



Neurologi

nr 1-2011

I SVERIGE



**B-lymfocytriiktad
behandling vid MS**

**Biokemiska markörer
spårar tidig Alzheimer**

**Endovaskulär behandling
vid akut ischemisk stroke**

**Neurologiska kliniken
Akademiska sjukhuset**

Ett betydelsefullt val

Copaxone® (glatirameracetat) är ett av de MS-läkemedel som internationellt förskrivs mest. Efter tio år i Sverige finns en hel del dokumentation om behandlingens fördelar. Copaxone är godkänt både vid Clinically Isolated Syndrome (CIS) och skovformig MS (RRMS).¹ Vid behandling med Copaxone har dessutom inga NAbs kunnat påvisas.¹ Tänk därför på Copaxone innan du, för patientens bästa, gör ditt nästa betydelsefulla val.

1. www.fass.se (2010-09-29)

Copaxone® (glatirameracetat) Rx, F, är indicerat för behandling av patienter som har genomgått en väldefinierad första klinisk episod och som bedöms ha en hög risk att utveckla klinisk definitiv multipel skleros (CDMS). Copaxone är indicerat för att minska frekvensen av skov hos patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) (som på egen hand är uppegående), som i kliniska prövningar karaktäriserats av åtminstone två attacker (skov) av neurologisk dysfunktion under den närmast föregående två-årsperioden. Rekommenderad dosering för vuxna är 20 mg glatirameracetat (en förfylld spruta) administrerad som subkutan injektion en gång dagligen. Farmakoterapeutisk grupp: Cytokiner och immunmodulerande medel. Förpackning: 28 x 1 milliliter förfylld spruta, 9162 kr (pris enl. www.tlv.se, 2010-11-17). För ytterligare information se www.fass.se. Datum för senaste översyn av SPC: 2009-02-27.





Välkommen till en ny tidning!

Neurologi i Sverige är ett nytt forum för erfarenhetsutbyte, utbildning och eftertanke – med ett brett perspektiv på neurologiska sjukdomar. I Neurologi i Sverige kommer du att kunna läsa om alla aspekter av din och dina kollegors och patienters vardag. Artiklarna kommer att innehålla allt från preklinisk forskning till palliativ vård. Ett stående inslag kommer att vara ett reportage från en klinik där vi ger en bild av hur man bedriver vård just där. Förhoppningsvis finns det en del att ta till sig och kanske lära sig av. Vi kommer också att publicera referat från internationella och nationella kongresser.

Vår målsättning och förhoppning är att tidningen skall bidra till en bättre vård av neurologiska tillstånd genom att fånga upp och förmedla kunskaper och frågor av akademisk, klinisk, organisatorisk och politisk natur. För att säkerställa sakinnehållet är vi glada att ha lyckats rekrytera ett mycket kompetent och för många även välbekant redaktionsråd, som kommer att bidra med kunskaper om sina specialområden. Medlemmarna i redaktionsrådet presenteras på nästa sida.

I detta nummer kan du bland annat läsa om Neurologikliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Dessutom hittar du artiklar om stroke, Alzheimer, MS och en hel del annat.

Tidningen distribueras till alla specialistläkare och sjuksköterskor inom vården av patienter med neurologiska tillstånd. I år kommer den ut med fyra utgåvor. Om du har fått tidningen utan att ha med dessa patienter att göra mejla oss på redaktionen@pharma-industry.se så tar vi bort dig från distributionen. Neurologi i Sverige ges ut av det fristående förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi ger sedan drygt fem år även ut Onkologi i Sverige som vänder sig till alla inom cancervården.

Jag hoppas att du finner innehållet intressant och läsvärt. Om du har synpunkter tar vi gärna emot dem på samma mejladress som ovan.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Arne Lindgren

Överläkare, Professor
Neurologiska Kliniken
Skånes Universitetssjukhus,
Lund



Eva Kumlien

Överläkare, Docent
Institutionen för neurovetenskap
Akademiska Sjukhuset,
Uppsala



Johan Löck

Överläkare, Professor
Geriatriska Kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset,
Huddinge/Karolinska Institutet



Martin Gunnarsson

Med. Dr, Specialistläkare
Neurologiska Kliniken
Universitetssjukhuset
Örebro



Richard Levi

Professor
Institutionen för Samhällsmedicin
och rehabilitering
Umeå Universitet

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
Redigering: Lars Ringberg
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.neurologiisverige.se

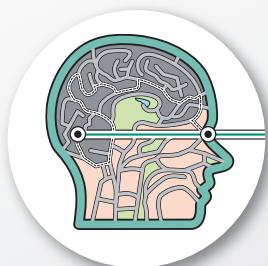
Neurologi i Sverige kommer ut med fyra nummer
per år och publiceras av det oberoende förlaget
Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling
till något annat företag eller organisation inom vare sig
privat näringsliv eller offentlig sektor.
Citera oss gärna, men ange källan – Neurologi i Sverige.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



Din samarbetspartner inom epilepsi

Eisai gör stora satsningar inom epilepsi och vill bidra till ökad livskvalitet hos patienter med epilepsi.

- Zonegran® (zonisamid) – som tilläggsterapi vid behandling av vuxna patienter med partiella, epileptiska anfall med eller utan sekundär generalisering.¹
- Zebinix® (eslikarbazepinacetat)* – som tilläggsterapi vid behandling av vuxna patienter med partiella, epileptiska anfall med eller utan sekundär generalisering.²
- Inovelon® (rufinamid) – som tilläggsbehandling vid epileptiska anfall i samband med Lennox Gastaut-syndrom hos patienter 4 år och äldre.³



zonegran® x^2
zonisamid



Zebinix®
eslikarbazepinacetat



INOVELON®
rufinamid

Zonegran® (zonisamid), N03AX15, RX, F. Antiepileptika. **Indikation:** Zonegran är indicerat som tilläggsterapi vid behandling av partiella epileptiska anfall hos vuxna med eller utan sekundär generalisering. **Läkemedelsform/Förpackningar:** Hårda kapslar, 25 mg och 50 mg 56 st, 100 mg 98 st. För fullständig information om varningsföreskrifter, begränsningar och pris, se www.fass.se. Läkemedlet ingår i läkemedelsförmånen. **Datum för översyn av produktresumén:** 2010-07-27.

Zebinix® (eslikarbazepinacetat), N03AF04, RX, F. Antiepileptika, karboxamidderivat. **Indikation:** Zebinix är indicerat som tilläggsterapi hos vuxna vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. **Läkemedelsform/Förpackningar:** Tabletter, 800 mg, 30 st. För fullständig information om varningsföreskrifter och begränsningar se www.fass.se. Zebinix har ej ännu erhållit subvention. **Datum för översyn av produktresumén:** 2010-12-18.

Inovelon® (rufinamid), N03AF03, RX, F. Antiepileptika, karboxamidderivat. **Indikation:** Inovelon är indicerat som tilläggsbehandling vid epileptiska anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom hos patienter 4 år och äldre. **Läkemedelsform/Förpackningar:** Filmragerade tabletter, 100 mg 10 st, 200 mg 60 st och 400 mg 100 st. För fullständig information om varningsföreskrifter, begränsningar och pris, se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén:** 2009-03-10.

Eisai AB, Svärdvägen 3A, 182 33 Danderyd Tel. 08-501 01 600 För medicinsk information: nordic_medinfo@eisai.net

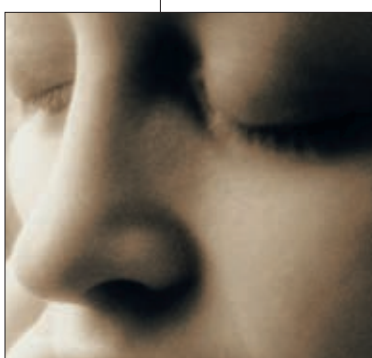
*Under license from Bial-Portela & Ca, S.A in Europe

References: 1. Zonegran SPC. 2. Zebinix SPC. 3. Inovelon SPC.

hvc
human health care

www.eisai.se

innehåll



Rehabilitering

Nio tankar om neurologisk rehabilitering

12

Richard Levi

Kongresseferat

ECTRIMS/RIMS 2010:
Många vägval i framtida
MS-behandling

18

Martin Gunnarsson

NMS 7:e kongress:
Icke-motoriska problem
vanligt vid Parkinson

26

Johan Lökk

Stroke

Endovaskulär behandling
vid akut ischemisk stroke

32

Gunnar Andsberg

Alzheimer

Biokemiska markörer spårar
tidig Alzheimer

38

*Henrik Zetterberg,
Niklas Mattsson och Kaj Blennow*

Forskning

Lovande resultat av
B-lymfocytriaktad
behandling

42

Anders Svenningsson

Sömn

Sömnstörningar vid neuro-
degenerativa sjukdomar

50

Jerker Hetta

Sociala medier

Ta makten över medicinsk
information på nätet

54

Gitte Strindlund

Kliniken i fokus

Neurologiska kliniken
vid Akademiska sjukhuset:
Patientvård stammen i
ett vittgrenat träd

58

Jan-Olof Smedberg

MS

Brist på solljus och rökning
ökar risk för MS

66

Tomas Olsson

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Stipendier

BiogenIddec: Forsknings-
stipendium MS

71



*Låt inte kostnaderna
segla iväg*



Lamotrigin Actavis

– brett sortiment till lägre pris

Under 2010 förskrevs Lamictal i Sverige för cirka 110 miljoner kronor. Samma period var kostnaden för en behandling med Lamotrigin Actavis bara 50 % av den för Lamictal¹. Detta ger en besparingspotential på 55 miljoner kronor för hela landet under ett år.

Actavis är marknadsledande på generiskt lamotrigin. Vi erbjuder ett brett förpackningssortiment, både vanliga och dispergerbara tabletter och anpassade förpackningsstorlekar. Lamotrigin Actavis har brytningstillstånd för dosdispensering och finns även i praktiska endosförpackningar för kliniker och vårdavdelningar.

Låt inte kostnaderna segla iväg – skriv Lamotrigin Actavis på receptet nästa gång!

Ref: 1. IMS Health, kostnad per expedierad DDD 2010.

Lamotrigin Actavis (lamotrigin) RX F. Tablett, 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg och dispergerbar tablett, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. **Indikation Epilepsi.** Vuxna och ungdomar från 13 år: Tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella och generaliserade anfall inklusive tonisk-kloniska anfall. Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Barn och ungdomar från 2–12 år: Tilläggsbehandling av partiella och generaliserade anfall inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Monoterapi av typiska absenser. **Bipolär sjukdom.** Vuxna från 18 år: Prevention av depressiva episoder hos patient med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder. Lamotrigin Actavis är indicerat för akut behandling av maniska och depressiva tillstånd. Suicudtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepiletika för flera indikationer. Informationen baseras på produktresuméer daterade 2009-02-20. För dosering och aktuellt pris se www.fass.se

 **actavis**
creating value in pharmaceuticals

Ett svenskt Parkinsonregister – först i världen

Till våren börjar de första testkörningarna av ett nationellt svenskt Parkinsonregister – en samlad databas med information om varje patients sjukdomshistorik.

Professor Per Odin, verksam inom forskningsmiljön Bagadilico vid Lunds Universitet och överläkare på Skånes universitetssjukhus, är drivande i projektet. Initiativet är frukten av ett samarbete mellan Lunds universitet, Skånes Universitetssjukhus, Karolinska Institutet och Karolinska universitetssjukhuset. Fördelar är många med ett rikstäckande register.

– Det handlar egentligen om effekter inom två olika områden. Dels de omedelbara förutsättningarna för förbättringar i vården. Läkare får direkt tillgång till relevant information för patienten. Sedan har vi de forskningsmässiga möjligheterna, att kunna använda registret för att titta på påverkan av olika behandlingar i större befolkningsgrupper över längre tid, säger Per Odin.

På sikt finns goda möjligheter att påverka sjukdomsutvecklingen i stort. Om ett visst läkemedel antas ha positiva effekter kan den informationen lättare fångas upp genom tillgänglig statistik över stora populationer. Med hjälp av det statistiska underlaget blir det också lättare att motivera för betalande myndigheter att medicinerna bör komma alla patienter till godo.

– Det finns ett avsevärt intresse för ett sådant här register i dag och stödet från de ansvariga bakom registret för multipel skleros ger oss optimala förutsättningar. Med ett fungerande nationellt Parkinsonregister på plats, tillgängligt på Sveriges alla sjukhus, kan huvudmålet med projektet uppnås – en bättre och jämnare kvalitet på Parkinsonsjukvården i landet. (Källa: Lunds univ.)

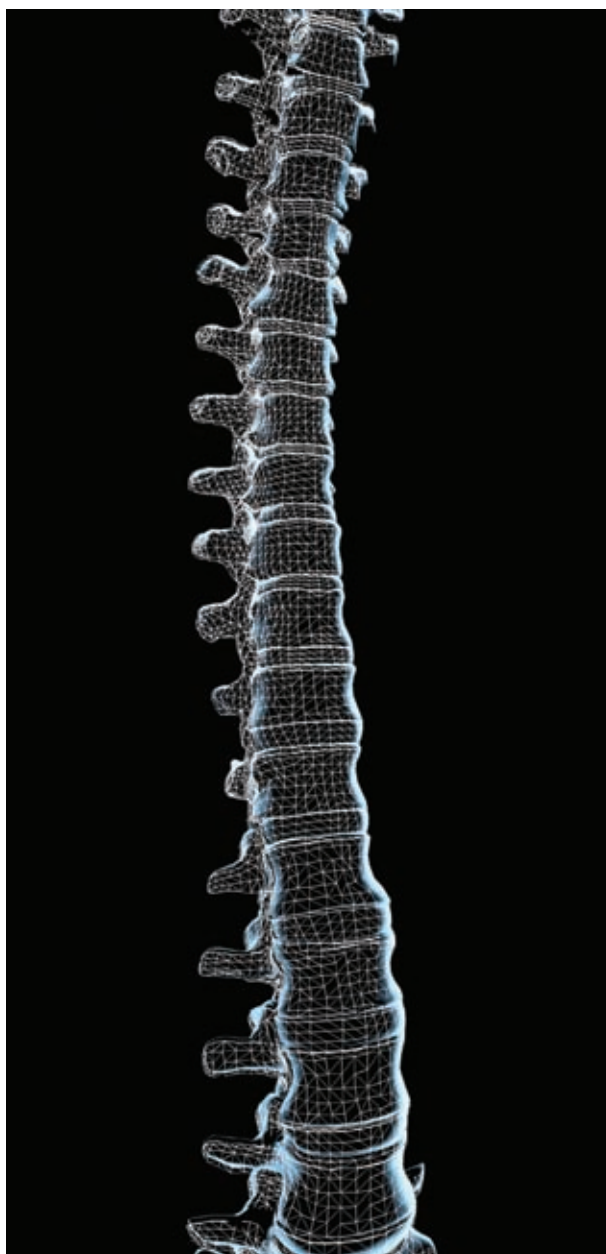
Möjlighet för ny behandling av Parkinson

Forskare i Lund har upptäckt en mekanism som gör att sjukdomen Parkinson sprider sig i hjärnan. Patrik Brundin, professor i neurovetenskap, och hans forskargrupp har identifierat sjuka proteiner som sprider sig från cell till cell. Patienter med Parkinson brukar inte söka hjälp förrän de får problem med rörelseorganen, men då har de redan haft sjukdomen i flera år.

Lundaforskarna går nu vidare och skall försöka bromsa spridningsprocessen med potentiellt nya läkemedel. Man skall också försöka identifiera den plats där sjukdomen först börjar i hjärnan. Patienter brukar först märka av problem med luktsinnet, matsmältningen och sömnen innan sjukdomen drabbar rörelseorganen.

– Den här upptäckten banar väg för helt nya behandlingsformer, säger Patrik Brundin. (Källa: Lunds univ.)

I nästa nummer av Neurologi i Sverige kommer en mer utförlig artikel i ämnet. (reds anm)



Implantat kan laga kapade ryggnerver

En ny typ av implantat ger hopp åt ryggmärgsskador. Karolinska universitetssjukhuset blir först i världen med kliniska försök på 18 förlamade patienter. Ett implantat, fyllt med tillväxtfaktorer, ska få avslitna nerver att växa över brottet och återfå sin funktion.

Förhoppningen är att implantatet ska förbättra patienternas livssituation. Vid operationen tas den skadade delen av ryggmärgen bort och ersätts med ett centimeterstort implantat med tolv kanaler. På bara 14 dagar växer nya nervtrådar genom kanalerna till andra sida. På så sätt återskapas nervernas funktion. Implantatet bryts sedan ner av kroppen – kvar finns bara de utväxta nervtrådarna. På sikt kan behandlingsmetoden möjligen bli aktuell även för personer med en äldre skada. (Källa: Ny Teknik)

Ny rekommendation för epilepsibehandling

Läkemedelsverket har publicerat nya rekommendationer för farmakologisk behandling av epilepsi. De tidigare rekommendationerna är fjorton år gamla och behovet av nya var stort, bland annat eftersom många nya läkemedel tillkommit. Här följer en sammanfattning av rekommendationerna i punktform:

- Underhållsbehandling av epilepsi är symtomatisk och vanligen indicerad först efter minst två oprovocerade anfall. Målet är anfallsfrihet utan biverkningar.
- Behandling inleds med ett antiepileptikum, monoterapi, som prövas ut i lägsta effektiva dos.
- Kombinationsbehandling övervägs först om monoterapi med en till två olika antiepileptika inte gett tillfredsställande resultat.
- Antiepileptika väljs utifrån patientens anfallstyp och eventuellt epilepsisyndrom, men hänsyn tas också till faktorer som ålder, kön, annan behandling och samsjuklighet.
- Karbamazepin är alltså ett förstahandsmedel vid fokala anfall och valproat ett förstahandsmedel vid generaliserade anfall. Andra läkemedel som lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin och etosuximid är alternativa förstahandsval vid vissa anfallsformer.
- Behandlingen bör ses över i god tid före planerad graviditet och i denna situation bör valproat undvikas om effektivt och säkrare behandlingsalternativ finns att välja.
- Vid svårbehandlad epilepsi bör epilepsispecialist konsulteras och/eller patienten remitteras för vidare utredning och behandling.
- Målet för behandling av status epilepticus är att häva anfallsaktivitet och att förebygga och behandla komplikationer. Det är viktigt att behandla så tidigt i förloppet som möjligt och med adekvata läkemedelsdoser enligt ett strukturerat behandlingsprotokoll.
- Förstahandsmedel vid status epilepticus är benzodiazepiner (diazepam, lorazepam, midazolam). Vid terapivikt inkluderar fortsatta behandlingsval fosfenytoin, fenobarbital, valproat och levetiracetam och vid refraktärt konvulsivt status epilepticus ska narkosbehandling övervägas.

Hela rekommendationsrapporten finns på Läkemedelsverkets webbplats.
(Källa: Läkemedelsverket)

Positivt utlåtande för retigabin i Europa

Valeant Pharmaceutical Inc. har fått ett positivt utlåtande från den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s rådgivande organ CHMP, för marknadstillstånd för retigabin som tilläggsbehandling av partiella epileptiska anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna epilepsipatienter från 18 år och äldre. (Källa: MEDA)

Retigabin kommer att marknadsföras av GlaxoSmithKline i Sverige under namnet Trobalt. (red anm.)

Nytt konsortium identifierar Alzheimergener

International Genomics of Alzheimer's Project, IGAP, är ett nytt globalt konsortium med målsättning att upptäcka och kartlägga alla Alzheimergener. IGAP är världens största internationella samarbete kring genetik vid Alzheimers sjukdom. Från Sverige deltar docent Caroline Graff och professor Laura Fratiglioni, båda forskare vid Karolinska institutet i Stockholm.

Syftet med IGAP är att förstå ärftlighetens roll vid Alzheimers sjukdom. För att nå dit har IGAP som målsättning att identifiera alla gener som bidrar till sjukdomen. Denna forskningssatsning inkluderar fyra konsortier från Europa och USA, som gemensamt har skapat en databas med genetisk data från över 40 000 individer.

Som ett första steg kommer den genetiska informationen från 20 000 personer med Alzheimers sjukdom att jämföras med den genetiska informationen från 20 000 friska personer. Till detta kommer genetisk information från ytterligare 10000 personer med Alzheimers sjukdom och lika många friska att studeras. De första resultaten kommer att presenteras vid Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease (AAICAD) i juli 2011 i Paris.

(Källa: Karolinska institutet)

I nästa nummer av Neurologi i Sverige kommer en mer utförlig artikel i ämnet. (reds anm.)

Gilenya får positivt förhandsbesked vid MS

Den europeiska läkemedelsmyndighetens EMA:s rådgivande organ CHMP har givit ett positivt förhandsbesked till Gilenya (fingolimod). Det är den första orala behandlingen i kapselform vid MS och är indicerat som sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi hos vuxna. Den nya orala behandlingen har en helt ny verkningsmekanism som i studier har visat ge en minskad inflammationsgrad i hjärnan. Den minskar också risken för skov/återfall med upp till 54 procent jämfört med placebo. Studier visar också att risken för funktionsnedsättningar minskar. (Källa: Novartis).



Ny bok om vård och bemötande vid Alzheimer

Monika Andersson var bara 58 år då hon fick diagnosen Alzheimers sjukdom. I den nya boken *Min syster fick Alzheimer – om vård och bemötande ur ett anhörigperspektiv* beskriver hennes syster Irene Andersson hur hon går bredvid genom sjukdomsförloppet och kämpar för att Monika ska få en trygg och fungerande vård på ett demensboende.

Boken ger också en värdefull inblick i hur vårdssystemet fungerar. Författaren reflekterar träffsäkert över bemötandet inom den kommunala demensvården och psykiatri och ger ett antal konkreta råd om vad som skulle kunna förbättras.

Författarens iakttagelser gör boken särskilt intressant för vårdpersonal. I det avslutande kapitlet lyfter författaren det som fungerat bra och avrundar sedan med en önskelista ur ett anhörigperspektiv, baserad på vad författaren anser kan förbättras och utvecklas. Författaren Irene Andersson arbetar som lektor vid Malmö högskola och forskar om genus och fredshistoria. Hon är även flitigt anlitad av Alzheimerföreningen som föreläsare. (Källa: Alzheimerföreningen i Sverige)

Parkinsonförbundet begär nationella riktlinjer

Parkinsonförbundet kräver att Socialstyrelsen tar fram nationella riktlinjer för neurovården. Diagnos och behandlingsmöjligheter skiljer sig markant mellan de olika landstingen, särskilt när det gäller nya, mer effektiva behandlingar och organisation för omhändertagande av de Parkinsonsjuka. Det skapar oacceptabelt stora ojämlikheter, menar förbundet.

Många av de nya behandlingarna är kunskapskrävande och kostar mer än de tidigare, men innebär ändå besparingar för samhället i stort. Parkinsons sjukdom är kronisk och fortgående, vilket kräver kontinuerlig kontakt med specialister. Bristen på neurologer gör att många patienter inte får träffa en specialist. Det händer att svårt sjuka hänvisas till primärvården, där kunskap och erfarenhet saknas. Vårdgarantin har bra intentioner, men missgynnar redan diagnoserade eftersom nybesöken prioriteras.

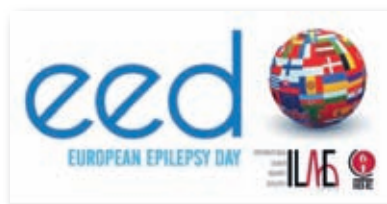
Parkinsonförbundets krav bottnar i uppfattningen att alla ska ha rätt till samma vård oavsett var man bor. Det skulle vara till stor hjälp om sjukvården fick nationella riktlinjer att följa när det gäller vård och behandling av de drygt 20 000 som i dag har Parkinsons sjukdom. (Källa: Parkinsonförbundet)

Europeisk Epilepsidag lanserad

Den 15 februari lanserades den första Europeiska Epilepsidagen vid ett möte med inbjudna EU-parlamentariker i Strasbourg. Initiativet kommer från Svenska Epilepsiförbundets international; International Bureau for Epilepsy (IBE), med stöd av professionens international, ILAE, för att uppmärksamma situationen för de 6 miljoner som lever med epilepsi i Europa.

I Sverige lever 60 000 personer med epilepsi och med omkring 5 000 nya fall per år. Med lämplig behandling kan närmare 70 % bli anfallsfria, men fortfarande får endast 40 % i Europa adekvat behandling.

– Det är helt oacceptabelt att vi i dagens moderna och utvecklade samhälle har en diagnosgrupp som kommit på efterkälken och som inte alltid får tillgång till behandling av specialist i neurologi eller får tillgång till de moderna epilepsiläkemedlen, inte ens i Sverige, säger Börje Vestlund ordförande i Svenska Epilepsiförbundet. (Källa: Sv. Epilepsiförbundet)



Syrgasbehandling ger snabb smärtlindring vid akut Hortonattack.^{1,2}

Inandning av 100% syrgas ger effektiv smärtlindring vid akut Hortonattack.¹ Inom några minuter blir de flesta besvärsfria.² Syrgasbehandling i samband med akut Hortonattack kan upprepas så många gånger som det behövs vid återkommande attacker och har endast få biverkningar vid behandling av huvudvärk.^{3,4} Syrgas kan användas vid graviditet eller amning.⁵ Vid lungsjukdom ska försiktighet iakttas.

Hortons demand och LIV® Midi 10 L – enklare och säkrare syrgasbehandling

Hortons demand gassparare ger 100% syrgas, men bara när man andas in! Det ökar säkerheten och minskar förbrukningen eftersom ingen syrgas läcker ut vid utandning eller när utrustningen inte används.



Hortons demand levereras i ett smidigt startpaket med munstycke och mask som enkelt kopplas ihop med LIV® Midi 10 L lättviktsflaska.

Läs mer på www.hortons.se

Indikation: MEDICINSK OXYGEN AGA 100%, V03AN01, medicinsk gas, komprimerad, är ett registrerat läkemedel med följande indikationer: För behandling av eller för att förebygga akut och kronisk hypoxi oavsett genes. Som del av färggasflödet vid anestesi eller intensivvård. Som drivgas vid nebulisatorbehandling. Som första hjälpen-behandling med 100% syrgas vid dykarsjuka. För behandling av akut attack av Hortons huvudvärk (cluster headache).

Produktesumé uppdaterad 2010-12-06. För fullständig information och priser se www.fass.se, www.tlv.se. MEDICINSK OXYGEN AGA är ett receptfritt läkemedel som kan skrivas på recept och ingår i läkemedelsförmånen.

Referenser: **1.** Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-Flow Oxygen for Treatment of Cluster Headache: A Randomized Trial. JAMA. 2009;302(22):2451-2457 (doi:10.1001/jama.2009.1855). **2.** Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. Headache. 1981 Jan;21(1):1-4. **3.** Wallenrud B, Berg M, Nilsson Remahl I, Waldenlind E. Oxygenbehandling i hemmet vid Hortons huvudvärk - Huddinge-modellen. Incitament 2010; Vol 19: 447-451. **4.** May A. et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminalautonomic cephalalgias. European Journal of Neurology 2006;13:1066-1077.

5. Produktesumé MEDICINSK OXYGEN AGA 100%, inhalationsgas, komprimerad 2010-12-06.

© LIV, Linde Integrated Valve, är ett registrerat varumärke som tillhör The Linde Group.

Linde Healthcare

AGA Gas AB, 181 81 Lidingö

Telefon 08-731 10 00, www.linde-healthcare.se

Linde: Living healthcare

Nio tankar om neurologisk rehabilitering

Inom rehabiliteringsmedicinen har de neurologiska tillstånden blivit de dominerande de senaste decennierna. På flera håll utgör rehabiliteringsmedicinska kliniker del av neurocentrumbildningar. Här presenterar professor **Richard Levi**, som ingår i Neurologi i Sveriges redaktionsråd, nio tankar om neurologisk rehabilitering och dess bidrag till neurosjukvården.

I samband med att jag accepterade att bli medlem av det medicinska redaktionsrådet fick jag förfrågan att framställa ett eget bidrag till premiärutgåvan.

Jag skriver då om en aspekt av den kliniska neurosjukvården som kan upplevas som perifer i förhållande till ämnets kärnverksamheter, men som likafullt utvecklats till att ha ett stort gränssnitt till många av "vardagsneurologins" diagnosgrupper. Jag avser medicinsk rehabilitering i allmänhet, och neurologisk rehabilitering i synnerhet.

Under de senaste decennierna har rehabiliteringsmedicin allt tydligare profilerats i riktning mot just neurospecialiteterna och ingår nu formellt i den familjen. På flera håll i landet utgör rehabiliteringsmedicinska kliniker en del av neurocentrumbildningar.

Flera av rehabiliteringsmedicinens akademiska företrädare – däribland undertecknad – har en bakgrund som neurolog. Andra har kommit till specialiteten via neurokirurgi eller klinisk neurofysiologi. Nyare upplagor av läroböcker i ämnet har innehållsligt konvergerat från att tidigare ha berört rehabilitering av allt möjligt, till en allt tydligare fokusering på två huvudsakliga teman: långvarig smärta och neurorehabilitering.

Eftersom även smärtproblematik väsentligen inbegriper neurobiologiska strukturer och processer, framstår ämnets utvecklingsriktning alltså som tämligen entydig. Givetvis föreligger även rehabiliteringsbehov vid en lång rad skador och sjukdomar utanför neuroområdet, exempelvis inom ortopedi, invärtes sjukdomar, geriatrik och reumatologi, liksom vid tillstånd som leder till syn- och hörselnedsättning.

Trenden är att rehabiliteringsinsatserna i sådana fall sköts inom respektive organspecialitet. Slutligen inbegriper även allmänmedicinen i ökande omfattning rehabiliteringsmedicinska inslag. För rehabiliteringsmedicinen har de neurologiska tillstånden blivit de dominerande.

NIO REHABTANKAR

Här vill jag kortfattat presentera nio tankar om neurologisk rehabilitering, som kan vara av relevans för neurologer.

