



Neurologi

I SVERIGE

nr 1-2013

**Försämrad renhållning
i cellen en möjlig orsak
till Alzheimers**

Nya rön om immunologiska
mekanismer vid MS

**Dyskinesier vid
Parkinsons sjukdom**

NEUROLOGKLINKEN VID KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET:

Äldst och snart nyast



COPAXONE® (glatirameracetat)

– en annorlunda förstalinjesbehandling¹

Välj COPAXONE®

– undvik NAb:ar¹ och minimera influensaliknande biverkningar^{1,2}

www.copaxone.se

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 förloppande 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 2013-01-21). Copaxone tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, www.teva.se. För ytterligare information se www.fass.se eller bipacksedel. Datum för senaste översyn av SPC: 2009-02-27. **Referenser:** 1. FASS.se (2013-01-21). 2. Svenska MS-sällskapet/Metodbok MS/ MS-specifik behandling -rekommendationer/ Glatirameracetat (Copaxone®).



Tvåan på folks läppar

Uttrycket att ingen kommer ihåg en tvåa kan nog de flesta stämma in i. Armstrong var först på månen, men vem var tvåa? Charles Lindbergh var först att flyga över Atlanten, men vem var tvåa? Det finns många fler exempel.

Inom neurologin finns det åtminstone ett undantag från den här regeln och det har vi besökt. Neurologiska kliniken vid Karolinska universitetssjukhuset är nämligen världens näst äldsta klinik. Den såg dagens ljus redan år 1887 och firade 125 år förra året. Vi gratulerar i efterskott och ger en möjlighet att komma innanför dörrarna hos denna "tvåa" som fortfarande omnämns.

Läs också docent Magnus Edners artikel om vägen tillbaka efter en stroke och kampen för rehabilitering. Vägen gick bland annat via Taiwan och finns beskriven i en nyutgiven debattbok, "Är du full? Nej, jag har haft stroke. Om vikten av fullgod rehabilitering"

Vi bjuder även på artiklar som visar att fysisk aktivitet hos äldre förbättrar den kognitiva förmågan och att försämrad renhållning i cellerna är en möjlig orsak till Alzheimers sjukdom. En studie vi skriver om bekräftar att låga D-vitaminnivåer ger en ökad risk för MS både hos män och kvinnor. Läs också om TransEuro-studien där man återupptar experimentella nervcells-transplantationer vid Parkinson. Och lite till ...

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

Du kan nu få NiS som blädderbar pdf för att läsa på till exempel iPad eller i dator. Självklart får du behålla din papperstidning om du vill.

Mejla oss på: redaktionen@pharma-industry.se

Skriv Neurologi i Sverige i ämnesraden så lägger vi in dig som prenumerant. Glöm inte heller att anmäla dig för vårt nyhetsbrev så håller du dig uppdaterad på nyhetsflödet.

redaktionsråd



Arne Lindgren
Överläkare, Professor
Neurologiska Kliniken
Skånes Universitetssjukhus,
Lund



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



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



Martin Gunnarsson
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

Två olika flaskor. Flexibel dosering.

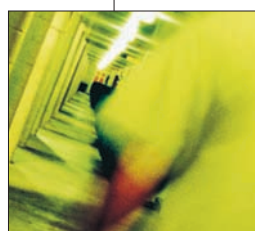
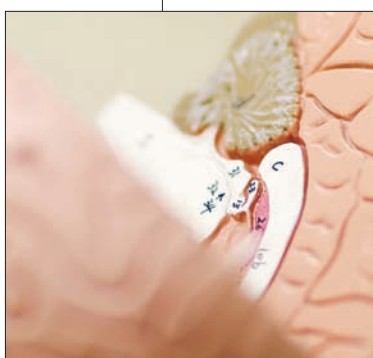
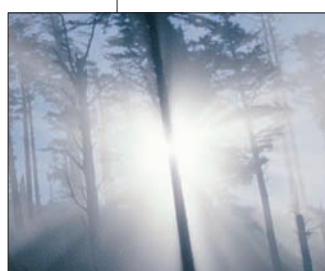
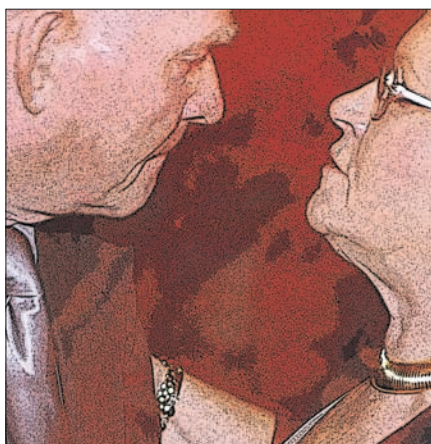
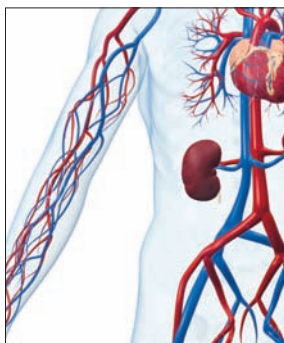


Dysport®
BOTULINUM TOXIN TYPE A

Dysport® (Clostridium botulinum toxin typ A hemagglutinin komplex) 500 resp 300 enheter (E), pulver till injektionsvätska, lösning är ett perifert verkan-
de muskelavslappnande medel (ATC-kod: M03A X01). Indikationer för insättning av Dysport är spasticitet i armen hos vuxna till följd av slaganfall, spetsfot
till följd av spastisk cerebral pares hos ambulanta pediatrika patienter över 2 års ålder, spastisk torticollis hos vuxna, blefarospasm hos vuxna, facialishe-
mispasm hos vuxna samt vid ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter och som är resistent mot lokalbehand-
ling. De angivna enheterna för Dysport är specifika och är ej utbytbara med andra produkter av botulinumtoxin. Dysport får endast administreras av läkare
som har genomgått särskild utbildning. Biverkningar som beror på att toxinets effekter har spridits till ställen som ligger långt från administreringsstället
har rapporterats. Dysport ska injiceras med försiktighet till patienter med sväljnings- eller andningssvårigheter, eftersom dessa problem kan förvärras vid
spridning av effekten av toxinet till de relevanta musklerna. Dysport är receptbelagd och förpackas i injektionsflaskor om 300 E resp 500 E. Dysport är
subventionerad. Texten är baserad på produktresuméer daterade: 2012-09-06 resp 2012-09-13. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se

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

innehåll



Alzheimers

Försämrade renhållning i cellen
en möjlig orsak till Alzheimers 14
Lotta Agholme

Äldre som rör sig får bättre
kognitiv förmåga 62
Hanna E. Thuné

Debatt

Svensk strokehabilitering
kan bli så mycket bättre 20
Magnus Edner

Parkinsons

Dyskinesier vid Parkinsons
sjukdom: Nya mekanismer
och behandlingsmåltavlor
identifierade 24
Angela Cenci Nilsson

Nystart för experimentella
nervcellstransplantationer
vid Parkinson 48
Håkan Widner

MS

Nordiska MS-förbund efterlyser
vårdriktlinjer och patientskola 28
Håkan Sjunnesson

Kan D-vitamin skydda mot
multipel skleros? 42
Peter Sundström och Jonatan Salzer

Nya rön om immunologiska
mekanismer 54
Jan Ernerudh

Kliniken i fokus

Neurologikliniken vid Karolinska
universitetssjukhuset,
Äldst och snart nyast 32
Jan-Olof Smedberg

Smärta

Filosofiskt om smärta 66
Richard Levi

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Levetiracetam Actavis – mer än bara lågt pris.



Levetiracetam Actavis

April 2012 lanserade vi Levetiracetam Actavis, ett icke utbytbart generika till Keppra® med likvärdig bioekvivalens.¹ Levetiracetam Actavis var den mest förskrivna generiska levetiracetam tabletten under 2012.³

Förskrivning av Levetiracetam Actavis ger mer än bara ett lågt pris:

- Brett sortiment likvärdigt Keppra tabletter och motsvarande styrka som Keppra oral lösning.
– Skapar trygghet genom hela vårdkedjan. Dina patienter kan behålla samma leverantör även om doseringen ändras.
- Finns tillgänglig för dosdispensering.
- Produktion på Island med geotermisk energi – för minsta möjliga miljöpåverkan.²
- Leveranssäkerhet – vi förstår värdet av hög leveranssäkerhet.

Under 2012 förskrevs Keppra i Sverige för cirka 125 miljoner kronor. Om du vid all nyinsättning förskriver Levetiracetam Actavis samt byter befintliga patienter som står på Keppra till Levetiracetam Actavis, finns det en besparingspotential för läkemedel i Sverige på cirka 58 miljoner kronor på årsbasis med nuvarande priser.³

Kom ihåg, skriv alltid Levetiracetam Actavis på receptet!

Ref. 1. Actavis registreringsdossier för Levetiracetam Actavis. 2. Levetiracetam Actavis tillverkas på vår koldioxidneutrala fabrik på Island som drivs med hjälp av geotermisk energi. 3. IMS Health, kostnad per expidierad DDD 2012. Priser jan. 2013 TLV .se

Levetiracetam Actavis Rx F filmdragerad tablett 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg och Levetiracetam Actavis Group Rx F Oral lösning 100mg/ml 300 ml med 1-, 3- respektive 10 ml doseringsspruta. Indikation: Levetiracetam Actavis och Levetiracetam Actavis Group är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi. Levetiracetam Actavis är indicerat som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, barn och spädbarn från 1 månads ålder med epilepsi, vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi, vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi. Information för tabletter respektive oral lösning är baserad på produkresumé daterad 2011-10-03 respektive 2011-12-05. För aktuell prisinformation se www.TLV.se

Actavis AB

Strandbergsgatan 61
SE-112 89 Stockholm

t (+46) 8 13 63 70

f (+46) 8 656 96 90

@ info@actavis.se

w www.actavis.se



5,3 miljoner till morgondagens hjärnforskare

Alzheimers sjukdom, stroke, depression, beroendesjukdomar och barnhjärnans sjukdomar är några av de ämnesområden som är i fokus när Hjärnfonden delade ut 19 stipendier till morgondagens forskare i samband med en ceremoni på Kungliga myntkabinettet i Stockholm den 12 februari.

– Den svenska hjärnforskningen har gjort mycket betydelsefulla framsteg de senaste åren och nya viktiga milstolpar väntar. Vi tror att våra stipendiater med sin forskning kommer att bidra till att vi i framtiden kan förebygga, behandla och bota ännu fler hjärnrelaterade sjukdomar, säger Hjärnfondens generalsekreterare Gunilla Steinwall.

Flera av stipendierna är kopplade till hjärnans åldrande. Antalet demenssjuka ökar dramatiskt och år 2050 förutspås 250 000 svenskar vara drabbade av demenssjukdomar. I takt med att vi blir äldre blir det också allt viktigare att stödja forskning som syftar till att hjärnan håller sig frisk längre upp i åren.

Simona Sacuiu är demensforskare och en av dem som får Hjärnfondens stipendium. Hon kommer att analysera kända riskfaktorer för Alzheimers sjukdom, som ålder, kön, utbildning, ärftlighet och intelligens på olika kognitiva tester samt hjärnförändringar enligt magnetkamerabilder i samband med ryggmärgsvätskeprover och äggviteämne i hjärna.

– Vår studie kommer att ge läkare ett användbart instrument i form av ett sårbarhetsindex som kan urskilja äldre med ökad risk att utveckla demens. Dessutom kopplas detta index till ett uppföljningsschema för att kunna identifiera en begynnande demens i ett tidigt skede så att behandling kan sättas in då den gör som störst nytta, säger Simona Sacuiu, demensforskare vid Göteborgs universitet.

Andra stipendiater som forskar kring hjärnans åldrande och Alzheimers sjukdom är Misha Zilberter vid Karolinska institutet i Stockholm och Jaime Ross, även hon vid Karolinska institutet.

Hjärnfondens vetenskapliga nämnd garanterar att de forskare som får Hjärnfondens stipendium tillhör den svenska forskarelliten. Konkurrenten är hård. Av årets 73 ansökningar delar Hjärnfonden denna gång ut 19 stipendier på 280 000 kronor vardera.

10 stipendier går till Karolinska institutet, 5 stipendier till Göteborgs universitet, 2 stipendier till Umeå universitet och 1 stipendium vardera går till Uppsala universitet respektive Lunds universitet.

Stipendiaterna forskar på Parkinsons sjukdom, ALS, neuronala nätverk, depression, hjärntumör, traumatisk hjärnskada, epilepsi, hjärnans åldrande, demens, psykos, hjärnbarkens utveckling, barnhjärnan, beroende, stroke, Huntington, autism och Alzheimers sjukdom.

Utöver stipendierna finansierar Hjärnfonden flera forskningsprojekt inom neurovetenskapen. Förra året kunde Hjärnfonden totalt dela ut 34 miljoner till livsviktig neuroforskning. (Källa: Hjärnfonden)



Hög risk för hjärtsjukdomar bland MS-patienter

En aktuell studie från Karolinska institutet visar att patienter med multipel skleros (MS) löper stor risk att drabbas av hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt oavsett migrationsbakgrund. Studien är enligt docent Tahereh Moradi den första i världen att undersöka riskerna för hjärt- och kärlsjukdomar hos manliga och kvinnliga MS-patienter även bland invandrare.

I studien som nu publiceras i vetenskapstidskriften Multiple Sclerosis Journal har forskarna följt över 8 000 MS-patienter mellan åren 1987 och 2009.

– Det har visat sig att MS-patienter löper 85 procent högre risk att få hjärtinfarkt, 70 procent ökad risk för stroke och 100 procent ökad risk för hjärtsvikt. Resultaten är konsekventa mellan yngre och äldre och patienter födda i och utanför Sverige men starkare hos kvinnliga MS-patienter, säger docent Tahereh Moradi på institutet för miljömedicin vid Karolinska institutet som lett studien.

Sverige är ett av de länder där flest individer drabbas av MS. I genomsnitt påverkas två av 10 000 individer per år i landet. Framför allt drabbas kvinnor. Och trots att förekomsten av MS ökar i många delar av världen är de bakomliggande orsakerna till sjukdomen fortfarande okända.

– Den här sortens studier har viktiga folkhälso- och kliniska implikationer. De kan öka förståelsen för orsakerna bakom sjukdomen MS och avgöra om de liknar orsakerna bakom hjärtsjukdomar. Resultaten pekar på vikten av förebyggande åtgärder för MS-patienter när det gäller hjärtsjukdomar, och dessutom bör MS-patienter, särskilt kvinnor, övervakas kontinuerligt och noggrant, säger Tahereh Moradi.

Studien är ett samarbete mellan Karolinska institutet och Stockholms läns sjukvårdsområde, SLSO. Den utfördes med hjälp av databasen Migration och hälsa, som bygger på ett tiotal nationella register och som är utformad för studier av sjukdomar hos socialt missgynnade grupper, invandrare och deras barn i Sverige. (Källa: KI)

Ett annat perspektiv på livet med multipel skleros (MS)

- 52% reduktion av årlig skovfrekvens, jämfört med interferon beta 1-a i.m. (0,16 vs 0,33; $p < 0,001$), i en 1-årig studie ^{1,4}
- Signifikant mer effektiv jämfört med placebo i en 2-årig studie ^{2,4}
- En välstuderad säkerhets- och tolerabilitetsprofil ^{1,2}
- Verkningsmekanism som reversibelt håller kvar lymfocyterna i lymfknutorna ³



MER OM MS PÅ www.fass.se



GILENYA (fingolimod) 0,5 mg, hårda kapslar, tillhör läkemedelsgrupp ATC-kod L04AA27, Rx. **Indikation:** Sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros för följande vuxna patientgrupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av GILENYA är 0,5 mg kapsel peroralt en gång om dagen. Behandling med GILENYA ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling vid multipel skleros. **Varning/försiktighet:** Vid första dos ska ett 12-avlednings-EKG tas före och efter 6 timmarsperioden och 6 timmars kontinuerlig EKG-övervakning i realtid rekommenderas. Puls samt blodtryck ska tas varje timme. Vid behandlingsavbrott kan denna övervakning behöva göras om, för detaljerad information se produktresumé på www.fass.se. Fortsatt övervakning beroende på status eller EKG-fynd kan bli aktuell. Kontrollera blodstatus och perifera lymfocyter innan och under behandling. Fullständig oftalmologisk undersökning ska göras tre-fyra månader efter behandlingsstart, p.g.a. risk för makulaödem. Leverfunktionstest ska göras innan behandlingsstart och följas upp under behandlingen. Särskilda rekommendationer gäller beträffande vaccinering av patienter eller särskilda riskgrupper. Patienter som inte har haft vattkoppor eller vaccinerats mot varicella-zoster (VZV), ska testas för antikroppar mot VZV innan behandling. Vid allvarliga infektioner ska uppskov med behandlingen övervägas. Kvinnor i fertil ålder ska uppvisa negativt graviditetstest och använda effektiv preventivmetod, ej heller amma under pågående GILENYA behandling och minst två månader efter avslutad behandling. GILENYA rekommenderas inte till patienter med känd hjärtsjukdom, okontrollerad hypertoni, cerebrovaskulär sjukdom eller svår sömnapné. Samtidig behandling med immunosuppressiva medel och antiarytmika klass IA eller III eller andra bradykardi-framkallande läkemedel ska undvikas. För mer detaljerad information se produktresumé på www.fass.se. **Förpackningar:** GILENYA 0,5 mg, 7 och 28 förpackning. **Läkemedelsförmån och pris:** (F) www.fass.se. **Produktresumé uppdaterad:** GILENYA 2012-11-22, www.fass.se.

Referenser:

1. TRANSFORMS. En ettårig, randomiserad, dubbelblind, dubbeldymmystudie med aktiv kontroll (interferon beta-1a i.m.). Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:402-415. 2. FREEDOMS. En tvåårig, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 1 272 personer med RRMS. Patienterna fick antingen daglig dos Gilenya 0,5 mg eller placebo. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401. 3. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* 2007;115:84-105. 4. Produktresumé 2012-11-22.

 **NOVARTIS**

Novartis Sverige AB
Box 1150, 183 11 TÄBY

SE1301073904



Risk för störd kroppsuppfattning efter cancer i centrala nervsystemet

Patienter som överlevt barncancer i centrala nervsystemet (CNS) riskerar störd kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport eller annan fysisk aktivitet. Det visar en riktäckande studie från Karolinska institutet som publiceras i den vetenskapliga tidskriften *Journal of Neuro-Oncology*.

– Det finns ett stort behov av förebyggande insatser, långsiktig eftervård och rehabilitering för de här patienterna. Rönen visar hur CNS-cancer inte bara kan påverka hälsa och funktion, utan även grundläggande delar av identiteten som är kopplade till kropp och fysisk prestation, säger Krister K Boman, en av forskarna bakom studien. Forskningen bygger på en uppföljning av cirka 700 nu vuxna personer som överlevt CNS-tumörer som barn. Patienternas hälsa, funktionshinder, kroppsuppfattning och självförtroende vid sportutövande och fysisk aktivitet har kartlagts genom självrapportering och en standardiserad flerdimensionell metod.

Kroppsuppfattning och självförtroende i fysisk prestation visade sig vara kopplad till överlevnads nuvarande hälsa och funktionella status på olika sätt. Bestående tal- och synsvårigheter, emotionella så kallade seneffekter (efterverkningar av sjukdom och behandling) och smärta var förknippade med en negativ påverkad kropps- och självuppfattning.

Sambandet mellan seneffekter och patientens självuppfattning, visade sig även variera beroende på kön. Kvinnor, som överlag hade allvarigare hälsokomplikationer, hade en mer negativ kroppsuppfattning och självbild i sport/fysiska aktiviteter.

– I dag känner vi inte helt till orsakerna bakom de här könsrelaterade skillnaderna. Men kunskapen om de hälso-relaterade seneffekternas betydelse och könsskillnaderna är ett viktigt steg framåt. Den gör att vi nu framöver kan organisera förebyggande vårdinsatser och utökat stöd till patienter med hög risk för störningar i de här delarna av identitetsutvecklingen, säger Krister K Boman.

Resultaten bekräftar enligt forskarna behovet av en utbyggd klinisk uppföljningsplan som inbegriper patienten i vuxenåldern, och fokuserar på såväl fysiska som psykologiska seneffekter i eftervården vid CNS-barncancer. Studien har genomförts med stöd av Barncancerfonden och Karolinska institutets forskningsbidrag. (Källa: KI)

Långtidsproblem vid Parkinson-behandling

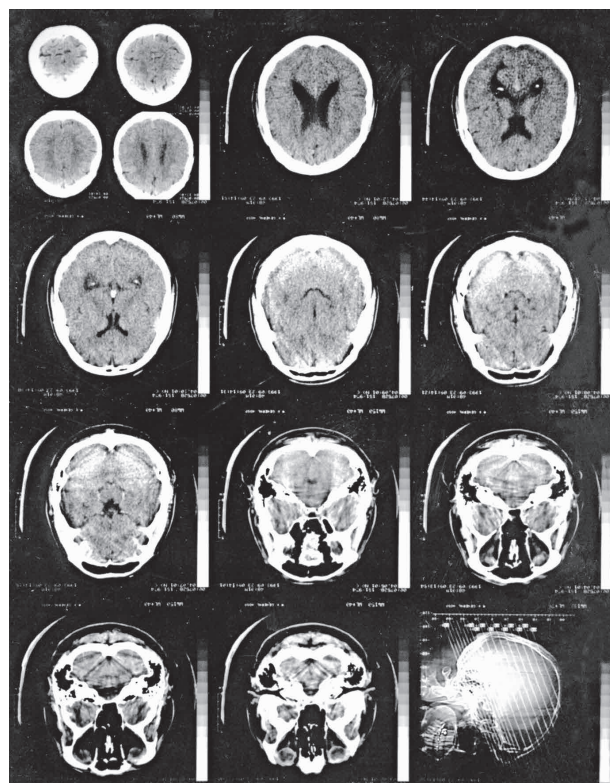
Långvarig behandling med L-dopa kan leda till förändringar i hjärnan hos patienter med Parkinsons sjukdom, skriver Nina Nevalainen i den avhandling hon försvarade vid Umeå universitet i februari.

För att motverka de motoriska symtom som patienter drabbas av vid Parkinsons sjukdom ordineras i regel preparatet L-dopa (levodopa). Det omvandlas i kroppen till dopamin, den signalsubstans som dessa personer lider brist på. L-dopabehandlingen är effektiv till en början, men efter ett antal år leder den ofta till störningar och bieffekter i form av ofrivilliga rörelser, så kallade dyskinesier. Den typen av biverkningar förekommer hos en betydande andel av patienterna, men det är inte klarlagt varför de uppstår.

I avhandlingen studeras L-dopabehandlingens konsekvenser för olika signalsystem i hjärnan. Resultaten visar att L-dopas omvandling till dopamin går förlorad efter långvarig behandling, vilket framgår av att de uppmätta dopamin-nivåerna är lägre i den försöksgruppen som uttrycker dyskinesier. Också glutamatnivåerna förändras och påverkas inte av vare sig tillförsel av L-dopa eller stimulering av serotoninreceptorer, vilket är åtgärder som normalt sänker frisättningen av glutamat. En lovande metod för att motverka dyskinesierna är att tillföra fluoxetin, ett ämne som hämmar återupptaget av signalsubstansen serotonin.

Sammantaget verkar de flesta viktiga signalöverförings-systemen i hjärnan bli förändrade vid dyskinesier, vilket kan förklara det breda spektrum av symtom som finns hos denna patientgrupp.

Nina Nevalainen är doktorand vid Institutionen för integrativ medicinsk biologi, enheten för histologi med cellbiologi, Umeå universitet. (Källa: Umeå Universitetsjukhus)



Fycompa® perampanel

Tilläggsbehandling
vid fokala anfall

REDUCERAR NEURONAL HYPEREXCITATION¹⁻³

- Den första selektiva AMPA-receptorantagonisten som hämmar neuronal hyperexcitation genom att motverka glutamataktivitet på postsynaptiska AMPA-receptorer^{1-2,4}
- Dosering: En gång om dagen vid sänggående¹

Fycompa® (perampanel) ingår i läkemedelsförmåner endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererar eller får effekt av den.

Referenser: 1. Fycompa® SPC. 2. Rogawski MA. Epilepsy Curr 2011[2]; 11: 56-63. 3. Ceolin L et al. Neurochem Int. 2012 Sep;61(4):517-22. 4. Hanada T et al. Epilepsia 2011; 52(7):1331-1340.

Fycompa® (perampanel). N03AX22, antiepileptika, Rx, F*. Filmdragerade tabletter 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg. **Indikation:** Tilläggsbehandling av partiella anfall med eller utan sekundärt generaliserade anfall hos patienter med epilepsi i åldern 12 år och äldre. **Dosering:** Tas oralt en gång per dag innan sänggående. Titreras efter individuellt patientsvar. Bör startas med en dos på 2 mg/dag. Kan ökas till en underhållsdos på 4 mg/dag till 8 mg/dag. Beroende på kliniska svar och tolerans kan dosen ökas stegvis med 2 mg/dag, med 1-2 veckors intervall, till 12 mg/dag. **Kontra-indikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen. **Varningar och försiktighet:** Äldre: Försiktighet bör iaktas pga. potentiella interaktioner hos patienter som tar flera läkemedel samtidigt. **Pediatrik population:** Säkerhet och effekt för barn < 12 år har ännu inte fastställts. **Nedsatt njurfunktion:** Rekommenderas inte vid måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller vid hemodialys. **Nedsatt leverfunktion:** Rekommenderas inte vid kraftigt nedsatt leverfunktion. **Missbrukspotential:** Försiktighet bör iaktas hos patienter med ett tidigare drogmissbruk och övervakning avseende symptom på missbruk av perampanel. **P-piller:** Kan vid doser på 12 mg/dag minska effekten av progesteroninnehållande hormonella preventivmedel. Därför rekommenderas kompletterande icke-hormonella preventivmedel. **Alkohol:** Additiv eller synergistisk effekt till alkoholens egna effekter beträffande vakenhet och vaksamhet. **Laktos:** Bör inte användas vid ärftliga tillstånd galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. För fullständig information om varningar och försiktighet se www.fass.se. **Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner:** Måttlig påverkan på förmågan att köra bil och att använda maskiner. Kan orsaka yrsel och somnolens. Patienter avråds från att köra fordon, sköta komplicerade maskiner eller ägna sig åt andra potentiellt farliga aktiviteter tills det har fastställts huruvida perampanel påverkar förmågan att utföra dessa uppgifter. **Styrkor och förpackningar:** Filmdragerade tabletter 2 mg: 7 st, filmdragerade tabletter 4 mg: 28 st, filmdragerade tabletter 6 mg: 28 st, filmdragerade tabletter 8 mg: 28 st och 98 st, filmdragerade tabletter 10 mg: 28 st och 98 st, filmdragerade tabletter 12 mg: 28 st och 98 st. För ytterligare information se fass.se. **Datum för översyn av produktresumén:** 11/2012.

*Fycompa ingår i läkemedelsförmåner endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererar eller får effekt av den.

Eisai AB, Svärdvägen 3A, 182 33 Danderyd, Tel. 08-501 01 600, nordic_medinfo@eisai.net, www.eisai.se



hvc
human health care

Mobilapp underlättar livet för personer med MS

Nu lanserar Novartis en livsstilsapp som innehåller ett flertal funktioner som fungerar som hjälpmedel i vardagen för MS-patienter. Den kostnadsfria appen som heter Day by Day finns tillgänglig för iPhone och Android från och med den 17 januari.

Day by Day har utvecklats speciellt för personer med MS men som även kan användas av andra. Med ett flertal användbara funktioner ska den fungera som en hjälp i vardagen med fokus på livsstil, hälsa och välbefinnande.

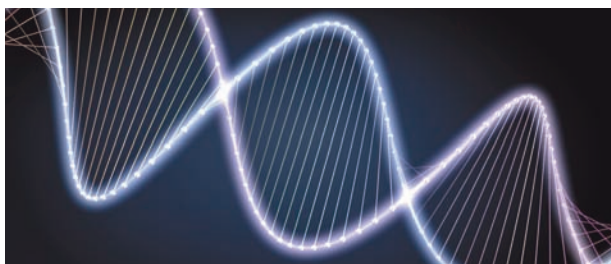
Appen innehåller bland annat en elektronisk dosett och en dagboksfunktion. Många med MS träffar sin läkare väldigt sällan vilket gör att det kan vara svårt att komma ihåg hur man har mått sedan senaste besöket, med hjälp av dagboksfunktionen kan appen ta fram statistik som kan skickas till läkaren innan besöket.

– Att via appen Day by Day snabbt kunna få överskådlig information om hur en patient har mått sedan senaste besöket underlättar inte bara kommunikationen utan kan också göra det enklare att ta beslut om exempelvis förändringar i behandlingen, säger Fredrik Piehl, professor på Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

Som MS-patient har man ofta många olika behov och frågor rörande sin sjukdom och behöver därmed ha ett flertal kontakter inom hälso- och sjukvården. Appen innehåller därför också en smart kontaktlista för att samla alla kontakter.

– Day by Day kommer att vara ett värdefullt hjälpmedel i vardagen för patienter med MS och det är positivt att vi kan erbjuda fler hjälpmedel, säger Agneta Francke, MS-sjuksköterska på Karolinska universitetssjukhuset i Solna.

(Källa: Novartis)



Pris för upptäckt av mutation i "ALS-gen"

2012 års Ulla-Carin Lindquists pris för ALS-forskning har tilldelats Anna Birve, fil. dr. i genetik, vid Umeå universitet. Hon får 300 000 kronor till sitt fortsatta arbete. Priset delas ut av den ideella stiftelsen Ulla-Carin Lindquists stiftelse för ALS-forskning. Prismotiveringen lyder:

"Anna Birve har under flera års tid varit djupt involverad i att identifiera och kartlägga genetiska varianter (mutationer) som antingen kan öka eller minska risken för att bäraren av mutationen utvecklar ALS. Under 2012 har Anna Birve haft en nyckelroll i upptäckten av att en mutation i genen PGC-1a verkar ha en skyddande effekt hos män men inte hos kvinnor. För sin framstående och idoga forskning om ALS tilldelas Anna Birve 2012 års Ulla-Carin Lindquist-pris."



Stipendium för arbete med MS

MS-fonden delar årligen ut ett antal stipendier till personer som arbetar med rehabilitering av MS-patienter, det vill säga sjukgymnaster, arbetsterapeuter, kuratorer, uroterapeuter med flera. Stipendiernas syfte är att skapa förutsättningar för bättre rehabiliteringsarbete. Bland dem som under hösten 2012 ansökte om stipendium har nu sju mottagare utsetts.

Syftet är att skapa möjligheter för stipendiaten att vidareutbilda sig för att bättre kunna arbeta med rehabiliteringen av personer med MS. De stipendier som MS-fonden utlyser ger möjlighet att följa verksamheten vid två internationellt välkända rehabiliteringskliniker i England respektive Schweiz. Båda klinikerna är ytterst välrenommerade, har hög kompetens och lång erfarenhet av rehabilitering av personer med MS. Båda klinikerna har erbjudit MS-fondens stipendiater att följa verksamheten på plats och ta del av deras arbetssätt.

Arrangemanget kommer att ge ny och fördjupad kunskap som kommer de svenska MS-patienterna tillgodo.

2012 års stipendiater är Anna Carling, sjukgymnast, Örebro, Carina Dillenbeck, sjukgymnast, Sölvesborg, Jenny Högberg, sjukgymnast, Orup och Nilla Åkesson, arbetsterapeut, Orup, som får stipendium för att följa verksamheten vid kliniken i schweiziska Valens. Stipendium för att följa verksamheten vid rehabiliteringskliniken i London, England, tilldelas, Mari Dahlberg, uroterapeut, Malmö, Lis Höxbroe-Hansson, uroterapeut, Malmö, Sebastian Lindblom, sjukgymnast, Stockholm.

Information om klinikerna som stipendiaterna får besöka finns på respektive www.ucl.ac.uk/ion/nationalhospital och www.klinik-valens.ch.



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

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



jagkanparkinson.se

MOTIVERANDE PATIENT- OCH ANHÖRIGSTÖD PÅ NÄTET

TEVA

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

AZILECT[®]
rasagilin
–förenar enkelhet och effekt

AZI.05.2012

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

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

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 tillägsbehandling (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 tillägsbehandling 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



Försämrade renhållning i **Alzheimers**

Kan en försämrade nedbrytning och borttransport av skadliga proteiner vara en bakomliggande orsak till Alzheimers? Det är i varje fall vad medicine doktor Lotta Agholmes avhandlingsarbete på institutionen för klinisk och experimentell forskning, Hälsouniversitetet, Linköpings universitet visar: det vill säga att en försämrade proteasomfunktion kan leda till försämrade transport i nervcellens utskott, ansamlingar av betaamyloid och celledöd. Här redovisar **Lotta Agholme** resultatet av avhandlingen och flera andra tidigare studier.

