över.

– Jag berättade om mina fynd vid olika konferenser. Deltagarna sa artigt att ”det ser ju intressant ut, men vi tror dig inte”. Det vara bara substans P som gällde, större delen av forskningsfältet gick ut på detta, men vårt forskarteam trodde inte på det utan fortsatte att bygga på med nya resultat. Vi hade ju tydliga data från våra studier. Jag kunde inte förstå att andra forskare inte insåg sambandet, men det var väl så mycket pengar som satsats på substans P och triptaner.

Det skulle dröja till slutet av 1990-talet innan idéerna om substans P förkastades. Studie efter studie visade då att de substans P-blockerare som läkemedelsindustrin forskat fram inte hade någon effekt. Från sitt laboratorium i Lund kunde Lars säga ”vad var det jag sa”, och nu började sökarljuset istället riktas mot hans forskning. De fynd som tagits fram i lundalaboratoriet kunde också bekräftas av andra, och flera läkemedelsbolag skapade oberoende av varandra en serie av små CGRP-receptorblockerare i syfte att bryta det akuta migränanfallet.

– Det är tur jag fått leva så länge att jag har fått se hur det utvecklats, konstaterar Lars.

BAKSLAG OCH FRAMGÅNGAR

År 2000 tog flera läkemedelsföretag kontakt, bland annat Merck. 300 kemister tillsattes för att få fram små molekyler, så kallade gepanter, som blockerade CGRP-receptorn. 2006 gjordes de första kliniska testerna, bland annat vid kliniken i Lund.

– Patienterna var lyriska, det var perfekt för akut behandling. Alla kliniska försök som genomfördes visade sig effektiva utan några svåra biverkningar.

Medlet skulle lanseras 2009 under en konferens i Philadelphia. Utanför Philadelphia Museum of Art står en staty av boxaren ”Rocky Balboa”, och på ett foto syns Lars segervisst lyfta nävarna bredvid den filmiske boxaren. Det visade sig vara för tidigt. Några månader senare kom beskedet att av 2.000 patienter som hade tagit medicinen dagligen under tre månader i förebyggande syfte, visade tio av dem reversibla ökningar i leverenezymer. Alla försök lades på is.

– Det var väldigt tråkigt förstås men jag fortsatte istället att fördjupa vår kunskap om migrän och lade mer kraft på att undersöka stroke.

2010 hade tekniken med antikroppar kommit igång på allvar. Nu kunde migränforskningen kring CGRP styra in på ett nytt spår; från tidigare gepanter som lindrar vid akut migränanfall till monoklonala antikroppar för behandling av episodisk och kronisk migrän. Och 17 maj 2018, efter närmare 40 år forskning, kunde patienter få de första nya läkemedlen med vilka det går att förebygga migränanfall. Framgången ledde till att flera läkemedelsbolag satsade på migränmedel med antikroppar. När Merck pausade försöken med gepanter hade dessutom andra läkemedelsföretag köpt ut patenten och löst problemet med leverpåverkan. I dag finns sex godkända läkemedel designade för att förhindra att CGRP når receptorn; endera genom att blockera receptorn eller bindas till själva CGRP. Två är gepanter i tablettform mot akut migrän, fyra är förebyggande med monoklonala antikroppar. Patienter med episodisk eller kronisk migrän tar en spruta i månaden och hos en femtedel försvinner migränen helt. Drygt hälften får bra effekt med kortare anfall som kommer betydligt mer sällan.

KVINNOR MEST DRABBADE – VARFÖR?

I en tjock pärm förvarar Lars Edvinsson de brev och mail han får från patienter. En kvinna som haft kronisk migrän i 20 år skriver: ”Har nu tagit Amigovig sedan 15:e september och har inte haft en enda dag med huvudvärk sedan dess. Ni har säkert hört det förut; men jag kan inte tro det är sant och jag vågar inte ens hoppas på att det kommer att fortsätta så här. Livet är plötsligt något annat, det går att planera och leva fullt ut varje dag”.

Hos en femtedel av patienterna uteblir däremot effekten.

– Varför vet vi inte. I den del av hjärnan där det finns mycket CGRP finns också en mängd andra signalsubstanser som kan vara inblandade. Vi jobbar med fler intressanta molekyler och gräver i dem för att kunna förstå exakt hur de fungerar. Nu pågår också undersökningar om det går att

kombinera triptan och gepant vid akut migrän och läkemedelsfirmorna ser på om det fungerar att ta gepanter varje dag som profylax, säger Lars.

Smakar det så kostar det. Medicinen kostar 50.000 kronor per patient och år men det beräknas å andra sidan spara in 300.000 kronor i minskade sjukskrivningar och liknande.

– Sjukvården stretar emot eftersom det blir dyrt. Patienten betalar sin del men resten av räkningen hamnar på kliniken där siffrorna blir röda. Det är Försäkringskassan som tjänar de 300.000 kronorna, det borde finnas ett utjämningssystem så samhällets kostnader gick ihop, menar Lars.

Majoriteten av personer med migrän är kvinnor, ett faktum som väckt forskarnas intresse. Vad ligger bakom?

– Om det vore något genetiskt skulle det sitta på X-kromosomen. Det har gjorts massor med genetikstudier men inget hittas där, istället har vi tittat på östrogen och oxytocin. Vi har hittat receptorer för både östrogen och oxytocin i trigeminusgangliets C-fibrer och Aδ-fibrer. Kvinnor får sina attacker när hormonerna droppar strax innan de ska få sin menstruation, så nu ser vi närmare på vilket sätt östrogen och oxytocin kan reglera CGRP i smärtsystemet.

Forskarna räknar med två typer av migrän, där den ena sker via svängningar i hormoner och den andra kanske är en ärftlig variant.

– Nu söker vi pengar till studier om det hormonella inflytandet. Jag tror att när man väl klurat ut hur det hänger sam-

Stroke är ytterligare ett forskningsområde, främst de mekanismer som är involverade i subaraknoidalblödning.

Målsättningen är att få fram ett medel som förhindrar bildning av kärlsammandragande receptorer och vasospasmen och på så sätt förbättra prognosen för patienterna.

man kommer det att gå att hitta sätt att hjälpa även menstruationsrelaterad migrän. Det finns flera nya hormonella molekyler i detta som vi håller på med.

FORSKNING KRING SUBARAKNOIDALBLÖDNINGAR

Hela tiden har Lars och hans forskateam även undersökt stroke och då främst de mekanismer som är involverade i subaraknoidalblödning. Då ett av hjärnans blodkärl brister vid ett aneurysm kan bristningen tätas genom intravaskulär coiling av en neurointerventionist, och spindelvävsmassa fylls på intravaskulärt. Patienter som överlever den första blödningen kan däremot få nya skador då hjärnans blodkärl drar ihop sig, så kallad vasospasm. Detta sker inom några dagar och leder till syrebrist och förlust av hjärnceller, ”delayed cerebral ischemia, DCI”.

Då kärlet spricker och blod kommer ut runt hjärnan blir blodtrycket lika högt i hjärnutrymmet som i kärlen. Venerna kan inte skicka ut något blod från skallen och då flödet blir noll aktiveras ett molekylärt system i kärlväggen, ”shear stress” reduceras och aktiverar extracellulär matrix-molekyler. Om blodflödet återkommer överlever patienten, om det stryps blir det en permanent hjärnskada.

– Det finns 1.500 olika mediciner och metoder som går ut på att skydda nervcellen, men de har i oräkneliga kliniska studier visat sig inte fungera. Vi måste ha tillbaka blodflödet först. Vid subaraknoidalblödningar har vi undersökt blodflödet i 20 olika områden i hjärnan, och sett att det går ner till 40 procent av det normala och cellerna dör. På molekylär nivå aktiveras extracellulärmatrix i kärlväggen, och transkriptionsfaktorer talar om för generna att bilda kärlsammandragande receptorer.

Målsättningen är att få fram ett medel som förhindrar bildning av kärlsammandragande receptorer och vasospasmen och på så sätt förbättra prognosen för patienterna. Ett framforskat läkemedel, en transkriptionshämmare, beviljades särläkemedelsstatus av FDA 2017 och av EMA 2018. Kliniska försök på patienter i Köpenhamn beräknas starta till sommaren och första resultaten kan komma i slutet av 2022.

– Vår medicin går ut på att hämma transkriptionen, och den måste ges 6–8 timmar efter blödningen. När receptorerna väl bildats finns ingen återvändo.

Forskning som lett fram till medicinen har tagit 20 år. 20 år av framsteg, stickspår och återvändsgränder.

– Har jag gjort rätt är det ett paradigmskifte. Det är ett helt nytt synsätt och jag har länge drömt om att öppna för nya sätt att behandla stroke. Under tiden vi forskat har vi dessutom lärt oss fantastiskt mycket om smärtmekanismer. Hur ser det ut på andra ställen i kroppen? Utmaningarna har definitivt inte tagit slut.

MARIE SKOGLUND, frilansjournalist
Foto: Lina Haskel

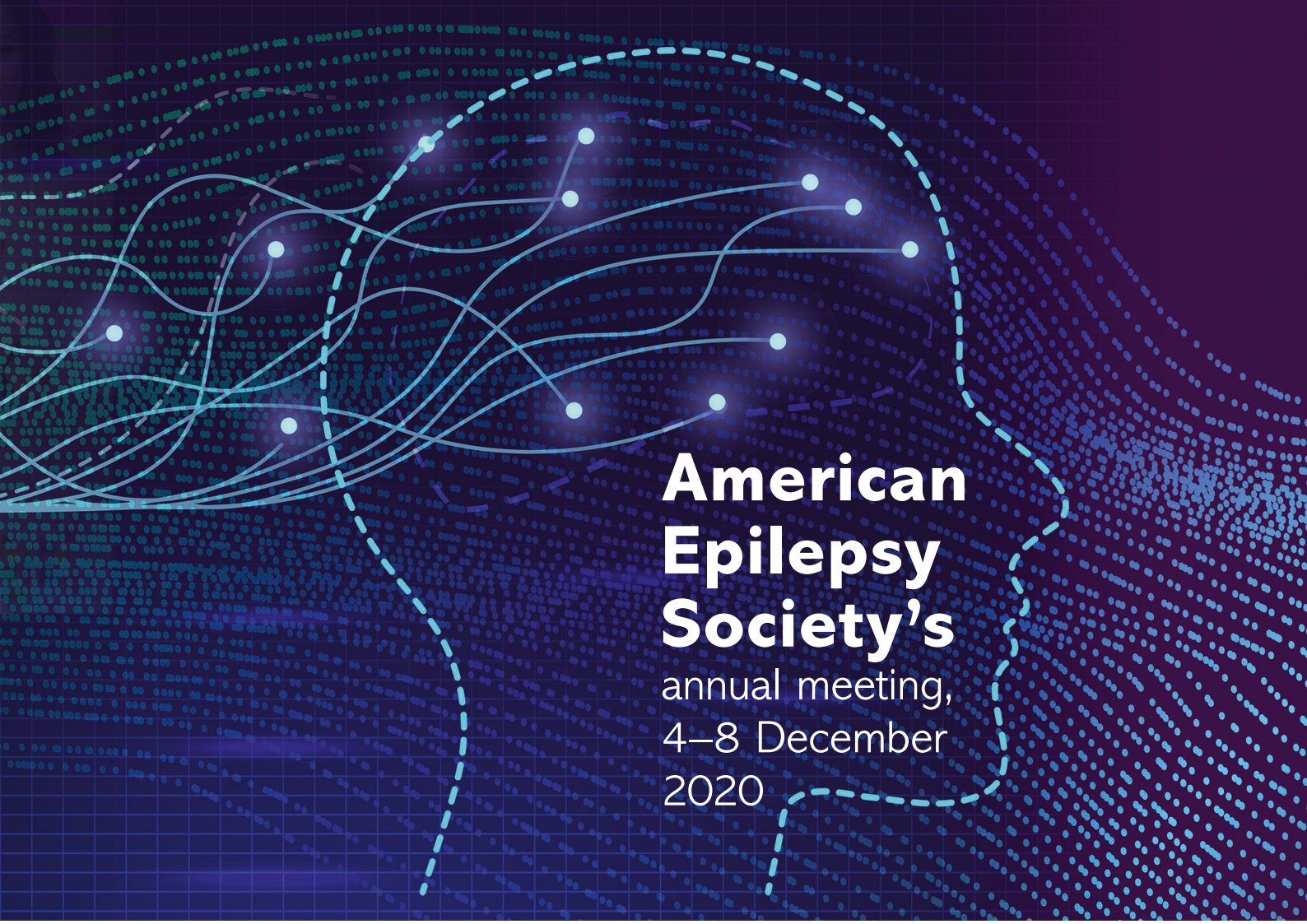
Det amerikanska epilepsisällskapet arrangerade sitt årliga möte i början av december 2020. På plats framför skärmen fanns **Johan Zelano**, överläkare och docent, som bidrar med en sammanfattning och personliga reflektioner.

American Epilepsy Societys (AES) stora kongress var planerad att hållas i Seattle, men som så mycket annat under 2020 blev det hela istället en digital tillställning. I nyhetsbrev kunde vi anmälda följa arrangörernas strävan: Precis allt fick ändras – lokaler, föreläsningsformat och posterpresentationer. Endast anmälningsavgiften förblev orörd.

Väl inne i det virtuella konferenscentret möttes man av ett video-välkomstmeddelande av AES:s ordförande och sedan kunde man klicka sig runt mellan olika sessioner. Tekniskt fungerade plattformen bra. Virtuella möten har stora fördelar framför fysiska – om man missar en föreläsning finns den kvar och kan ses igen och igen. AES utlovar tillgång till det digitala materialet i hela 90 dagar efter avslutad kongress.

> Virtuella möten har stora fördelar framför fysiska – om man missar en föreläsning finns den kvar och kan ses igen och igen.

AES är uppbyggt kring ett stomprogram med huvudföreläsningar och symposier som återkommer varje år, men med varierande teman. Det så kallade specialistsymposiet handlade om kontroverser inom ”neokortikala epilepsier”. Vissa föreläsare hade tolkat begreppet som enbart icke-mesial temporallobsepilepsi, medan andra tog en bredare ansats och talade om all extratemporal epilepsi. Slutresultatet blev ett symposium som spände ganska brett över epilepsikirurgiska utredningar, från kartläggning av minne till stereo-EEG. Höjdpunkten svarade i mitt tycke Aileen McGonigal från Aix-Marseilles universitet för i sitt anförande om hur elektrografiskt olika anfall kan ge samma semiologi. Hon visade videofilmer och stereo-EEG med olika utbredning av epileptiform aktivitet hos patienter med på video till synes identiska anfall. Stereo-EEG verkar visa att olika kortikala anfallsmönster på något sätt kon-



American Epilepsy Society's annual meeting, 4–8 December 2020

vergerar mot subkortikala strukturer, vilket producerar ett begränsat antal semiologiska mönster. I den efterföljande chatten undrade en person det alla säkert tänkte – måste vi då överhuvudtaget bry oss om semiologi? Ja, blev svaret – men det blir kanske lite mer komplext att tolka den.

NYTTAN MED WADA-TESTNING?

Professor Eugen Trinka från Österrike föreläste om Wada-testning, det vill säga prekirurgisk sövning av ena hemisfären genom intraarteriell injektion av barbiturat, vilket används för att undersöka språk- och minnesfunktionslateralisering. Testet introducerades 1949, men har alltmer ersatts av icke-invasiva tekniker. Professor Trinka berättade nu om en genomgång man gjort i flera länder, i vilken man samlat erfarenheter från över 1.000 Wada-tester. Man fann omkring 1 procent komplikationer, varav 0,36 procent gav permanent skada. Professor Trinka ansåg att internationella nätverk borde engagera sig mer i prospektiva studier av Wada-tester. Frågan är dock om inte utvecklingen av icke-invasiva metoder som fMRI gått så långt att sådana studier blir svåra att motivera.

En fascinerande neurokirurgisk föreläsning handlade om stimulering (så kallad mappning) av kortex inför epilepsikirurgi. Det framkom inte så mycket nytt, men anförandet var spektakulärt. En hel del tekniska detaljer om risker med intraoperativ mappning gick mig nog förbi, men kavalkaden av bilder från operationer, foton på resektat och postoperativa avbildningar varvat med mappningsresultat var enormt imponerande.