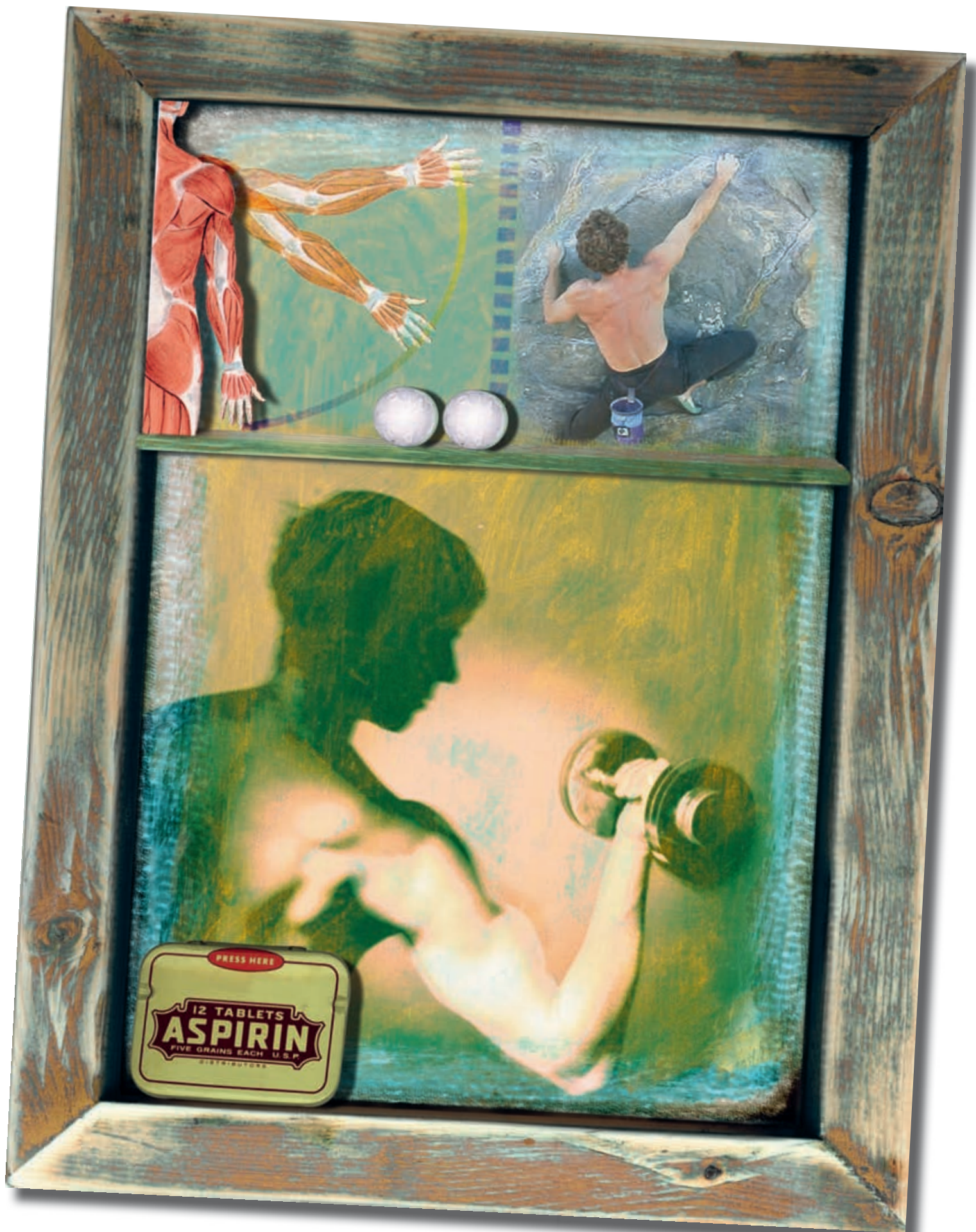
1. Konsekvensperspektiv ("so what?"). Ett eller flera ur en rikhaltig flora av möjliga symtom leder patienten till sjukvården. En fundamental uppgift är att med ledning av anamnes, status och kompletterande undersökningar fastställa symtomens etiologi. Ofta lyckas detta, och problembilden klarnar även vad gäller lesionens patogenes, lokalisation och distribution.

Denna problembild styr i sin tur valet av behandlingsstrategi. Så här långt är perspektivet övervägande medicinskt. Även om till exempel hereditära och demografiska faktorer är av betydelse vid till exempel differentialdiagnostik är individuella och kontextuella faktorer av klart underordnad betydelse.

I vissa fall är den orsakande skadan eller sjukdomen självläkande och/eller tillgänglig för kausal terapi. Då kan patienten återgå till sin vardag utan ytterligare insatser. Men för neurologiska sjukdomar och skador är detta långt ifrån regel. Många gånger medför tillståndet permanent, eventuellt också progredierande, funktionsnedsättning med omfattande konsekvenser för den fortsatta livsföringen. Ett rehabiliteringsbehov föreligger med andra ord.

I det läget krävs en kompletterande strategi. Funktionsnedsättningen behöver kartläggas kvalitativt och kvantitativt. Funktionsnedsättning leder ofta till aktivitetsbegränsningar, och även dessa behöver utredas. De aktivitetsbegränsningar som en given funktionsnedsättning leder till betingas inte enbart av funktionshindret i sig, utan också av individuella och kontextuella sakförhållanden.

Strukturellt snarlika lesioner, som ger upphov till snarlik funktionsnedsättning hos olika individer uppvisar inte sällan radikalt olika art och grad av aktivitetsbegränsning. Sakför-



hållanden om såväl individ som kontext måste inbegripas i analysen för att orsakssambanden som förbinder funktion med aktivitet ska bli tydliga.

Då vi skiftar perspektiv från orsak till konsekvens, måste perspektivet samtidigt bli bredare. Än mer måste perspektivet breddas då vi önskar analysera aktivitetsbegränsning i termer av nedsatt delaktighet (det vill säga grad av handikapp). Allra bredast blir perspektivet i samband med frågor om livskvalitet och livstillfredsställelse.

SAMMANFATTNINGSVIS: *Akutvården fokuserar övervägande på "what?" (orsaksperspektiv), medan neurorehabilitering övervägande fokuserar på "so what?" (konsekvensperspektiv). Konsekvensperspektivet innefattar kartläggning, analys och intervention på flera nivåer: funktion, aktivitet, delaktighet och livskvalitet/livstillfredsställelse. Det föreligger förvisso kausala samband mellan nivåerna, men ju "högre" nivå, desto större behov att bredda perspektivet från huvudsakligen biomedicinska faktorer till även psykosociala, socioekonomiska, kulturella och spirituella sakförhållanden.*

2. Aktiv patient. I samband med konventionell medicinsk diagnostik och behandling är patientrollen med nödvändighet passiv. Utöver att så långt som möjligt medverka vid anamnes och status, finns inte mycket i övrigt för patienten att göra än att uppvisa följsamhet (compliance) och att praktisera sina eventuella stoiska talanger i konsten att uthärda "ett bittert ödes styng och pilar".

Insteget i rehabiliteringsprocessen innebär dock en rollförändring. Det har sagts – inte utan fog – att endast patienten kan rehabilitera sig själv. Det är inte möjligt att uppnå goda rehabiliteringsresultat genom att "låta sig rehabiliteras" (så som man kan "låta sig opereras"). Aktiviteter som på akutavdelningen ofta sköts av personalen (till exempel på- och avklädning, toalettbestyr, personlig hygien) blir nu centrala moment för patienten att träna på att bemästra självständigt.

SAMMANFATTNINGSVIS: *Patienten måste understödjas att rehabilitera sig själv.*

3. Mycket pedagogik. Modern hälso- och sjukvård förutsätter informerade patienter. Att informera är en pedagogisk aktivitet, och pedagogik ingår således i alla medicinska verksamheter.

Det som tillkommer i rehabiliteringssammanhang är minst två ytterligare aktiviteter av definitivt pedagogisk natur: färdighetsträning och krisbearbetning. Det förstnämnda innefattar styrke-, teknik- och konditionsträning, liksom träning av dagliga aktiviteter och utprovning av, och träning i handhavandet av, diverse tekniska hjälpmedel. Det sistnämnda innefattar bibringande av insikt om sjukdomens/skadans

natur och konsekvenser, liksom en kognitiv och emotionell anpassning till de nya villkor för det fortsatta livet som tillståndet medfört.

Många vårdgivare finner att de utöver sin primära, professionsspecifika kompetens även har stor nytta av mer "generiska" kompetenser som effektiv kommunikativ förmåga, förmåga att entusiasmera, humor, tålamod och flexibilitet, samt förmåga till empati.

SAMMANFATTNINGSVIS:

Pedagogiska moment är centrala i neurorehabilitering. Patienten behöver bli expert på sitt tillstånd och lära sig bemästra dess konsekvenser.

4. En fungerande vardag.

Ibland möter man personer som betraktar rehabilitering som "flum" eller kanske som "allmän aktivering". I prioriteringssammanhang brukar rehabilitering ligga illa till – ett slags "nice to have", till skillnad från akutvårdens "need to have". En sådan inställning är felaktig och beklaglig. På likartat sätt som akut sjukvård vid många neurologiska tillstånd är en nödvändig förutsättning för patientens överlevnad, är rehabilitering en nödvändig förutsättning för patientens långsiktiga livskvalitet – och även överlevnad.

Som exempel kan nämnas att överlevnaden efter en traumatisk ryggmärgsskada ökat med tusentals procent sedan mitten av 1900-talet, trots att lesionen i sig förblivit obotbar.

God rehabilitering maximerar patientens autonomi och därmed valfrihet och flexibilitet, samtidigt som risken för allvarliga komplikationer och följdtilstånd minimeras. Akutvård och rehabilitering är bägge nödvändiga, och ingen är var för sig tillräcklig för att möjliggöra ett gott utfall.

Rehabilitering handlar om att maximera funktionsförmåga, delaktighet, (hälsorelaterad) livskvalitet och livstillfredsställelse genom utvalda fysikaliska, farmakologiska, kirurgiska, psykoterapeutiska, hjälpmedelstekniska, omgivningsmodifierande och pedagogiska insatser i syfte att uppnå en rad konkreta, relevanta, realistiska och mätbara mål.

Dessa mål är valda så att de gör en fungerande vardag med acceptabel livskvalitet och livstillfredsställelse möjlig.

SAMMANFATTNINGSVIS: *Har man sagt A, får man säga B. Vårdåtagandet tar inte slut i och med att patienten överlevt och skrivits ut från kliniken. Rehabilitering handlar i mycket om åtgärder som syftar till "a better everyday life", vilket kan kvalificeras på ett totalt oflummigt sätt.*

5. Medicinska insatser. Medicinska insatser omfattar prevention, komplikationer, tillämpad fysiologi, palliation. Rehabiliteringsmedicin skiljer sig som sagt från akutmedicin genom ett övervägande konsekvensperspektiv.



Ett sådant perspektiv är mer framåtriktat i tiden och dessutom bredare i den bemärkelsen att individuella och kontextuella faktorer tillmäts större betydelse. För detta krävs en rad kompetenser utöver de rent medicinska. Det innebär dock inte att medicinsk kompetens skulle vara mindre betydelsefull.

Däremot är det så att de medicinska åtgärderna i större omfattning kommer att inriktas på medicinska komplikationer och följdtilstånd. Dessa är ur ett konsekvensperspektiv särskilt viktiga (och möjliga) att förebygga, eliminera, modifiera eller modulera.

Exempel är tromboembolism, dekubitalsår, infektioner och kontrakturer, smärta, spasticitet, depression, inkontinens, sexuell funktionsstörning och endokrin dysfunktion. Många av dessa problem är alldeles särskilt möjliga att förebygga och behandla, och mycket är vunnet att så långt möjligt begränsa sådana aktivitets- och livskvalitetsförstörande tillstånd.

Många personer med kronisk neurologisk sjukdom eller med resttillstånd efter skada på nervsystemet har potentialen att vara "friska" trots ett ibland omfattande och bestående

funktionshinder. Däremot föreligger ofta en betydande och bestående vulnerabilitet för komplikationer av en typ som exemplifierats ovan, en sårbarhet som de facto omfattar alla eller de flesta organsystem.

Terapeutisk nihilism i rehabiliteringsskedet och det långsiktiga uppföljningsskedet riskerar att förfuska excellenta akutneurologiska och neurokirurgiska behandlingsresultat i akut/primärskedet. En ingående kunskap om förebyggande, diagnostik och behandling av komplikationer och följdtilstånd är, liksom goda kunskaper i de neurologiska tillstånden i sig, självskrivet av största betydelse för högkvalitativ neurorehabilitering.

På senare år har den viktiga uppgiften att optimera funktionsförmåga, delaktighet och livskvalitet även vid "obotliga" neurologiska sjukdomar, så kallad palliativ neurologi, uppmärksamats i olika sammanhang. Renodlad vård i livets slutskede är inte en rehabiliteringsmedicinsk uppgift, men det är däremot den betydande del av palliativ neurologi som kan betraktas som understödjande ("supportive").

Här kan nämnas lindring av symtom som fatigue, spasticitet och andra tonusrubbningsar, ofrivilliga rörelser, kramper, dysartri, dysfagi, hypersalivation eller xerostomi, tarmmotorikstörningar, hypoventilation, urin- och avföringsinkontinens, sexuell dysfunktion, nociceptiv och neuropatisk smärta, beteendestörningar, depression, ångest och kognitiv svikt.

Sådana symtom kan i större eller mindre omfattning komma att präglade förloppet vid till exempel MS, Parkinsons sjukdom, ALS, demenssjukdomar, sequelae efter stroke och traumatiska hjärn- och ryggmärgsskador, neuropatier, muskeldystrofier, Huntingtons sjukdom och tumörsjukdomar i CNS.

I många fall finns effektiv farmakologisk behandling, tekniska hjälpmedel och/eller kirurgiska interventioner att överväga. Oavsett var dessa patienter får sin vård, krävs ett rehabiliteringsmedicinskt holistiskt syn- och arbetssätt för att på ett optimalt sätt ombesörja att adekvat palliation i denna bemärkelse erbjuds och monitoreras.

I många fall finns effektiv farmakologisk behandling, tekniska hjälpmedel och/eller kirurgiska interventioner att överväga. Oavsett var dessa patienter får sin vård, krävs ett rehabiliteringsmedicinskt holistiskt syn- och arbetssätt för att på ett optimalt sätt ombesörja att adekvat palliation i denna bemärkelse erbjuds och monitoreras.

SAMMANFATTNINGSVIS: *Medicinsk kompetens och ett aktivt terapeutiskt förhållningssätt är oundgängligt inom neurorehabilitering.*

6. Teamarbete – mest på gott. Rehabiliteringsmedicin har varit pionjärer vad gäller arbete i team. Arbetssättet möjliggör en bredare syn på patientens situation och möjliga interventioner än vad den renodlade läkar-patientinteraktionen ensam medger. Enligt min bedömning är teammodellen potentiellt tillämpbar i större omfattning även inom akutsjukvården.

Samtidigt är arbetssättet inte oproblemiskt. Begreppet "team" är ju en reifikation (ett förtingligande) av en mer eller mindre väl definierad grupp av individer. Vissa patienter besvärar av avsaknaden av konkreta, fysiska personer som tar självständigt ansvar. Teamet får inte bli ett sätt att anonymisera vårdgivarna, inte heller utgöra hot mot patientintegriteten.

Ibland gäller devisen "ju fler kockar, desto sämre soppa". Arbete i team möjliggör en bredare – mer holistisk – ansats, men förutsätter ett tydligt ledarskap, liksom klart definierade rationella processer för bland annat kartläggning, målformulering, utförande och utvärdering.

SAMMANFATTNINGSVIS: *Team-modellen lämpar sig bra för handläggning av komplexa problem, särskilt vad gäller aktivitet och delaktighet. Arbete i team kräver tydlig ledning, definierade arbetsprocesser och bibehållit individuellt ansvar.*

7. De viktiga existentiella frågorna. Många neurologiska tillstånd debuterar ju akut, och då inte sällan hos tidigare friska personer. Omfattande, dessutom ofta bestående, funktionsbortfall kan uppstå. Andra tillstånd har i sig ett mer smygande förlopp, men själva diagnosbeskedet kan innebära en överrumplande livshändelse, till vilken patienten och de anhöriga måste förhålla sig.

Kristeoretiskt har den psykologiska reaktionens olika faser beskrivits. De initiala så kallade chock- och förnekandefaserna sammanfaller ofta tidsmässigt med den period patienten tillbringar på akutavdelningen. I vissa fall är vederbörande då för allmänpåverkad för att överhuvud kunna reagera psykologiskt på det inträffade.

Det "terapeutiska fönstret" för samtalsstöd och psykoterapi kommer då att infalla senare, under rehabiliteringsfasen och/eller efter utskrivning.

I sällsynta fall kan allvarlig psykisk störning föreligga eller uppkomma. I sådana fall är psykiatriens roll obestridlig. Men i regel är patientens psykiska reaktion en normal reaktion på en onormal belastning. En naturlig och angelägen komponent i rehabiliteringsprogrammen är att på ett självklart sätt inkludera krisbearbetning, samtalsstöd och existentiell vägledning för de många patienter och närstående som behöver detta.

Inte sällan krävs en omfattande omvärdering av mål och mening med livet, en process som tar tid, och som ibland riskerar att glömmas eller rationaliseras bort i en (alltför) medicaliserad rehabprocess.

SAMMANFATTNINGSVIS: *Det behövs forum för existentiell vägledning och krisbearbetning. Den enkla sentensen "Det är inte hur man har det, utan hur man tar det." äger sin relevans, inte minst ur livskvalitets- och livstillfredsställelsesynpunkt.*

8. Plasticitet. CNS plasticitet har visat sig vara omfattande. Terapeutisk nihilism tenderar att ge självuppfyllande profetior. Även om våra kunskaper ännu är rudimentära, framstår det som klart att många såväl fysikaliska, kognitiva, beteende- och aktivitetsmässiga som psykoterapeutiska interventioner kan leda till kliniskt betydelsefulla förbättringar, i tillägg till eventuella kirurgiska och farmakologiska rehabiliterande interventioner.

Sannolikt kommer framtida terapier att utgöras av olika cocktailer av interventioner. Redan i dag finns betydande evidens som stödjer att full utväxling av rehabilitativ kirurgi förutsätter adekvat och strukturerad pre- och postoperativ träning och rehabilitering.

SAMMANFATTNINGSVIS: *"Use it or lose it" gäller även CNS.*

9. Relevant för alla neurospecialiteter. I denna artikel har jag förfäktat åsikten att gedigen kunskap om neurologiska sjukdomar och skador är av stor betydelse för att kunna bedriva god neurorehabilitering. Omvänt vill jag också hävda, att rehabiliteringsmedicinsk kunskap är av värde inom neurosjukvården.

De komplementära perspektiv som neurologi, neurokirurgi, neurorehabilitering, neurofysiologi och neuroradiologi erbjuder, bidrar tillsammans till en mer balanserad bild av patientens predikament. I ett sådant sammanhang tror jag att rehabiliteringsmedicinen har ett väsentligt tillskott att erbjuda övriga neurospecialiteter, såväl konceptuellt som vetenskapligt och kliniskt.

SAMMANFATTNINGSVIS: *Randutbildning i rehabiliteringsmedicin borde i större omfattning locka övriga blivande neurospecialister.*



RICHARD LEVI
PROFESSOR, REHABILITERINGSMEDICIN, UMEÅ
RICHARD.LEVI@REHABMED.UMU.SE



Enkelt tillägg vid "On-off"-syndrom vid Parkinsons sjukdom

AZILECT®
rasagilin
–förenar enkelhet och effekt

En tablett dagligen¹
Ingen titrering oavsett ålder¹
Gynnsam biverkningsprofil¹⁻²
Förbättrad motorfunktion under hela dygnet³

jagkanparkinson.se

MOTIVERANDE PATIENT- OCH ANHÄRIGSTÖD PÅ NÄTET

TEVA

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

Lundbeck



AZI.04.2011

H. Lundbeck AB, Box 23, 250 53 Helsingborg
Tel. 042-25 43 00, Fax 042-20 17 19, www.lundbeck.se

Azilect® (rasagilin) Rx (F), ATC-kod: N04B D02, ett receptbelagt läkemedel vid Parkinsons sjukdom.

INDIKATION: Behandling av Idiopatisk Parkinsons sjukdom som monoterapi utan levodopa eller som tilläggsbehandling (med levodopa) till patienter med otillräcklig effekt av levodopa i slutet av dosintervall (on-off-dose-fluktuationer). DOSERING: 1 mg en gång dagligen. FÖRPACKNINGAR OCH PRISER: Tablett 1 mg Blister 28 st, Tablett 1 mg Blister 112 st. SUBVENTION: För behandling av Parkinsons sjukdom som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-off"-syndrom, som får otillräcklig effekt av levodopa. För pris och vidare information, se FASS.se. SPC 2010-10-19

REFERENSER:

1. Azilect Produktresumé (SPC)

2. The Parkinson Study Group TEMPO and PRESTO Investigators. J Neurol Science 2006; 248:78-83

3. Stocchi F et al, Poster, The 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies. (EFNS) Paris, September 2004



Att den framtida behandlingsalgoritmen inom MS-fältet blir komplex råder det ingen tvekan om. Allt större krav kommer att ställas på den behandlande neurologens kunskaper i ett bredare panorama av läkemedel, med skillnader i både effektmått och biverkningsprofil. Många nya stenar i det kunskapsbygget presenterades på ECTRIMS/RIMS-kongressen i Göteborg, som samlade rekordmånga delegater. Här presenteras ett urval av de nya rönen på området av specialistläkaren **Martin Gunnarsson**, Neurokliniken, Universitetssjukhuset Örebro.

ECTRIMS/RIMS, Göteborg, 13–16 oktober 2010

Många vägval i framtida MS-behandling



I mitten av oktober hölls den sjugosjätte ECTRIMS-kongressen (european committee for treatment and research in multiple sclerosis) i Göteborg. Årets kongress var ett samordnat evenemang med RIMS (rehabilitation in multiple sclerosis), som genomfördes för femtonde gången. Kongressen samlade hela 6 300 delegater och är därmed det största internationella MS-mötet som hittills anordnats.

Programmet innehöll såväl grundvetenskapliga aspekter som uppdateringar inom fältet av kliniska prövningar och rehabilitering. Göteborg visade sig från sin bästa sida med strålande höstväder. Bara att lyfta på hatten för Jan Lycke och medarbetare som rott i land ett utomordentligt genomfört evenemang. Det nationella inslaget var stort och här följer en

kort rapport utan anspråk på att täcka hela det digra programmet.

Innan kongressen officiellt öppnades anordnade European Charcot Foundation traditionsenligt ett symposium. I år behandlades den aktuella och kontroversiella frågan om kronisk cerebrospinal venös insufficiens (CCSVI) vid MS. Vi kunde bland annat ta del av data från professor **Robert Zivadinov**, Buffalo, USA, i form av en sammanställning av CCSVI-förekomst hos ett stort antal patienter med MS (56–62 procent), CIS (clinically isolated syndrome, de första typiska kliniska symtomen på MS) (38–42 procent) och andra neurologiska sjukdomar (42–45 procent) i jämförelse med friska individer (23–25 procent).

Sammanfattningsvis kan man säga att de studier som hittills har presenterats i många avseenden uppvisar olika resultat. Det talar för att professor Paolo Zambonis (Ferrara, Italien) ursprungliga iakttagelser om ökad CCSVI-förekomst hos MS-patienter beskriver ett epifenomen snarare än ett orsakssamband. Konsensus råder om att avråda från kärlkirurgisk intervention utifrån nuvarande kunskapsläge.

GENETIK OCH MILJÖ

Professor **Tomas Olsson** från Karolinska institutet fick äran att öppna kongressen med hedersföreläsningen ECTRIMS lecture under ämnet "Genes and life style/environmental factors in MS".

I både experimentella djurmodeller och MS är skaran av kartlagda gener som inte är kopplade till MHC-komplexet och som är förknippade med ökad risk att utveckla sjukdomen stadigt växande. Gemensamt är att riskökningen är liten för de enskilda generna. Fortfarande är riskökningen tydligast för gener i HLA-komplexet (human leukocyte antigens). Att generna hittills nästan uteslutande kunnat kopplas till immunsystemet och dess funktion stödjer tesen att MS i första hand är immunmedierad och inte primärt neurodegenerativt betingad.

Genetikens komplexitet är knappast användbar i klinisk diagnostik men kan generera hypoteser för utveckling av framtida läkemedel. I detta perspektiv ökar också intresset för att studera betydelsen av exponering för miljöfaktorer utifrån de genetiska förutsättningarna.

Ett stort intresse har på senare år riktats mot tre vitt skilda miljöfaktorer, nämligen rökning, genomgången EBV-infektion (Epstein-Barr-virus) och D-vitaminomsättning. Var för sig har de förknippats med riskökningar av olika dignitet. När man studerar miljöfaktorerna i förhållande till genetiken

visar sig emellertid den ökade risken i många fall än mer uttalad. Exempelvis är det en ogynnsam kombination att vara rökare och bära på HLA-DRB1*15 men inte HLA-A*02. För EBV-infektion har Peter Sundström och hans medarbetare vid Norrlands universitetssjukhus via en biobank med blodprover tagna före MS-debut funnit särskilt ökad antikropsreaktivitet mot ett nukleärt antigen (EBNA-1).

Även här finns en interaktion mellan HLA-alleler som är förenade med ökad risk att utveckla sjukdomen. EIMS (epidemiological investigation of MS) är ett pågående projekt som drivs vid Karolinska institutet med syfte att studera samband mellan gener och miljöfaktorer vid MS. Förhoppningsvis kan utvecklingen i detta och andra projekt inom de närmaste åren ge ökad insikt och förståelse för betydelsen av samspelet både för uppkomst av sjukdomen och variation i dess uttryck. (Läs mer i Tomas Olssons artikel på sid 66)

NATURLFÖRLOPP OCH PREDIKTORER

Att studera naturalförloppet vid MS har i den rådande behandlingseran blivit svårt för att inte säga omöjligt. Det var därför glädjande att få ta del av professor **Oluf Andersens** (Sahlgrenska universitetssjukhuset) presentation av 50-årsdata från Göteborgs incidenskohort 1950–1964 (n=307). Han fokuserade särskilt på gruppen benign MS, ett begrepp vars definition för övrigt är omdiskuterat.

Sammanfattningsvis kan man säga att cirka 10 procent av patienterna uppvisar minimala neurologiska och neuropsykologiska sequele (3,5 eller lägre på EDSS-skalan, expanded disability status scale) trots neuroradiologiskt signifikant plakebörda efter 50 års uppföljning.

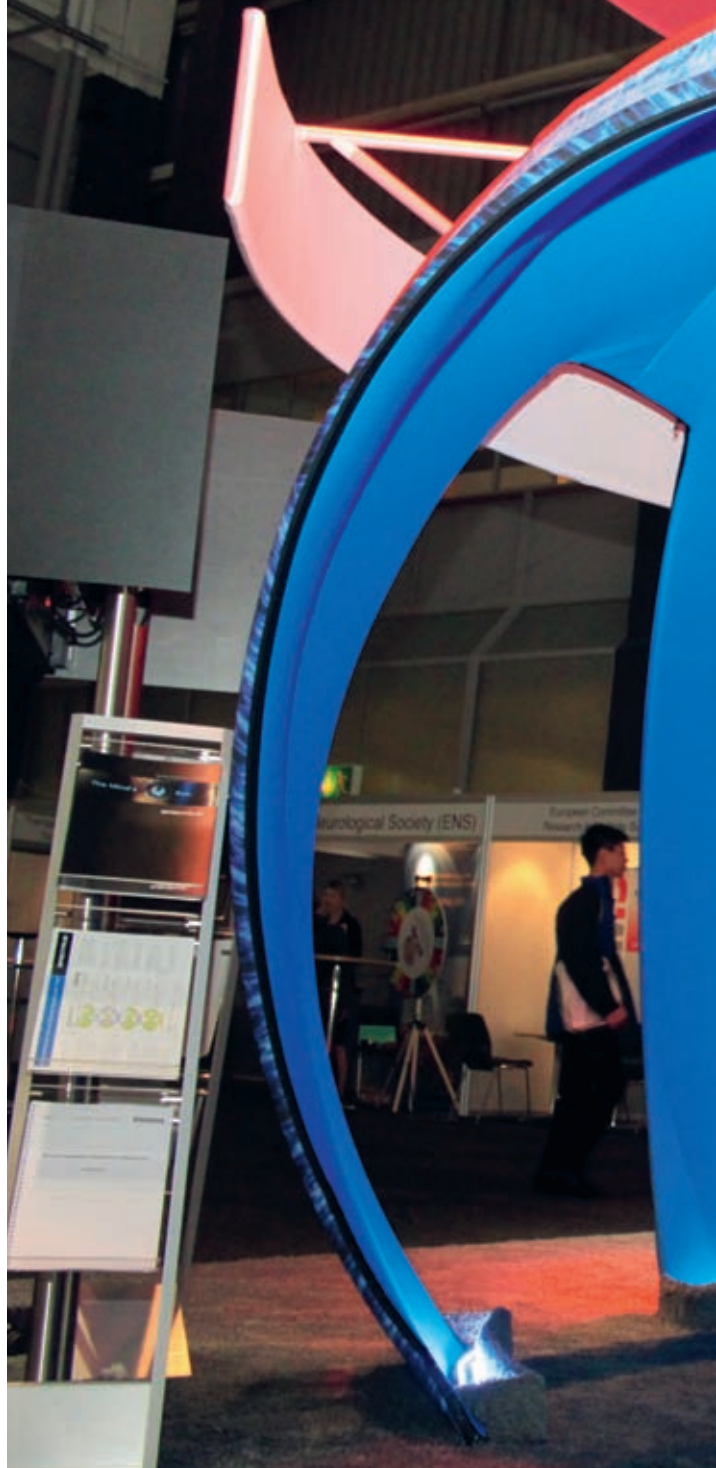
Klassiska prediktorer från debutskov, men även skov under den första femårsperioden, medför en modifierad relativ risk för progression och handikapputveckling. Typfall för riskökning är kvarstående restsymtom efter skov, efferenta symtom och multifokal symtombild.

Att med sådana prediktorer kunna identifiera gruppen av benign MS har emellertid inte låtit sig göras. Någon specifik biomarkör i detta avseende finns inte heller ännu men ansatserna att finna en sådan är många, inte minst nationellt sett. I flera föredrag berördes MR-fynd som prediktor för prognos och sjukdomsförlopp.

