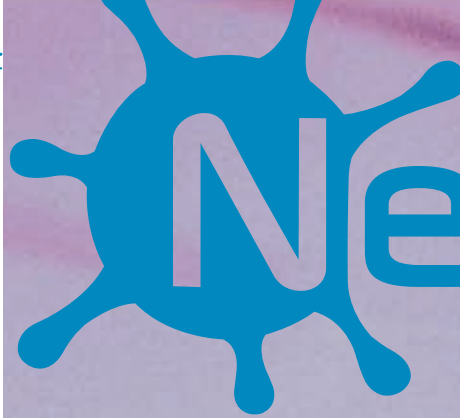




Neurologi

nr 2-2011

I SVERIGE

**Prionliknande
spridning vid Parkinson**

TUBERÖS SKLEROS
**Multidisciplinär och
koordinerad vård är viktigast**

**Neuropatisk smärta:
En utmaning för klinikern**

NEUROLOGISKA KLINIKEN I LUND:

**Ständigt full
beredskap**



Varför chanssa?

Ett problem som kan följa β -interferonbehandling vid multipel skleros (MS) är att somliga patienter utvecklar neutraliserande antikroppar (NAbs). Detta innebär att läkemedlet kan tappa effekt^{1,2} och eftersom antikropparna är korsreaktiva lönar det sig inte att byta mellan olika interferoner.¹

Risken att utveckla NAbs vid interferonbehandling är upp till 42%*. De flesta som blir NAb-positiva blir det under de första 6–18 månaderna.¹ Därför rekommenderas alltid ett test efter 12 respektive 24 månaders behandling.^{1,3}

Vid behandling med Copaxone (glatirameracetat) behövs inte dessa tester då utveckling av NAb inte kunnat påvisas.⁴ Jämfört med β -IFN är därför Copaxone ur den synpunkten ett säkrare alternativ.

Varför chanssa?



*Uppkomsten av NAb varierar mellan 13–42% för de olika β -IFN:erna.¹

Referenser: 1. Sørensen PS et al. Eur J Neurol 2005; 12: 817-827. 2. Sominanda A et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79:57-62. 3. www.MS-sallskapet.se 2011-02-15. 4. Teitelbaum D et al. Mult Scler 2003; 9:592-599.

Copaxone® (glatirameracetat) Rx, F, är indicerat för behandling av patienter som har genomgått en väldefinierad första klinisk episod och som bedöms ha en hög risk att utveckla klinisk definitiv multipel skleros (CDMS). Copaxone är indicerat för att minska frekvensen av skov hos patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) (som på egen hand är uppegående), som i kliniska prövningar karaktäriserats av åtminstone två attacker (skov) av neurologisk dysfunktion under den närmast föregående två-årsperioden. Rekommenderad dosering för vuxna är 20 mg glatirameracetat (en förfylld spruta) administrerad som subkutan injektion en gång dagligen. Farmakoterapeutisk grupp: Cytokiner och immunmodulerande medel. Förpackning: 28 x 1 milliliter förfylld spruta, 9162 kr (pris enl. www.tlv.se, 2011-02-15). Copaxone tillhandahålls av sanofi-aventis AB, Box 14142, 167 14 Bromma, Tel 08-634 50 00, www.sanofi-aventis.se. För ytterligare information se www.fass.se. Datum för senaste översyn av SPC: 2009-02-27. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi-aventis.com

sanofi aventis
Because health matters



Tack för positivt mottagande!

Att ge ut en ny tidning är kul. Särskilt när man efter första utgåvan får så positiv respons som vi har fått. Det känns riktigt glädjande och inspirerande inför framtiden.

Men, som alla vet gör en fluga ingen sommar utan det är upp till bevis med varje ny utgåva. Jag vill därför uppmana er att höra av er med både positiv och eventuell negativ kritik så att vi kan utveckla tidningen på ett bra sätt framöver.

Förslag på artiklar är alltid välkomna. Vi ger även ut ett gratis nyhetsbrev där vi samlar ihop veckans nyhetsflöde inom neurologiområdet. Ett enkelt sätt att ta del av det senaste som skrivs. Anmälan görs enklast via vår webbplats neurologiisverige.se, så ser vi till att det kommer till din e-post.

Inför detta nummer har vi besökt Neurologiska kliniken på Skånes universitetssjukhus i Lund och jag hoppas att ni tycker det blir intressant med en inblick i deras verksamhet. Vi har också en artikel om den relativt ovanliga diagnosen tuberös skleros, ett par kongressreferat och mycket annat.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

PS. Tidningen distribueras till alla specialistläkare och sjuksköterskor som är inblandade i vård av patienter med neurologiska tillstånd. Om du inte vill ha tidningen mejla oss på redaktionen@pharma-industry.se så tar vi bort dig från distributionen. DS.

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

NYHET! EN TIMMES BEHANDLING, TRE MÅNADERS SMÄRTLINDRING.

Behandla lokal perifer neuropatisk smärta lokalt, undvik systemiska biverkningar. QUTENZA™ (kapsaicin) är en kutan film med hög koncentration av kapsaicin som aktiverar TRPV1 receptorerna och desensibiliserar nerverna i huden. QUTENZA verkar snabbt och ger långvarig lindring till patienter med perifer neuropatisk smärta. QUTENZA kan ordinerar till vuxna icke-diabetiker, antingen enbart eller i kombination med andra läkemedel mot smärta.¹⁻⁴



Referenser: 1. QUTENZA SPC, 2. McCormack PL. Drugs 2010;70(14):1831–1842. 3. Backonja M et al. Lancet Neurol 2008;7(12):1106–1112. Erratum in Lancet Neurol 2009;8:31. 4. Simpson DM et al. Neurology 2008;70(24):2305–2313. **Qutenza™** (kapsaicin) kutant plåster. **Indikationer:** Qutenza är indicerat för behandling av perifer neuropatisk smärta hos vuxna icke-diabetiker, antingen enbart eller i kombination med andra läkemedel mot smärta. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** vårdpersonal ska bära nitrilhandskar vid hantering av plåstren och vid rengöring av behandlingsytor. Qutenza ska endast användas på torr, intakt (hel) hud och inte i ansiktet, på skalpen ovanför hårfästet och/eller i närheten av slemhinnor. Det är viktigt att undvika oavsiktlig kontakt med plåster eller andra material som har varit i kontakt med de behandlade hudytorna. Inhalation av luftburet kapsaicin kan utlösa hosta eller nysningar. Använda plåster ska kasseras omedelbart efter användning i en lämplig behållare för läkemedelsavfall. Om en brännande känsla uppstår i ögonen, på huden eller i luftvägarna ska den påverkade personen föras bort från Qutenzas omedelbara närhet. Ögon eller slemhinnor ska sköljas eller tvättas med vatten. Lämplig vård ska ges om personen får svårt att andas. Som en följd av ökad smärta i samband med behandlingen kan övergående blodtryckshöjningar (i genomsnitt <8,0 mm Hg) inträffa under och kort efter Qutenza-behandling. Blodtrycket ska övervakas under behandlingen. För patienter med instabil eller dåligt kontrollerad hypertoni eller som nyligen har drabbats av hjärt-kärlhändelser ska risken för oönskade hjärt-kärlreaktioner på grund av behandlingsprocedurens stressutlösande potential beaktas före Qutenza-behandling. Patienter med ökad risk för biverkningar på grund av mindre förändringar av sensorisk funktion ska iaktta försiktighet vid användning av Qutenza. **Farmakoterapeutisk grupp:** övriga lokalanestetika. **ATC-kod:** N01BX04. **Förpackningar:** 1 kutant plåster (280 cm²) innehåller totalt 179 mg kapsaicin, samt 50 g tub med rengöringsgel innehåller 0,2 mg/g butylhydroxianisol. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt, ingår i läkemedelsförmånen för patienter som inte tolererar eller får tillräcklig smärtlindrande effekt av antingen amitriptylin eller gabapentiin. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V, Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Per Albin Hanssons väg 41, 205 12 Malmö. Texten är senast uppdaterad 2011-02-21 och baserad på produktresumé daterad 2010-02-11. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se. QIT-100796 04.2011

innehåll



Smärta

Neuropatisk smärta: En utmaning för klinikern 12
Åsa Landerholm

Kongresseferat

10:e internationella AD/PD-konferensen Barcelona
Många likheter mellan Alzheimer och Parkinson 18
Johan Lökk

International Stroke Conference, Los Angeles
Viktigt fortsätta med förebyggande åtgärder vid stroke 58
Arne Lindgren

Rehabmedicin

Tidig rehabilitering vid svår traumatisk hjärnskada 24
*Catharina de Bouvard,
Alison Godbolt och Jörgen Borg*

Konversionssyndrom

Ett syndrom som hamnat mellan stolarna
Elisabeth Lundén

Alzheimer

Målet – hitta alla Alzheimergener
Caroline Graff

Myastenia gravis

MG förr och nu
Ritva Matell

Parkinson

Prionliknande spridning vid Parkinson 46
Patrik Brundin

Kliniken i fokus

Neurologiska kliniken i Lund: Ständigt full beredskap 52
Michael Ljungberg

Demens

Avbildande metoder vid demenssjukdom ger ny kunskap 62
Lars-Olof Wahlund

Tuberös skleros

Multidisciplinär och koordinerad vård är viktigast 66
Helene Wallskär

Nya läkemedel hjälper patienter med njurförändringar 73
Helene Wallskär

Specialistsjuksköterskan - Vi ger patienterna kunskap och stöd 74
Helene Wallskär

Ledare 3
Redaktionsråd 4
Notiser 8



*Låt inte kostnaderna
segla iväg*



Lamotrigin Actavis

– brett sortiment till lägre pris

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

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

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

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

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

 **actavis**
creating value in pharmaceuticals



Varningstext om narkolepsi för Pandemrix

CHMP, den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté, har diskuterat risken för narkolepsi hos barn och ungdomar vid vaccination med Pandemrix. Diskussionen fokuserade på resultaten från den svenska registerstudie som Läkemedelsverket tidigare beskrivit och information från Frankrike om en misstänkt ökning av antalet rapporter om narkolepsi. Kommittén konstaterar att dessa data stärker misstanken om ett samband mellan narkolepsi och vaccination med Pandemrix.