MINDRE SESSIONER – SPECIAL INTEREST GROUPS

AES innehåller inte bara stora föreläsningar, utan också mindre sessioner inom specialområden – Special interest groups. Dessa hölls som Zoom-webbinarier. De flesta Special interest groups-sessioner gick inte att se i efterhand och de virtuella rummen hade begränsat deltagarantal, så här hade man verkligen lyckats återskapa känslan av en vanlig AES-kongress, där man ofta kastar sig mellan överfulla salar. Det gällde att snabbt klicka in sig på den session man ville följa och inte gå ut.

En Special interest group-session om genetik handlade om polygen riskpoäng, vilket är ett sammanvägt mått på hur många olika genvarianter tillsammans kan ge risk för epilepsi. Generaliserade genetiska epilepsier tros till exempel ofta vara resultatet av polygena mekanismer, i motsats till monogena epilepsier som Dravets syndrom. Sessionen var upplagd som en debatt om huruvida polygen riskpoäng är redo för klinisk tillämpning. Metoden baseras i grunden på stora helgenomsekvenseringsstudier, där man jämfört tusentals personer med och utan epilepsi och räknat på förekomst av genvarianter. Klinisk användning verkar ännu ligga en bit bort. På individnivå är det prediktiva värdet av olika mönster av varianter lågt, särskilt för fokala epilepsier. Det finns också en klar övervikt av kaukasier i den publicerade litteraturen och man har inte lyckats replikera fynden i

japanska eller finska kohorter. De kliniska scenarier då man mest skulle behöva polygen riskpoäng, som att veta om förstagångsanfall tyder på epilepsi eller om patienten bör sluta med läkemedel eller inte, är inte studerade. Det finns också många frågor kring hur man ska kommunicera kring polygen riskpoäng, som ger mindre intuitivt förstådd information än monogena sjukdomsorsakande varianter. Med detta sagt så verkar fältet aktivt och polygen riskpoäng kommer säkert att i framtiden kunna öka förståelsen för epilepsier. Exempelvis visade man en inte helt ovanlig klinisk situation, där olika medlemmar i en släkt hade helt olika epilepsiformer med ett svårdefinierbart ärftlighetsmönster. Det visade sig att de individer som hade allvarligast epilepsi också hade högst polygen riskpoäng.

IATROGENICITET OCH STATUS EPILEPTICUS

En annan intressant session handlade om iatrogenicitet i epilepsisjukvård. Teratogenicitet av läkemedel, kognitiva risker med epilepsikirurgi och psykiatriska risker berördes. Särskilt föredraget om psykiatriska risker var bra, man tog upp flera mindre vanliga situationer och betonade att vaksamhet på försämring behövs även vid utsättning av antiepileptika, vilket kan demaskera psykiatrisk sjukdom. Mer direkta psykiatriska effekter berördes också, vilka kan ses vid både läkemedelsbehandling och kirurgisk sådan. Vad gällde teratogenicitet diskuterades en ny analys av den berömda NEAD-studien, där man nu funnit att risken för sämre kognitiv utveckling var lägre hos barn till kvinnor som tagit folsyra när de blev gravida. I den efterföljande diskussionen ställdes frågor om dosering. Den amerikanska föreläsaren förordade minst 0,4 mg per dag, vilket i praktiken oftast blev 1 mg per dag, vilket ju är i linje med Läkemedelsverkets senaste rekommendation. Han uttryckte lite försiktighet vad gällde högre doser och sade sig undvika mer än 4 mg. Det kom också frågor om vad man vet om cannabidiol och graviditet, vilket inte var mycket. Det finns en hel del forskning på graviditet vid marijuanaanvändning – men det är inte knappast överförbar kunskap. Försiktighetsprincip tillråddes.

En annan session handlade om status epilepticus. Man berättade på nytt om ESETT-studien, en randomiserade prövning där man jämförde levetiracetam 60 mg/kg (4500 mg), valproat 40 mg/kg (max 3000 mg) och fosfenytoin 20 mg/kg (1500 mgFE) hos 384 deltagare som inte svarade på bensodiazepiner. Effekten var lika i alla tre behandlingsarmar – 45–47 procent svarade på läkemedlet. Föreläsarens viktigaste budskap var att han varnade för underdosering av bensodiazepiner i tidigt stadium av status epilepticus-behandling – det är bäst att stoppa status epilepticus tidigt.

PSYKIATRISK OCH SOMATISK SAMSJUKLIGHET

Vid en Special interest groups-session om psykiatrisk samsjuklighet förordades screening för psykiatriska symtom med formulär (till exempel Neurological disorders depression inventory for epilepsy, NDDI-E). Formulär är överlag vanligt på amerikanska epilepsicenter och kanske något vi skulle kunna göra mer i Sverige. Man berättade också om en intressant studie som identifierat riskfaktorer för psykiatriska biverkningar av antiepileptiska läkemedel, däribland pågående missbruk, ångestsjukdom och social utsatthet. Publiken påmindes också om vikten av att behandla epilepsi vid psykossjukdom, men att inte övertolka EEG då en del neuroleptika som klozapin och olanzapin kan ge epileptiform aktivitet. I diskussionen nämndes en under året publicerad systematisk översikt av huruvida pyridoxin kan ha effekt mot levetiracetamorsakade psykiatriska biverkningar (Romoli 2020, Epilepsy and behavior). Föreläsaren framhöll att evidensen för närvarande är svag och att mer forskning behövs innan någon rekommendation kan ges.

Vad gäller somatisk samsjuklighet fokuserade man i en session på hjärtsjukdom och stroke. Båda tillstånden är vanligare hos personer med epilepsi, för hjärtinfarkt är riskökningen omkring fyrfaldig. En spännande holländsk studie hade studerat plötsligt hjärtdöd – definierat som EKG-verifierat ventrikelflimmer eller ventrikeltakykardi som första registrerade rytm (för att inte få med sudden unexpected death in epilepsy [SUDEP] i analysen, då asystoli anses vanligast). Man fann en dubblad risk (OR 2,0, 95% CI: 1,1-8,0) för plötslig hjärtdöd hos personer med epilepsi. Skillnader mellan plötslig hjärtdöd och SUDEP beskrevs också – det förra händer som regel hos personer över 40 år, är ofta bevittnat och sker dagtid utan något föregående bevittnat anfall. Ofta finns kardiovaskulär samsjuklighet. Utifrån de holländska siffrorna hade man räknat ut att plötslig hjärtdöd var fyra gånger vanligare än SUDEP på befolkningsnivå och anförde att det behövs mer forskning om hur båda tillstånden kan förhindras.

Man pratade också om iktal asystoli, vilket som regel sker vid temporallobsepilepsi. Kliniskt ska man misstänka tillståndet vid medvetandeförluster som börjar som typiska temporala anfall och slutar som synkope. Anfall med asystoli är kortare än anfall utan asystoli, troligen för att kortikal ischemi bryter anfallsaktiviteten. Video-EEG kan ge säker diagnos. Betryggande nog fanns enligt föreläsaren inga kända fall med död till följd av iktal asystoli, utan tillståndet är förmodligen ganska vanligt och i kardiellt avseende godartat. I sjukhusbaserade material registreras iktal asystoli hos omkring 5 procent av personer med temporala anfall, men endast omkring 1 procent har symtom som motiverar pacemaker. Publiken fick också en inblick i hur lite vi nog egentligen kan om kardiell samsjuklighet. Enligt vad som presenterades har hela 10–25 procent lätt ökat Troponin T-värde efter toniskkloniska anfall och förekomst av hjärtfibros ökar med det kumulativa antalet av den anfallstypen. I vissa populationer har man vid systematisk undersökning hittat akuta hjärtinfarkter hos 1–2 procent av personer som lagts in för toniskkloniska anfall. Slutligen beskrevs takotsubo-utveckling vid status epilepticus som illustration av den kardiella belastning som anfall kan innebära.

OM ATT MINSKA RISKEN FÖR DÖD

På ett symposium talade professor Torbjörn Tomson från Karolinska Institutet om SUDEP. Att nattlig övervakning kan vara viktigt illustrerades med skillnader i SUDEP-förekomst på hem för personer med intellektuell funktionsnedsättning med olika grad av tillsyn på nätterna. En rad studier har visat att SUDEP är vanligare på natten, så det

behövs mer forskning om nattlig övervakning av högriskpatienter kan vara en möjlig intervention. På symposiet föredrogs också intressant preklinisk forskning. Det visar sig att hos möss är anfall som induceras under sömn allvarligare – de ger mer apné och mer postiktal supression av EEG än samma anfall i vakenhet. I två musmodeller av genetisk epilepsi sker en sömnfragmentering och biomarkörförändringar som ökad bradykarditendens och mer nattlig apnéer en tid innan mössen får SUDEP. I den efterföljande diskussionen berördes konsultationstekniska svårigheter, rådet var att försöka ta upp SUDEP tidigt i patientrelationen, men det bejakades att i alla fall för vuxna är frågan om nattlig övervakning väldigt svår.

På en session berördes självmordsprevention. Självmord är 3–5 gånger vanligare hos personer med epilepsi och en föreläsare betonade vikten av att försöka avsluta konsultationer med hopp och att se till att det finns kontaktvägar för patienter. Man tyckte också att vi behöver bli bättre på att ta upp frågan om självmord på läkarbesök för epilepsi – exempelvis med hjälp av screeningverktyg.

> Man berättade också om en intressant studie som identifierat riskfaktorer för psykiatriska biverkningar av antiepileptiska läkemedel, däribland pågående missbruk, ångestsjukdom och social utsatthet.

EN AVSLUTANDE FORTBILDNINGSKURS

Söndagen bestod som vanligt av en sammanhållen kurs, som är tänkt att hålla fortbildningsnivå. I år var ämnet framsteg i diagnostik och behandling av epilepsi. Det mest intressanta ämnet var när man egentligen ska göra genetiska tester. Man känner nu till över 850 genvarianter som ökar risken för epilepsi, men problemet är att varje genvariant ger en ganska liten riskökning. Enligt föreläsaren ger epilepsipaneler träffar i omkring 15 procent av en blandad epilepsikohort – och trettio av de mest kända generna står för den absoluta majoriteten av träffarna. Opublicerade data från amerikanska center angav att i omkring hälften av positiva fall har gentest medicinsk betydelse för patienten, genom läkemedelsval eller att man kunnat slå av på takten i den etiologiska utredningen. Det är också ganska vanligt att man får träffar på genvarianter vars signifikans är oklar, vilket kan skapa stor oro och kräva mycket förklaring. Samma amerikanska center hittade i genomsnitt två varianter av okänd signifikans per individ vid användning av en vanlig panel. Rådet om när man ska testa var ganska ospecifikt: Hos barn vid refraktär epilepsi, tidig debut eller intellektuell/utvecklingsförsening eller tecken på metabol sjukdom. Hos vuxna är det oklart – vid klinisk misstanke.

En annan intressant del av den årliga fortbildningskursen handlade om när man ska eftersöka autoimmun epilepsi genom att testa antikroppar. Föreläsaren försökte ambitiöst nog skilja upp akutsymtomatiska anfall vid encefalit och faktisk immunmedierad epilepsi, men råkade lite i bekymmer då skillnaden är ganska teoretisk. Men man kan tänka sig att distinktionen är viktig – det finns gott om bevis för att immunterapi fungerar väl för faciobrachiodystona anfall som orsakas av LG1-antikroppar, men mindre bevis för att det fungerar vid vanlig fokal epilepsi där man finner antikroppar utan andra tecken på encefalit. Vad gäller klinisk handläggning rekommenderades användning av APE-score (nu finns APE2, Dupey et al). Vid hög poäng finns hög chans för träff på antikroppar.

PERSONLIGA REFLEKTIONER

AES är normalt ett gigantiskt möte och i digital form verkade det nästan ännu större. Utöver klinisk matnyttighet ser man också forskning som inspirerar eller imponerar. Presidentsymposiet, där AES:s ordförande väljer ämne, handlade om epileptiska encefalopatier. En variant av CRISPR (den Nobelprisbelönade gensaxen) har nu använts för att bota möss med Dravets syndrom. Tydligen är ett genterapiproblem att SCN1A-genen är väldigt stor och behöver uttryckas endast i interneuron, vilket man nu löst genom att styra CRISPR till en interneuronspecifik promotor. En särställning i kategorin svår forskning intog en forskargrupp som studerade inflammatoriska epilepsimekanismer hos barn genom att ta akutserum från patienter med svår FIRES (en ovanlig form av ofta katastrofal status epilepticus) och tillsätta till samodlade endotel- och gliaceller för att se hur det inflammatoriska svaret påverkas,

AES är alltid bra, även i digital form. Tekniskt finns förstås stora fördelar med att följa allt via sin dator – man slipper flyga till Seattle och programmet finns tillgängligt att se om och om igen. Dessutom kändes föreläsarna närmare – bokstavligen satt ju både de och jag i våra hem. Man anade att föreläsarna ibland fått fly till lite ovanliga rum – bland intresseväckande bakgrundsdetaljer noterades badrumsskåp, leksakshyllor, snowboards och en bild på en astronaut bland familjefotona (!).

Men något förloras förstås också i den digitala världen. Mötet med andra epilepsiintresserade uteblir, man kan inte strosa i posterhallen och prata med patientorganisationsföreträdare eller inspireras av amerikansk storslagenhet. Vi får hoppas att AES kan återkomma i en fysisk form, men gärna i en hybridvariant – så att den som vill kan följa mötet på distans.

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

Svenska kliniker samarbetar

Avsaknad av tillgång till kirurgiska åtgärder är ett av världens mest trängande hälsoproblem. Utvecklingen av långsiktigt hållbara lösningar för att öka den globala tillgängligheten till kirurgi är av yttersta vikt. Swedish African Neurosurgery Collaboration grundades 2018 för att bidra till utvecklingen av neurokirurgisk behandling och vård i Afrika. Konceptet INTIMA har utvecklats inom organisationen och utvärderas löpande i samband med utförda missioner. En dramatisk ökning av antalet utförda ingrepp, samt förbättring av postoperativa utfall, har kunnat påvisas efter utförda insatser.

Svullnaden på sidan av skallen på denna lilla flicka är ett lateralt encephalocele, där hjärnvävnad buktar ut genom en defekt i skallbenet. Lokalisationen är extremt ovanlig. Att åtgärda detta utan optimala kirurgiska förutsättningar skulle utsätta barnet för stora risker.

inom ***global neurokirurgi***

Avsaknad av tillgång till basal kirurgisk vård är ett av de mest trängande globala hälsoproblemen. Liksom brist på tillgång till läkemedelsbehandling vid behandlings- eller botbara infektionssjukdomar bottnar problemet i ekonomiska ojämlikheter, där både politiska och marknadsmässiga faktorer spelar in. Till skillnad från de sistnämnda, så har avsaknad av kirurgisk vård inte uppmärksammats på samma sätt i media och samhället i stort.

Välgrundade uppskattningar ger vid handen att 143 miljoner kirurgiska ingrepp som skulle kunna rädda liv eller förbättra livskvalitet och hälsa saknas årligen i hela världen.[1] För jämförelsens skull kan då påtalas att den årliga globala mortaliteten för andra, mer uppmärksammade, undvikbara[2] tillstånd som malaria, hiv samt mässling är 435.000 respektive 770.000 och 745.000.[3]

När det gäller subspecialiserade kirurgiska ingrepp är situationen än svårare i många utvecklingsländer. Ett tydligt exempel är neurokirurgi, där tillgången på specialiserad vård saknas helt i många av världens resurssvaga länder,[4] trots att behovet på grund av malnutrition, traumapanorama och infektionspanorama är större än i mer ekonomiskt starka områden som Västeuropa och Nordamerika.[5] I Afrika finns 0,51 neurokirurger per miljon invånare, att jämföra med Europa som i motsvarande mätning från 2016 har 11,76.[6] Man måste även ha i åtanke att majoriteten av dessa praktiserar i Nordafrika eller Sydafrika, vilket gör att situationen i Afrika söder om Sahara (SSA) är mycket mer prekär. Man beräknar att årligen saknas resurser för 2 miljoner livsnödvändiga neurokirurgiska ingrepp i Afrika.[7]

Intresset för global neurokirurgi är för närvarande mycket stort, delvis tack vare initiativ från World Federation of Neurological Surgeons (WFNS). Man ska dock ej förglömma att initiativ och projekt har pågått sedan många årtionden, och ett flertal projekt syftande till att stötta kliniker och bygga upp enskilda centra pågår eller har genomförts. Som exempel kan nämnas samarbeten mellan Mulago National Referral Hospital i Kampala, Uganda och Duke University, USA, mellan Blantyre, Malawi och Oslos Universitetssjukhus, samt mellan Black Lion Hospital, Addis Abeba, Etiopien och Bergens universitet/Haukelands universitetssjukhus, Norge.[8,9] Projekt drivs också under World Federation of Neurological Surgeons regi. Ett särskilt omnämnande förtjänar också utvecklingen av hydrocefalusverksamheter vid flera centra i SSA, däribland CCHU & CH i Mbale, Uganda.[10]

Projekt av dessa slag har ofta grundats i kontakter enskilda individer emellan, och drivs framåt under tiden enskilda missioner pågår. I många fall saknas data kring hur dessa förändrar förutsättningarna för bedrivandet av vård på sikt – att förbättra och utveckla möjligheterna till en långsiktigt hållbar verksamhet på plats är givetvis det naturliga slutmålet.