Vi fick bland annat ta del av resultat från en databasbaserad prospektiv observationsstudie som omfattar 59 MS-center i hela världen (Butzkueven et al.). Man har där tittat på MR och oligoklonala band i cerebrospinalvätska som prediktorer för tid till skov efter CIS (n=1712). Medeluppföljningstiden var 2,1 år och under denna period hade 43,5 procent av patienterna haft minst ett nytt skov.

Inte helt oväntat visade det sig att minst en cerebralt belägen gadoliniumladdande lesion eller totalt minst tre T2-lesioner vid baseline MR-undersökningen är oberoende signifikanta prediktorer i en multivariat analys. Däremot kunde man inte belägga någon betydelse av spinala lesioner, cerebrala lesioners lokalisation eller förekomst av oligoklonala band i detta sammanhang.

Av lite mer kuriosa noteras att man i ett internationellt perspektiv utfört lumbalpunktion i endast 781 av 1 712 fall. Kunskapsmassan om tillämpning och tolkning av MR-fynd





i tidiga sjukdomsskeden har med tiden ökat drastiskt. Även om det individuella prognostiska värdet av enskilda undersökningar under sjukdomsförloppet är förenat med stor osäkerhet kommer MR av flera skäl sannolikt få en större betydelse i den framtida uppföljningen. Förhoppningar finns om att nya MR-tekniker kan bidra med värdefull kvantitativ information om parametrar som i dag inte används i kliniskt bruk, däribland kan nämnas atrofiutveckling, diffust spridda förändringar i vit substans och kortikala lesioner.

”Att studera naturalförloppet vid MS har i den rådande behandlingseran blivit svårt för att inte säga omöjligt.”

NYA BEHANDLINGAR – RISK-NYTTA

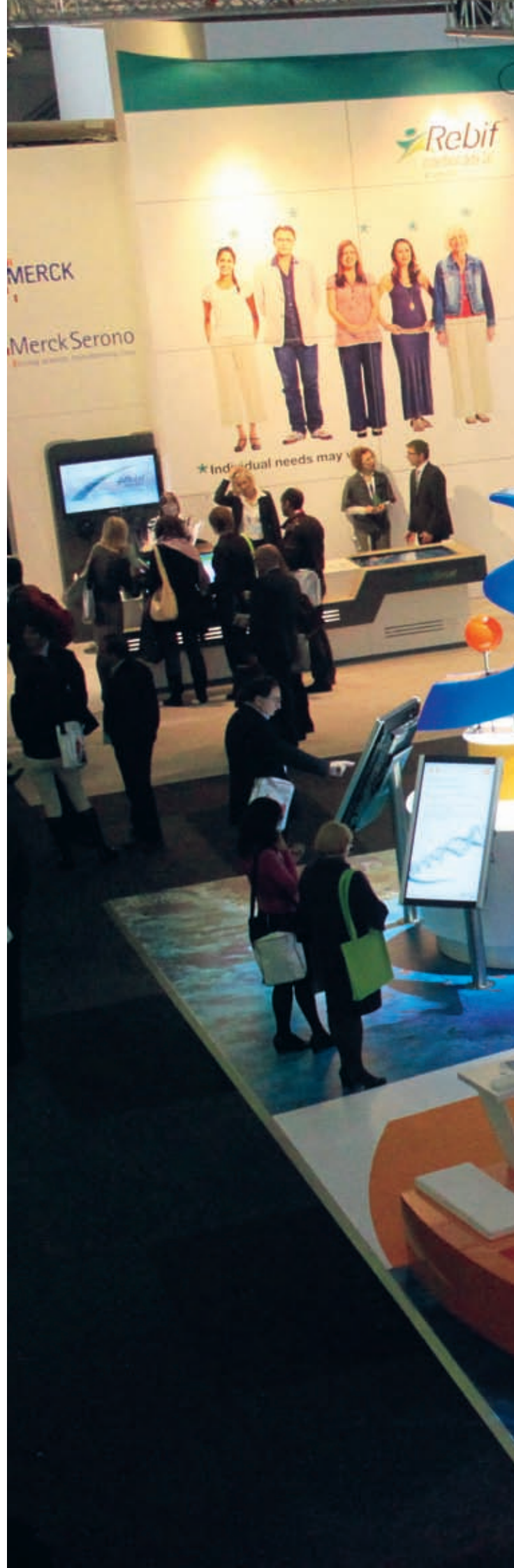
Docent **Anders Svenningsson** från Norrlands universitetssjukhus var moderator för en session om uppdatering av nya behandlingar. Symposier arrangerade av läkemedelsindustrin har också fått ett större utrymme i takt med utvecklingen inom området.

Framtida behandlingsalgoritmer kommer sannolikt att bli allt mer komplexa och kan inte rättvist belysas i den här rapporten. Några trender kan emellertid återges. Möjligheterna att använda cytotoxiska terapialternativ som induktionsbehandling följt av underhållsbehandling med immunomodulerande läkemedel diskuteras.

I dag handlar det framför allt om mitoxantron, men även nya perorala preparat som cladribin och teriflunomid är tänkbara framtida alternativ. Bland nya immunomodulerande läkemedel ligger fingolimod sannolikt närmast lansering i Europa. Det rör sig om en peroral sphingosin-1-fosfat-receptoragonist som blockerar utträdet av lymfocyter från lymfoid vävnad till den systemiska cirkulationen.

Den skovreducerande effekten i fas III är omkring 50 procent. På biverkningssidan har man framför allt uppmärksammat bradykardi, makulaödem, förhöjda leverenzymmer och hypertension. Ingen uppenbar problematik har hittills förelegat vad gäller opportunistiska infektioner men erfarenheterna från lanseringen av natalizumab manar sannolikt till viss försiktighet vid införandet av nya behandlingsalternativ.

Angående natalizumabrelaterad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ökar kunskapen successivt i takt med nya fall. Det förefaller vara så att överlevnaden är högre än hos andra patientgrupper med PML. Hög ålder, lång sjukdomsduration, stor sjukdomsburda och tidigare immunsuppression är emellertid förenat med sämre prognos. Inom snar framtid finns sannolikt en assay i kliniskt bruk för analyser av om man är bärare av JC-virus (John Cunningham-virus).





The 360° approach
in managing MS



Resultat från två fas II-studier ägnades särskilt intresse. Den första är en studie av substansen firategrast, vilken i likhet med natalizumab är en alfa-4-integrinantagonist, emellertid i peroral beredning. Totalt 343 patienter med skovvis förlöpande MS var randomiserade till placebo eller tre olika doser av firategrast. Primärt resultatmått var kumulativt antal nya gadoliniumladdande lesioner vid MR under 24 veckor. De högre doserna av firategrast uppvisade en reduktion i storleksordningen 50 procent jämfört med placebo.

Platsen för detta preparat i en framtida behandlingsarsenal ter sig kanske inte helt självklar mot bakgrund av den etablerade effekten av natalizumab. Återstår förstås att se vad utvidgade studier visar.

Den andra fas II-studien berör ocrelizumab som är en monoklonal antikropp riktad mot ett ytantigen (CD20) på B-lymfocyter. Rituximab är en annan antikropp med samma mål. Den har i en tidigare fas II-studie visat effekt vid skovvis förlöpande MS. I den aktuella randomiserade placebokontrollerade studien kunde man konstatera en påtaglig effekt på totalt antal gadoliniumladdande lesioner vid MR, som var primärt resultatmått vid studien.

Den relativa riskreduktionen efter 24 veckor var i nivåer kring 90 procent. Data från en mindre fas II-studie (n=26) med ytterligare en monoklonal antikropp mot CD20, ofatumumab, uppvisar liknande resultat. Sammanfattningsvis har intresset för B-cellsriktade terapialternativ under senare år ökat.

Efter intensiva dagar i Göteborg vänder sig nu blickarna mot nästa års ECTRIMS i Amsterdam, som är ett internationellt framträdande säte inom MS-forskningen.



MARTIN GUNNARSSON
SPECIALISTLÄKARE, NEUROKLINIKEN,
UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO
MARTIN.GUNNARSSON@OREBROLL.SE
FOTO: NICLAS AHLBERG





Icke-motoriska problem vanligt vid Parkinson

Parkinsons sjukdom innebär inte bara motoriska besvär. Det är först under de senaste decennierna som de icke-motoriska symtomen, NMS, uppmärksammats i större utsträckning. Den sjunde internationella kongressen om icke-motoriska problem vid Parkinson och andra besläktade sjukdomar i Barcelona i december var späckad av intressanta föreläsningar och postrar på området. Professor **Johan Lökk** refererar här en del av dem.

Från det att James Parkinson år 1817 skrev sin "An essay on the shaking palsy" fram till 1900-talet med Belladonna som första remedium och därefter mot slutet av seklet en hel palett av olika behandlingar fanns inte mycket terapeutiskt att göra. Fokus har sedan fram till för ett tiotal år sedan varit inställt på att behandla de motoriska problemen där man har haft stora framgångar, medan de icke-motoriska problemen (NMS, non-motor symptoms) inte har uppmärksammats i samma omfattning.

James Parkinson själv berörde bara perifert NMS, bland annat sömn- och tarmbesvär, men han skrev också, inte helt korrekt, att "the senses and intellect being uninjured".

Kongressen "7th International Congress on Mental Dysfunction and other non-motor features in Parkinsons disease and related disorders." hade samlat cirka 800 delegater, vilket gör det till en ganska behändig och överblickbar kongress, trots att det oftast förekom tre parallella seminarier som stundtals gjorde det svårt att välja mellan de intressanta föredragen. Därtill hade också många forskare en ganska om-



"Fokus har varit inställt på att behandla de motoriska problemen, medan de icke-motoriska problemen inte har uppmärksammats i samma omfattning."



fattande posterdel, som visar att ämnet för kongressen är högt intressant för både forskare och kliniker.

NMS-PROBLEMEN LITE PINSAMMA

Engelsmannen Ray Chaudhuri, Kings College, London, som väl får betraktas som en av de mest namnkunniga inom NMS-området, hade en intressant exposé över mångfalden av symtom (tabell 1). Allt från somatiska symtom från gastrointestinalkanalen med förstoppning och illamående, urogenitala problem med täta trängningar och impotens till neuropsykiatriska symtom med depression, trötthet, sömnsvårigheter och demens.

Anledningen till att de icke-motoriska symtomen inte varit så uppmärksammade kan vara flerfaldig, dels att både läkare och patient tror att det hör till den allmänna bilden av Parkinsons sjukdom (PD), dels att man tror att det inte finns någonting att göra åt dem och dels att patienten kanske inte uppger symtomen för läkaren då det kan kännas lite pinsamt. Behandlingsmässigt finns det dock en hel del att göra i synnerhet som flertalet av symtomen inte svarar på dopaminerg behandling.

Det finns dock en hel del andra terapier än den rent restituerande dopaminerga behandlingen, som gör att man kan behandla, lindra och stundtals släcka symtomen som många

NMS, ICKE-MOTORISKA SYMTOM VID PARKINSON

	Svarar på dopaminerg behandling
Neuropsykiatriska symtom	
Depression, apati, oro	Ja
Anhedoni	Ja
Kognitiv dysfunktion	..
Bristande uppmärksamhet	..
Hallucinationer, inbillning, vanföreställningar	..
Demens	..
Förvirring	..
Panikattacker	Ja (i samband med "off"-perioder)
Sömnstörningar	
Restless legs	Ja
REM beteendestörningar	Ja?
Överdriven dagtrötthet	..
Livliga drömmar	..
Sömnlöshet	..
Autonoma symtom	
Blåstörningar	..
Trängningar	Ja (överaktiv detrusor)
Nykturi	Ja
Frekvens	..
Svettningar	..
Ortostatisk hypotension	..
Erektill impotens	Ja
Gastrointestinala symtom	
Dregling	Ja?
Smakförlust	..
Dysfagi, kvävning	..
Reflux, kräkning	..
Illamående	..
Förstopning	Ja
Otillfredsställande tarmtömning	Ja
Avföringsinkontinens	
Känselsymtom	
Smärta	..
Primär smärta relaterad till Parkinsons sjukdom (central smärta)	Ja
Sekundär smärta	..
Fluktuationsrelaterad smärta (wearing off, dyskinesier)	Ja
Parestesi	..
Luktsinnesstörning	..
Synnedläggning (kontrastkänslighet, färgseende)	..
Andra symtom	
Icke-motor fluktuationer	Ja
Autonoma symtom	..
Kognitiva eller psykiatriska symtom	..
Känselsymtom	..
Trötthet	Ja

Ja? = några anekdotiska rapporter med svar på dopaminerg behandling. Några av de övriga symtomen kan också svara på behandling.

Tabell 1. NMS (icke-motoriska symtom) vid Parkinson är de symtom som man traditionellt hittills inte förknippar med de typiska motoriska symtomen tremor, hypokinesi och rigiditet.

PARKINSONBEHANDLINGAR MED EFFEKT ÄVEN PÅ ANDRA STÖRNINGAR

Parkinsonbehandling	Effekt på
Rotigotin (Neupro)	Sömn
Ropinirol (Requip)	Fatigue, sömn
Apo-Morfin	NMS
Duo-dopa	Sömn, smärta, stämningsläge
Oralt levodopa (Madopark)	Smärta
Rasagilin (Azilect)	Fatigue, balans
Pramipexol (Sifrol)	Depression

Tabell 2.

gångar kan vara mycket besvärande för patienten – mer besvärande än de motoriska. En Parkinsonpatient har i medeltal mellan 6–8 NMS och det tycks som att med ökande sjukdomsduration och ökande svårighetsgrad tilltar också NMS generellt.

Vissa av symtomen är mer av karaktären allt eller inget, det vill säga de samvarierar inte med duration eller svårighetsgrad. Av de rena Parkinsonbehandlingarna mot motoriska problem har vissa dock även effekt på NMS (tabell 2). Dystonismärta och depression kan svara på den dopaminerga behandlingen i likhet med ”off”-relaterade panikattacker och RLS.

Den stundtals goda effekten av dopaminerg terapi vid stämningsstörningar och fatigue vid Parkinson kan delvis förklaras av det faktum att levodopa tas upp och dekarboxyleras i serotonerga neuron som också kan konvertera levo-

dopa till dopamin. Det kan dock också vara så att Parkinsonbehandlingen kan försämra vissa NMS (tabell 3).

OFTAST LINJÄRT FÖRHÅLLANDE

Professor Barone från Pisa universitet presenterade PRIAMO-studien av NMS med ett stort antal patienter och visade där att 99 procent av patienterna hade mer än ett NMS och att de olika NMS-domänerna påverkades i olika stor omfattning beroende på om patienten var i mild fas, medelsvår fas eller svår fas. Många gånger förelåg det nästan ett linjärt förhållande men i vissa domäner var det ett konstant förhållande. Därtill samvarierade NMS-fluktuationerna med motorfluktuationerna. Depression, fatigue och sömn tycktes förklara 62 procent av livskvalitetsförsämringen för patienten (QoL, quality of life).

I subanalyser av den stora randomiserade ADAGIO-studien med rasagilin (Azilect) ställt mot placebo i en ”delayed start design” visades att de rasagilinbehandlade patienterna hade mindre fatigue än placebopatienterna. Denna effekt av rasagilin visades också i en så kallad ”post marketing”-studie där rasagilin hade signifikant förbättring på alla QoL-domäner.

Professor Kulisevsky från Neurologikliniken i Barcelona föreläste om ”mild cognitive impairment” (MCI, mild glömska) vid Parkinson och menade att detta fenomen inte är det samma som den form som förekommer vid Alzheimers sjukdom (AD). MCI vid Parkinson är ju i likhet med MCI vid Alzheimers sjukdom en stark riskfaktor att senare utveckla Parkinsondemens (PDD).

Det finns ingen accepterad definition av PD-MCI och studier har visat att risken för att utveckla MCI vid Parkinson är nästan fördubblad jämfört med kontroller. Därtill ökar mortaliteten hos en PD-MCI med en faktor 1,7 och vid svårare form med en faktor 2,7. Som ett känsligt test för diagnosticering av PD-MCI föreslog amerikanen Weintraub användandet av skattningsskalan MoCA (montreal cognitive assessment) med sju domäner:

Attention /uppmärksamhet
Executive functions /exekutiva funktioner
Memory /minne
Language /språk
Abstraction /förmåga till abstrakt tänkande
Delayed recall / närminne
Orientation / orientering i tid, rum och person

POTENTIELLT FÖRVÄRRADE NMS AV DOPAMINERG BEHANDLING

Autonoma

- Parkinson hyperpyrexia syndrom eller malignt neuroleptika syndrom*
- Serotonin syndrom**
- Ortostatisk hypotension
- Benödem

Fibrotiska komplikationer

- Kardiella
- Pleuropulmonella

Beteende och neuropsykiatriska

- Hallucinationer
- Vanföreställningar
- Impulskontrollstörning

Sömnrelaterade

- EDS (excessive daytime sleepiness)

Gastrointestinala

- Illamående
- Diarré (relaterat till intag av COMT-hämmare)

Tabell 3. Parkinsonbehandling kan också förvärra de icke-motoriska symtomen (NMS). * Vid dopaminerg seponering; ** Ibland vid interaktion eller reaktion på MAO-B-hämmare, TCA eller SSRI

Därtill finns det ett flertal andra instrument för att diagnostisera kognitiv svikt vid Parkinson som PD-CRS (PD cognitive rating scale), PANDA (Parkinsons neuropsychiatric dementia assessment), SCOPA-COG scales of PD cognition), CAMCOG, DRS (dementia rating scale). Det i demenssammanshang vanligt förekommande MMT (mini mental test) anses inte vara särskilt lämpat för vare sig PD-MCI eller PDD då det inte mäter exekutiva funktioner på ett bra sätt, vilket är mer utmärkande för kognitiv nedsättning vid Parkinsons sjukdom än vid Alzheimers sjukdom.

Än så länge finns det ju ingen etablerad behandling för MCI, vare sig vid Alzheimer eller Parkinson men kolinesterashämmaren rivastigmin (Exelon) är ju godkänd för PDD-behandling med ungefär liknande effekt som vid Alzheimer. I en poster av neurologen Tomantschger från Görtschach, Österrike, visades på 18 Duodopabehandlade Parkinsonpatienter att de förbättrades signifikant i MMT efter 6 månaders behandling men att de därefter var oförändrade efter 12 månader.

Under samma period förbättrades det för Parkinsonspecifika formuläret PDQ39 (=QoL) starkt signifikant med 50 procent vid 6 och 12 månader. Temat PD-MCI berördes också av serbiskan Petrovic från Decjakliniken, Novi Sad, som i en poster presenterade sina resultat, som att PD-MCI kan kategoriseras i en amnestisk och en exekutiv typ beroende på den kliniska bilden.

OM SYN- OCH YRSELPROBLEM

Professor Archibald från Newcastle University, England, pratade om synen hos Parkinsonsjuka och angav att dubbelseende och övergående dubbelseende var vanligt hos Parkinsonpatienter men dubbelt så vanligt hos Parkinsondementa. Dessutom var färg- och kontrastdiskriminering påverkad och är möjligen ett pre-motorsymtom.

Orsaken skulle vara att innervationen runt fovea är mycket dopaminerg och hos patienter med obehandlad Parkinson har obduktion också visat, att den retinala dopaminkoncentrationen är minskad jämfört med patienter med behandlad Parkinson. Dessutom kan en reducerad metabolism och perfusion i occipitala cortex leda till ett defekt processande av synen. Dopaminkoncentrationerna tycks dock återgå till det normala vid behandling.

Parkinsonpatienter beskriver ibland suddig syn, särskilt vid lite mörkare omgivning och i off-perioder, vilket således kan bero på den foveala retinala dopaminerga funktionen. Orsakerna till PD-patientens synstörning kan således vara:

1. *Strukturella retinala förändringar*
2. *Retinal dopaminbrist*
3. *Dysfunktionella kortikala visuella system*

I ett inledande symposium talades det om det besvärande symtomet ortostatisk hypotension (OH, ostadighet/yrrel när man reser sig upp) vid Parkinson med åtföljande balansproblem och ökad fallrisk och allt vad det i sin tur kan få för komplikationer. Patofysiologiskt sker det förändringar i den noradrenerga neurotransmissionen utöver den dopaminerga när neurodegenerationen fortskrider.

Cellförlusten i locus coeruleus med ett stort antal noradrenerga ascenderande projektioner är lika stor som förlusten av dopaminerga nervceller i substantia nigra. Sedan 20 år har droxidopa använts mot OH i Japan. Droxidopa är en oralt administrerad prekursor till noradrenalin och säljs av bolaget Sumitomo Pharma. I olika studier visades att droxidopa hade en god effekt på OH-symtom men även på ADL (aktiviteter i dagligt liv) hos Parkinsonpatienter.

Naturligtvis fanns det föreläsningar och postrar om ett flertal NMS. Det växande intresset omkring dessa symtom beror bland annat på att många NMS kan uppträda före starten av de klassiska, diagnostiska Parkinsonsymtomen. Detta tidsförlopp kan därmed öka det terapeutiska fönstret för framtida potentiellt neuroprotektiva strategier och behandlingar.

”Behandlingsmässigt finns det en hel del att göra i synnerhet som flertalet av symtomen inte svarar på dopaminerg behandling.”

Det beror också på att NMS har stor påverkan på QoL och är en stor orsak till handikapp om de inte identifieras och behandlas.

Det är också intressant att försöka förstå vilka NMS som är, och vilka som inte är, beroende av dopaminbrist och dysfunktion av de basala ganglierna. Parallellt med sökandet och jakten efter neuroprotektiva substanser och behandlingar för motoriska komplikationer är det också ett sökande efter effektiva behandlingar av NMS, som inte svarar på eller förvärras av den nuvarande Parkinsonbehandlingen.

Vid nästa planerade kongress 2012 i Berlin om NMS vid PD kanske vi har fått ytterligare något botemedel för något eller några av dessa NMS-symtom.

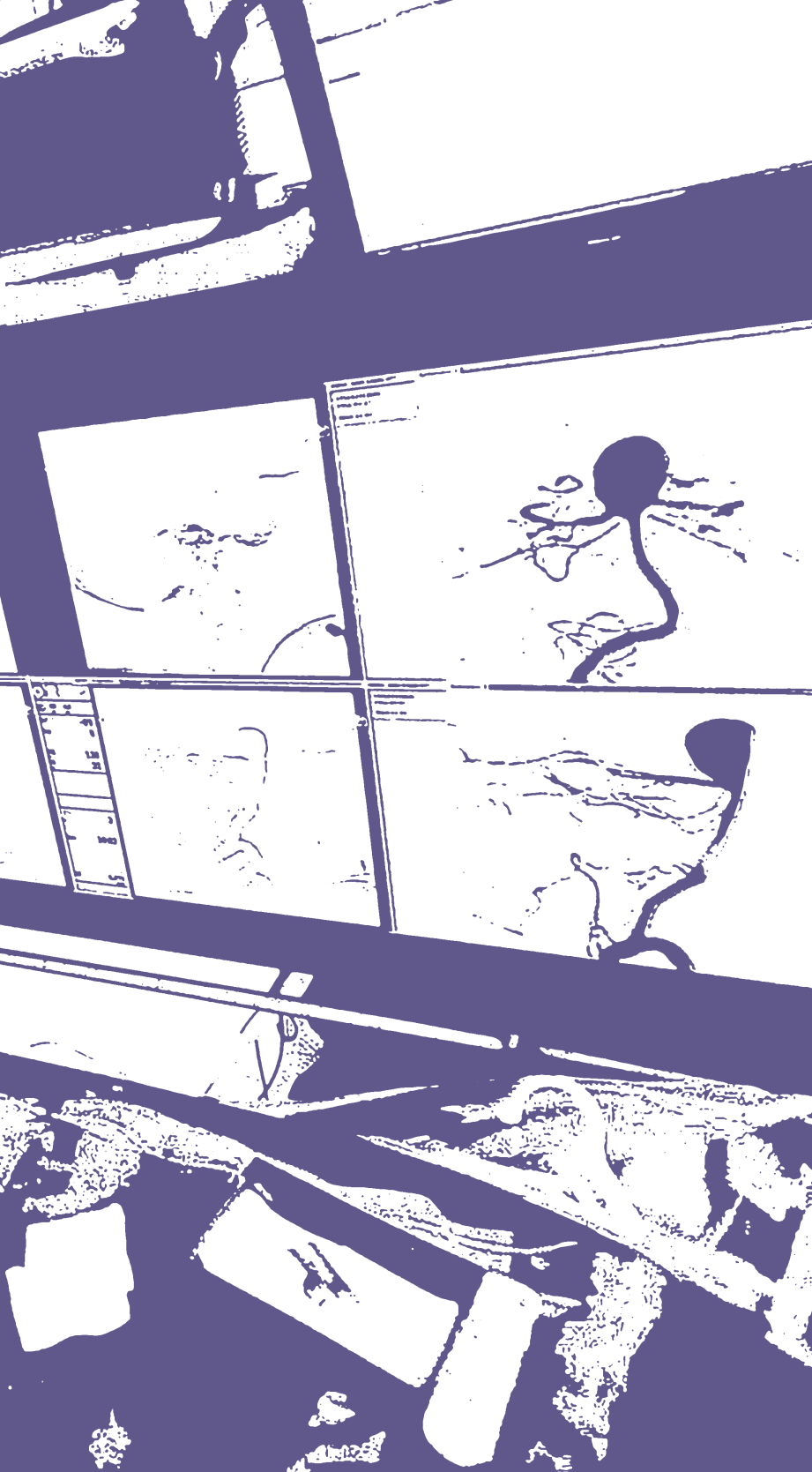


JOHAN LÖKK
PROFESSOR, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE
JOHAN.LOKK@KAROLINSKA.SE





Det finns ett stort behov av kompletterande och alternativa behandlingar till intravenös trombolys, där de endovaskulära teknikerna har börjat få en alltmer central roll, framför allt vid behandlingen av svårare ischemisk stroke. Skånes universitetssjukhus i Lund erbjuder endovaskulär behandling till södra sjukvårdsregionen och har erfarenhet från cirka 100 behandlingar vid akut ischemisk stroke. Här ger överläkare **Gunnar Andsberg**, divisionen för hjärna, hjärta, lungor och kärl, neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus i Lund en översikt över området.



Intravenös trombolys (IVT) med Actilyse har under de senaste 15 åren etablerats för behandling av akut ischemisk stroke, med högsta evidensgrad för patienter mellan 18–80 år upp till 4,5 timmar efter insjuknandet¹. Under 2012 kommer resultaten från den pågående International Stroke Study III att publiceras. Då kommer vi även att få bättre vägledning av hur patienter över 80 år ska behandlas och om intravenös trombolys säkert kan erbjudas patienter upp till sex timmar efter debut.

Den intravenösa behandlingen för upplösning av tromber har dock sina begränsningar.

IVT löser enbart upp cirka hälften av tromber som är lokaliserade till större cerebrala och precerebrala artärer². IVT är också kontraindicerad för patienter med ökad blödningsbenägenhet, varav de största grupperna är de som trots Waranbehandling drabbats av kardiell emboli samt nyopererade patienter.

Det finns således ett stort behov av kompletterande och alternativa behandlingar till intravenös trombolys för att återställa blodflödet vid ischemisk stroke. En av de mest lovande utvecklingslinjerna är den kateterledda (endovaskulära) behandlingen, som både kan erbjudas patienter med ökad blödningsbenägenhet och som komplement till intravenös behandling vid utebliven rekanalisering.

ENDOVASKULÄR BEHANDLING

De senaste årens utveckling av att med endovaskulär teknik behandla olika kärlsjukdomar har varit stark, inte minst inom kardiologin. Större neuroradiologiska center har dessutom, sedan många år, etablerat kateterledd behandling av cerebrala kärlsjukdomar, som cerebrala pulsåderbräck (aneurysm) och arteriovenösa kärlmissbildningar. Det har där-

Endovaskulär behandling vid akut ischemisk stroke

för varit naturligt att tekniken även utvecklats för behandling av stroke.

Den endovaskulära tekniken har ett brett spektrum av behandlingsmöjligheter, vilket lämpar sig väl för att kunna åtgärda någon av flertalet olika orsaker till ischemisk stroke (tabell 1). De viktigaste endovaskulära teknikerna är;

- 1. Intraarteriell trombolys** – propplösande behandling kan via kateter injiceras nära eller i tromb.
- 2. Trombektomi** – instrument kan föras in via katetern för att dra ut tromb (figur 1 och figur 2).
- 3. Angioplastik** – förträngd kärl kan vidgas med ballong och bibehållas öppet med stent (figur 2).

Intraarteriell trombolys vid okklusion av arteria cerebri media har studerats i randomiserade kontrollerade studier med en metaanalys som nyligen har presenterats i tidskriften *Stroke*³, medan det enbart finns observations- och säkerhetsstudier för trombektomi med olika endovaskulära instrument. Studier av endovaskulär behandling som en "räddningsaktion", när intravenös trombolys inte lett till rekanalisering är även av observationstyp, varav en av de senaste publicerades i *Lancet Neurology* 2009⁴. Resultat från större randomiserade studier väntas de närmaste åren⁵.

Patienter med svåra symptom vid okklusion av arteria cerebri media, basilaris eller kombinerad okklusion av carotis interna och cerebri media har mycket dålig prognos vid utebliven rekanalisering. Drygt 80 procent av patienter med basilarisokklusion⁶ och cirka två tredjedelar med okklusion av cerebri media⁷ avlider eller får kvarstående svårt neurologiskt handikapp. Tidig rekanalisering är avgörande för dessa patienters prognos².

Eftersom det finns få randomiserade studier av endovaskulär behandling är det svårt att beräkna hur många patienter som kan ha nytta av tekniken, men uppskattningsvis kan den bidra med att cirka dubbelt så många patienter med svår ischemisk stroke kan återvända till självständiga liv. I tabell 3 visar jag ett mindre urval från studier av endovaskulär behandling.