I avvaktan på resultaten från flera pågående epidemiologiska studier i EU och i Kanada väljer CHMP att komplettera produktinformationen under avsnittet "Varningar och försiktighet" med rekommendationen att inför eventuell vaccination av barn och ungdomar med Pandemrix noggrant överväga nyttan och riskerna.

Man inför även information om de preliminära resultaten av de epidemiologiska studier som utförts i Sverige och Finland. Dessa resultat pekar på en 4–9 gånger ökad risk för narkolepsi hos vaccinerade barn och ungdomar jämfört med ovaccinerade, en riskökning som motsvarar cirka 3–4 extra fall av narkolepsi på 100 000 vaccinerade barn och ungdomar. (Källa: Läkemedelsverket)

Rekommendation att åter godkänna Octagam

En genomförd utredning av det ökade antalet rapporter om blodproppsbildning efter administrering av Octagam visar att orsaken var förekomst av koagulationsfaktor XIa i produkten. Flera åtgärder har vidtagits av Octapharma i samråd med berörda läkemedelsmyndigheter och CHMP, den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté, rekommenderar nu att Octagam åter godkänns för försäljning.

Återkallelsen av Octagam i september 2010 skedde i förebyggande syfte och föranleddes av en globalt ökad frekvens av biverkningar i form av blodproppsbildning, som i första hand drabbade patienter med en eller flera riskfaktorer. Denna typ av komplikationer har observerats med alla immunglobulinpreparat och finns omnämnda som sällsynta under biverkningsavsnittet i respektive produktresumé.

Inga fall av tromboemboliska biverkningar i form av blodproppsbildning har under de senaste åren rapporterats i Sverige eller Skandinavien efter administrering av Octagam. En genomförd kvalitetsöversyn och utredning visar att förhöjda halter av koagulationsfaktor XIa i läkemedlet var orsaken till blodproppsbildningen. Flera åtgärder, såsom förbättrad produktionsprocess och testning av slutprodukt har implementerats i Octapharmas produktionsanläggningar och Octagam bedöms nu av CHMP uppfylla de kvalitetskrav som myndigheterna ställer på produkten.

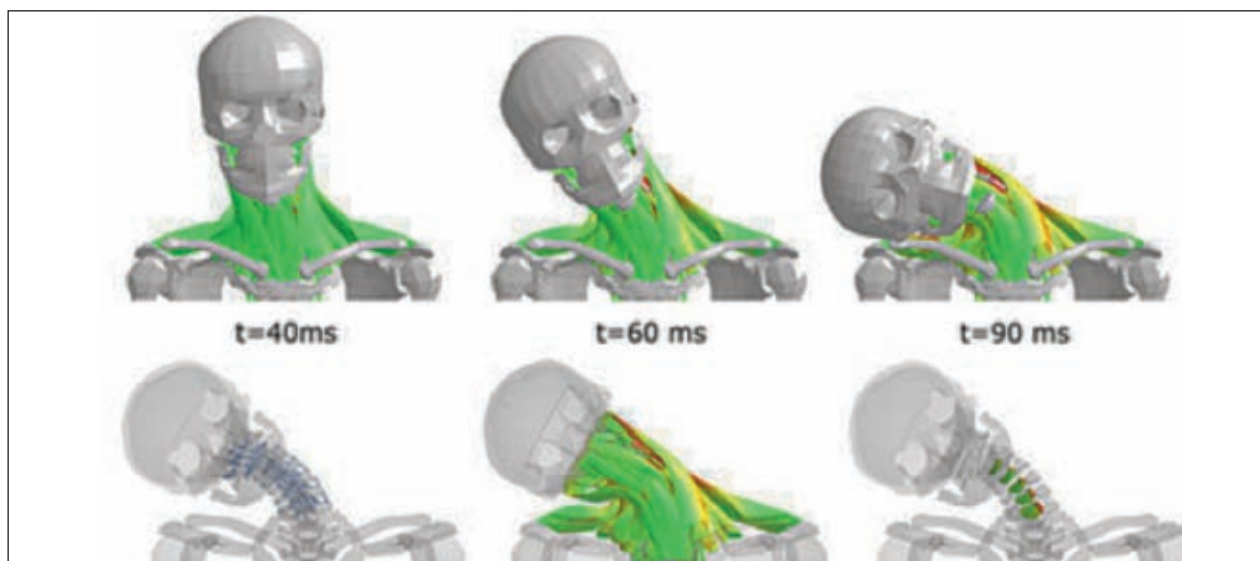
Octapharma kommer att återuppta distributionen av Octagam 50 mg/ml och 100 mg/ml inom Europa så snart som europeiska kommissionen har fattat formellt beslut om godkännande och beslutet har implementerats. (Källa: Octapharma)

Positivt omdöme för Pradaxa

EU:s rådgivande kommitté i läkemedelsfrågor CHMP rekommenderar att Pradaxa godkänns som standardbehandling för att förebygga stroke vid förmaksflimmer. Ett godkännande innebär att även svenska patienter kan få tillgång till denna behandling.

Stroke är den tredje vanligaste dödsorsaken i Sverige och 20 procent av alla fall av stroke i Sverige orsakas av förmaksflimmer. Patienter med förmaksflimmer och ytterligare riskfaktorer bör därför alltid behandlas med blodförtunnande läkemedel.

CHMP har nu lämnat ett positivt omdöme som bygger på den hittills största studie (RE-LY) som gjorts om förmaksflimmer och stroke, där över 18 000 patienter deltagit. Studien leddes av den världsledande experten Lars Wallentin, professor i kardiologi vid Uppsala akademiska sjukhus. (Källa: Boehringer-Ingelheim)



I VIS kan man följa skadeförloppet under de millisekunder då skadan sker.

Så ska dolda skullskador upptäckas

Det nya verktyget Visualisering genom bild och simulering (VIS) från skolan för teknik och hälsa vid Kungliga tekniska högskolan gör det snabbare att lägga det pussel som krävs för att förstå vilken behandling som ska ges och därigenom ge mer kvalitativ vård.

Det har tagit tjugo månader att utveckla det nya verktyget som bland annat kan upptäcka dolda skullskador. Men det är väl investerad tid. Varje år inkommer cirka 50 000 patienter med trauma mot huvudet eller nacken och det finns ett flertal skadevarianter som antingen visar diffusa symptom eller är svåra att analysera med dagens diagnosmetoder. Med hjälp av det nya verktyget går det snabbare att lägga det pussel som krävs för att förstå vilken behandling som ska ges, ta beslut på bättre grunder och därigenom ge mer kvalitativ vård.

Peter Halldin, forskare på avdelningen för neuronik på skolan för teknik och hälsa vid KTH, har tillsammans med ett antal andra forskare tagit fram modeller som gör att det blir ytterst tydligt för till exempel läkare hur en människas nacke, skalle, muskler och hjärna påverkas vid kollisioner med olika föremål. Olycksförloppet kan nämligen i detalj och med modellernas hjälp visualiseras från olika perspektiv och genomskärningar.

Olyckorna kan med modellernas hjälp alltså illustrera skadeförloppet under de millisekunder då skadan sker. Det ger historiken fram till skadan och kan komplettera de befintliga diagnosmetoder som används i dag, som exempelvis stillbilder från röntgenbilder, datortomografi eller magnetkamera.

– VIS är fortfarande ett beslutsstöd snarare än ett diagnosverktyg eftersom det tar en stund att införa förändringar i sjukvården. Det vill säga hur läkarna jobbar, och med vilka verktyg, säger Peter Halldin. (Källa: KTH)

Nytt läkemedel mot restless legs godkänt i USA

GlaxoSmithKline och XenoPort meddelar att den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har godkänt Horizant (gabapentin enacarbil) extended release-tabletter för behandling av måttligt till allvarligt restless legs-syndrom hos vuxna. Horizant är inte rekommenderad för patienter som behöver sova på dagtid och vara vakna på natten.