SWEDISH AFRICAN NEUROSURGERY COLLABORATION BILDAS

En svensk neurokirurg som länge intresserat sig för global neurokirurgi är Magnus Tisell, överläkare och docent vid Sahlgrenska universitetssjukhuset.

– 2016 började jag åka på uppdrag för att träna neurokirurger i Malawi i ett norskt biståndsprojekt som hade startat upp landets första neurokirurgiska verksamhet 2013. Efter 5 turer i Malawi funderade jag på hur svensk neurokirurgi skulle kunna bidra i Afrika där behovet är så enormt av stöd för neurokirurgin. Tanken var att hitta engelsktalande länder med befintliga neurokirurgiska kliniker där man kunde stödja med donation av utrustning och utbildningsinsatser, berättar Magnus.

Parallellt med Magnus intresse, så hade Mats Ryttlefors, överläkare och verksamhetschef vid neurokirurgen på Akademiska sjukhuset, i samband med ett fellowship i Little Rock, Arkansas, USA, knutit kontakt med dr Enoch Uche

Mats Ryttlefors opererar med hjälp av det donerade mikroskopet.

Samoperation med öron-näsa-halskliniken under SANC:s arbete i Enugu. I förgrunden Mats Ryttlefors i väntan på fortsättningen av den neurokirurgiska delen av ingreppet. (Ovan till höger)

vid neurokirurgiska enheten vid Enugus universitetssjukhus, Nigeria. De höll kontakten och i samband med ”pensionering” av ett av operationsmikroskopen i Uppsala ordnade Mats transporten av detta ner till Enugu.

– Tack vare stöd från Svensk Neurokirurgisk Förening kunde David Fröjd Revesz och jag åka 2017 på en rekognosceringstur till 4 sjukhus i Ghana och Nigeria. Vår utvärdering efter resan var att Enugu var bäst lämpat för stöd, till stor del tack vare dr Uches entusiasm och de kontaktnät som redan fanns med Sverige, säger Magnus.

Efter denna beslutades om ett initialt samarbete med Enugu, då förutsättningar där i form av tillgång till grundläggande operationsresurser, intensivvård och adekvata lokala kompetenser fanns. Dessutom bedömdes den lokala politiska situationen som stabil av utrikesdepartementet, och logistiska förutsättningar som tillgång till internationell flygplats fanns.

Enugu har ett sjukhus med 850 vårdplatser, och bedriver högspecialiserad vård för ett upptagningsområde med en befolkning på 30 miljoner. 30 vårdplatser är dedikerade för neurokirurgi. Man har 6 anställda specialister och 8 läkare i spe-

Enoch Uche, Magnus Tisell och Mats Ryttlefors förbereder sig inför ett ingrepp i Enugu.

cialiseringstjänst, men man har tidigare inte kunnat utföra mikrokirurgi på grund av avsaknad av nödvändig utrustning,

Hösten 2018 kallades till ett öppet möte för intresserade i läkarförbundets lokaler i Stockholm. Det kom folk från olika professioner och olika delar av landet, och Swedish African Neurosurgery Collaboration (SANC) grundades. Organisationens mål är att träna neurokirurger till mikrokirurger och öka kunskapen och medvetenheten om neurokirurgi och neurokirurgisk omvårdnad. Dr Uche var med på länk från Nigeria. Redan under detta möte beslutades om ett uppdrag till Nigeria och frivilliga anmälde sig direkt.

En SWOT-analys genomfördes lokalt för att kartlägga förutsättningar och behov, och utifrån denna, samt de redan initierade kontakterna, skapades ett koncept: International Neurosurgical Twinning Model for Africa (INTIMA), med fem faser [se faktaruta].[11] Tanken med detta är att skapa en mall för denna typ av insatser i andra regioner och för andra opererande specialiteter.

MISSIONERNA GENOMFÖRS

Den första missionen med frivilliga genomfördes i mars 2019 till Enugu. Nigeria. Då reste Magnus Tisell och Mats Ryttlefors samt sjuksköterskorna Linn Eriksson (styrelseledamot i SANC; Karolinska Universitetssjukhuset), Camilla Smedberg (Karolinska Universitetssjukhuset), Charlotte Förars (Karolinska Universitetssjukhuset) samt Madeleine Mentz Karlsson (Skånes universitetssjukhus Lund) för att under två veckor arbeta med det lokala teamet. Sjukhuset hade då precis byggt klar en ny operationssvit i salen med det donerade takhängda operationsmikroskopet. Efter en del krångel med tullen för att kunna föra in den nödvändiga utrustningen i landet, förlöpte arbetet mycket bra. Sju fall, inkluderande bland andra en mikrovaskulär dekompression för trigeminusneuralgi, opererades tillsammans med den lokala personalen och läkare och operationspersonal tränades i att använda den donerade utrustningen, höghastighetsborr och mikroskop. Dagliga föreläsningar inom en mängd områden ingick också i missionen. Samtidigt genomgick ett trettiotal sjuksköterskor på avdelning och intensivvård en två veckors kurs i neurokirurgisk omvårdnad, vilket märkbart höjde kompetensen, även på sikt.

I november 2019 ställdes turen till Enugu in på grund av reparationer på flygplatsens landningsbana. Då längre inrikestransport på grund av säkerhetsläget inte rekommenderades av Utrikesdepartmentet och svenska ambassaden i Nigeria fick missionen med kort varsel dirigeras om till Ghana. Neurokirurgerna Ulrika Sandvik och Martin Olsson från

Postoperativ bild efter slutning av lateralt encephalocele.

Karolinska Universitetssjukhuset samt öronläkaren Per Stjärne deltog tillsammans med Madeleine Mentz Karlsson, operationssköterska från Skånes universitetssjukhus Lund som därmed deltog i sin andra mission. Tre ytterligare sjuksköterskor, Åsa Olsson (Karolinska Universitetssjukhuset), Victoria Forrest (Akademiska sjukhuset) och Arij Al-Idani (Karolinska Universitetssjukhuset) deltog. Målet blev Greater Accra Regional Hospital i Ghanas huvudstad Accra. Missionen fokuserade på intrakraniella tumörer samt transsfenoidal hypofyskirurgi. Nio fall opererades tillsammans med den lokale neurokirurgen Teddy Totimeh och sjukhusets operationsteam. Sjukhuset fick en eldriven skallborr och kraniotom vilket påtagligt förenklar operationerna. Parallellt med det tunga operationsprogrammet bedrev sjuksköterskorna en uppskattad utbildning i peroperativ vård och vätskebalans efter hypofyskirurgi.

Planen är att utvärdera missionerna löpande för att kunna validera att de också ger värde på lång sikt. En initial utvärdering efter den första missionen till Enugu presenteras i tabell 1.[11]

Fallpanoramat under missionerna har varit mycket brett, med det gemensamma att utrustning och tvärprofessionellt stöd saknats för att kunna utföra ingreppen innan SANC-samarbetet.

– Ett solskensexempel jag minns från Ghana är en sjuåring med ett misstänkt medulloblastom (hjärntumör) mycket centralt i hjärnan. Pojken kunde opereras under missionen eftersom föräldrarna kunde bekosta eventuell onkologisk behandling – men efter operationen visade PAD att det rörde sig om ett kavernom (kärmissbildning). Därmed var han botad, berättar Ulrika Sandvik.

Magnus Tisell och Mats Ryttlefors minns ett flertal mycket speciella fall från Enugu.

– Vi opererade tillsammans med dr Uche ett stort meningeom i främre skallbasen på en kvinna som blivit blind på grund av denna. Prognosen gällande synen visste vi (och patienten) att den var högst osäker, men senaste rapporten är att synen är så gott som återställd!

Pro bono opererades i Enugu även ett litet barn med ett mycket ovanligt lateralt encephalocele, med mycket gott utfall och chans till ett normalt liv.

PUBLICERADE VETENSKAPLIGA ARBETEN

Under 2020 har en vetenskaplig artikel beskrivande INITIMA-konceptet och dess initiala utfall i Enugu publicerats i tidskriften Acta Neurochirurgica, vilken rönt uppmärksamhet i form av ledarartikel i aktuellt nummer.[11] Ett flertal andra forskningsarbeten pågår, och förhoppningen är att kunna

Flickan med lateralt encephalocele hämtade sig mycket snabbt efter ingreppet. Här tillsammans med sin mamma och Mats Ryttlefors.

”flytta” INTIMA-konceptet och validera detta i andra regioner i Västafrika i första hand.

DELTAGANDE I MÖTEN

Svenska delegater från SANC har deltagit i West African College of Surgeons årsmöten vid två tillfällen (2019 i Dakar, Senegal samt 2020 i Abuja, Nigeria). Falldiskussioner och föreläsningar har genomförts, där intresset varit mycket stort från den lilla, men livaktiga, Västafrikanska neurokirurgiska sammanslutningen. Även om resurser inte finns överallt för att kunna genomföra alla typer av neurokirurgiska ingrepp är kunskapsutbytet av största värde. Ett planerat deltagande vid WFNS årsmöte 2020 med deltagare från SANC samt Enugu har tyvärr fått ställas in på grund av de pågående reserestriktionerna under covid-19-pandemin.

DONATIONER

Kirurgisk utrustning som hittills donerats från deltagande SANC-centra i Sverige inkluderar ett operationsmikroskop, kraniotomi/borrutrustning, mikroinstrument, två huvudstöd, endoskopiutrustning samt neuronavigationsutrustning.

PLANERADE INSATSER

Den rådande världssituationen har givetvis medfört dramatiska konsekvenser för SANC:s arbete. En plan för insatser under 2020 och 2021 hade lagts upp, men dessa har fått skjutas upp på obestämd tid på grund av reserestriktioner och karantänsregler.

Bland de planerade insatserna märks en kurs i neurokirurgisk dissektionsteknik för åtta ST-läkare och två specialister från Västafrika. Kursen stöds av PO Medica, ett svenskt medicintekniskt företag, och kommer att hållas när omständigheterna tillåter. Som kursledning planeras fakulteter från de svenska universitetssjukhusen verka.

Nästa mission kommer ha fokus på subspecialiteterna spinal neurokirurgi och transsfenoidal hypofyskirurgi. Därefter planeras en kurs för specialister i regionen inriktad på vaskulär neurokirurgi inklusive endovaskulär verksamhet.

För att stärka samarbetet planeras fortsatt forskningssamarbete, med registrering av en doktorand från Nigeria inom global kirurgisk hälsa med målsättning att fortsätta utvärdera INTIMA-konceptet i Enugu och därefter validera detta genom en uppstartsfas med annan samarbetspartner i Västafrika.

En hemsida finns nu tillgänglig, där intresserade kan välja att stödja verksamheten genom att bli medlem i SANC (www.sanc.se).

SAMMANFATTNING

Att utveckla specialiserad kirurgisk vård i regioner där tillgängligheten saknas är ett arbete med stor potential för att kunna rädda liv och funktion. Av uppenbart värde är att skapa långsiktiga lösningar, för att inte gå i fallgropar som ”medicinsk turism”, vilket kan underminera lokala vårdgivare och befästa ekonomisk ojämlikhet.[12] För kirurgiska verksamheter är det också av största betydelse att patienter kan erbjudas adekvat postoperativ övervakning och uppfölj-

Aisha Umar, chef för neuroradiolgiska enheten vid National Hospital i Abuja, tillsammans med Magnus Tisell och Enoch Uche, under en klinikvisit i samband med West African College of Surgeons möte 2020.

ning efter ingreppen hos adekvat skolade vårdgivare.[13] Ett tätt och nära samarbete med de lokala aktörerna gör det också möjligt att veta vilken nyckelutrustning som saknas och skicka donerad utrustning till rätt plats. Detta är i kontrast med en osorterad donation av överbliven utrustning i containrar som förekommer alltför ofta i Afrika. Eftersom alla svenska neurokirurgiska centra är välkomna att delta ökar det chansen att på någon svensk klinik hitta önskvärd utrustning som kan doneras. Att visa hur man använder och underhåller utrustningen är också av största vikt.

SANC:s mål är långsiktiga interprofessionella lösningar, vilket vi hoppas ska skapa positiva kringeffekter för andra lokala verksamheter och stärka sjukvården i målregionerna. Genom nätverksskapande i Västafrika hoppas vi kunna exportera konceptet till fler målregioner i valideringssyfte. Värdet av att driva denna utveckling är enormt, med tanke på det oerhörda underskott av neurokirurgisk vård som stora delar av världen har. Effekterna av att utveckla specialiserad och mer avancerad sjukvård är heller inte begränsade till patienters liv och hälsa, utan kan också bidra till samhällsutvecklingen i stort då upprätthållandet av dessa verksamheter skapar arbetstillfällen och fertila miljöer för kunskapsutveckling.[14] Vi tror också att detta är ett samarbetsprojekt som stärker neurokirurgin inom Sverige med ett unikt samarbete mellan olika kliniker och yrkesgrupper med ett gemensamt mål.

JIMMY SUNDBLOM
Specialistläkare i neurokirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
jimmy.sundblom@neuro.uu.se

Ruth Oparah och sjuksköterskekollegor på neuroavdelningen, UNTH. I bakgrunden syns chefsjuksköterska mrs Charity Akpa.

INTIMA – Fem faser

1. Initial professional linkage: Kontaktskapande via vetenskapliga möten, internationella kurser eller så kallade fellowships.

2. Justification visit: Besök inkluderande föreläsning av lokal kollega vid partnercenter i Sverige.

3. Philantrophic travel: Besök i mottagarlandet (i detta fall Nigeria) till ”tvillingcentret” av kollegor från SANC, där behovsprofil, förutsättningar och möjligheter undersöks.

4. Targeted benevolent donation: Nödvändig utrustning för projektets fortsättning doneras och transporteras till mottagarcentret.

5. Focused clinical partnerships: Kolleger från SANC med speciell subspecialisering, narkosläkare, sjuksköterskor och övrig stödpersonal reser till tvillingcentret i mottagarlandet för korta missioner med fokus på speciella typer av ingrepp.

REFERENSER

1. Meara JG, Greenberg SL. The Lancet Commission on Global Surgery Global surgery 2030: Evidence and solutions for achieving health, welfare and economic development. Surgery 2015; 157:834-5.

2. Avoidable mortality: OECD/Eurostat lists of preventable and treatable causes of death. 2019.

3. http://www.who.int. Åtkomst mars 2020.

4. https://www.wfns.org/menu/61/global-neurosurgical-workforce-map. Åtkomst mars 2020.

5. Servadei F, Rossini Z, Nicolosi F, et al. The Role of Neurosurgery in Countries with Limited Facilities: Facts and Challenges. World Neurosurg 2018; 112:315-21.

6. Mukhopadhyay S, Punchak M, Rattani A, et al. The global neurosurgical workforce: a mixed-methods assessment of density and growth. J Neurosurg 2019; 1-7.

7. Haglund MM, Fuller AT. Global neurosurgery: innovators, strategies, and the way forward. J Neurosurg 2019; 131:993-9.

8. Lund-Johansen M, Laeke T, Tirsit A, et al. An Ethiopian Training Program in Neurosurgery with Norwegian Support. World Neurosurg 2017; 99:403-8.

9. Henderson F, Jr., Abdifatah K, Qureshi M, et al. The College of Surgeons of East, Central, and Southern Africa: Successes and Challenges in Standardizing Neurosurgical Training. World Neurosurg 2020; 136:172-7.