Alzheimers sjukdom är den vanligaste demensformen med ungefär 26 miljoner drabbade världen över. Det är ett stort och kraftigt växande hälsoproblem, inte minst med tanke på den ökade medellivslängden i många länder. Hög ålder är den ensamt största riskfaktorn för Alzheimers sjukdom.

Sjukdomen karakteriseras patologiskt av extracellulära plack, bestående av peptiden betaamyloid, och neurofibrillära nystan inuti cellerna, bestående av proteinet tau. Dessutom ses en



cellen en möjlig orsak till

nedbrytning av synapser och nervcells-utskott samt nervcellsöd. Detta leder till att de nervceller som drabbas slutar fungera, vilket orsakar försämrat minne och nedsatt kognitiv förmåga.

Tidigare trodde man att det var den fibrillära (svårslösliga) formen av betaamyloid som återfinns i extracellulära plack som var den skadliga. Detta har reviderats under senare år. Man tror fortfarande att det är en ökad ackumulering av betaamyloid som är den initierande och/eller pådrivande faktorn i

sjukdomsförloppet, men i stället för plack och fibrillärt betaamyloid tror man att det är en mindre aggregerad form, som ofta benämns som oligomerer, som är den skadligaste.

Alzheimers sjukdom finns i två varianter, en familjär (ärfvlig) och en sporadisk. I den ärftliga formen beror den ökade ackumuleringen av betaamyloid på mutationer i genen för APP (amyloid precursor protein) alternativt i presenilingenen, som är en del av det komplex som klyver ut betaamyloid från APP. Dessa mutationer leder bland annat till en ökad produktion av betaamyloid, och

ibland till en ökad produktion av betaamyloidformer som har lättare att aggregera.

Dock är den ärftliga formen av sjukdomen mycket ovanlig. Den utgör endast 0,5–1 procent av alla Alzheimerfall. Resterande fall klassas som sporadiska, även om det även här finns några identifierade genförändringar som ökar risken att drabbas. När det gäller den sporadiska formen skiljer sig de histopatologiska fynden inte från fynden i den familjära formen av Alzheimers sjukdom, och man tror även här att det är för mycket betaamyloid som ger upphov till sjukdomen.



Då man inte hittat någon direkt orsak till ökad produktion av betaamyloid i den spontana formen är det många som har spekulerat om att det i stället är nedbrytningen och/eller bortförslan av betaamyloid som är störd.

NEDBRYTNING AV BETAAMYLOID

Normalt ska cellerna i hjärnan klara av att bryta ner och forsla bort både betaamyloid och tau som aggregerats. När det gäller betaamyloid utanför nervcellerna finns det flera system för nedbrytning och bortförsling. Bland annat är flera lipidproteiner och deras receptorer involverade i transporten av betaamyloid över membran och ut ur hjärnan (till ventriklar och blodomloppet). Olika immunceller i hjärnan (som astrocyter och mikroglia) har även de visat sig vara viktiga för upptag och nedbrytning av utsöndrat betaamyloid.

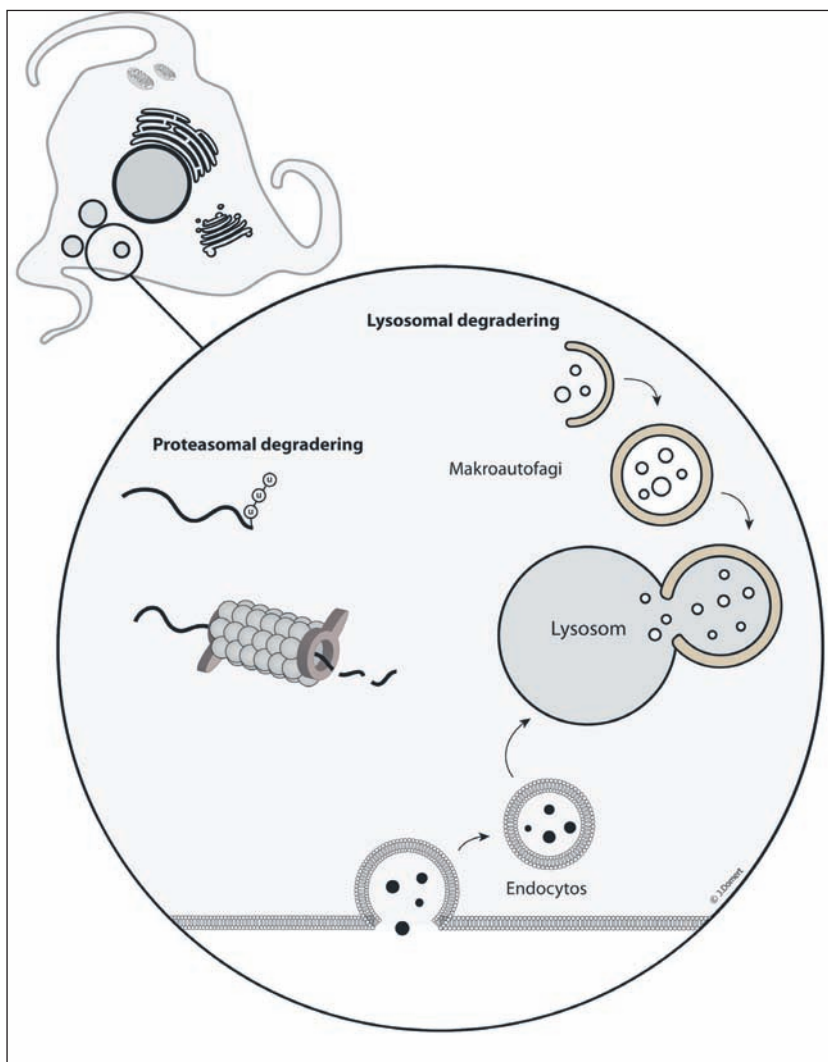
Förutom dessa mekanismer finns det även flera enzym, bland annat IDE (insulin degrading enzyme) och neprilysin, som kan bryta ner betaamyloid. Det var länge omdebatterat om betaamyloid bara fanns extracellulärt eller om det fanns även inne i nervcellerna. Nu för tiden är de flesta forskare överens om att betaamyloid även förekommer intracellulärt.

Det har nyligen föreslagits att en ökning av det intracellulära betaamyloidet sker initialt vid Alzheimers sjukdom, tillsammans med en minskad utsöndring¹. Låga doser av betaamyloid har dessutom visat sig stimulera synapsaktivitet, varför ett bättre terapeutiskt tillvägagångssätt kan vara att ta bort det intracellulära betaamyloidet i stället för det extracellulära.

Det är därför mycket intressant att titta på de system som finns för att bryta ner intracellulära ansamlingar av betaamyloid och tau, något som jag har fokuserat på i mitt avhandlingsarbete. Där har vi undersökt hur störningar i de intracellulära nedbrytningssystemen, proteasomen och lysosomen, kan orsaka eller driva på patologin vid Alzheimers sjukdom.

Dessa nedbrytningssystem kan ses som cellernas renhållningssystem och har i uppgift att bryta ner proteiner och andra cellulära beståndsdelar som är överflödiga, felaktiga eller utslitna. En ökad nedbrytning sker också när celler

DE TVÅ NEDBRYTNINGSSYSTEMEN, PROTEASOMEN OCH LYSOSOMEN



Figur 1. Proteiner som ska brytas ner av proteasomen märks med en kedja av ubikvitinproteiner som sedan känns igen av den regulatoriska enheten (mörkgrå). Inuti proteasomen finns proteiner med enzymatisk aktivitet som bryter ner proteinet till peptider och fria aminosyror. Till lysosomen, som har ett surt pH och innehåller flera enzymer med proteolytisk aktivitet transporteras material bland annat genom makroautofagi. Då omsluts materialet av en membranbit som bildar autofagosomen. Denna smälter sedan samman med lysosomens membran och frigör materialet till lysosomen. Material från cellens utsida kan också transporteras till lysosomen för nedbrytning. I detta fall kallas det för endocytos.

är utsatta för näringsbrist och behöver återvinna byggstenarna i gamla molekyler för att bilda nya.

DET LYSOSOMALA SYSTEMET

Lysosomen är en organell med surt pH. Den innehåller flera proteolytiska enzymer som är ansvariga för nedbrytning av det material som transporterats dit. Transport av material inifrån cellen till lysosomen sker oftast via en procedur som kallas autofagi. I den vanligaste for-

men av autofagi, som kallas makroautofagi, omsluts material som ska brytas ner av ett dubbelt membran som bildar en autofagosom. Denna smälter sedan samman med lysosomen och innehållet frisätts till lysosomen.

Material kan också tas upp från cellens yta genom invagination av cellmembranet. Denna procedur kallas endocytos, och syftar bland annat till att transportera material till lysosomen, med samma resultat som ovan. De olika

degraderingssystemen och transportvägarna till lysosomen illustreras i figur 1.

Mycket tyder på att den lysosomala funktionen är störd eller nedsatt vid Alzheimers sjukdom. Redan på 60-talet kom den första rapporten som visade att något verkade vara fel på det lysosomala systemet, något som sedan verifierades under 90-talet. Dessa studier visade att det lysosomala systemet (endosomer och autofagosomer inkluderat) var uppreglerat tidigt i Alzheimers sjukdom, med ansamling av dessa vesiklar och en ökning av lysosomspecifika proteiner^{2,3}. Dessa vesiklar innehåller en mängd material som inte brutits ner ordentligt, betaamyloid inkluderat.

Lysosomen är ansvarig för nedbrytning av både betaamyloid och tau och en försämring av funktionen kan orsaka ackumulering och aggregering av dessa proteiner. Förutom att en ansamling av skräp i lysosomerna försämrar deras funktion, har man också sett att betaamyloid som ansamlas i lysosomerna aggregerar snabbare på grund av det låga pH-värdet vilket i sin tur skadar lysosomerna.

DET PROTEASOMALA SYSTEMET

Proteasomen är ett proteinkomplex som återfinns både ute i cellens cytosol och i kärnan. Den har formen av en tunna, där den inre delen har enzymatisk degraderande aktivitet (figur 1). Där klyvs proteiner till mindre fragment och frisätts till slut som fria aminosyror som kan återanvändas vid proteinsyntes. Proteasomen har huvudansvaret för att bryta ner kortlivade och felveckade proteiner och är bland annat involverad i reglering av cellcykeln. För att ett protein ska kännas igen av proteasomen märks det in genom att ett mindre protein, ubiquitin, kopplas på målproteinet. I flera steg sätts en kedja av dessa ubiquitinmolekyler på det protein som ska brytas ner, vilket blir till en adresslapp för transport till och igenkänning av proteasomen.

Det finns flera bevis för att nedsatt proteasomfunktion är kopplat till Alzheimers sjukdom. Proteasomens aktivitet är sänkt hos äldre, och den är ytterligare sänkt i de områden av Alzheimers hjärnan som är svårast drabbade, men inte i till exempel lillhjärnan, som inte drabbas så hårt⁴. Vidare har man

sett förekomst av en muterad form av ubiquitin vid Alzheimers sjukdom, vilket leder till hämning av proteasomen. Dessutom hittas ubiquitin både i plack och tangles, ett tecken på att nedbrytningen av ubiquitinerade protein inte sker som det ska.

Proteasomen är, i alla fall delvis, ansvarig för nedbrytning av proteinet tau, vilket i Alzheimers sjukdom hyperfosforyleras och aggregerar till tangles. Studier i cellsystem har visat att en försämrad proteasomaktivitet kan orsaka ökade nivåer av hyperfosforylerat tau. När det gäller betaamyloid är det mer oklart, men man har sett en ökning av betaamyloidnivåerna vid en proteasomhämning.

"Försämrad funktion i proteasomen och/eller lysosomen leder till ansamling av skadligt betaamyloid i lysosomerna."

FÖRSÄMRAD PROTEASOMFUNKTION

Resultaten från mitt avhandlingsarbete visar att en försämrad proteasomfunktion kan leda till ökad fosforylering av tau, försämrad transport i nervcellens utskott och celldöd (Agholme et al., manuskript). En försämrad nervcellstransport, tillsammans med försämrad synapsfunktion, anses vara några av de första patologiska tecknen vid Alzheimers sjukdom.

I en annan studie har vi även visat att en försämrad proteasomfunktion leder till ökade nivåer av betaamyloid⁵. En ökad nivå av betaamyloid vid försämrad proteasomfunktion skulle kunna vara en anledning till ökad fosforylering av tau och transportproblem, då betaamyloid tidigare visat sig påverka dessa system. Inuti cellerna ackumulerades betaamyloidet speciellt i lysosomerna, något som medieras via den autofaga processen (figur 1).

Om man i detta system förhindrar autofagi hamnar inget betaamyloid i ly-

sosomerna och dessutom sjunker de intracellulära nivåerna. Detta tyder på att betaamyloid också kan bildas genom autofagi, något som föreslagits tidigare. En ökad mängd autofagosomer som inte kan tas hand om av lysosomerna kan därmed, förutom att skapa en ansamling av icke nedbrytbart material, även öka på den intracellulära betaamyloidmängden, något som tros vara direkt skadligt.

Vi har genom dessa försök visat att en försämrad funktion hos proteasomen kan orsaka flera förändringar i nervceller som är relaterade till Alzheimers sjukdom. Vidare visar vi att detta även påverkar ansamlingen av betaamyloid i lysosomer.

SPRIDNING AV ALZHEIMERSPATOLOGI

Något som är karaktäristiskt för Alzheimers sjukdom är den spridning av patogen som i de flesta fall följer samma mönster i hjärnan. Detta uppmärksammades redan i början av 90-talet då de så kallade "Braak stages" introducerades⁶. Denna kategorisering baseras på spridningen av neurofibrillära nystan (bestående av proteinet tau). Patogenin vid Alzheimers sjukdom anses börja i sensorrhinalcortex och sedan spridas vidare till hippocampus och resterande delar av temporalloben och vidare till parietalloberna för att i sjukdomens slutstadium drabba stora delar av cortex inklusive frontalloben (figur 2).

Det har spekulerats om denna karaktäristiska spridning, som oftast följer samma anatomiska banor i hjärnan, beror på en spridning av skadliga proteiner från nervcell till nervcell. Man har tidigare visat på att proteinet tau kan sprida sig från en nervcell till en annan via kontakter⁷, och detta har även visats

SPRIDNING AV PATOLOGIN VID ALZHEIMERS SJUKDOM



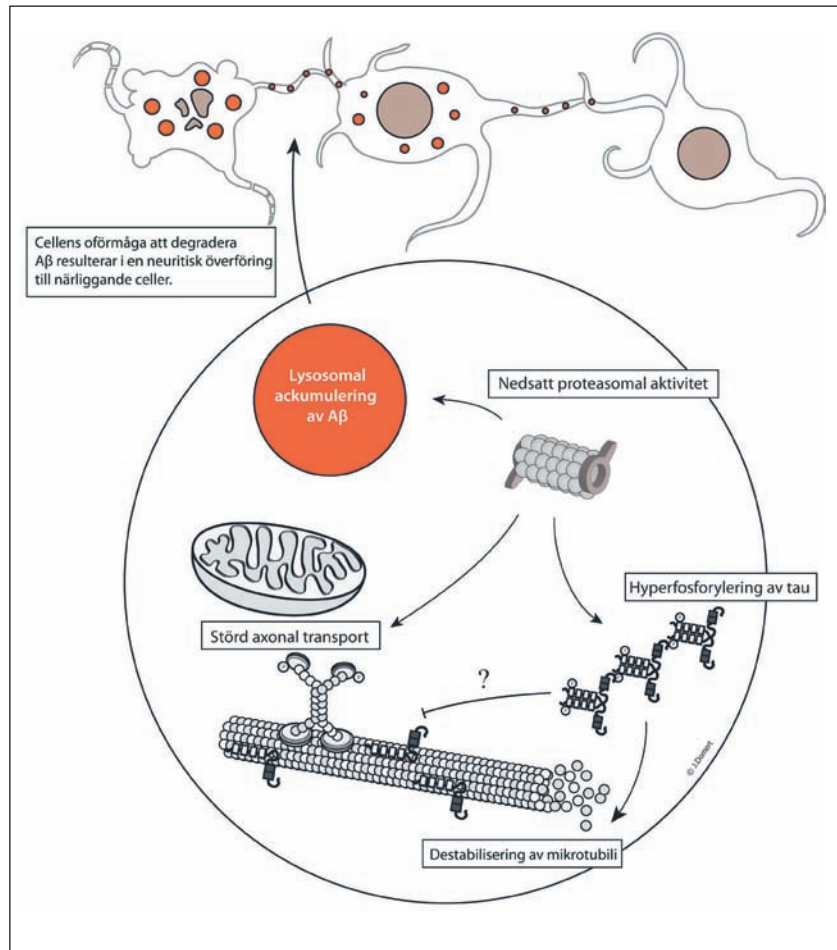
Figur 2. Alzheimers sjukdom anses börja i entorhinalcortex och därefter sprids patologin till hippocampus i temporalloben (övre bilden). Senare i sjukdomsförloppet drabbas större delar av temporalloben och även parietalloben (mittersta bilden). I slutskedet är patologin spridd även till stora delar av framlöben (nedersta bilden).

för andra amyloida proteiner, som alfa-synuklein, som är involverat i Parkinsons sjukdom och prionproteinet, som ger upphov till Creutzfeldt-Jakobs sjukdom.

Då de flesta studier visar på att tau-patologin ligger nedströms betaamyloid verkar det dock inte troligt att det patologiska sjukdomsförloppet kan förklaras genom spridningen av tau. Man har vidare spekulerat i att även betaamyloid, speciellt den oligomera formen, kan spridas genom liknande mekanismer från nervcell till nervcell.

Vi har nyligen i detalj visat att betaamyloid i oligomer form, som injicerats i

FÖRSÄMRAD PROTEASOM- OCH LYSOSOMAKTIVITET



Figur 3. Schematisk illustration av ett möjligt händelseförlopp vid försämrad aktivitet hos proteasomen och/eller lysosomen. En försämrad proteasomaktivitet kan leda till hyperfosforylering av tau och försämrad axonal transport. Det leder även till en ökad mängd betaamyloid både utanför och inuti nervcellerna, och då framförallt i lysosomen. Oförmåga att bryta ner betaamyloid i lysosomen skulle kunna vara anledningen till att cellerna i stället försöker göra sig av med det genom överföring till nästa cell. Detta leder till att patologin och sjukdomsförloppet sprids från cell till cell och därmed även hjärnområde. Försämrad transport kan även medverka till att nervcellerna ändå går under, då ansamlingen blir för stor.

en nervcell från mus, kan spridas till andra nervceller, men även till stödjeceller, i kontakt med den första⁸. Vidare använde vi oss av en nervcellmodell som tidigare utvecklats i gruppen⁹ för att visa att oligomert betaamyloid också kan överföras från en human nervcell till en annan. Denna överföring kräver direkta kontakter mellan cellerna då ingen överföring skedde mellan celler som låg nära varandra utan neuritiska kontakter.

Vi såg att betaamyloidet ansamlades i lysosomer både i givarcellerna och mottagarcellerna, och att ansamlat betaamyloid i mottagarcellernas lysosomer

var toxiskt, då organeller bland dessa celler började läcka och cellerna även fick förstörda neuriter. Denna cellskada kan liknas vid den som orsakades av lysosomal ansamling av betaamyloid efter hämning av proteasomen.

SAMMANFATTNING

Dessa studier tillsammans föreslår ett cellulärt händelseförlopp som kopplar samman en försämrad nedbrytningsfunktion med överföring av skadliga proteiner och nervcellsöd (figur 3). Försämrad funktion i proteasomen och/eller lysosomen leder till ansamling av skadligt betaamyloid i lysosomerna. När

nervcellerna inte kan göra sig av med de skadliga proteinerna genom nedbrytning är ett alternativ att utsöndra dessa ansamlingar.

Nervceller är polariserade celler och mycket av deras utsöndring och upptag sker vid nervändarna – synapserna. Lysosomer med betaamyloid transporteras till nervcellsändan där det utsöndras i synapsen och tas upp i nästa cell. Där kan den ökade nivån av betaamyloid fortsätta driva på sjukdomsförloppet som sakta sprids genom hjärnan. Försämringar av transportfunktionen kan leda till att skadliga proteiner ändå ansamlas i de drabbade cellerna, som då slutligen går under.

Genom att förstå hur denna överföring sker och därmed utveckla metoder att stoppa den skulle man kunna hitta helt nya terapeutiska möjligheter. Man kan även tänka sig att ämnen som förstärker degraderingssystemens funktion skulle ha en positiv modulativ effekt på sjukdomsförloppet.



LOTTA AGHOLME
medicine doktor, institutionen för klinisk och experimentell forskning,
Hälsöuniversitetet, Linköpings Universitet
lotta.agholme@liu.se

REFERENSER

1. Tampellini D, Rahman N, Lin MT, Capetillo-Zarate E, Gouras GK. Impaired β -Amyloid Secretion in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *J Neurosci* 2011; 31: 15384-90.
2. Cataldo AM, Barnett JL, Berman SA, Li J, Quarless S, Bursztajn S, et al. Gene expression and cellular content of cathepsin D in Alzheimer's disease brain: Evidence for early up-regulation of the endosomal-lysosomal system. *Neuron* 1995; 14: 671-80.
3. Nixon RA, Wegiel J, Kumar A, Yu WH, Peterhoff C, Cataldo A, et al. Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immuno-electron microscopy study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 113-22.
4. Keller JN, Hanni KB, Markesbery WR. Impaired proteasome function in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2000; 75: 436-9.

5. Agholme L, Hallbeck M, Benedikz E, Marcusson J, Kågedal K. Amyloid- β Secretion, Generation, and Lysosomal Sequestration in Response to Proteasome Inhibition: Involvement of Autophagy. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 343-58.

6. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-59.

7. Frost B, Jacks RL, Diamond MI. Propagation of Tau Misfolding from the Outside to the Inside of a Cell. *J Biol Chem* 2009; 284: 12845-52.

8. Nath S, Agholme L, Kurudenkandy FR, Granseth Br, Marcusson J, Hallbeck M. Spreading of Neurodegenerative Pathology via Neuron-to-Neuron Transmission of β Amyloid. *J Neurosci* 2012; 32: 8767-77.

9. Agholme L, Lindström T, Kågedal K, Marcusson J, Hallbeck M. An in vitro model for neuroscience: differentiation of SH-SY5Y cells into cells with morphological and biochemical characteristics of mature neurons. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 1069-82.



Levetiracetam Sandoz®

SAMMA FUNKTION¹ – LÄGRE PRIS²

Levetiracetam Sandoz® är ett generikum till i Sverige godkända Keppra® (UCB). Genom att välja Levetiracetam Sandoz får ni samma behandlingseffekt som med originalet men spar pengar genom det lägre priset.

Levetiracetam Sandoz® kostar i genomsnitt 54% av priset för Keppra®. Om ni skriver Levetiracetam Sandoz® på receptet får patienten det varje gång de hämtar ut sin levetiracetammedicin på apoteket.

Levetiracetam Sandoz® ATC-kod N03AX14. Förkortad förskrivningsinformation. För ytterligare information se fass.se. Filmraderade tabletter; 250 mg, 500 mg, 750 mg och 1000 mg (Rx/F).
Tabletterna kan delas i två lika stora delar. Läkemedlet omfattas av läkemedelsförsäkringen. Levetiracetam Sandoz är ett antiepileptikum. Indikationer: Levetiracetam Sandoz är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi. Levetiracetam Sandoz är indicerat som tilläggsbehandling: Vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi. Vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi. Vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi. Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidinderivat eller mot något hjälpämne. Varningar och försiktighet: I överensstämmelse med aktuell klinisk praxis rekommenderas att när behandling med levetiracetam ska avbrytas bör detta ske gradvis. Självmordsförsök, självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). Graviditet: Kategori B:3. Amning: Grupp III. Senaste översyn av produktresumén 2011-11-03. För aktuella priser se www.fass.se. Referenser: 1) EMA/Läkemedelsverket godkännande: 2011-11-03 Godkänd enligt den decentraliserade proceduren. 2) pris januari 2013 www.tlv.se. Sandoz A/S Edvard Thomsens Vej 14 2300 København S Denmark. www.sandoz.com.

A blurred, long-exposure photograph of a subway station. The scene is dominated by bright yellow light from overhead fixtures, creating a sense of motion and depth. A person is visible in the distance, walking away from the camera. The walls and floor are dark and textured. The overall mood is one of a busy, underground environment.

"Socialstyrelsen har i
en rapport från år 2011
konstaterat att bristerna
inom strokerehabilite-
ringen är så grava att de
strider mot svensk lag."

Svensk strokerehabilitering kan bli så mycket bättre

År 2006 drabbades docent **Magnus Edner**, då femtio år och medicinskt ansvarig för hjärtsviktsvården och pacemakeroperatör vid Danderyds sjukhus, av en helt oväntad aortadissektion. En akut operation följde, dessvärre med neurologiska komplikationer i form av stroke. Det tog sex år att rehabiliteras och återgå i arbete. I en nyutgiven debattbok, "Är du full? Nej, jag har haft stroke. Om vikten av fullgod rehabilitering" beskriver han kampen för rehabilitering. Här skriver han själv om hur han tvingades åka till Taiwan för att få bra rehabilitering, hur han utförsäkrades och inte minst hur fördomsfullt han bemöttes.

Stroke är en folksjukdom. Drygt 30 000 individer drabbas årligen av denna typ av hjärnskada i Sverige. Cirka en fjärdedel av patienterna avlider men av återstoden behöver ungefär hälften, det vill säga 10–12 000 patienter rehabilitering. Tjugo procent av strokepatienterna är i arbetsför ålder och cirka 40 procent är under 70 år. Anhöriga drabbas svårt och tvingas inte sällan ta hand om den sjuke.

Socialstyrelsen har i en rapport från år 2011 konstaterat att bristerna inom strokerehabiliteringen är så grava att de strider mot svensk lag. Enligt det nationella kvalitetsregistret Riksstroke anger nästan varannan strokepatient ett år efter insjuknandet brister i rehabiliteringen. Kostnaderna för stroke i samhället är mycket höga och beräknas till 20 miljarder kronor årligen. En bra rehabilitering är därför lönsam.

En stroke orsakas oftast av en propp i ett av hjärnans blodkärl. Den kan lösas upp med läkemedel och därför är det viktigt att komma snabbt till sjukhus för val av behandling. Ju tidigare behandling desto bättre slutresultat. Även blödning i hjärnan kan resultera i stroke. Vid denna typ av stroke gäller en annan behandling. Det finns också många andra tillstånd som kan ge stroke som infektioner, trauma, alkohol och operativa komplikationer.

Tidigare trodde man att en hjärnskada var oläkbar men senare års forskning har visat motsatsen. Det bildas nya celler i hjärnan, nya nervbanor bildas och nya områden tar över det

skadade områdets funktion. Dessutom, det finns ingen bortre tidsgräns för denna läkningsprocess vilket innebär att träning alltid lönar sig.

FRAMGÅNGSFAKTORER

Läkningen kan dock ta tid beroende bland annat på skadans plats och utbredning. Därför finns viktiga förutsättningar, som patientens ålder, motivation och personlighet. Det är inte alla som orkar träna intensivt under flera år om det krävs. Typ av funktionsnedsättning har också betydelse. Det viktiga budskapet är dock att alla kan bli avsevärt förbättrade om rätt rehabilitering erbjuds.

Själv drabbades jag av en post-operativ stroke med ögonmuskelförlamning, balans- och talstörning samt ätsvårigheter. Dessutom kognitiv dysfunktion det vill säga personlighetsförändring. Vid ankomsten till den rehabiliteringskliniken, sade ansvarig läkare *"Den här typen av skador brukar man inte återhämta sig från"*. Hon fick nästan rätt. Efter en tjugoprocentig nedgång i kroppsvikt var jag så svag att jag i princip var rullstolsbunden och hade dödstankar. Då var jag avskriven från rehabiliteringskliniken där ansvarig läkare antingen inte noterade försämringen alternativt inte brydde sig eftersom hon tyckte se mig som obotbar.

Min hustru ordnade då med behandling vid ett av världens bästa rehabiliteringscenter i Taiwan. Där kunde man genom



Fokuserad koordinationssträning på arbetsterapin. Inga tecken på personalbrist.

individualiserad, målinriktad och högintensiv träning vända förloppet på två månader och efter sex långa år är jag nu i det närmaste återställd och åter i arbete.

Slutsatsen är att de flesta som drabbas av stroke kan återfå ett bra liv med rätt rehabilitering. Ändå ges inte detta i tillräcklig utsträckning i Sverige. Man kan fråga sig varför? Råder kunskapsbrist?

SÅ HÄR UTFORMAS EN BRA REHABILITERING

Det som är extra bra med den strokerehabilitering som bör användas i dag är att det är enkla metoder som krävs. Endast i undantagsfall krävs mer avancerad apparatur. Utmaningen är att ha det tålamod som krävs eftersom det kan ta lång tid att återfå funktion. Det gäller att både personal och patient är motiverade. För att detta skall fungera behövs fler kun- niga neurosjukgymnaster.

Det viktigaste är att all träning är intensiv, fokuserad, in- dividualiserad och inriktad mot befintliga brister. Passen bör vara långa, 3–6 timmar dagligen. Vila och kost skall optime- ras. Träning skall fortgå så länge behov finns och effekterna dokumenteras skriftligt. Mellan de organiserade träningssepi- soderna skall patienterna utrustas med ett detaljerat hemträ- ningsprogram. Social stimulans anses bra.

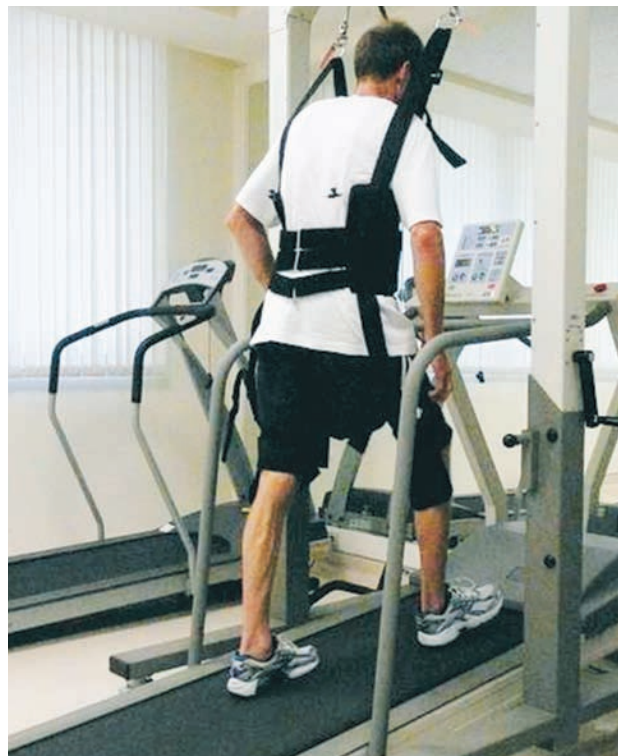
En svårighet som personalen behöver specialutbildning i är hur man känner igen och bemöter kognitiv dysfunktion. Det borde således inte vara omöjligt att åstadkomma en stro- kerehabilitering i Sverige som är värd namnet.

DYSTER ERFARENHET MED GOTT SLUT

Att som 50-årig sexbarnsfar drabbas av stroke med alla där- till hörande symtom är tufft. Att bli avskedad på grund av sjukdom, utförsäkrad och dessutom på grund av nedsatt ba- lans bli tagen för fyllerist gör det inte lättare.

Alla med balansproblem är inte fulla, en del har haft stro- ke. Alla med talproblem är inte dumma, en del har haft stro- ke. Fördomarnas utbredning i vårt samhälle är skrämmande.

Det går att bli bra eller mycket bättre och det viktigaste är motivation, intensiv träning och en bra utbyggd rehabilite- ringsmedicin. Med tanke på att detta är en folksjukdom och på hur många som drabbas bör det finnas en bra rehabilite- ringsklinik på varje sjukhus. Sverige har inte råd att avstå.



Intensiv konditionsträning på rullande matta. Även andra alter- nativ som cykel och bassäng fanns. Observera selen som skulle skydda vid eventuellt fall.