Horizant som är upptäckt och utvecklad av XenoPort är en ny produkt som använder sig av kroppens näringstransportmekanismer, vilket tros underlätta absorptionen i kroppen. När läkemedlet absorberats blir Horizant omvandlad till gabapentin, som binder till en specifik typ av kaliumkanal, men inte till någon annan typ av receptor. Den exakta verkningsmekanismen är okänd. (Källa: GlaxoSmithKline)



Trobalt godkänt i Europa

GlaxoSmithKline meddelade för en tid sedan att Trobalt (retigabin) nu är godkänt i Sverige som tilläggsbehandling vid partiella anfall (en epilepsiform där ett anfall börjar i ett visst område i ena sidan av hjärnan) hos vuxna, 18 år och äldre, med epilepsi.

Genom att påverka kaliumkanalerna, erbjuder retigabin ett nytt behandlingsalternativ för de patienter som fortfarande inte uppnått anfallsfrihet på i dag tillgänglig behandling. Effekten och säkerheten av retigabin fastställdes i de kliniska prövningarna RESTORE I och II som ägde rum i 17 länder och inkluderade 843 terapiresistenta patienter som redan behandlades med 1–3 antiepileptika.

Signifikant fler patienter med terapiresistent epilepsi fick mer än 50 procent reduktion av frekvensen av partiella anfall jämfört med placebo på 600 mg, 900 mg eller 1200 mg retigabin som tillägg till befintlig antiepileptika. Detta var det primära effektmåttet för den europeiska läkemedelsmyndigheten. Studierna visade vidare att retigabin i allmänhet var väl-tolererat.

Retigabin, kallad ezogabine i USA, är utvecklat gemensamt av GSK och Valeant. (Källa: GlaxoSmithKline)

Ny oral behandling minskar sjukdomsaktivitet vid MS

Laquinimod för oral behandling av multipel skleros har visat sig ge både signifikant minskad sjukdomsaktivitet och funktionsnedsättning med bibehållen god säkerhet och tolerabilitet.

Active Biotech och Teva Pharmaceutical meddelade för en tid sedan resultaten från den två år långa fas III-studien ALLEGRO av laquinimod, en ny immunmodulerande substans, för oral behandling (1 tablett om dagen) av multipel skleros, MS.

Data presenteras som "Late breaking research" på konferensen American Academy of Neurology (AAN). Laquinimod uppvisade i ALLEGRO-studien statistiskt signifikant färre antal relaps per år med 23 procent ($p=0,0024$) (primärt kliniskt mål), samt en signifikant lägre risk (36 procent; $p=0,0122$) för funktionsnedsättning enligt EDSS-skalan (expanded disability status scale) jämfört med placebo.

Behandling med laquinimod gav dessutom signifikant mindre förstörd hjärnvävnad, 33 procent sänkt progression av hjärnatrofi ($p<0,0001$). Laquinimod var säker och tolererades väl utan några immunsuppressiva effekter. Frekvensen av biverkningar, inklusive förekomsten av infektioner, var jämförbar med placebogruppen.

Den andra fas III-studien med laquinimod, BRAVO, pågår för närvarande och resultat förväntas under tredje kvartalet 2011. Registreringsansökan planeras lämnas in i USA och Europa när dessa resultat finns tillgängliga. (Källa: Active Biotech)

Positivt besked för Avonex Pen från CHMP

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s vetenskapliga kommitté CHMP rekommenderar att Avonex Pen ska godkännas för behandling av skovvis förlöpande MS. Avonex Pen är en helautomatiserad injektor som underlättar och minskar smärtan vid injicering samtidigt som effekten och säkerheten är densamma som för Avonex.

Den vetenskapliga kommittén har till uppgift att ta fram underlag för godkännande av nya läkemedel och indikationer och ansvarar för den vetenskapliga bedömningen och säkerhetsuppföljning av läkemedel inom EU. Ett slutligt godkännande väntas vanligtvis inom cirka tre månader.

Genom utvecklingen av Avonex Pen får patienterna nu även tillgång till en helautomatiserad injektor med en nål som är kortare och väl dold. Autoinjektorn har utformats för att öka bekvämligheten för patienterna jämfört med Avonex som i dag ges manuellt med en förfylld spruta.

CHMP:s rekommendation grundas delvis på en studie där patienter fått jämföra helautomatiserade Avonex Pen med manuell injektion. Av patienterna som deltog i studien uttryckte 94 procent en preferens för Avonex Pen. (Källa: Biogen Idec)

ALS-sjuka Tina Janssons blogg kommer som bok

Tina Jansson är född 1964, lärare och hobbysaxofonist. Hon bor i Örebro med man och tre barn. Hon är också svårt sjuk i ALS och kan inte längre röra sig eller tala. Sedan juni 2007 berättar hon om sina tankar kring döden, livet och lite annat på den populära bloggen harpasione.blogg.se. Sommaren 2010

blev hon framröstad till lyssnarnas sommarvärd och hennes sommarprogram sändes i P1 den 21 juli 2010. Nu kommer hennes texter i bokform på Verbum Förlag. Boken heter "Om det bara var jag".

Bokens baksidestext:

Om det bara var jag.

Om det bara var mig det handlade om.

Jag klarar det.

Jag fixar att vara sjuk.

Jag kan leva och tänka på döden.

Jag står ut med lite ont,

att bli matad och torkad i rumpan,

ha assistans och bli lyft i lyft.

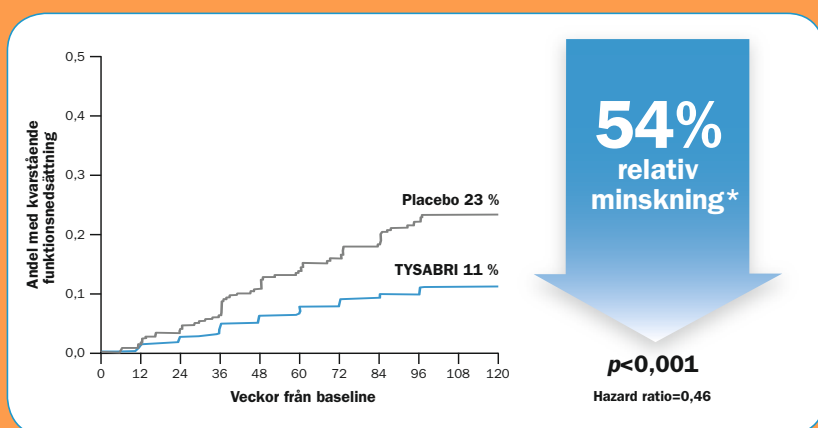
Men det är ju alla andra också.

Mannen och barnen, föräldrarna, syskon, syskonbarn, fastrar, kusiner, vänner, grannar, bekanta och obekanta.