10. Muir RT, Wang S, Warf BC. Global surgery for pediatric hydrocephalus in the developing world: a review of the history, challenges, and future directions. Neurosurg Focus 2016; 41:E11.

11. Uche EO, Mezue WC, Ajuzieogu O, et al. Improving capacity and access to neurosurgery in sub-Saharan Africa using a twinning paradigm pioneered by the Swedish African Neurosurgical Collaboration. Acta Neurochir (Wien). 2020.

12. Howe KL, Malomo AO, Bernstein MA. Ethical challenges in international surgical education, for visitors and hosts. World Neurosurg 2013; 80:751-8.

13. Leidinger A, Extremera P, Kim EE, et al. The challenges and opportunities of global neurosurgery in East Africa: the Neurosurgery Education and Development model. Neurosurg Focus 2018; 45:E8.

14. Akenroye OO, Adebona OT, Akenroye AT. Surgical Care in the Developing World-Strategies and Framework for Improvement. J Public Health Afr 2013; 4:e20.

Mått	Före SANC-mission	Efter SANC-mission
Nya tumörer upptäckta/vecka	7	15
Tumöroperationer/vecka	1	3
Kumulativa tumöroperationer (3 mån före/efter)	9	25
30-dagars mortalitet (tumöroperationer)	2 (22%)	2 (8%)
Utnyttjande av elektiva operationsdagar (3 mån före/efter)	19 (39,6%)	37 (77,1%)

Adapterat från Uche et al.[11]

Tabell. Utvärdering av mission till UNTH, Enugu 2019.

DEN KLINISKA BETYDELSEN AV SANC:S MISSION I ENUGU, NIGERIA

Perspektiv från SANC:s afrikanska representant och missionskoordinerare i Nigeria: Dr Enoch Ogbonnaya Uche: MBBS, FWACS, FICS, FACS, UNTH Enugu (Översättning Jimmy Sundblom).

Tillgång till neurokirurgisk vård är kroniskt begränsad i de största delarna av Afrika söder om Sahara. Fattigdom och brist på sjukförsäkring, begränsad neurokirurgisk infrastruktur inklusive brist på kirurger och dysfunktionella hälsovårdssystem är de viktigaste, men inte de enda, bakomliggande faktorerna.

Enugu, sydöstra Nigerias största stad och regionens informella huvudstad, är en sociokulturellt mångfacetterad stad och här finns universitetssjukhuset UNTH Enugu (University of Nigeria Teaching Hospital). UNTH är tertiärvårdscenter för uppskattningsvis 50 miljoner människor och har 1.000 vårdplatser till sitt förfogande. Sedan 1976 finns en neurokirurgisk enhet men med endast den mest basala utrustningen tillgänglig.

Innan SANC startade 2018, bestod fallbördan huvudsaklingen av skall- och ryggtrauma, ytliga hjärntumörer och kongenitala missbildningar. Den enda mikrokirurgi som utfördes var begränsad till något enstaka fall opererat med hjälp av ett oftalmologimikroskop, medan komplex neurokirurgi som intraaxiala tumörer, skallbastumörer, funktionell neurokirurgi, kärlmissbildningar samt komplex ryggkirurgi inte kunde utföras. Fattiga patienter med den typen av tillstånd hade därmed ingenstans att vända sig, medan vissa enstaka mycket rika patienter fått resa utomlands för behandlingar till mycket höga kostnader.

SANC:s donation av ett modernt Zeiss-mikroskop tillsammans med mikroinstrument, och andra nödvändiga kirurgiska instrument, har tillsammans med det mycket framgångsrika uppdraget i mars 2019 varit en vändpunkt för det neurokirurgiska arbetet i Enugu. Antalet fall har ökat fyrfaldigt, samtidigt som utnyttjandegraden höjts och den perioperativa vården utvecklats dramatiskt.

Den påföljande donationen av neuroendoskopiutrustning samt neuronavigering (den första utrustningen i sitt slag i Nigerias sjukvårdssystem!) har ytterligare ökat möjligheterna att erbjuda patienter, i inte bara Enugu utan hela Nigeria, modern neurokirurgisk vård. Värdet av denna utrustning uppgår till hundratals miljoner Nigerianska naira, och överstiger vida de ramar sjukvården i Nigeria verkar inom.

Trots att framtida missioner har skjutits upp på obestämd tid i väntan på att reserestriktioner ska lyftas efter den rådande pandemin, så har SANC redan gett en strimma hopp till många neurokirurgiska patienter som nu kan behandlas tack vare den donerade utrustningen. Tillsammans med fler samarbetsuppdrag, återkommande virtuella akademiska möten (vilka pågår), fokuserade kurser och sponsrade fellowships, kan detta öka UNTH:s möjligheter att hantera ännu fler komplexa fall i sin helhet. Specialistutbildningen för neurokirurger vid UNTH har redan fått en skjuts i och med certifieringen av två nya specialister under 2020. Båda var aktivt involverade i SANC-projektet under 2019.

Sjukdomsmarkörer för **Huntingtons sjukdom**

Proteiner i ryggmärgsvätska avslöjar sjukdomsmekanismer och möjliggör mätning av sjukdomsaktivitet vid Huntingtons sjukdom. I denna artikel berättar **Valter Niemelä**, neurolog vid Akademiska sjukhuset, om resultaten från sin avhandling.

Huntingtons sjukdom är en autosomalt dominant nedärvd sjukdom där ett utökat antal CAG-repetitioner (>35) i huntingtingenen orsakar dysfunktion och skada på hjärnans nervceller. Symtomen visar sig vanligen i yngre medelålder och är framskridande tills patienten har hjälpbehov vid alla dagliga uppgifter och dör i förtid. Det rör sig om nedsatt viljestyrd rörelseförmåga samt uppkomst av karakteristiska ofrivilliga rörelser (chorea), kognitiv svikt och psykiatriska symtom. Gentest används för att fastställa diagnos vid misstänkta symtom, och erbjuds individer som har släkting med sjukdomen och önskar veta om de bär sjukdomsanlaget (prediktivt gentest). Debutålder inträffar i genomsnitt tidigare ifall antalet CAG är stort, men stor variation förekommer på individnivå. Även vilken typ av symtom som dominerar och förloppshastighet varierar. Det finns inga bromsmediciner ännu men ett flertal lovande kliniska prövningar pågår där nivåer av det muterade proteinet huntingtin minskas.[1] Idag används Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) för att skatta symtomens svårighetsgrad men skalan är undersökarberoende och har andra begränsningar såsom till exempel patientens dagsform. Robusta biomarkörer som objektivt kan mäta sjukdomsaktivitet bör kunna komplettera UHDRS-skalan och därmed underlätta kliniska läkemedelsstudier. Vissa markörer kan vara direkt kopplade till sjukdomsmekanismer, varför deras upptäckt potentiellt blottar angreppspunkter för läkemedelsutveckling.

I min avhandling som blev färdig i slutet på 2019 har jag fokuserat på att finna sjukdomsmarkörer i ryggmärgsvätska hos de patienter som vi följer på Akademiska sjukhuset. Tack vare att min bihandledare Jimmy Sundblom hade skapat en biobank och påbörjat provtagning kunde jag fortsätta inkludera patienter, skatta symtomens svårighetsgrad med UHDRS-instrumenten för kognitiv- och motorisk funktion samt ADL. Insjuknade patienter och friska kontrollpersoner inkluderades, men även presymtomatiska anlagsbärare för att kunna påvisa tidiga biokemiska förändringar som kan bidra till sjukdomsdebuten.

NEUROFILAMENT LIGHT FÖR ATT MÄTA SJUKDOMSAKTIVITETEN VID HUNTINGTONS SJUKDOM

Neurofilament light (NfL) har sedan en längre tid kunnat mätas i ryggmärgsvätska hos patienter där man misstänker skada i centrala nervsystemet. Proteinet finns anrikat i nervcellernas utlöpare (axon) i den vita substansen. Därmed har det visat sig avspegla skadan

		p-värde**	p-värde*	p-värde	Korrelation (Spearman r)
YKL-40	**TMS**	0.028	0.018	0.0001	0.67
	Stroop interferens	0.002	0.006	0.0003	-0.72
	TFC	0.13	0.14	0.001	-0.59
sCD27	**TMS**	0.52	N/A	0.21	0.27
	Stroop interferens	0.25	N/A	0.078	-0.38
	TFC	0.12	N/A	0.66	-0.10
NfL	**TMS**	0.006	0.0001	< 0.0001	0.83
	Stroop interferens	0.069	0.001	< 0.0001	-0.83
	TFC	0.003	0.0003	0.0002	-0.67
total-tau	**TMS**	0.044	0.033	0.001	0.60
	Stroop interferens	0.096	0.12	0.001	-0.61
	TFC	0.24	0.23	0.007	-0.50
fosfo-tau	**TMS**	0.037	0.027	0.002	0.57

1. Tabellen är översatt och ursprungligen från referens nr 6. Förklaringar: NfL=neurofilament light; sCD27=löslig CD27 receptor; YKL-40/Chitinase 3 Like-1 (CHI3L1); TMS=Total Motor Score är en skala som används för att mäta graden av motoriska avvikelser; TFC=Total Functional Capacity, är en skala som mäter patientens vardagliga funktionsnivå; Stroop interferens är ett av de kognitiva mätinstrument som är validerad vid Huntingtons sjukdom.
* justerat för ålder.
** justerat för Disease burden score = (CAGn–35,5) x ålder.

> Studier på preparat som sänker huntingtinnivåer har börjat använda sig av NfL-mätning samtidigt med administrering av läkemedel som ges intratekalt vid lumbalpunktion.

vid sjukdomar som drabbar företrädesvis vita substansen. Förhöjda nivåer har uppmätts vid bland annat amyotrofisk lateral skleros och multipel skleros. Vitsubstansförändringar förekommer faktiskt redan innan sjukdomsdebut vid Huntingtons sjukdom. Radu Constantinescu, neurolog på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, var först att mäta NfL på patienter med Huntingtons sjukdom där han fann förhöjda nivåer jämfört med friska individer.[2] Vi fann i likhet med andra forskargrupper förhöjda nivåer hos patienterna, men även hos presymtomatiska anlagsbärare och ytterst starka samband med sjukdomens symtom enligt UHDRS (korrelationskoefficienter r>0,8).[3] Analyserna gjordes med immunbaserad metod (ELISA) i samarbete med professorerna Kaj Blennow och Henrik Zetterberg vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Vi fann dessutom att fosfo-tau och total-tau var kopplade till symtomen, men dessa nivåer stiger inte så tidigt som NfL gör, det vill säga i det presymtomatiska stadiet. Vid analys av upprepade provtagningar efter cirka 1–3 år kunde vi se att NfL-nivåerna hade en stigande trend med bibehållna skillnader mellan grupperna. Detta skilde sig från den mindre förutsägbara utveckling vi kunde se för de båda formerna av tau. Studier på preparat som sänker huntingtinnivåer har börjat använda sig av NfL-mätning samtidigt med administrering av läkemedel som ges intratekalt vid lumbalpunktion. Det är också lovande att NfL visar liknande resultat i blod, vilket förstås skulle förenkla provtagningen avsevärt.[4] Blodbaserad NfL-analys har nu dessutom börjat erbjudas som en kliniskt tillgänglig analys på olika sjukhuslaboratorier i Sverige. När verksamma bromsläkemedel finns tillgängliga uppstår frågan om och när man ska börja behandla presymtomatiska anlagsbärare. De flesta tror att tidig bromsbehandling kommer vara av störst nytta och i en optimal situation kan man tänka sig att behandling av anlagsbärare hindrar sjukdomsdebut. Möjligen kan NfL monitoreras regelbundet för att se när nervskada börjar ske och därmed motivera beslut att initiera behandling.

INFLAMMATORISK AKTIVITET STÖDS AV FLERA SJUKDOMSMARKÖRER

Huntingtinproteinet uttrycks inte bara i nerveceller utan i alla kroppens vävnader. Det är sedan tidigare känt att det medfödda immunförsvaret har en förändrad funktion vid Huntingtons sjukdom och astrocytdysfunktion tros bidra till neurodegenerationen. Vi fann i likhet med andra forskargrupper att proteinet YKL-40 (även kallat *Chitinase 3 Like-1 – CHI3L1*) som utsöndras från aktiverade astrocyter (och är en del av det medfödda immunförsvaret) var starkt kopplat till symtomen men tycks stiga först sent i sjukdomsförloppet. Däremot saknas nästan helt studier som visar att det förvärvade immunförsvaret spelar en roll i sjukdomsprocessen. Löslig CD27-receptor (sCD27) representerar T-cellsaktivering i det förvärvade immunförsvaret. sCD27 kan mätas i

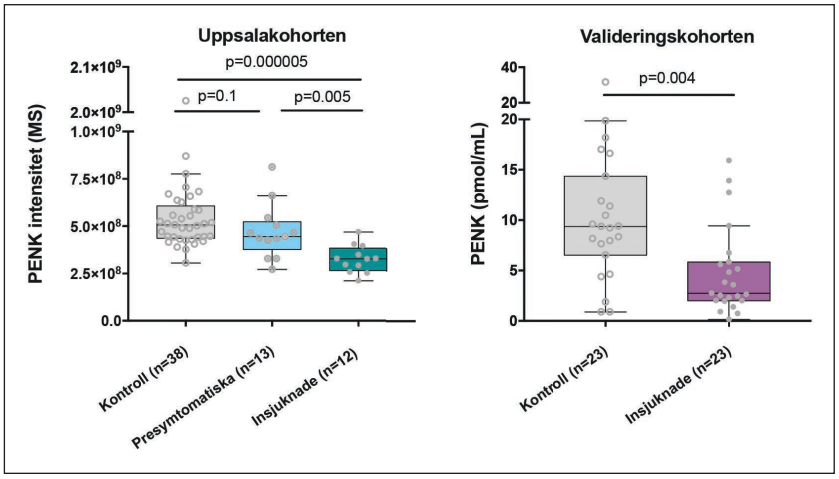
> Detta talar för en tidig T-cellsmedierad inflammatorisk process som inte tidigare rapporterats vid Huntingtons sjukdom.

ryggmärgsvätska med ELISA och är en lovande markör eftersom den är markant förhöjd hos patienter med inflammation eller infektion i nervsystemet, men är omätbar/låg hos individer utan dessa sjukdomar.[5] Vi analyserade sCD27 hos huntingtonpatienterna och fann att nivåerna var förhöjda redan på anlagsbärarstadiet och att nivåerna var högst hos de insjuknade patienterna.[6] Detta talar för en tidig T-cellsmedierad inflammatorisk process som inte tidigare rapporterats vid Huntingtons sjukdom. Dock saknades samband med symtomens svårighetsgrad och fyndet behöver bekräftas i större studier. Vid explorativ proteomikanalys identifierade vi även flera immunkomponenter som var kopplade till symtomen och/eller sjukdomsstadie, däribland IL-6 samt flera faktorer ur komplementsystemet.

NIVÅER AV PROENKEFALIN SJUNKER I TAKT MED SJUKDOMSFÖRLOPPET

Vi utförde explorativ masspektrometrianalys i samarbete med professor Jonas Bergqvist och forskare Ganna Shevchenko på Institutionen för Kemi vid Uppsala universitet. I denna fann vi olika proteiner med koppling till sjukdomsstadie. Särskilt proteinet proenkefalin hade tydligt lägre nivåer hos insjuknade patienter och korrelerade starkt med symtomens svårighetsgrad.[7] Proenkefalin bedömde vi var särskilt intressant på grund av en koppling till känd patofysiologi. Detta hormon produceras nämligen i stor utsträckning av de nervceller som drabbas först vid Huntingtons sjukdom, de så kallade medium spiny-neuronen i striatum. Vi gick vidare och verifierade att resultatet stämde genom att analysera prover från patienter från Karolinska och Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Vid denna sista analys kunde exakt kvantifiering utföras genom att tillsätta en intern standard (en syntetisk peptid ur proenkefalin).

Proenkefalin klyvs och bildar enkefaliner som modulerar bland annat målinriktat beteende och central upplevelse av smärta. Det är därför intressant att notera symtomet apati som ofta är uttalat vid sjukdomen. Det är däremot inte är säkert klarlagt om patienterna har begränsad smärtupplevelse, även om mindre studier talar för det. Sammantaget är proenkefalin en lovande biomarkör för graden av dysfunktion och degeneration av medium spiny-neuronen som vi vet skadas tidigt i sjukdomsförloppet.