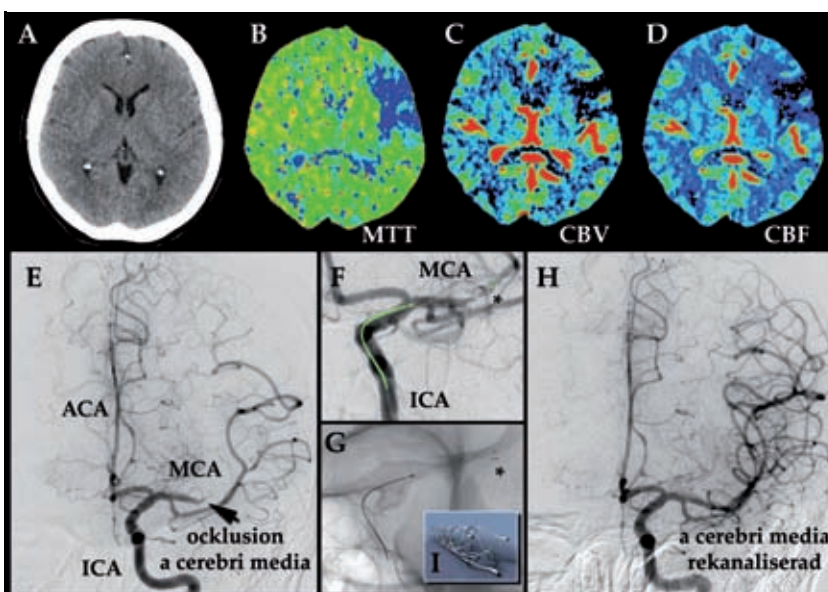
Avgörande för resultat och för att riskerna med behandlingen är på den rim-

ORSAKER VID ISCHEMISK STROKE JÄMFÖRT MED HJÄRTINFARKT

	Stroke, alla åldrar	Stroke, yngre vuxna ¹¹	Hjärtinfarkt, alla åldrar
Aterosklerotisk kärlsjukdom	25 %	4 %	>90 %
Kardiell emboli	25–30 %	24 %	Ovanligt
Småkärlssjukdom	20 %	9 %	Ovanligt
Artärdissektion	Ovanligt	24 %	1 % ¹²
Kryptogen eller annan orsak	25 %	39 %	Ovanligt

Tabell 1.

FALLBESKRIVNING: OKKLUSION AV ARTERIA CEREBRI MEDIA ORSAKAD AV KARDIELL EMBOLI



Figur 1. Medelålders kvinna med kardiomyopati och förmaksflimmer, som insjuknar med global afasi och högersidig hemipares.

A. En timme efter insjuknandet görs CT skalle, som inte visar något avvikande.

B,C,D. Intravenös trombolys påbörjas 1,5 timme efter debut och patientens högersidiga hemipares förbättras, men det kvarstår svår språkstörning. Vid denna tidpunkt, 30 minuter efter påbörjad IVT, görs CT-perfusion, som visar allvarligt påverkad genomblödning av arteria cerebri medias främre försörjningsområde på vänster sida.

E. Vid angiografi, 15 minuter senare, påvisas okklusion av huvudstam till a cerebri medias på vänster sida.

F,G,I. Trombektomi med instrumentet Solitaire genomförs.

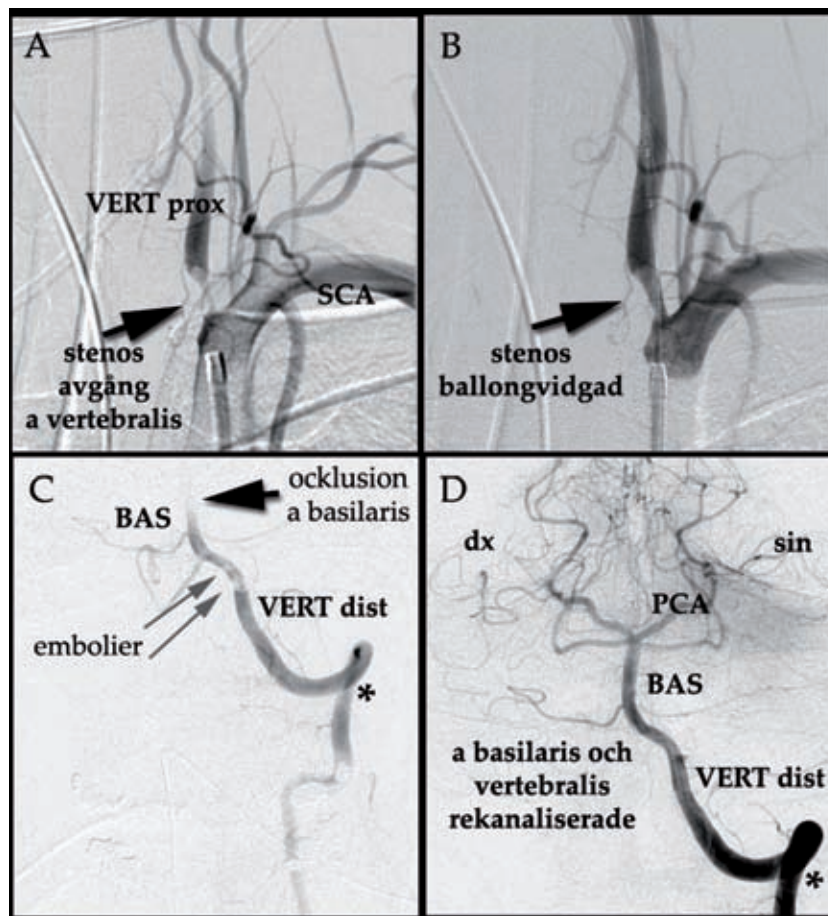
– I bild G visas instrumentets position efter placering av dess ände(*) distalt om tromben.

– Instrumentet är grönmarkerat i bild F, och vid kontrastinjektion ser man nu att blod delvis kan passera genom instrumentet. Tromben fastnar i denna "stent retriever" och kan sedan försiktigt dras ut.

– I bild I visas en illustration av Solitaire.

H. Kontrastinjektion efter trombektomin visar att arteria cerebri media är fullt rekanaliserad, cirka 2 timmar efter insjuknandet. Nästa dag är patienten fullt återställd och uppföljande radiologi kan inte påvisa någon hjärnskada. MTT – mean transit time; CBV – cerebral blood volume; CBF – cerebral blood flow; ACA – arteria cerebra anterior; MCA – arteria cerebri media; ICA – arteria carotis interna.

**FALLBESKRIVNING: OKKLUSION AV ARTERIA BASILARIS ORSAKAT AV
ARTÄR-TILL-ARTÄR-EMBOLISERING**



Figur 2. Medelålders man insjuknar med sluddrigt tal och sjunker snabbt i medvetande. När ambulans anländer är han inte kontaktbar och reagerar med sträckkramp vid minsta stimuli. På en akutmottagning, cirka 200 km från Lund, förs patienten intuberad till röntgen, där CT-angiografi visar okklusion av arteria basilaris. Kontakt tas med regionens strokejour i Lund och vi överenskommer om att IVT påbörjas och att patienten omgående transporteras till Lund för ställningstagande till endovaskulär behandling. IVT påbörjas 1,5 timme efter insjuknandet och patienten anländer till Lund två timmar senare med oförändrad klinisk bild.

A. I Lund visar angiografi mycket uttalad förträngning av a vertebralis, vid avgången från a subclavia, sannolikt orsakat av ett mjukt aterosklerotiskt område.

B. Stenosen vidgas med ballong (angioplastik).

C. Ett flertal embolier fyller ut a vertebralis distala förlopp och stänger dessutom av a basilaris.

D. Efter trombektomi, med instrumentet Solitaire, en stent retriever, uppnås rekanalisering 4,5 timmar efter insjuknandet.

Nästa dag är patienten remarkabelt förbättrad och besvärar enbart av lätt dubbelseende och måttlig ataxi i vänster sida. Efter några veckors rehabilitering är patienten tillbaka i hemmet och någon månad senare åter på sitt tidigare arbete.

VERT prox – proximala delen av a vertebralis; SCA – a subclavia; BAS – a basilaris; VERT dist – distala delen av a vertebralis; dx – dexter; sin – sinister; PCA – a cerebri posterior; Asterisk (*) i bild C och D markerar motsvarande segment av distala a vertebralis på vänster sida.

”Uppskattningsvis kan endovaskulär behandling bidra med att cirka dubbelt så många patienter med svår ischemisk stroke kan återvända till självständiga liv.”

liga nivå som presenteras i studier är att endovaskulära interventioner görs på kvalificerade neuroradiologiska center⁸.

Skånes universitetssjukhus, Lund, erbjuder endovaskulär behandling till södra sjukvårdsregionen, med en population på 1,65 miljoner invånare. Eftersom Rigshospitalet i Köpenhamn inte har möjlighet att ge behandlingen på jourtid har vi även börjat ta emot patienter från Danmark.

Vi har erfarenhet från cirka 100 behandlingar vid akut ischemisk stroke och verksamheten har ökat dramatiskt framför allt under det sista året, då cirka hälften av behandlingarna gjorts. Behandlingar har kunnat genomföras dygnet runt, tack vare stor entusiasm hos framför allt våra tre neurointerventionella läkare på Neuroröntgen.

Behandlingen är kostsam och fordrar, utöver kliniskt och omvårdnads- mässigt högspecialiserad kompetens inom områden som neurologi, neuroradiologi, interventionsmedicin, anestesio- logi och neurokirurgi även nödvändig neuroradiologisk utrustning, angiolab och neurointensivvård dygnet runt. Tabell 2 visar en jämförelse mellan IVT och endovaskulär behandling. Vi har god erfarenhet av detta behandlings- koncept med resultat klart i nivå med internationella studier och det är vår bestämda uppfattning att den kommer att ha en central plats i behandlingen av våra strokepatienter i framtiden.

Det är en stor utmaning för den regionala sjukvården att organisera fungerande nätverk för att majoriteten av regionens patienter skall få del av dessa behandlingar dygnet runt. Teleradiologi och telemedicin kommer sannolikt att ha nyckelroller i denna typ av nätverk.

ORSAKER TILL ISCHEMISK STROKE

Med ischemi menar vi ett så begränsat blodflöde att det leder till vävnadsdöd om det inte återställs. Den tid som vävnaden klarar ischemi beror på graden av blodflödesbegränsning och vävnadens känslighet. Vid ischemisk stroke är orsaken vanligtvis en propp lokaliserad till något av hjärnans kärl. Även om det förekommer, är det mer ovanligt att okklusion av någon av hjärnans tillförande artärer leder till ischemi. Detta beror på att hjärnan normalt sett har väl utvecklad kollateralförsörjning, bland annat

UTFALL VID OLIKA BEHANDLINGAR AV OKKLUSION AV ARTERIA CEREBRI MEDIA

	Placebo PROACT II ¹³	IVT HMCA ¹⁴	Endovaskulär behandling PROACT II ¹³	Endovaskulär behandling HMCA ¹⁴
Antal patienter	59	57	121	55
Svårighetsgrad (NIHSS)	17	17	17	17
Rekanalise- ringfrekvens	18 %	NA	66 %	71 %
Självständigt liv (mRS 0–2)	25 %	23 %	40 %	53 %
Symptomgi- vande ICH	2 %	2 %	10 %	7 %
Mortalitet	27 %	23 %	25 %	7 %

Tabell 3. Utfall vid olika behandling av okklusion av arteria cerebri media: placebo, IVT och endovaskulär behandling. NIHSS – NIH stroke scale; mRS – modified rankin scale; ICH – intracerebral hemorrhage; NA – ej analyserat.

JÄMFÖRELSE INTRAVENÖS TROMBOLYS OCH ENDOVASKULÄR BEHANDLING

	Intravenös trombolys	Endovaskulär behandling
Randomiserade studier	Flertal	Få
Kostnad	Låg	Hög
Komplexitet	Låg	Hög
Behov av nätverk	Litet	Stort
Rekanaliseringsfrekvens	Ca 50 %	66–90 %
Klinisk effekt vid allvarlig stroke	Få med god effekt	Högre potential

Tabell 2.

genom circulus Willis konstruktion med kommuniserande kärl mellan hjärnans främre och bakre kärlsystem.

Hos upp till en femtedel av patienterna är orsaken till deras stroke en okklusion av mindre cerebrala ändartärer, redan angripna av så kallad småkärlsjukdom, oftast driven av diabetes eller hypertonijsjukdom. Den slutliga avstängningen är sannolikt trombotiskt

betingad. Denna typ kallar vi lakunär stroke. Patienter med småkärlsavstängning är enbart tillgängliga för intravenös trombolys och är kanske den grupp som svarar bäst på denna terapi⁹. Kärlets storlek omöjliggör åtgärd med endovaskulär teknik.

Drygt en fjärdedel av patienterna drabbas av kardiell emboli (se fallbeskrivning figur 1). Den vanligaste kar-

diella embolikällan är förmaksflimmer/fladder, men även färsk hjärtinfarkt och svår hjärtsvikt kan generera tromber, som vid embolisering vanligtvis drabbar hjärnans kärl. Dessa embolier är ofta relativt stora och orsakar därför ischemi till mer omfattande områden av hjärnan. Därför har denna grupp av patienter högst risk för allvarligt neurologiskt handikapp och död.

Patienter med kardiell emboli kan svara på intravenös behandling, men möjligheterna till rekanalisering minskar med trombmassans storlek¹⁰. Hos denna patientgrupp kan endovaskulär behandling behöva komplettera den intravenösa behandlingen och är den enda möjliga rekanaliserande terapin hos de patienter som trots behandling med antikoagulantia drabbas av kardiell embolisering.

Aterosklerotisk kärlsjukdom är orsaken till ischemisk stroke hos en fjärdedel av patienterna, att jämföra med hjärtinfarkt, där detta är den helt dominerande etiologin (tabell 1). Hos västeuropéer drabbar åderförkalkningssjukdomen huvudsakligen de precerebrala artärerna arteria carotis och vertebralis. I en situation av instabilitet i aterosklerotiska plaque stimuleras trombbildning, som antingen lokalt stänger av kärlet eller vanligtvis emboliserar till hjärnans kärl uppströms, så kallad artär-till-artär-embolisering (figur 2).

Hos yngre vuxna är en av de vanligaste orsakerna till ischemisk stroke så kallad cervikal artärdissektion till arteria carotis interna eller vertebralis. Skälet till dessa kärlskador är oklar, men vanligen förekommer någon form av vridvåld i nacken dagar eller någon vecka innan patienten drabbas av stroke. Denna kärlskada stimulerar blodet till trombbildning och kan, liksom vid aterosklerotisk kärlsjukdom, orsaka avstängning av kärlet på platsen för dissektionen eller ge upphov till artär-till-artär embolisering.

Vid båda dessa kärlsjukdomar kan intravenös trombolys lösa upp lokal tromb eller av sjukdomen orsakade embolier till cerebrala artärer. IVT är inte kontraindicerad vid cervikal artärdissektion. Det är däremot inte ovanligt att dissektion ger upphov till större trombmassor, varvid intravenös trombolys är ineffektiv.

Den endovaskulära tekniken behöver därför ibland komplettera den intravenösa behandlingen och när så är nödvändigt åtgärda stenoser med ballongvidgning (figur 2B) och eventuell stent, i det ischemiska skedet.

SAMMANFATTNING

Den intravenösa trombolysen har inneburit ett paradigmskifte för behandlingen av ischemisk stroke. Med en datortomograf och Actilyse kan vi åstadkomma underverk med högsta vetenskapliga evidens med våra patienter. Behandlingen leder dock inte till rekanalisering hos alla patienter och hos dem med ökad blödningsbenägenhet är riskerna för stora.

Bristen på effekt är speciellt påtaglig hos patienter med svår ischemisk stroke, där trombmassan är mer omfattande. Dessa patienter har störst risk för kvarstående svårt neurologiskt handkapp eller död om det cerebrala kärlet inte öppnas i tid.

Det finns således ett stort behov av kompletterande och alternativa rekanaliserande behandlingar, där de endovaskulära teknikerna har börjat få en allt

mer central roll framför allt vid behandlingen av svårare ischemisk stroke.

Vid koronarsjukdom har den endovaskulära behandlingen trängt undan den intravenösa trombolysen, vilket inte blir fallet vid ischemisk stroke. Huvudskälet till detta är att upp till 20 procent av ischemisk stroke orsakas av småkärlsjukdom (tabell 1), vilken svarar mycket väl på intravenös behandling, men inte är möjlig att behandla endovaskulärt.

REFERENSER

1. K. R. Lees et al., *Lancet* 375, 1695 (May 15, 2010).
2. J. H. Rha, J. L. Saver, *Stroke* 38, 967 (Mar, 2007).
3. M. Lee, K.-S. Hong, J. L. Saver, *Stroke* 41, 932 (May 1, 2010, 2010).
4. M. Mazighi et al., *Lancet Neurol* 8, 802 (Sep, 2009).
5. J. Broderick, in www.ims3.org.
6. W. J. Schonewille, A. Algra, J. Serena, C. A. Molina, L. J. Kappelle, *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 76, 1238 (2005).
7. I. Saito, H. Segawa, Y. Shiokawa, M. Taniguchi, K. Tsutsumi, *Stroke* 18, 863 (Sep-Oct, 1987).

8. P. M. Meyers et al., *Circulation* 119, 2235 (April 28, 2009, 2009).

9. S. Mustanoja et al., *Stroke : a journal of cerebral circulation : an official journal of the American Heart Association* 42, 102 (2011).

10. I. Y. L. Tan et al., *AJNR Am J Neuroradiol* 30, 525 (March 1, 2009, 2009).

11. K. Nedeltchev, I. A. der Maur, D. Georgiadis, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76, 191 (2005).

12. A. B. McCann, R. J. Whitbourn, *Heart Vessels* 24, 463 (Nov, 2009).

13. A. Furlan et al., *JAMA* 282, 2003 (1999).

14. H. P. Mattle et al., *Stroke* 39, 379 (Feb, 2008).



GUNNAR ANDSBERG
ÖVERLÄKARE, NEUROLOGISKA
KLINIKEN, SKÅNES UNIVERSITETS-
SJUKHUS, LUND
GUNNAR.ANDSBERG@MED.LU.SE



Biokemiska markörer

"Från att ha varit ett kliniskt demenssyndrom anser man nu att Alzheimers sjukdom är en patologisk process i hjärnan."

De diagnostiska kriterierna för Alzheimers sjukdom håller på att revideras i det internationella forskarsamhället. Med stöd av biokemiska markörer i cerebrospinalvätska och blod går det numera att spåra typiska neuropatologiska förändringar även hos patienter med lindriga kognitiva symtom. Här ger överläkaren **Henrik Zetterberg**, ST-läkaren **Niklas Mattsson** och överläkaren **Kaj Blennow**, samtliga vid Kliniskt neurokemiska laboratoriet, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, en överblick över biokemiska markörer för Alzheimers sjukdom.

Synen på Alzheimers sjukdom genomgår just nu en radikal förändring. Tidigare har man bara kunnat ställa diagnosen Alzheimers sjukdom när patienten varit så svårt skadad av sin neurodegenerativa sjukdom att hon eller han uppfyller kriterierna för demens, det vill säga så uttalad kognitiv nedsättning att patienten inte längre klarar sitt dagliga liv. Nu kan vi med hjälp av biomarkörer spåra neuropatologiska förändringar typiska för Alzheimers sjukdom hos patienter som söker medicinsk hjälp för lindriga kognitiva symtom.

I det internationella forskarsamhället reviderar man för närvarande de diagnostiska kriterierna för Alzheimers sjukdom så att det räcker med lätta kognitiva symtom, tillsammans med en eller flera biomarkörer som talar för förekomst av Alzheimerneuropatologi, för att en Alzheimerdiagnos skall kunna ställas. I denna artikel berättar vi om biokemiska markörer för Alzheimers sjukdom i cerebrospinalvätska och blod och diskuterar hur de skulle kunna användas i framtidens Alzheimerdiagnostik.

SMYGANDE SYMTOM

Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till demens¹. Den är en långsamt progredierande neurodegenerativ sjukdom med ett mångårigt och variabelt kliniskt förlopp. Sannolikt startar sjukdomsprocessen 20–30 år innan patienten får de första kliniska symtomen. Symtomen börjar smygande. Initialt ses

endast lätta minnessvårigheter, som successivt blir mer uttalade. Denna fas av sjukdomen med isolerad minnesstörning utan andra demenssymptom kallas mild kognitiv störning (MCI, mild cognitive impairment) och kan ha många underliggande orsaker¹.

Tidigare har man bara kunnat ställa diagnosen Alzheimers sjukdom när patienten varit så svårt sjuk att hon eller han uppfyller kriterierna för demens, det vill säga en kognitiv nedsättning som är så svår att patienten inte längre klarar sitt dagliga liv. Men i dag söker flertalet patienter med endast lätt kognitiv funktionsnedsättning mycket tidigare i sjukdomsförloppet och de har hittills inte kunnat få någon etiologiskt förankrad diagnos på sina besvär.

Cirka 50 procent av MCI-patienter som följs på minnesmottagningar insjuknar inom några år med demens orsakad av Alzheimers sjukdom. Övriga MCI-patienter utvecklar andra demenssjukdomar eller har stabila symtom utan ytterligare försämring. Ett fåtal patienter återfår till och med sin tidigare kognitiva funktionsnivå. Det är svårt eller omöjligt att med kliniska undersökningar ge korrekt prognos i det enskilda fallet.

Sammantaget innebär våra ökade kunskaper om demenssjukdomarnas neuropatologi och naturlförlopp att de kriterier som använts under mer än 20 år för klinisk diagnostik och som huvudsakligen vilar på uteslutningsprincipen kan anses föråldrade.

spårar tidig Alzheimer

Nyligen publicerades nya forskningskriterier för Alzheimers sjukdom². Dessa bygger på en kombination av sedvanlig klinisk diagnostik och biomarkörer, som cerebrospinalvätskeanalyser, magnetkameraundersökning (MRT) och/eller amyloidavbildande positronemissionstomografi (PET).

En viktig princip i dessa kriterier är att diagnosen kan ställas mycket tidigare i sjukdomsförlopp om patienten har milda kognitiva symptom, särskilt isolerad minnesstörning, och en eller flera biomarkörer som talar för Alzheimers sjukdom.

Faktum är att hela konceptet Alzheimers sjukdom just nu håller på att revideras³. Från att ha varit ett kliniskt demenssyndrom anser man nu att Alzheimers sjukdom är en patologisk process i hjärnan, som karakteriseras av neuropatologiska förändringar i form av synaps- och nervcellsförlust, neurofibriller (intraneuronala ansamlingar av hyperfosforylerat tau) och senila plack (extracellulära aggregat av amyloid β , A β), ett långvarigt prekliniskt förlopp, och så småningom debut av kognitiva symptom som progredierar mer eller mindre snabbt.

Termer som föreslås nu är preklinisk Alzheimers sjukdom (Alzheimerneuropatologi som ännu inte märks kliniskt), prodromal Alzheimers sjukdom (Alzheimerneuropatologi och lätta kognitiva symptom, mest typiskt isolerad minnesstörning) och Alzheimers sjukdom (Alzheimerneuropatologi och klinisk demens)³.

De neuropatologiska förändringarna kan monitoreras med hjälp av direkta biomarkörer för neuropatologin och därmed även relateras till symtom och kliniskt förlopp hos levande patienter. I Sverige är vi särskilt bra på biomarkörer i cerebrospinalvätskan för Alzheimers sjukdom⁴. Det skulle vara förhållandevis lätt för oss att med hjälp av specialiserade neurokemiska laboratorier och neuroradiologiska enheter direkt implementera nya biomarkörbaserade kriterier för Alzheimers sjukdom.

ANALYS AV CEREBROSPINALVÄTSKA

Cerebrospinalvätskeanalyser vid utredning av minnessjukdomar kan delas upp i basala och specifika. Med basala analyser kan exempelvis infektiösa, inflammatoriska och cerebrovaskulära sjukdomar identifieras. Dessa analyser inkluderar celltal, albuminkvot (ett blod-hjärnbarriärfunktionsmått) och påvisande av intratekal immunglobulinproduktion. Vid ren Alzheimers sjukdom är dessa typiskt normala⁴.

De specifika biokemiska analyser som utvecklats för diagnostik av Alzheimers sjukdom är total tau (T-tau), som avspeglar axonal nervcellsdegeneration, fosforylerat tau (P-tau) som avspeglar hyperfosforylering av tau och bildning av neurofibriller och den 42 aminosyror långa isoformen av amyloid β (A β 42) som avspeglar inlagringen av A β i senila plack i hjärnan. Neurofilament är en direkt biomarkör för subkortikalt axonalt sönderfall och är vid ren Alzheimer normal eller endast lätt förhöjd.

Här följer en mer detaljerad genomgång av respektive biomarkör:

Total tau (T-tau) Tau finns i nervcellsskott i hjärnan, företrädesvis i tunna icke-mylinerade kortikala axoner⁴. Dess funktion är att binda till mikrotubuli i axonerna och därigenom stabilisera dessa. En fosfatgrupp kan kopplas till ett antal aminosyror i tau, och därför kan tauproteinet vara fosforylerat i olika grad. Genom att använda antikroppar som reagerar med alla isoformer av tau oberoende av fosforyleringsgrad har man utvecklat tester som bestämmer nivån av total tau (T-tau) i cerebrospinalvätska.

En ökad nivå av T-tau i cerebrospinalvätskan avspeglar graden av neuronal/axonal degeneration och skada. Ett stort antal studier har visat att det finns en måttligt till kraftigt ökad nivå av T-tau i cerebrospinalvätskan vid Alzheimer; medelnivån är mer än tre gånger högre än den hos friska individer i samma ålder. Vidare ser man att patienter

med påtagligt höga taunivåer också har ett snabbare sjukdomsförlopp än patienter med endast lätt till måttligt förhöjda värden⁴.

"Som kliniker måste man vara kunnig och försiktig när man diskuterar biomarkörfynd med sina patienter med tanke på det variabla kliniska förloppet av en Alzheimerprocess i hjärnan."

Eftersom nivån av T-tau speglar axonalt sönderfall ses en ökad nivå även vid andra sjukdomar med aktivt axonalt sönderfall. De högsta nivåerna ses därför vid en stor akut stroke och vid Creutzfeldt-Jakobs sjukdom⁴. En lätt till måttligt ökad nivå av T-tau i cerebrospinalvätskan kan även ses hos en del fall med frontotemporal demens och Lewy bodydemens. Vid vaskulär demens är litteraturen inte helt entydig, men det är vanligt med normala nivåer av T-tau i cerebrospinalvätskan hos patienter med cerebrovaskulär sjukdom i lugnt skede liksom vid "ren" vaskulär demens.

Normala nivåer av T-tau i cerebrospinalvätskan ses förutom vid normalt åldrande vid flera viktiga differentialdiagnoser till Alzheimer, inklusive depression, utbrändhet, kroniska neurologiska sjukdomar (till exempel progressiv supranukleär parafys och Parkinsons sjukdom) och vid alkoholdemens⁴.

Fosfo-tau (P-tau) Vid Alzheimers sjukdom fosforyleras tau i olika grad (fosforylerat tau, P-tau). P-tau har en sämre förmåga att binda till mikrotubuli i nervcellernas axoner, varvid axonerna får en nedsatt stabilitet vilket påverkar nervcellernas funktion. P-tau har även en tendens att bilda intraneuronala aggregat i form av neurofibriller⁴.

Ett flertal studier har visat att det finns en måttlig till kraftig ökning av P-tau i cerebrospinalvätska vid Alzheimers sjukdom. Sensitiviteten för P-tau för att identifiera Alzheimer är hög; cirka 80 procent av Alzheimerfallen har ökat P-tau i cerebrospinalvätska⁴.

Ett viktigt fynd är att flera studier har funnit att specificiteten för P-tau är högre än för T-tau vad gäller Alzheimers sjukdom. Normalt P-tau i cerebro-

spinalvätska ses både vid andra demenssjukdomar (frontotemporal demens, Lewy bodydemens, vaskulär demens och Creutzfeldt-Jakobs sjukdom) och

vid olika neurologiska (Parkinsons sjukdom) och psykiatriska sjukdomar (depression), liksom vid akut stroke och skalltrauma⁴.

Amyloid β (A β) A β är huvudkomponenten i senila plack, och bildas från ett större receptorliknande moderprotein. Det finns ett flertal olika långa isoformer (varianter) av A β som utsöndras i cerebrospinalvätska, men den mest aggregeringsbenägna är den 42 aminosyror långa isoformen A β 42.

Vid Alzheimers sjukdom är nivån av A β 42 i cerebrospinalvätskan sänkt till cirka 50 procent av nivån hos åldersmatchade friska personer, vilket har verifierats i ett stort antal studier⁴. Sänkningen vid Alzheimers sjukdom återspeglar att A β 42 fastnar i senila plack. Sensitiviteten för sänkt A β 42 i cerebrospinalvätska för att identifiera Alzheimer ligger på över 85 procent.

Sänkta nivåer kan ses även vid Lewy bodydemens, en sjukdom där det liksom vid Alzheimer bildas senila plack. Lätt sänkta nivåer kan även ses hos en del fall med andra demenssjukdomar, till exempel frontotemporal demens. Normala nivåer ses vid normalt åldrande, vid psykiatriska sjukdomar som depression och utbrändhet och vid ett flertal neurologiska sjukdomar⁴.

Neurofilament Neurofilament är ett strukturellt protein som är kraftigt uttryckt i myeliniserade axoner subkortikalt och i långbanor som pyramidbanan⁴. Markören har sitt värde dels i att monitorera långbanesyntom, exempelvis vid ALS⁵, dels i att tillsammans med T-tau ge ett mått på utbredningen av den neurodegenerativa processen i vit och grå substans.

Uppvisar patienten främst en NFL-ökning (neurofilament light subunit) talar det för en övervägande subkortikal sjukdomsprocess, medan en tau-övervikt talar för att det axonala sönderfallet framförallt sker i cortex cerebri⁴. Högt NFL men förhållandevis normalt T-tau, P-tau och A β 42 är förenligt med subkortikal vaskulär demens (SVD). Man har även sett att NFL är värdefullt för att skilja ut atypiska Parkinsonliknande sjukdomar, som kortikobasal degeneration, progressiv supranukleär parafys och multipel systematrofi, från ren Parkinsons sjukdom. Ett högt NFL-värde i cerebrospinalvätska sammantaget med dåligt levo-dopasvar talar emot renodlad Parkinsons sjukdom och för något av de andra tillstånden⁶.