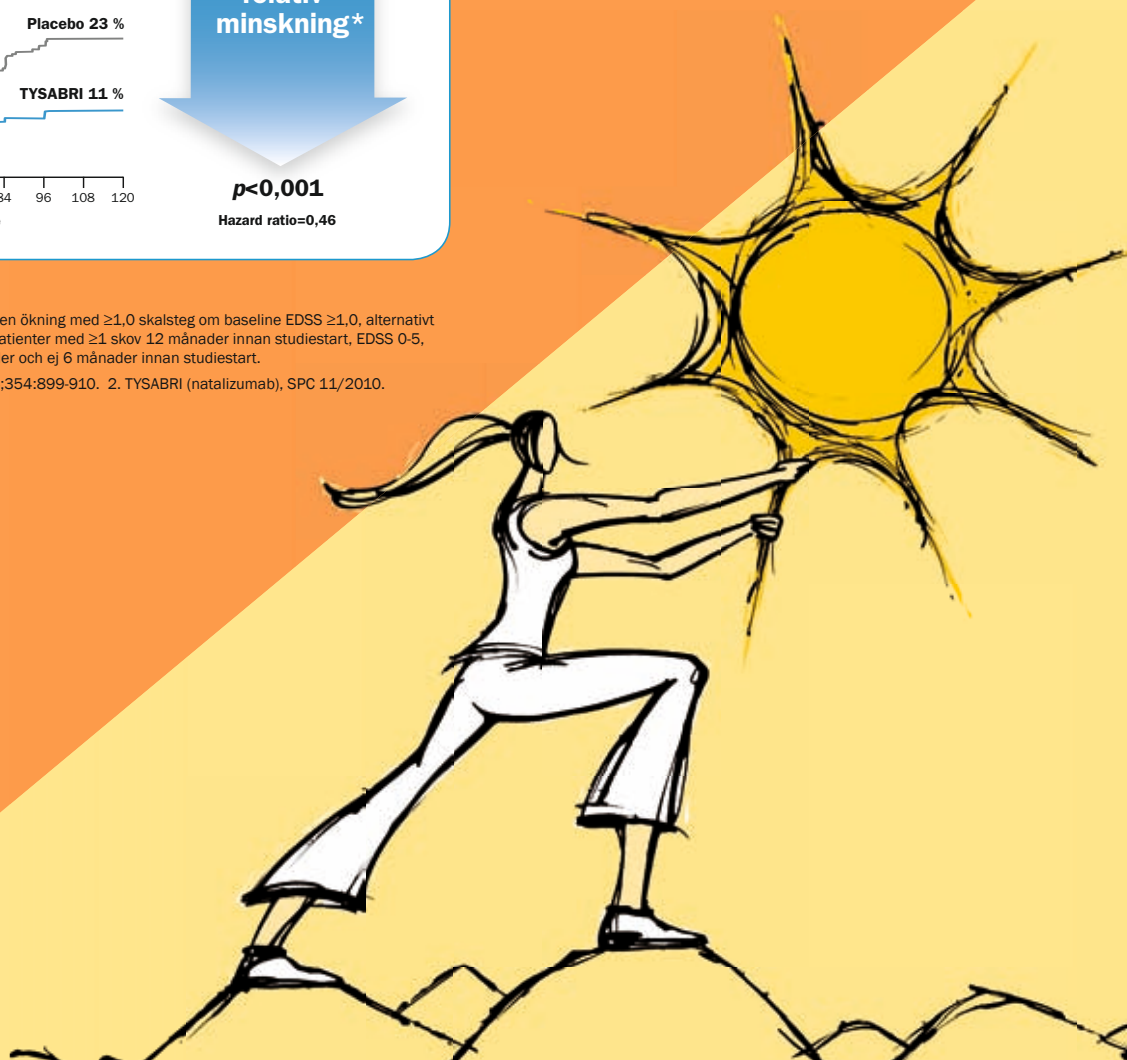
BROMSA FUNKTIONS- NEDSÄTTNING VID MS

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



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

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



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

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

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

TYSABRITM
(natalizumab)

Neuropatisk smärta

En utmaning för klinikern

Neuropatisk smärta uppstår som en direkt konsekvens av en lesion eller sjukdom som påverkar det somatosensoriska systemet, det vill säga känselsystemet¹. Den är en utmaning både när det gäller diagnostik och behandling. Uppskattningsvis lider mellan 1 och 8 procent av befolkningen av ett behandlingskrävande neuropatiskt smärttillstånd men epidemiologiska data är begränsade och förekomsten är därför osäker^{2,3}.

Vid alla typer av skador eller sjukdomar som drabbar det somatosensoriska systemet perifert eller centralt föreligger det en risk för att utveckla neuropatisk smärta. Någon enskild riskfaktor eller prediktor är inte känd. Utredningen måste därför inriktas på att försöka identifiera en bakomliggande sjukdom eller skada.

Det kan vara rimligt med en anatomisk indelning då neuropatiska smärttillstånd orsakade av lesion/sjukdom i centrala och perifera nervsystemet skiljer sig åt avseende underliggande patofysiologi, klinisk fenomenologi och behov av behandling.

Skador eller sjukdomar som involverar det somatosensoriska systemet (känslsystemet) kan resultera i neuropatisk smärta. Endast cirka femtio procent av patienter med neuropatisk smärta kan få värdefull smärtlindring med de behandlingsmetoder som finns tillgängliga i dag, skriver här specialistläkaren **Åsa Landerholm**, Smärtcentrum, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, som i den här artikeln ger en överblick över diagnostik och behandling vid neuropatisk smärta.

Tillstånd där perifer och central neuropatisk smärta kan förekomma finns listade i tabell 1⁴.

MEKANISMERNA ÄR OKÄNDA

Bakomliggande patofysiologiska mekanismer för uppkomst och underhåll av neuropatisk smärta är till stora delar okända. Hos en enskild patient kan sannolikt flera olika mekanismer samverka vilket kan förklara varför man ofta en-

dast uppnår partiell smärtlindring vid farmakologisk behandling med ett enskilt preparat.

Vid genomgång av resultat från djurmodeller för perifer neuropatisk smärttillstånd har man kunnat identifiera fyra olika principiella patofysiologiska mekanismer som skulle kunna utgöra underlag för spontan neuropatisk smärta, ensamma eller i olika kombinationer⁵:

1. Förändrat uttryck av spänningsberoende natriumkanaler.
2. Ökat uttryck av och förändrad funktion hos presynaptiska kalciumkanaler.
3. Excitabilitetsökning hos neuron i ryggmärgens bakhorn/spinala trigeminuskärnan.
4. Ökad descenderande facilitering.

MÖJLIGA TILLSTÅND MED NEUROPATISK SMÄRTA

PERIFER NEUROPATISK SMÄRTA	EPIDEMIOLOGI
Radikulopati	37 procent av patienter med långvarig ländryggssmärta
Polyneuropati	16 procent av patienter med diabetes mellitus 26 procent av patienter med typ 2-diabetes
Postherpetisk neuralgi	8 procent incidens hos patienter med herpes zoster
Perifer nervskada vid kirurgi	Okänt (cirka 30–40 procent efter bröstcancerkirurgi)
Nervtrauma	5 procent efter verifierad skada på nervus trigeminus
Nerventrapment	Okänt
Trigeminusneuralgi	Incidens 27/100 000 person-år
CENTRAL NEUROPATISK SMÄRTA	EPIDEMIOLOGI
Central post stroke-smärta	8 procent av patienter med stroke
MS	28 procent av patienter med MS
Ryggmärgsskada	67 procent av patienter med ryggmärgsskada

Tabell 1. Tillstånd där perifer och central smärta kan förekomma efter Haanpää et al., 2009⁴.

Bakomliggande patofysiologiska mekanismer till central neuropatisk smärta skiljer sig troligen avsevärt från de mekanismer som är aktuella vid perifer neuropatisk smärta och här föreligger endast ett mindre antal djurmodeller att studera. Flera olika hypotetiska teorier som till exempel disinhibition sensitisering och plasticitetsförändringar har föreslagits men kunskaperna är än så länge begränsade.

Symptom Neuropatiska smärttillstånd karakteriseras vanligtvis av spontansmärta och/eller abnorm stimulusutlöst smärta samt andra känselstörningar av någon typ som till exempel minskad/ökad känsel för någon modalitet, domningar eller obehagliga sensationer inom utbredningsområdet för den perifera nerven/nervroten eller det centrala bansystemet. Spontansmärtan är oftast ständigt pågående men kan också vara intermittent eller anfallsvis. Ibland saknas spontansmärta helt och endast stimulusutlöst smärta föreligger.

En undergrupp av patienter lider av smärta som är utlöst av en normalt icke-smärtsam retning, så kallad allodyni, vilket kan vara mycket besvärande för patienten. Den vanligaste formen är dynamisk mekanisk allodyni (DMA), vilket innebär smärta utlöst av en lätt strykning av huden. Detta leder till påtagliga besvär i det dagliga livet för drab-

bade patienter då lätt beröring av till exempel kläder inom det överkänsliga området framkallar smärta. Den beröringsutlösta smärtan som kan variera i intensitet över tid, beskrivs ofta av patienter som onaturlig och obehaglig och är ibland pålagrad med autonoma symtom som illamående och svettningar.

Även smärta som är utlöst av ett ihållande, normalt icke smärtsamt, tryck mot huden, så kallad statisk mekanisk allodyni (SMA), utgör ett problem med svårigheter att bära skor/strumpor eller att belasta fotsulorna vid gång. Smärtsam överkänslighet för icke smärtsam kyla, köldallodyni, rapporteras ofta av patienter med neuropatisk smärta medan smärtsam överkänslighet för värme förekommer mer sällan.

Diagnostik Neuropatisk smärta kan förekomma tillsammans med nociceptiva smärttillstånd som vid cancer, efter operativa ingrepp och efter trauma. Den differentialdiagnostiska upparbetningen är därför viktig då neuropatisk smärta behandlas annorlunda än till exempel nociceptiv smärta. Utredningen skall utöver att fastställa smärtypp också identifiera eventuell behandlingsbar orsak till smärtan som till exempel nerv-/nervrotsinklämning eller neuroborrelios.

Inget enskilt symtom eller undersökningsfynd är karakteristiskt för diagnosen neuropatisk smärta. Vid central

smärta efter stroke har man visat att skada på det spinothalamiska bansystemet, vilket förmedlar smärta och temperatur, sannolikt har betydelse för uppkomsten av smärta⁶. Alla patienter som har en påverkan på sensibiliteten för smärta och/eller temperatur som följd av denna typ av skada utvecklar dock inte central neuropatisk smärta. Vad gäller perifer neuropatisk smärta har någon sådan gemensam nämnare inte kunnat påvisas.

Följande diagnostiska kriterier skall vara uppfyllda för diagnos i de flesta fall⁷:

- Anamnes som talar för skada eller sjukdom i nervsystemet som huvudsaklig orsak till smärtan.
- Smärtutbredningen är neuroanatomiskt korrelerbar till innervationsområdet eller projektionsområdet för den skadade nervstrukturen (perifer nerv, plexus, nervrot, central struktur).
- Sensibilitetsstörning av någon typ skall föreligga inom smärtans utbredningsområde med tydliga och reproducerbara gränser.