Figur 2. Skillnader i proenkefalin (PENK) nivå mellan kontrollindivider, presymtomatiska anlagsbärare och insjuknade patienter. Till vänster är ursprungliga studiegruppen från Akademiska sjukhuset i Uppsala med relativa nivåer mellan grupperna. Till höger är absolut kvantifierade PENK-nivåer i valideringskohorten bestående av patienter från Karolinska och Sahlgrenska Universitetssjukhuset. P-värden är justerade för ålder.

VALTER NIEMELÄ
Neurolog, PhD, Neurologkliniken, Akademiska sjukhuset & Institutionen för Neurovetenskap; Neurologi, Uppsala universitet
valter.niemela@neuro.uu.se

REFERENSER

1. Niemelä V, Petersén Å, Loutfi G, Svenningsson P, Paucar M. Huntingtons sjukdom – kliniska prövningar inger nu optimism - Vanligaste formen av ärftlig neurodegenerativ sjukdom i västvärlden ger svåra symtom och förtidig död [Recent advances in Huntington's disease] Lakartidningen 2020; 117.

2. Constantinescu R, Romer M, Oakes D, et al. Levels of the light subunit of neurofilament triplet protein in cerebrospinal fluid in Huntington's disease. Parkinsonism & related disorders 2009; 15:245-8.

3. Niemela V, Landtblom AM, Blennow K, et al. Tau or neurofilament light-Which is the more suitable biomarker for Huntington's disease? PloS one 2017; 12:e0172762.

4. Byrne LM, Rodrigues FB, Blennow K, et al. Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis. The Lancet Neurology 2017; 16:601-9.

5. Feresiadou A, Nilsson K, Ingelsson M, et al. Measurement of sCD27 in the cerebrospinal fluid identifies patients with neuroinflammatory disease. J Neuroimmunol 2019; 332:31-6.

6. Niemela V, Burman J, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid sCD27 levels indicate active T cell-mediated inflammation in premanifest Huntington's disease. PloS one 2018; 13:e0193492.

7. Niemela V, Landtblom AM, Nyholm D, et al. Proenkephalin Decreases in Cerebrospinal Fluid with Symptom Progression of Huntington's Disease. Movement disorders: Official journal of the Movement Disorder Society. 2020.

ANA2020

– Virtual Meeting, 4–9 October 2020

American Neurological Association arrangerade sitt årliga möte den 4–9 oktober 2020. På grund av pandemin, blev den 14:e upplagan ett virtuellt möte. **Magnhild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, deltog på distans och bidrar här med en rapport.

American Neurological Association – ”innovators in discovery, education, and care” har varje höst ett nästan veckolångt möte med fortbildning i form av föreläsningar, diskussioner och inte minst kurser, som ger deltagarna viktiga ”poäng” eller Credits Medical Education (CME). Det är därför inte endast en viktig utan också *nödvändig* del av fortbildningen av amerikanska läkare, om man vill verka inom sjukvården i USA. ANA-mötet ägde rum i Washington DC 4–9 oktober 2020, men blev liksom andra möten under hösten ett virtuellt möte. Det fanns omkring 200 föreläsningar på programmet! Jag har lyssnat på många av dem, och några få har jag valt ut för den här lilla sammanställningen. Först något som är alltför vanligt och påverkar allas våra liv, sedan något som vi alla ägnar oss åt, och sist det som är mycket ovanligt men som ger anledning till eftertanke!

Naturligt nog fick covid-19 en framträdande plats med utmärkta föreläsningar och diskussioner, men man måste komma ihåg att det har gått 4 månader, när detta läses. Mycket av det som framfördes äger giltighet också i dag, men vi skall naturligtvis följa svenska riktlinjer!

Låt mig börja med att citera ur Editorial i European Journal of Neurology, volume 27 (sept), 2020, med titeln A special issue on SARS-CoV-2, författad av Didier Leys.

“The outbreak was first identified in Wuhan, China, in December 2019. The World Health Organization declared it a Public Health Emergency of International Concern on 30 January,

then a pandemic on 11 March. Most people heard of this new viral infection for the first time in January 2020, and up to 19 July, when this editorial was written, 28,811 publications with the terms 'SARS-CoV-2' or 'COVID-19' or 'new coronavirus' in the title were listed in PubMed…and represents one new publication every 12 min…This viral infection was first reported as a respiratory disease…It soon became obvious that neurological manifestations also occur…Because of the neurotropism of the virus…it is possible that neurologists will have to fight against its long-term consequences for many years."

COVID-19

The Epidemiology of COVID-19 presenterades av **James J. Sejvar** från National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, US Centers for Disease Control and Prevention, det vi i dagligt tal kallar CDC. Första bilden visade en historik med de två tidigare utbrotten SARS och MERS och covid-19 [bild 1]. Det är betydande skillnader mellan de tre utbrotten trots att alla är orsakade av corona-virus! Vi vet naturligtvis inte hur siffrorna för den aktuella pandemin kommer att se ut, när den så småningom tar slut.

SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) uppstod 2002 och orsakades av SARS-CoV. Den drabbade cirka 8.000 individer och hade 10 procents mortalitet.

MERS (Middle East Respiratory Syndrome) uppstod 2012 och orsakades av MERS-CoV. Den drabbade endast 2.500 individer men hade en mycket hög mortalitet, 35 procent.

Covid-19 diagnostiserades första gången i december 2019 i Kina och mindre än ett år senare förekommer stor spridning i alla världsdelar och en betydande mortalitet.

Den 8 december 2019 upptäcktes i Wuhan i Kina det första fallet av svår pneumoni. 11 december rapporterade Kina till WHO ett kluster av "cases of pneumonia" av okänd etiologi (27 fall, men inga dödsfall). 7 januari 2020 hade man identifierat SARS-CoV-2 som orsak till sjukdomen. 30 januari 2020 kom en "WHO global alert" som deklarerade "a public health emergency concern". 11 mars 2020 meddelade WHO att covid-19 klassas som en pandemi.

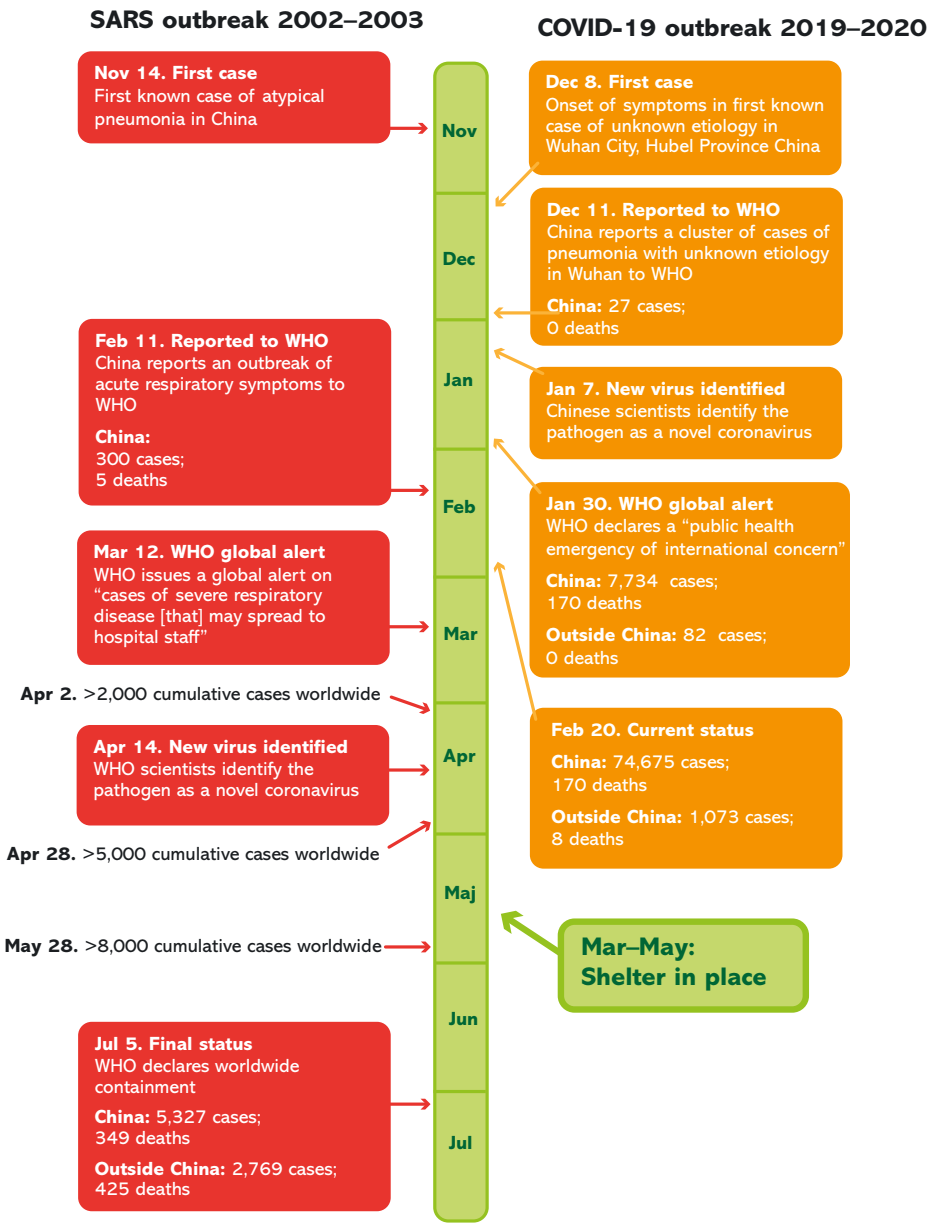


Bild 1. Jämförelse i tid mellan utbrottet av SARS och covid-19.

SARS-CoV-2 är ett corona-virus, som består av ett 30 kB långt single stranded RNA omgivet av ett klotformat hölje från vilket det sticker ut "spikes" av glykoprotein. Det får virus att likna en "korona" i elektronmikroskopet. Hela sekvensen blev klarlagd i Kina redan den 7 januari 2020 och publicerades online den 3 februari i Nature.[1] Den visade att det var ett β-corona-virus liksom andra humana corona-virus, som orsakar cirka 15 procent av alla "vanliga förkylningar". Det är 89 procent homologt med SARS-CoV och 90 procent homologt med fladdermus-CoV (RaTG13). Det påstods att det muterar långsamt – 4 gånger långsammare än influensavirus. Det har dock från annat håll[2] påpekats att "rekombinationer, insertioner och deletioner i genomet är mycket frekventa", vilket sannolikt påverkar varaktigheten av immunitet efter infektion.

Det finns fyra corona-virus (NL63, HKU1, 229E, OC43) som endast ger milda "influensa-lika" symtom. Att vi trots detta efter SARS-CoV och MERS-CoV fått ett nytt stort utbrott orsakat av corona-virus handlar om fladdermöss!

Fladdermöss har ett unikt immunsystem som gör att de kan leva i symbios med virus – den perfekta värden för virusinfektioner, med andra ord. "STING" (Stimulator of Interferon Genes) ökar produktionen av typ 1 interferon efter intracellulär virusinfektion. En mutation S358 av "STING" dämpar immunsvaret och resulterar i co-existens mellan fladdermöss och virus.

SARS-CoV-2 förmodas ha fladdermöss som sin naturliga värd, men fladdermöss är sannolikt inte den direkta källan till covid-19, eftersom de befann sig i vinterdvala vid tidpunkten för utbrottet. De första humana fallen med svår pneumoni hade haft samröre med matmarknaden i Wuhan City (Hubelprovinsen, Kina). Det förmodas emellertid att smitta till människa skedde via någon *mellanvärd*, men detta är fortfarande oklart. SARS-CoV-2 infekterar celler via receptorn

ACE-2 (angiotensinkonvertas-2), som finns på celler i många organ i kroppen, vilket kan förklara de många olika symtomen. Nyligen har Cecilia Lindskogs grupp i Uppsala visat att ACE2-uttryck i lunga och lungepitel är mycket lågt jämfört med andra organ[3] trots alla svåra fall av lunginflammation och Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

Människa *överför smitta* till andra genom ”droplets” i samband med hosta, nysning och även samtal. Smittämnet tar sig in via inandning eller genom att man kommer i beröring med slemhinnor med orena händer. Aerosol innebär smitta med partiklar <5 mikron i diameter, som kan hålla sig svävande i flera timmar och längre avstånd. Man kan sannolikt också smittas efter att ha vidrört en smittad yta om man sedan rör vid ansiktet eller någon slemhinna. Virus utsöndras i avföringen men fekal-oral smitta har inte konstaterats. Det är också osäkert om en gravid kvinna kan smitta sitt foster, men ACE-2 har påvisats i placentas trophoblaster. Den sannolikt viktigaste informationen vad gäller smittspridning är att *asymtomatiska* personer kan överföra virus till andra individer samt att smittade personer kan fortsätta att sprida virus under 20–30 dagar – till och med 60 dagar har beskrivits.

Inkubationstiden anges till 1–14 dagar, vanligast 3–7 dagar. Till de mest sårbara nämndes äldre personer, gravida kvinnor, personer i vården samt personer med sjukdomar som diabetes och hjärtsjukdom eller de som är immunkomprimerade. Reproduktionsindex (R_0) angavs av Dr Sejvar till 2,2–3,1 med hög potential för utbrott. Andra har angivit R_0 till så mycket som 4,7–6,6.[4]

COVID 19: Clinical Features & Lessons from Animal Models presenterades av **Dr Kenneth L Tyler** från University of Colorado. Initialt uppfattades covid-19 som en sjukdom begränsad till andningsvägarna, men man blev snart varse att den påverkar många organ. Många individer får lindriga symtom, men andra får lunginflammation eller “acute respiratory distress syndrome” (ARDS), som kräver intensivvård. Några drabbas av ”multiple organ failure” och avlider.

Neurologiska komplikationer var sällsynta vid MERS (1:200 fall) och SARS (1:1.000 fall). Enligt en publikation från Wuhan (on line i april 2020) insjuknade 214 patienter i covid-19 inom fem veckor i januari–februari 2020,[5] varav en dryg tredjedel (36,4 procent) hade neurologiska symtom från både centrala och perifera nervsystemet samt skelettmuskulaturen [bild 2]. I några fall insjuknade patienter akut i neurologiska symtom och först efter någon dag upptäckte man att de var infekterade med SARS-CoV-2.

Från United Kingdom kom en rapport i juni 2020 (online) som omfattade 153 patienter med covid-19.[6] Det framhölls att patienterna utgjorde en betydande ”burden of disease” med bland annat en stor grupp med ischemiskt stroke och patienter med ”altered mental status”.

Under året har erfarenheter från olika geografiska områden resulterat i en stor mängd rapporter. I sin presentation delade Kenneth Tyler in symtomen i fyra områden: (1) *indirect effects on the CNS med encefalopati*, cerebrovaskulära sjukdomar och krampanfall, (2) *direct CNS invasion med encefaliter*/meningoencefaliter och myeliter, (3) *post-infectious/immune-mediated* med Guillain-Barré, polyneuropati och akut disseminerad encefalomyelit (ADEM) samt (4) påverkan på *lukt och smak* samt myopatier.

Mekanismen bakom *encefalopatin* vid covid-19 är oklar. Den är vanligare bland patienter med svår sjukdom, bland dem med 'co-morbidities' och 'multi-organ system dysfunction'. CSF har varit normal; virus har inte påvisats. Med MRT har man ibland påvisat mikroblödningar.[7-9]

En annan vanlig manifestation är *akut cerebrovaskulär* sjukdom, särskilt bland patienter med svår covid-19 och äldre personer med 'co-morbidities' såsom hypertoni, diabetes. Ischemiska stroke med ocklusion av stora kärl i multipla vaskulära territorier är långt vanligare än blödningar. Det har beskrivits också bland yngre personer utan riskfaktorer.[5,7,9-11]

Bland patienter med *encefalit/meningit* har CSF visat pleocytos och virus har påvisats med RT-PCR assay. Patienterna har ofta haft fokala eller generella epileptiska anfall.[12-14]

Engagemang av *perifera nervsystemet* har också beskrivits. En patient som var på ett kort besök i Wuhan i januari 2020, insjuknade i Guillain-Barré några dagar senare på hemorten, men testades positiv för SARS-CoV-2 först flera dagar senare.[15] Efter IVIg-behandling blev hon långsamt återställd från såväl Guillain-Barré som covid-19.