KOMBINERADE ANALYSER VID MCI

Ett flertal studier har visat att biomarkörerna T-tau, P-tau och A β 42 är positiva redan hos patienter med MCI som under de kommande åren kommer att progrediera kliniskt till Alzheimers sjukdom med utvecklad demens⁴. Enligt den nya terminologin skulle dessa patienter kunna diagnostiseras med prodromal Alzheimers sjukdom redan innan den kliniska uppföljningen verifierar progression till demens³.

Exempelvis fann man i en studie med upp till sex års uppföljning av MCI-patienter att man genom att kombinera T-tau, P-tau och A β 42 kunde identifiera 95 procent av fallen med underliggande Alzheimers sjukdom och med över 85 procent specificitet skilja dessa från de fall som hade stabil MCI eller som progredierade till andra demenssjukdomar⁷.

Eftersom prevalensen av underliggande Alzheimers sjukdom är hög bland MCI-patienter på minnesmottagningar har testerna höga positiva och negativa prediktiva värden och är kliniskt användbara. Bestämning av T-tau, P-tau och A β 42 i cerebrospinalvätska fungerar i klinisk rutin och kan sedan 2008 göras vid vårt laboratorium med SWEDAC-ackrediterade metoder som korrelerar väl till de viktigaste publicerade studierna inom Alzheimerbiomarkörfältet.

Det finns en stor variation mellan laboratorier och det pågår ett omfattande arbete för att standardisera arbetsmeto-

der och harmonisera analysvar. I nuläget är det svårt att jämföra svar mellan laboratorier, till exempel om samma patient har genomgått upprepade lumbalpunktioner där olika laboratorier har analyserat prover från de olika tillfällena.

MARKÖRER I PERIFERT BLOD

Vid utredning av kognitiva sjukdomar genomförs en rad allmänna kliniskt kemiska analyser i perifert blod, exempelvis Hb, tyroideastatus och homocystein, för att utesluta andra orsaker än primärdegenerativa sjukdomar som orsak till den kognitiva störningen.

Det hade varit önskvärt med enkla blodtester för att identifiera och differentiera olika neurodegenerativa sjukdomar, men pålitliga sådana saknas dessvärre ännu. Störst fokus har forskare satt på plasmanivåer av A β och ett stort antal studier har publicerats som visar att A β 42 går att mäta i plasma men med mycket motstridiga och kliniskt betydelselösa resultat⁴. Nyligen har även proteomikstudier publicerats där man letat efter Alzheimerassocierade förändringar i plasmaproteomet med positiva resultat^{8,9}, som dock har varit svåra att replikera¹⁰.

SLUTSATS

Ett flertal vetenskapliga studier har visat att cerebrospinalvätskeanalyser är värdefulla vid utredning av patienter med kognitiva symptom och misstänkt Alzheimers sjukdom. Kombinationen av högt T-tau och P-tau tillsammans med lågt A β 42 kan med 85-95 procents säkerhet identifiera Alzheimer och skilja sjukdomen, inte bara från normalt åldrande, utan även från flera viktiga differentialdiagnoser som depression, utbrändhet och neurologiska sjukdomar.

Cerebrospinalvätskeanalyser kan också med hög säkerhet identifiera en

Alzheimerprocess hos patienter med mild kognitiv störning. Analysresultaten skall inte användas isolerat utan ses som ett led i utredningen och kombineras med resultaten från den kliniska undersökningen och övriga undersökningar som PET och CT/MRT.

I Sverige har vi möjlighet att till en låg kostnad använda ackrediterade cerebrospinalvätskeanalyser för att direkt implementera de nya diagnoskriterierna för Alzheimers sjukdom som är under utarbetning³.

Om den nya typen av sjukdomsmodifierande läkemedel, som troligen angriper primärpatogenetiska processer, visar sig effektiva kommer det att bli helt avgörande att kunna ställa en biomarkörbaserad tidig Alzheimerdiagnos för att också initiera behandlingen så tidigt i sjukdomsförloppet som möjligt, innan hjärnskadorna har blivit för omfattande⁴.

Som kliniker måste man vara kunnig och försiktig när man diskuterar biomarkörfynd med sina patienter med tanke på det variabla kliniska förloppet av en Alzheimerprocess i hjärnan. Helt klart är att vissa människor tål mer, andra mindre av Alzheimerneuropatologi innan de får några symptom, och att hastigheten med vilken sjukdomen progredierar kliniskt varierar stort. En del äldre kommer att uppvisa biomarkörförändringar som indikerar Alzheimerneuropatologi, men dessa förändringar hinner kanske aldrig besvara patienten. Alzheimerlika biomarkörförändringar i 60-70-års ålder är å andra sidan starkt kopplade till framtida Alzheimers sjukdom med demens.

REFERENSER

1. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006;368:387-403

2. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-746.

3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:1118-1127.

4. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:131-144.

5. Zetterberg H, Jacobsson J, Rosengren L, Blennow K, Andersen PM. Cerebrospinal fluid neurofilament light levels in amyotrophic lateral sclerosis: impact of SOD1 genotype. *Eur J Neurol* 2007;14:1329-1333.

6. Holmberg B, Johnels B, Ingvarsson P, Eriksson B, Rosengren L. CSF-neurofilament and levodopa tests combined with discriminant analysis may contribute to the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;8:23-31.

7. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:228-234.

8. Hye A, Lynham S, Thambisetty M, et al. Proteome-based plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Brain* 2006;129:3042-3050.

9. Ray S, Britschgi M, Herbert C, et al. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med* 2007;13:1359-1362.

10. Soares HD, Chen Y, Sabbagh M, Rother A, Schrijvers E, Breteler M. Identifying early markers of Alzheimer's disease using quantitative multiplex proteomic immunoassay panels. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1180:56-67.



HENRIK ZETTERBERG
DOCENT, ÖVERLÄKARE, KLINISKT
NEUROKEMISKA LABORATORIET,
SAHLGRENKA UNIVERSITETS-
SJKHUSET, MÖLNDAL,
HENRIK.ZETTERBERG@CLINCHEM.GU.SE



NIKLAS MATSSON
DOKTORAND, ST-LÄKARE, KLINISKT
NEUROKEMISKA LABORATORIET,
SAHLGRENKA UNIVERSITETS-
SJKHUSET, MÖLNDAL



KAJ BLENNOW
PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, KLINISKT
NEUROKEMISKA LABORATORIET,
SAHLGRENKA UNIVERSITETS-
SJKHUSET, MÖLNDAL

Lovande resultat av B-lymfocytriiktad behandling

Behandlingsprinciperna av autoimmuna sjukdomar inom neurologin utvecklas oerhört snabbt. Ännu rör det sig om olika typer av allmänt immunmodulerande behandlingar, med en avvägning mellan god effekt på sjukdomen och risken för att skapa förändringar inom immunsystemet. I det arbetet har det visat sig att behandlingar som riktas selektivt mot B-lymfocyter vid vissa tillstånd kan erbjuda en påfallande god effekt på sjukdomen – till priset av mycket rimliga risker. Här sammanfattar docent **Anders Svenningsson**, neurologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus i Umeå utvecklingen inom B-cellsriktad behandling.

Autoimmuna sjukdomar är sjukdomar som anses bero på att immunsystemet av någon anledning börjar betrakta strukturer av egen vävnad som främmande och därmed angriper och skadar denna vävnad. Vilken typ av symtom som då uppkommer är helt beroende på vilken vävnad och vilket ämne som utgör målet för denna immunologiska attack. Därför kan autoimmuna sjukdomar drabba ett stort antal olika organsystem.

Det skall i sanningens namn sägas att det inte alltid kan anses bevisat att en sjukdom är autoimmun, det handlar oftast om indirekta bevis eller indicier. På senare år har dock positiva bevis tillkommit på att immunologiska terapier visat sig vara verkningsfulla mot viktiga komponenter av sjukdomarna, även om vi inte till fullo förstår hur de olika behandlingarna griper in i dess sjukdomsmekanismer.

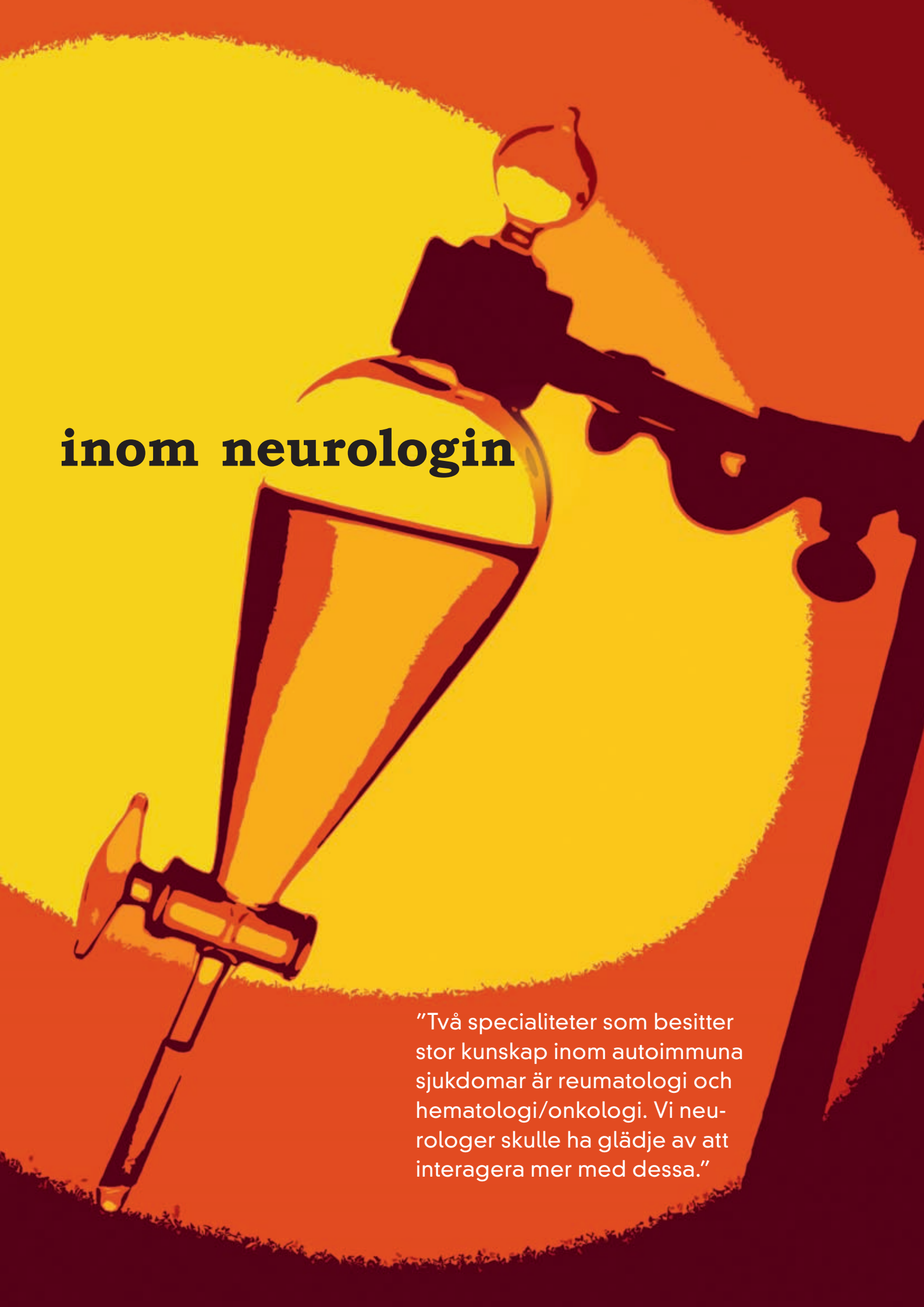
FLERA SPECIALITETER

Förståelse och behandling av autoimmuna sjukdomar intar en särställning såtillvida att det kräver kunskap både inom det organsystem man är specialiserad på och inom basal och klinisk immunologi. Det borde därför vara logiskt att dra nytta av erfarenheter och kunskap från olika specialiteter som behandlar autoimmuna sjukdomar, som reumatologi, njurmedicin, lungmedicin med flera. Det gör man förvisso redan, men enligt min mening inte alls i den omfattning man skulle kunna för att stimulera utvecklingen inom terapiområdet. Två specialiteter som besitter stor kunskap inom autoimmuna sjukdomar är reumatologi och hematologi/onkologi och jag tror att vi neurologer skulle ha glädje av att interagera mer med dessa.

I tabell 1 visas en sammanställning av olika autoimmuna tillstånd inom

neurologin. De uppvisar som förväntat en rad olika neurologiska syndrom beroende på typ och lokalisation av aktuellt autoantigen. För ett antal år sedan hade det legat nära till hands att lägga till en fjärde kolumn i tabellen med rubrik av typen "Huvudsaklig sjukdomsdrivande immuncell" eller liknande. Varje sjukdomstillstånd skulle då kopplas till olika typer av lymfocyter, i de flesta fall T-lymfocyter med i vissa fall uppdelning i CD4-positiva eller CD8-positiva och i några fall skulle sannolikt B-lymfocyter/plasmaceller anses som viktigast i patogenesen.

Huvudregeln skulle vara att vid tillstånd med tydligt beskrivna autoantikroppar, som exempelvis GBS (Guillain-Barrés syndrom), MG (myastenia gravis) och MMN (multifokal motorisk neuropati), skulle B-lymfocyter anges som viktiga i patogenesen och i övriga fall T-lymfocyter. Generellt sett har T-



inom neurologin

”Två specialiteter som besitter stor kunskap inom autoimmuna sjukdomar är reumatologi och hematologi/onkologi. Vi neurologer skulle ha glädje av att interagera mer med dessa.”

AUTOIMMUNA SJUKDOMAR INOM NEUROLOGIN

SJUKDOM	MISSTÄNKT AUTOANTIGEN	BEHANDLINGAR (EX)
Multipel skleros (MS)	Myelinantigeni CNS (MBP, MOG, m fl)	Interferon, natalizumab, rituximab, alemtuzumab, högdoscytostatika
Myastenia gravis (MG)	Acetylkolinreceptorn, muskel-associerat tyrosinkinas (MuSK)	Steroider, cytostatika, rituximab
Autoimmun Lambert-Eatons myastena syndrom (LEMS)	Spänningsberoende presynaptiska kalciumkanaler (VGCC)	Steroider, cytostatika, rituximab
Guillain-Barrés syndrom (GBS)	Gangliosider (GM1, GM2, m fl)	Intravenös immunoglobulin (IvIG), plasmaferes (PF)
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)	Myelinantigen i PNS (PO, P2, PMP22, m fl)	Steroider, IvIG, PF, cytostatika, rituximab
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Gangliosider (GM1, GM2, m fl)	IvIG (endast!)
Inklusionskroppsmysos (IBM)	Okänt	Ingen bevisat effektiv behandling
Neurologiska manifestationer av systemsjukdomar (sarkoidos, vaskulit, Sjögrens syndrom m fl)	Olika antigen beroende på grundsjukdom	Steroider, cytostatika, rituximab
Paraneoplastiska syndrom	Olika antigen beroende på grundsjukdom (Hu, Yo, Ma2, MAG, m fl)	Behandling av underliggande malignitet. Eventuellt steroider, cytostatika, rituximab

Tabell 1. Förmodat autoimmuna sjukdomar inom neurologin utgör en heterogen grupp både för symtom och behandling. Det finns således anledning att anta att både orsaker och sjukdomsmekanismer kan skilja avsevärt mellan de olika tillstånden.

lymfocyten betraktats som viktigast när det gäller immunreglering vid neurologiska autoimmuna sjukdomar och ett bra exempel på det är MS.

Multipel skleros har således i princip regelmässigt angivits som "en autoimmun sjukdom i CNS som orsakas av autoreaktiva T-celler". Det är säkert sant på många vis men det har blivit en slagsida som närmast lett till att B-lymfocyten knappast har existerat som del i sjukdomspatogenesen vid MS. En bidragande orsak till detta kan vara att den experimentella modellen för MS, experimentell autoimmun encefalomyelit (EAE) betraktas som en i princip helt och hållet T-lymfocyterberoende sjukdom varför forskningen kring mekanismer knutna till B-lymfocyter vid neurologis-

ka autoimmuna sjukdomar kommit kraftigt i skymundan.

B-CELLSRIKTAD BEHANDLING

Det var därför nästan lite av en sensation när det visade sig att den monoklonala antikroppen rituximab, som riktas mot det B-cellsspecifika antigenet CD20 och selektivt eliminerar B-lymfocyter, hade en mer än 90-procentig effekt när det gällde att dämpa de MS-inflammationer man kan se på magnetkamera (MRI).

Även vid andra autoimmuna sjukdomar inom neurologin har det visast sig att rituximab kan ha en mycket god effekt på sjukdomsförloppet, men på grund av att flera av dessa tillstånd är ovanliga och traditionellt även kan behandlas med andra läkemedel finns det

ännu begränsade erfarenheter och inga kontrollerade studier vid dessa tillstånd med B-cellsriktad behandling.

Den diagnos där rituximab rönt mest intresse förutom vid MS är myastenia gravis. Det finns således ett antal rapporter från både retrospektiva serier, okontrollerade studier och fallrapporter som styrker att rituximab kan ha en närmast dramatiskt positiv effekt på sjukdomssymptomen vid myastenia gravis.

Myastenia gravis kan dock vanligtvis behandlas framgångsrikt med kortison och traditionella immunosuppressiva läkemedel, varför rituximab inte blivit ett allmänt använt behandlingsalternativ utan nyttjas främst vid i övrigt behandlingsrefraktär sjukdom. Jämfört med kortison är rituximab även ett mycket

FÖRDELAR OCH NACKDELAR MED RITUXIMAB SOM BEHANDLING VID MS OCH MG

PARAMETER	FÖRDELAR	NACKDELAR
Behandlingseffekt	Sannolikt mycket god effekt i de flesta fall	Kontrollerade studier endast vid MS, för övrigt mindre okontrollerade serier
Tolerabilitet	Tolereras mycket väl i de flesta fall	Enstaka infusionsrelaterade reaktioner
Biverkningar/risker	Få allvarliga biverkningar. Risk för PML troligen mycket lägre än vid natalizumabbehandling	PML kan förekomma, särskilt i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel. Viss ökad risk för vanliga infektioner samt Herpes zoster
Följsamhet	100 procent följsamhet eftersom behandlingen ges på sjukhus	
Enkelhet för patienten	Mycket enkel behandlingsregim	
Pris	Billigt (MS)	Dyrt (MG)

Tabell 2. MS och MG är de tillstånd där B-cellsriktad terapi provats mest. Det är fortfarande oklart om det inom MS och MG finns speciella "responders" som svarar extra bra på denna behandling eller om effekten är likvärdig hos de flesta individer med dessa sjukdomar.

dyrare behandlingsalternativ vilket kan bidra till ett mer restriktivt användande vid detta tillstånd.

Eftersom MS är den vanligaste neurologiska autoimmuna sjukdomen kan vi förvänta oss att den största mängden vetenskapliga data från kontrollerade studier kommer att komma från MS. Prisnivån för MS-läkemedel har dessutom hamnat på en helt annan nivå än vad som är fallet vid autoimmuna sjukdomar som kan behandlas med traditionell immunosuppression varför rituximab i detta sammanhang snarare framstår som ett ovanligt billigt alternativ! Tabell 2 exemplifierar en del för- och

nackdelar med rituximabbehandling vid MG och MS.

HUR FUNGERAR BEHANDLINGAR RIKTADE MOT B-LYMFOCYTER?

När vi talar om B-lymfocytriiktad terapi vid autoimmuna sjukdomar menar vi oftast cytotoxiska läkemedel med mer eller mindre specificitet för B-lymfocyter som sänker dess nivå i blodet till vanligtvis initialt omätbara nivåer och effekten antas vara ett resultat av denna eliminering av B-celler.

Man kan dock säga att läkemedel som på annat sätt hämmar eller modulerar funktionen av B-celler, eller i dess

förlängning plasmaceller, också kan räknas som B-cellsriktade. Ett exempel på detta är behandling med megadoser immunglobuliner givet intravenöst (IvIG), som bland annat anses verka genom att minska produktionen av autoaktiva antikroppar genom att hämma plasmacellernas egen produktion via feedback-mekanismer.

Dock är sannolikt effekten av IvIG-behandling mycket mera komplex än så och kommer av den anledningen inte att diskuteras mer i detta sammanhang.

MONOKLONALA ANTIKROPPAR

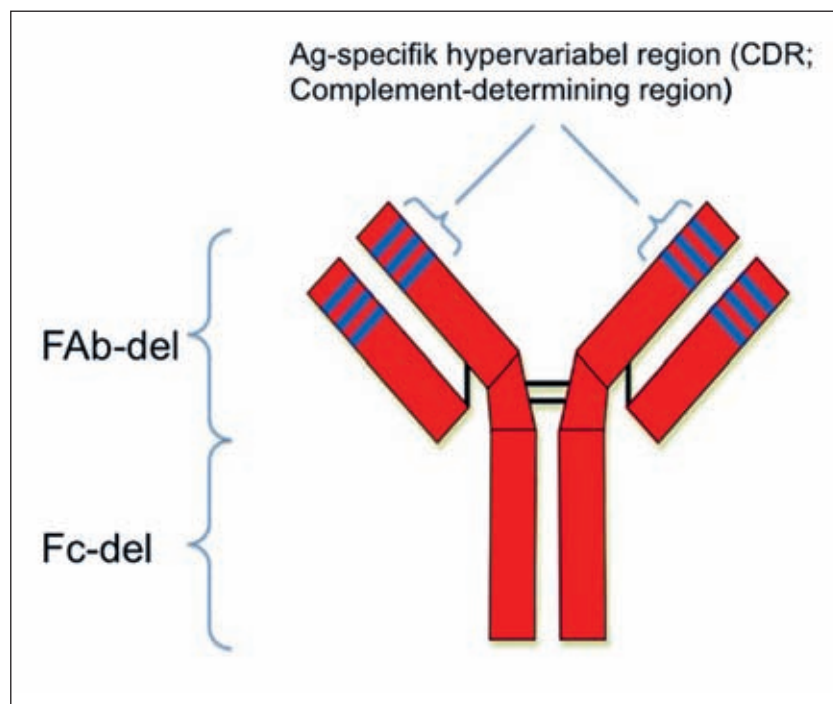
De mest specifika läkemedlen riktade

MONOKLONALA ANTIKROPPAR MOT B-LYMFOCYTER

GENERISKT NAMN	TYP AV MAB	PRODUKTNAMN	INDIKATIONSOMRÅDE
Rituximab	Chimär; Fc-delen human, FAb-delen mus	Mabthera	Lymfom/lymfatisk leukemi, RA, SLE; vidare studier vid MS?
Ocrelizumab	Humaniserad; endast CDR mus	Saknas	Lymfom/lymfatisk leukemi, MS
Ofatumumab	100 % human	Arzerra	Lymfom/lymfatisk leukemi, RA, MS

Tabell 3. Principiella skillnader mellan olika typer av monoklonala antikroppar mot B-lymfocyter. För indikationsområde har både registrerade indikationer och de diagnoser där prövningar pågår med målsättning att få indikation angivits.

PRINCIPIELL UPPBYGGNAD AV MONOKLONALA ANTIKROPPAR



Figur 1. Monoklonala antikroppar är i stort sett alltid uppbyggda på ett IgG-skelett med en icke-variabel del som kallas Fc-del. Denna kan binda till receptorer på immunceller, så kallade Fc-receptorer, och på det viset styra inflammatorisk aktivitet till områden där antikroppen har bundit. Den specifika bindningen mellan antikropp och antigen sker på speciella kontaktytor (CDR) som sitter längst ut på den andra huvudsakliga delen av en monoklonal antikropp, FAB-delen. Hur olika typer av monoklonala antikroppar skiljer sig från varandra med utgångspunkt från dessa strukturer beskrivs i tabell 3.

mot B-lymfocyter är monoklonala antikroppar riktade mot celltestrukturer som är exklusiva för B-lymfocyter. Monoklonala antikroppar är monospecifika antikroppar framtagna antingen via klassisk hybridomteknik genom immunisering av möss med antigenet i fråga eller genom renodlad genteknologi, vanligtvis genom att använda fagbibliotek med humana immunoglobulingener. På det viset kan man uppnå tre grader av humanliknande antikroppar, vilket beskrivs i tabell 3.

Den första typen av terapeutisk monoklonal antikropp var en så kallad chimär antikropp, vilket innebär att man bara bytte ut Fc-delen mot en human Fc-del medan hela FAB-delen var av mus-ursprung. Därefter har man gått vidare med att tillverka antikroppar som är mer än 90 procent humana (humaniserade) och till slut 100 procent humana (figur 1).

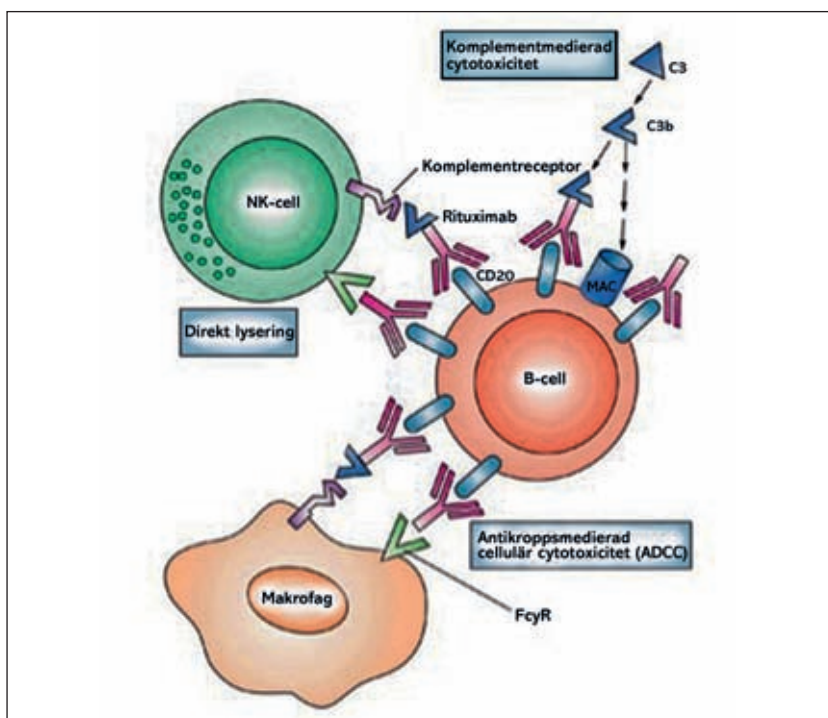
Man har i generikanomenkaturen försett dessa olika typer av antikroppar med specifika suffix i form av -ximab,

-zumab och -mumab. Fördelarna med att göra antikroppen tilltagande human är en mindre risk för immunogenicitet och därmed risk för att utveckla neutraliserande antikroppar mot substansen. Mekanismerna för eliminering av B-celler med monoklonala antikroppar är att dessa lyseras via en eller flera av tre mekanismer som visas i (figur 2).

Det antigen som man har nyttjat sig av för att framställa monoklonala antikroppar mot B-celler är ytantigenet CD20, som uttrycks på B-lymfocytlinjen ända från pre-B-celler till minnes-B-celler men inte på plasmaceller. Dess funktion eller dess ligand är inte helt klarlagda men har sannolikt betydelse för utvecklingen av B-cellslinjen.

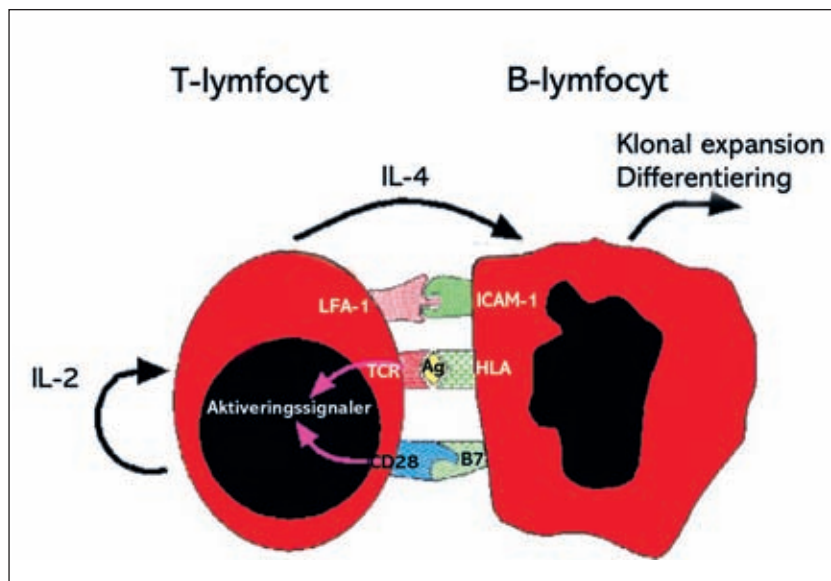
Behandling via antikropp mot CD20 ger en snabb eliminering, inom ett par dagar till omätbara nivåer i perifert blod och sedan en återhämtning under loppet av 6–12 månader efter en behandlingskur. Detta förlopp speglar sannolikt det naturliga nybildandet av B-lymfocyter eftersom man ser precis samma dynamik vid andra behandlingar som ger en perifer utslagning av B-lymfocyter via antingen icke B-cellspecifika monoklonala antikroppar som alemtuzumab

MEKANISMER FÖR ELIMINERING AV B-CELLER AV MONOKLONALA ANTIKROPPAR



Figur 2. Bilden visar tre olika mekanismer för hur B-celler lyseras med monoklonala antikroppar.

AG-SPECIFIK AKTIVERING



Figur 3. Vid aktivering av T-lymfocyter krävs i de allra flesta fall "hjälp" av en cell som presenterar det specifika antigenet via HLA-molekylen och detta HLA-Ag-komplex binder sedan till den specifika T-cellsreceptorn. Detta skeende är noggrant reglerat och kräver bland annat medverkan av specialiserade molekyler för kontakt (till exempel LFA-1 – ICAM-1) och andra molekyler som krävs för att själva aktiveringen skall komma igång, så kallade co-stimulerande molekyler (CD28 – B7). Dessa "antigen-presenterande celler" (APC) kan vara av olika slag, däribland även B-lymfocyter. Om alla kontakter och signaler mellan APC och T-lymfocyt klaffar startar en serie processer i T-cellen som leder till dess aktivering med celledelning och produktion av cytokiner (IL2, IL4 m fl). Även B-lymfocyten kan aktiveras i detta steg med differentiering mot plasmaceller och därmed antikroppsproduktion.