Ovanstående kriterier är dock inte alltid uppfyllda som till exempel vid trigeminusneuralgi, vid skada på nerver med avsaknad av kutan sensorisk representation (till exempel radialisnervens djupa gren) och ibland vid långvariga neuropatiska smärttillstånd där smärtan över

tid kan sprida sig utanför det ursprungliga innervationsområdet. Utbredningen av eventuella sensoriska störningar är viktig, eftersom sensibiliseringsstörningar utan neuroanatomisk utbredning även kan förekomma vid nociceptiva smärttillstånd⁸.

Tabell 2 visar ett schematiskt förslag över den diagnostiska upparbetningen.

Behandling Neuropatiska smärttillstånd är svårbehandlade och endast 40–50 procent av alla patienter med långvarig neuropatisk smärta kan för närvarande behandlas på ett tillfredställande sätt med de behandlingsmetoder som finns tillgängliga⁹. Ofta uppnås endast en partiell men för patienten inte desto mindre värdefull smärtlindring. De behandlingsalternativ som finns tillgängliga är farmakologi, elektrisk stimulering (exempelvis transkutan elektrisk nervstimulering och ryggmärgsstimulering) och vissa invasiva neurokirurgiska ingrepp (exempelvis termokoagulation och glycerolblockad vid trigeminusneuralgi och DREZ-kirurgi vid plexus avulsioner).

Behandling av neuropatisk smärta har bäst effekt på ständigt närvarande spontansmärta/vilovärk, medan smärta som har utlösts av rörelse och belastning svarar sämre på behandling. Tillstånd med allodyni, i synnerhet dynamisk mekanisk allodyni, är ofta mycket svårbehandlade.

Man kan inte förvänta sig någon effekt på icke smärtsamma symptom som domningar, pinnningar, köld- och tyngdkänsla vilket ofta föreligger tillsammans med smärtan. Dessa symptom kan snarare framträda ännu tydligare efter att eventuell smärtlindring har uppnåtts och kan för vissa patienter utgöra ett kvarstående och ibland stort obehag.

FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Det vetenskapliga underlaget för farmakologisk behandling av neuropatiska smärttillstånd bygger i stor utsträckning på randomiserade placebokontrollerade studier av patienter med smärtsam diabetespolyneuropati och postherpetisk neuralgi. Enstaka studier finns också på smärta efter ryggmärgsskada, smärta ef-

ter amputation och central post-stroke-smärta. Klinisk erfarenhet talar dock för att studerade preparat också kan ha effekt vid andra neuropatiska smärttillstånd.

Studier har visat att tricykliska antidepressiva medel (amitriptylin) är mest effektiva, följt av gabapentin/pregabalin och serotonin- och noradrenalin-återupptagshämmare (duloxetin, venlafaxin). Även opioider (morfin, oxicodon, metadon) har visat sig ha en dokumenterad smärtlindrande effekt vid neuropatisk smärta liksom tramadol. Topikal behandling med lidokain eller capsaicin kan ha effekt vid vissa specifika tillstånd liksom behandling med cannabinoider¹⁰.

Det saknas prediktorer för positivt behandlingsutfall och man får därför för varje enskild patient prova sig fram med ett preparat åt gången i monoterapi. Substanserna har olika interaktionsrisk och biverkningsprofil vilket kan påverka valet av preparat. Särskild hänsyn måste också tas till om patienten är äldre eller om andra komplicerande sjukdomstillstånd (till exempel njursvikt och kardiella arytmier) föreligger.

SCHEMA ÖVER FÖRSLAG TILL DIAGNOSTISK UPPARBETNING AV NEUROPATISK SMÄRTA

DIAGNOSTISK UPPARBETNING	
1. Smärtteckning	Aktuell lokalisation och utbredning inklusive smärtskattning.
2. Anamnes	Bakomliggande sjukdomar.
	Tidsförlopp för debut av smärta. Latens?
	Neurologiska symptom.
	Psykosocial komorbiditet.
	Tidigare utredning.
	Tidigare behandlingsförsök.
3. Klinisk neurologisk undersökning	Identifiera symptom/fynd som talar för lesion/sjukdom i nervsystemet.
	Lokalisation av lesion/sjukdom (perifer/central).
	Övriga neurologiska symptom/fynd (motorisk svaghet, dysautonomi).
	Definiera typ av smärta.
4. Sensibilitetstestning bedside	Vid unilateral smärta jämför med kontralaterala sidan.
	Jämför proximalt vid bilateral smärta.
	Gränstitering viktigast – neuroanatomisk korrelation.
5. Kompletterande undersökningar	Bilddiagnostiska undersökningar.
	Neurofysiologiska undersökningar.
	Klinisk kemiska analyser.

Tabell 2. Tabellen visar ett schematiskt förslag över den diagnostiska upparbetningen.

FARMAKOLOGISK BEHANDLING VID NEUROPATISK SMÄRTA

TYP AV NEUROPATISK SMÄRTA	FÖRSTAHANDSMEDEL	ANDRA- OCH TREDJEHANDSMEDEL
Diabetespolyneuropati	Amitriptylin Gabapentin Pregabalin Duloxetin, Venlafaxin	Opioider Tramadol
Postherpetisk neuralgi	Amitriptylin Gabapentin Pregabalin Lidokain topikalt (hos äldre)	Opioider Capsaicin topikalt
Perifer neuropatisk smärta med beröringsallodyni i mindre område	Lidokain topikalt	
Trigeminusneuralgi	Karbamazepin Oxkarbazepin	Neurokirurgi (ev Lamotrigin)
Central neuropatisk smärta (stroke, ryggmärgsskada, MS)	Amitriptylin Gabapentin Pregabalin	Opioider Tramadol
Stroke		Lamotrigin
Ryggmärgsskada (inkomplett)		Lamotrigin
MS		Cannabinoider

Tabell 3. Farmakologisk behandling vid neuropatisk smärta efter Attal et al., 2010⁹.

Nyligen har European Federation of Neurological Societies (EFNS) föreslagit en algoritm för i vilken ordning olika farmaka kan prövas vid olika tillstånd vilket sammanfattas i tabell 3¹⁰.

FÖRSIKTIG DOSÖKNING

Vid farmakologisk behandling av neuropatisk smärta är kontinuerlig uppföljning av största vikt. Viktigt är också att diskutera med patienten angående förväntningar på behandlingen och tydligt informera om möjligt men också realistiskt behandlingsutfall.

Då det endast finns ett fåtal preparat att tillgå är det viktigt att undvika biverkningar som är orsakade av för snabb upptrappning eftersom det kan resultera i behandlingsavbrott. Därför bör behandlingen inledas med en låg dos, oftast lägre än den som rekommenderas i Fass för valt preparat. Försiktig dosökning kan ske en gång per vecka om biverkningsprofilen så tillåter.

Uppföljning bör ske veckovis eller varannan vecka per telefon. Vid varje kontakt med patienten skall eventuell smärtlindrande effekt vägas mot förekomst av biverkningar, med mål att er hålla optimal smärtlindring med lägsta möjliga dos och avsaknad av besvärande biverkningar. Initialt bör behandling

ske i monoterapi för att behandlingseffekten för varje enskilt preparat skall kunna utvärderas. Om ett preparat ger en smärtlindrande effekt som är otillräcklig kan man prova att kombinera behandlingen med ett annat preparat.

Det finns endast ett fåtal studier på effekt vid polyfarmaci men positiv effekt har påvisats vid kombinationsbehandling med gabapentin och tricykliska antidepressiva samt gabapentin och opioider⁹. Ovanstående råd sammanfattas i tabell 4.

Vid långvarig neuropatisk smärta där farmakologiska behandlingsförsök har optimerats så långt det går kan även multimodala behandlingsinsatser och smärtrehabilitering vara nödvändigt. För patienter med långvarig neuropatisk smärta kan rehabilitering med inriktning på beteendemodifikation, till exempel kognitiv beteendeterapi, vara ett alternativ.

ELEKTRISK STIMULERING

Vid neuropatiska smärttillstånd kan i vissa fall också elektrisk stimuleringsbehandling av nervsystemet vara effektivt för att lindra smärta¹¹.

Transkutan elektrisk nervstimulering (TENS) kan ha en smärtlindrande effekt vid perifera neuropatiska smärt-

tillstånd. En förutsättning för effekt är att det finns kvarvarande beröringssensibilitet i det smärtande området som ska stimuleras och att stimuleringen inducerar en pirrande känsla i huden som täcker det smärtande området.

Den smärtlindrande effekten förmodas bero på att aktivitet i grova myeliniserade beröringsfibrer hämmar smärtsignalernas fortledning i ryggmärgens bakhorn, den så kallade gate-teorin. Patienter med beröringsallodyni kan ha svårt att tåla TENS då stimulering av grova beröringsfibrer ofta ökar den beröringsutlösta smärtan.