HUR EN BRA REHABILITERING EFTER EN STROKE BÖR GÅ TILL

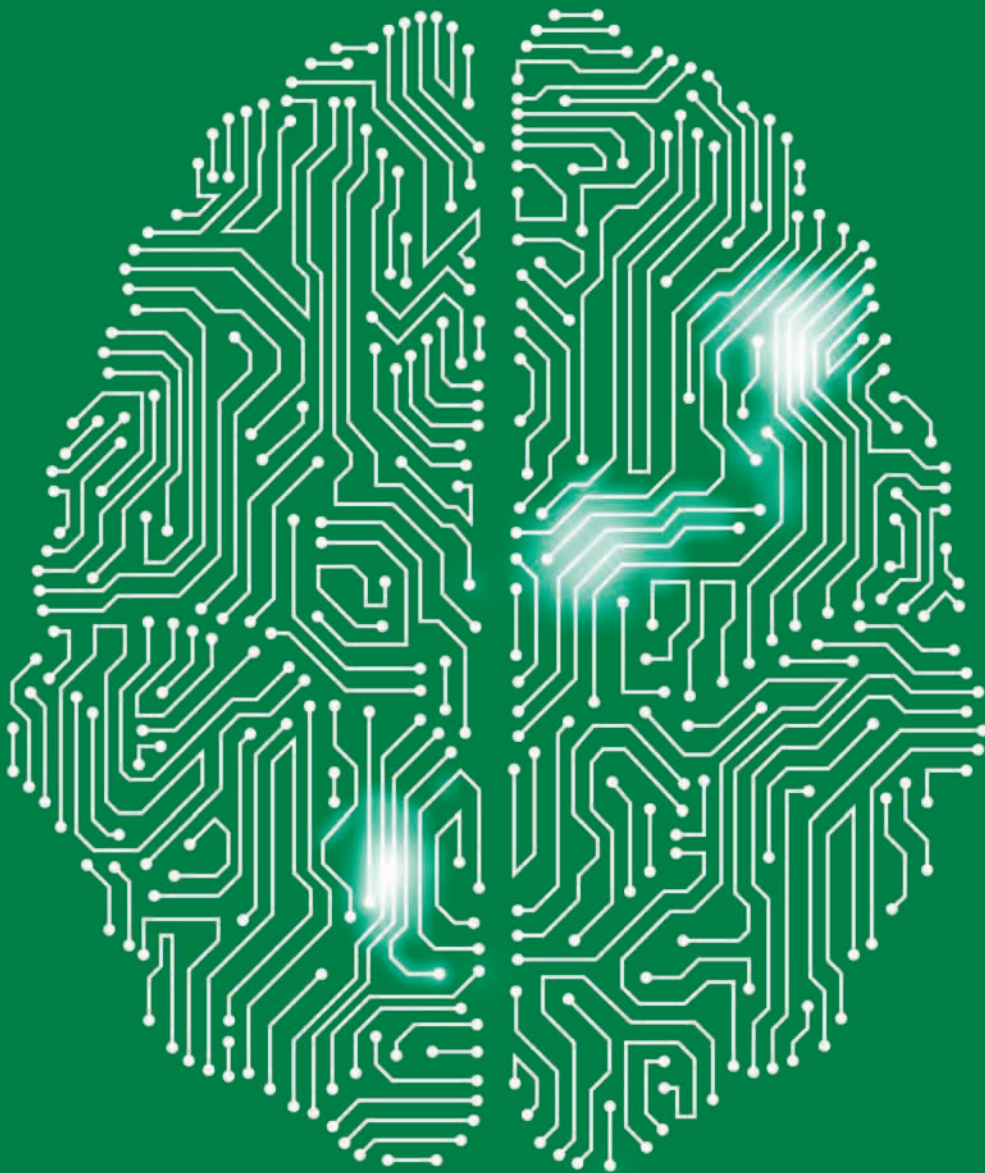
- snabb diagnostik.
- utnyttja **den gyllene timmen**, det vill säga börja tidigt.
- individualiserad träning, där träningen skall inriktas mot befintliga brister.
- träningen skall vara fokuserad och intensiv: tre till sex timmar dagligen.
- vila och kost skall optimeras.
- träning skall fortgå så länge det finns behov.
- dokumentera träningseffekter skriftligt.
- alternativa metoder kan prövas.
- detaljerat hemträningsprogram.
- utlandsvård kan övervägas.
- beakta alltid att kognitiv dysfunktion kan föreligga.



MAGNUS EDNER
medicinsk rådgivare vid Kvalitetsregistercentrum,
QRC, Stockholm
docent, Hjärtforskningsenheten, Karolinska uni-
versitetssjukhuset, Solna
magnus.edner@ki.se

LÄS MER

I en nyligen utkommen bok *"Är du full? Nej, jag har haft stroke. Om vikten av fullgod rehabilitering"* (Sivart förlag) som vänder sig till drabbade, anhöriga och de som arbetar med hälsosjukvård ges bland annat träningsråd. Kampen mot sjukdom, fördomar, arbetsgivare och försäkringskassa bely- ses, liksom hur man slutligen kan nå ett normalt men annor- lunda, kanske bättre liv.



genzyme
A SANOFI COMPANY

Genom banbrytande forskning inom sällsynta genetiska sjukdomar har Genzyme etablerat sig som ett av världens ledande företag inom bioteknik. Med detta i ryggen bedriver vi nu även MS-forskning och arbetar med att ta fram individuellt anpassade behandlingar som underlättar för den enskilde patienten.

Dyskinesier vid Parkinsons sjukdom

Nya mekanismer och behandlingsmåltavlor identifierade

Dyskinesier och motoriska fluktuationer är ett vanligt problem vid Parkinsons sjukdom. Men nu har viktiga mekanismer och behandlingsmåltavlor identifierats genom studier av L-DOPA-inducerade dyskinesier på gnagare. Bland annat överaktivitet av den metabotropa glutamatreceptorn typ 5 och en onormal dopaminfrisättning från serotonininnehållande nervtrådar i framhjärnan. Professor **Angela Cenci Nilsson**, Institutionen för experimentell medicinsk vetenskap, Lunds universitet, vars forskargrupp är ledande inom dyskinesiforskningen presenterar här de senaste framgångarna inom området.

L-DOPA utgör fortfarande den mest effektiva behandlingen för Parkinsons sjukdom. Den förbättrar de typiska rörelserubbningarna som hör sjukdomen till, i synnerhet hypokinesi (minskad rörlighet), bradykinesi (långsamma rörelser), muskelstelhet och vilotremor. Under sjukdomens första 5–7 år ger peroral behandling med L-DOPA (3–6 tabletter per dag) en bra och stabil symtomlindring.

Efter denna smekmånadsperiod uppträder dock ett förändrat reaktionsmönster. Effekten av varje L-DOPA-tablett blir kortare, samtidigt som patienterna börjar uppvisa överrörlighet, eller onormala ofrivilliga rörelser, när L-DOPA-nivåer i kroppen uppnår sina toppar. Den senare rörelserubbningen kallas för "peak dose"-dyskinesi. Vissa patienter uppvisar ofrivilliga rörelser vid upp- och nedstigning av L-DOPA-nivåer, ett mönster som kallas för "diphasic" dyskinesi.

Dyskinesierna är betydligt mindre vanliga vid behandling med långverkande dopaminagonister, men dessa är mindre effektiva än L-DOPA mot sjukdomens ursprungliga symtom och ger flera biverkningar.

Milda motoriska fluktuationer och dyskinesier brukar inte kräva någon särskild åtgärd, men uttalade dyskinesier som kan bli invalidiserande utgör en indikation till avancerade behandlingar, som deep brain stimulation. Det enda läkemedlet som i dag är godkänt för behandlingen av L-DOPA-inducerade dyskinesier är amantadin, ett gammalt preparat som tros utöva sin effekt genom att hämma glutamatreceptorer av NMDA-typ.

Den antidyskinetiska effekten av amantadin anses vara måttlig, och har ibland rapporterats vara övergående. Flera

forskargrupper och läkemedelsföretag försöker identifiera nya och bättre farmaka för behandlingen av dyskinesier och motoriska fluktuationer vid Parkinsons sjukdom. Ett stort intresse riktas mot ligander till icke-dopaminerga receptorer, vilka skulle kunna användas som ett tillägg till L-DOPA¹.

DJUREXPERIMENTELLA STUDIER

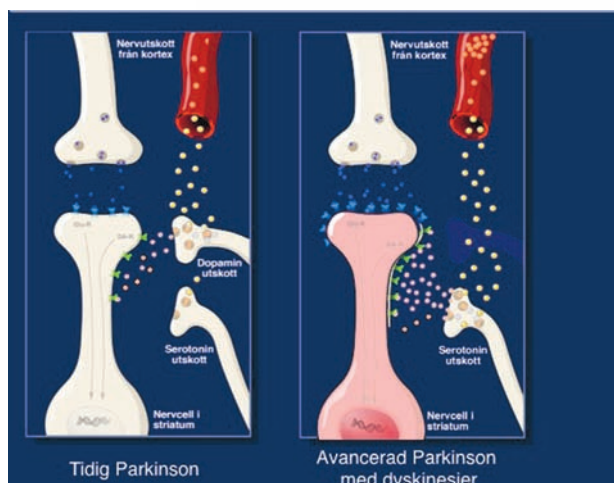
Till skillnad från andra aspekter av Parkinsons sjukdom (som till exempel den underliggande neurodegenerativa processen) är det relativt lätt att reproducera L-DOPA-inducerade dyskinesier på laboratoriedjur.

Den vanligaste djurmodellen av Parkinsons sjukdom består av råttor med en ensidig skada av den dopaminerga nigrostriatala banan, vilken utförs med cellgiftet 6-hydroxydopamin (6-OHDA). Råttor som utsätts för denna skada utvecklar onormala ofrivilliga rörelser när de behandlas med L-DOPA, och utgör därmed en kostnadseffektiv experimentell modell för att utforska såväl neurobiologiska mekanismer som nya potentiella behandlingar.

I texten nedan kommer jag att sammanfatta resultat från flera studier utförda på denna djurmodell, som har belyst två huvudmekanismer bakom L-DOPA-inducerade dyskinesier. Därefter kommer jag att nämna farmakologiska behandlingar som visats kunna motverka dessa mekanismer, och som nu är under klinisk utveckling.

Presynaptisk svikt Denna mekanism består i en bristande kontroll över hur mycket dopamin som frisätts i hjärnan direkt efter intaget av L-DOPA. En bristande presynaptisk

MEKANISMER BAKOM L-DOPA-INDUCERADE DYSKINESIER

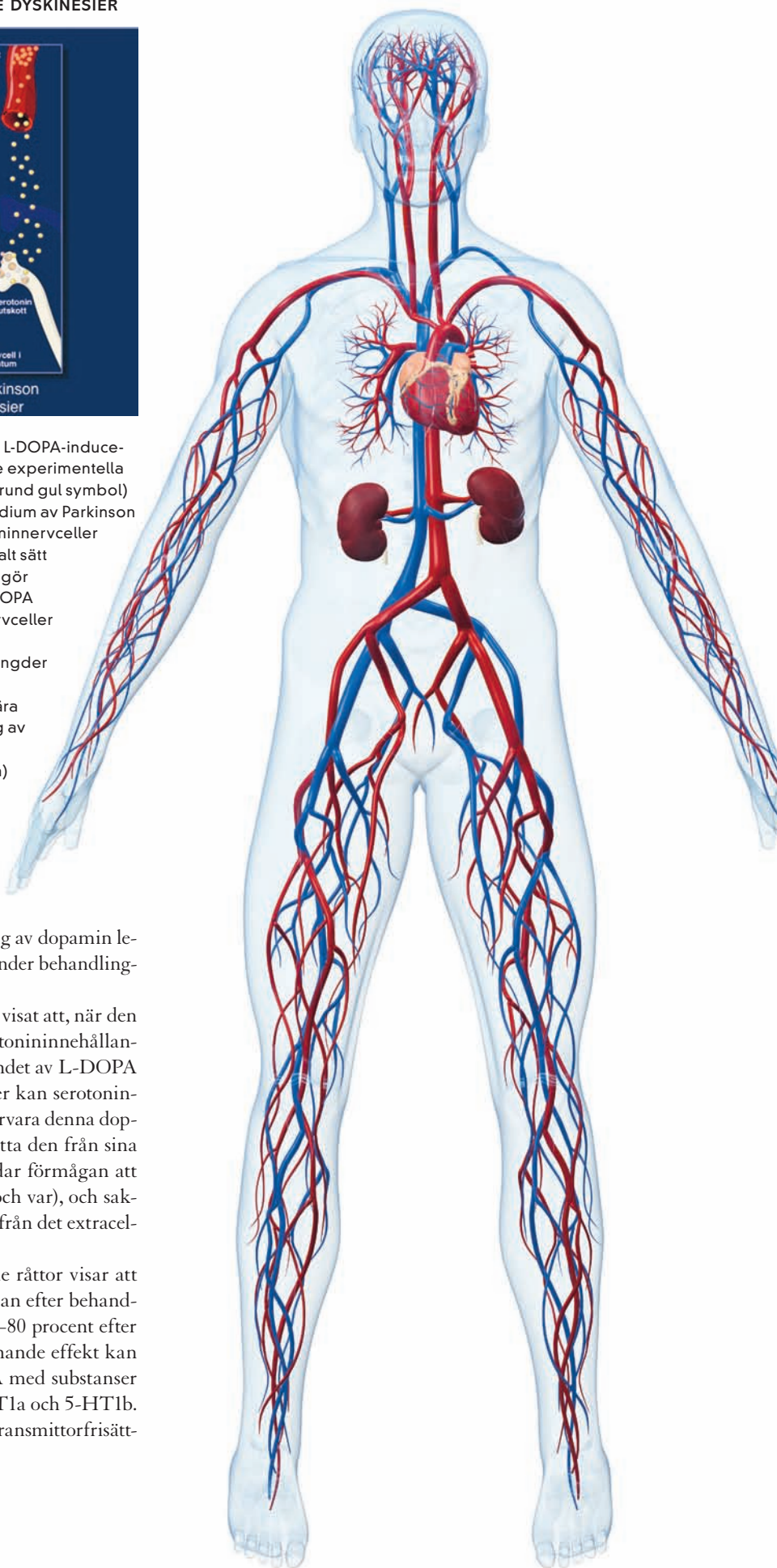


Figur 1. Sammanfattning av mekanismer bakom L-DOPA-inducerade dyskinesier som stöds av flera oberoende experimentella studier. Till skillnad från dopamin, kan L-DOPA (rund gul symbol) passera över blodhjärnbarriären. I ett tidigt stadium av Parkinson kan L-DOPA omvandlas till dopamin i de dopaminneuronceller som är kvar, som frisätter dopamin på ett normalt sätt (rund rosa symbol). Förlust av dopaminneuron gör att andra celler tar över rollen att omvandla L-DOPA till dopamin. I sammanhanget kan serotoninnervceller bli "farliga" eftersom de kan förvara dopamin i synaptiska vesiklar och frisätta relativt stora mängder av det på ett onormalt sätt. Stora variationer av dopaminnivåer kan då uppstå i det extracellulära utrymmet. Detta leder till en onormal aktivering av de omgivande nervcellerna. Mottagarprotein för både dopamin (gröna "flaggor" på cellytan) och glutamat (blåa "flaggor" på cellytan) förmedlar en kraftig aktivering av intracellulära signalkaskader i striatala neuron.

kontroll över frisättning och/eller återupptag av dopamin leder till stora variationer av dopaminnivåer under behandlingens gång (figur 1).

Studier på 6-OHDA-lederade råttor har visat att, när den nigrostriatala banan degenererat, intar serotonininnehållande nervceller en betydande roll i omvandlandet av L-DOPA till dopamin. Precis som dopaminneuronceller kan serotoninneuron omvandla L-DOPA till dopamin, förvara denna dopamin i synaptiska vesiklar, och senare frisätta den från sina nervändar. Dock saknar serotoninnervändar förmågan att reglera hur mycket dopamin som frisätts (och var), och saknar även förmågan till dopaminåterupptag från det extracellulära utrymmet.

Studierna utförda på 6-OHDA-lederade råttor visar att dopamintopparna som uppstår i framhjärnan efter behandling med L-DOPA reduceras med hela 60–80 procent efter en kemisk lesion av serotoninneuron. Liknande effekt kan man uppnå om man kombinerar L-DOPA med substanser som stimulerar serotoninreceptorerna 5-HT_{1a} och 5-HT_{1b}. Dessa substanser minskar aktiviteten i och transmittorfrisättning från serotoninneuron.



Postsynaptisk överkänslighet Denna mekanism består av en kraftig reaktion på dopamin i dess mottagarceller, i synnerhet inom regionen striatum. En viktig mekanism bakom detta är den överkänslighet av dopamin D1-receptorer som uppstår efter en skada av den nigrostriatala banan.

Studier utförda på 6-OHDA-lederade djur visar att flera intracellulära signalproteiner aktiveras kraftigt i de striatala nervcellerna efter varje L-DOPA-dos (figur 1). Aktivering av signalproteinet ERK1/2 tycks vara särskilt viktig för utvecklingen av dyskinesier. På både gnagare och apmodeller av Parkinsons sjukdom kan L-DOPA-inducerade dyskinesier signifikant förbättras genom genetiska eller farmakologiska interventioner som minskar aktiviteten av ERK1/2 i striatum².

Att hämma dopamin D1-receptorer förefaller inte som ett gångbart alternativ, eftersom denna receptor måste vara tillgänglig för aktivering om L-DOPA ska kunna uppnå sin fulla terapeutiska effekt.

Vi har visat att överaktivering av ERK1/2 i striatum kan minskas och dyskinesierna förbättras av substanser som hämmar den metabotropa glutamatreceptorn typ 5³. Samma substanser minskar dyskinesierna även när dessa induceras med D1-receptoragonister, vilket tyder på en postsynaptisk verkningmekanism.

Receptorn, mGluR5, sitter precis utanför synapsen som bildas av glutamatinnehållande nervändar (till största del härstammande från kortex) på de striatala neuronerna (figur 1) och förväntas aktiveras när glutamat spillas över från den synaptiska klyftan, i synnerhet under situationer med hög presynaptisk glutamataktivitet. Att hämma mGluR5 i stället för andra typer av glutamatreceptorer kan göra det möjligt att enbart blockera denna överaktivering utan att interferera för mycket med den normala signalöverföringen mellan kortex och striatum.

Terapeutisk utveckling De resultat som redovisats ovan har inspirerat flera färskas kliniska studier. Förra året publicerades resultat från två olika fas II-studier med en mGluR5-antagonist från Novartis, AFQ056⁴. Resultaten visade en signifikant förbättring av dyskinesier hos Parkinsonpatienter redan efter 16 dagars behandling. Ytterligare studier med samma substans har nu inletts i flera länder.

Utöver AFQ056, har företaget Addex Pharmaceuticals testat en egen hämmare av mGluR5, dipraglurant, i en klinisk fas II-studie på Parkinsonpatienter med dyskinesier. Studien var en dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på 72 patienter under fyra veckor. Resultaten offentliggjordes under den årliga kongressen av den internationella Movement Disorders Society i juni 2012, och visade en signifikant minskning av dyskinesierna vid behandling med dipraglurant⁵.

Under samma kongress presenterades flera andra arbeten utförda på Parkinsonpatienter, som stödjer både lämpligheten av mGluR5 som behandlingsmål⁶ och serotoninnervcellernas roll i dopaminfrisättning i striatum under peak dose-dyskinesi⁷.

UTVECKLINGEN GÅR FORT

Man kan konstatera att inom området dyskinesier har utvecklingen från djurexperimentella resultat till kliniska stu-

dier gått ovanligt fort. Det är mycket glädjande för oss att kliniska fas II-prövningar med mGluR5-hämmande substanser bekräftar den effekt vi sett i våra djurmodeller.

För att ge en balanserad bild vill jag dock tillägga att, som en allmän kategori av substanser, kan antagonister till glutamatreceptorer ha potentiella biverkningar på kognitiva eller psykiatriska funktioner. I de studier som presenterats hittills har mGluR5-hämmande substanser beskrivits som väl tolererade, men vidare och större kliniska prövningar behövs. Bland annat ska framtida prövningar identifiera den optimala doseringen och den gynnsammaste preparationsformen (med långsam eller snabb farmakokinetik).

Utifrån mGluR5s cellulära lokalisering och funktioner finns anledning att anta att hämmare av denna receptor skulle kunna förbättra även en rad icke-motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom, som ångest, smärta, och så kallade impuls-kontrollstörningar^{8,9}. Kliniska prövningar med mGluR5-antagonister som specifikt inriktar sig på de icke-motoriska symtomen vid Parkinsons sjukdom har dock ännu inte inletts.

ANGELA CENCI NILSSON

professor, Institutionen för experimentell medicinsk vetenskap, Lunds universitet, Lund
angela.cenci_nilsson@med.lu.se

REFERENSER

1. Cenci, M. A., et al., 2011. Current options and future possibilities for the treatment of dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 10, 670-84.
2. Fasano, S., et al., 2010. Inhibition of Ras-guanine nucleotide-releasing factor 1 (Ras-GRF1) signaling in the striatum reverses motor symptoms associated with L-dopa-induced dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107, 21824-9.
3. Rylander, D., et al., 2009. Pharmacological modulation of glutamate transmission in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia: effects on motor behavior and striatal nuclear signaling. *J Pharmacol Exp Ther*. 330, 227-35.
4. Berg, D., et al., 2011. AFQ056 treatment of levodopa-induced dyskinesias: results of 2 randomized controlled trials. *Mov Disord*. 26, 1243-50.
5. Tison, F., et al., 2012. Safety, tolerability, and antidyskinetic efficacy of Dipraglurant, a novel mGluR5 negative allosteric modulator in Parkinson's Disease patients with levodopa-induced dyskinesia. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Late Breaking Abstract LBA 18.
6. Jennings, D., et al., 2012. Evaluating the role of non-dopaminergic receptor activity in PD with levodopa induced dyskinesia. *Movement Disorders* 27 Suppl 1: 733.
7. Politis, M., et al., 2012. Serotonergic mediated peak-dose L-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 27 Suppl 1: 760.
8. Bird, M. K., Lawrence, A. J., 2009. The promiscuous mGlu5 receptor--a range of partners for therapeutic possibilities? *Trends Pharmacol Sci*. 30, 617-23.
9. Gasparini, F., et al., 2008. mGluR5 antagonists: discovery, characterization and drug development. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 11, 655-65.

etik:LER

I LÄKEMEDELSBRANSCHEN

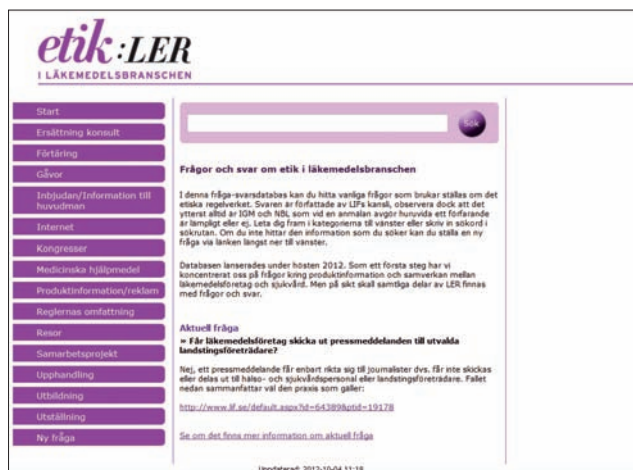
Ny frågor & svar-databas – För att underlätta för dig

Läkemedelsbranschen har arbetat aktivt med etiska regler i mer än 40 år. Steg för steg har etikarbetet utvecklats och idag finns alla reglerna samlade i LER – Läkemedelsbranschens Etiska Regelverk.

Hur påverkar LER dig?

Sedan länge förekommer ett viktigt samarbete mellan läkemedelsindustrin och hälso- och sjukvården på många områden. Det kan till exempel gälla produktinformation, konsultuppdrag, kongresser och utbildningar. Samarbetet regleras i LER genom ett avtal mellan SKL och LIF. LER utvecklas kontinuerligt och har idag blivit ett omfattande branschetiskt regelverk.

För att göra det enklare för dig att hitta i regelverket har LIF skapat en ny frågor & svar-databas. Här hittar du svar på de vanligaste frågorna men du kan också ställa egna frågor till LIF.



Vi börjar med frågor kring regler för läkemedelsinformation samt frågor om samverkansformer mellan läkemedelsbranschen och hälso- och sjukvårdspersonal. Successivt utökar vi innehållet med fler områden och nya frågor och svar.

Välkommen till www.lif.se/etikfrågor

LIF är branschorganisationen för forskande läkemedelsföretag verksam i Sverige. LIF företräder ca 80 företag vilka står som tillverkare för ca 80 % av alla läkemedel som säljs i Sverige.



– de forskande
läkemedelsföretagen

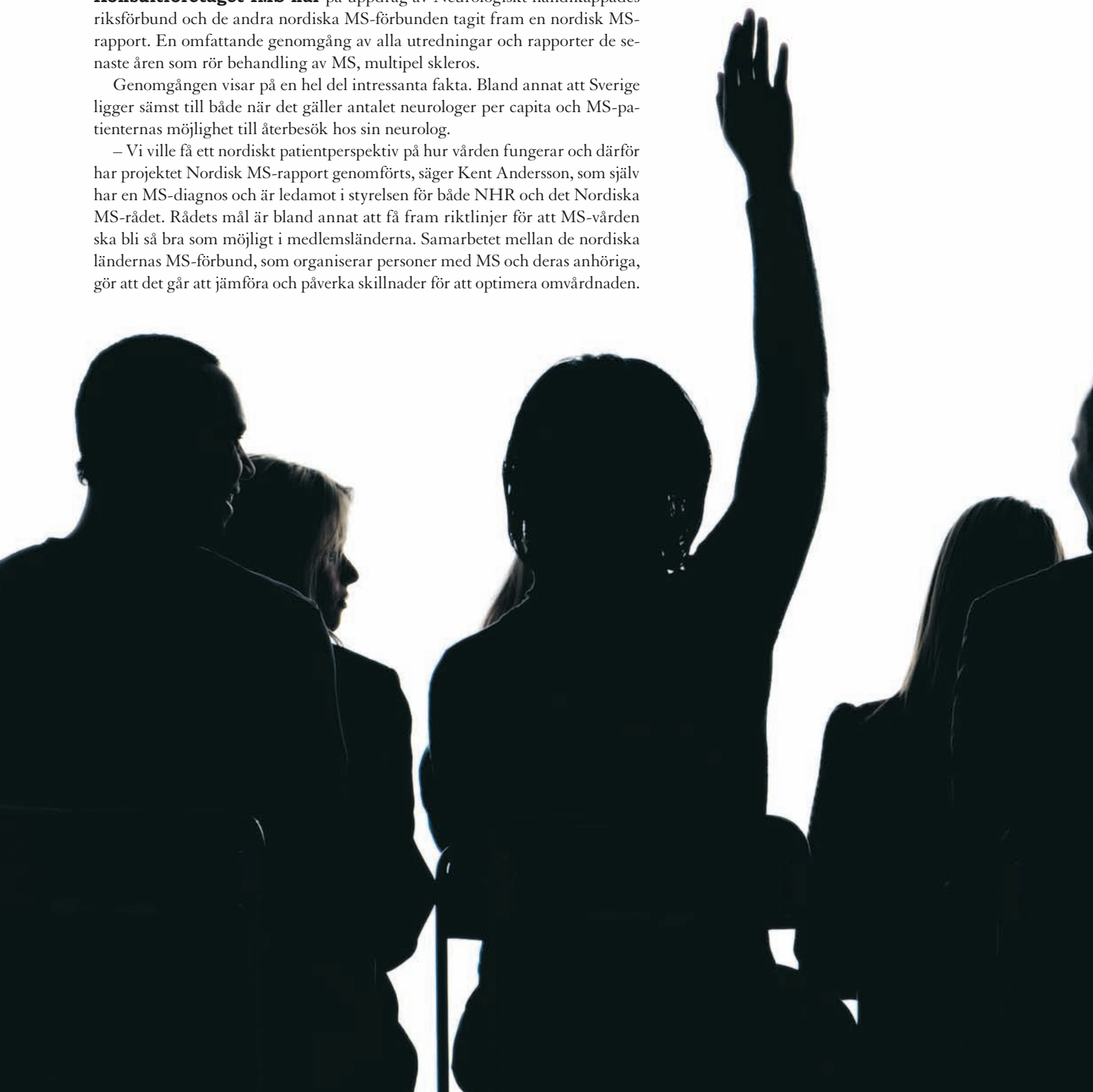
Nordiska MS-förbund efterlyser

– Trots de stora medicinska genombrott som nya bromsmediciner inneburit, saknar ett stort antal MS-patienter tillgång till adekvat vård och omvårdnad i Norden. Det behövs nationella riktlinjer, säger Kent Andersson som sitter i styrelserna för NHR och det Nordiska MS-rådet. Neurologernas metodbok skulle vara en bra grund för det. Dessutom behövs en MS-patient-skola för att sätta patientperspektivet i fokus, tycker Kent Andersson.

Konsultföretaget IMS har på uppdrag av Neurologiskt handikappades riksförbund och de andra nordiska MS-förbunden tagit fram en nordisk MS-rapport. En omfattande genomgång av alla utredningar och rapporter de senaste åren som rör behandling av MS, multipel skleros.

Genomgången visar på en hel del intressanta fakta. Bland annat att Sverige ligger sämst till både när det gäller antalet neurologer per capita och MS-patienternas möjlighet till återbesök hos sin neurolog.

– Vi ville få ett nordiskt patientperspektiv på hur vården fungerar och därför har projektet Nordisk MS-rapport genomförts, säger Kent Andersson, som själv har en MS-diagnos och är ledamot i styrelsen för både NHR och det Nordiska MS-rådet. Rådets mål är bland annat att få fram riktlinjer för att MS-vården ska bli så bra som möjligt i medlemsländerna. Samarbetet mellan de nordiska ländernas MS-förbund, som organiserar personer med MS och deras anhöriga, gör att det går att jämföra och påverka skillnader för att optimera omvårdnaden.



vårdriktlinjer och patientskola

TIDIG KURS VIKTIG FÖR FRAMTIDEN

Projektet Nordisk MS-rapport handlar om att få fram respektive lands syn på vilka frågor som är viktiga för framtiden.

– Det finns ofta en övergripande lagstiftning om att varje person med en MS-diagnos ska ha tillgång till rehabilitering. Men hur det fungerar i praktiken i det enskilda landet eller landstinget är inte alltid samma sak, konstaterar Kent Andersson och fortsätter:

– Vi tycker att neurologernas metodbok om MS-vården, är en bra grund för att skapa nationella riktlinjer i Sverige. Han tycker att boken också skulle kunna vara vägledande för övriga Norden. Dock saknas det en viktig del i metodboken i avsnittet om omhändertagandet. Nämligen riktlinjer för hur en MS-patientskola kan se ut.

– Vår undersökning visar att många patienter har stora svårigheter att ta sig igenom den livskris, som det innebär att få MS, hävdar Kent Andersson.

Tidig diagnos betyder att även behovet av tidig rehabilitering ökar.

– Patienten behöver tidig information och stöd för att kunna se positivt på framtiden. En snabb insats i form av några kvällars "nysjukekurs"/patientskola, kan vara helt avgörande för framtida livskvalitet och därmed förhindra onödigt lidande i det tysta, säger Kent Andersson.