Under loppet av tre veckor i mars 2020 insjuknade mellan 1.000 och 1.200 patienter i norra Italien i covid-19. I några fall tillstötte neurologiska symtom efter 5–10 dagar med parapares, tetrapares eller tetraplegi, facialispares. Några behövde andningshjälp. EMG visade axonal degeneration i några fall och demyelinisering i andra. Alla behandlades med intravenöst immunglobulin (IVIg). En patient behandlades också med plasma-exchange. Efter fyra veckor behövde några patienter fortfarande andningshjälp, medan andra fick rehabilitering på grund av slapp parapares och minimal funktion i övre extremiteterna. Någon hade lämnat sjukhuset och kunde gå utan hjälp.[16]

Till de kanske mest omtalade symtomen hör förlust av lukt (anosmia) och smak (ageusia). I Spanien jämförde man STDs (smell and/or taste disorders) i en grupp patienter med "vanlig" influensa (n=40) med STDs i en grupp med covid-19 (n=79).[17] Båda grupperna hade PCR-bekräftade diagnoser. STD var signifikant vanligare bland patienterna med covid-19 (n=31, 39,2 procent) jämfört med patienter med vanlig influensa (n=5, 12,5 procent); crude odds ratio 4,5 (95% CI 1,6-12,3, P=0,0045). Något förvånande nämnde man att "duration of STD" var endast 7,5±3,2 dagar. Tolv patienter (40 procent) rapporterade total återkomst av lukt och smak medan 5 (16,7 procent) rapporterade partiell återkomst.

'Disease modifying treatments during COVID-19

Under ANA2020 kunde man också lyssna på en diskussion med rubriken *DMTs during COVID-19* med **John Ciotti** från S:t Louis och tre kollegor från olika håll i USA: **Scott Newsome** (Johns Hopkins), **Elena Grebenciucova** (North Western) och **Brandon Moss (**Cleveland Clinic). Alla påpekade det självklara, att detta är ett svårt område och att vi behöver mer data. Scott Newsome nämnde att MS i sig inte innebär ökad risk för allvarligare förlopp av covid-19 och fastslog att *"we must first and foremost treat MS because undertreated disease may lead to significant disability"*. Han underströk att kända riskfaktorer som ålder, 'co-morbidities' och funktionsnedsättning gäller också för personer med MS. Brandon Scott menade till och med att dessa faktorer har större betydelse än vilken terapi patienten får. Elena Grebenciucova kunde bekräfta detta med siffror på mortalitet: av 51 patienter med MS som avlidit på hennes klinik var 30 icke-mobila och nästan alla hade betydande 'co-morbidities'. Alla pekade på värdet av "education – compliance – masks – distance – hand hygiene"!

Neurologic complications of COVID-19

- Anosmia
- Dysgeusia
- Headache
- Myalgias
- Seizure
- Stroke
- Encephalopathy/encephalitis
- Guillain-Barré syndrome (and variants)
- Transverse myelitis
- ADEM

Bild 2. Neurologiska komplikationer i samband med covid-19.

När samtalet kom in på vaccination påpekade Brandon Moss att vi har erfarenhet av proteinbaserade vacciner, till exempel influensavaccin, men inte av "viral vector vaccines". Man nämnde att B-cell depleting-terapi kan ge ett mindre robust antikroppssvar efter vaccination.

Allt som nämndes var i överensstämmelse med våra svenska riktlinjer, som vi naturligtvis skall hålla oss till.

SÖMN OCH "TUPPLUREN"

Alla ägnar sig åt sömn mer eller mindre! Många har synpunkter på det! Det är sannolikt många som liksom jag har fått höra, åtminstone under uppväxten, att det är viktigt att sova åtta timmar varje dygn, att sömnen före midnatt har ett extra värde, med mera. Finns det någon sanning i detta? Under ANA uppmärksammade jag några presentationer som handlade om sömn. Först berodde det på en originell titel *"Take a Nap, Change your Mind"*! Men det visade sig att det fanns flera intressanta framställningar!

Louis Ptácek och **Ying-Hui Fu**, båda från UCSF, diskuterade *"Genetics and Biology of Human Circadian Behavior"*. Båda författarna har tidigare publicerat en rad arbeten om sjukdomar med genetisk bakgrund – Ptácek bland annat om "periodisk paralys", movement disorders, epilepsi – Fu bland annat om "Fragile X Mental retardation", Myotonic Dystrophy och Familial Alzheimer's Disease. Nu har de samarbetat inom detta helt nya område.

Ptácek påpekade att god sömn är viktig för vår hälsa och får konsekvens för "metabolism (obesity), mood disorder, migraine, immunity, cancer" men också för "Learning & Memory". Han underströk att det är befängt att hävda att alla behöver lika mycket sömn – lika befängt som att hävda att alla människor är av medellängd! Han exemplifierade detta med en bild med "Sleep-Wake Phenotypes" där en tupp fick åskådliggöra "Advanced Sleep Phase – morning larks", och en

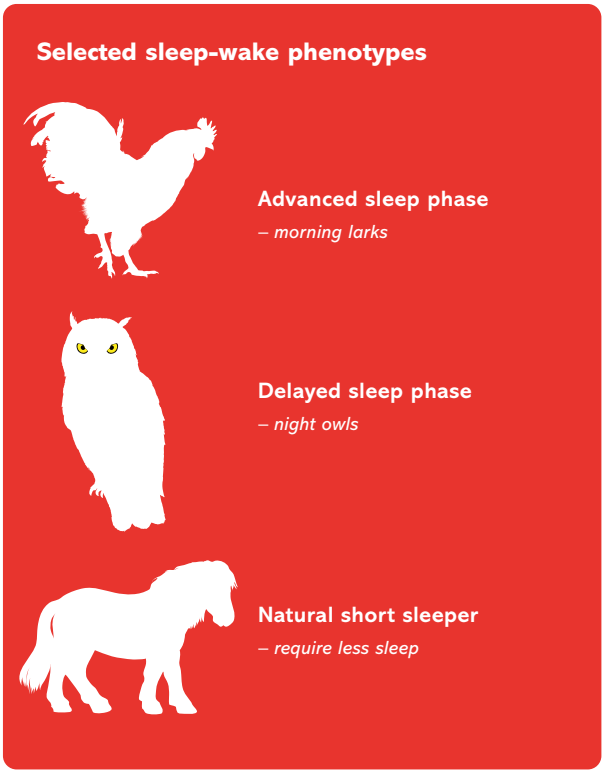


Bild 3. Exempel på några sömn- och vakenhetsmönster.

uggla fick stå för ”Delayed Sleep Phase – night owls” medan en islandshäst (?) betydde ”Natural Short Sleepers – require less sleep” [bild 3].

Med utgångspunkt från tre familjer med uttalat ”advanced sleep-phase syndrome” (ASPS), den ena i fem generationer, visade han att de ”drabbade” hade ett stabilt mönster där både ”early sleep onset” och ”early sleep offset” var framskjutna 3–4 timmar jämfört med kontrollsläktingarna ($P<0.0005$). Tidsförskjutning bekräftades med undersökningar under dygnet med EEG (REM sleep och Slow Wave Sleep), melatoninnivåer och kroppstemperatur. De här personerna var för övrigt friska utan tecken på narkolepsi, sömnapné, restless legs syndrom, depression. Författarna påpekade också att den allel som orsakar familjär ASPS är skild ifrån den vanligare genetiska varianten som påverkar individers morgon- eller kvälls-preferens.[18]

Hur är det då med ”tuppluren”?

”Take a Nap, Change your Mind: Sleep and Cognition” är den fullständiga titeln på **Sara Mednick**s (University of California, Irvine) presentation. Sara Mednick har publicerat en lång rad artiklar i ämnet och skrivit en bok med titeln ”Take a Nap! Change your Life”. Hennes labb på UCI består av 7 *sovrum*! Hon har visat i olika försök att sömn – också korta ”power naps” – förbättrar kognition. I Japan har man ett speciellt uttryck för ”power nap” – *’inemuri’* – vilket betyder ungefär ”sovande men närvarande”.

National Sleep Foundation visade redan 2001 att längden på nattsömnen hade minskat generellt i samhället som ett resultat av ökade krav på medborgarna.[19] I Japan hade man redan testat ”power naps” – korta perioder av sömn under dagtid, en timme eller mindre – och visat positiva resultat.[20] Sömn-depriverade studenter presterade bättre efter en 15 minuters ”power-nap” efter lunch – gjorde ”fewer errors” och uppvisade ”improved productivity”.

I sin presentation visade Sara Mednick att flera områden (memory, perceptual and motor skills, creativity) förbättrades efter en kort ”power nap”.[21] Hon använde originella försökspersoner – till exempel fågelskådare – som har utvecklat en speciell förmåga att upptäcka små fåglar i buskage! Denna speciella förmåga avtog emellertid under dagen, men efter en ”power nap” förbättrades deras ”perceptual skills” till samma nivå som tidigare på dagen [bild 4A och 4B].

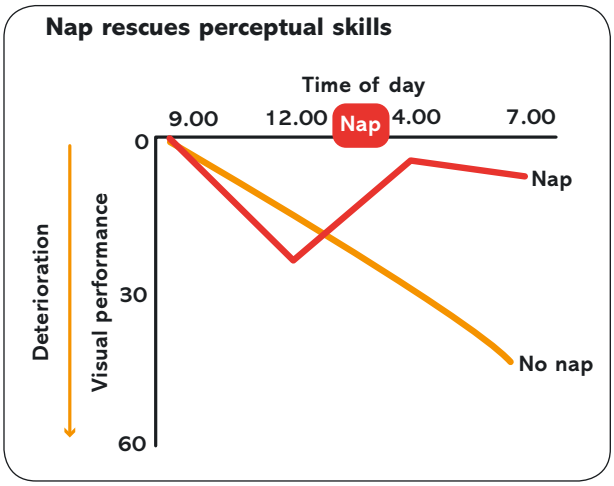


Bild 4A. En ”power nap” efter lunch kan förbättra uppmärksamheten.

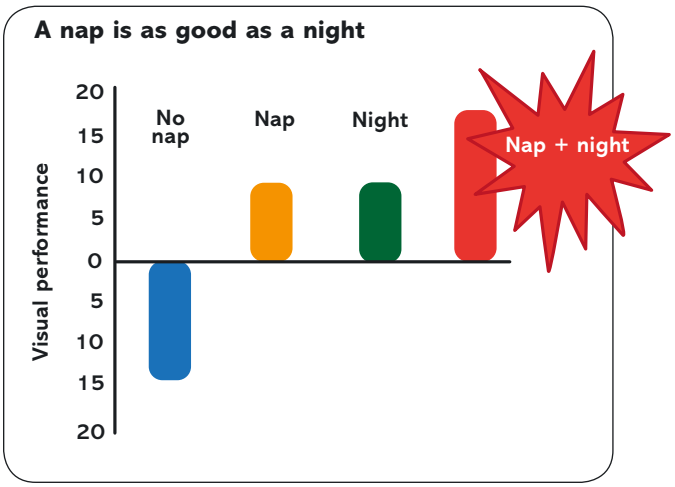


Bild 4B. En ”power nap” är bäst tillsammans med en god natts sömn.

På samma sätt förbättrades ”verbal memory”, i tester där försökspersonerna skulle återge en rad ord inom ett visst ämnesområde men upptäcka det enda ord som inte hade nämnts. Personer inom verksamheter, som tränar motorisk förmåga – antingen det är stora muskelgrupper bland idrottsmän eller finmotorik bland musiker – har upptäckt att efter några timmars träning eller övning krävs en stunds vila eller en ”tupplur” för att uppnå ett bättre resultat. Även kreativitet blir bättre efter en ”power nap”.

Kan sömn åstadkomma allt detta?
Sara Mednick pekade på det autonoma nervsystemet som reglerar grundläggande processer som blodcirkulation, respiration, matsmältning med mera. Sömn bidrar till balansen mellan sympaticus och parasympaticus. Hon visade detta med en bild där ”sympaticus” illustrerades av en man på språng undan en stor orm – ”fight-or-flight” – medan parasympaticus illustrerades av en sovande man – ”rest-and-digest”.

Sömn är viktig för att behålla och förbättra en rad kognitiva processer som exekutiva funktioner, uppmärksamhet och arbetsminne, medan ”sleep deprivation” försämrar arbetsminnet. För att testa detta fick 100 unga personer i åldern 17–23 år genomföra ett antal tester (enkla matematiska exempel, som åtföljdes av en bokstav, som skulle memoreras och senare återges i korrekt ordning). Testerna genomfördes två gånger samma dag åtskilda av antingen ”sömn” eller ”vakenhet” medan man monitorerade både EEG och EKG. Försöket visade att arbetsminnet förbättrades under sömn men inte under vakenhet och det förklarades med parasympaticusaktiviteten under sömn.

Tyvärr – för oss som är äldre har sömn inte samma positiva effekt på de kognitiva funktionerna!

SMA – SPINAL MUSKELATROFI – EN MONOGEN HEREDITÄR NEUROLOGISK SJUKDOM –
Under AAN:s vårmöten 2018 och 2019 presenterades under ”Plenary Session” berörande bilder och videos med spädbarn med spinal muskelatrofi (SMA) och samtidigt rapporterades spännande och framgångsrik forskning som på kort tid resulterade i två behandlingar för dessa barn. Den ena är baserad på ASO-teknik (antisense-oligonucleotide), den andra på ”gene replacement”.

SMA är en ovanlig, monogen automalt recessiv sjukdom med en frekvens på cirka 1:10.000 födslar, vilket betyder att det varje år föds ungefär 10 barn i Sverige med denna diagnos. SMA typ 1 (Werdnig-Hoffmann) debuterar tidigt efter födseln. Barnen kan inte balansera huvudet, lär sig inte sitta, behöver tidigt andningshjälp, får svårigheter att svälja. De avlider oftast före 2 års ålder. SMA typ 2 debuterar efter 6 månaders ålder och SMA typ 3 (Wohlfart-Kugelberg-Welander) som regel när barnet redan har lärt sig gå. 1995 upptäcktes ”Survival Motor Neuron genes” (SMN1 och SMN2)[22,23] i kromosom 5q13. De producerar SMN-proteinet som är nödvändigt för normal funktion av motorneuronen. SMA beror på en mutation/deletion av SMN1-genen, vilket resulterar i brist på SMN-proteinet och förlust av motorneuron i hjärnstammen och ryggmärgen.

Sedan 2016 finns en behandling av SMA, nusinersen med handelsnamnet Spinraza, som är en antisense oligonucleotide.[24] Den godkändes av FDA i december 2016 och av EMA i maj 2017. Det har gjorts flera studier, som alla har namn som anspelar på patientgruppen – ENDEAR, EMBRACE, CHERISH, NURTURE, SHINE! Samtliga har visat att SMA är en behandlingsbar sjukdom med förbättrad överlevnad och förbättrade motoriska funktioner. Behandlingen skall starta så tidigt som möjligt, helst presymtomatiskt, eftersom det ger bättre resultat. Nusinersen passerar inte blodhjärnbarriären och måste därför ges intratekalt via lumbalpunktion. Efter första injektionen (”dag 0”) ges de följande dag 14, 28 och 63 samt därefter var fjärde månad. Utöver besvär efter lumbalpunktionen har det nämnts att trombocyter och njurfunktion skall monitoreras. Några fall av hydrocephalus efter behandling med nusinersen har beskrivits, men det är inte klarlagt vad detta beror på.

Under 2017 godkände FDA en annan behandling av SMA typ I, AVXS-101 med handelsnamnet Zolgensma.[25] Det är ett genterapiläkemedel, där vektorn är ett inaktiverat adenovirus. Det ges i blodbanan vid ett tillfälle. EMA har godkänt det för barn med SMA typ 1 som väger som mest 21 kg och har mutationen i båda allelerna av SMN1-genen. Även denna behandling har visat förlängd överlevnad och effekt på de motoriska symtomen.

Jag minns en presentation från AAN 2017, då **Dr Jerry R. Mendell** (Ohio State), som ledde studierna med AVXS-101, visade videos av barn som tack vare behandling kunde sitta utan stöd, resa sig upp själva, gå utan stöd. En 5–6-åring kunde till och med springa litet grand. Föräldrarna hade tagit honom med sig till platsen där ett maratonlopp avslutades för att han skulle få ”springa” över mållinjen!