Ryggmärgsstimulering har ett begränsat vetenskapligt underlag men har använts i fyrtio år för behandling av perifer neuropatisk smärta. Metoden har visat sig ha effekt vid så kallad failed back surgery syndrome (FBSS) där neuropatisk smärta kan föreligga som delfenomen och komplext regionalt smärtsyndrom (CRPS) typ I (utan påvisbar nervskada). Små studier har visat viss smärtlindrande effekt även vid CRPS typ II (med påvisbar nervskada), perifer nervskador, diabetes-polyneuropati, postherpetisk neuralgi och stump- och fantomsmärta.

Mekanismerna bakom metodens smärtlindrande effekt är till många de-

ALLMÄNNA RÅD VID FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV NEUROPATISK SMÄRTA

RÅD VID FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV NEUROPATISK SMÄRTA
• Diskutera patientens förväntningar på behandlingen.
• Informera om möjligt och realistiskt behandlingsutfall.
• Starta med låg initial dosering, oftast lägre än den som rekommenderas i Fass.
• Långsam upptitrering för att minska risken för biverkningar och behandlingsavbrott.
• Tätt kontakt för utvärdering av effekt och biverkningar, gärna veckovis.
• Antidepressiva kan ta 3–4 veckor till full effekt, andra preparat ger smärtlindring tidigare.
• Prova och utvärdera ett preparat åt gången, det vill säga monoterapi.
• Dosen minskas successivt vid eventuell utsättning för att undvika utsättningssymptom.
• Vid partiell smärtlindrande effekt av ett preparat kan eventuell kombinationsbehandling av flera preparat provas.
• Utsättningsförsök efter 3–6 månaders god behandlingseffekt.
• Överväg rehabiliteringsinsatser efter optimerad behandling.

Tabell 4.

lar okänd. Antidrom aktivering (bakåtleddning in mot cellkroppen) av de grova nervfibrerna i ryggmärgens baksträngar förmodas aktivera gate-mekanismen i ryggmärgens bakhorn vilket skulle bidra till smärtlindring. Vi saknar prediktorer för att förutspå positivt behandlingsutfall. Klinisk erfarenhet visar att metoden fungerar bäst på icke-medellinjenära perifer neuropatiska smärttillstånd (till exempel efter perifer nervskador i arm/ben eller polyneuropati) där cirka 60 procent av patienterna kan erhålla en 50-procentig smärtlindring.

Motorcortexstimulering innebär stimulering av epiduralt belägna elektroder som är lokaliserade över motorcortex med representation som motsvarar det smärtande området. Mekanismerna bakom den smärtlindrande effekten är ännu hypotetiska och inbegriper bland annat möjlig aktivering av descenderande smärtlindrande system och hämning av smärtans affektiva komponenter.

Patienter med central post stroke-smärta med begränsad utbredning i arm/hand och ansikte kan vara lämpliga kandidater liksom patienter med annan neuropatisk ansiktssmärta till exempel smärtsam trigeminusneuropati. Patienter med neuropatisk smärta i ben/fot lämpar sig inte för motorcortexstimulering med hänsyn till att den kortikala representationen är belägen interhemisfärt.

SAMMANFATTNING

Trots i dag tillgängliga farmakologiska och neurostimulatoriska behandlingsalternativ kan kliniskt värdefull smärtlindring hos patienter med perifer och/eller central neuropatisk smärta endast uppnås i cirka 50 procent av fallen. För att möjliggöra ett positivt behandlingsutfall i högre grad behövs:

- Fler studier på andra neuropatiska tillstånd än postherpetisk neuralgi och diabetespolyneuropati.
- Fler studier avseende kombinationsbehandling med olika farmaka.
- Studier på kombinationsbehandling med neurostimulering och farmakologisk behandling.
- Subgruppering av patienter med neuropatisk smärta för att kunna studera prediktorer för positivt behandlingsutfall.

REFERENSER

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;18:1630-1635.
2. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. *Br Med Bull*. 1991;47(3):644-666.
3. Torrance N, Smith BH, Bennet MI et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;7(4):281-289.
4. Haanpää ML, Backonja M, Bennet MI et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med* 2009;122:13-21.

5. Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain* 2005;113:251-254.

6. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain--a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 1989;2:173-185.

7. Hansson P. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur J Pain* 2002;47-50.

8. Leffler AS, Kosek E, Hansson P. The influence of pain intensity on somatosensory perception in patients suffering from subacute/chronic lateral epicondylalgia. *Eur J Pain* 2000;1:57-71.

9. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.

10. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS-guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;9:1113-e1188.

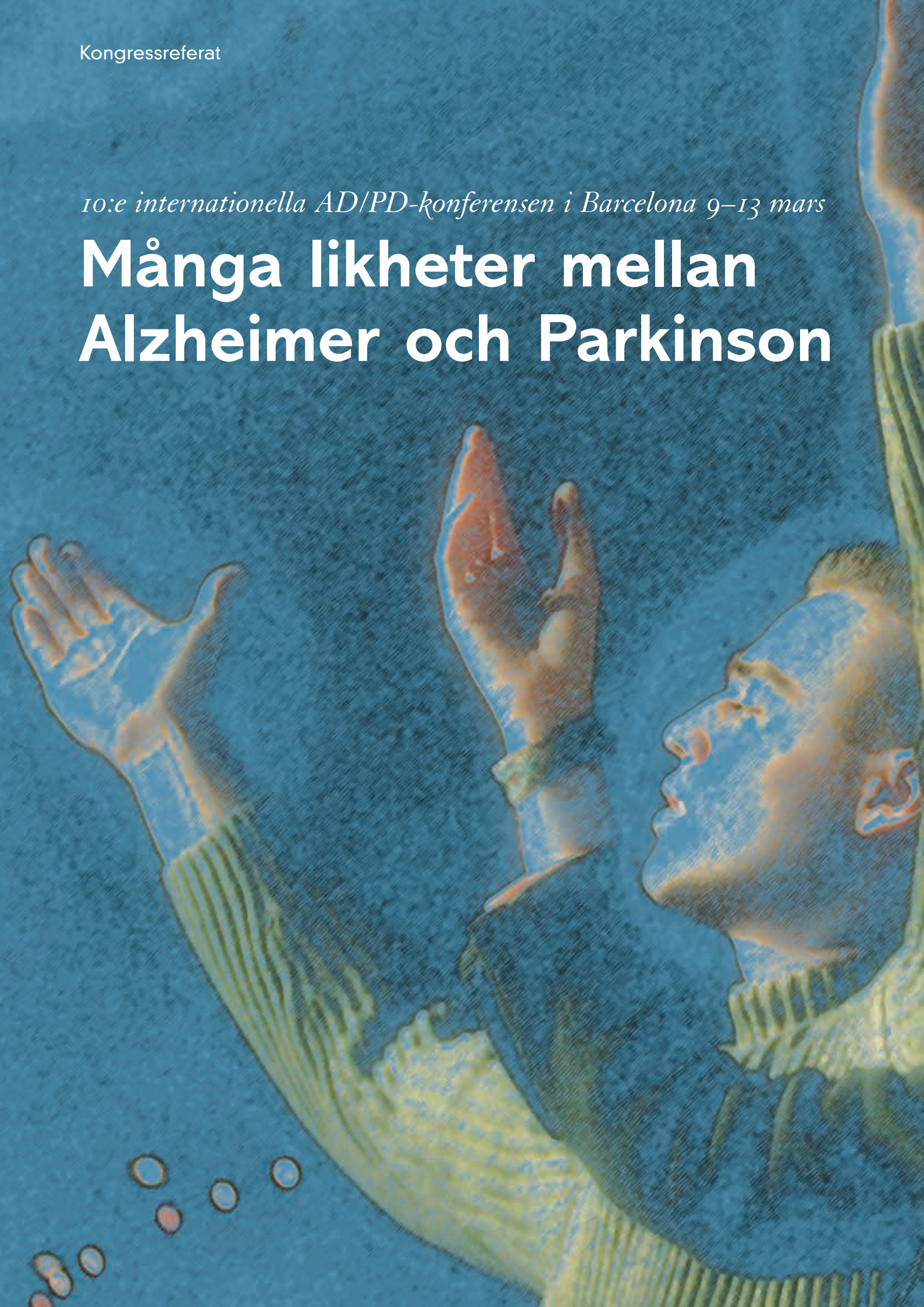
11. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;9:952-970.



ÅSA LANDERHOLM
specialistläkare, Smärtcentrum,
Karolinska universitetssjukhuset, Solna,
asa.landerholm@karolinska.se

10:e internationella AD/PD-konferensen i Barcelona 9–13 mars

Många likheter mellan Alzheimer och Parkinson





”Vi hoppas att den omfattande
prekliniska forskningen kommer
att bära frukt inom en snar framtid
och att forskningen inom de två
stora neurodegenerativa sjukdo-
marna Alzheimer och Parkinson
kan lära av varandra.”