SAMKÖRNING GAV 4 500 FLER MED MS

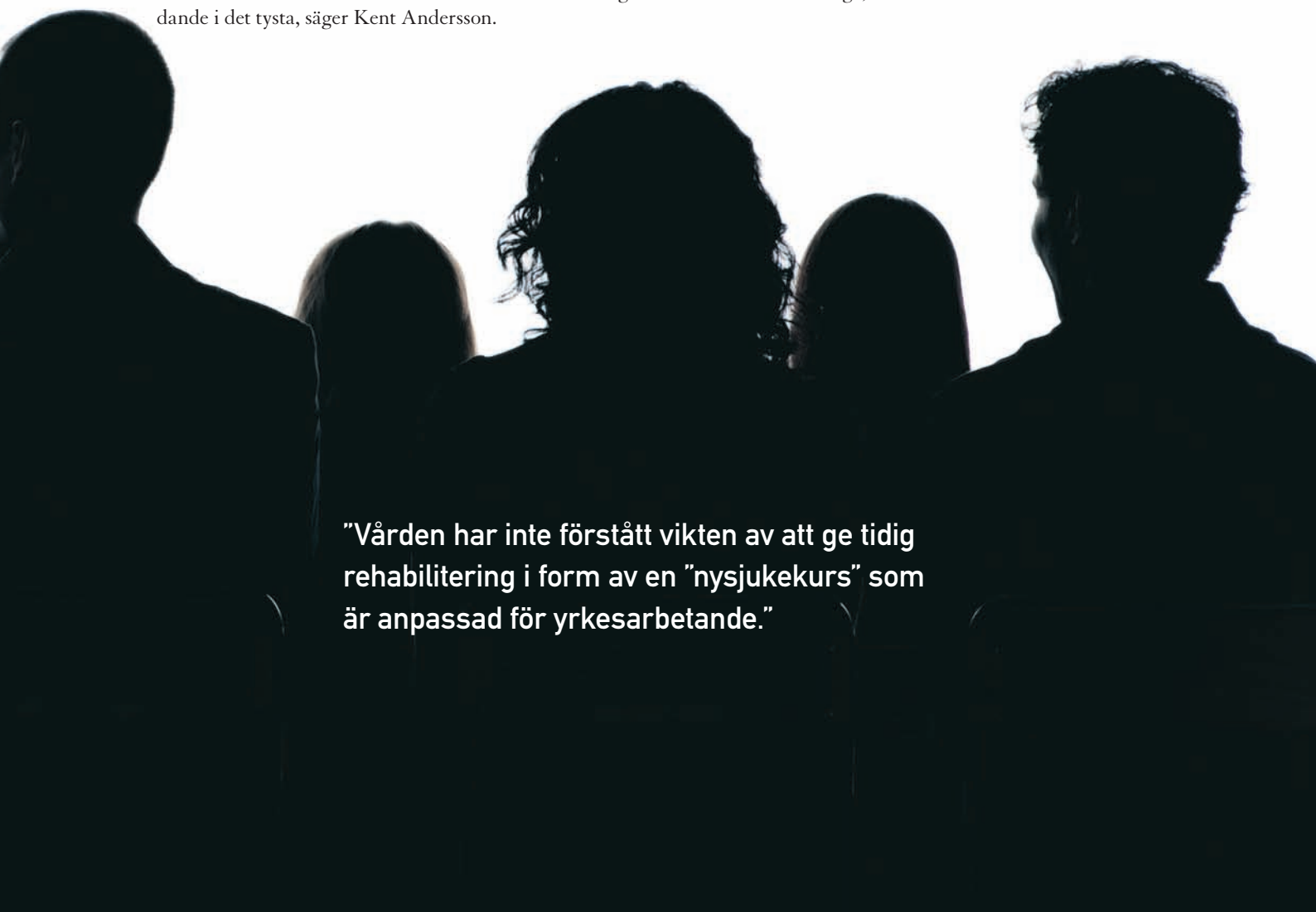
Av de nordiska ländernas totala befolkning på 25 miljoner invånare har för närvarande cirka 45 000 diagnosen MS. Varje år får 1 800 personer en MS-diagnos. Allt oftare unga människor, eftersom diagnostiseringen förfinats.

Eftersom bromsmedicinerna blir allt bättre, lever patienterna allt längre och ofta med mindre symtom än tidigare och därmed med högre livskvalitet. Det innebär också att antalet personer i Norden med MS-diagnos troligen kommer att öka efterhand.

Den senaste statistiken visar att det finns 17 500 personer i Sverige med MS. För två år sedan var den siffran 13 000 personer men efter den noggranna samkörning som då gjordes av olika MS-register visade det sig att det fanns 4 500 fler än man tidigare kände till.

Att ha tillgång till fakta och statistik genom bra MS-register är viktigt för såväl vården som forskningen. I Danmark och Sverige finns sådana register. Även Norge har ett MS-register men i Finland och på Island saknas det fortfarande ett färdigt register.

– Det upplever mina kollegor i Finland som ett stort problem. Allmänt tror man nämligen att det finns betydligt fler som har MS i Norden. Inte minst med tanke på felräkningen som fanns i Sverige, hävdar Kent Andersson.



"Vården har inte förstått vikten av att ge tidig rehabilitering i form av en "nysjukekurs" som är anpassad för yrkesarbetande."

NORDISKA MS-RÅDET

Fem nordiska länder bildade i början av 90-talet Nordiska MS-rådet, NMSR. Rådet som har till uppgift att stärka och utveckla de nationella MS-förbundens verksamhet genom kunskaps- och erfarenhetsutbyte och genom att tillse att "best practice" tillämpas inom MS-vården i samtliga nordiska länder.

Rådet har ett deltidskansli som tillsvidare är lokaliserat till NHR:s lokaler i Stockholm.

NMSR samlas minst två gånger om året. Ordförandeland väljs på två år och mötena cirkulerar mellan länderna. Finlands Tom Grönberg tog över ordförandeskapet från Sverige i maj 2012. Webbadressen till de deltagande medlemsförbunden är:

Förbundet på Island: <http://www.msfelag.is>

Förbundet i Norge: <http://www.ms.no>

Förbundet i Finland: <http://www.ms-liitto.fi>

Förbundet i Danmark: www.scleroseforeningen.dk

Förbundet i Sverige: www.nhr.se

Mer information om det nordiska ms-rådet NMSR finns på NHR:s hemsida www.nhr.se under diagnosen MS.

STOR NEUROLOGBRIST I SVERIGE

När det gäller antalet neurologer per capita, är det avsevärd skillnad mellan länderna. I Danmark finns 40 neurologer per en miljon invånare, i Finland 58, på Island 62, i Norge 49 och Sverige har bara 34 neurologer per en miljon invånare.

– Vi behöver minst det dubbla antalet neurologer i Sverige för att vården ska kunna bli bättre. Det är en nödvändig förutsättning för en väl fungerande vårdkedja, som gagnar alla neurologiska patienter, oavsett var i landet man bor, säger Kent Andersson.

De som har tillgång till specialiserad MS-vård får ofta en mycket bra vård är hans erfarenhet.

– Men tyvärr är det inte alla som har tillfredsställande tillgång till detta. Det beror på var i Sverige du bor.

För att säkra kvaliteten på neurosjukvården tycker han och NHR att nationella riktlinjer är ett viktigt arbetsredskap.

– Vi konstaterar att den metodbok som tagits fram av Svenska MS-sällskapet är väldigt bra. Den finns på internet och ger en bild av hur god MS-vård bör se ut. Hur diagnosering ska gå till, vilken roll de olika personerna i vårdpersonalen har och vilken vård de bör erbjuda, tycker Kent Andersson.

Den nordiska MS-rapporten visar att det finns någon form av medicinska riktlinjer i de nordiska länderna för hur bromsmediciner ska användas för att motverka sjukdomens utveckling. Men de är främst riktade till läkarna och saknar oftast anvisningar för övrig viktig omvårdnad. Inget land har nationella riktlinjer där patienter och andra intresserade själva kan söka kunskap. När det till exempel gäller kriterier för vem som ska få viss typ av behandling.

– Vi tycker att det är väldigt viktigt med transparens i kunskapen om och behandling av MS, säger Kent Andersson.

BRA "NYSJUKEKURSER" INOM FÖRBUNDEN

För den som nyligen fått diagnosen MS är information om sjukdomen och möjliga bromsande behandlingar viktig. MS-föreningarnas uppdrag är att samla dem som har samma diagnos för stöd och hjälp till ett så bra vardagligt liv som möjligt. Dessutom vill man sprida kunskap om aktuell forskning och utveckling av vården. Därför finns det kurser att gå för den som vill.

– Detta finns i alla de nordiska länderna och det är de olika MS-föreningarna och förbunden som organiserar och driver dem. Det är väldigt bra "nysjukekurer" som främst är till för medlemmar, påpekar Kent Andersson.

Magnetkamerans introduktion har inneburit helt nya möjligheter att tidigt kunna diagnostisera patienter med få och lindriga symtom. MS-diagnos är vanligast bland kvinnor och genomsnittsåldern för diagnos är 28 år, så det handlar ofta om unga människor.

Dessa nya patienter är ofta rädda för att söka kontakt med MS-förbunden. De tror att de bara är till för riktigt sjuka patienter.

– Att i sin ensamhet gömma sig, försöka vara stark och hålla skenet uppe slutar ofta i stort onödigt lidande. Vården har inte förstått vikten av att ge tidig rehabilitering i form av en "nysjukekurs" som är anpassad för yrkesarbetande.

– Detta är väldigt synd. Det måste finnas snabb möjlighet att få hjälp med sin nya situation på olika sätt så fort som möjligt, tycker Kent Andersson.

HAR MÖTT SKRÄCKEEXEMPEL PÅ BEMÖTANDE

För 20 år sedan fanns inga verksamma MS-bromsmediciner.

– På den tiden tror jag att läkarna ibland avvaktade med diagnosen för att dölja den tidiga sjukdomsdiagnosen för patienterna, hävdar Kent Andersson av egen erfarenhet.

– Det fanns ju ändå inget läkemedel som fungerade och det finns många skräckexempel på personer som drabbats av det bemötandet, säger han och fortsätter:

– Nu har vi fått en helt annan situation. Nu finns det bromsande behandling som ska sättas in så tidigt som möjligt, för att hindra framtida funktionsnedsättningar.

Kent Andersson saknar en automatisk tydlig information om vad det innebär att ha MS i dag. Det är lätt att måla upp en väldig utförsbacke för sin hälsa, trots att det med dagens läkemedel ofta inte behöver vara så.

– Det är mycket bättre om neurologen och övrig vårdpersonal gör rätt från början i mötet med MS-patienten i fråga om omhändertagande och behandling. Att snabbt ge patienten tillgång till korrekt information och behandling vinner alla på. Detta stöd ökar patientens möjlighet att hantera sin nya livssituation på ett positivt sätt och att stanna kvar i arbete under många år framåt, säger Kent Andersson.



HÅKAN SJUNNESSON
Redaktör NHR

En möjlighet till förändring

En kaliumkanalöppnare - den första i sitt slag
- för tilläggsbehandling vid partiella anfall
hos vuxna med epilepsi¹



Trobalt™
retigabin tabletter

Trobalt ingår i läkemedelsförmånerna endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den.

Referenser:

1. Trobalt Produktresumé. GlaxoSmithKline, www.fass.se

Trobalt (retigabin), Rx, F*, N03AX21. **Indikation:** Trobalt är indicerat som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna (18 år och äldre) med epilepsi. **Beredningsform och styrkor:** Filmtabletter. 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg. **Mycket vanliga biverkningar ($\geq 1/10$):** Yrsel, somnolens, trötthet. **Varningar och försiktighet:** Trafik: Patienter rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills de vet hur Trobalt-behandlingen påverkar dem. Patienter som är 65 år och äldre: Trobalt måste användas med försiktighet i denna population och reducerad start- och underhållsdos rekommenderas. Urinretention: Trobalt måste användas med försiktighet till patienter med risk för urinretention och det rekommenderas att patienterna informeras om risken för dessa eventuella effekter. QT-intervall: Försiktighet skall iaktas när Trobalt förskrivs tillsammans med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och till patienter med känt långt QT-intervall, kronisk hjärtsvikt, kammarhypertrofi, hypokalemi/hypomagnesemi. För fullständig förskrivarinformation och pris se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2011-10. *Trobalt ingår i läkemedelsförmånerna endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den.



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline AB, Box 516, 169 29 Solna. Tel 08-638 93 00. www.glaxosmithkline.se

Neurologkliniken vid Karolinska universitetssjukhuset, Solna och Huddinge

Äldst och snart nyast

Neurologkliniken vid Karolinska universitetssjukhuset är den näst äldsta i världen. I dag består den av två enheter, en i Solna och en i Huddinge. Inom något år flyttar Solnaenheten in i Sveriges nyaste sjukhusbyggnad, Nya Karolinska Solna. Redan nu har kliniken tillgång till landets modernaste avdelning för övervakning av neuropatienter. Som en av de ledande utbildningsklinikerna ser man med oro på neurologbristen.

Dagens neurologiklinik vid Karolinska universitetssjukhuset bildades den 1 september 2004 genom att de neurologiska klinikerna vid förutvarande Karolinska sjukhuset och Huddinge universitetssjukhus gick samman till en gemensam organisation. Neurologkliniken ansvarar primärt för neurologisk vård i Stockholms län och har också en omfattande region-, utlands- och rikssjukvård.

Totalt har kliniken cirka 450 anställda och 100 vårdplatser. Genom de nära banden till Karolinska institutet är det en av de mest forskningsintensiva neuroklinikerna i västvärlden.

Byggnaden i Solna är från 1963. Den konstnärliga utsmyckningen vid entrén talar sitt tidstypiska språk. Ändrade behov har genom decennierna medfört ombyggnationer som gjort att exempelvis ingången till neurologhuset känns ganska stökig, trång och krånglig att ta sig igenom. Ur den synpunkten kan Nya Karolinska Solna, som håller på att byggas, bara bli ett plus.

– Men som det ser ut i dagsläget förlorar vi ett stort antal av vårdplatserna, säger verksamhetschef docent Lars-Olof Ronnevi.

Det är en anmärkningsvärd information, med tanke på historiken kring neurologkliniken och positionen som den har internationellt.

– Neurologkliniken som i dag finns vid Karolinska bildades 1887 som den andra neurologiska kliniken i världen, berättar Lars-Olof Ronnevi.

Egentligen skulle det ha blivit den första, men på grund av utdragna diskussioner hann fransmännen före med en klinik i Paris 1884. Längre var dessa två de enda neuroklinikerna i världen.

– Det dröjde ända till 1950-talet innan ytterligare neurologisk verksamhet etablerades i Sverige.



Lars-Olof Ronnevi



FASCINERANDE OMRÅDE

För egen del har Lars-Olof Ronnevi varit intresserad av neurologin ända sedan medicinstudierna. Ett första vikariat hade han på Karolinska neurologkliniken redan 1974. Men disputationen skedde på anatomiska institutionen 1976 inom neuroanatomi.

– Har man en gång nosat på neurologin så är man fast, konstaterar han.

Vad är det som är så fascinerande?

– Det är ju i själva verket så att det är hjärnan som *är* människan. Det är i hjärnan vi ”finns” som personligheter. Mycket av det andra i vår kropp är förstås intressant och viktigt. Men när allt kommer omkring är allt det där övriga en apparat som möjliggör för hjärnan att fortleva.

”Trots hjärnans och centrala nervsystemets fundamentala och unika roll hos människan har sjukdomar i nervsystemet fått alldeles för liten del av vårdresurserna.”

docent Lars-Olof Ronnevi

– Jag tror att de flesta som har ett intresse för människan som fysiologisk och psykosocial varelse därmed har ett stort intresse för hjärnan.



Docent Ronnevi lyfter fram en viktig aspekt.

– Trots hjärnans och centrala nervsystemets fundamentala och unika roll hos människan har sjukdomar i nervsystemet fått alldeles för liten del av vårdresurserna.

Han har under senare år, i rollen som verksamhetschef, sett det som en viktig uppgift att verka för att patienter med neurologiska sjukdomar skall få sin rättmätiga del av vården.

– Dessutom är det bland sjukdomarna inom CNS-området som vi finner några av de mest plågsamma och mest invalidiserande tillstånden i sjukvården.

På frågan om det går att kvantifiera diskrepansen mellan det neurologiska vårdbehovet och de resurser som hittills stått till buds svarar Lars-Olof Ronnevi att det är svårt.

– Men jag har sett siffror som – om de stämmer – skulle innebära att av all sjukvård som produceras rör sig drygt 40 procent om sjukdomar i nervsystemet. Samtidigt är det bara närmare 15 procent av de totala vårdkostnaderna som går dit.

Han framhåller att det självklart inte handlar om maliciös ovilja.

– Bakgrunden är att möjligheterna att behandla tills nyligen varit mycket begränsade.

Jämfört med andra specialistområden har forskningsgenombrottet inom neurologin kommit sent. För exempelvis hjärtskärlområdet började det betydande genombrottet på 1950-talet och utvecklingen har sedan eskalerat.

– Inom neurologin har genombrottet för moderna diagnosmetoder och behandlingar skett de senaste decennierna, säger Lars-Olof Ronnevi.

En viktig skillnad mot övriga medicinska områden är att deras genombrott kom under det att samhället befann sig i kontinuerlig tillväxt. Framstegen inom neurologin har kommit då tillväxten minskat eller till och med stått stilla.

Förutom att en "rättviseaspekt" gör att man på neurologikliniken tycker att det är dags att satsa på neurologpatienterna lyfter Lars-Olof Ronnevi fram intressanta samhällsekonomiska skäl.

– En strokepatient som får den allra senaste, men dyrare, behandlingsformen och därmed kan återgå till ett normalt fungerande liv kostar landstinget mindre totalt än om han fått den billigare och mindre effektiva behandlingen.

– Läger man till detta de primärkommunala kostnaderna för en invaliderad medborgare och adderar bortfall av skatteintäkter och arbetsproduktion – då ger den dyrare nya behandlingen ett rejält plus i samhällsekonomin.

Lars-Olof Ronnevi nämner vissa siffror men eftersom de inte är statistiskt säkerställda stänger han av intervjubandspelaren. Sammanfattningsvis kan konstateras att om politiker fick se dessa siffror borde de absolut påverka prioriteringsbesluten inom vården.

Problemet är som vanligt i hälsoekonomiska frågor, att den högre kostnaden tas ur en kassa medan den största besparingen görs i en annan.

NEUROLOGBRIST SKAPAR ORO

Som neurologiklinik vid Karolinska universitetssjukhuset lever man nära både utbildning och framskjuten forskning. Det gör att man också lever nära en oroshärd i Neurologsverige – bristen på neurologer.



Ingela Nilsson-Remahl

– Neurologbristen är akut, säger Ingela Nilsson-Remahl, docent och överläkare. Antalet neurologer är dimensionerat för att handlägga neurologpatienter och de få behandlingar som fanns för 20 år sedan. I dag krävs kunskaper om de senaste möjligheterna till behandling om patienterna skall få bästa vård.

För närvarande utbildas 25 neurologer vid Karolinska, fördelade på klinikdelarna i Huddinge och Solna.

– Det är alldeles för få. Men det handlar inte om bristande intresse från läkare under utbildning. Orsaken är att sjukhuset kan erbjuda för få utbildningsplatser. Även om vi inte kan locka med höga löner eller attraktiv arbetsmiljö har Karolinska en klar dragningskraft i sin utbildningskvalitet.

Enligt Ingela Nilsson-Remahl borde neurologutbildningen i Sverige öka trefalt. Lars-Olof Ronnevi spår på med flera fakta.

– Bortsett från England är Sverige det land i västvärlden med lägst antal neurologer i förhållande till folkmängden. Underskottet kommer nog att bestå en tid framöver.



Som en grundorsak till problemet anger han den ovan nämnda historiska bakgrunden med ett sent genombrott för neurologiforskningen.

– Tidigare studerades neurologi inom allmänmedicin. I dag krävs specialister inom flera olika områden inom själva neurologin.

Även Lars-Olof Ronnevi ser begränsade medel som en stoppkloss, samtidigt som han medger att organisatoriska faktorer påverkar hur fort specialistutbildningen kan växa. Sverige har i dag cirka 300 verksamma kliniker. Det betyder en specialist per 30 000 invånare.

– Fram till år 2020 borde vi ge plats för 200 neurologer till. Men ett realistiskt mål är bara en trettioprocentig ökning. Här på Karolinska skulle specialistutbildningen behöva öka med 50 procent, vilket innebär 10 till 15 nya ST-läkare fördelade på Huddinge och Solna.

Besluten om ökade resurser fattas av politikerna. Finns det gehör för behovet?

– Ja, insikten om problemet ökar. Vi kan bara fortsätta argumentera för att denna satsning skulle vara en mycket god affär för samhället och hoppas på att förståelsen skall följas av konkreta beslut.

HÄLFTEN I HUDDINGE

Halva neurokliniken verksamhet bedrivs på sjukhuset i Huddinge. Här finns neurologmottagning, den allmänneurologiska avdelningen R84 med 21 vårdplatser, råd-och stödenheten R83, veckovårdsavdelningen R81 med 15 platser och strokevårdsavdelningen R82/NAVE med 15 vårdplatser plus 4 NAVE-platser, där förkortningen står för ”neurologisk akutvårdsenhet”.

Hur är förhållandet mellan syskonsjukhusen?

– Samarbetet mellan klinikdelarna i Huddinge och Solna fungerar bra, konstaterar docent Ingela Nilsson-Remahl, läkarchef på klinikdelen i Huddinge.

– Fördelen är att kunna dra nytta av varandras kunskaper. Dock är det inte problemfritt.

– Vi har en plan att rotera personal mellan Solna och Huddinge, men det finns visst motstånd här och var. Många känner för sin invanda arbetsplats.

Det har funnits tankar att flytta hela neuroverksamheten till Solna men det har inte gått att genomföra på grund av utrymmesbrist.

– Dessutom behöver ett sjukhus med stor akutmottagning som Huddinge en neuroklinik, säger Ingela Nilsson-Remahl.

Logistiskt är det inte helt enkelt att vara uppdelad på två orter.

– Alla resor emellan är ibland en nackdel, vilket mest påverkar ledningsgrupperna. Att inte ha verksamhetschefen på plats alltid är inte heller optimalt.

Liksom de flesta man möter inom neurovården är Ingela Nilsson-Remahl mycket fascinerad av sitt ämnesområde.

– Det är en oerhört spännande specialitet.

Hon valde att bli neurolog framför neurokirurg för att det senare är svårt att kombinera med familjeliv.



Pia Aikio Nordin

”Det har funnits tankar att flytta hela neurooverksamheten till Solna men det har inte gått att genomföra på grund av utrymmesbrist.”

– Som kirurg får man finna sig i att åka iväg närhelst behoven kallar. Som neurolog med bakjournsuppdrag kan en hel del skötas per telefon.

Hon har arbetat på Södersjukhuset och började sedan på Huddinge sjukhus 1995. Hennes tjänst i dag är delad på hälften kliniskt arbete och hälften som läkarchef för 30 läkare och 14 ST-läkare.

– Jag skall bemanna kliniken södra del med överläkare, specialister, vikarier och utbildningsläkare och tillgodose deras behov.



Förutom de olika avdelningarna i Huddinge arbetar neuroläkarna som distanskonsulter för en klinik i Visby och på en satellitmottagning på Liljeholmen, ett arv från ett samarbete med vårdcentralen där.

Trots klinikuppdelningen på två geografiskt skilda enheter genomförs regelbundna teammöten med flera olika neurospecialister där man bedömer patientfall från hela Storstockholm. Apropos upptagningsområdet återkommer Ingela Nilsson-Remahl till neurologbristen.

– Bristen på specialister gör att neurovården över landet är ojämlig. Det beror på var du bor hur modern vård du kan få.

Hon nämner särskilt den nya metoden med interventionell behandling av ischemisk stroke.

– I hela Stockholm finns bara fyra specialister som kan plocka bort blodproppar ur hjärnan.

INNANFÖR GLUGGARNÄ

En som alldeles nyligen börjat arbeta på sjukhuset i Huddinge och som lika nyligen kommit in i landstingsvärlden är



Pia Aikio Nordin, chefs-sjuksköterska på strokevårdavdelning R82 /NAVE.

Hon har arbetat inom neuroområdet sedan 1984 och verkat inom den privata sektorn.

– Jag minns när jag ibland förbi den stora grå kolossen Huddinge sjukhus att jag tänkte: ”Hur kan man jobba inför alla de där små gluggarna?”

Men sedan två år arbetar hon själv bakom dessa gluggar.

– Det är inte alls som jag trodde. Man skapar sin egen trevliga värld med arbetskamraterna där inne.

Som ny i landstingsvården kan hon ibland uppleva att vissa enkla beslut tar frustrerande lång tid.

– Men man arbetar väldigt fritt och med enkla samarbetsvägar. Jag upplever inga hierarkier eller revirtänkande och kliniken har en väldigt dynamisk ledningsgrupp.

Normalt är Pia Aikio Nordin chef för de 50 medarbetare som jobbar på avdelning R82/NAVE. I skrivande stund har hon även ansvar för avdelning R81 och dess 10 medarbetare.

– Jag är intresserad av ledarskapsfrågor.

Det fanns tidigare en del konflikthärdar och många som ville bestämma. Men vi har satsat på att bygga förtroenden och lära oss lita på varandra.

Mitt i alla höga krav som ställs på personalen i strokevården finns det nu en ro i arbetsmiljön.

För Pia Aikio Nordin handlar ledarskap om patienternas bästa.

– Man måste tycka om patienterna för att kunna vara en bra chef. Strokepatienter är extra krävande, dels för att de har ett stort omvårdnadsbehov och dels för att vården är mycket högteknologisk.

Läkare, sjuksköterskor och undersköterskor delar numera arbetsrum, vilket underlättar samarbete och prioriteringar. En koordinator är anställd för att sköta patientflöden.

På R82 finns 15 slutenvårdsplatser och fyra NAVE-platser. Främst vårdas strokepatienter.

– Personalen upplever det som en förmånlig utvecklingsmöjlighet att efter en tid på den vanliga avdelningen kunna skolas in även på NAVE. Arbetsuppgifterna skiljer sig väl-



Malin Lägerud

digt mycket. På NAVE har varje sjuksköterska hand om två patienter och kan koncentrera sig på dessa.

STROKEAVDELNINGEN I SOLNA

Det finns en strokeenhet även på klinikdelen i Solna, neurologavdelning R15/R12/NAVE. Den är specialiserad på cerebrovaskulära sjukdomar som hjärnblödning, hjärninfarkt, TIA, kärlocklusioner/ dissektioner. Här vårdas även patienter med ALS, muskelsjukdomar, neuropatier, Guillian Barré, epilepsi med flera. Avdelningen har 15 vårdplatser.

Här är Malin Lägerud chefssjuksköterska. Hon har verkat inom neuroområdet sedan slutet av 80-talet. Efter att hon varit sjuksköterska i bara ett år erbjöds hon jobb på en neurointensivavdelning.

– Då var jag ung och visste inte riktigt hur komplicerat det var. Jag tyckte det verkade spännande och hoppade in i det. Sedan blev jag fast. Neuroområdet är så oerhört fascinerande. Jag har haft förmånen att arbeta inom många delar, som neurokirurgi, intensivvård och neurorehabilitering.

– Det är så stimulerande komplext. När patienten kommer in är varje fall unikt och det går inte att förutspå åt vilket håll det kommer att gå. Alla inom vården tycker väl att deras

sjukdomsområde är det viktigaste och jag känner likadant. Hjärnan går inte att byta ut och är därför ett unikt organ med särskild betydelse.

Hon har varit chefssjuksköterska på avdelning R15 i närmare 13 år.

– Att jag stannat så länge och i chefsposition beror på att det är en fantastisk avdelning att jobba med.

Mitt ledarskap går ut på att hitta de allra bästa för uppgiften och sedan ge mycket frihet under ansvar. Vi har en lärande miljö och högt i tak.

– Vi har låg personalomsättning men tack vare att kliniken växer sker nyrekrytering av undersköterskor och sjuksköterskor hela tiden.

Under årets första månader skall åtta sjuksköterskor inskolas. Till det finns en utbildningsansvarig sköterska och flera engagerade sjuksköterskor.

– Det ställs höga krav när så många skall skolas in samtidigt.

Under våren skall man börja med personligt mentorskap för nya sjuksköterskor.

Malin Lägeruds egen yrkesroll har genomgått stora förändringar genom åren.

– Nyligen gick jag igenom mina ansvarsområden och insåg att väldigt mycket av det inte fanns på kartan när jag läste till sjuksköterska. Bland annat har jag blivit både brand- skyddsansvarig och livsmedelsansvarig.

Med en ständigt växande avdelning blir arbetsbördan tung till slut.

– Sedan två år tillbaka har jag vid min sida Sassa Roshandel som är sjuksköterska med sektionsansvar inom arbetsledning.

Tanken är att under våren testa en ny modell inom arbetsledning med delat ledarskap.

– Det skall bli skönt med delat ledarskap. Att ensam ha åttio medarbetarsamtal och ett stort antal lönesamtal på två avdelningar blir ohållbart. Det blir inte bra för någon.

– Att arbetsmiljön är god visas väl bland annat av att de som exempelvis är hemma för föräldraledighet håller kontinuerlig kontakt och vill bli uppdaterade.

NYA MODERNA R12 NAVE

I oktober 2012 öppnade avdelning R12/NAVE på andra våningen i neurologihuset i Solna.

NAVE är en övervakningssal med sex patientplatser som möjliggör kontinuerlig observation av vitala funktioner som andning, cirkulation, medvetandegrad, metabola parametrar och neurologiskt status. På NAVE ges specifika medicinska behandlingar som trombolys, CPAP, cough-assist och anti-epileptisk intravenös behandling.

Den nya avdelningen R12 har lagts till Malin Lägeruds ansvarsområde.

– En fantastisk avdelning. Framöver kommer det att vara fyra NAVE-platser på R15 plus de sex platserna på nya R12.

– Jag ser de två avdelningarna som en gemensam enhet med samma personal som roterar.

När hon började på Karolinska 1999 öppnades första neurologiska övervakningsenheten, NAVE, med fyra platser. Senare tillkom två platser.



Christina Sjöstrand

R12 har planerats i många år som en samvårdsavdelning mellan neurologen, neurokirurgin och neurointensiven. Det är ett av få projekt som fick startpengar på Karolinska universitetssjukhuset under förra året.

– Den typen av avdelning står för framtiden inom neurovården, säger Malin Lägerud.

Men hon tillstår att det blir en grannliga uppgift att förmedla till personalen att även om R12 är den modernaste avdelningen så är vårdinsatserna på de båda avdelningarna lika värdefulla för patienterna.

– Det skall vara lika tillfredsställande att arbeta på båda ställena.

Christina Sjöstrand är sektionsoverläkare på R12. Hon är full av entusiasm över den nya avdelningen och den högteknologiska utrustning som möjliggör avancerad övervakning av patienterna. Hon beskriver NAVE-övervakningen som på gränsen mellan intensivvård och vårdavdelning.

– Nu när vi fått NAVE-platserna kan patienterna ligga hos oss en tid innan de eventuellt måste få en av intensivvårdsplatserna. På motsvarande sätt kan intensivvården flytta patienter till oss tidigare än de skulle kunnat göra till en vanlig avdelning.

Christina Sjöstrand är också nöjd att med att kunna visa upp de särskilda besöksrummen där anhöriga kan vistas, värma mat och se på TV.

– Det betyder mycket att kunna erbjuda detta. Det ger också patienterna ett lugn att de anhöriga kan stanna en längre stund.

Mitt bland alla blinkande högteknologiska apparater gör Malin Lägerud ett observandum.

– Specifikt för neuroövervakningen är det jobb som personalen gör med sina iakttagelser. En människa kan ju fortfarande göra en helhetsbedömning som olika maskiner inte klarar. Det handlar om rörelser, rörelsemönster, tal, ögonkontakt med mera.

Patienterna kommer från alla sjukhus inom Stockholms läns landsting, men även i viss mån från andra landstingsområden, exempelvis Sörmland, Västmanland och Dalarna.

– På R12 sker hela tiden en medicinsk bedömning vilka som kan flyttas vidare, antingen upp till R15 eller kanske till patientens hemsjukhus. Det sker hela tiden ett flöde mellan de olika avdelningarna, säger Christina Sjöstrand.

FORSKNINGSINTENSIVT

Det som naturligtvis sticker ut när det gäller neurologikliniken vid Karolinska universitetssjukhuset är att det är ett av de mest forskningsintensiva och kliniskt innovativa neurocentren i västvärlden. Här bedrivs forskning inom i stort sett samtliga neurologiska huvuddiagnoser.

– Flera faktorer ligger bakom det, säger Lars-Olof Ronnevi. Kliniken vilar på en lång vetenskaplig tradition, den har företratts av många generationer av mycket starka personligheter och den har stått för en innovativ och modern syn på neurologisk vård.

Han lyfter fram begreppet ”Den nya neurologin” som myntades för många år sedan.

– Det syftar på paradigmskiftet som inneburit att specialiteten gått från att handla mest om diagnostiska metoder, till att fokus ligger på att dels med akutvård rädda hjärnvävnad, dels att efterforska sjukdomsorsakerna i nervsystemet.

Bland milstolparna i den nya neurologin nämner klinikchefen först och främst utvecklandet av behandlingar av MS, metoder att bota ischemisk stroke, vilka utvecklats här på Karolinska, och epilepsivården, där kunskapen om sjukdomen ökat och flera nya läkemedel tagits fram.

Även inom rörelsesjukdomar som Parkinsons har viktiga framsteg gjorts.

Nämnas bör förstås också metoden att via ljumsken gå upp i hjärnan och plocka bort blodproppar, så kallad neurointervention.

– Vi arbetar tillsammans med en av världens främsta neuroradiologiska kliniker där viktiga delar av denna teknik har utvecklats.

Detta anknyter till en annan sak som utmärker den nya neurologin.

– De olika specialiteterna har närmat sig varandra och ett tvärvetenskapligt angreppssätt har vuxit fram. De disciplinära gränserna börjar suddas ut.

Hans eget intresseområde är ALS.

– Det finns de som talar om ett nära förestående genombrott för behandling även inom neurodegenerativa sjukdomar som ALS, men jag måste säga att det tyvärr nog ännu är önsketänkande.

ALS-forskning pågår på Karolinska, bland annat epidemiologiska studier.



– Det troliga är att vi skall flytta in i den nya sjukhusbyggnaden och då förlorar vi vårdplatser här vid enheten i Solna, berättar Lars-Olof Ronnevi.