(Mabcampath) eller substanser som inducerar apoptos av både T- och B-lymfocyter, som kladribin. På grund av denna väl beskrivna kinetik ges vanligen behandling med B-cellsriktade monoklonala antikroppar som kurer av 2–4 infusioner med 6–12 månaders intervall.

Det är lätt att dra den möjliga lite förhastade slutsatsen att den viktigaste effekten av terapi som eliminerar B-lymfocyter är att minska produktion av autoantikroppar och därmed huvudsakligen ingripa i det humoral immunsystemet. Mycket talar dock för att detta inte är den enda, och kanske inte den viktigaste, mekanismen även om man ofta kan se sådana effekter vid sjukdomar där det finns väl definierade autoantikroppar som är knutna till sjukdomspatogenesen.

Effekter på cirkulerande antikroppar kan förväntas ha effekt först 2–3 månader efter en behandlingscykel medan man vid MS kan konstatera en snabb effekt på magnetkameraparametrar som är synlig redan fyra veckor efter behandlingen. Därtill kan konstateras att

man vanligen inte ser en signifikant minskning av serum-IgG-värdena, varför det är rimligt att anta att effekten på de immunglobulinproducerande plasmacellerna åtminstone i ett tidigt skede är marginell.

En viktig mekanism som då kan ha betydelse är B-lymfocyternas roll som antigen-presenterande celler för T-celler (figur 3). Därmed kan även denna behandling, som i grunden är helt specifik för B-lymfocyter, visa sig ha en mycket bredare immunologisk effekt genom att ingripa i det komplicerade immunologiska nätverk som ligger till grund för patogenesen av autoimmuna sjukdomar.

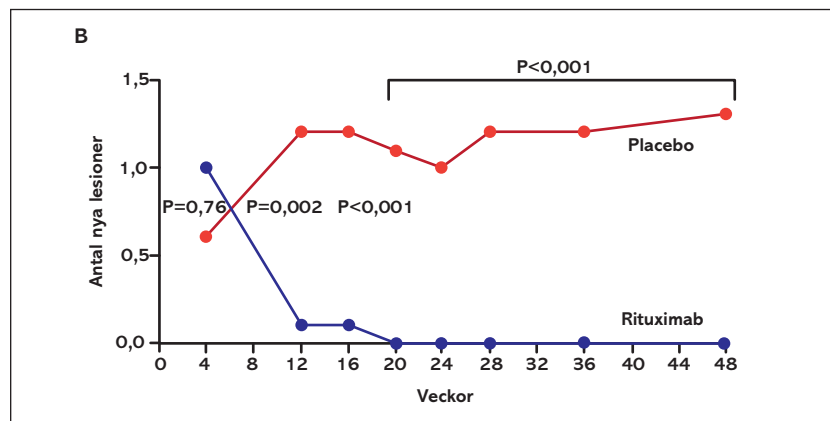
RESULTAT AV BEHANDLING VID MS

Kontrollerade studier med B-cellsriktade monoklonala antikroppar inom neurologin finns än så länge bara vid MS. De omfattar alltifrån flera fas I-II-studier vid skovvis MS (RRMS) till en fas III-studie vid primärprogressiv MS (PPMS).

De mest imponerande resultaten kommer från studierna vid skovvis MS även om endast data från fas II-studier finns ännu. En av dessa publicerades 2008 i New England Journal of Medicine och är en randomiserad placebo-kontrollerad studie med rituximab givet som två infusioner med 1 000 mg intravenöst med 14 dagars mellanrum, vilket är det protokoll som vanligtvis används vid reumatoid artrit (RA).

Den primära utvärderingsparametern var antal aktiva och nya lesioner på MRI och en av de sekundära parametrarna var andel skovfria patienter. Studien var initialt designad att inkludera 280 patienter men avbröts redan vid 104 patienter på grund av den oväntat kraftigt positiva effekten till rituximabs fördel.

RITUXIMAB FÖRHINDRAR INFLAMMATORISK AKTIVITET I HJÄRNAN



Figur 4. Tillkomst av nya kontrastladdande lesioner under behandling med rituximab jämfört med placebo i fas II-studien vid skovvis MS. Man kan se att patienter som behandlades med rituximab i princip är fria från ny inflammatorisk aktivitet från och med tre månader efter en kur rituximab som sedan håller sig hela observationstiden på 48 veckor. Källa: N Engl J Med 2008; 358:676-688.

Figur 4 visar en minskning av nya kontrastladdande lesioner med 91 procent i den rituximabbehandlade gruppen jämfört med placebo, ett resultat som är högrgradigt signifikant trots den lilla studiepopulationen. Även effekten på skov var statistiskt signifikant, med cirka 50 procents minskning av andelen patienter som fick skov under studietiden på 48 veckor.

Det är också värt att notera att det inte finns någon trend till att någon inflammatorisk aktivitet på MRI återkommer, ända upp till nästan ett år efter en given behandlingscykel. Man kan således dra slutsatsen att någon form av inflammatorisk remission inträder som uppenbarligen håller i sig minst ett år efter en behandling på två infusioner med 14 dagars mellanrum. Effekten på MRI är väl i nivå med det man ser vid behandling med natalizumab (Tysabri) och effekten på skov något lägre än med natalizumab men bättre än interferon och glatirameracetat. Dock är det viktigt att konstatera att studien inte var dimensionerad att upptäcka effekter på kliniska variabler varför dessa data får betraktas som osäkra.

FLERA MONOKLONALA ANTIKROPPAR

Ytterligare kontrollerade studier med rituximab vid skovvis MS har inte publicerats men under ECTRIMS-kongressen i Göteborg oktober 2010 presenterades data från studier vid skovvis MS med de båda monoklonala antikropparna ocrelizumab och ofatumumab. I bägge fallen var resultaten imponerande, med en 90–100-procentig reduktion av nya kontrastladdande lesioner hos patienter som behandlats med anti-B-cellsantikropparna jämfört med placebo. För ocrelizumab visade sig monoklonalbehandlingen även signifikant effektivare än 30 µg interferon beta-1a givet intramuskulärt en gång per vecka.

Ocrelizumabstudien är den hittills största fas II-studien med denna behandlingsprincip. Den inkluderade totalt 220 patienter och innehöll två olika doser ocrelizumab, interferonbehandling och placebo. Även i denna studie förelåg en signifikant effekt på skov med en sänkning av skovfrekvensen med 73 och 80 procent i den lägre respektive högre dosarmen ocrelizumab jämfört med placebo.

Dessa bägge studier bekräftar således de mycket lovande resultaten på MRI-relaterad inflammation som presenterats för rituximab och förstärker till och med effekten på kliniska skov, som i ocrelizumabstudien ligger väl i nivå med det som vi ser för natalizumab.

Den enda fas III-studien med B-lymfocyt-specifik behandling, OLYMPUS-studien, är gjord med rituximab vid primärprogressiv MS (PPMS). Här bör poängteras att det hittills inte finns några studier med positiva resultat på försämringstakt vid PPMS och att det allmänt anses att den inflammatoriska komponenten vid denna förloppstyp är mycket låg.

Resultatet av denna studie publicerades i *Annals of Neurology* 2009 och omfattade sammanlagt 439 PPMS-patienter som randomiserats 2:1 mellan rituximab 2 x 1 000 mg var 24:e vecka i två år och placebo. Doseringen var alltså annorlunda mot de ovan beskrivna studierna vid skovvis MS (RRMS) där endast en behandlingscykel gavs varefter patienterna följdes i 24–48 veckor.

Den primära utvärderingsvariabeln var tid till bekräftad försämring på EDSS-skalan (expanded disability status scale) och i hela populationen förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad mellan placebo och rituximabbehandlade personer även om en svag trend förelåg i riktning mot rituximabs fördel. Det gjordes emellertid ett antal förutbestämda subgruppsanalyser, (det vill säga inte post-hoc-analyser) varvid ett par intressanta resultat framkom.

Om studiepopulationen delades upp med avseende på ålder (över respektive under 51 år) och förekomst eller inte förekomst av gadoliniumladdande lesioner vid studiestart framkom intressanta skillnader mellan grupperna. I var och en av grupperna yngre än 51 år respektive med minst en kontrastladdande lesion på MRI vid inklusion sågs en signifikant skillnad till rituximabs fördel och om bägge dessa kriterier förelåg var risken att progrediera endast hälften i rituximabgruppen jämfört med placebo-gruppen.

Dessa data talar således starkt för att åtminstone en del av försämringen, även i det som vi betraktar som en rent progressiv sjukdomsbild, drivs av en inflammatorisk process. Sambandet med

åldern överensstämmer väl med vår kunskap om sjukdomen som allt mindre inflammatorisk med stigande ålder och sjukdomsduration.

RISKER OCH SÄKERHET

Hur ser då säkerhetsprofilen ut för dessa substanser? I detta fall finns en mycket avgörande skillnad mellan de tre preparaten, och det är att det finns en mångfalt större erfarenhet och kunskap kring risker och biverkningar för rituximab jämfört med de bägge andra monoklonala antikropparna, vilket naturligtvis är en stor fördel för rituximab.

Rituximab har funnits på världsmarknaden sedan 1998 och använts av åtskilliga hundra tusen patienter med onkologiska och reumatologiska diagnoser. Preparatet har då bland annat kopplats till risken att utveckla progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) vilket är en fruktad och ofta fatal infektion med ett polyomavirus som kallas JC-virus.

Det har visat sig att behandling med natalizumab (Tysabri), som i dag är det mest effektiva registrerade läkemedlet vid MS, innebär en risk runt en promille per ett års behandling vilket betraktas som den viktigaste anledningen till en viss återhållsamhet med denna behandling. Motsvarande risk vid behandling med rituximab eller andra B-cellsriktade monoklonaler vid MS är inte känd men kan uppskattas grovt för rituximab från behandlingar av andra sjukdomar.

De allra flesta fall med PML med koppling till rituximab finns beskrivna vid behandling av hematologiska sjukdomar där patienterna i princip undantagslöst även varit immunsupprimerade av både grundsjukdomen och annan cytostatikabehandling. Vid reumatologiska sjukdomstillstånd förekommer PML vid rituximabbehandling särskilt vid SLE (systemisk lupus erythematosus), vid vilken det också finns en viss risk för PML även utan behandling med rituximab.

Vid reumatoid artrit däremot skattas risken att utveckla PML till cirka tre på 100 000 rituximabbehandlade patienter vilket således är en avsevärt lägre risk än den man ser vid behandling med natalizumab vid MS. Hittills finns inget fall av PML beskrivet vid rituximabbehandling av MS, men det totala antalet

behandlade patienter är fortfarande relativt lågt och bör uppgå till åtminstone någon eller några tusen i världen.

När det gäller de nyare anti-CD20-monoklonalerna finns ännu inga rapporter om fatala eller livshotande biverkningar med ofatumumab, däremot finns det för ocrelizumab. Utvecklingen av den senare antikroppen är stoppad

neurologiska autoimmuna sjukdomar. Mekanismen är sannolikt via påverkan på både humoral och cellulära immunologiska mekanismer men detta är fortfarande dåligt känt.

Några av de största fördelarna med den här typen av behandling är att både riskprofil och tolerabilitet är mycket gynnsam och att behandlingsregimen

komma att bli ifrågasatt, vilket skulle vara en olycklig utveckling för alla parter. Det finns därför anledning att från akademins sida försöka genomföra ytterligare studier med rituximab vid MS, liksom vid andra neurologiska autoimmuna sjukdomar, och sådana planer föreligger också.



”Kontrollerade studier med B-cellsriktade monoklonala antikroppar inom neurologin finns än så länge bara vid MS.”

inom reumatologin på grund av allvarliga infektioner inklusive opportunistiska infektioner med dödlig utgång. Det finns inte närmare publicerat vilka typer av infektioner det rör sig om men sannolikt har dessa inkluderat PML. Under ocrelizumabstudien vid MS uppträdde ett fall av trombotisk mikroangiopati tolv veckor efter behandlingscykeln vilken dessutom hade en dödlig utgång. Mekanismerna bakom detta är fortfarande okänt.

Vad gäller mera vanligt förekommande infektioner har man i MS-studierna sett en lätt ökning av sådana men dessa har i samtliga fall varit behandlingsbara med sedvanliga terapier. Lätta till måttliga infusionsrelaterade reaktioner är vanliga men snabbt övergående. Med tanke på att varje patient enbart behandlas med enstaka infusioner per år är detta ett litet problem.

SAMMANFATTNING

Specifik behandling med monoklonala antikroppar riktade mot B-lymfocyter har en potential att bli ett mycket värdefullt tillskott i behandlingsarsenalen vid

med enstaka kurer med månaders eller års mellanrum bidrar till en hög livskvalitet för patienterna.

Rituximab finns redan tillgängligt och kan därför användas i särskilda fall. Denna behandling har en stor fördel gentemot de andra genom att ha en väl dokumenterad säkerhetsprofil, vilket man inte med automatik kan översätta till de andra monoklonala antikropparna trots att de är riktade mot samma ytantigen på B-cellerna.

Det finns dessvärre en risk att läkemedelsbolagen inte kommer att studera rituximab vidare i fas III-studier utan väljer att ta fram denna dokumentation enbart för de nyare produkterna. Ocrelizumab har utvecklats och säljs av samma företag som rituximab och det föreligger med all säkerhet ekonomiska incitament för att enbart registrera den senare produkten vid till exempel MS, som då kan prissättas avsevärt högre än vad rituximab kostar i dag.

Om det sedan skulle visa sig att ocrelizumab eller ofatumumab kan leda till allvarliga biverkningar, även ovanliga sådana, kan hela behandlingsprincipen



ANDERS SVENNINGSSON
DOCENT, ÖVERLÄKARE,
NEUROLOGISKA KLINIKEN,
NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ
ANDERS.SVENNINGSSON@NEURO.UMU.SE

Sömnstörningar vid NEURODEGENERATIVA sjukdomar

Störd sömn förekommer hos de flesta patienter med neurodegenerativa sjukdomar. Sömnstörningen påverkar funktionsförmågan och kan ibland vara avgörande för hur vården ska planeras. Vanligen förlöper sömnbesvären parallellt med sjukdomen, men det finns observationer som ger stöd för möjligheten att insatser mot den störda sömnen kan ge långsammare sjukdomsutveckling. En intressant forskningslinje är frågeställningen huruvida tidigt insatt behandling, till exempel med immunologiskt verksamma substanser, kan motverka utveckling av sjukdom genom påverkan på sömnens immunprocesser, skriver professor **Jerker Hetta**, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet.

Sömn är ett tillstånd då hjärnan får återhämtning vilket möjliggör fullgod funktion under dagen. Störd sömn ger effekter på kognitiv förmåga, stämningsläge och välbefinnande.

Sömn har olika stadier, där en cykliskt återkommande REM-sömn (rapid eye movement) återkommer med cirka 90 minuters intervall. Den övriga sömnen har fyra undertyper, varav den djupa sömnen (stadium 3 och 4) kallas deltasömn. Under REM-sömn förekommer normalt muskulär atoni, så att kroppen förhindras att motoriskt utföra drömmarnas scenerier.

Störd sömn är vanligt vid neurologiska sjukdomar, särskilt vid neurodegenerativa sjukdomar där det också kan antas att den störda sömnen bidrar till sjukdomsprocessens fortskridande¹. Under sömn pågår bland annat immunmodulerande processer och felaktigheter kan bidra till neurodegenerativa processer. En intressant forskningslinje är i dag frågeställningen huruvida tidigt insatt behandling, till exempel med immunologiskt verksamma substanser kan motverka utveckling av sjukdom genom påverkan på sömnens immunprocesser.

För närvarande diskuteras denna aspekt mot bakgrunden av fynd som visar att störd REM-sömn (REM-sleep behaviour disorder, RBD) ökar risken att utveckla Parkinson sjukdom, multisystematrofi (MSA) och demens med Lewy-kroppar (dementia with Lewy Bodies, DLBD). Än så länge

har man inte visat att man kan påverka sjukdomsutveckling genom insatser riktade mot sömnstörningen, men det har inspirerat forskning med denna frågeställning.

Under senare år har stort intresse riktats mot det relativt nyupptäckta peptidsystemet med orexin (också benämnt hypokretin) som transmittor. Orexinneuronen finns lokaliserade i hypotalamus och är involverade i regleringen av sömnvakenhet och i reglering av muskeltonus under REM-sömn. Vid narkolepsi minskar eller elimineras orexinets aktivitet. Lägre nivåer av orexin ger sämre vakenhet.

Uppkomsten av orexinbrist tycks bero på immunologiskt medierade processer och kan uppkomma vid flera neurodegenerativa sjukdomar. För närvarande pågår forskning om såväl orexinagonister som orexinantagonister.

SÖMNSTÖRNINGAR

Ett skäl till ökat intresse för sömnstörning vid neurologisk sjukdom är dessa forskningsfynd, men i ett kliniskt perspektiv är huvudsälet till uppmärksamhet på sömnstörning att störd sömn har en påtagligt negativ inverkan på livskvalitet, kognitiv förmåga och ökar risken för utvecklandet av depression. Otillräcklig sömn ger besvär av trötthet, irritabilitet, muskelsmär, försämrad koncentration, depression och sömnlighet.



"Den tredjedel av dygnet som utgörs av natten med sin vederkvickande sömn är ofta störd hos patienter med neurodegenerativa sjukdomar."

Sömnstörningar indelas i fem huvudgrupper: insomni, hypersomni, parasomnier, dygnsrytmsstörning och sömnapne-syndrom.

Insomni innebär svårigheter att somna eller bibehålla sömn, eller avkortad sömn.

Hypersomnier utmärks av ökad sömnighet med benägenhet att somna under dagen.

I gruppen **parasomnier** finns en rad olika fenomen som uppträder under sömnen, till exempel sömngång, söngväning, tandgnissling och ökad eller annorlunda motorisk aktivitet. RBD, liksom PLMS (periodic leg movements during sleep) ingår bland parasomnierna. Den mest uppmärksammade parasomnin vid neurodegenerativa sjukdomar är RBD. Den ses i dag som ett tidigt tecken på synukleinopati (inlagring av protein i neuron)².

Störd dygnsrytm innebär oförmåga till sömn på adekvata tider, antingen senarelagd eller för tidig.

Sömnapnesyndrom utmärkes av störd andning under sömnen, med pauser i andningen (apnéer), vanligen beroende på intermittenta andningshinder, eller så kallade centrala apnéer.

Här följer en genomgång av sömnstörningar vid några neurodegenerativa sjukdomar:

Parkinsons sjukdom Sömnstörning finns hos de flesta Parkinsonpatienter (upp mot 90 procent). Det handlar både om svårigheter att somna och att sömn störs av uppvaknanden, eller blir avkortad. Ofta finns restless legs (RLS) som bidrar till insomningsbesvären. Vidare förekommer ett stort antal motoriska störningar under sömnen. Sömn hos Parkinsonpatienter störs också av svårigheter att på ett adekvat sätt justera kroppsläget under sömnen. Många störs av smärtor. Förekomsten av depression ger sömnstörning.

Under de senaste åren har flera rapporter visat att sömnstörningarna föregår debuten av Parkinson, och att det kan röra sig om många år innan sjukdomen diagnostiseras. Särskilt tydligt är detta utifrån förekomsten av störd REM-sömn, RBD.

Under normal REM-sömn föreligger muskelatoni, orsakad av ett bansystem från hjärnstammen som ger en avstängning av framhornsceller i ryggmärgen. Vår posturala muskulatur (vår förflyttningsmuskulatur) är paralyserad, och det som spelas upp i drömmen av motoriska händelser kan inte utföras av den sovandes kropp. Det inhibitoriska inflytandet kan skadas vid lesioner i de kolinerga banor som projiceras på framhornscellerna.

Detta visades på 70-talet av Michel Jouvet, vilket var ett viktigt bidrag till förståelsen av REM-sömn. I experimentella studier på katt visade Jouvet att efter att ha skurit av de nervbanor som går till framhornscellerna kunde den opererade katten under REM-sömn motoriskt utföra det den drömde om (i de flesta fallen jaktbeteende). Förändringar i hjärnstammen vid RBD finns beskrivet i en artikel i *Annals of Neurology*, December, 2010³.

På samma sätt finns det vid RBD ett motorisk agerande under REM-sömn, vanligtvis ett flaxande med armar och

ben som kan leda till stora obehag och eller skador hos sängpartner, eller att patienten själv slår i sänggaveln eller väggen. Individen själv minns inte så mycket vad som hänt, men sårskador eller blåmärken, eller rapport från observatör, ger misstanke om tillståndet. Symtombilden kan ibland präglas av skrik och grymtanden eller svordomar. RBD finns nästan bara hos män.

”Störd sömn är vanligt vid neurologiska sjukdomar, särskilt vid neurodegenerativa sjukdomar där det också kan antas att den störda sömnen bidrar till sjukdomsprocessens fortskridande.”

Utredning med polysomnografi ger diagnos. Ibland kan man påvisa en mildare form av RBD, med REM-sömn som saknar muskulär atoni utan att motorisk aktivitet manifesterats. Vid RBD är behandling med klonazepam 0,5–2 mg standardbehandling, men andra läkemedel har prövats⁴.

Vid Parkinson föreligger dagsömnighet, och i vissa fall finns episoder med snabb insomning (”sleep attacks”). Orsaken är oklar, i viss mån kan medicinerings vara orsak, men man har också diskuterat genetisk variation i D2-receptorer eller minskad aktivitet i hypokretinsystemet. I enstaka fall kan sömnhetsattackerna likna bilden vid narkolepsi, men kataplexi är ovanligt⁵.

Alzheimerdemens Störd sömn finns ofta i ett tidigt skede i sjukdomen och i det fortsatta förloppet är sömnstörningen parallell med den kognitiva försämringen. Vanligen föreligger en rubbad dygnsrytm, med ökad vakenhet nattetid och perioder av sömn under dagen⁶. Minskning av djupsömn (deltasömn) finns tidigt i förloppet, i ett senare skede uppkommer minskning av REM-sömn. Under dagtid förekommer tupplurar som emellertid inte kan kompensera helt för minskning av nattsömn.

Många patienter har under nattsömn sömnapné. Vid polysomnografi ses också minskning av K-komplex och sömnsplar (olika komponenter i EEG-signalerna). Vid Alzheimerdemens sker degeneration också i nucleus basalis, som är ett huvudområde för acetylkolinets inverkan på cerebral cortex och denna inverkan kommer att påverka REM-sömn, som har en kolinerg aktivering.

Den kolinerga underfunktionen bidrar till den försämrade minneskapaciteten. Vid Alzheimerdemens kan också den försämrade dygnsrytmsregleringen bero på degenerativa förändringar i de suprachiasmatisa kärnorna som kan sägas vara vår biologiska klocka. Vid Alzheimerdemens finns en minskning av melatoninutsöndring. Behandling riktad mot den försämrade dygnsrytmsregleringen har prövats, till exempel ljusbehandling och tillförsel av melatonin. Resultaten har varierat i olika studier.

Lewy bodydemens (DLBD) Sömnstörning vid Lewy bodydemens är ofta ännu mer uttalat än vid Alzheimerdemens. Här förekommer såväl insomni som hypersomni, RBD och hallucinationer under natten.

Multipel skleros (MS) Vid MS finns ett flertal sömnstörningar. Vanligtvis finns besvär av trötthet och/eller sömnhet, således kan man i vissa fall diagnostisera hypersomni. Då en patient har besvär av ökad sömnhet med insomningsperioder under dagen ska man alltid överväga störd eller avkortad nattsömn⁷. En del patienter har fragmenterad sömn, till exempel orsakat av nattliga myoklonier (korta, snabba, icke-avsiktliga ryckningar), vilket praktiskt taget alltid finns hos patienter som har restless legs. Förekomsten av restless legs är hög hos patienter med MS.

Demyelinisering i hjärnstammen och mitthjärnan är relativt vanligt och har en relation till störd sömn. Lesioner i laterala hypotalamus kan ge låg nivå av hypokretin i cerebrospinalvätskan och kan ses som en orsak till hypersomni. Patienter med lesioner i detta område kan utveckla narkolepsi. Positivt behandlingssvar på prednisolon har rapporterats vid detta tillstånd. Lesioner i medulla oblongata kan ge apnéer under sömnen, detta ger utöver en metabol påverkan en fragmentering av sömnen och därmed ett sämre återhämtningsvärde och åtföljande dagsömnhet.

Huntingtons sjukdom Vid denna sjukdom sker en progressiv försämring av förmågan till djupsömn och dessutom försämring av den cirkadiska regleringen av sömn-vakenhetsmönstret. Nyligen har man i en djurstudie visat att möss som har Huntingtongenomen utvecklar en sömnstörning på ett liknande sätt som patienter med sjukdomen, bland annat en försämrad dygnsrytmsreglering. När man behandlade mössen med farmaka (modafenil på dagen och alprazolam till natten) återställdes dygnsrytmen och de fick förbättringar i kognitiv funktion och belägg för minskad sjukdomsutveckling⁸.

Progressiv supranukleär paralys (PSP) Vid PSP föreligger nästan alltid sömnbesvär, vanligast är insomni. Eftersom de patologiska förändringarna finns i hjärnstammen kan man förstå att sömnstörningen också påverkar REM-sömnen, och vissa patienter har störd REM-sömn och sömnapné. Det har också rapporterats om lägre nivåer av hypokretin vilket kan relateras till besvär av sömnhet under dagen.

Som sammanfattning kan man konstatera att den tredjedel av dygnet som utgörs av natten med sin vederkvickande sömn ofta är störd hos patienter med neurodegenerativa sjukdomar. Om störd sömn kan motverkas har det stor betydelse för den sjuke. I denna korta presentation har jag inte tagit upp så mycket om behandling, främst därför att det är ett område som inte har undersökts i tillräcklig omfattning. Kanske kan det i framtiden vara möjligt att hitta specifika behandlingar som kan ge patienterna god lindring och i bästa fall bidra till att sjukdomsprocesser motverkas.

REFERENSER

1. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Aug;11(8):589-99.
2. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*. 2010 Aug 10;75(6):494-9.
3. Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, Iranzo A, Gschliesser V, Seppi K, Santamaria J, Tolosa E, Högl B, Poewe W. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol*. 2010 Dec 28 [Epub ahead of print]
4. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, Karippot A, Ramar K, Kristo DA, Morgenthaler TI; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med*. 2010 Feb 15;6(1):85-95.
5. Haq IZ, Naidu Y, Reddy P, Chaudhuri KR. Narcolepsy in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2010 Jun;10(6):879-84.
6. Song Y, Dowling GA, Wallhagen MI, Lee KA, Strawbridge WJ. Sleep in older adults with Alzheimer's disease. *J Neurosci Nurs*. 2010 Aug;42(4):190-8.
7. Raggi A, Ferri R. Sleep disorders in neurodegenerative diseases. *Eur J Neurol*. 2010 Nov;17(11):1326-38.
8. Pallier, NP, Morton AJ. Management of sleep/wake cycles improves cognitive function in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Brain Research* 1279, 2009, 90-98.



JERKER HETTA
PROFESSOR, INSTITUTION FÖR KLINISK NEUROVETENSKAP,
KAROLINSKA INSTITUTET
JERKER.HETTA@KI.SE

Mängden av oseriös information på nätet kan vändas till en möjlighet att positionera sig som en trovärdig medicinsk avsändare. Det menar statsvetaren **Lee Aase**, chef för Center for Social Media på välrenommerade Mayo-kliniken i USA och pionjär på området sociala medier i vården. Han var av de mer uppmärksammade gästföreläsarna under Svenska Läkaresällskapets Riksstämma i Göteborg.

– **Ansaret att leverera korrekt**, uppdaterad och faktagranskad medicinsk information vilar allt tyngre på seriösa aktörer, sade han inför ett välfyllt auditorium under Riksstämman. Vi måste finnas där och se till att vederhäftig information hamnar högt uppe i sökmotorerna – internet är en för viktig informationskälla för att vi ska överlåta informationsgivningen till amatörer.

Lee Aase gav föreläsningen "Bringing the social media revolution to health care" och deltog därefter i seminariet "Sociala medier i vetenskapens tjänst". Genom att berätta om både sin privata och yrkesmässiga framfart på nätet bjöd han åhörarna på en underhållande och insiktsfull räkna möjligheter att använda sociala medier i vården och i medicinsk kommunikation.

Själv började han i liten skala med en egen blogg på sjukhusets webbplats 2006, för att "göra sina egna misstag". Den utvecklades snabbt vidare till något av ett nätbaserat "universitet" för tips och råd om hur man använder olika typer av sociala kanaler, en verksamhet som Lee Aase nu sköter vid sidan av sitt ordinarie uppdrag.

Det som lockade honom i starten var möjligheten att kommunicera direkt med patienter och allmänhet – utan att gå "omvägen via olika redaktioner" för att nå breda målgrupper. Klinikens egna undersökningar visar att 91 procent av de patienter som har sökt sig till Mayo-kliniken i Rochester, Minnesota, säger bra saker om sjukhuset och att 85 procent har rekommenderat kliniken till vänner.

– Får de en chans att göra det via vår egen webbsida blir genomslagskraften förstås ännu större.



BRETT OCH SNABBT GENOMSLAG

Lee Aases grundläggande budskap är att de sociala kanalerna som Youtube, Twitter och bloggar mångfaldigar möjligheten att nå ut brett och blixtnabbt med budskap som kan användas för att både förebygga, lindra och lotsa rätt.

När kliniken visade en webbintervju med basebollspelaren Jayson Werth som fått hjälp med sin krånglande handled av en av Mayo-klinikens specialister och därefter kunde göra hjälteinsatser för sitt lag, dröjde det inte länge innan patienter med liknande problem hörde av sig. Den skicklige läkaren, Richard Berger, intygar nu att hans operationsteknik – tack vare de sociala medierna – spreds på två år i stället för brukliga 10–15 år för införande av en ny medicinsk procedur.