Programmet vid den 10:e internationella konferensen om Alzheimers och Parkinsons sjukdomar i Barcelona i mars hade en övervikt mot ett prekliniskt och experimentellt fokus med föreläsningar om celltransplantationer, mesenkymala stromaceller och mitokondriestörningar. Men där presenterades även kliniskt intressanta resultat som exempelvis ett samband mellan blodtrycksfall och kognitiva störningar hos Parkinsonsjuka och att röstproblem i samma patientgrupp kan förbättras med körsång. Konferensen refereras här av **Johan Lökk**, professor, Karolinska universitetssjukhuset och medlem i NiS redaktionsråd.

Alzheimer/Parkinsonskonferenser för det goda med sig att de förenar kunskapen om två neurodegenerativa sjukdomar på en och samma konferens. Detta är naturligtvis inte en slump. Det finns många gemensamma drag hos de båda sjukdomarna och många läkare arbetar inom båda områdena. Forskningsfälten liksom även delar av den kliniska behandlingen ligger stundtals nära varandra.

På denna konferens i ett vårlikt Barcelona fanns en stor representation av svenskar både som åhörare och, kanske viktigare, som presentörer av forskningsresultat från egna studier. Stora symposier blandat med parallella sessioner utgjorde ett veritabelt smörgåsbord för besökarna.

EXPERIMENTELLT FOKUS

Mest uttalat var ett prekliniskt och experimentellt fokus, som kanske mest riktade sig till de redan insatta men samtidigt gav de mindre insatta mer kött på benen. Varför skall man då förstå dessa olika sjukdomsmekanismer med neuroinflammation, CNS-proteinopatier och neurodegeneration? Jo, de utgör ett tidigt uttryck för en irreversibel patogenes och en förståelse av mekanismerna är en förutsättning för att kunna arbeta fram bättre diagnos och behandling, såväl protektiv som reparativ och symtomatisk.

- Professor Eldad Melamel från Tel Aviv, Israel, redogjorde kortfattat för några principer vid celltransplantationer vid neurodegenerativ sjukdom, som "cell replacement", "cell restoration" och neurogenes. Vid den enkla "cell replacement"-terapi är målet att bilda nya neuron. Vid tillförsel av GDNF (glia cell derived neurotrophic factor) och BDNF (brain derived neurotrophic factor) vill man inducera axonal sprouting som skall ge neuroprotektion och neurorestoration.

Vid de tidigare omdiskuterade transplantationerna med embryonala stamceller förelåg det ju etiska problem utöver svårigheterna med donationer och risk för avstötning. Nu kan man genom autolog transplantation från benmärg slippa såväl de etiska som donationsproblemen liksom risken för avstötning.

- Professor Margaret Fahnestock från Hamilton, Kanada, fortsatte på samma tema och pratade om att BDNF, som finns mest i cortex och hippocampus, har lägre nivåer vid Alzheimer, även vid tidig sjukdom. Detta gäller även förstadiet proBDNF. Det föreligger ett närmast linjärt samband mellan BDNF och MMSE (mini mental state examination; MMSE mäter en persons kognitiva status). Om man injicerar BDNF kan det uppstå såväl hyperaktivitet som epilepsi och

det tycks också som att en nedreglering av sensitiviteten för BDNF uppstår vid kontinuerlig behandling.

Hon redovisade effekten på BDNF i en interventionsstudie på fyra grupper av hundar. Den första gruppen fick antioxidant diet. Den andra fick enriched environment. Den tredje gruppen fick både antioxidant diet och enriched environment. Grupp fyra var kontroll.

Efter en tid fann hon att grupp tre hade signifikant högre BDNF-nivåer än grupp fyra och att det var en trend till högre nivåer även i grupp ett och två jämfört med kontrollgruppen. Samtidigt var det kliniska beteendet bättre i grupp tre än i kontrollgruppen.

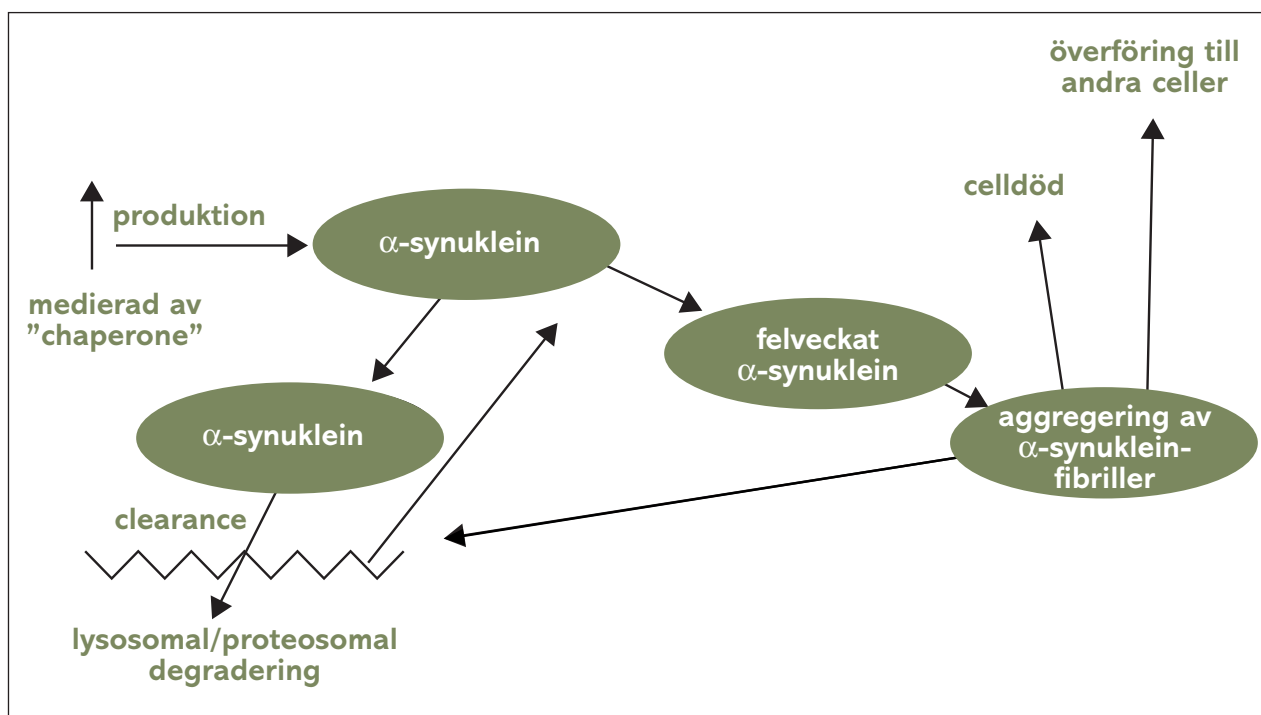
LÄKANDE PRINCIPER

- Professor Shimon Slavin från Jerusalem, Israel, föreläste om mesenkymala stromaceller (MSC) som finns såväl i benmärg som i adipös vävnad. Han hade skördat dessa MSC:er och gett dem intratekalt och intravenöst till ALS-patienter där man efter sex månader inte såg någon progress, men inte heller någon förbättring av sjukdomen. Förhoppningen är att dessa MSC:er skall utvecklas till neuronala stamceller, som i sin tur utvecklas till neuron, astrocyter och oligodendrocyter.

De tycks också kunna utsöndra neurotrofa faktorer och därmed ha potentialen att aktivera lokala kvarvarande stamceller och rädda skadade neuron. Därmed skulle man kunna stimulera reparation och regeneration vid till exempel MS, Parkinsons sjukdom och ALS i framtiden genom principerna: Stimulera endogen neurogenes, suppressera immunsvaret, anti-inflammation, utsöndra neurotrofa faktorer och försörja med överlevandssignaler.

- Professor Warren Olanow från New York, USA, föreläste om felaktiga proteiner vid Parkinsons sjukdom, där källan till felaktigheterna kunde vara dels ökad syntes med felaktigt veckade proteiner, skadade proteiner eller ofullständiga proteiner, dels försämrad nedbrytning i ubiquitin/proteasomsystemet eller autofagi (figur 1).

Störningar i systemen leder till celledöd och man vet att det är en ökad förekomst av alfa-synuklein vid Parkinsons sjukdom. Detta kan även påvisas kliniskt i cerebrospinalvätskan (CSF), visade även professor Tamaoka från Japan som utvecklat metoder för CSF-analyser av alfa-synuklein. Dock sjunker dessa nivåer med åldern och även vid lagring, vilket gör att man måste justera för detta vid analyser. Totalt alfa-synuklein är lägre vid Parkinsons jämfört med kontroller.



Figur 1. Ökning av synukleinproduktionen ger dels en ökad normal clearance av proteinet via lysosomal och proteosomal degradering dels en ökning av bildning av felveckat synuklein. Detta ger upphov till aggregering, som kan leda till celldöd men också överförs till andra celler som en "smittande" prionfunktion.