– Visserligen blir det mycket fräschare än dagens miljö och patienterna får enkelrum och anhörigrum. Men många av dagens patienter kommer inte att kunna få plats alls.

Han nämner de befolkningsprognoser som visar att Stockholm kommer att växa enormt under den nära framtiden.

– Sjukhuset står inför ett dimensioneringsproblem som inte var så tydligt när det nya bygget planerades.

Det nya sjukhuset i Solna blir klart tidigast 2017.

– Till dess måste kapacitetsfrågan hanteras av politikerna, avslutar klinikchef Lars-Olof Ronnevi.

– Vi tittar på möjliga riskfaktorer för att drabbas av sjukdomen liksom på den eventuella relationen mellan ALS och förekomsten av nervskadande naturligt förekommande aminosyror.

Att berätta om all forskning som sker inom kliniken, både i Huddinge och i Solna, skulle föra för långt här.

POLITIKERFRÅGA

Trots sin framskjutna position bland internationella neurologikliniker och mitt i all spjutspetsforskning och glädje över nya behandlingsmöjligheter vilar en viss oro över kliniken.



JAN-OLOF SMEDBERG, Smedbergs Skrifveri
Foto: SÖREN ANDERSSON



*Kan **D-vitamin** skydda mot **multipel skleros?**”*

En studie från Umeå universitet har visat att höga D-vitaminnivåer i biobanksprover tagna innan symtomdebut kunde kopplas till en lägre risk för multipel skleros. Samtidigt har nivåerna av D-vitamin sjunkit gradvis sedan 1976, vilket delvis skulle kunna förklara den ökande förekomsten av MS. Studien, som ingår i en avhandling som kommer att försvaras vid Umeå universitet under våren, sammanfattas här av docent **Peter Sundström** och doktorand **Jonatan Salzer**, båda läkare vid neurologiska kliniken på Norrlands universitetssjukhus.

Multipel skleros (MS) är en autoimmun sjukdom som drabbar det centrala nervsystemet. Sjukdomen uppträder i regel mellan 20 och 40 års ålder, och debuterar hos den stora majoriteten med ett så kallat skovvis förlopp, det vill säga att symtomen med bortfall av neurolo-

gisk funktion kommer och går i attacker. Vi kan i dag inte bota MS, men däremot behandla med effektiva, om än dyra och inte helt ofarliga, immunmodulerande läkemedel som minskar skovrisk och förhindrar handikapputveckling.

D-VITAMIN OCH MS

En persons D-vitaminstatus avspeglas av nivåerna av 25-hydroxivitamin D (25[OH]D) i blodet. Vi får i oss D-vitamin från tre källor: solljusexponering, via kosten och genom D-vitamintillskott¹. Man har sedan länge misstänkt



att D-vitamin har en koppling till risken för MS. Hypotesen kommer ursprungligen från observationer från 1950-talet, där man såg att MS blev vanligare ju längre från ekvatorn man studerade förekomsten².

"Den största hittills genomförda randomiserade kontrollerade studien ger ett visst stöd för att rekommendera D-vitamintillskott till MS-patienter."

Andra studier har kunnat påvisa en minskad risk för MS hos individer med mycket solexponering, och en minskad risk för hudcancer hos individer med MS². Man har även i enkätdata kunnat se att ett högt D-vitaminintag från kost och/eller tillskott kunde skydda mot MS².

Ett starkt bevis för kopplingen mellan höga D-vitaminnivåer och en minskad risk för MS kom 2006, då man i en välgjord studie från USA kunde påvisa en minskad risk för MS över kvintiler av D-vitaminnivåer i biobanksblodprover tagna före sjukdomsdebut³. Personer med D-vitaminnivåer i den högsta kvintilen (99–153 nmol/l) hade 62 procent lägre risk för MS jämfört med den lägsta kvintilen (15–63 nmol/l). Individerna som ingick i denna studie var till största delen värnpliktiga män.

Vi har genomfört en studie med målet att undersöka om höga 25(OH)D-nivåer i blodet före symtomdebut är associerade med MS-risk här i Sverige⁴.

METODER

En djuplodande metodbeskrivning har tidigare publicerats⁴. I korthet gick studien ut på att vi sökte efter alla MS-fall i den norra halvan av Sverige genom att gå igenom diagnosregister och Svenska MS-registret (www.msreg.net). Därefter kopplade vi denna databas över MS-fall till två biobanker vid Umeå universitet, och kunde på så sätt identifiera 192 blodprover tagna före sjukdomsdebut från individer som senare utvecklat MS.

Vi valde därefter, ur samma biobanker, ut två kontroller för varje fall, matchade avseende kön, provtagningsålder och provtagningsdatum. Proverna i biobankerna var insamlade i huvudsak i samband med serologiska kontroller i tidig graviditet. Nivåer av 25(OH)D analyserades med ELISA-kit.

Vi delade upp kohorten i olika grupper avseende 25(OH)D-nivåer, bland annat över och under 75 nmol/l, och analyserade risken för MS baserat på

desså nivåer med hjälp av matchad logistisk regression. Gränsvärdet 75 nmol/l har av många internationella bedömare ansetts vara bra för att definiera normala 25(OH)D-nivåer^{1,2,5}.

RESULTAT

Vi vill lyfta fram tre intressanta fynd från denna studie:

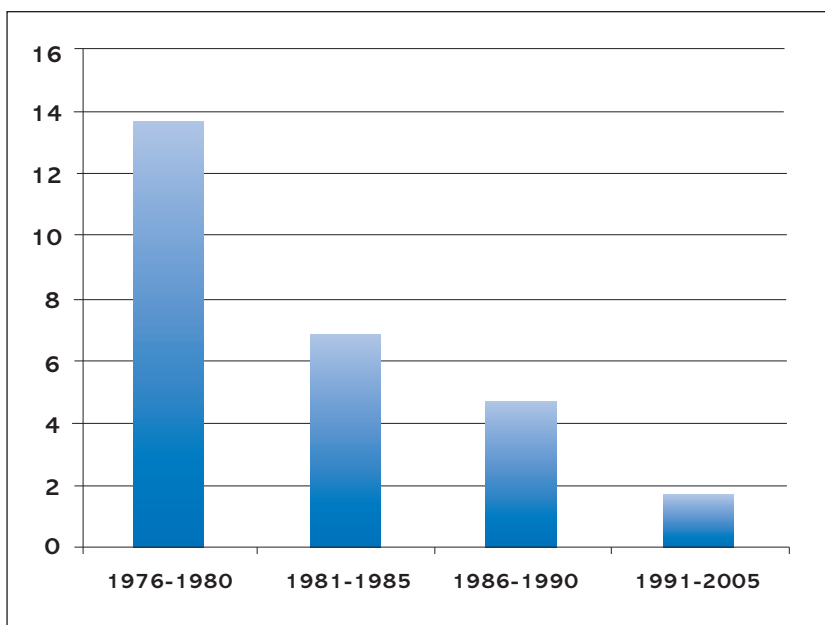
- 25(OH)D-nivåer över 75 nmol/l var associerade med 61 procent minskad risk för MS jämfört med lägre nivåer (HR 0,39; 95% CI 0,16–0,98).
- 25(OH)D-nivåerna var generellt väldigt låga. Endast cirka 30 procent av de studerade individerna hade nivåer över 50 nmol/l (den officiella gränsen för normala nivåer som bland andra Livsmedelsverket förespråkar). Det var förstås ännu färre, endast 8 procent av de friska kontrollerna och 4 procent av fallen, som hade nivåer över 75 nmol/l. Mediannivåerna var cirka 40 nmol.
- 25(OH)D-nivåerna hade dessutom sjunkit successivt sedan 1976 (figur 1). Detta fynd gällde enbart under sommarmånaderna, korrelationskoefficient (r) för korrelationen mellan provtagningsår och 25(OH)D-nivåer på sommaren: $r = -0,22$; $p = 0,001$; $n = 228$; på vintern: $r = 0,08$; $p = 0,19$; $n = 251$.

DISKUSSION

Den här studien får i avseendet D-vitamin och MS-risk i första hand anses som en konfirmativ studie, där vi bekräftar fynden från Munger et al. 2006³. Det nya som tillförs är att sambandet mellan höga D-vitaminnivåer och minskad MS-risk även verkar gälla kvinnor, och att sambandet även finns på nordligare breddgrader. I studien studerades främst prover från gravida kvinnor, men vi ser inga skäl att betvivla att sambandet kan extrapoleras till att omfatta alla kvinnor.

Studien stärker också misstankarna om att D-vitaminnivåerna hos Sveriges befolkning är för låga. Många ligger under den rekommenderade nivån, vilket visats i resultatdelen. Livsmedelsverket tittar just nu själva på detta och vi har svårt att se att något annat än ett ökat rekommenderat intag kommer att föreslås i de nya riktlinjerna för näringsintag som håller på att utarbetas.

PROCENTANDEL FRISKA KONTROLLER MED 25(OH)D-NIVÅER ÖVER 75 NMOL/L



Figur 1. Andelen friska kontroller i procent (X-axeln) som hade 25(OH)D-nivåer över 75 nmol/l uppdelat på tidsperiod (Y-axeln). I denna analys ingår $n = 479$ friska kontroller födda i något av de nordiska länderna, utan tecken på suboptimal provkvalitet. Andelen med höga nivåer sjönk gradvis från 1976 och framåt, p för trend = 0,005.

Förklaring: 25(OH)D = 25-hydroxivitamin D
Modifierad från Figur 2 i referens 4.

Vi har också kunnat visa att nivåerna under sommarmånaderna sjunkit över tid. Det är möjligt att ett förändrat beteende visavi solen (mer solskydd, mindre tid utomhus) kan förklara detta. En alternativ förklaring är ett lägre intag av fisk hos gravida, även om det är oklart varför detta skulle påverka nivåerna av 25(OH)D enbart sommartid, särskilt som den mängd fisk som krävs för att uppnå 25(OH)D-nivåer över 75 nmol/l med råge överstiger ett "normalt" intag (det skulle krävas mellan ett och två kilogram odlad lax per dag!)

Denna nedåtgående trend ses parallellt med en ökande förekomst av MS i den industrialiserade delen av världen⁶. Det är förstås lockande att koppla ihop dessa två fynd, och spekulera i om de sjunkande D-vitaminnivåerna på grund av minskad soljusexponering kanske är en bidragande orsak till en stigande MS-incidens.

STYRKOR OCH SVAGHETER

Bland studiens styrkor kan nämnas den prospektiva designen, med blodprover insamlade före sjukdomsdebut, och den goda matchningen mellan fall och kon-

troller. En svaghet är bristen på data kring livsstilsfaktorer som kost, motion, övervikt och soljusexponering. Dessa faktorer är möjliga störfaktorer (confounders), och i ett optimalt upplägg hade vi önskat att vi hade tillgång till sådana data.

En annan svaghet är relaterad till de låga 25(OH)D-nivåerna i norra Sverige. Eftersom skyddseffekten endast fanns för de som hade högre än 75 nmol/l, och så få hade dessa nivåer, så blir det svårt att påvisa skillnader mellan grupperna. Det är helt enkelt svårt att påvisa en skyddseffekt vid ett gränsvärde som så få når upp till. I studien från 2006 sågs en ytterligare skyddseffekt för nivåer över 100 nmol/l, men sådana nivåer har vi tyvärr inte kunnat studera i vårt material³.

BETYDELSE

Vi har tidigare gått ut med dessa resultat och debatterat kring vikten av att genomföra en randomiserad kontrollerad studie där det undersöks om D-vitamin-tillskott kan minska risken för MS (SvD Brännpunkt 19/11, 2012). En sådan studie skulle sannolikt kunna ge tillräck-

ligt starka evidens för att föreslå en ändrad definition av vilka D-vitaminnivåer som bör anses som "normala".

Om vi försiktigtvis uppskattar att 75 procent av Sveriges befolkning har D-vitaminnivåer under 75 nmol/l, att det genom att höja nivåerna till över 75 nmol/l skulle gå att minska risken för MS med 60 procent, samt att 500 individer varje år insjuknar i MS i Sverige, så skulle det teoretiskt gå att förhindra 225 fall ($0,75 \times 0,60 \times 500$) varje år genom att ge D-vitamintillskott. Dosen som, utifrån mediannivåerna i vårt material, skulle krävas för att få upp mediannivåerna till över 75 nmol/l ligger på ca 2000 IE (50 µg) dagligen. Detta är visserligen fem gånger mer än den mängd barnen får i sig via D-droppar, men ändå en dos som anses helt ofarlig av till exempel the Institute of Medicine och the American Endocrine Society^{5,7} – även i det långa perspektivet.

Ett problem i sammanhanget är den förhållandevis låga MS-incidensen (5–10 fall/100 000 individer/år) vilken gör

det svårt att genomföra en randomiserad primärpreventiv studie där hälften lottas till D-vitamintillskott och hälften till placebo⁶. Även om vi skulle åstadkomma en rejäl minskning av MS-risken med D-vitamin skulle det krävas många studiedeltagare och lång uppföljningstid för att kunna visa detta statistiskt.

Ett sätt att få ner antalet studiedeltagare vore att inkludera individer med förhöjd grundrisk för MS, såsom släktingar till MS-patienter, men detta för med sig andra bekymmer. Är det till exempel etiskt försvarbart att ge placebo i en sådan studie?

BEHANDLING

Det finns i dag inga stora välgjorda randomiserade kontrollerade studier att stödja sig på när det gäller behandling av MS med D-vitamintillskott. Det stora flertalet observationsstudier, där man undersökt kopplingen mellan D-vitaminnivåer och sjukdomsaktivitet har visat att högre nivåer kan kopplas till en

lägre sjukdomsaktivitet, både vad gäller skovfrekvens och magnetkameraparametrar⁹. Endast ett fåtal, alltför små behandlingsstudier har gjorts. Inom några år borde det dock finnas resultat från åtminstone sju sådana (tabell 1).

Den största hittills genomförda randomiserade kontrollerade studien ger ett visst stöd för att rekommendera D-vitamintillskott till MS-patienter¹⁰. I denna finska studie gav man 20 000 IE vitamin D₃ per vecka till n=34 individer med MS, och placebo till n=32. I behandlingsgruppen steg medelnivåerna av 25(OH)D i serum från 54 nmol/l vid studiens början (baseline) till 110 nmol/l efter 12 månaders D-vitaminbehandling. Primärt effektmått var ökning av lesionsbörda på T2-viktade MR-bilder efter 12 månader jämfört med baseline. I behandlingsgruppen ökade detta mått med 83 kubikmillimeter, och i placebogruppen 287 kubikmillimeter. Skillnaden var dock inte signifikant ($p=0,105$).

Det var däremot signifikant färre kontrastladdande lesioner i behand-



Solen är vår viktigaste källa till D-vitamin. När solens strålar träffar huden omvandlas 7-dehydrokolesterol till previtamin D₃, som sedan i en värmeberoende process omvandlas till vitamin D₃. Detta transporteras sedan till levern där det hydroxyleras till 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D), vilken är den metabolit som bäst anses avspegla en persons D-vitaminstatus. 25(OH)D färdas sedan i blodet till målorganen (exempelvis njurar, prostata, bukspottkörteln och immunförsvarsceller) där det i ett sista steg omvandlas till 1,25(OH)D, den aktiva formen av D-vitamin. Denna verkar sedan bland annat genom att påverka uttrycket av olika gener.

STUDIER MED D-VITAMIN MOT SKOVVIS MS

Studie	Land	Dos ^a	Primärt utfallsmått	N ^b	Slut	NCT-nummer
CHOLINE	Frankrike	6 667, placebo	Skovfrekvens	200	2014	NCT01198132
SOLAR	Europa	14 000, 7 000, placebo	Aktiva MRI-lesioner + skov	358	2014	NCT01285401
EVIDIMS	Tyskland	10 200, 200	Nya T2-lesioner	80	2014	NCT01440062
PrevANZ	Australien, Nya Zeeland	10 000, 5 000, 1 000, placebo	Ej angivet	160, ev. 240	2016	Ej registrerad
The effects of IFN β combined with vitamin D on RRMS	Israel	4 400, 800	Injektionsreaktioner p.g.a. interferon	45	Slutförd, ej rapporterad	NCT01005095
Vitamin D supplementation in MS	USA	5 000, 600	Skov	172	2014	NCT01490502
CISAVID	Skottland	5 000, 1 000, placebo	Immunologiska parametrar	84	2014	NCT01728922

Tabell 1. Lista över nu pågående randomiserade kontrollerade studier där D-vitamin ges som behandling mot skovvis förlöpande MS/CIS, med målet att minska sjukdomsaktivitet (fas 2 eller 3). Registrerade studier finns beskrivna på clinicaltrials.gov. Det kan finnas fler studier än de som är listade här, och studieprotokollen kan ha ändrats sedan denna information samlades in (november 2012). Förklaringar: a/ Dosen är omräknad till daglig dosering, angiven i internationella enheter (IE). 1 μ g = 40 IE. En del studier använder sig av andra dosintervall än dagliga. b/ Förväntat antal studiedeltagare. CIS = Clinically isolated syndrome (ett första skov som bedöms kunna vara MS men ej uppfyller formella diagnoskriterier). RRMS = Relapsing remitting MS.

lingsgruppen jämfört med placebogrupper efter 12 månader ($p=0,004$). Om man lägger samman data från observationsstudier och behandlingsstudier till dags dato och tar i beaktande den obefintliga risken för bieffekter med D-vitaminbehandling i dessa doser, tycker vi att det är rimligt att redan i dag rekommendera MS-patienter att tills vidare äta 2000 IE vitamin D₃ dagligen.

Om det om några år visar sig att detta inte minskar sjukdomsaktivitet har vi inte förlorat mer än kostnaden för D-vitamintillskottet, vilket i relation till den potentiellt minskade sjukdomsaktiviteten ter sig som en acceptabel förlust.

"Vår studie stärker misstankarna om att D-vitaminnivåerna hos Sveriges befolkning är för låga."



JONATAN SALZER
ST-läkare och doktorand,
Norrlands universitets-
sjukhus, Umeå
jonatan.salzer@neuro.umu.se



PETER SUNDSTRÖM
överläkare och docent,
Norrlands universitets-
sjukhus, Umeå
peter.sundstrom@neuro.umu.se

Foto: JONATAN SALZER.

REFERENSER

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
2. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*. 2007;61(6):504–13.
3. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006 Dec 20;296(23):2832–8.
4. Salzer J, Hallmans G, Nyström M, Stenlund H, Wadell G, Sundström P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Nov 19;79:2140–5.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Jul 6;96(7):1911–30.
6. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology*. 2010 May 1;9(5):520–32.
7. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
8. Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients*. 2010 May;2(5):482–95.
9. Ascherio A, Munger K, Simon C, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations among patients in BENEFIT predicts conversion to multiple sclerosis, MRI lesions, and brain volume loss. *ECTRIMS 2012, Lyon* [Internet].
10. Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012 Apr 3;83(5):565–71.



Solen står lågt över Bottenviken vid Kont utanför Umeå. Bilden är tagen mitt på dagen den 25:e december. Enligt experimentella data bildas inget D-vitamin alls i huden mellan oktober och mars norr om Stockholm eftersom solen står så lågt. Solens passage genom atmosfären blir därmed så lång att större delen av den UVB-strålning som krävs för att processen ska komma igång går förlorad.



Nystart för experimentella NERVCELLSTRANSPLANTATIONER vid Parkinson

Försök med att reparera hjärnan genom transplantation av omogna nervceller startade i slutet av 80-talet. Men efter att två studier inte uppnått sina studiemål avstannade den fortsatta kliniska tillämpningen. Bland annat kopplades en ny typ av besvärande ofrivilliga rörelser till transplantationerna. Nu har en längre tids uppföljning av alla nervcellstransplanterade patienter påvisat kliniskt mycket viktiga effekter. Ett arbete med att försöka tillvarata dessa effekter och samtidigt undvika de negativa effekterna har lett till en ny multicenterstudie med optimerade tekniker – TransEuro. Här ger överläkare **Håkan Widner**, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus en kort översikt av bakgrunden till TransEuro.

Möjligheter att reparera hjärnan och nervsystemet efter skador och sjukdomar har varit ett eftertraktat mål för forskare och kliniker. Hjärnans egna reparativa förmåga är mycket begränsad, men i djurförsök och en del kliniska tillämpningar har transplantation av omogna nervceller kunna ersätta förlorade nervceller vid flera olika tillstånd. Längst har tillämpningarna kommit vid Parkinsons sjukdom.

Tidiga försök under 1980- och 90-talet med implantation av dopaminproducerande celler till patienter med Parkinsons sjukdom har visat att cellerna kan integrera sig till fungerande neuronala nätverk och ge upphov till meningsfulla kliniska effekter som bestått under många år. Emellertid har effekterna varit svåra att förutse och endast en begränsad andel, 25–30 procent patienter, har uppnått tillräckliga effekter för att motivera ingreppet.

I två amerikanska kontrollerade studier uppnåddes inte de primära målen

under den definierade studietiden och i en studie utvecklade ett begränsat antal patienter negativa effekter som kopplades till implantationen.

I praktiken upphörde de kliniska transplantationerna efter det att de två studierna publicerades. I öppna fortsatta uppföljningar av transplanterade patienter i dessa och andra studier visade det sig dock att ett större antal patienter senare uppnådde effekter som var kliniskt viktiga.

TRANSEURO STARTADE 2010

Ett systematiskt arbete började då med syfte att analysera faktorer som talade emot respektive för möjligheterna att uppnå framgångsrika nervcellstransplantationer. En ansökan till EU:s sjunde ramprogram blev framgångsrik och ett studieprogram kallat TransEuro startades 2010.

Huvudmålen med TransEuro är:

- att visa att optimerade tekniker för vävnadsbehandling, implantationstek-

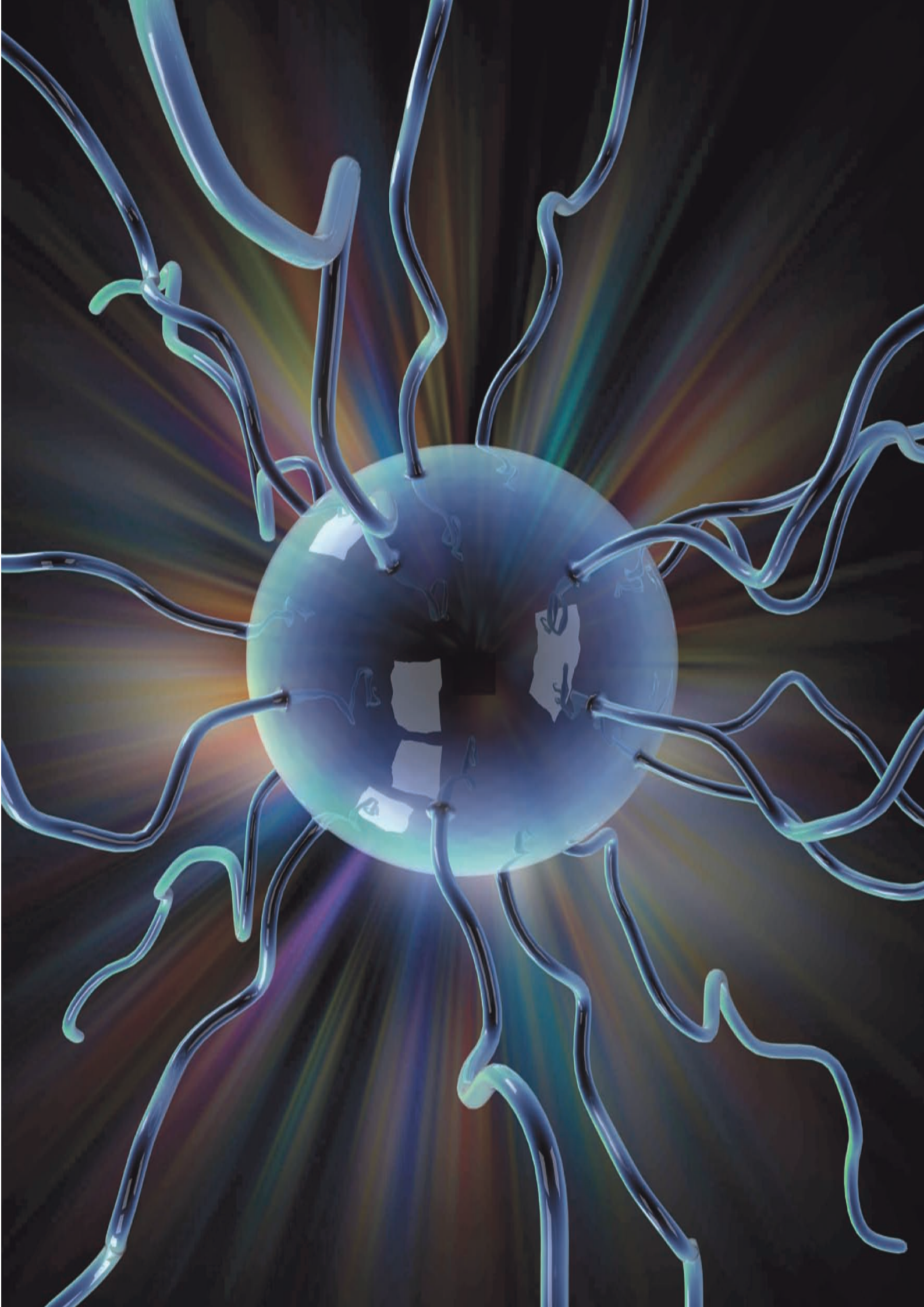
nik, patienturval och immunhämning leder till förutsägbara och konsistenta effekter vid celltransplantation vid Parkinsons sjukdom;

- att transplantationerna är säkra och inte leder till utvecklingen av ofrivilliga rörelser (transplantatframkallade dyskinesier);

- att utveckla ett transplantationsprotokoll som kan komma att användas för kommande stamcellstransplantationer, och att etiska aspekter på celltransplantation belyses.

UPPTÄCKT AV DOPAMINET

Dopaminets centrala roll för funktioner i de basala ganglierna beskrevs först av Arvid Carlsson i slutet på 50-talet, vilket lade grunden för behandling med dopaminersättande läkemedel. Falck-Hil-larpmetoden var en unik histokemisk färgningsteknik som kunde identifiera nervceller med ledning av dess signal-



ämne och med denna teknik var det möjligt att visa att även nervceller i det centrala nervsystemet uppvisade vissa men begränsade reparativa fenomen. Nervsystem som utvecklades uppvisade de tydligaste plastiska effekterna.

I en djurmodell med unilateral dopamindefekt kunde i slutet av 1970-talet två svenska forskargrupper, Anders Björklund med medarbetare i Lund och Lars Olson och medarbetare i Stockholm, visa att transplanterade omogna nervceller överlevde och återskapade nerv-nervkontakter i hjärnan och återställde en del av symtomen av dopaminbristen.

Efter systematiska studier i djurmodeller, där bland annat de viktigaste neurobiologiska, tillika de viktigaste immunologiska begränsande faktorerna kartlades, bedömdes det vara möjligt att försöka genomföra kliniska försök.

Under ledning av neurologen Olle Lindvall i Lund, upprättades i slutet av 1980-talet ett program för att tillvarata vävnad, implantera det neurokirurgiskt och utvärdera effekterna. Däremellan hade kliniska försök med att implantera autologa binjuremargsceller som bildar mindre mängder dopamin genomförts i Stockholm och Lund, men med begränsade effekter.

En slutsats var att den celltyp som hade störst potential för att kunna reparera hjärnan var omogna nervceller, med dess förvånande förmåga att till en viss andel trots allt överleva flera dygn utan cirkulation i speciella näringsfattiga lösningar i kyla. När de första försöken planerades var stamceller i hjärnan inte kända och det var och är fortsatt nödvändigt att hämta donatorsvävnaden från rester efter aborter.

I samarbete med forskare i Uppsala som studerade möjligheterna att transplantera omogna ö-celler till patienter med diabetes, gjordes en hemställan till berörda myndigheter, bland annat Statens medicinsk-etiska råd och Läkarsällskapets etiska råd. Så småningom har transplantation av vävnadsrester efter aborter reglerats i den nu gällande Transplantationslagen och definierar kvinna som söker abort som den som kan donera vävnadsresterna.

De två första patienterna uppnådde inte tillräckliga kliniska effekter och efter ytterligare förbättringar av tekniken

transplanterades ytterligare två patienter. Kliniskt viktiga effekter kunde påvisas redan efter sex månader, men fortsatt transplantatutveckling kunde fortsatt påvisas under flera år. I Lund har vi transplanterat sammanlagt 18 patienter i olika serier i försök att demonstrera de principiella möjligheterna att reparera hjärnan.

För att försöka påvisa transplantatmekanismer har det således i uppföljande studier visats att dopamin frisätts från de transplanterade cellerna i målområdet och att funktionell integration i ett neuronalt nätverk är nödvändigt för att uppnå goda kliniska effekter. På senare tid har det i obduktionsmaterial påvisats att en liten andel, mindre än 5 procent, av överlevande transplanterade nervceller, minst 15 år gamla, utvecklat tecken till bildning av inklusionskroppar med alfasynuklein, så kallade Lewyinklusioner, som ett tecken antingen på skademekanismer i cellerna eller en överförd sjukdomsprocess till de nya cellerna. Implikationerna av detta för hur Parkinsons sjukdom uppstår och progredierar studeras för närvarande intensivt.

”Effekterna var tydliga och viktiga och visade på att en biologisk princip med reparation av hjärnan var möjlig.”

FLERA GRUPPER STARTADE FÖRSÖK

Dessa försök och mekanismer ledde till att flera grupper världen över startade nervcellstransplantationer – med varierande grad av seriositet och effekter.

I syfte att med evidensbaserade metoder klarlägga effekterna påbörjades i slutet av 90-talet två kontrollerade studier i USA, med randomisering mellan en kontrollgrupp och transplantationer. I korthet betraktades interventionen med transplantationen som en behandling som om den var en färdig entitet och studierna lades upp på samma sätt som studier för läkemedel som planeras för registrering.

De två studierna skilde sig åt på flera sätt, med olika vävnadspreparering, implantationsteknik och patienturval. Effekterna av dessa studier var emellertid nedslående och de primära målen uppnåddes inte. I den första av studierna utvecklade cirka 15 procent av de transplanterade patienterna – i en öppen förlängning av studien – ofrivilliga rörelser som var oberoende av medicineringen mot Parkinson.

Dessa biverkningar var betydande och krävde korrigerande kirurgi med DBS (deep brain stimulation) för att kontrollera de ogynnsamma effekterna, vilket dock var framgångsrikt. Den andra amerikanska studien gav också upphov till ofrivilliga rörelser, men mer till följd av att studiedesignen inte stipulerade läkemedelsreduktioner.

Precis som för ett läkemedel med två negativa randomiserade kontrollerade studier och konstaterade biverkningar var celltransplantationer inte längre ett behandlingsalternativ som attraherade vare sig patienter eller forskningsgrupper.

Emellertid har öppna långstidsuppföljningar vid flera center påvisat att be-

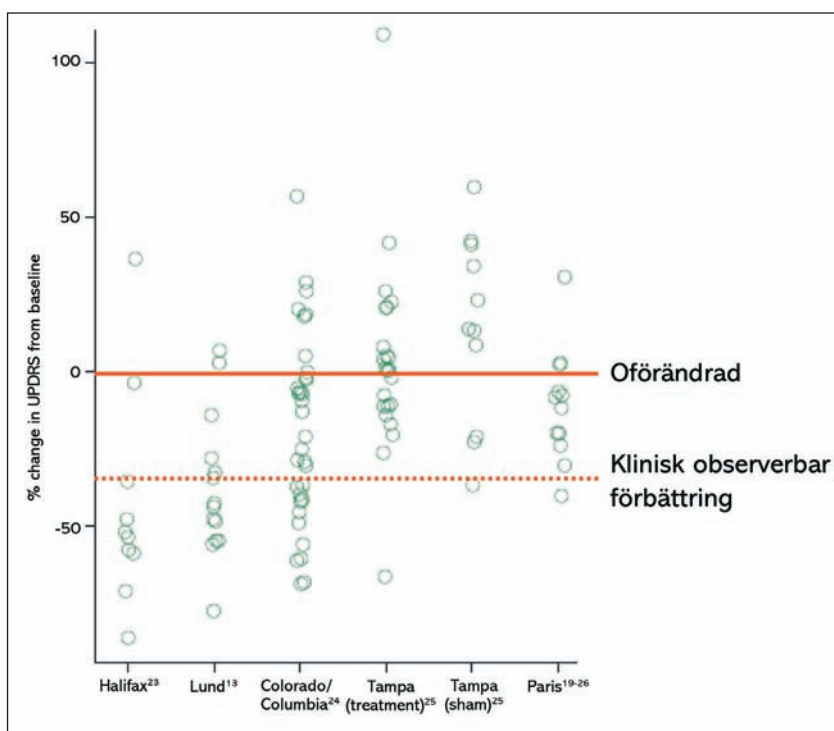
tydande kliniska effekter utan större biverkningar kan utvecklas efterhand. Det finns således patienter som varit helt utan all anti-parkinsonmedicinering över tio år, utan att ha varit i off eller upplevt större fluktuationer i sin behandlingseffekt.