Screening av nyfödda?
I både USA och på andra håll har man diskuterat ”Newborn Screening for SMA” med hänsyn till att det nu finns behandling (dessvärre kolossalt dyr) och att tidig diagnos är avgörande för behandlingsresultaten. I USA har man sedan 2018 lagt till SMA på RUSP (Recommended Uniform Screening Panel), men hittills tillämpas det av endast 33 stater, vilket innebär att endast 68 procent av alla nyfödda screenas. I Europa har ”SMA NBS Alliance” (The European Alliance for Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy) ställt krav (”demand”) på att SMA skall ingå i nationella screening program år 2025. Som jämförelse kan nämnas att det i Sverige varje år föds cirka 5 barn med fenylketonuri, som liksom SMA är en monogen autosomalt recessiv sjukdom. Den ingår sedan 1965 (!) i det nationella screening programmet (PKU-provet). Detta är en fråga som borde diskuteras. Hur förhåller vi oss till alla människors lika värde? Är det skillnaden i läkemedelskostnad som avgör? Skall en region där det föds ett barn med en mycket sällsynt sjukdom ensam bära kostnaden för ett mycket dyrt läkemedel? Borde sådana läkemedel ersättas centralt?

SMA – a whole body disease?
Under ANA2020 gav **Basil Darras** och **Crystal Yeo**, båda från Boston Children’s Hospital, var sin presentation men

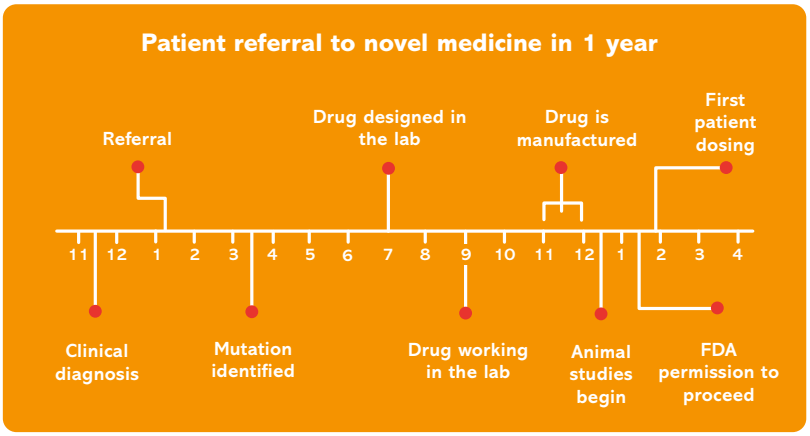


Bild 5. Utveckling av en behandling för en enda individ.

med samma titel *"Is SMA a whole body disease?"*. Med längre överlevnad tack vare de nya behandlingarna, har 'co-morbidities' börjat visa sig. SMN uttrycks inte endast i motorneuron utan i många andra vävnader, såsom muskler, autonoma nervsystemet, hjärta och kärl, lever, njurar och pankreas, magtarmkanal, lungor, mjälte, det lymfatiska systemet.[26,27] Man har bland annat påvisat bradykardi, fluktuerande blodtryck, nekros distalt av fingrar och tår. Man förespråkade därför en skyndsam utveckling av kliniska biomarkörer samt att patienterna skall tas om hand i ett multidisciplinärt team som kan ge bästa omvårdnad.

PATIENT-CUSTOMIZED ANTISENSE THERAPIES

Behandling av ovanliga sjukdomar, till exempel SMA, blir kolossalt dyr eftersom "kundkretsen" av naturliga skäl är mycket liten. Under AAN våren 2019 presenterade **Timothy Yu** (Boston Children's Hospital) ett fall av "patient-customized therapy", det vill säga n=1. Utgångspunkten var en 6-årig flicka med Mb Batten, som Timothy Yu och hans medarbetare blev involverade i via Facebook (!).

Batten disease (känd i Sverige som Spielmeyer-Vogt) är en ovanlig neurodegenerativ sjukdom som debuterar i 5–6-årsåldern med progressiv synnedsättning, kramper, fortskridande motorisk och kognitiv försämring. Den hör till gruppen lysosomala sjukdomar. I Sverige insjuknar 2–3 barn varje år i denna sjukdom. De flesta avlider innan de når tonåren.

Efter ett arbete under stor tidspress [bild 5] och med många inblandade, lyckades Timothy Yu inom 12 månader identifiera mutationen, som orsakade sjukdomen, designa och framställa "medicinen", en antisense oligonukleotid, genomföra djurförsök och få FDA:s tillstånd att göra en klinisk studie med n=1! Detta publicerades i NEJM 2019[28] och föranledde "editorials" i både NEJM[29] och Nature Medicine[30]. Under ANA2020 diskuterade Timothy Yu både svårigheter och möjligheter med "patient-customized" behandling och "the many complex scientific, clinical, regulatory, and ethical questions" detta ger upphov till.

GENETIC PRION DISEASE

1957 publicerade Gajdusek och Zigas i New England Journal of Medicine ett arbete om "kuru", en sjukdom i New Guinea, som spreds via religiös kannibalism.[31] Under 1960-talet lyckades han överföra sjukdomen till chimpanser och visade att det var en smittsam sjukdom med lång inkubationstid. Gajdusek belönades med Nobelpriset 1976. Kuru uppvisar likheter med Scrapie, en smittsam sjukdom bland får, och en liknande bland kor.

Under 1980-talet, när jag i perioder ofta vistades i Philadelphia, brukade jag delta i seminarier med mycket livliga diskussioner rörande Stanley Prusiners teori om ett nytt smittämne, som han kallade "prion", en sammansättning av "protein" och "infectious".[32] Det var något helt nytt som med Prusiners egna ord "set off a firestorm"! Men 1997 belönades Prusiner med Nobelpriset för sin upptäckt av *prioner*!

Smittämnen – virus och bakterier – består av DNA eller RNA, vilket prioner saknar. De smittar i stället genom att omvandla andra proteiner till felaktigt veckade (misfolded) proteiner, prioner. De orsakar Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), Gerstmann-Straussler-Scheinker disease (GSS) och Fatal Familial Insomnia (FFI) samt en variant av Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD). De allra flesta (85 procent) är sporadiska (uppstår spontant), men cirka 15 procent är ärftliga. Symtomen är främst kognitiva, motoriska och psykiatriska.

"Towards primary prevention of genetic prion disease"

Sonia Vallabd föreläste direkt efter Timothy Yu. Presentationen är djupt personlig – bakgrunden finns beskriven i NEJM[33] – men samtidigt en fin vetenskaplig dokumentation av pågående arbete. Hennes tidigare friska mor dog 2010 mindre än ett halvt år efter att hon insjuknat i en mystisk demenssjukdom, som obduktionen visade var orsakad av prioner – en autosomalt dominant ärftlig sjukdom med 50 procents risk att nästa generation blir sjuk. Gentestning i december 2011 visade att Sonia Vallabd ärvt riskgenen. Hon var advokat och hennes make var ingenjör, men de bestämde sig för att sadla om och ägna sig åt att få fram en behandling mot den hotande sjukdomen! De deltog i kvällskurser i biomedicin på MIT och Harvard 2012–2013 och tog samtidigt "entry-level laboratory jobs", deltog i ett PhD-program 2014–2019 och disputerade 2019. De har nu ett eget laboratorium för utveckling av terapi mot prion-sjukdomar på Broad Institute – "My goal is prevention".

Sonia Vallabd påpekar att alla prion-sjukdomar har samma genetiska ”blueprint”; med hennes egna ord ”one DNA (prionprotein gene, PRNP) gives rise to one RNA which gives rise to one normal prionprotein (PrP) which is normally folded but *capable of misfolding* to a misfolded prion”. Detta sprider sig genom hjärnan och dödar. ”Target” blev således att reducera prion-proteinet (PrP) med ”RNA-targeting antisense oligonucleotides” (ASOs).

Man har inte någon indikation på att biomarkörer signalerar sjukdomen innan kliniska symtom uppträder, och man har därför fokus på ”primary prevention”.

Först visade man i möss att injektion av PrP in i hjärnan resulterade i sjukdom efter cirka 150 dagar, att samma procedur i heterozygota knockouts också gjorde mössen sjuka, men efter tre gånger så lång inkubationstid, medan homozygota knockouts inte blev sjuka. ”Knockout cows & goats” förblev också friska.[34-37]

I nästa steg framställde och testade man en rad antisense oligonukleotider och visade att profylaktisk behandling med antisense oligonukleotider, innan man injicerade PrP, förlängde både inkubationstiden och överlevnaden. Man noterade också andra positiva effekter: djuren ökade i vikt, uppträdde normalt.[38,39] ”Proof of concept” – det var effektivt att reducera PrP!

Nu har man lyckats samla ihop en kohort med symtomfria bärare av mutationen samt friska kontroller, och man har genomfört en ”biomarker study” med CSF T-tau och NfL som biomarkörer. Hittills under en observationstid av ett år har ingen av bärarna av mutationen visat några sjukdomssymtom och biomarkörerna har varit stabila.[40]

Det har blivit dags att planera en klinisk prövning! Målet är att minska PrP med en antisense oligonukleotid mot PrP RNA och använda PrP i ryggmärgsvätskan som endpoint. Enligt uppgift ser FDA positivt på deras ansökan!

Sonya Vallabds vädjan att minsta misstanke om ”prion disease” skall föranleda testning för att påvisa eller utesluta ”prion disease”, får bli slutordet på denna remarkabla forskningsinsats!

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

REFERENSER

1. Wu et al. Nature 2020; 579:265-269.

2. Sönnerborg A. Läkartidningen 2020; 117:F3UA.

3. Hikmet et al. MolSystemBiol 2020; 16(7):e9610.

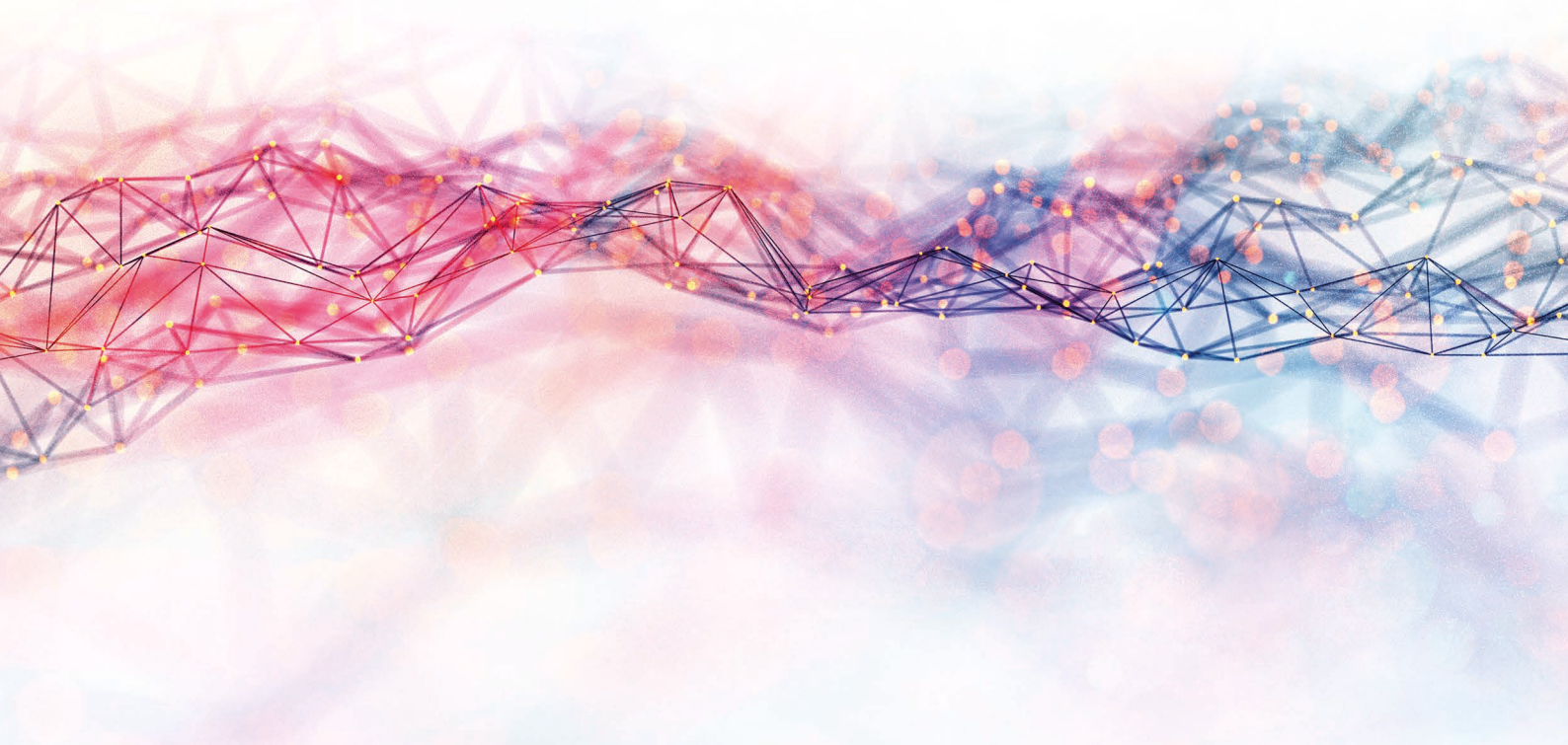
4. Sanche et al. medRxi v 2020. https://doi.org/10.1101/2020.02.07.20021154 .

5. Mao et al, JAMA Neurol 2020; 77(6):683-690.

6. Varatharaj et al. Lancet Psych 2020; 7(10):875-882.

7. Beyrouti et al: JNNP 2020; 91(8):889-891.

8. Radmanesh et al. Radiology 2020; 297(1):e223-e227.



9. Oxley et al. New Engl J Med 2020; 382(20):e60(1)-e60(3).

10. Helms et al. New Engl J Med 2020; 382(23):2268-2270.

11. Zhang et al: New Engl J Med 2020; 382(17):e38.

12. Moriguchi et al: Int J Inf Dis 2020; 94:55-58.

13. Paniz-Mondolfi et al: J Med Virol 2020; 92(7):699-702.

14. Bernard-Valnet et al: Eur J Neurol 2020; 27(9):e43-e44.

15. Zhao et al. Lancet Neurol. 2020;19(5):383-384

16. Toscano et al. New Engl J Med 2020; 382(26):2574-2576.

17. Beltrán-Corbellini et al. Eur J Neurol 2020; 27(9):1738-1741.

18. Jones et al. Nature Med 1999; 5(9):1062-1066.

19. Stein M. National Sleep Foundation Poll, 2001, www.sleepfoundation.org/PressArchives/lessfun_lesssleep.html.

20. Takahashi M, Arito H. Sleep 2000; 23(6):1-7.

21. Chen et al. Neurobiol Learning Memory 2020; 173(9):107267.

22. Lefebvre et al. Cell 1995; 80(1):155-165.

23.Melki et al. Nature 1990; 344(6268):767-768.

24. Finkel et al. New Engl J Med 2017; 377(18):1723-1732.

25. Mendell et al. New Engl J Med 2017; 377(18):1713-1722.

26. Dangouloff et al. Neuromusc Disord 2020; 30(1):93-103.

27. Yeo CJJ, Darras BT. Pediatric Neurology 2020; 109(8):12-19.

28. Kim et al. New Engl J Med 2019; 381(17):1644-1652.

29. Woodcock J, Marks P. New Engl J Med 2019; 381(17):1678-1680.

30. Editorial. Nature Med 2019; 25:2797.

31. Gajdusek DC, Zigas V. New Engl J Med 1957; 257:974-978.

32. Prusiner SB. Science 1982; 216(4542):136-144.

33. Vallabd SM. New Engl J Med 2020; 382(2):107-109.

34. Bremer et al. Nature Neurosci 2010; 13(3):310-318.

35. Richt et al. Nature Biotechnol 2007; 25(1):132-138.

36. Benestad et al. Vet Research 2012; 43:87.

37. Minikel et al. Sci Transl Med 2016; 8(322):322ra9.

38. Raymond et al. JCI Insights 2019; 4(16):e131175.

39. Minikel et al. Nature 2020; 581(7809):459-464.

40. Vallabd et al. Lancet Neurol 2020; 19(4):361-368.

Laser

vid behandling

Vid pågående lesionering värms vävnaden upp med hjälp av ljusenergi från laserkateterns ljusdiod och MR-termografin i realtid gör det möjligt att följa uppvärmningen och vävnadsdestruktionen.

ablationer

av terapiresistent epilepsi

Att med hjälp av laser värma upp och inducera vävnadsskada kan vara ett alternativ hos vissa patienter med epilepsi. I denna artikel beskriver **Ulrika Sandvik, Jiri Bartek** och **Margrét Jensdottir**, sina erfarenheterna av denna minimalinvasiva metod vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.