Lee Aase – pionjär på sociala medier i vården:

”Ta makten över medicinsk information på nätet!”



Foto: Magnus Gotander

Lee Aase från Mayo-klinken och pionjär på sociala medier i vården var en av de mer uppmärksammade föreläsarna på Riksstämman i Göteborg. Här berättar han om en videointervju med en basebollspelare som tack vare sociala medier fick ett blixtnabbt genomslag och därmed bidrog till att på rekordtid introducera en ny operationsteknik.

Som exempel på genomslag visade Lee Aase en oemotståndlig filmsnutt av ett pianospelande äldre par som, fångade av en videokamera, på tre månader gick från 1 000 visningar till över tre miljoner träffar. Paret befann sig i klinikkens sällskapsrum där det finns ett piano med en skylt som uppmanar patienter och anhöriga till musicerande. Nu är

MAYOKLINIKEN – EXEMPEL PÅ SOCIALA MEDIEKANALER

Nyhetslogg: newsblog.mayoclinic.org/

Twitter: twitter.com/mayoclinic

Youtube: www.youtube.com/user/mayoclinic

Patientbloggar: sharing.mayoclinic.org/

Slideshare, Lee Aases presentation:

www.slideshare.net/LeeAase

den lilla humörhöjaren uppe i närmare åtta miljoner visningar och det gamla paret som spelade på klinikens piano är kändisar från tv-inslag som nått ända till Japan.

– Att använda korta videoinslag är ett extremt effektivt sätt att nå ut. Det kan vara oerhört enkla intervjuer med läkare som berättar om ovanliga diagnoser. Eftersom informationsbehovet på sådana områden är enormt stort sprids inslagen med rekordfart, säger Lee Aase.

”Det blir allt viktigare att seriösa aktörer är aktiva på nätet och ser till att vederhäftig medicinsk information kommer högt upp i sökmotorerna”

Lee Aase, Social Media Manager på Mayo-kliniken i Minnesota

När det gäller Mayo-kliniken samordnas numera kommunikationen i de sociala medierna med övrigt press- och informationsarbete och de anställda på sjukhusets kommunikationsavdelning förväntas både skriva, videofilma och publicera nyheter i flera egna mediekkanaler. Men det är inte några tekniker som tar över avdelningen.

– Det är kanalerna som förändras. Att kunna skriva och berätta en historia är fortfarande ett grundläggande hantverk, påminner Lee Aase.

”ANVÄND SUNT FÖRNUFT”

Många ansvariga, inte minst inom hälso- och sjukvården, är med all sannolikhet oroliga för att släppa ut sina medarbetare i den sociala medievärlden.

– Använd sunt förnuft, men var professionell, är Lee Aases konkreta råd. Och skriv aldrig någonsin något som du inte skulle stå ut med att läsa i tidningen dagen därpå.

Han tar exemplet med vårdanställda som i uppmärksammade fall publicerat integritetskränkande operationsbilder på nätet.

– Då är det inte främst de sociala medierna som är problemet utan det faktum att medicinsk personal tagit privata bilder i situationer där ett sådant förfarande är helt förkastligt. Skadan blir visserligen större till följd av det massiva genomslaget, men i grunden handlar det om ett felaktigt beteende.

Lösningen, enligt Lee Aase, är att lägga tid och kraft på att informera och utbilda den egna personalen om vad som gäller. Det handlar om vanligt fotarbete och information som ständigt måste upprepas för att hålla liv i diskussioner om värdegrund, etik och om arbetsplatsens uppförandekod och ordningsregler.

Att förbjuda användning av sociala medier genom att blockera datorer på arbetsplatsen är han helt emot.

ENKÄT SOCIALA MEDIER PÅ STÄMMAN

Mentometersvar från publiken under seminariet Sociala medier i vetenskapens tjänst.

Använder du sociala medier på internet?	
Ja, privat	41 %
Ja, i yrket	4 %
Både privat och i yrket	35 %
Tveksam, vet ej	20 %

Tror du på en utveckling av sociala medier i den kliniska vardagen?	
Kommer att få ett snabbt genomslag i Sverige	49 %
Kommer att ta tid innan det får genomslag i Sverige	38 %
Kommer inte att få något större genomslag i Sverige	2 %
Tveksam/vet ej	10 %

Tror du på utvecklingen av sociala medier i vetenskapliga sammanhang?	
Kommer att få ett snabbt genomslag i Sverige	55 %
Kommer att ta tid innan det får genomslag i Sverige	38 %
Kommer inte att få något större genomslag i Sverige	3 %
Tveksam/vet ej	3 %

Bör sjukhus och myndigheter använda sociala medier för dialog med allmänheten?	
Ja, mycket mer	49 %
Ja, lite mer som komplement	38 %
Nej, inte användas alls	9 %
Neutral/inga synpunkter	4 %

Har du läst någon patientblogg?	
Ja	38 %
Nej	60 %
Tveksam/vet ej	2 %

Har du besökt något patientforum på nätet?	
Ja	45 %
Nej	54 %
Tveksam/vet ej	1 %

Vad tycker du om patientforum på nätet?	
Mycket positiv	35 %
Ganska positiv	42 %
Ganska negativ	6 %
Mycket negativ	2 %
Neutral/inga synpunkter	15 %

Vill du lära dig mer om hur du kan dra nytta av sociala medier?	
Ja, för mitt privata liv	5 %
Ja, för jobbet	15 %
Ja, både för privatliv och jobb	68 %
Tveksam	6 %
Jag känner inga behov av sociala medier	6 %

– Anställda har i dag supermoderna mobiltelefoner. Det räcker som svar.

Själv uppmanar han anställda att använda sociala medier, men ger också rådet att vara noga med att i varje enskilt fall välja rätt kanal.

– Medan Facebook är till för vänner är Twitter bäst för dem du inte känner.

När en patient är vän med sina läkare så är det för att de verkligen är vänner på riktigt, kanske gamla klasskamrater. Det är bara då man bör vara vänner på Facebook.

FORTSÄTTER MED GLOBALT NÄTVERK

Utöver möjligheten till snabbt och brett genomslag framhåller han också kostnadseffektiviteten i att arbeta med sociala medier. Avgiften är noll, säger han flera gånger, men har då inte räknat med kostnaden för de egna kommunikatörerna.

Lee Aase och Mayo-kliniken fortsätter nu sitt arbete inom de sociala medierna med höga ambitioner att skapa ett heltäckande globalt nätverk för sjukvården. Målet är att bli en världsomspännande möjlighet för professionellt utbyte och diskussion på nätplatsen socialmediahealthnetwork.org

Omkring 800 sjukhus i USA använder aktivt sociala medier i en eller annan form. Cirka 100 av dessa har egna bloggar.

– Vi på Mayo-kliniken anses fortfarande ligga i framkant, men vi har många efterföljare som är väldigt duktiga och vi delar gärna med oss av våra erfarenheter så att andra får hjälp att utvecklas.



GITTE STRINDLUND
MIX PUBLIC RELATIONS



Vill du hålla dig uppdaterad på vad som skrivs om neurologiska sjukdomar i pressen?

Vi startar nu en kostnadsfri tjänst. Vi skickar ett veckovis mail med de nyheter med koppling till neurologiska sjukdomar som lagts ut på www.neurologiisverige.se under den senaste veckan.

Om du vill hålla dig uppdaterad anmäler du dig på www.neurologiisverige.se alternativt skickar ett mail till oss med dina uppgifter. Namn, e-post, specialitet, arbetsplats och skickar in till oss på redaktionen@pharma-industry.se

Håll dig uppdaterad!

Neurologiska kliniken vid Akademiska sjukhuset, Uppsala

Patientvård stammen i ett vittgrenat träd

Kan en neurologklinik liknas vid ett träd? Ja, vid Akademiska sjukhuset i Uppsala används den vackra bilden för att beskriva vad som både är det viktigaste i verksamheten och vad som ger näring åt all den fruktbärande forskning som bedrivs parallellt vid landstingets klinik och universitetets institution.

Jämfört med andra kliniker på anrika Akademiska sjukhuset i Uppsala är neurologiska kliniken – neurologen – av mellanstorlek. Räknat som universitetsklinik är det en av de minsta.

Men verksamheten är vittförgrenad och det finns så mycket att berätta att de planerade fyra intervjupersonerna till slut blir hela nio.

På en kombinerad landstings- och universitetsklinik kretsar naturligtvis en hel del kring de många forskningsprojekt som pågår, ofta i frontlinjen inom flera behandlingsområden, bland annat Parkinsons sjukdom, MS och stroke. Den akademiska delen utgörs av institutionen för neurovetenskap.

Men på frågan vad som skall föras fram som det allra viktigaste kännetecknet på verksamheten vid neurologikliniken blir svaret – patientvården.

– Grunden i vår verksamhet är att varje morgon se till patienternas behov och försöka bedöma vilka som behöver komma hit för behandling, säger överläkare Eva Kumlien.

Kan en neurologklinik liknas vid ett träd? Ja, vid Akademiska sjukhuset i Uppsala används den vackra bilden för att beskriva vad som både är det viktigaste i verksamheten och vad som ger näring åt all den fruktbärande forskning som bedrivs parallellt vid landstingets klinik och universitetets institution.

– Om vi ser på kliniken som ett träd med oerhört många förgreningar och spetskompetenser så är patientvården den kraftiga stammen som bär det övriga, förklarar hon med en tilltalande metafor.

Verksamhetschefen Karin Rudling, nytillträdd i september 2010, håller med och kompletterar:

– Kliniken tycker jag kännetecknas av prestigelöst samarbete över alla gränser, både mellan sjukhusets olika delar och mellan den landstingsdrivna vården

och den akademiska forskningen och undervisningen.

Karin Rudling hänvisar dock till sin korta tid på kliniken och överlåter åt andra att beskriva verksamheten. En är lektor Anja Smits som fördelar sin tid med en tredjedel vardera inom respektive läkarutbildning, forskning och kliniskarbete.

– Utmärkande är att patientbehovet styr forskningen här, säger hon. Det är stimulerande att patienterna därigenom får del av de allra senaste behandlingsrönen. Jag tror det är unikt för vårt sjukhus att så gott som all klinisk verksamhet är kopplad till forskning på något sätt.

På neurologen som tillhör institutionen för neurovetenskap finns för närvarande åtta doktorander och nio seniora forskare.

BETJÄNAR ÅTTA LÄN

Neurologikliniken vid Akademiska sjukhuset grundades 1958 och arbetet leddes då av två läkare. En av dem var





Karin Rudling

professor Karl-Axel Ekbom, vars banbrytande forskning bland annat resulterade i definitionen av Ekboms sjukdom, i dag kallad restless legs syndrome.

Verksamheten har successivt utvecklats och för närvarande är tjugo läkare helt eller delvis knutna till neurologen. Med sjuksköterskor och undersköterskor omfattar personalen omkring 65 personer. Här arbetar även sjukgymnaster, arbetsterapeuter, kuratorer och psykolog.

Vårdavdelningen – stammen på trädet – är en av de två regionklinikerna i Uppsala-Örebroregionen.

Den har 21 vårdplatser på vardagar, något färre under helger. Till stor del bedrivs här regionsjukvård i slutenvård, men även akutverksamhet. Upptagningsområdet för patienter omfattar åtta län, inklusive Uppsala. Dessutom verkar



Eva Kumlien



Karl Sjölin

kliniken på konsultbasis på Åland. Totalt rör det sig om knappt 2 miljoner invånare i upptagningsområdet.

På avdelningen utreds och behandlas vuxna patienter med sjukdomar och skador på det centrala, perifera och autonoma nervsystemet jämte muskelsjukdomar. Den största sjukdomsgruppen utgör motorikstörningar, främst Parkinsons sjukdom.

Poliklinisk vård ges vid neuromottagningen. Här finns även den så kallade "svettmottagningen" där man behandlar handikappande svettning, hyperhidros, med injektioner med botulinumtoxin.

Att Akademiska sjukhuset brottas med stora organisatoriska och ekonomiska problem vet alla som följer länsnyheterna. Men här på neurologen ver-



Jan Fagius

kar man relativt opåverkade av debaclet.

– Visst kan det vara påfrestande ibland när olika budgetar för landsting och universitet krockar, säger docent Dag Nyholm som går sin specialistutbildning till neurolog. Men med den nya ledning vi fått här på neurologkliniken känns det att vi är på väg framåt och uppåt.

FRAMGÅNGSFAKTOR

Under decenniernas lopp har neurologkliniken vid Akademiska sjukhuset gjort sig känd för forskning inom flera områden, men kanske främst inom neurologiska sjukdomar med motoriska störningar som symptom, där Parkinsons sjukdom är den största patientgruppen. Den banbrytande behandlingen med Duodopa-pump utvecklades i Uppsala.

– Det som lockade hit mig var bland annat den långa och imponerande forskningstraditionen, säger Karin Rudling. Det finns både bredd och

Joachim Burman

Ingela Nygren



många intressanta spetskompetenser. Idéerna flyger högt här.

– Det är därför vi forskare som brinner för utveckling trivs att arbeta vid den här kliniken, säger Anja Smits. Många tror att mitt område, hjärntumörer, är tungt att jobba med. Men det är det inte när man hela tiden ser små framsteg. Vi kan exempelvis i dag bättre

förutse vem som kommer att svara på vilken behandling och därmed göra det optimala för varje patient. Hjärntumörer kan i vissa fall behandlas som en kronisk sjukdom man kan leva med, i stället för en säker dödsdom.

Det livliga samarbetet över klinik- och ämnesgränserna lyfts fram som en framgångsfaktor.

– Miljön här gynnar nära samarbeten, säger Eva Kumlien.

Bland annat framhåller man draghjälp av neurokirurgiska kliniken i arbetet kring Parkinsons sjukdom.

Dag Nyholm tillhör skaran forskande kliniker som stortrivs på neurologen.

– Det är roligt att få varva kliniskt arbete, där jag lär känna patienter, med skrivbordsjobb. Jag tror man blir en bättre kliniker om man håller sig à jour med forskningen.

Han gillar även de populärvetenskapliga inslagen då han får medverka vid utbildningar hos exempelvis patientföreningar.

Dag Nyholm hamnade direkt i forskningen på neurologen efter sin läkarexamen. Ämnet var Parkinsons sjukdom och han fick arbeta tillsammans med professor Sten-Magnus Aquilonius, som



Daniel Merrick

utvecklat Duodopa-pumpen för 20 år sedan.

– Fördelen jämfört med tabletter är att läkemedlet får en jämnare koncentration i kroppen. Patienten slipper uppleva toppar och dalar.

Just i dagarna blir Dag Nyholm huvudansvarig för en typ av studie som aldrig tidigare utförts i världen. Patientgruppen är svårt sjuka i Parkinson och är svårbehandlade. I studien skall man jämföra effekterna av Duodopa kontra neurokirurgisk behandling med DBS, deep brain stimulation (faktaruta).

– Vi hoppas få in cirka 60 patienter i studien under två år. Så gott som alla universitetssjukhus i Sverige skall delta.

Denna studie beräknas starta nästa år. I dag pågår flera andra projekt inom området Parkinson. Bland annat en hälsoekonomisk studie med Duodopa.

– Jag känner mig stolt över att vi har fått loss pengar till några läkemedelsstudier som vi initierat själva och som inte är kopplade till läkemedelsindustrin. Känslan av oberoende ökar. Finansieringen kommer bland annat från patientföreningen Parkinsonförbundet.

NY ERA INOM MS-VÅRD

Ett annat forskningsområde där neurologen vid Akademiska sjukhuset ligger i frontlinjen gäller multipel skleros, MS.

Stora framsteg har skett i kampen mot MS. Sjukdomen kan ännu inte botas men i dag finns ett antal olika sjukdomsdämpande behandlingar. Ett utbrett forskningsarbete pågår världen runt för att finna ytterligare läkemedel mot MS.

MS-verksamheten vid neurologikliniken är i linje med svensk och internatio-

nell standard för diagnostik och behandling av sjukdomen. Kliniken deltar regelbundet i utprovning av nya läkemedel.

Docent Jan Fagius, överläkare, och doktoranden Joachim Burman berättar om ett mycket lovande och spännande skede i MS-forskningen.

– Under våren startar vi en studie som kan innebära en ny era inom behandling av MS, säger Jan Fagius med ett för forskare ovanligt klarspråk om väntat resultat.

– Det handlar om att använda rutinbehandling med blodstamcellstransplantation, men på en helt ny patientgrupp, förklarar Joachim Burman.

Hittills har bara mycket svåra fall av MS behandlats med blodstamcellstransplantation (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation). Patientens blodstamceller tas ut, varefter patientens immunförsvar slås ut totalt med en kraftig cellgiftsbehandling och därpå transplanteras de egna blodstamcellerna tillbaka. Dessa har då "tappat minnet", även vad gäller upphovet till MS.

– Med hela immunförsvaret utslaget kan man säga att patienten är tillbaka på babystadiet, säger Joachim Burman. Under cirka fjorton dagar måste patienten vara isolerad, risken för allvarlig infektion är hög.

Denna risk har gjort att man bara gett behandlingen till de allra svåraste fallen där risken inte överstigit den förmodade nyttan. Ryktet om behandlingen har naturligtvis spridit sig bland MS-patienter och läkarna har varit utsatta för ett hårt tryck att ge blodstamcellstransplantation.

– Men läkaretiken förhindrar oss absolut att utsätta patienter för icke motiverade risker, även om patienten bedyrar att denne skriver läkaren fri från allt ansvar.

Kliniken har erfarenhet av denna metod sedan 2004, då Skandinavien först behandlade av detta slag genomfördes. Men på sistone har Jan Fagius med kollegor kunnat omvärdera riskerna.

– Vi avser att i studien pröva metoden även på yngre patienter med "mellansvår" MS.

Fram till september 2010 har behandlingen använts på 15 patienter. Den statistik som Fagius och Burman lägger fram visar uppseendeväckande resultat. Före behandling hade patienterna totalt 99 skov på 158 patientmånader. Efter



Katarina Laurell

behandling är siffrorna nere på 3 skov på 695 patientmånader.

– Resultaten är sådana att detta eventuellt kan bli en metod att bota MS, säger Jan Fagius, återigen med atypiskt forskarspråk, därigenom sändande starkt hoppfulla signaler.

För att komma närmare en bekräftelse på de positiva resultaten skall en randomiserad studie nu inledas där behandling med läkemedel respektive blodstamcellstransplantation skall jämföras. Totalt omfattar den 150 patienter och genomförs i samarbete med ett universitet i Chicago. Slutresultatet kan presenteras om 6–7 år.

– Om behandlingen blir standard skulle det innebära en otroligt stor förbättring för patienterna, säger Joachim Burman. I stället för ständiga behand-

lingar och känslan av att hela tiden vara patient skulle detta bli en engångsbehandling.

Fagius och Burman framhåller att arbetet med blodstamcellstransplantation involverar många discipliner och att själva transplantationerna utförs på hematologen vid sjukhuset.

Faller studien väl ut kan närmare 1 000 MS-patienter i Sverige komma ifråga för behandling med blodstamcellstransplantation.

LIVET TILLBAKA

Neurologikliniken har fått uppmärksamhet i massmedierna på grund av en enkel operation med vilken man kan hjälpa människor som felaktigt fått diagnosen demens eller Parkinsons sjukdom. De har i stället lidit av den dolda

älderssjukdomen NPH, eller hydrocefalus, i dagligt tal kallad vattenskalles.

I ett fall som beskrivits i medierna hade en man under sex år levt med diagnosen Parkinson. Det hade börjat med kärlkramper, slaganfall, stelare motorik och inkontinens. Åren gick och han blev sämre. Tecken på demens visade sig också. Diagnosen Parkinsons sjukdom verkade inte stämma. Demens blev en teori.

Det var mannens hustru som kom sanningen på spåren genom en tidningsartikel om sjukdomen NPH. Den medför att vätskan som cirkulerar i hjärnan ökar och trycket kan ge symptom som förvirring, gångrubbningar och inkontinens. Mannen fick remiss till neurologen på Akademiska sjukhuset där en relativt enkel operation ledde bort vätskan och därmed minskade trycket på hjärnan. Förbättringen blev omedelbar och mannen kunde gå dagen efter operation. Hans egen kommentar var att han ”fått livet tillbaka”.

Ansvarig för behandlingen av NPH är avdelningsläkaren Katarina Laurell.

– Det har blivit en alltmer betydelsefull verksamhet för vår klinik, säger hon. Tidigare låg vi efter vad gäller dessa operationer, nu är äldre personer med hydrocefalus en av våra största patientgrupper och vi gör flest operationer i landet.

Operationen innebär att en shunt, eller kateter, sätts in i hjärnan och leder bort ryggmärgsvätskan, oftast till blodbanan via hjärtat.

– Troligen finns det ganska många patienter i Sverige med NPH som fått fel diagnos, säger Katarina Laurell. År 2003 gjorde vi 25 utredningar. Ökningen har varit kraftig och i fjol gjorde vi 140 utredningar. Tre fjärdedelar av patienterna kommer utifrån landet.

Resultaten är slående. Cirka 80 procent av patienterna får omedelbart förbättrad gång och balans.

– En viktig del av vårt jobb här är att öka kunskapen om sjukdomen så att så många som möjligt slipper gå med fel diagnos och vara obehandlade.

Just nu skrivs en doktorsavhandling med syfte att förbättra diagnosmetoderna.

TVÄRFACKLIG KOMPETENS

Ett av flera specialområden inom kliniken är neurogenetik, det vill säga ärft-

liga neurologiska sjukdomar, vilket även kan omfatta muskelsjukdomar. Vid Akademiska sjukhuset finns en stor tvärfacklig kompetens inom klinisk neurogenetik. Det gäller klinisk diagnostik och utredning, genetisk kartläggning, samt uppföljning och behandling av patienter med neurogenetiska sjukdomar. Här finns, sedan en tidigare professor, Per Olov Lundberg, en lång tradition av neurogenetisk grundforskning i nära samarbete med den kliniska vården. Samarbete sker bland annat med avdelningen för klinisk genetik.

– Vi har en ojämförligt hög kompetens när det gäller att kartlägga ovanliga ärftliga sjukdomar, berättar doktorand Jimmy Sundblom.

En av de mest kända ärftliga sjukdomarna är Huntingtons sjukdom. Det är en form av danssjuka med ofrivilliga spasmer och grimaser samt demensutveckling. I Sverige är incidensen 5–10 personer per 100 000 invånare. I en släkt med denna gen insjuknar i genomsnitt hälften av barnen. Sjukdomen drabbar män och kvinnor i lika hög grad.

– I vårt team följer vi 50 patienter från upptagningsområdet, därtill har vi kontakt med många fler som riskerar bära på anlaget men som inte utvecklat symptom, säger Jimmy Sundblom.

Det existerar ingen bra medicinsk behandling för sjukdomen.

– Vi hjälper patienterna på många andra sätt med en väl fungerande teamverksamhet, och vi erbjuder anlagstestning för personer som riskerar att vara bärare av sjukdomen.

Hans egen forskning, som utförs i samarbete med docent Atle Melberg, rör andra ytterst ovanliga neurologiska sjukdomar, bland annat en som påminner om MS. I arbetet har en släkt på Gotland med störd muskelfunktion kartlagts.

– Det är viktigt att framhålla att de kunskaper vi förvärvar om vissa sjukdomsgener även bidrar till ökad kunskap om andra tillstånd hos människan, avslutar Jimmy Sundblom.

TEAMARBETE GER MER

Arbetet vid vårdavdelningen på neurologen är organiserat i vårdlag och team.

Ett av teamen arbetar med ALS-patienter och leds av överläkare Ingela Nygren. I teamet ingår sjuksköterska, ku-

rator, dietist, logoped, sjukgymnast och arbetsterapeut.

ALS (amyotrofisk lateralskleros) är en sällsynt neurologisk sjukdom som kännetecknas av tilltagande muskelförsvining och åtföljande förlamningar. Dödsorsaken är i regel andningsförlamning.

– Teamarbete är vanligt i dag inom vården. Här arbetar vi litet annorlunda än andra ALS-team, säger Ingela Nygren. Vårt sätt att jobba innebär att det är teamet som regelbundet kallar patienten var tionde vecka. Patienten med anhörig kommer till avdelningen där de träffar teamets medlemmar.

Teamarbetet inom ALS startade 1994.

– Vi såg behovet hos patienterna att regelbundet träffa oss. Vi kan hjälpa dem och deras anhöriga med stöd och symptomlindrande behandling.

– Visst kan arbetet med ALS vara tungt ibland eftersom sjukdomen är obotlig. Då är det en fördel att arbeta i team för det ger kontinuerlig möjlighet att ventiler sina tankar med kollegorna.

Studier visar att patienter som tas om hand av vårdteam ofta upplever högre livskvalitet än patienter i traditionell vårdform. Här på kliniken bedrivs forskning kring ALS och livskvalitet.

– Teamarbete innebär ett annat tankesätt och medför att de som ingår i teamet på ett spontant sätt kan ta intryck av varandra och förmera sina kunskaper, säger Karin Rudling.

– Den ansamlade kunskapen i ett team kommer sedan flera patienter till godo som teamet får ansvar för, tillägger Ingela Nygren.

Epilepsi är ett annat sjukdomsområde där man har byggt upp ett teamarbete under lång tid. Det började trevande 1986 och blev formaliserat för ett tiotal år sedan.

– I teamet ingår neurofysiologer, barnneurologer, neurokirurger, psykologer och epilepsisköterskor. Vi har i alla år alltid träffats varje vecka på torsdagslunchen, berättar Eva Kumlien som ingår i epilepsiteamet.

Den epilepsikirurgiska verksamheten vid kliniken är den största i Sverige. För närvarande utförs cirka 15 operationer varje år.

– Det som är utmärkande för vår klinik här i Uppsala är den omedelbara

närheten mellan oss kollegor på olika avdelningar som samarbetar. Vi träffar exempelvis dagligen neurokirurgerna här intill. Det betyder mycket för kvaliteten på verksamheten.

På frågan till Karin Rudling, Anja Smits och Eva Kumlien vad som kan förväntas i framtiden på neurologen blir svaret: En stark utveckling i behandlingen av stroke. Så sent som i december 2010 uppmärksammades Akademiska sjukhuset för en allt snabbare hjälp vid stroke. I dag kan propplösande behandling sättas in bara en timme efter larm, jämfört med två timmar i genomsnitt dessförinnan. Projektet att minska tiden till akut behandling går under namnet Rädda hjärnan.

– Stroke är ett exempel på hur vår klinik förändras från att syssla mest med diagnostik till att vi blir mer aktiva i akuta behandlingar, säger Eva Kumlien.

– En viktig uppgift vi ser framför oss är att öka samhällets medvetenhet om neurologiska sjukdomar, fortsätter hon. Inte för att antalet fall har ökat, utan för att vi nu kan upptäcka flera av dessa sjukdomar tidigare och därmed i många fall kan bromsa deras förlopp.

Neurologträdets vid Akademiska sjukhuset växer och frodas. Snart går det mot vår i Uppsala. Vilka knoppar brister då vid neurologiska kliniken som kan utvecklas i framtiden?

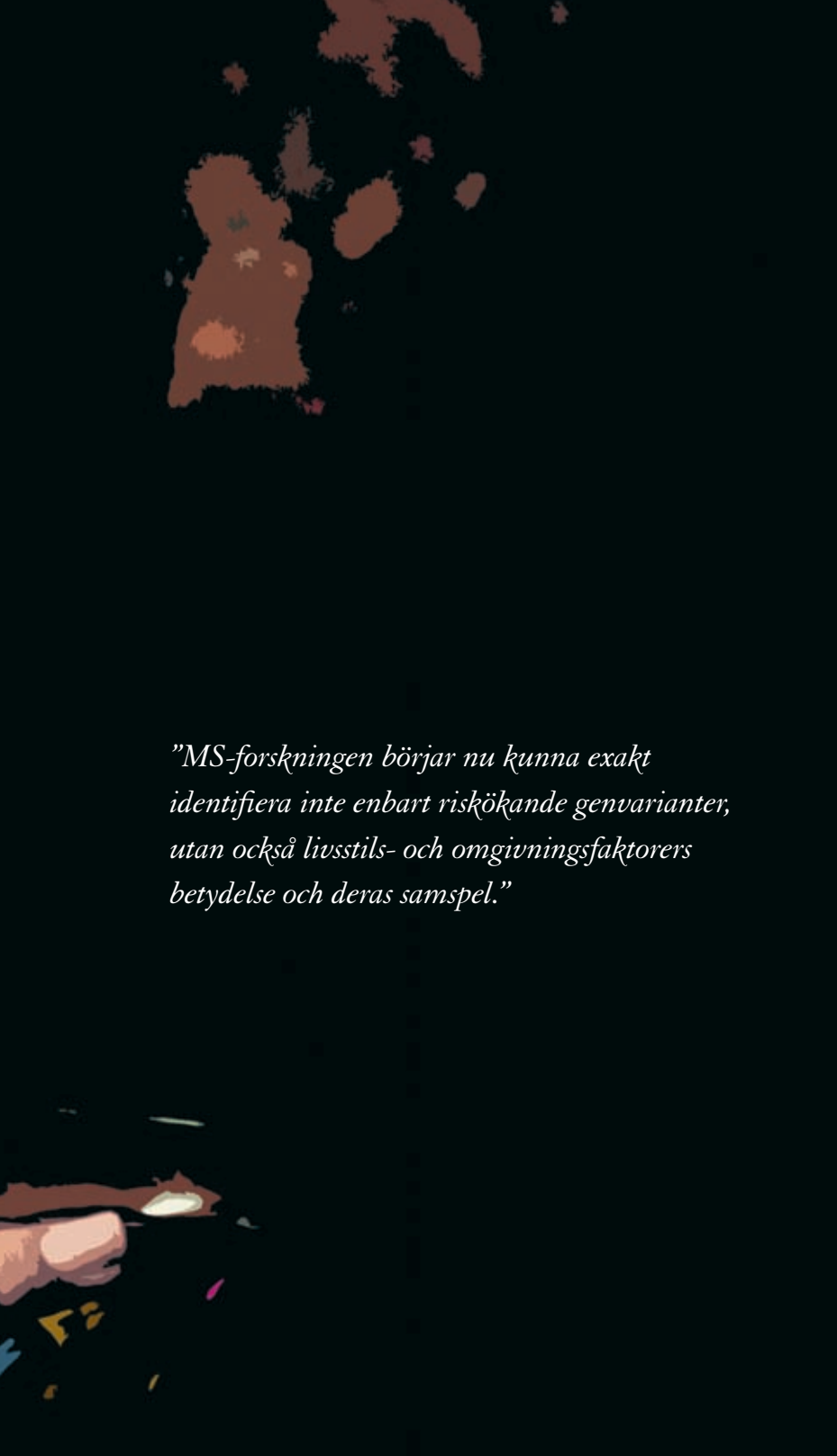


TEXT: JAN-OLOF SMEDBERG,
SMEDBERGS SKRIFVERI
FOTO: JEANETTE HÄGGLUND



Brist på solljus och rökning

MS är en komplex sjukdom. Många olika faktorer, ibland även i samverkan, orsakar den. I många år har huvudfokus varit på ärftliga faktorer. Men på senare år har den epidemiologiska metodiken förfinats. På institutionerna för klinisk neurovetenskap och miljömedicin på Karolinska institutet har man genom fall-kontrollstudier börjat finna starka samband även med livsstils- och omgivningsfaktorer och hur de kan samverka med predisponerande genetiska varianter. Här diskuterar professor **Tomas Olsson**, institutionen för klinisk neurovetenskap, särskilt solljusexponering och rökning ur detta perspektiv.