Dessa observationer ledde till att diskussioner startades om att söka förbättra teknikerna och söka komma till klarhet med vad som orsakat dels de gynnsamma effekterna, dels de ovanligare biverkningarna.

”DATA MINING”

Efter att de två negativa amerikanska studierna publicerats samlades först en

METAANALYS ÖVER NERVCELLSTRANSPLANTATION



Figur 1. Metaanalys av resultat från fem studiecenter med förändring i procent från baseline mätt som UPDRS (Unified Parkinsons Disease Rating Scale). Avser de längst observerade tidpunkterna. Naturalförloppet för Parkinsons sjukdom är en ökning av UPDRS med 1,5 poäng per år eller motsvarande 3 procent för motoriska symtom. Lundapatienter har observerats upp till 15 år, med en i vissa fall femtioprocentig förbättring mot en förväntad försämring om 3 procent per år. En schablonmässig gräns för att kompensera för placeboeffekter på 30 procent räknas ofta bort och endast effekter över detta kan med en konservativ hållning anses vara kliniskt relevanta effekter. En patient i Tampa – i den sham-opererade (placebo) gruppen – uppnådde en sådan grad av förbättring efter 24 mån.

del av de europeiska grupperna, senare också grupperna i USA och Kanada, för att i detalj diskutera och analysera olika faktorer som kan antas ha betydelse för att en nervcellstransplantation skall vara effektiv. Under nära nog fem år pågick detta arbete med så kallad "data mining", med kortare möten i London ett par gånger per år. Det var mycket öppna diskussioner där alla fakta lades på bordet och vreds och vändes på. Efterhand kunde flera kritiska faktorer identifieras som sannolikt är avgörande för effekter och biverkningar.

Bland annat var det möjligt i djurförsök och hos patienter med transplanterad framkallade ofrivilliga rörelser att koppla det till antalet serotonininnehållande nervceller i transplanteratet. Genom att ge ett medel som hämmar serotoninfrisättning kunde de ofrivilliga rörelserna minska. Vävnadspreparationen kunde förbättras och minska risken för att

omogna serotoninbildande nervceller implanterades.

En metaanalys av resultat från de öppna och kontrollerade studierna som kunde analyseras i detalj har nyligen publicerats¹ (figur 1). Denna visar att det i vissa fall är möjligt att uppnå tydliga transplantateffekter, men att det är oförutsägbart och att det är för få för att det skall vara kliniskt motiverat.

Effekterna var dock tydliga och viktiga och visade på att en biologisk princip med reparation av hjärnan var möjlig. Vid en jämförelse mellan transplanterat och DBS har det i en öppen jämförelse visat sig att effekterna har varit jämförbara och i samma paritet, men med helt olika biologiska egenskaper.

ETT OPTIMERAT PROTOKOLL

Slutsatsen av detta arbete med data mining var att det behövdes en ny kontrollerad studie för att komma vidare. Ett

optimerat protokoll som omfattar alla delar av transplantationstekniken behövdes.

Varje steg, över 200, i en transplantation diskuterades och olika varianter av tekniker jämfördes och resultaten bedömdes. När det saknades information gjordes en lista med återstående frågeställningar som behövde besvaras för att komma vidare.

En rad kritiska faktorer har identifierats och de optimala omständigheterna för att få effekter karakteriserats.

Detaljerade protokoll har upprättats för vävnadsegenskaper, implantationsteknik, patienturval, och uppföljningar och försök för att klarlägga de oklara faktorerna. Allt detta har ställts samman i ett stort forskningsprojekt som grund för en ny serie nervcellstransplantationer. De kvarvarande kritiska försöken som kvarstod listades med en serie experimentella försök som möjliga lösningar. För att lösa uppgifterna har ett forskningskonsortium bildats med 15 deltagande enheter, TransEuro (figur 2).

Arbetet har skett i nära samarbete med ett annat EU-stött projekt – Neuro Stemcell – för möjligheterna att utnyttja stamceller i stället för rester efter aborter. Slutsatsen har varit att det ännu inte finns stamcellsberedningar som är lämpliga för klinisk tillämpning och att en studie med embryonala celler är nödvändig för att uppnå målen med högre andel svarande patienter utan biverkningar.

STUDIENDESIGN

Vikten av hur en studie med komplexa tekniker designas illustreras av de två amerikanska studierna som var dubbelblinda, randomiserade kontrollerade studier med en "sham-kontroll"-grupp, det vill säga en grupp som fick imitationskirurgi. Patienterna förbereddes alla på samma sätt och sövdes, och lotades till antingen en partiell passage genom skallbenet eller en egentlig implantation intracerebralt. Operationerna tog lika lång tid och efteråt var det endast kirurgen som hade kunskap om vilket ingrepp som skett.

Emellertid medförde ansträngningarna att försöka hålla blindningen till att man kompromissade om andra delar av implantationstekniken. I den ena stu-

TRANSEURO – FORSKNINGSKONSORTIUM KRING PARKINSONFORSKNING



Figur 2. Ett forskningskonsortium med 15 deltagande enheter har bildats under namnet TransEuro. Medverkande är universitet och sjukhus i Storbritannien, Tyskland, Frankrike och Sverige, samt företag, bland annat forskningsföretag för PET/MR undersökningar, kognitiva tester, kemiska reagenser och kirurgiska instrument.

dien valde man till exempel bort immunhämmande behandling och i den andra höll man denna begränsad till ett medel under en kortare period för att kunna ge en placebobehandling. Flera andra kompromisser förekom, som kan ha påverkat utfallet.

Valet av slutparameter var också avgörande för det negativa utfallet – en av studierna hade frågan ”är du bättre efter ingreppet än före” som primärt studieutfall, vilket kan vara beroende av en rad faktorer som inte har direkt med ingreppet eller eventuellt överlevande nervceller i hjärnan.

För att möta en del av dessa studie-designrelaterade utmaningar diskuterades olika modeller ingående. Den viktigaste faktorn var att det inte skulle kompromissas med faktorer vad gäller implantationens eventuella effekter och möjligheterna att återskapa dopamin-nervcellernas nätverk.

Även andra faktorer togs hänsyn till. Bland annat de välkända placeboeffekterna som är kopplade till dopamin-effekter men också andra systematiska felkällor.

Den studiedesign som till slut valdes var en utvärdering av effekter efter 24 månader med 12 mån observation före i en grupp patienter (n=20) och direkta kontroller till dem (n=20). Dessa patienter lottas från en större observationsgrupp om 150 patienter som följs under samma period på 36 månader (figur 3a och b).

De allmänna inklusionskriterierna är desamma för den större gruppen, men en ytterligare karakterisering sker av transplantationsgruppen och de direkta kontrollerna med bland annat omfattande PET- (positronemissionstomografi) och MRT-undersökningar (magnetresonanstomografi).

Patienternas motoriska symtom mäts och bedöms med standardiserade tester under standardiserade förhållanden. Testerna videoinspelas och försök görs för att dölja eventuella synliga ingrepp. Ett omfattande batteri av inventeringar av icke-motoriska och kognitiva symtom genomförs i on- respektive off-faser.

Videobandens ordning kommer att kastas om i slumpmässig följd, och de motoriska symtomen kommer att bedö-

mas av två granskare som är obekanta med vilken behandling som getts och vid vilken tidpunkt.

Målet med studierna är således att söka uppnå goda kliniska anti-parkinson-effekter, utan att ogynnsamma biverkningar utvecklas. De mest avgörande skillnaderna jämfört med tidigare studier har varit patienturvalet. Således är det patienter som har sjukdomen och som har en pågående behandling med medicinering men som är helt utan redan utvecklade ofrivilliga rörelser, dyskinesier.

Det handlar således om patienter med relativt kort sjukdomsduration och med en ålder under 60 år vid inklusionen. Noggranna tester med avseende på denervationsmönster förenliga med Parkinsons sjukdom, och avsaknad av kognitiva störningar ingår också och utgör specifika inklusionskriterier.

ÖVRIGA STUDIER

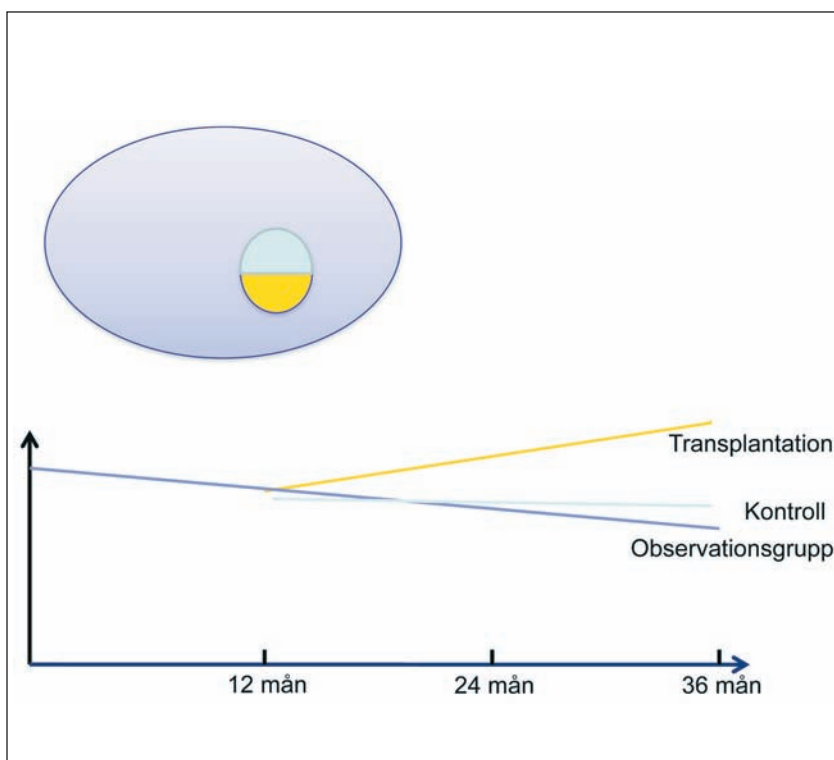
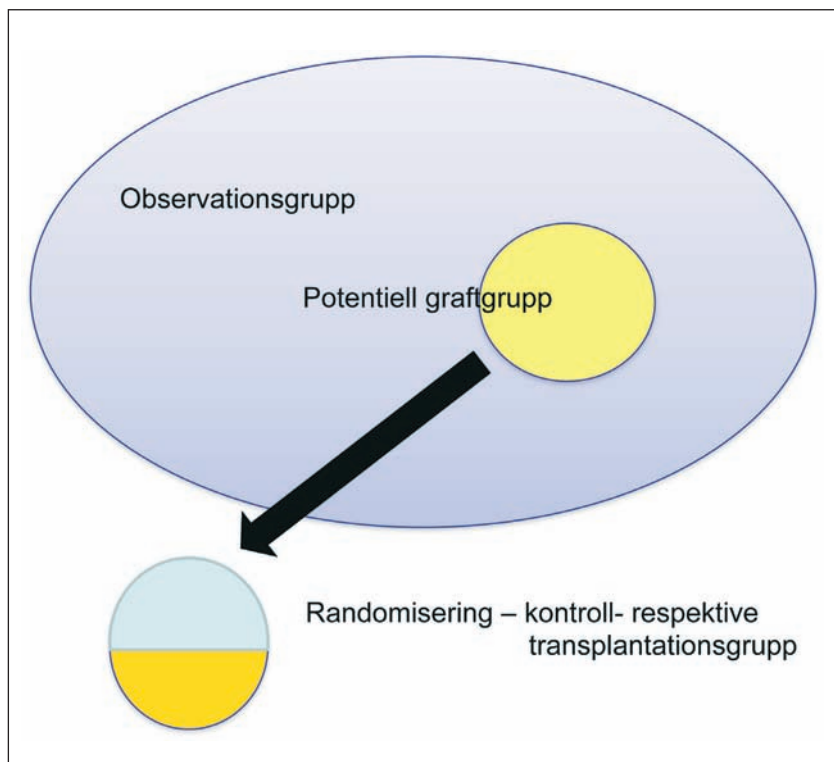
Till konsortiet är kopplat internationella etnologiska studier. Fokusgrupper har bildats i respektive land, vanligen på 5–8 personer. En lista med frågor är förberedda och sedan samtalar gruppen kring ett ämne. Fokusgrupperna består både av personer som ska representera allmänheten och personer som har sjukdomen.

Målsättningen är att komma åt vad det är som kan vara problematiskt ur etisk synpunkt med terapier inom Parkinsons sjukdom, och att undersöka vilken attityd människor har till de metoder som används för att ta fram nya behandlingar. I Lund är det forskare vid Etnologiska institutionen som arbetar med dessa aspekter med en koordinerande funktion av dessa studier i Wien.

SAMMANFATTNING

TransEuro är en omfattande studie i syfte att söka optimera och vetenskapligt påvisa effekter av nervcellstransplantation vid Parkinsons sjukdom. Det är också en studie som har som syfte att visa att det är möjligt att med cellterapi återskapa funktioner i en sjukdomsdrabbad hjärna. Studieresultaten kommer därför att vara viktiga för kommande eventuella tillämpningar av stamceller, då dessa kommande studier kan jämföras med TransEuro-resultaten och kontrollgrupperna.

TRANSEURO – EFFEKT AV TRANSPLANTATION AV NERVCELLER TILL PATIENTER MED PARKINSONS SJUKDOM.



Figur 3 a-b. Studiedesign med en observationsgrupp med samma allmänna inklusionskriterier som för transplantations/kontrollgrupperna (a). Observationsgruppen med 150 individer följs under 36 mån. Efter 12 månader sker en randomisering av dem som fortsatt klarar inklusionskriterierna till en kontroll respektive en transplantationsgrupp. Dessa undersöks och följs med ytterligare tekniker (bland annat MR- och PET-undersökningar). Jämförelser sker efter 24 mån med möjliga förlopp mellan grupperna, enligt skissen (b).

Om cirka 2,5 år räknar vi med att resultaten är klara, och fram till dess är det ett stort arbete som fortsatt kommer att göras.



HÅKAN WIDNER
överläkare, adjungerad professor,
Neurologiska kliniken,
Skånes universitetssjukhus
hakan.widner@skane.se

REFERENSER

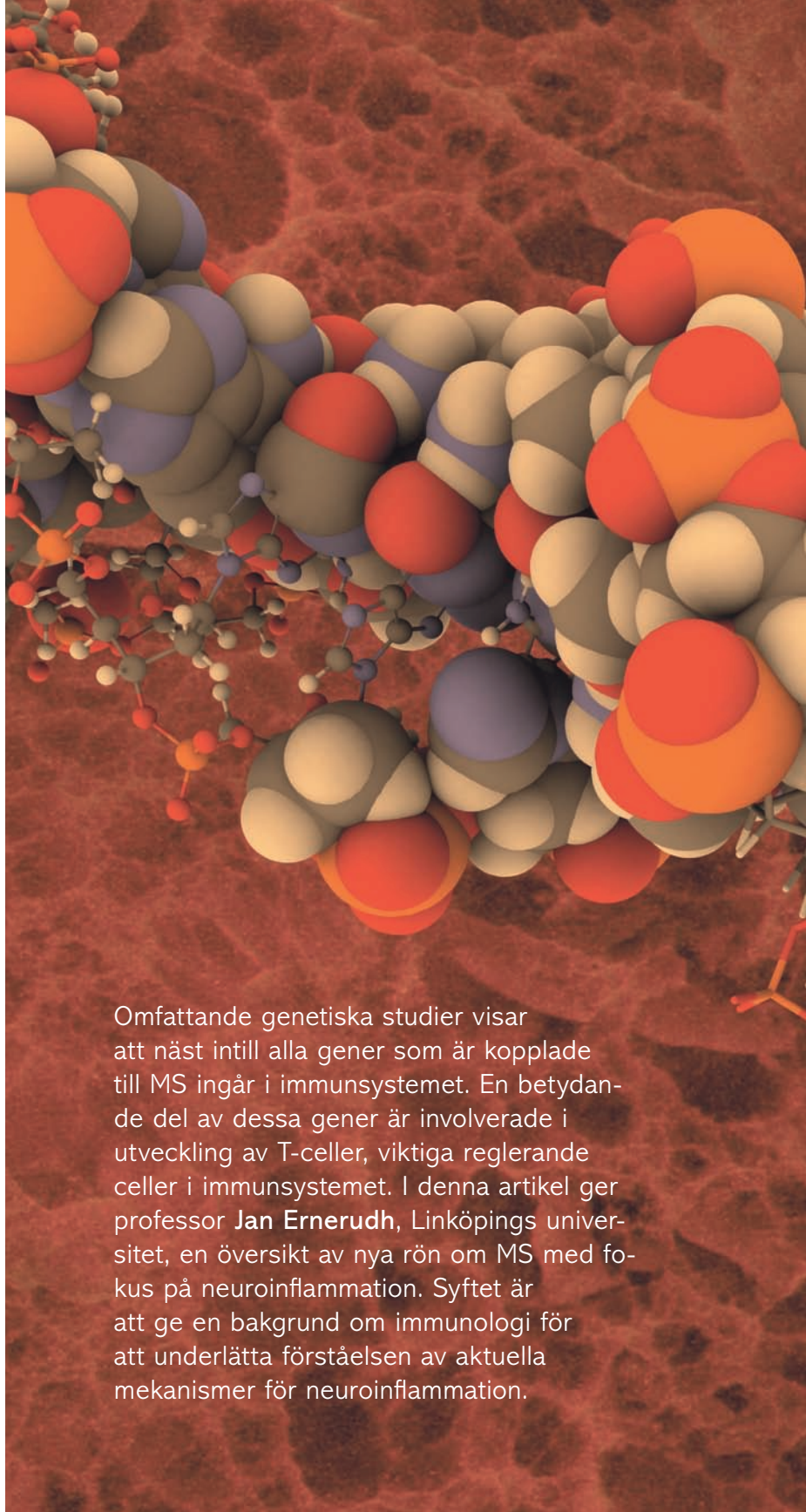
1. RA Barker, J Barrett, SL Mason, A Björklund. Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2013; 12: 84–91

När jag började med neuroimmunologisk forskning för snart 30 år sedan fanns det ingen behandling som bromsade sjukdomsförloppet vid MS. Som ung forskare fick man lära sig att i sina ansökningar ange att "behandlingsmöjligheter sannolikt var att vänta inom de närmaste åren" – även om det kändes oralistiskt och avlägset med tanke på utvecklingen dittills.

I mitten av 90-talet introducerades dock de första bromsmedicinerna i form av interferon beta (IFN- β). Sedan dess har flera mer verksamma mediciner blivit tillgängliga och flera är på väg. Parallellt har det skett en fantastisk utveckling av metoder och kunskapen har ökat inom områden som genetik, immunologi och avbildning av hjärnan, vilket har ändrat synen på MS.

Det har också blivit känt att MS inte enbart är en neuroinflammatorisk sjukdom, utan att det även förekommer en betydande neurodegeneration. Det är inte känt i vilken grad degenerationen är en självständig process, men mycket talar för att den, i alla fall delvis, är sekundär till inflammation.

I denna artikel ges en översikt av nya rön om MS med fokus på neuroinflammation. Syftet är att ge en bakgrund om immunologi för att underlätta förståelsen av aktuella mekanismer för neuroinflammation. Med tanke på tidskriften är artikeln delvis vinklad ur ett svenskt perspektiv.

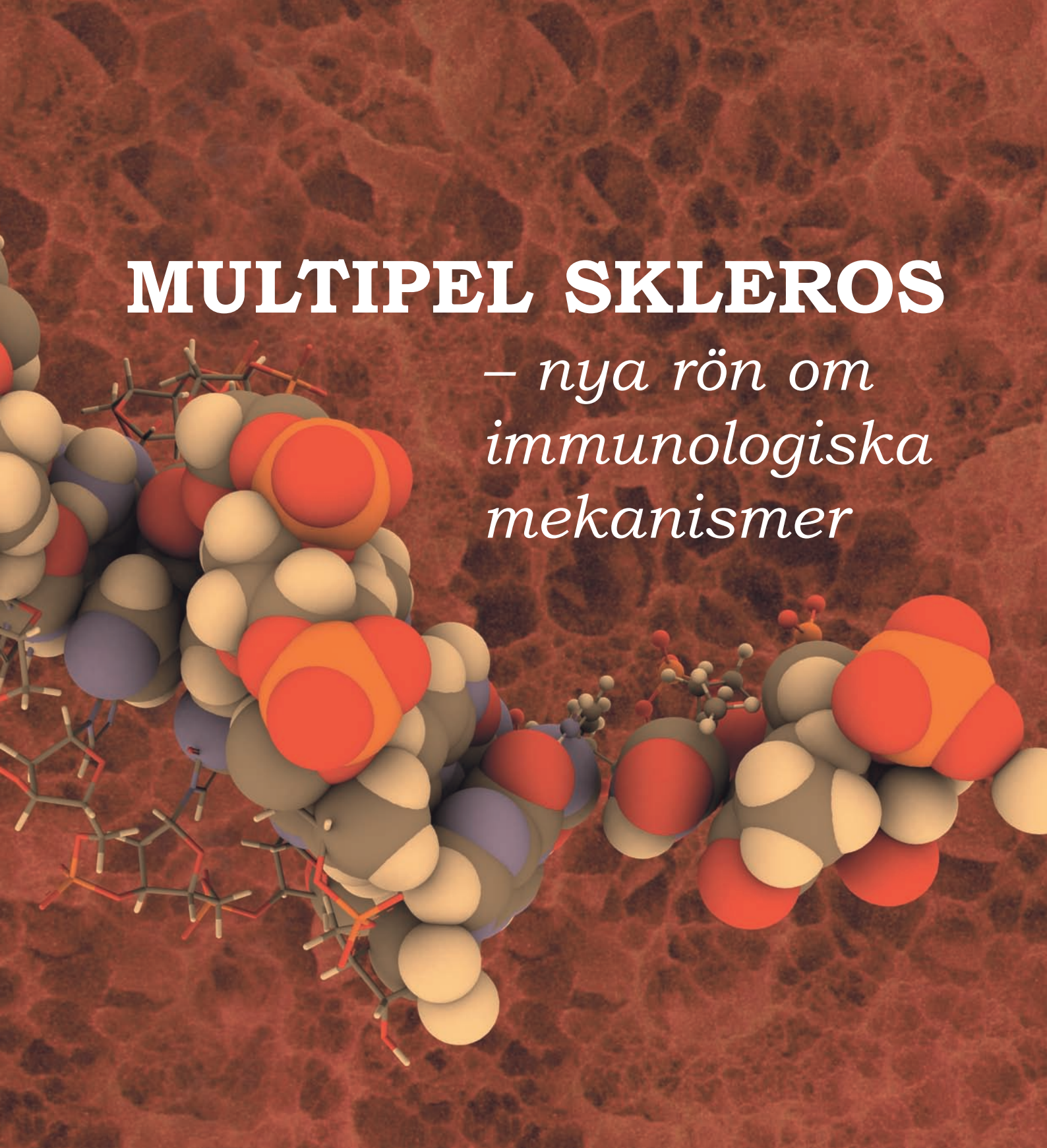


Omfattande genetiska studier visar att näst intill alla gener som är kopplade till MS ingår i immunsystemet. En betydande del av dessa gener är involverade i utveckling av T-celler, viktiga reglerande celler i immunsystemet. I denna artikel ger professor **Jan Ernerudh**, Linköpings universitet, en översikt av nya rön om MS med fokus på neuroinflammation. Syftet är att ge en bakgrund om immunologi för att underlätta förståelsen av aktuella mekanismer för neuroinflammation.

"Det skulle vara ett mycket stort framsteg om behandlingen vid MS kunde individualiseras."

IMMUNSYSTEMETS STRUKTUR

Immunsystemet brukar indelas i det medfödda (eng. "innate") och det adaptiva systemet (figur 1). Det *medfödda immunsystemet* finns där från början och startar direkt vid stimulering men betar sig likadant vid nästa tillfälle utan minnesfunktion. Det medfödda immunsystemet utför många viktiga effektorfunk-



MULTIPEL SKLEROS

– *nya rön om immunologiska mekanismer*

tioner som till exempel fagocytos (granulocyter och makrofager, som tar in främmande ämnen och bryter ner dem) och dödande av andra celler (NK-celler, som dödar till exempel virusinfekterade celler).

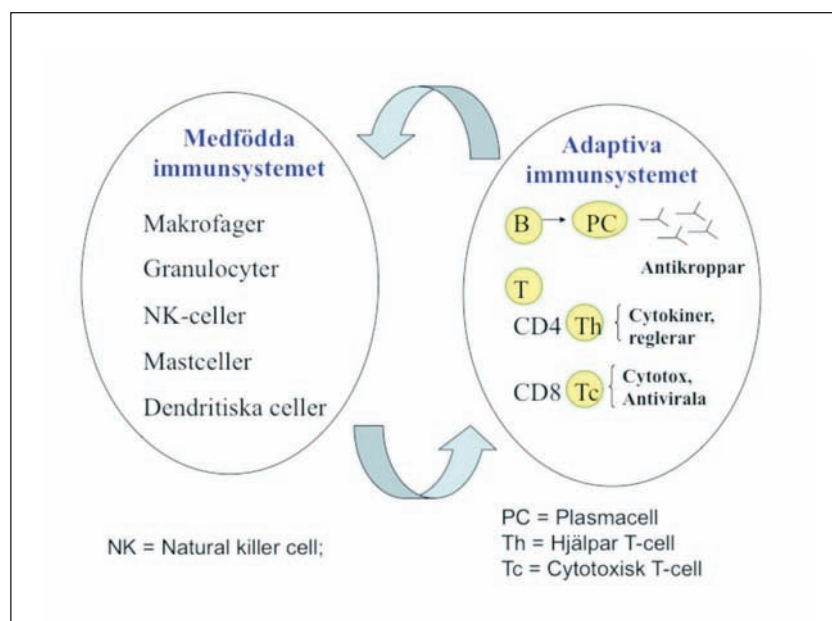
Det *adaptiva immunsystemet* är, som namnet antyder, föränderligt. Det tar längre tid på sig, men har en högre grad

av specificitet och medför också immunologiskt minne. Cellerna i det adaptiva immunsystemet består av B-celler som blir antikroppsproducerande plasmaceller och T-celler som har reglerande funktion (T-hjälparceller, benämns även CD4-celler) respektive effektorfunktion (celldödande cytotoxiska CD8-celler). Mellan de båda delarna av immunsystemet

sker ömsesidiga interaktioner; det medfödda immunsystemet aktiverar det adaptiva som i sin tur förstärker effektormekanismer i det medfödda.

För att styra immunsystemet utsöndrar cellerna signalproteiner, cytokiner, som binder till receptorer på andra celler. Cytokinerna har en rad olika effekter och är inkopplade i till exempel cell-

DET MEDFÖDDA OCH DET ADAPTIVA IMMUNSYSTEMET



Figur 1. Immunsystemet brukar indelas i det medfödda och det adaptiva systemet. Det medfödda immunsystemet består av celler med viktiga effektorfunktioner som startar direkt vid stimulering men betar sig likadant vid nästa tillfälle. Det adaptiva immunsystemet består av B-celler och T-celler som tar längre tid på sig, men har en högre grad av specificitet och leder till ett immunologiskt minne. Pilarna visar ömsesidiga interaktioner; det medfödda immunsystemet aktiverar det adaptiva som i sin tur förstärker effektormekanismer i det medfödda immunsystemet.

mognad, aktivering och proliferation av celler inom men även utanför immunsystemet¹.

När ett adaptivt immunsvaret ska starta måste specialiserade celler, dendritiska celler, visa upp antigen (ämnen som känns igen av immunsystemet) för T-celler. Detta sker med HLA-molekyler. HLA klass II visar upp antigen som aktiverar CD4-T-celler och HLA klass I visar upp antigen som aktiverar CD8-T-celler. När ett immunsvaret kommit igång kan även andra celler än de dendritiska fungera som antigenpresenterande celler (APC), nämligen makrofager och B-celler.

Detta är en mycket ömsesidig procedur eftersom makrofagerna först aktiverar T-cellerna men sedan också får hjälp av CD4-T-cellerna så att de blir än mer effektiva. Likaså kan B-cellerna aktiveras av CD4-T-celler och parallellt få nödvändig hjälp för sin egen aktivering och förmåga att bilda antikroppar och också byta antikroppsklass.

Den traditionella indelningen av adaptivt immunsvaret i humoral (B-celler och antikroppar) och cellmedierad (T-celler) immunitet är alltså lite konstlad eftersom T-celler och B-celler oftast hjälps åt. Dock används begreppen, också vid diskussion om patogenetiska me-

T-HJÄLPARCELLER; MARKÖRER OCH FUNKTIONER

Cell-typ	Transkriptionsfaktor	Induceras av	Utsöndrar	Kemokin-receptor	Normal funktion	Patologi
Th1	TBX21	IL-12 IFN- γ	IFN- γ	CXCR3	Virus, intra-cellulära bakterier	Autoimmunitet
Th2	GATA3	IL-4	IL-4, IL-5, IL-13	CCR4	Parasiter	Allergi
Th17	RORC	IL-23, IL-6 TGF- β	IL-17a IL-17f	CCR6	Extracellulära bakterier, svamp	Autoimmunitet
Treg	FOXP3	TGF- β	TGF- β , IL-10, IL-35	Variabelt	Hämmar oönskad inflammation	Brist kan ge autoimmunitet

Tabell 1. Tabellen visar olika undergrupper (subpopulationer) av T-hjälparceller (Th-celler). Transkriptionsfaktorerna är specifika för respektive Th-cell. De mest typiska cytokinerna för induktion och de som produceras är listade, liksom kemokinreceptorer som kan användas som markörer. Slutligen anges huvudsaklig normal funktion och betydelse för uppkomst av sjukdom.

Förklaringar: IL = interleukin; IFN = interferon; TGF = transforming growth factor.

kanismer vid autoimmuna sjukdomar som MS.

Ett kraftfullt immunsystem är nödvändigt för att försvara oss mot en fientlig omgivning som innehåller en lång rad olika mikroorganismer som bakterier och virus. Detta kraftfulla system kräver en strikt reglering eftersom överaktivitet eller felriktad aktivitet leder till sjukdomar som autoimmuna sjukdomar och allergier. Det finns därför många inbyggda mekanismer för att nedreglera (minska) immunsystemets aktivitet.

CD4-T-cellerna (T-hjälparcellerna) är celler som är specialiserade på reglering. CD4-T-cellerna är nödvändiga för att sätta igång och stänga av ett adaptivt immunsvär och de styr också vilken typ av immunsvär som ska utvecklas genom att utsöndra cytokiner. Grundat på vilka cytokiner som bildas indelas T-hjälparcellerna i undergrupper som Th1, Th2, Th17 och regulatoriska T-celler (Treg) (tabell 1).

STORA FRAMSTEG INOM GENETIK

Nya molekylärbiologiska tekniker i kombination med internationella samarbeten kring stora patient- och kontrollmaterial har gjort det möjligt att identifiera ett antal genetiska varianter som är associerade med förekomst av MS. Svenska forskargrupper (Tomas Olssons och Jan Hillerts grupper) vid Karolinska institutet har haft viktiga roller i denna utveckling.

Genom så kallade GWAS (genome wide association studies) undersöks ett stort antal genetiska varianter, polymorfismer, i hela det mänskliga genomet för att hitta associationer med olika sjukdomar. Fortfarande har genetiska varianter inom HLA klass II de starkaste associationerna till MS². HLA klass II uttrycks på antigenpresenterande celler för att aktivera T-hjälparceller. Vidare finns det också en association mellan MS och HLA klass I, antigenpresenterande molekyler som aktiverar CD8-T-cellerna.

Bland övriga gener med koppling till MS återfinns bland annat IL-2, IL-7-receptor och CTLA-4. Både IL-2 och IL-7 är cytokiner som reglerar aktivering och tillväxt för T-celler och CTLA-4 är en hjälpmolekyl som reglerar T-cellsaktivering.

Alla dessa data talar för att T-celler och deras reglering är viktiga för utveckling av MS. Det är också värt att notera att näst intill alla gener som är kopplade till MS ingår i immunsystemet. Detta talar för att immunsystemet som helhet har en viktig roll och att inflammation kanske är av mer primär betydelse för sjukdomsutveckling än degeneneration.

"I likhet med situationen vid reumatoid artrit har det visat sig att miljöfaktorer i kombination med ärftliga faktorer leder till en kraftig riskökning."