Terapiresistent epilepsi är ett globalt problem och en betydande samhällskostnad och patientlidande kommer från obehandlad epilepsi. Enligt svenska patientregistret har cirka 81.000 personer diagnosen epilepsi i Sverige. Cirka en tredjedel av alla med epilepsi utvecklar terapiresistent epilepsi.[1] För fokal epilepsi kan kirurgisk behandling erbjudas, endera i form av öppen kirurgi eller genom ett minimalinvasivt ingrepp såsom laserablation (LITT).[2]

Laserablation utförs med en kateter med ljusgivare som införs med stereotaktisk teknik via ett litet borrhål i skallen (3,2 mm). Laserablation använder sig av värmeutveckling (>42 grader Celsius) för att inducera vävnadsskada med sekundär proteindenaturering, upplösning av cellmembran och celldöd.[3] Riktvärdet för målområdet är minst 50 grader Celsius för att uppnå effektiv ablation.

Själva behandlingen utförs i magnetkamera (MR) med realtidsmonitorering av värmeökningen (termografi) i behandlat område. Vid pågående lesionering värms vävnaden upp med hjälp av ljusenergi från laserkateterns ljusdiod och MR-termografin i realtid gör det möjligt att följa uppvärmningen och vävnadsdestruktionen. Behandlingen kan modifieras beroende på värmeutbredningen och lesionens utseende. På så vis uppnås en optimal ablationsvolym utan att påverka omkringliggande normal hjärnvävnad [bild 1]. Maximalt ablationsområde är 2–3 centimeter i diameter. För att utvidga lesionsområdet i olika riktningar eller förlänga lesionen kan man justera laserkateterns läge och upprepa behandlingen eller använda flera katetrar från olika riktningar. Efter slutförd ablation görs en MR-kontroll för att säkerställa effekten av behandlingen och utesluta komplikationer till behandlingen, såsom infarktutveckling eller hematom. Katetern avlägsnas och såret sluts med ett stygn. Patienten kan i regel skrivas ut från sjukhuset dagen efter behandlingen. Patienten har inga restriktioner efter ingreppet, men rekommenderas cirka två veckors sjukskrivning och sätts i regel in på behandling med per-orala steroider på grund av den lokala hjärnsvullnad som kan uppstå i anslutning till det uppvärmda området.[3]

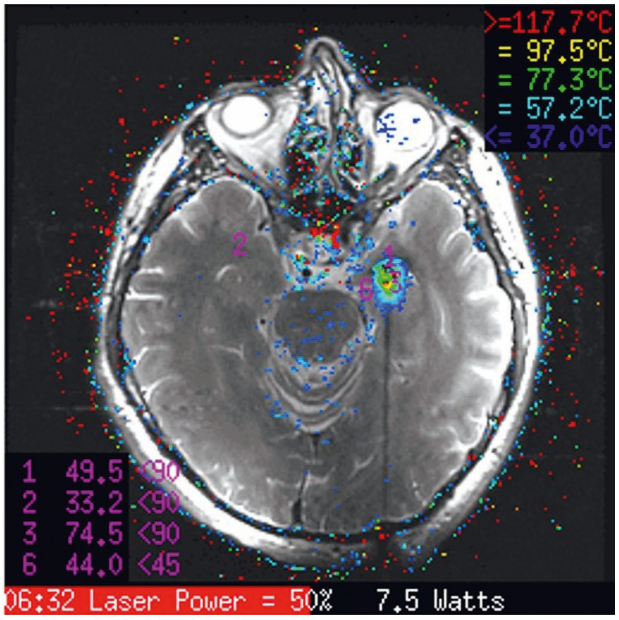


Bild 1. Termografibilder från behandling. Färgerna anger temperatur i lesionerade området.

INDIKATIONER OCH EVIDENS FÖR BEHANDLING VID EPILEPSI

Behandlingsmetoden är särskilt lämpad för individer med fokal epilepsi där man önskar undvika öppen kirurgi.[2] Exempel på detta är epileptogena områden, cavernom eller ärrbildningar belägna djupt eller i känsliga områden som är svåråtkomliga med öppen kirurgi. Anledning att vilja undvika öppen kirurgi kan vara övrig komorbiditet eller risk för synfältsdefekter eller kognitiva bortfall vid temporallobskirurgi. Det finns även möjlighet att genomföra biopsi i målområdet i samma seans, innan initiering av LITT-behandlingen.

Den vetenskapliga dokumentationen för behandlingen baseras på studier från USA där tekniken har använts sedan 2009. En nylig review-studie har sammanställt 551 genomförda LITT-behandlingar på epilepsiindikation. Olika typer av epileptogena foci finns beskrivna och cirka 70 procent av individerna har behandlats på grund av temporallobsepilepsi (framför allt mesial temporal skleros).[4] Beskrivna tillstånd som behandlats med LITT på epilepsiindikation inkluderar förutom temporallobsepilepsi, hypotalamushamartom, nodulära heterotopier, cavernom, tumörer samt övriga malformationer.[5] I litteraturen har man beskrivit att effekten av behandlingen leder till en tillfredsställande anfallskontroll där 58 procent av patienterna uppnår krampfrihet och subgruppen med mesial temporal skleros har en krampfrihet på 66 procent.[4] Uppföljningar på upp till två år har också kunnat påvisa att LITT-behandling kan utföras med en riskprofil som ligger långt under det man ser vid öppen kirurgi.[4] Förekomst av synfältsdefekter vid ingrepp på grund av mesial temporal skleros ligger på 37,5 procent vid LITT jämfört med 65 procent vid öppen resektion.[4]

Behandlingsmetoden är dessutom kostnadseffektiv jämfört med kraniotomi samtidigt som patientens livskvalitet påverkas minimalt på grund av den korta vårdtiden på sjukhus och förväntad betydligt snabbare återhämtning jämfört med öppen kirurgi.[2,4-6]

VÅRA FÖRSTA ERFARENHETER AV LASERABLATION VID TERAPIRESISTENT EPILEPSI

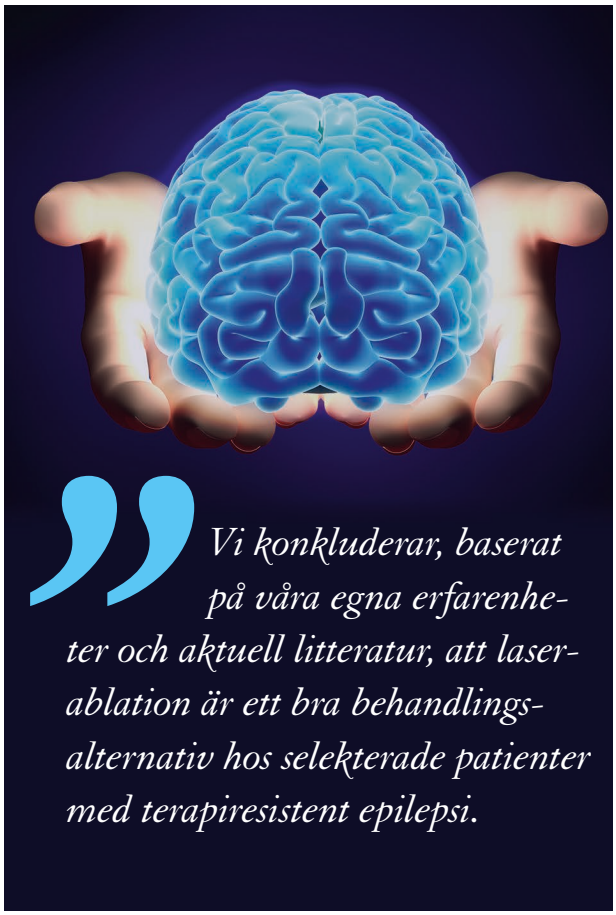
På Karolinska Universitetssjukhuset i Solna har man hittills genomfört fyra fall av LITT-behandling på epilepsiindikation.

Patient 1: Yrkesaktiv man i sextioårsåldern med terapiresistent epilepsi på grund av ett cavernom i dominant sidas temporallob. Resektiv kirurgi bedömdes medföra stora risker för kognitiv försämring och en mindre invasiv metod var att föredra.

Behandlingen genomförd till total ablation av epileptogena fokuset. Patienten är sju månader efter genomgången behandling fortsatt anfallsfri och utan postoperativa men.

Patient 2: Ung man i övre tonåren som under hela uppväxten haft svåra terapirefraktära anfall. Initialt har epileptogena fokuset bedömts ligga i temporalloben och han genomgått resektiv epilepsikirurgi. Då epilepsin fortsatt genomgick han robotasssisterad implantation av djupelektroder (stereo-EEG) som verifierade ett epilepsifokus i posterio-inferiora insula. Han bedömdes som lämplig kandidat för LITT-behandling.

Behandlingarna i insula har genomförts i två seanser. Han upplevde övergående fumlighet och dysartri efter båda behandlingarna. Fyra månader efter kompletterande behandling är han förbättrad i sin anfallssituation men nattliga anfall kvarstår.



Patient 3: En man i femtioårsålder med behandlingsresistenta fokala epilepsianfall från ett vänstersidigt frontalt djupt beläget cavernom. Lesionens närhet till språkområden innebar att resektiv kirurgi skulle behövas göras som vakenkirurgi. Efter diskussion på multidisciplinär konferens samt i samråd med patienten enades vi om att erbjuda minimalinvasiv kirurgi i form av LITT-behandling. Vid två månaders uppföljning är han kliniskt förbättrad men viss anfallsaktivitet kvarstår. Han kan eventuellt komma att bli kandidat för upprepad ablation ifall uppföljande MR påvisar rester av cavernom.

Vi konkluderar, baserat på våra egna erfarenheter och aktuell litteratur, att laserablation är ett bra behandlingsalternativ hos selekterade patienter med terapiresistent epilepsi. Då nyttan av behandlingen först och främst baseras på retrospektiva data finns det behov av prospektiva studier med långtidsuppföljning för att undersöka laserablationens roll inom framtidens behandling av epilepsi.

REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid epilepsi. 2019.

2. Bartek J JM, Kits A. Laserablation kan användas vid intrakraniella lesioner. Läkartidningen 2020; 117:19260.

3. Missios S, Bekelis K, Barnett GH. Renaissance of laser interstitial thermal ablation. Neurosurg Focus 2015; 38:E13. doi:10.3171/2014.12.FOCUS14762.

4. Kerezoudis P, Parisi V, W RM, Kaufman TJ, Lehman VT, Worrell GA, Miller KJ, Van Gompel JJ. Surgical Outcomes of Laser Interstitial Thermal Therapy for Temporal Lobe Epilepsy: Systematic Review and Meta-analysis. World Neurosurg 2020. doi:10.1016/j.wneu.2020.07.194.

5. Hoppe C, Witt JA, Helmstaedter C, Gasser T, Vatter H, Elger CE. Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in epilepsy surgery. Seizure 2017; 48:45-52. doi:10.1016/j.seizure.2017.04.002.

6. Dhawan S, Bartek J, Jr., Chen CC. Cost-effectiveness of stereotactic laser ablation (SLA) for brain tumors. Int J Hyperthermia 2020; 37:61-67. doi:10.1080/02656736.2020.1774084.

ULRIKA SANDVIK
Med Dr, överläkare, ME Neurokirurgi,
Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
ulrika.sandvik@sll.se

JIRI BARTEK
Med Dr, specialistläkare, ME Neurokirurgi,
Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
jiri.bartek@sll.se

MARGRÉT JENSDOTTIR
Bitr överläkare, ME Neurokirurgi,
Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
margret.jensdottir@sll.se

Webbinar
23 feb, kl 12-13

"MS-patienter och vaccination i Covid-tider"

- förhoppningar och farhågor med Prof. Fredrik Piehl

Anmäl dig idag!
aubagio.se/webbinar-ms-och-vaccin
eller scanna QR-koden

Sanofi AB | Box 30052, 104 25 Stockholm | Tel 08-634 50 00 | www.sanofi.se
Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com
MAT-SE-2100140, v1, jan 2021

SANOFI GENZYME

Målgruppen för symposiet är neurologer och
ST-läkare som möter/behandlar patienter med MS.

Välkommen till det nationella symposiet

Fokus Neurologi – MS

25 mars 2021

WEBINAR

Scanna QR-koden och anmäl dig till detta webinar

https://bit.ly/fokus-neurologi-2021-reg

Programkommitté & moderatorer:

JAN LYCKE | Professor, MS Centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
LOU BRUNDIN | Professor, Neurologkliniken/KI, Karolinska Universitetssjukhuset
CHARLOTTE DAHLE | Docent, Klinisk Immunologi/Neurologiska kliniken, Linköpings Universitetssjukhus

Föreläsare:

MARKUS AXELSSON | MD, PhD, MS Centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
MARTIN KERSCHENSTEINER | Prof. Dr., Deputy Director of the Biomedical Center of the LMU München, Tyskland
JOÃO CERQUEIRA | M.D., PhD, Associated Professor at Minho University; Head of MS Clinic in Hospital de Braga, Portugal

FOKUS NEUROLOGI - MS

Moderatorer: Jan Lycke, Lou Brundin, Charlotte Dahle

15:30	**CHECK-IN TILL MÖTET**
15:45–15:50	Välkommen **Christina Gip, Biogen**
15:50–15:55	Inledning av programkommittén **Jan Lycke, Lou Brundin, Charlotte Dahle**
15:55–16:15	Hur vet jag när patienten övergår i sekundärprogressiv fas vid MS? **Markus Axelsson, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg**
16:15–16:20	Frågestund **Programkommittén modererar**
16:20–16:30	Programkommittén diskuterar. Hur gör vi med antiinflammatorisk behandling vid degeneration **Jan Lycke, Lou Brundin, Charlotte Dahle**
16:30–16:40	**BENSTRÄCKARE**
16:40–17:00	Pathogenetic mechanisms of neurodegeneration in MS **Martin Kerschensteiner, München, Tyskland**
17:00–17:10	Frågestund **Programkommittén modererar**
17:10–17:30	Samband och skillnader mellan kognitiv dysfunktion, MS fatigue och depression **João Cerqueira, Braga, Portugal**
17:30–17:40	Frågestund **Programkommittén modererar**
17:40–17:50	Summering och avslut av programkommittén **Jan Lycke, Lou Brundin, Charlotte Dahle**
17:50	**MÖTET AVSLUTAS**

In accordance with data protection law, Biogen Sweden, Kanalvägen 10A 19461 Upplands Väsby, ("Biogen") processes personal data we collect from you in order to administrate the meeting and fulfil tax accounting and tax regulations. Such collection is necessary to provide you with this service and our processing is in Biogen's legitimate interest as a pharmaceutical company. Where necessary, Biogen may transfer your personal data to other companies in its group and may also engage third party services providers (e.g. IT service providers) to process your personal data on its behalf. Such parties may be located outside Europe, but Biogen will ensure that all recipients are contractually (e.g. by Standard Contractual Clauses) and/or legally obliged to comply with privacy standards in accordance with data protection law. Biogen retains your personal data for no longer than is necessary for the purposes for which it is collected. You may contact Biogen if you would like to access your personal data or require information about the personal data that Biogen holds about you. You may object to the processing of your personal data for legitimate reasons and you may also request the correction or erasure of it. Should you feel it necessary, you also have the right to lodge a complaint with your data protection authority. If you have questions about our processing of your personal data, you can contact Biogen's Data Protection Officer at privacy@biogen.com.

Biogen-85508 November 2020

Biogen Sweden AB | Kanalvägen 10A | 194 61 Upplands Väsby
Tel. 08-594 113 60 | www.biogen.se | www.biogenpro.se

Missa inte
Svenska neurologföreningens
virtuella kongress!

19-21 maj 2021

Program och anmälan:
www.neurologforeningen.org