"MS-forskningen börjar nu kunna exakt identifiera inte enbart riskökande genvarianter, utan också livsstils- och omgivningsfaktorerens betydelse och deras samspel."

ökar risk för MS

Det talas ofta om orsaken till MS som en gåta, men i själva verket rör det sig om ett flertal gåtor som samverkar och där det vetenskapliga samfundet löser den ena gåtan efter det andra. MS uppkommer genom inflammation som selektivt drabbar centrala nervsystemet och fläckvis orsakar skador på nerv-

fibrer, med bortfall av funktion som följd, till exempel förlamningar, känselbortfall, synstörningar etc.

MS tillhör en hel grupp sjukdomar där ett enskilt organ drabbas, andra sådana sjukdomar är till exempel ledgångsreumatism och typ I-diabetes. Alla dessa orsakas av en kombination av

nedärvda disponerande anlag och vad vi kallar omgivningsfaktorer. Detta leder till sjukdom genom autoimmunitet mot ett specifikt organ. Delar av vårt immunförsvar identifierar det kroppsegna som främmande och angriper det (figur 1).

Många nya läkemedel har utvecklats som blockerar flera steg i denna inflammation och sjukdomen kan nu kraftigt påverkas. Emellertid är dessa behandlingar för breda, de påverkar också den inflammation vi behöver vid exempelvis infektioner, vilket medför risker.

I vår forskning på Karolinska institutet undersöker vi vad det är som orsakar inflammationen i nervsystemet vid MS. Det gör vi genom att söka de varianter av normala arvsanlag som ökar risken för MS, liksom att vi tittar på vissa livsstils- och omgivningsfaktorer. På sikt hoppas vi finna mycket mer precisa behandlingar.

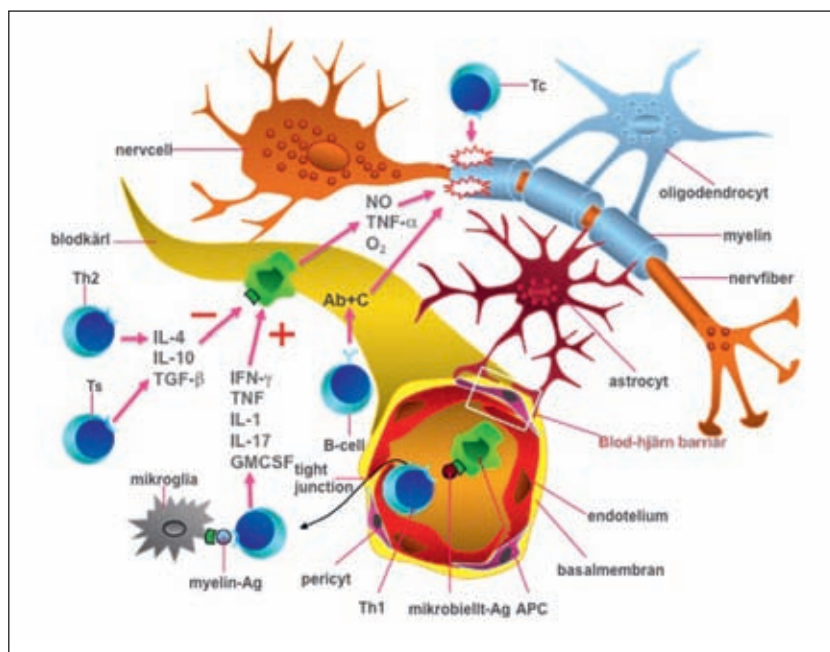
Denna artikel handlar i huvudsak om nya fynd vad gäller livsstil och omgivningsfaktorer, något som tidigare varit svårt att få tillförlitliga data kring. Först dock något kring de nedärvda, genetiska faktorerna, eftersom nya data visar att de kan ha stor betydelse även för hur livsstilsfaktorer kan ha effekter.

FINNS EN VISS ÄRFTLIGHET

Sedan länge vet vi att det finns en viss ärftlighet för risken att utveckla MS, till exempel är risken för en enäggstvilling till en som drabbats av MS cirka 30 procent jämfört med 2–4 procent för ett vanligt syskon och cirka 0,1–0,2 procent för den svenska populationen i sin helhet.

Detta faktum har länge varit ett starkt incitament för forskningen att komma vidare i förståelsen av MS. Om man exakt definierar vilka varianter av gener som ökar risken kan man också få en mer precis uppfattning om sjuk-

MODELL ÖVER MS IMMUNOPATOGENES



Figur 1. Översikt över hur inflammation i centrala nervsystemet leder till skador på nervskidor och nervfibrer vid MS. I systemcirkulationen aktiveras inflammationsceller med receptorer (nyckelmolekyler) för komponenter i nervsystemet. De tar sig igenom blodkärlsväggen in i hjärnan. Där träffar de på sitt antigen igen (myelin-Ag) som leder till bildning av signalmolekyler som ökar inflammation (IFN γ och TNF etc). Makrofager angriper sedan nerverna som ger de skador och symptom som personerna med MS får.

domsmekanismer och därmed bättre behandling.

Vad vet vi då i dag? Sedan flera decennier vet vi att gener i det så kallade HLA-komplexet (humana leukocytantigener) är viktiga, framförallt de gener som kodar för cellytemolekyler som presenterar antigen för så kallade T-celler. Viktigast är klass II-gener som presenterar antigen för CD4-positiva T-celler. Det är de cellerna som man vet kan mediera MS-lik sjukdom hos försöksdjur.

Dessa gener är de som skiljer sig mest mellan individer hos däggdjur. Skillnaderna yttrar sig i vilka proteinfragment som presenteras beroende på klass II-genvariant och den efterföljande repertoaren av T-celler, det vill säga vilka finare specificiteter de har. Olika klass II-genvarianter disponerar för olika organspecifika inflammatoriska sjukdomar.

Vid MS är det den variant som benämns HLA-DR15, medan vid ledgångsreumatism är det HLA-DR4. I svensk befolkning är HLA-DR15 mycket vanlig. Cirka 30 procent av oss bär detta anlag, som bär med sig en

ökad risk för MS på 2–3 gånger. Detta är ett exempel på att normala gener som vi behöver i till exempel vårt immunförsvar mot infektioner, kan ge ökad risk samtidigt som de är "nyttiga". Man kan därför inte stigmatisera personer med MS för att de skulle bära på i traditionell bemärkelse "sjukdomsgener".

Dock ger oss fyndet en information om att immunceller som är stimulerade via HLA-DR15 är viktiga i uppkomsten av MS. Jag återkommer till samspelet mellan denna gen och rökning längre fram i artikeln.

Ytterligare en HLA-gen är bevisat viktig vid MS, nämligen HLA klass I-genen A2. Om man har denna genvariant får man ett visst skydd mot MS, jämfört med andra klass IA-varianter. En intensiv forskning senaste året har letat andra gener utanför HLA-komplexet. I nuläget finns ett 20-tal sådan definierade, och vi väntar oss snart data på cirka 50 gener till.

Var och en av dessa varianter har en ganska liten påverkan på risken för MS, i storleksordningen 10–20 procents riskökning¹. Ändå är de viktiga att upp-

täcka eftersom de påvisar mekanismer i immunsystemet som ger underlag för ny terapiutveckling.

Det har funnits en debatt i MS-forskningsvärlden om att MS i första hand skulle kunna vara en så kallad neurodegenerativ sjukdom, det vill säga att nervceller/nervfibrer primärt är de som skadas, men att inflammationen man ser skulle vara sekundär. Men nästan alla genvarianter som påverkar MS har med immunsystemets funktion att göra, vilket är ett starkt argument för att det verkligen är immunsystemet och inflammation som primärt ger sjukdom. Det bekräftas också av att de nya behandlingar som är effektiva vid MS intervenerar i immunfunktioner.

Genetisk predisposition är dock inte allt som behövs för att få MS. Till exempel får ju cirka 70 procent av enäggstvillingar aldrig sjukdomen, vilket talar för att några yttre faktorer medverkar till sjukdom. Och jakten på att finna dessa är minst lika viktig, återigen för att på sikt finna bättre metoder för prevention och mer precis behandling.

LIVSSTIL OCH OMGIVNING

Sedan länge vet vi att MS inte är homogent fördelad över världen. Till exempel finns en nord-sydgradient. MS är vanligt i våra nordliga trakter och i norra Nordamerika, och minskar ju mer söderut man kommer. Sjukdomen förekommer knappast i Afrika och är mycket ovanlig i Asien.

Detta har tagits till intäkt för att någon omgivningsfaktor som klimat, diet eller infektionsspektrum skulle ha betydelse. Dock är detta svårbevisat eftersom också starka genetiska skillnader har samma typ av gradienter. På senare år har man dock genomfört en rad fallkontrollstudier inom enhetliga populationer. Oftast har det handlat om frågeformulär kring misstänkta faktorer som tillställts studiedeltagarna, som i bästa fall är populationsbaserade.

I Sverige har vi sedan 2005 genomfört en sådan studie i anknytning till att patienten får sin diagnos med kontroller i population som är matchade². Studien, EIMS (epidemiological investigation of MS) är en epidemiologisk studie för att klargöra sambandet mellan gener/miljö och MS och mycket av det följande kommer ur denna studie. Den bedrivs i

ett samarbete mellan institutionerna för miljömedicin och klinisk neurovetenskap vid Karolinska institutet.

Det är framförallt tre olika livsstils/omgivningsfaktorer som tilldragit sig alltmer intresse, med ackumulerande stödjande data: rökning, solljusexponering/vitamin D och Epstein-Barr virusinfektion. Jag kommer att diskutera de två första.

RÖKNING OCH MS

Det finns nu mer än sex olika studier som visat att rökning ökar risken för MS och ett par studier som preliminärt visar att fortsatt rökning förvärrar förloppet. I EIMS, som är den hittills största studien som gjorts, ökade risken med cirka 60 procent eller 1,6 gånger. Risken ökade ännu mer vid långvarig rökning, ungefär en tredubbling. Den höll i sig fem år efter rökstopp, och kunde därefter inte längre ses. Det lönar sig alltså att sluta röka.

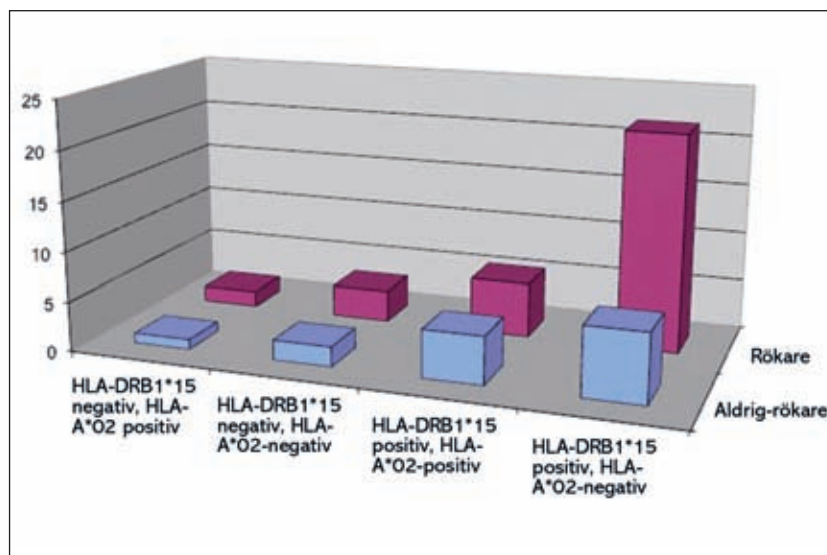
Troligen unikt för Sverige kunde vi också bedöma eventuell risk med snus. Snusningen ökade inte risk. Långvarig snusning verkade till och med minska risk en del. Det verkar alltså inte vara tobaken eller nikotinet i sig som ökar risk. I stället leder observationen till hypotesen att det kan vara retningen i luftvägarna som är avgörande³.

"Normala gener som vi behöver i till exempel vårt immunförsvar mot infektioner, kan ge ökad risk samtidigt som de är 'nyttiga'."

Från lungmedicinska studier vet man att rökning ökar inflammation i lungan och delvis förändrar äggviteämnen där. De kan tas upp av makrofager och via HLA-molekyler presentera dem för T-celler. Dessa kan om det vill sig illa känna igen kroppsegna ämnen i nervsystemet och därmed ge upphov till den autoimmunitet som angriper hjärna och ryggmärg vid MS.

Vi har nyligen också kunnat visa att passiv rökning också ökar risk, med cirka 30 procent⁵. Alltså kan även mer lindriga luftvägsirritationer medverka,

RISKEN FÖR MS MED OLIKA KOMBINATIONER AV TVÅ GENETISKA FAKTORER OCH RÖKNING



Figur 2. Bilden visar risken för att få MS för olika kombinationer av avsaknad eller närvaro av genvarianterna HLA-A*02, respektive avsaknad eller närvaro av HLA-DRB1*15 och om man är rökare alternativt aldrig har rökt. Resultatet bygger på frågor till stora grupper patienter och kontroller om rökvanor och testning av dessa genvarianter, som man sedan tidigare visat påverkar risk för MS. Det mest slående i figuren är att om man har de genetiska riskfaktorerna (avsaknad av A2 och bärare av DR15) kan man få en 20-faldig ökning av risken för MS.

och man kan då associera även till andra sådana som till exempel luftföroreningar, eller yrkesmässiga expositioner.

svar att göra i det så kallade HLA-systemet starkt påverkar risk för MS. Genom att studera denna livsstilsfaktor och de riskpåverkande anlagen i kombination har vi funnit ytterst intressanta samband.

Var för sig har riskfaktorerna ganska liten betydelse, men om man har de två riskökande genvarianterna och samtidigt röker ökar risken för MS med mer än 20 gånger det vill säga med 2 000 procent (figur 2)⁴, vilket nu gett en hypotes som vi arbetar efter och som på sikt kan ge oss information kring exakt vilka T-cellsreceptorer (nyckelmolekyler på inflammationsceller) som orsakar MS.

Detta ger helt nya ingångar till att förstå exakt den autoimmunitet som driver MS, bland annat genom studier av inflammationsceller från luftvägarna, både hos människor och försöksdjur (figur 3). Förhoppningen är att detta på sikt kan leda till mycket precis behandling, med olika immunologiska vaccinationsprotokoll.

SOLLJUS OCH D-VITAMIN

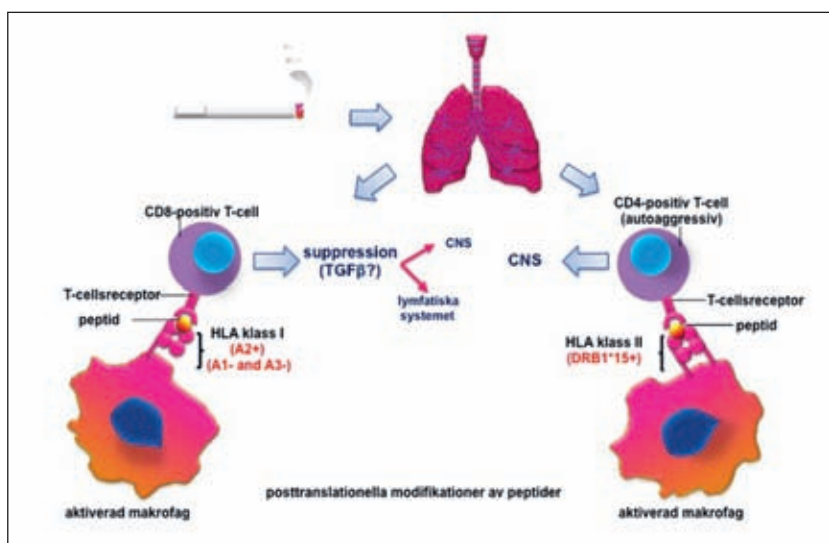
Det finns en rad studier som stöder hypotesen att solljusexponering minskar

SAMSPEL MED GENER

Gener eller livsstilsfaktorer var för sig har inte så stora riskökande effekter. Frågan har varit om de i samspel kan ge starkare effekter. Forskningsfältet har tidigare i hög grad varit uppdelat mellan de som enbart undersökt epidemiologiska faktorer och de som enbart samlat material för genetisk analys. Vi har samlat material och data för båda delarna, vilket möjliggör interaktionsanalys.

Förutom att rökning ökar risk för MS med cirka 60 procent har vi visat att vissa arvsanlag som har med immun-

HYPOTES OM HUR RÖKNING OCH HLA MEDVERKAR TILL MS



Figur 3. Vid rökning framkallas inflammation i lungan. Makrofager aktiveras. De fångar upp äggvitestagment som presenteras på HLA klass II-molekyler av just den variant som ökar risk för MS. De aktiverar T-celler (inflammationsceller) som också känner igen komponenter i nervsystemet, tar sig till hjärnan och framkallar inflammation och skada. Det finns också en skyddande effekt av en annan HLA-molekyl (HLA klass I) där en genvariant (A2) ger skydd mot MS. Vår hypotes är att de bildar sjukdomsreglerande, antiinflammatoriska signalmolekyler. Exakt kunskap om dessa kan leda till mer selektiv immunologisk behandling.

risk för MS, till exempel har de som ykesmässigt exponerar sig för mycket solljus lägre MS-risk, vidare är MS-risken högre på nordliga breddgrader, med mindre solljus. Dock har det varit svårt att särskilja om dessa riskskillnader beror på något annat än solljuset. Till exempel varierar en viktig MS-disponerande gen med latitud från norr till söder.

Det finns nu ett mycket starkt intresse för D-vitaminets betydelse. Den helt dominerande källan för aktivt D-vitamin är via solljusexponering i huden. Detta faktum gör det svårt att särskilja om det är själva solljuset eller produkten av det, D-vitamin, som är viktigt för att minska MS-risk.

Frågan är inte helt trivial, eftersom om det vore D-vitamin kanske förebyggande behandling med D-vitaminpreparat skulle vara bra. Det är inte heller klarlagt hur solljus och/eller D-vitamin skulle kunna påverka själva förloppet av redan uppkommen MS. Det är sannolikt att det de närmsta åren kommer att göras så kallade interventionsstudier där D-vitamin kontra placebo ges till personer med MS som tilläggsbehandling för att utröna om D-vitamin verkligen påverkar MS-förloppet.

Vi har i den svenska enkätstudien frågat efter solljusvanor hos personer med MS och populationsbaserade kontroller, och även mätt D-vitaminhalter hos dessa⁶. Det visar sig då att personer som exponerar sig mycket lite eller inte alls för sol har en cirka dubblad risk för att få MS, jämfört med dem som solar mycket.

De som har låga D-vitaminhalter har en cirka 1,4 gångers ökad risk för MS. Om man justerar för solljusvanor minskar risken för MS kopplat till låg D-vitaminhalt kraftigt, medan den omvända proceduren knappast påverkar MS-risk för de som inte utsätter sig för särskilt mycket solljus. Det tyder på att solljuset gör något mer för att dämpa MS-risken än att framkalla aktivt D-vitamin och att det kanske inte kommer att kunna räcka med D-vitaminsubstitution för att påverka MS-risk eller förlopp.

Både D-vitamin och solljus påverkar vårt immunsystem på olika sätt. Troligen dämpar båda en mer aggressiv immunitet. Givetvis blir det svårt med rekommendationer kring solande. Risken för melanom finns ju. Men i nuläget verkar det rimligt att en måttlig solljusexponering åtminstone är av värde för att förebygga MS.

Vad gäller solljus och D-vitamin har vi inte kunnat se något samspel med riskökande MS-gener än så länge.

Sammanfattningsvis står vi inför en mycket intressant utveckling inom MS-forskningen där man nu börjar kunna exakt identifiera inte enbart riskökande genvarianter, men också livsstils-/omgivningsfaktors betydelse och deras samspel, vilket i sin tur kan ge oss ledtrådar till att exakt identifiera den sjukdomsdrivande autoimmuniteten, med mer selektiv terapi i sikte.

REFERENSER

1. Olsson T, Hillert J. The Genetics of Multiple Sclerosis and its Experimental Models. *Current Opinion in Neurology*, 2008; 21: 255-260.
2. De svenska arbeten som beskrivs i artikeln leds av Lars Alfredsson, Tomas Olsson och Jan Hillert och utgår från Institutionerna för Klinisk Neurovetenskap och Miljömedicin vid Karolinska Institutet.
3. Hedström A, Bäärnhielm M, Wallström E, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Nicotine increases the risk of Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2009, 73, 696-701
4. Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M, Hillert J, Kockum I, Olsson T*, Alfredsson L*. Smoking and two HLA genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain in press* * equal contribution.
5. Hedström A, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke increases the risk for MS, *Multiple Sclerosis*, in press
6. Bäärnhielm M, Hedström AK, Kockum I, Sundqvist E, Gustafsson S, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L#. Sun light is associated with decreased MS risk: no interaction with HLA-DRB1*15, submitted.



TOMAS OLSSON
PROFESSOR I NEUROLOGI,
INSTITUTIONEN FÖR KLINISK
NEUROVETENSKAP, KAROLINSKA
INSTITUTET, SOLNA
TOMAS.OLSSON@KI.SE

Multipel Skleros **FORSKNINGS** **STIPENDIUM** **2011**

BiogenIdec Sweden AB har instiftat ett forskningsstipendium för att stödja forskning inom ämnesområdet Multipel Skleros.

Stipendiet är på 200 000 kr och är avsett för läkare som inte disputerat men som bedriver forskning inom ämnesområdet Multipel Skleros.

Till ansökan bifogas kortfattat forskningsprogram med bakgrund, målsättning och arbetsplan. Vidare bifogas yttrande från handledare och curriculum vitae med eventuell publikationslista.

Ansökan skall vara oss tillhanda senast den 11 november 2011. Vi ser helst att ansökan sänds som e-mail till: lana.baath@biogenidec.com. Ansökning per post sänds i sex exemplar till BiogenIdec Sweden AB, Kanalvägen 12, plan 6, 194 61 Upplands Väsby.

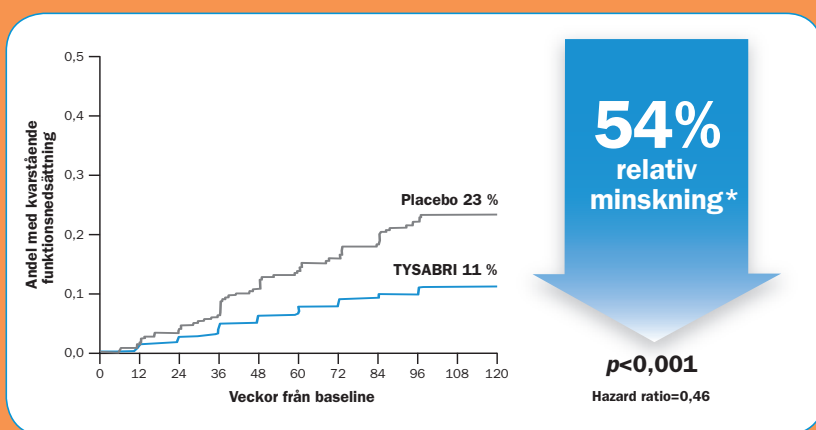
I stipendiekommittén ingår:
Professor Jan Hillert, Stockholm
Docent Jan Lycke, Göteborg
Med dr Peter Sundström, Umeå
Docent Magnus Vrethem, Linköping
Medicinsk chef Eva Falk, BiogenIdec, Sverige

Kommitténs beslut meddelas skriftligt senast 2 månader efter ansökningstidens utgång.

Vid eventuella frågor är ni välkomna att kontakta Lena Bååth, BiogenIdec Sweden AB, 08-594 113 60 eller mobil 070-378 12 97.

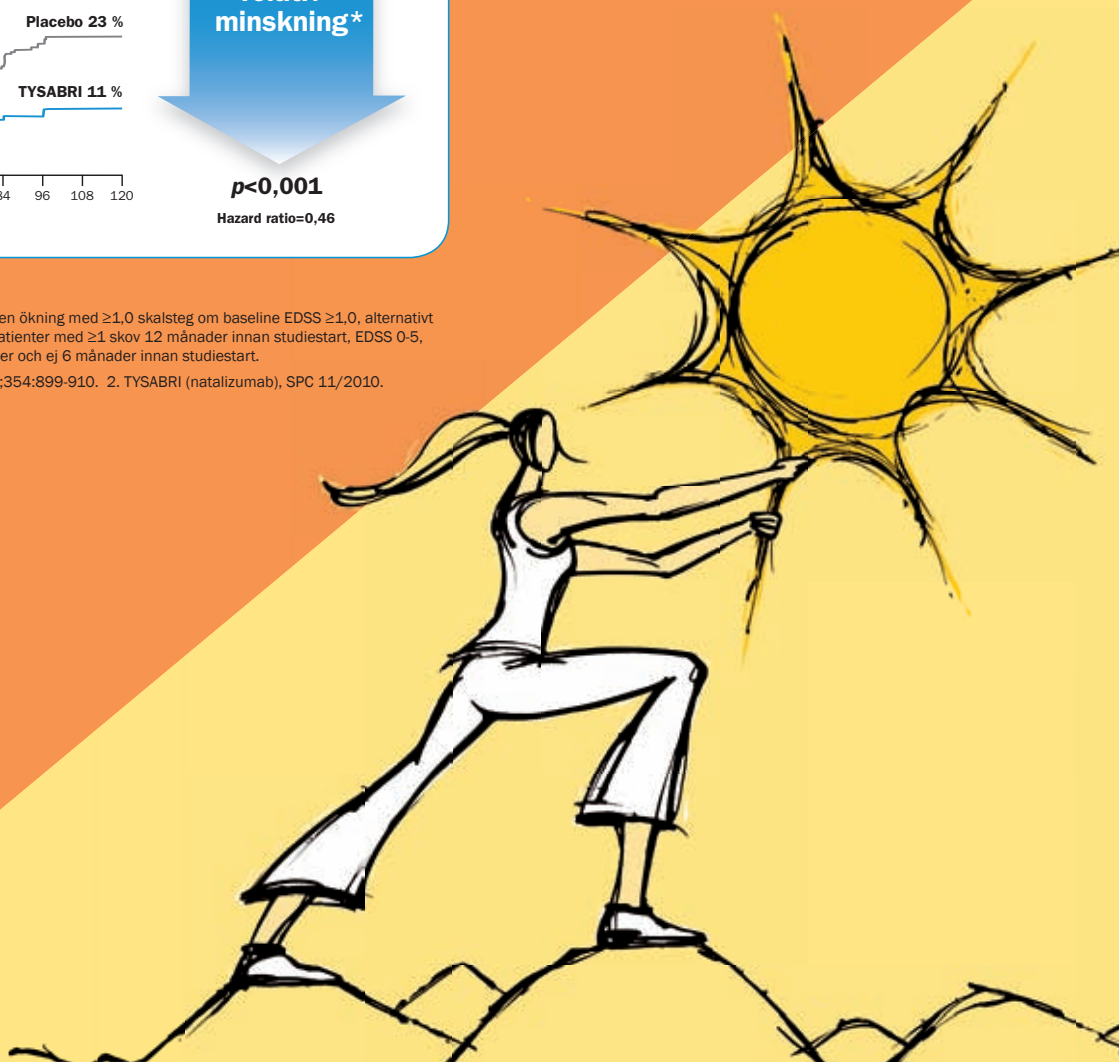
BROMSA FUNKTIONS- NEDSÄTTNING VID MS

Multipel skleros debuterar oftast bland unga vuxna, som studerar, gör karriär eller bildar familj. Med en progredierande funktionsnedsättning kan sjukdomen få en stor inverkan på livskvaliteten. TYSABRI (natalizumab) är en selektiv adhesionsmolekylhämmare, som är godkänd för patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros.^{1,2}



* vs. placebo. Funktionsnedsättning definierades som en ökning med $\geq 1,0$ skalsteg om baseline EDSS $\geq 1,0$, alternativt en ökning med $\geq 1,5$ skalsteg om baseline EDSS = 0. Patienter med ≥ 1 skov 12 månader innan studiестart, EDSS 0-5, behandlingsnaiva eller behandlats mindre än 6 månader och ej 6 månader innan studiестart.

Referenser: 1. Polman CH et al. N Engl J Med. 2006;354:899-910. 2. TYSABRI (natalizumab), SPC 11/2010.



TYSABRI® Rx (F)/(natalizumab) SPC 11/2010

Indikationer: I monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros, för följande grupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. Förpackning: 300 mg koncentrat till infusionsvätska. För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Behandling med TYSABRI har förknippats med en förhöjd risk för PML. Före start av behandling med TYSABRI måste en nyligen genomförd (inom ca tre månader) undersökning med magnetresonanstomografi finnas tillgänglig. Patienterna måste kontrolleras regelbundet med avseende på nya eller förvärrade neurologiska symptom som skulle kunna tyda på PML.

TYSABRITM
(natalizumab)