BETYDELSEN AV TH1 OCH TH2

Under 90-talet, när Th1/Th2-paradigmet visade sig vara relevant inte bara hos möss utan också hos människor, gjordes omfattande studier av Th1/Th2-celler och deras respektive cytokiner vid MS. Resultaten var inte entydiga men till övervägande del sågs ändå en dominans av Th1 vid MS.

Detta stämmer också med den morfologiska bilden i MS-plack som domineras av CD4- och CD8-T-celler samt makrofager, ett scenario väl förenligt med Th1-immunitet. Orsaker till att olika resultat påvisades vid olika studier är många. Riktigt säkra markörer för Th1/Th2-celler fanns inte, dagens markörer är mycket bättre (både transkriptionsfaktorer, kemokinreceptorer och utsöndrade cytokiner kan mätas) (tabell 1).

Bilden har också grumlats av skillnader i metodik, till exempel om resultaten var baserade på uttryck av RNA, på intracellulärt protein eller på utsöndrade cytokiner och om det handlade om spontant uttryck eller ospecifik respektive autoantigenstimulering.

Förutom laboratedata finns även kliniska fynd som stöder att MS är en

Th1-medierad sjukdom. När olika interferoner tilldrog sig stort intresse under 80-talet testades även IFN- γ . Intressant nog ledde behandling med IFN- γ , som är nyckelcytokin för Th1, till försämring av MS och studien fick avbrytas³.

En annan klinisk observation som stöder att MS är en Th1-sjukdom, är den förbättring av MS som är associerad med graviditet, bland annat visat i epidemiologiska studier från Göteborg⁴. Under graviditet minskar Th1-reaktiviteten för att förhindra att mammans immunsystem ska stöta bort det delvis främmande fostret⁵. Det är därför logiskt att en Th1-sjukdom som MS förbättras under graviditet.

TH17 OCH TREG-CELLER

Th17 har snabbt etablerat sig som en egen subpopulation av T-hjälparceller. En specifik transkriptionsfaktor identifierades och Th17-immunitet fyllde en lucka mellan Th1 och Th2 (tabell 1). Även i patologiska sammanhang fanns utrymme för mekanismer vid sidan av Th1 och Th2.

En tidig observation kom från experimentell autoimmun encefalomyelit, EAE, den experimentella djurmodellen för MS. Med tanke på den förmodade betydelsen av Th1-immunitet vid MS var det svårt att förklara varför hämning ("knock-out") av genen för IFN- γ , som är nyckelcytokin för Th1, kunde leda till förbättring och minskad risk att utveckla sjukdom. Hos vissa djurstammar tycktes alltså Th1/IFN- γ snarast ha en skyddande effekt. Det fick då stor genomslagskraft när det visades att det var Th17-immunitet som gav sjukdom hos dessa djurstammar.

Hos människa fanns också observation som tydde på att IL-17 medverkar i sjukdomsprocessen vid MS, bland annat påvisades förhöjt antal IL-17-celler i spinalvätska från MS-patienter⁶. En rad andra data talar också för att Th17-immunitet bidrar till utveckling av MS, antagligen mer i vissa former av MS. Nyligen har cytokinet/tillväxtfaktorn GM-CSF (granulocyt-makrofag-kolonistimulerande faktor) föreslagits som en viktig mekanism för utveckling av neuroinflammation i djurmodeller, oavsett om de domineras av Th1- eller Th17-immunitet⁷.

Treg-celler är viktiga i nedreglering av oönskad inflammation, inte minst för att förhindra autoimmunitet. När Treg-cellerna upptäcktes var intresset stort inom många forskningsområden. Metoderna för detektion har förbättrats⁸ och en del tidiga data har visat sig inte vara tillförlitliga på grund av vilken teknik som använts. MS är dock den sjukdom där data vid upprepade tillfällen pekat på en möjlig funktionell defekt hos Treg-celler, bland annat genom minskat uttryck av FOXP3⁹.

Betydelsen av Treg-celler vid MS stöds av GWAS-fynd² där till exempel både IL-2, IL-7 och CTLA-4 är viktiga för Treg-cellers funktion. Vidare har en variant i Vav1-genen visat sig vara associerad med sjukdomsuttryck vid EAE och MS och intressant nog har genen visats kontrollera bildning och funktion hos Treg-celler¹⁰.

SKADEMEKANISMER VID MS

T-celler verkar alltså vara viktiga för att driva processen, med en nyckelroll för T-hjälparceller och de cytokiner som dessa bildar. Det finns också T-celler med celldödande funktion; mördar-T-celler (eng. cytotoxic T cells). Dessa celler förekommer i stor omfattning i plack-en och har rimligen en viktig roll i inflammationsprocessen. Av övriga celler i skadeprocessen märks framförallt makrofager, multipotenta celler i det medfödda immunsvaret. Makrofagerna har en kraftfull arsenal av mekanismer som kan orsaka skada.

Antikroppar spelar också en viktig roll vid MS. Det är ju känt sedan länge att spinalvätskan vid MS innehåller en stor mängd immunglobuliner, vilket också utnyttjas vid diagnostik av MS i form av förhöjd koncentration av immunglobuliner och förekomst av oligoklonala band.

Under en lång period dominerade intresset för T-celler inom MS-forskning, men det visade sig att antikroppar riktade mot "myelin oligodendrocyte glykoprotein" (MOG) kunde framkalla EAE i vissa djurstammar. Även vid MS fanns tecken på att antikroppar var viktiga.

Det har föreslagits att MS kan delas in i olika typer av sjukdom baserat på bakomliggande mekanism och att mer antikroppsmedierad inflammation skulle utgöra en grupp. Antikroppar märker

ut målantigen med den antigenbindande variabla delen, medan den konstanta delen känns igen av celler som makrofager, granulocyter och NK-celler som då aktiveras via sina Fc-receptorer.

Fc-delen på antikropparna kan också aktivera komplementsystemet, ett mycket kraftfullt system av proteiner som förstärker inflammation. Komplementsystemet kan också aktiveras via andra mekanismer och har troligen en viktig funktion i skadeprocessen.

Intresset för B-celler har på senare tid ökat ytterligare på grund av att behandling som minskar antalet B-celler (rituximab) i blod har visat god effekt på MS-inflammationen. Här har man också diskuterat B-cellers andra roller än att producera antikroppar. B-cellerna är antigenpresenterande celler som aktiverar T-celler och de producerar också cytokiner. Även B-celler har reglerande funktion och nya ytmolekyler har föreslagits som markörer för regulatoriska B-celler.

MÅLET FÖR INFLAMMATIONEN

Vad är målet för den inflammatoriska attacken och vad utlöser MS?

Sedan länge är det känt att myelinet är ett primärt mål vid neuroinflammation, framförallt vissa proteiner: myelinbasiskt protein (MBP), proteolipidprotein (PLP) och MOG. Sjukdomsprocessen är lokaliserad till och drivs i CNS med immunceller som tar sig in till CNS till följd av viss skada på blodhjärnbarriären. Vad som däremot primärt sätter igång sjukdomen är fortfarande höljt i dunkel. Mycket talar för att processen startar i periferin, det vill säga utanför CNS.

Så är fallet med EAE som kan initieras med en perifer injektion av myelinproteiner och immunstimulerande ämnen. Vid MS har man bland annat kunnat visa att skov är associerade med förändrat genuttryck i blodceller men inte i celler från spinalvätska¹¹. Den nyligen påvisade kopplingen mellan MS och rökning¹² har riktat intresse till lungorna som möjligt organ där processen kan starta¹³. Vid många inflammatoriska sjukdomar har också tarmfloran visat sig ha stor betydelse. Så kan det också vara vid MS¹⁴.

MS uppkommer, i likhet med de flesta sjukdomarna, genom en kombination

av ärftliga anlag och miljöfaktorer. Den genetiska bakgrunden har under senare år gett viktig kunskap, men det finns även mycket ny och intressant kunskap om miljöfaktorer, bland annat tack vare svensk forskning. I likhet med situationen vid reumatoid artrit har det visat sig att miljöfaktorer i kombination med ärftliga faktorer leder till en kraftig riskökning.

Det är således cirka 20 gånger ökad risk att få MS för individer som röker och har MS-associerade HLA-gener¹², ett fynd som öppnar för fortsatt ökad kunskap om samspel mellan gener och miljö. En annan intressant observation är betydelsen av D-vitamin.

Epidemiologiska studier visar ökande risk för MS i nordlig riktning i Sverige, förenligt med en skyddande effekt av solexponering och D-vitamin¹⁵. Nyligen visade forskare i Umeå genom att utnyttja sparade prover i biobank att höga nivåer av D-vitamin skyddade mot utveckling av MS¹⁶.

Hur påverkar bromsmedicinerna immunsystemet vid MS? IFN- β började testas vid MS framförallt på grund av antivirala effekter i tron om att MS var en virusorsakad sjukdom. Nu anses att andra effekter av IFN- β troligen är viktigare och en rad mekanismer är föreslagna. Intressant nog har senare års forskning visat att IFN- β hämmar utvecklingen av Th17-immunitet^{17,18}.

Det har också föreslagits att MS-patienter med framför allt Th1-orsakad sjukdom skulle ha nytta av IFN- β -behandling, men detta har inte bekräftats i andra studier. Effekterna av natalizumab anses till stor del bero på minskad passage av celler till CNS och minskad neuroinflammation^{19,20}, men sannolikt har natalizumab även andra effekter. Det blir spännande att följa utvecklingen inom detta område, både när det gäller etablerade mediciner och kommande preparat.

INDIVIDUALISERAD MEDICINERING

Som berörts ovan finns fynd som antyder att patienter med viss typ av sjukdom skulle kunna svara bättre eller sämre på given behandling. Det skulle vara ett mycket stort framsteg om behandlingen vid MS kunde individualiseras så att dyr och potentiellt farlig behandling kan ges där den har effekt och

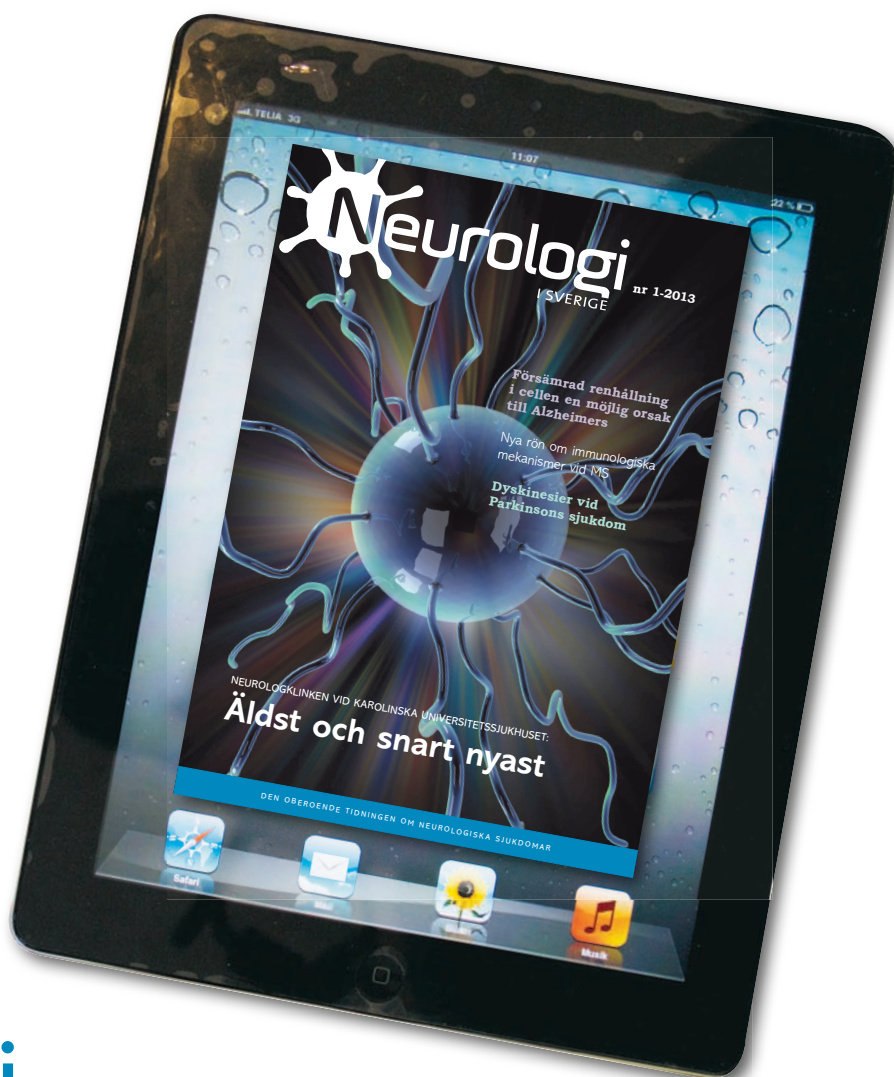
Läs NiS hur du vill!

Du har nu möjlighet att även få Neurologi i Sverige digitalt anpassad för läsplatta.

Mejla oss på redaktionen@pharma-industry.se

Detta gäller endast dig som arbetar inom vården, som forskare eller inom läkemedelsindustrin.

Ange NiS i ämnesraden och ditt namn, titel och klinik så lägger vi in dig (i systemet).



Neurologi i Sverige

Pharma Industry Publishing AB

Tyra Lundgrens väg 6

134 40 Gustavsberg

redaktionen@pharma-industry.se

undvikas där den inte har effekt. Bland annat av detta skäl pågår intensiv forskning för att få fram lämpliga biomarkörer som dels kan ge vägledning till typ av behandling enligt ovan förda resonemang och dels också ge information om prognos, så att rätt personer över huvudet taget ges behandling.

Det finns flera intressanta kandidater till biomarkörer^{20,21} men det är egentligen troligare att det kommer att krävas mer än en markör för att ge rätt information. Med nya höghastighetstekniker går det både snabbare och blir billigare att bedöma uttryck av många gener eller proteiner samtidigt. Med microarray för RNA kan uttryck av hela genomet studeras, vilket ställer stora krav på den biostatistiska bearbetningen och tolkningen, där olika professioner måste delta för bästa resultat.

Inledningsvis nämndes också avbildningsteknik som ett stort utvecklingsområde. En av flera nya tekniker som börjat användas är magnetresonansspektroskopi (MRS). Vid MRS mäts olika metaboliter i hjärnan och undersökningen kan riktas till olika områden. Här ges en intressant möjlighet att studera exempelvis vit (myelinrik) vävnad som synbarligen inte påverkats, på engelska benämnt "normal appearing white matter", för att bedöma tidiga och generella sjukdomsprocesser.

Nyligen visade vi preliminära data som tyder på att utvecklingen av glios, mätt som ökning under ett år av kreatin och kolin, var kopplad till pågående inflammation, mätt som nivå av inflammatoriska cytokiner i spinalvätska²². Fyndet kan tolkas så att en pågående inflammation, även i måttlig omfattning, tycks ha en negativ inverkan på sjukdomsprocessen. Detta är ytterligare ett fynd som ger stöd för att inflammationen i sig bör behandlas även om det inte är helt klarlagt att inflammationen ligger bakom den atrofi av hjärnan som ger funktionsnedsättning på sikt.

Det blir intressant att undersöka om inflammation och förändringar i till synes frisk vävnad även korrelerar till utveckling av atrofi på sikt. Härvidlag är utveckling av kvantitativ MR^{23,24} ett viktigt hjälpmedel.

REFERENSER

- Ernerudh J i Truedsson L (redaktör): Klinisk Immunologi, Studentlitteratur AB 2012.
- International Multiple Sclerosis Genetics, C., C. Wellcome Trust Case Control, Sawcer, S. et al. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in MS. *Nature* 476:214-219.
- Panitch, H. S., R. L. Hirsch, A. S. Haley and K. P. Johnson (1987). "Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon." *Lancet* 1(8538): 893-895.
- Runmarker, B, Andersen O (1995). "Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in MS." *Brain* 118: 253-261.
- Ernerudh, J., Berg, G., Mjösberg, J (2011) "Regulatory T helper cells in pregnancy and their roles in systemic versus local immune tolerance." *Am J Reprod Immunol.* 66 Suppl 1, 31-43
- Matusiewicz, D., P. Kivisakk, B. He, N. Kostulas, V. Ozenci, S. Fredrikson and H. Link (1999). "Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis." *Mult Scler* 5: 101-104.
- Codarri, L., G. Gyulveszi, V. Tosevski, L. Hesske, A. Fontana, L. Magnenat, T. Suter and B. Becher (2011). "RORgammat drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation." *Nat Immunol* 12: 560-567.
- Mjösberg, J., J. Svensson, E. Johansson, L. Hellstrom, R. Casas, M. C. Jenmalm, R. Boij, L. Matthiesen, J. I. Jonsson, G. Berg and J. Enerudh (2009). "Systemic reduction of functionally suppressive CD4dim-CD25highFoxp3+ Tregs in human second trimester pregnancy is induced by progesterone and 17beta-estradiol." *J Immunol* 183: 759-769.
- Edström, M., Møllergård J., Mjösberg J., Jenmalm M., Vrethem M., Press, R., Dahle, C., Enerudh J (2011). Transcriptional characteristics of CD4+ T cells in multiple sclerosis: relative lack of suppressive populations in blood. *Mult Scler* 17: 57-66.
- Colacios C., Casemayou A., Dejean A.S., Gaits-lacovoni F., Pedros C., Bernard I., Lagrange D., Deckert M., Lamouroux L., Jagodic M., Olsson T., Liblau RS., Fournié GJ., Saoudi A (2011) The p.Arg63Trp polymorphism controls Vav1 functions and Foxp3 regulatory T cell development. *J Exp Med* 208: 2183-91.
- Brynedal, B., Khademi M, Wallström E, Hillert J, Olsson T, Duvefelt K (2010) "Gene expression profiling in multiple sclerosis: a disease of the central nervous system, but with relapses triggered in the periphery?" *Neurobiol Dis* 37, 613-621 (2010).
- Hedström, A.K., Sundqvist, E., Bäärnhielm, M., Nordin, N., Hillert, J., Kockum, I., Olsson, T., Alfredsson L (2011) "Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis." *Brain* 134: 653-64.
- Odoardi, F., C. Sie, K. Streyl, V. K. Ulaganathan, C. Schlager, D. Lodygin, K. Heckelsmiller, W. Nietfeld, J. Ellwart, W. E. Klinkert, C. Lottaz, M. Nosov, V. Brinkmann, R. Spang, H. Lehrach, M. Vingron, H. Wekerle, C. Flugel-Koch and A. Flugel (2012). "T cells become licensed in the lung to enter the central nervous system." *Nature* 488: 675-679.
- Berer, K., M. Mues, M. Koutoulos, Z. A. Rasbi, M. Boziki, C. Johnner, H. Wekerle and G. Krishnamoorthy (2011). "Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination." *Nature* 479: 538-541.
- Ahlgren, C., Odén, A., Lycke J (2011). "High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden." *Mult Scler* 17: 901-8.
- Salzer, J., Hallmans, G., Nyström, M., Stenlund, H., Wadell, G., Sundström P (2012) "Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis." *Neurology.* 20: 79: 2140-45.
- Hong, J., Hutton, G.J (2010) "Regulatory effects of interferon-β on osteopontin and interleukin-17 expression in multiple sclerosis." *J Interferon Cytokine Res* 30:751-757.

18. Kvarnström, M., Ydrefors, J., Ekerfelt, C., Vrethem, M., Ernerudh, J (2012) "Longitudinal interferon- β effects in multiple sclerosis: Differential regulation of IL-10 and IL-17A, while no sustained effects on IFN- β IL-4 or IL-13." J Neurol Sci. E-publicerad innan tryckning.

19. Møllergård, J., Edström, M., Vrethem, M., Ernerudh, J., Dahle, C. (2010). "Natalizumab treatment in multiple sclerosis: marked decline of chemokines and cytokines in cerebrospinal fluid". Mult Scler 16: 208-217.

20. Khademi, M., L. Bornsen, F. Rafatnia, M. Andersson, L. Brundin, F. Piehl, F. Sellebjerg and T. Olsson (2009). "The effects of natalizumab on inflammatory mediators in multiple sclerosis: prospects for treatment-sensitive biomarkers." Eur J Neurol 16: 528-536.

21. Khademi, M., I. Kockum, M. L. Andersson, E. Iacobaeus, L. Brundin, F. Sellebjerg, J. Hillert, F. Piehl and T. Olsson (2011). "Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: a suggestive prognostic marker for the disease course." Mult Scler 17(3): 335-343.

22. Møllergård, J., Tisell, A., Dahlqvist Leinhard, O., Blystad, I., Landtblom, A.M., Blennow, K., Olsson, B., Dahle, C., Ernerudh, J., Lundberg, P., Vrethem, M (2012) "Association between change in normal appearing white matter metabolites and intrathecal inflammation in natalizumab-treated multiple sclerosis." PLoS One. 2012;7(9):e44739.

23. Vågberg, M., Lindqvist, T., Ambarki, K., Warntjes, J.B., Sundström, P., Birgander, R., Svenningsson, A (2012) "Automated Determination of Brain Parenchymal Fraction in Multiple Sclerosis." AJNR Am J Neuroradiol. E-publicerad innan tryck.

24. Tisell A (2012) "The Non-Invasive Brain Biopsy: Implementation and Application of Quantitative Magnetic Resonance Spectroscopy on Healthy and Diseased Human Brain" Linköping University Medical Dissertations, ISSN 0345-0082; 1328
<http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:liu:diva-85929>



JAN ERNERUDH
professor i klinisk immunologi vid
Linköpings universitet
jan.ernerudh@lio.se

11:27

KRONISK MIGRÄN
LUNCH MED EVA
TRÄNA
FÖRÄLDRAMÖTE

I TID
INSTÄLLT
INSTÄLLT
FÖRSENAT

En del av dina patienter kan inte planera för
någonting annat än kronisk migrän

Med BOTOX® kan du få möjligheten att hjälpa dem att ändra sina planer
BOTOX® för symtomlindring av kronisk migrän hos vuxna*

*Huvudvärk under minst 15 dagar per månad varav minst 8 dagar är migrän hos patienter som svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) Pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (EF), 100 E (F), 200E (F). Indikationer: Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier. Cervikal dystoni (spastisk torticollis). Fokal spasticitet i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulanta patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares. Fokal spasticitet i handled och hand hos vuxna patienter efter stroke. Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokalbehandling. Urininkontinens hos vuxna med neurogen överaktiv detrusor på grund av stabil ryggmärgsskada eller multipel skleros. Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän (huvudvärk $\geq$ 15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. Rx. ATC: M03AX01. För vidare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. Datum för senast godkänt produktresumé 2012-12-18.



ÄLDRE som rör på sig får **bättre** KOGNITIV FÖRMÅGA

En positiv koppling finns mellan fysisk aktivitet och prestationen i en verbal övning. Dessutom behövde de som rörde sig mer kortare tid på sig för att utföra minnestestet TMT. Detta framgår av en ny studie där ett nätverk av neurovetenskapsforskare vid Uppsala universitet undersökt hur den självskattade fysiska aktivitetsnivån kan kopplas till dels den kognitiva förmågan och dels hjärnmorfometrin i en grupp 75-åringar. Här presenteras studien av **Hanna Thuné**, masterstudent i neurovetenskap.



”Resultatet visar tydligt att det finns ett samband mellan de äldres aktivitetsnivå och såväl den verbala förmågan som minnet.”

I takt med att den genomsnittliga livslängden stigit de senaste decennierna har kognitiva defekter blivit ett allt större folkhälsoproblem. Bland de mest välkända diagnoserna som är relaterade till kognition finns Alzheimers sjukdom och andra demenssjukdomar, men åldrandet kan även medföra problem som till exempel nedsatt verbal förmåga. Forskning kring de faktorer som leder till den här typen av åldersrelaterade förändringar är viktig för att förstå hur problemen kan förebyggas.

Förändringen av äldres kognitiva kapacitet och hjärnvolum påverkas delvis av en genetisk komponent^{1,2}, men det finns även stöd för att förändringarna påverkas av livsstilsval. Flera studier har indikerat att fysisk aktivitet kan förbättra den verbala, globala, logiska och spatiala förmågan och att ett aktivt liv sänker risken för att utveckla Alzheimers sjuk-

dom³. Dessutom har de som är fysiskt aktiva större volym av grå substans i vissa områden i hjärnan, till exempel tinninglobens hippocampus⁴. Resultaten från de här undersökningarna är värdefulla eftersom de visar att fysisk aktivitet alltså skulle kunna vara en nyckel till att bevara den kognitiva hälsan även som gammal.

Svagheten med dessa tidigare studier är att deltagarna har haft olika ålder, vilket gör det svårt att jämföra resultaten. En äldre människas maximala syreförbrukningskapacitet är naturligt nedsatt och det kan därför vara svårt att utföra samma typ av aktiviteter som en yngre person, men den äldre kan fortfarande vara aktiv för sin ålder⁵. I en ny studie på väg att publiceras i *Neurobiology of Aging* har en grupp neurovetenskapsforskare vid Uppsala universitet undersökt hur den självskattade fysiska aktivitetsnivån kan kopplas till dels den kognitiva förmågan och dels hjärnans volym i en grupp äldre som alla var lika gamla (75 år)⁶.

HOMOGEN ÅLDERSGRUPP

Tack vare ett projekt som inleddes i Uppsala år 2001 fanns möjligheten att få fram en sådan åldersmässigt homogen grupp av försökspersoner. Projektet PIVUS (prospective investigation of the vasculature in Uppsala seniors) syftade inledningsvis till att studera hälsan i artärer och blodkärlsyta (endotel) hos 1 016 deltagande individer, varav 50 procent kvinnor. År 2003 då alla deltagare var 70 år slutförde projektet sin första kartläggning. Fem år senare utfördes en uppföljande studie och av de 827 som då ställde upp igen togs magnetkamerabilder av hjärnan på 409 personer.

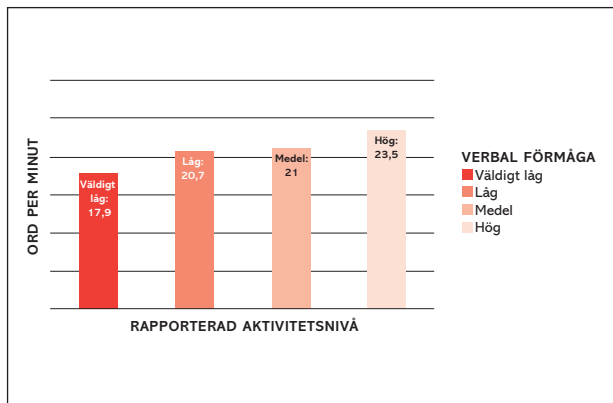
Underlaget i gruppens studie utgörs av data från 331 individer från denna uppföljning av patienter, som både undersökts med magnetkamera och uppfyllde rätt kriterier, det vill säga att de var mentalt och neurologiskt friska och hade tillräcklig kognitiv förmåga, vilket innebar över 26 poäng i ett MMSE-test (mini mental state examination).

Baserat på deltagarnas svar på frågor om hur många gånger i veckan de utövade lätta respektive tyngre fysiska aktiviteter i minst 30 minuter delades de in i fyra olika aktivitetsnivågrupper (väldigt låg, låg, medel och hög aktivitet). Till låg aktivitet räknades till exempel promenader och trädgårdsarbete medan bland annat löpning och simning hörde till den högre aktivitetsnivån. Bland de kognitiva tester som utfördes fanns förutom det övergripande MMSE-testet även en verbal övning, där deltagaren ombads nämna så många ord som möjligt från en specifik kategori (i det här fallet djurnamn) på en minut.

Dessutom fick de utföra de två delproven i ett ”trail making test” (TMT) som ett mått på deras spatiala minne och förmåga att planera och koncentrera sig på utförandet av en uppgift. Testet går ut på att försökspersonen ska dra en linje i rätt ordning mellan antingen siffror (test A) eller alternerande siffror och bokstäver (test B).

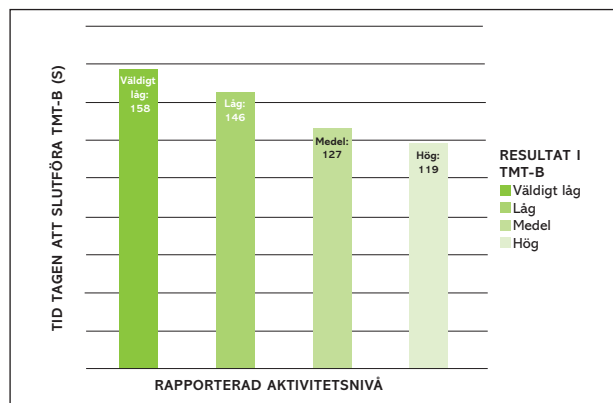
De data som samlades in i studien analyserades med hjälp av två typer av linjära regressionsmodeller där den första (modell A) endast tog hänsyn till deltagarnas kön medan den andra (modell B) även tog med andra faktorer som bedömdes eventuellt kunna påverka den kognitiva förmågan men som inte tillhörde de variabler som var av intresse i just den här

SAMBAND MELLAN AKTIVITETSNIVÅ OCH PRESTATION I DEN VERBALA ÖVNINGEN



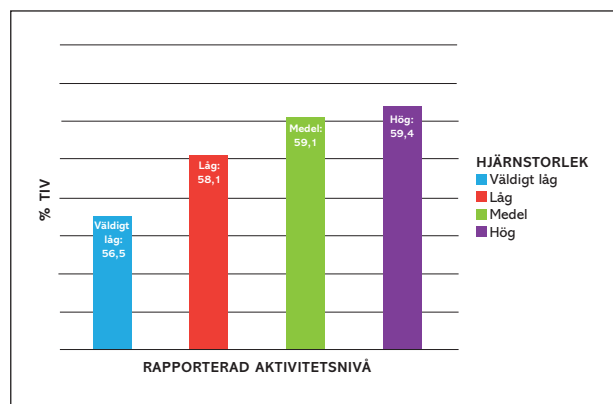
Figur 1. De kognitiva utvärderingarna visade att det fanns en positiv koppling mellan fysisk aktivitet och resultatet i den verbala övningen.

SAMBAND MELLAN AKTIVITETSNIVÅ OCH TMT-B-RESULTAT



Figur 2. De som rörde sig mer behövde kortare tid på sig för att utföra deltest B i TMT vilket indikerar ett bättre spatialt minne.

SAMBAND MELLAN AKTIVITETSNIVÅ OCH HJÄRNSTORLEK, %TIV



Figur 3. Studiedeltagarnas hjärnor mättes med voxelbaserad morfometri (VBM) och analysen indikerade ett samband mellan aktivitetsmängd och hjärnsubstansen i båda hjärnhalvorna. Förklaring: %TIV = percentage of total intracranial volume, det vill säga hur stor del av den totala intrakraniala volymen som hjärnan utgör.

studien (exempelvis utbildning, genomsnittligt artärblodtryck och bukfettsvolym).

När resultaten från de kognitiva utvärderingarna jämfördes utifrån vilken aktivitetsgrupp deltagarna tillhörde visade båda analysmodellerna att det fanns en positiv koppling mellan fysisk aktivitet och resultatet i den verbala övningen (figur 1). På samma sätt visade resultaten att de som rörde sig mer behövde kortare tid på sig för att utföra deltest B i TMT vilket indikerar ett bättre spatialt minne (figur 2).

Det går visserligen inte att med säkerhet veta om det är den låga aktivitetsnivån som orsakat den försämrade kognitiva prestationen eller om en sänkt kognitiv förmåga leder till lägre aktivitet, men däremot visar resultatet att det kan finnas ett samband mellan de äldres aktivitetsnivå och såväl den verbala förmågan som minnet. Orsakssambanden skulle kunna undersökas närmare genom att utföra uppföljande undersökningar över en längre tid och genom randomiserade interventionsstudier.

VOXELBASERAD MORFOMETRI

De kognitiva fynden är dock inte de enda intressanta resultaten som studien genererade. Även analysen av magnetkamerabilderna som togs av patienternas hjärnor visade intressanta resultat.

Studiedeltagarnas hjärnor undersöktes i en magnetkamera och man använde voxelbaserad morfometri (VBM) för att analysera mängden grå hjärnsubstans. Analysen visade ett samband mellan aktivitetsmängd och hjärnsubstansen i båda hjärnhalvornas *precuneus*, höger *cuneus*, höger främre och bakre centrala *gyrus* samt delar av vänster hjässlob (figur 3). Den hjärnregion som var tydligast associerad med den självuppskattade aktivitetsmängden hos studiedeltagarna var ett område i hjässlobens *precuneus*.

Vidare regressionsanalys av hur kopplingen mellan aktivitetsnivå och resultatet i TMT-B såg ut i relation till varierande volymer av grå substans i *precuneus* visade dock att graden av fysisk aktivitet påverkade övningsresultaten positivt oberoende av mängden grå substans. Det i sin tur indikerar att sambandet mellan rörelsevanor och mängden grå substans i *precuneus* inte är en betydande faktor i relationen mellan aktivitetsnivå och de kognitiva mekanismer som används för att utföra TMT-B-uppgiften.

Dessutom är det inte självklart att sambandet innebär att det är aktiviteten som leder till en större hjärnvolum. Liksom i fallet med de kognitiva resultaten skulle det här kunna vara omvänt, det vill säga en mindre hjärnvolum som leder till sänkt aktivitetsnivå.

Associationen mellan deltagarnas rapporterade aktivitetsnivå och den uppmätta volymen grå substans i *precuneus* i båda hjärnhalvorna är trots det av stort intresse eftersom *precuneus* är en region som tidigare kunnat kopplas till den form av Alzheimers sjukdom som drabbar yngre individer.

De som får sjukdomen vid högre ålder drabbas främst i hippocampus i tinningsloben, men flera studier har på senare år visat att de yngre patienternas hjärnor ofta är mer påverkade i området kring *precuneus*⁷. Den kunskapen, i kombination med det stöd som den aktuella och liknande tidigare studier ger för att fysisk aktivitet har en positiv effekt

på mängden grå substans i precuneusområdet, kan förse oss med en värdefull metod för att förebygga den tidiga formen av sjukdomen.

TIDIGARE STUDIER

En annan aspekt som kan ses som en svaghet med studiens utformning är att den, liksom många andra studier inom området, baserar aktivitetskategorierna på försökspersonernas subjektiva rapportering av sina rörelsevanor. Det skapar en risk för att de data som samlades in kan ha påverkats i båda riktningarna beroende på de deltagandes syn på sig själva. Det finns dock stöd från tidigare undersökningar där försökspersonernas hälsotillstånd utvärderats objektivt och som gett liknande resultat⁸. Det stärker den aktuella studiens trovärdighet.

Fyndet stöds dessutom av både djurförsök⁹ och kliniska studier⁴ som antyder att fysisk aktivitet kan ge positiva effekter på såväl hjärnstruktur som kognitiv förmåga.

Den aktuella studien är inte den första, som forskargruppen har gjort inom ämnet. En fråga som gruppen fokuserat mycket på är de effekter fysisk aktivitet och övervikt har på den neurologiska och mentala hälsan. Tidigare resultat har till exempel visat att övervikt hos äldre går att koppla till en lägre volym av grå hjärnsubstans, särskilt i den vänstra dorsolaterala prefrontala hjärnbarken, ett område som bland annat har visats vara inblandat i reglering av aptit och i arbetsminnet¹⁰.

Gruppen har också undersökt hur kroppens förmåga att ta upp insulin påverkar den kognitiva förmågan och funnit att det även ser ut att finnas ett samband mellan försämrad insulinkänslighet och både nedsatt verbal förmåga och mängden grå substans i tinningloben¹¹.

Och nu läggs alltså de nya fynden rörande vikten av fysisk aktivitet till listan över upptäckter som ger oss ökad kännedom om åldrandets mekanismer. Tillsammans med de tidigare undersökningarna utgör de en värdefull pusselbit, som kan användas i strävan att förhindra att ökad livslängd också ska komma att innebära sänkt livskvalitet.

En aktiv livsstil kan vara avgörande för att slippa råka ut för att den verbala förmågan försämras, för att bibehålla sin förmåga att planera och agera strategiskt och även för att undvika Alzheimers sjukdom.



HANNA E. THUNÉ

masterstudent, Institutionen för neurovetenskap, University of Nottingham, Nottingham

FOTNOT

Denna artikel är ett referat av artikeln "Association between physical activity and brain health in older adults", som är under pressläggning för publicering i *Neurobiol Aging*(6).

REFERENSER

1. C. Benedict, J.A. Jacobsson, E. Rönnekaa, M. Sällman-Almén, S. Brooks, B. Schultes, R. Fredriksson, L. Lannfelt, L. Kilander, H.B. Schiöth; The fat mass and obesity gene is linked to reduced verbal fluency in overweight and obese elderly men; *Neurobiol Aging*, 32 (2011), pp. e1–e5
2. A.J. Ho, J.L. Stein, X. Hua, S. Lee, D.P. Hibar, A.D. Leow, I.D. Dinov, A.W. Toga, A.J. Saykin, L. Shen, T. Foroud, N. Pankratz, M.J. Huentelman, D.W. Craig, J.D. Gerber, A.N. Allen, J.J. Corneveaux, D.A. Stephan, C.S. DeCarli, B.M. DeChairo, S.G. Potkin, C.R. Jack Jr., M.W. Weiner, C.A. Raji, O.L. Lopez, J.T. Becker, O.T. Carmichael, Thompson P.M.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 107 (2010), pp. 8404–8409
3. Y.E. Geda, R.O. Roberts, D.S. Knopman, T.J. Christianson, V.S. Pankratz, R.J. Ivnik, B.F. Boeve, E.G. Tangalos, R.C. Petersen, W.A. Rocca; Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study; *Arch. Neurol.*, 67 (2010), pp. 80–86
4. K.I. Erickson, C.A. Raji, O.L. Lopez, J.T. Becker, C. Rosano, A.B. Newman, H.M. Gach, P.M. Thompson, A.J. Ho, L.H. Kuller; Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study; *Neurology*, 75 (2010), pp. 1415–1422
5. S. Hawkins, R. Wiswell; Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging: implications for exercise training; *Sports Med*, 33 (2003), pp. 877–888
6. Benedict C, Brooks SJ, Kullberg J, Nordenskjöld R, Burgos J, Le Grèvs M, Kilander L, Larsson EM, Johansson L, Ahlström H, Lind L, Schiöth HB; Association between physical activity and brain health in older adults; *Neurobiol Aging*. 2012 May 14. [Epub ahead of print]
7. G. Karas, P. Scheltens, S. Rombouts, R. van Schijndel, M. Klein, B. Jones, W. van der Flier, H. Vrenken, F. Barkhof; Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study; *Neuroradiology*, 49 (2007), pp. 967–976
8. Barnes, D. E., Yaffe, K., Satariano, W. A. and Tager, I. B.; A Longitudinal Study of Cardiorespiratory Fitness and Cognitive Function in Healthy Older Adults; *Journal of the American Geriatrics Society*, 51 (2003), pp. 459–465.
9. K.E. Nichol, W.W. Poon, A.I. Parachikova, D.H. Cribbs, C.G. Glabe, C.W. Cotman; Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid; *J. Neuroinflammation*, 9 (2008), p. 5-13
10. Brooks, S.J., Benedict, C., Burgos, J., Kempton, M.J., Kullberg, J., Nordenskjöld, R., Kilander, L., Nylander, R., Larsson, E.M., Johansson, L., Ahlström, H., Lind, L., Schiöth, H.B.; Late-life obesity is associated with smaller global and regional gray matter volumes: a voxel-based morphometric study; *Int. J. Obes. (Lond.)* doi: 10.1038/ijo.2012.13.
11. C. Benedict, S.J. Brooks, J. Kullberg, J. Burgos, M.J. Kempton, R. Nordenskjöld, R. Nylander, L. Kilander, S. Craft, E.M. Larsson, L. Johansson, H. Ahlström, L. Lind, H.B. Schiöth; Impaired insulin sensitivity as indexed by the HOMA score is associated with deficits in verbal fluency and temporal lobe gray matter volume in the elderly; *Diabetes Care*, 35 (2012), pp. 488–494

I den kliniska vardagen är det nödvändigt att vara pragmatisk kring de begrepp som vi använder för att kommunicera med och om våra patienter och vi förutsätter att den egentligen ganska vaga konventionella förståelsen duger. Men just denna vaghet skapar också oklarhet och förvirring. Talar läkaren och patienten om samma sak då de använder samma begrepp för att beskriva ett visst sakförhållande? Utifrån begreppet "smärta" analyserar här professor **Richard Levi**, Umeå universitet och Norrlands universitetssjukhus just den frågan. Han söker visa att en konceptuell begreppsanalys – alltså en filosofisk och inte en naturvetenskaplig ansats – kan vara både nödvändig och fruktbar för medicinen.

Vi har en pragmatisk, oreflekterad förståelse av de flesta begrepp vi dagligen använder då vi kommunicerar kring sjukdomar, skador och funktionshinder. Denna förståelse vilar på det vardagliga språkutnyttjandets tolerans för vaghet. Det finns i normalfallet heller inget behov av att exakt definiera begrepp som "tunnhårig", "lång" eller "tjock". Och i de fall detta faktiskt erfordras så skapas operationella definitioner som ger begreppen "skarpa konturer" även där inga finns.

Inget hindrar att vi till exempel stipulerar: "Med tunnårig avses här <20 hårstrån/kvadratcentimeter av skalphuden". Sådana definitioner är visserligen arbiträra, men så är också det man söker definiera i sig vagt och arbiträrt.

Betydligt mer komplicerat är det när vi försöker formulera skarpa begreppsdefinitioner och begreppsdemarkationer som på ett sanningsbevarande sätt ska korrespondera mot distinkta sakförhållanden som antingen föreligger eller inte föreligger. Vi vill att våra begrepp ska "cut nature at its joints", så att säga. Ibland är detta möjligt, som då vi med "benamputation" avser avlägsnandet av en nedre extremitet. Men detta är undantag och inte regel.

"Hur pass väl (eller dåligt) täcker egentligen vårt vardagsspråk de faktiskt förekommande dimensionerna i ett smärtupplevande?"

De allra flesta medicinska termer är vaga. Detta beror delvis på att våra diagnoser är konstruktioner. Diagnosen "multipel skleros" korresponderar inte alls på samma enkla sätt mot ett sakförhållande i verkligheten, som till exempel begreppet "äpple" korresponderar mot den frukt som hänger på grenen av ett träd. (Och inte ens där är allting solklart: kanske är det ett päron?).

Språkets oförmåga att på ett distinkt sätt korrespondera mot verkligheten är ett faktum. Samtidigt avfärdas ofta diskussioner kring denna vaghet och flertydighet som "semantisk" i den nedlåtande bemärkelsen hårklyverier. Jag vill här utmana den uppfattningen.

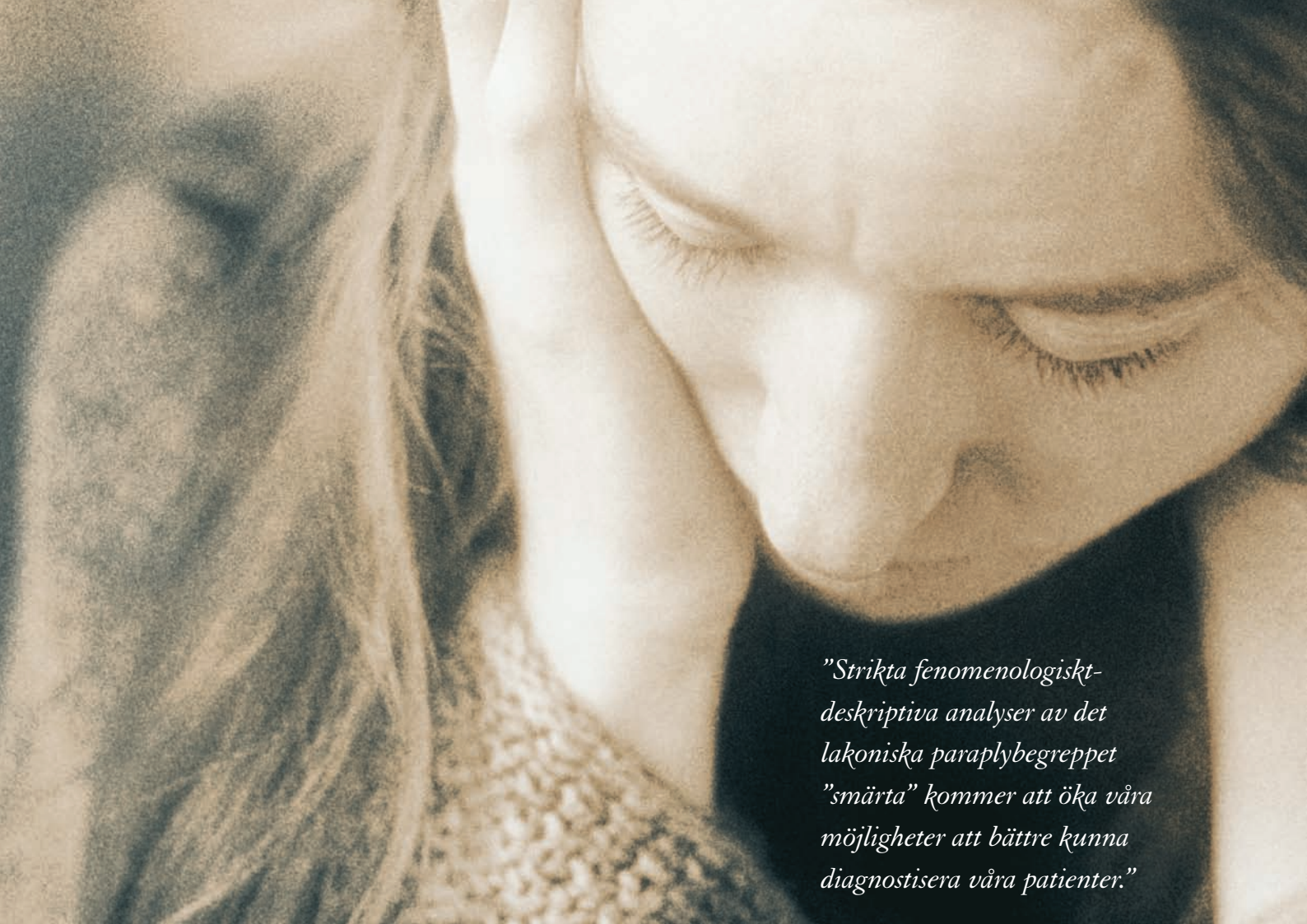
Kanske mer än annars blir sådana begreppsliga (och därmed filosofiska) problem besvärande då vi betraktar begreppet "smärta". Inte bara vi läkare utan även filosofer har intresserat sig för, och problematiserat, smärtbegreppet. Av personligt intresse har jag studerat hur det filosofiska (humanistiska, icke-empiriska) tänkandet kring begreppet och företeelsen smärta ter sig. Utan några anspråk på fullständighet (eller ens på att till fullo ha förstått allt jag läst), vill jag här erbjuda ett smakprov på annorlunda perspektiv än de vi anlägger då vi använder begreppet smärta till vardags.

Min tro är att detta perspektiv är av största betydelse för att nå insikt om bakgrunden till en hel del av de svårigheter vi har att både förstå och hjälpa våra patienter som klagat över smärta.

FILOSOFISKA SYNSÄTT PÅ SMÄRTA

Den i smärtsammanhang dominerande organisationen International Association for the Study of Pain (IASP) har tagit fram en ofta citerad definition av begreppet smärta. Kärnan i denna definition är att smärta alltid är subjektiv. Smärta är alltså ett själsligt (psykologiskt) tillstånd. Det själsliga har historiskt sett uppfattats som en separat "sub-

*Filosofiskt
om smärta*



*"Strikta fenomenologiskt-
deskriptiva analyser av det
lakoniska paraplybegreppet
"smärta" kommer att öka våra
möjligheter att bättre kunna
diagnostisera våra patienter."*

stans" (res cogitans) från det kroppsliga (res extensa), såsom i begreppsdikotomin "kropp och själ".

Om smärta ska uppfattas som själslig i en sådan mening, så utgör valet av definition ett filosofiskt och inte ett empiriskt grundat ställningstagande. Veterligen finns ju inga empiriska hållpunkter för någon själslig "substans". Därmed, och även av andra skäl, är detta ställningstagande inte okontroversiellt. Således finner vi ett starkt incitament att titta närmare just på de filosofiska aspekterna på smärta.

Om vi väljer att frikoppla begreppet smärta från somatiska tillstånd eller processer, så väljer vi därmed nödvändigtvis ett dualistiskt synsätt, med alla de problem ett sådant synsätt medför. Den klassiska kropp-själdualismen förknippas främst med filosofen Descartes. Dualismen har kommit under kraftig kritik, inte minst från neurovetenskapligt håll.

Som paradigmatiskt exempel på sådan kritik kan nämnas neurologen An-

tonio Damasio, som i sin bästsäljande bok "Descartes misstag" levererar ett frontalangrepp på just dualismen med stöd av en massiv vetenskaplig argumentationsarsenal. Där hävdas bland annat att en immateriell själ knappast kan anses förenlig med en modern syn på den mänskliga organismen. Damasio's uppfattning torde heller inte vara alltför kontroversiell inom neurovetenskap i allmänhet. Därmed får en dualistisk tolkning av smärtbegreppet mycket att bevisa.

Nu vore emellertid inte filosofi det ämne och den aktivitet det är, om det inte funnes sätt att parera sådan kritik. Följaktligen har mycken teoretisk möda nedlagts på att undvika ett "rent" dualistiskt synsätt. Ett exempel är den så kallade "token-token identity"-teorin, där man enkelt uttryckt tänker sig att varje (smärt-) upplevelse alltid är lagbundet korrelerad med någon korresponderande händelse i individens hjärna. Händelserna tänks alltså vara "två sidor av samma mynt" och på så vis me-

nar man sig undgå dualismkritiken.

Självfallet kan även denna position i sin tur problematiseras. Om smärtupplevelsen uppfattas existera på en "högre" abstraktionsnivå jämfört med själva det biologiska förloppet i hjärnan, vad motsvaras i så fall fenomenet av i hjärnanatomiska och hjärnfysiologiska termer? Kan emergensfenomenet existera utan fysiskt substrat? Här uppstår risken för en oändlig regress där vi hela tiden flyttar det mentala ett steg "uppåt". Det förefaller svårt att undslippa den mystiska kartesiska res cogitans utan att samtidigt avvisa dualismen helt och hållet.

UTAN BIOLOGI INGEN SMÄRTA

En principiellt kontrasterande position till dualismen är monistisk. Med det menas att det inte finns två eller flera principiella "substanser" utan endast en. De filosofiska idealisterna hävdar att allt egentligen är "själ"—det materiella är en illusion. Den varianten av monism är sällsynt bland vetenskapsmän i allmänhet och bland medicinare i synnerhet.

Inte heller många filosofer har den övertygelsen i dag. I stället är det den alternativa monismen i form av materialism (eller fysikalism) som är dominerande: de biologiska förloppen uppfattas då som identiska med smärtupplevelsen. Utan biologi, ingen smärtupplevelse.

Observera att denna position inte på något sätt utesluter att endast delar av den totala biologiska smärtprocessen är medveten. Det förutsätts alls inte att alla objekt äger medvetande. Däremot accepteras inte en smärtupplevelse i avsaknad av biologiskt substrat, utan även smärtupplevelsen i sig måste ha ett sådant substrat.

Om vi mot denna ytterst summariska filosofiska bakgrund återvänder till IASP-definitionen av smärta uppstår frågan om IASP avser att en smärtupplevelse utan materiellt substrat faktiskt skulle vara möjlig. Eller ska den psykologiska/själsliga smärtdefinitionen bara uppfattas som en "black box" eller "placeholder", alltså en så att säga i luften hängande operationell definition, i väntan på att det biologiska korrelatet identifieras?

Hur tänker man sig alltså att mentala processer överhuvudtaget, oaktat om det är smärta eller till exempel glädje eller nedstämdhet, skulle kunna uppstå och upplevas utan samtidiga mönster av aktiveringar av neuroner, synapser och transmittorer? Materialisterna förnekar alltså att detta är möjligt. Dualisterna, däremot, är beredda att tro så.

Låt oss kvarstanna något vid den materialistiska, monistiska positionen. Givet att vi skulle acceptera identiteten mellan smärta och den biologiska processen – var skall då smärtan rätteligen förläggas? Låt oss tänka oss en patient med gikt och portvinstå (podager). Frågar vi honom var smärtan sitter kommer han tveklöst att peka på stortåns grundled. Har han rätt?

En annan patient med underbensamputation och "fantomsmärtor" pekar även han på platsen för sin (visserligen icke-existerande) stortå. Har han rätt?

Denna problematik speglar en annan intressant filosofisk infallsvinkel på fenomenet och begreppet smärta, nämligen den ibland (ofta? alltid?) förekommande dissociationen mellan lokaliseringen av den biologiska processen och lokaliseringen av upplevelsen av denna process.

DE FAKTISKA SMÄRTDIMENSIONERNA

Ytterligare ett annat filosofiskt intressant perspektiv på smärta kan kallas fenomenologiskt: Hur pass väl (eller dåligt) täcker egentligen vårt vardagsspråk de faktiskt förekommande dimensionerna i ett smärtupplevande? Med andra ord: vad är det patienten faktiskt upplever, och som han betecknar som "smärta"? Är det inte så att smärtans fenomenologi (det vill säga som den ter sig för den som har smärtan) innefattar såväl sensoriska, som affektiva, som kognitiva dimensioner och att dessa olika dimensioner kan påverkas och förändras oberoende av varandra? Påverkas inte smärta också av de föreställningar kring smärtans mening och betydelse som bäraren av smärtan har?

Till detta kommer, att kroppens smärtfysiologi som vi känner den ju är oerhört komplex, och att den medvetna komponenten i form av smärtupplevande endast synes vara "toppen av isberget" av den totala biologiska smärtprocessen. Kanske en del av förvirringen och missförstånden kring begreppet och fenomenet "smärta" har sin grund i att vår deskriptiva terminologi skyler över viktiga fenomenologiska distinktioner? (Situationen är likartad för en rad andra, vanliga symtom, till exempel "yrsel", "domning", "trötthet").

Min egen övertygelse är att strikt genomförda fenomenologiskt-deskriptiva analyser av vad som döljer sig bakom det lakoniska paraplybegreppet "smärta" radikalt kommer att öka våra möjligheter att bättre kunna diagnostisera – och därmed hjälpa – våra patienter med, i synnerhet, kronisk smärta.

Inte endast fenomenologisk filosofi, utan även den närbesläktade "skolan" existentialistisk filosofi har intresserat sig mycket för smärta, och då speciellt för smärta som meningsbärare. Smärta har ju ofta starka upplevelsemässiga kopplingar till såväl ångest som lidande, vilka enligt framstående existentialister som till exempel Kierkegaard, Camus och Sartre är både oundvikliga och nödvändiga ingredienser i ett så kallat autentiskt liv.

Här hamnar främst smärtans kognitiva och affektiva dimensioner i fokus, snarare än dess sensorisk-neurologiska dimension. Existentialisterna kan få oss att inte glömma patientens smärta i dess

(eventuellt) meningsbärande funktion och sammanhang. Särskilt kopplingen till föreställningar om skuld och straff kan vara framträdande vid kronisk smärta, och kan för vissa patienter vara ett framträdande (men ofta oartikulerat) tema.

Närbesläktad med existentialismens förhållningssätt till smärta är den som finns hos den filosofiska gren som kallas hermeneutik, och som särskilt betonar förståelse framför förklaring som relevant analysmetod. Det råder ingen tvekan om att smärta (i synnerhet kronisk) har en stark kontextuell, kulturell, religiös och etisk-moralisk betydelse.

Endast genom att intressera oss för, och försöka utröna, smärtans roll i dessa avseenden har vi möjlighet att kunna nå en terapeutisk allians med våra smärtlidande patienter. Och här erbjuder såväl existentialistisk som hermeneutisk filosofi väl så mycket underlag som psykologin i vårt dagliga arbete.

Filosofer av detta slag betonar ofta "det mänskliga predikamentet" som sådant, alltså de universella livsvillkor (till exempel att vi "kastats" in i livet, att vi är dödliga) som i sig är en stor utmaning att förhålla sig till, oaktat de mer unikt psykologiska problem vi må ha eller inte ha. Det finns, enligt min mening, inga skäl att a priori betrakta smärtans existentiella dimensioner som uttryck för psykopatologi.

SMÄRTA UTIFRÅN ETIK

Kan smärta meningsfullt betraktas utifrån ett etiskt perspektiv? Etiken är ju, vid sidan av metafysiken och epistemologin, en av filosofins grundpelare. Trivialt sett är givetvis den (korrekta) medicinska positionen att det är ett etiskt imperativ att lindra och om möjligt eliminera smärta. Smärta gör ont och betraktas därmed även som något etiskt "ont". Dess elimination är därför en etiskt motiverad handling. Återigen uppstår dock oklarheter på grund av smärtbegreppets flerdimensionalitet. Det är här främst smärta som orsak till, och uttryck för, lidande, alltså smärtans affektiva komponent, som är etiskt relevant.

Om vi i stället betraktar smärta ur rent sensorisk synvinkel kan vi konstatera att smärtan då ofta har funktionen av ett alarm, en indikator på "hotande

eller föreliggande vävnadsskada". Ur denna specifika synvinkel är smärta knappast ens etiskt relevant, åtminstone definitivt inte som något etiskt "ont". Smärta i detta hänseende kanske tvärtom instrumentellt betraktat ska uppfattas som något etiskt gott?

Återigen finner vi att smärtbegreppet omfattar olika dimensioner, och smärtbegreppet kan inte meningsfullt användas utan hänsynstagande till denna flerdimensionalitet. På ännu ett viktigt område blandar vi äpplen och päron om vi inte definierar vad vi talar om.

Smärta (dess kognitiva och affektiva dimensioner) utgör filosofiskt också motpol till "välbehållande" (alltså till "pleasure", som i "pleasure and pain"). Filosofen Jeremy Bentham laborerar med en hedonistisk kalkyl, där smärta och välbehållande uppfattas som ytterlägen på ett endimensionellt kontinuum. Bentham anser att smärta är en negativ kvantitet som algebraiskt kan summeras med positiva kvantiteter välbehållande (till exempel i beräkningen av de hedonistiska konsekvenserna av en given handling). Denna etiska teori kallas utilitarism.

Enligt utilitarismen är en handling, enkelt uttryckt, etiskt motiverad om den ökar nettomängden välbehållande (nytta, lycka), annars inte. Senare utilitarister har dock ifrågasatt denna kalkyl. Är verkligen alla källor till välbehållande likvärdiga? Den senare utilitaristiske filosofen J S Mill menade exempelvis att det var kvalitativt bättre att vara "a Socrates dissatisfied" än "a pig satisfied".

Inte bara begreppet smärta är flerdimensionellt. Detta gäller även begreppet pleasure (välbehållande). Välbehållande som motpol till smärta implicerar en kroppslig begrepps betydelse. Men välbehållande har också andra, icke-kroppsliga menande, betydelser. Där finns alltså dimensionen "pleasure-pain", som just främst avser kroppslighet, men så finns där också dimensionen "pleasure-displeasure".

Denna sistnämnda dimension motsvarar mer den fenomenologi som täcker in smärtans kognitiva och affektiva dimensioner. Ett (extremt) exempel kan vara masochisten, som kroppsligen placerar in sin upplevda nociception som "pain" i kroppslig mening, men som likafullt upplever sagda nociception som

"pleasure" i den affektiva dimensionen.

Gång på gång konfronteras vi i filosofin med indikationer på att en endimensionell definition av smärta leder till en reduktion (förenkling) som kanske i förstone upplevs behändig, men som i själva verket gör att vi skapar mer oklarhet än som faktiskt finns.

"Det råder ingen tvekan om att smärta (i synnerhet kronisk) har en stark kontextuell, kulturell, religiös och etisk-moralisk betydelse."

VART SKA VI GÅ?

Jag har gett smakprov på hur filosofer tänkt, och problematiserat, kring begreppet "smärta". Det framkommer att en entydig, endimensionell och samtidigt "sann" definition av smärta svårigen låter sig formuleras. Utan att på något sätt underskatta det omsorgsfulla och kvalificerade arbete som ligger bakom den internationellt dominerande IASP-definitionen, kan dock konstateras att även en snabb blick på den konceptuella problematiken avslöjar betydande oklarheter.

Smärta definierad som ett subjektivt psykologiskt fenomen (ad modum IASP) väcker många frågor om kroppsjäldualism, om smärtans biologiska korrelat, om smärtans lokalisering, om smärtans fenomenologi och flerdimensionalitet, om smärtans etik – och mer än så.

Vad jag önskar uppmuntra, är ett ökat samarbete med filosofisk expertis som en delkomponent i det fortsatta arbetet i att öka vår kunskap och förståelse kring det, eller snarare de, begrepp vi i dag kallar smärta.

Vad vi med vår diagnostiska taxonomi (till exempel ICD) försöker åstadkomma, är ju "to cut nature at its joints", således att våra diagnostiska begrepp så långt möjligt motsvarar verkliga, dis-

kreta entiteter. Den skola inom filosofin som kallas fenomenologi är särskilt lovande som samarbetspartner i detta avseende vad gäller smärta.

Även om fenomenologi förvisso inte utgör en monolitisk metod, finns en stark allmän strävan att utgå från den subjektiva upplevelsen med så lite teoretisk "kontamination" som möjligt. Ledordet är "tillbaka till sakerna själva", som filosofen Edmund Husserl formulerade fenomenologins etos. Genom att å ena sidan renodla och förfinas smärtans fenomenologi, och å andra sidan kartlägga smärtans biologi med bland annat moderna bildåtergivningstekniker, kommer möjligheterna att komma smärtan in på livet förhoppningsvis ytterligare att stärkas. Ingenstans finns mer att vinna på att länka subjektivitet med objektiviserbar neurobiologi än vad det gäller smärta.

Avslutningsvis kommer jag att tänka på den amerikanske lingvistikern Benjamin Lee Whorfs reflexioner kring begreppet snö: "Vi använder samma ord för fallande snö, snö på marken, hårt packad snö, slaskig snö, drivsnö – vilka omständigheterna än är. För en eskimå är detta alltomfattande ord nästintill otänkbart; han skulle hävda att fallande snö, slaskig snö, och så vidare, är konceptuellt och hanteringsmässigt olika, olika ting; han använder olika ord för dem och för andra sorters snö". Måhända skulle Whorf ha en liknande kommentar kring vårt kliniska nyttjande av begreppet smärta.



RICHARD LEVI
professor, enheten för rehabiliteringsmedicin,
Umeå universitet, Umeå
överläkare, Neurocentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
richard.levi@rehabmed.umu.se

AVONEX[®] (interferon beta-1a) PEN

- ▶ En enkel injektionsprocedur med ett klick
- ▶ Lätt att lära sig
- ▶ En gång i veckan-dosering¹



Referens: 1. Produktresumé för AVONEX[®] (interferon beta-1a)

AVONEX[®] Rx(F), (interferon beta-1a), L03AB07, SPC 08/2012

Indikation: För behandling av skovvis förlöpande multipel skleros. Avonex är också indicerat för behandling av patienter som har upplevt en enda demyeliniseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess om den är allvarlig nog att motivera behandling med intravenösa kortikosteroider, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv MS. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för behandling av skovvis förlöpande MS är 30 mikrogram (0,5 ml lösning) injicerat intramuskulärt (i.m.) en gång per vecka. **Förpackningar:** 1) Injektionsvätska, lösning, 30 mikrog -4x0,5 ml förfylld spruta, 2) Injektionsvätska, lösning, 30 mikrog -4x0,5 ml förfylld penna.

För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se.

biogen idec

AVONEX
(interferon beta-1a)

BiogenIdec Sweden AB

Kanalvägen 12, plan 5, 194 61 Upplands Väsby. Tel 08 594 113 60. Fax 08 594 113 69

www.multipelskleros.nu | www.biogenidec.se

81 % FÄRRE SKOV¹

64 % MINSKAD
FUNKTIONSNEDSÄTTNING¹

TYSABRI (natalizumab) har funnits **6 år³** på marknaden och över **108 000 patienter²** har behandlats med TYSABRI.

Stratify JCV ger stöd vid individuell bedömning före och under behandling med TYSABRI.³

**För MS-patienter som
behöver mer effekt.³**

VAR
4:E VECKA
TYSABRI
(natalizumab)

Referenser:

¹ Hutchinson M et al. J Neurology, 2009 March;256(3):405-15

² Biogen Idec Data on file, September 2012, www.biogenidec.ch

³ TYSABRI SPC 06/2012

TYSABRI® Rx(F), (natalizumab), L04AA23, SPC 06/2012.

Indikation: 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. **Varning och försiktighet:** Behandling med TYSABRI har förknippats med en förhöjd risk för PML, progressiv multifokal leukoencefalopati. Före start av behandling med TYSABRI måste en nyligen genomförd (inom ca tre månader) undersökning med magnetresonanstomografi (MRT) finnas tillgänglig som en referens. Patienterna måste kontrolleras regelbundet med avseende på nya eller förvärrade neurologiska symptom eller statusfynd som skulle kunna tyda på PML. **Beslutsunderlag:** Status för anti-JCV-antikroppar identifierar olika risknivåer för PML hos TYSABRI-behandlade patienter. Patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar har ökad risk för att utveckla PML jämfört med patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar. För riskstratifiering före eller under behandling med TYSABRI kan testning av anti-JCV-antikroppar ge ytterligare understödande information. **För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och dosering se www.fass.se.**