- Inne på samma linje med neurotrofa faktorer avseende dementa patienter var doktoranden Helga Eyolfsson från Karolinska institutet. Här har man i samverkan med ett företag och neurokirurgiska kliniken vid Karolinska universitetssjukhuset inplanterat kapslar i målpunkter i hjärnan på sex i övrigt friska Alzheimerpatienter.

Kapslarna innehåller NGF (nerve growth factor), som långsamt insöndras i hjärnan i syfte att stimulera kvarvarande neuron. Detta är än så länge en säkerhetsstudie där det hittills inte påvisats några skadliga sidoeffekter. Kapslarna har efter tolv månader explanterats. Nu planeras större studier med bland annat förbättrade kapslar och dess effekter på avbildningstekniker med MR, PET och EEG men, viktigast för patienterna, kognitionen.

MITOKONDRIESTÖRNINGAR

- Professor Flint Beal från New York, USA, diskuterade mitokondriernas stora roll vid patogenesen av både Alzheimers och Parkinsons sjukdomar. På frågan varför just Parkinsons neuron drabbas av mitokondriedysfunktion menade han att dessa fungerar som en sorts pacemaker-neuron och att de innehåller synuklein.

- Professor Peter Jenner från London, England, fortsatte inom samma område med mitokondriestörningen vid Parkinson, där även oxidativ stress och excitotoxicitet bidrar till sjukdomsutvecklingen. Om man kunde förebygga denna

dysfunktion skulle man utveckla nya strategier för protektion.

I sina studier har han sett att den irreversibla MAO-B-hämmaren rasagilin (Azilect) hämmar apoptos via mitokondrierelaterade mekanismer, uppgraderar GDNF och BDNF samt att det även finns förmågan till "neurorescue". Aminoindan, som är rasagilins metabolit, tycks också ha en neuroprotektiv effekt och tycks kunna förebygga apoptos i olika modeller. Dessutom tycks S-isomeren av aminoindan inte fungera som en MAO-B-hämmare men vara neuroprotektiv det vill säga mekanismerna är oberoende av varandra.

Han relaterade också till den tidigare publicerade ADAGIO-studien med rasagilin mot placebo i en "delayed start"-design på Parkinsonpatienter där det finns en tolkning om en neuroprotektiv klinisk effekt av just rasagilin. Han menade att den symtomatiska effekten av rasagilin förstärks av den neuroprotektiva effekten och att, omvänt, den neuroprotektiva effekten förstärks av den symtomatiska effekten.

KLINISKT INTRESSANTA STUDIER

Bland alla dessa prekliniska presentationer fanns dock en del kliniskt intressanta studier.

- Dr Vlad Constantinescu från Bukarest, Rumänien, hade i en studie på 165 icke-dementa Parkinsonpatienter med en medelålder på 65,8 år, svårighetsgrad mätt som Hoehn & Yahr II-III och sjukdomsduration mellan 5–10 år studerat relationen mellan ortostatisk hypotension (OH, blodtrycksfall i samband med att man reser sig) och kognitiv störning. 58

patienter hade OH och 107 ingen OH. Graderingen av OH gjordes enligt en fyrgradig skala (Low 1997):

1. Infrekvent, ingen ADL-påverkan.
2. Förekomst mer än en gång/vecka, viss ADL-påverkan.
3. Ofta förekommande, uttalad ADL-påverkan.
4. Ständigt förekommande, inkapaciterad.

Svårighetsgraden av OH bedömdes i fem domäner med skattning mellan 0 (ingen påverkan) och 4 (stor påverkan) (Schrezenmaier 2005). Man fann att kognitiv störning korrelerade med graden av OH – ganska plausibelt med tanke på den minskade cerebrala genomblödningen. Framförallt påverkades korttidsminnet, det visuella och spatiala minnet samt uppmärksamheten. Således ska man som behandlare vara uppmärksam på ortostatiska Parkinsonpatienter och utvecklingen av kognitiv störning hos dem.

- Effekten av olika sorters träning på såväl Alzheimer som Parkinson visades också. Logopeden Merrill Tanner från Edmonton i Kanada visade i en studie på 28 Parkinsonpatienter att de vanligt förekommande röstproblemen kunde förbättras med körsång. Patienterna fick öva 90 minuter två gånger om dagen fyra dagar i veckan under fyra veckor och förbättrade då monotonin i talet, röststyrkan och den röstrelaterade livskvaliteten. Denna metod är inte lika enförmig och tröttsam som den vetenskapligt utvärderade LSVT (Lee Silvermann's voice therapy), menade Tanner, som också är LSVT-terapeut.

Även ett passivt, men strukturerat lyssnande till musik visade sig ha signifikanta effekter på ångestreduktion och depression i en randomiserad studie på 15 Alzheimerpatienter jämfört med 15 kontroller. Alzheimerpatienterna hade MMSE 12–25 och nedstämdhet motsvarande över 12 enligt Hamilton-skalan före behandlingen, som bestod av tjugominuters musiksessioner två gånger/vecka under sex månader.

Sessionerna var strukturerade enligt en särskild U-formad intensitetskurva. Den innebär växling mellan hög-låg-hög stimulering i fyraminutersintervaller med musik i olika tempo, rytm, volym och antal instrument.

Man startar med ett initialt högt tempo, hög volym och snabb rytm under 80–95 takter och med 10–20 instrument.

Nästa pass följer upp med en reduktion av såväl tempo och volym som antal instrument, med som lägst en rytm på 30–40 och 1–3 instrument för att sedan öka igen till en rytm på 60–80 respektive 5–10 instrument.

Mätningar gjordes efter 4, 8, 16 och 24 veckor med Hamilton- och GDS-skalan (geriatric depression scale). Redan efter 4 veckor sågs en signifikant skillnad till det bättre, som höll i sig under hela observationstiden jämfört med kontrollerna, som enbart träffades och läste under samma period.

SIDOEFFEKT OCH FÖLJSAMHET

- Intressant var också en poster av Santiago Perez Lloret från Toulouse, Frankrike, som studerat 203 Parkinsonpatienter där de fick ange eventuella sidoeffekter (SE) av sin medicinering till sin läkare. Patienterna tillfrågades öppet i ett samtal om sidoeffekter för att därefter fylla i ett strukturerat formulär. Spontan angav först 42 procent SE medan 100 procent angav SE i det efterkommande strukturerade formuläret.

De vanligast rapporterade sidoeffekterna var illamående och sömnproblem. Detta visar tydligt betydelsen av att som behandlare vara proaktiv och fråga patienten specifikt om sidoeffekter för att kunna optimera behandlingen och därmed öka följsamheten.

- Professor Seler från Österrike presenterade i en poster en retrospektiv undersökning av 87 parkinsonistiska patienter som tidigare genomgått dopaminergt provbehandlingstest det vill säga provbehandlats med antingen L-dopa eller apomorfins för att se om patienten svarade på behandlingen. Efter 5,6 år hade 55 bekräftats ha idiopatisk Parkinson och 32 atypisk (tabell 1).

Känsligheten för att patienten hade en idiopatisk Parkinson och svarade på insatt behandling 5–6 år senare var högre med initialt apomorfintest än med L-dopatest medan det omvända gällde för specificiteten att det rörde sig om idiopatisk PD. Således var sensitiviteten högre för apomorfins än för L-dopa avseende både diagnostisk säkerhet och långtidsrespons medan det omvända rörde för specificiteten. Dessa tester kan således utgöra ett hjälpmedel att diagnosticera och prognosticera Parkinsonpatienter.

PROVBEHANDLINGSTEST FÖR ATT DIAGNOSTICERA OCH PROGNOSTICERA PARKINSONPATIENTER

	APOMORFIN (N=49)		L-DOPA (N=38)	
medelålder	57,6		64,9	
H & Y	2,4 +/- 0,2		2,8 +/- 0,8	
efter 5,6 år	DA	LTR	DA	LTR
sensitivitet	91,2 %	84,6 %	69,2 %	81 %
specificitet	53,3 %	55,6 %	71,4 %	70 %

Tabell 1. Förklaringar: H&Y = Hoehn & Yahr-skalan är en klassificering av svårighetsgraden av Parkinsons sjukdom. DA = diagnostisk säkerhet. LTR = långtidsrespons.

SMÄRTA VID PARKINSON

- Professor Eduardo Tolosa från Barcelona, Spanien, föreläste om smärta vid Parkinson, där han funnit att två av tre patienter har det. Minst 25 procent av patienterna upplever fler än tre smärtyper samtidigt. Det är dubbelt så vanligt med smärta hos Parkinson- som hos icke-Parkinsonpatienter även när man justerar för muskuloskeletal smärta. Det tycks vara en komplex mekanism med både en central och perifer smärtkomponent med olika mekanismer.

Han menade att området inte är tillräckligt undersökt och att det behövs väl validerade formulär för att bättre förstå, diagnosticera och behandla på detta område. Många patienter svarar dock på optimerad dopaminerg behandling och studier på Duodopa-behandlade patienter har gett bra smärtlindring hos många.

- Professor David Brooks från London, England, hade i imagingstudier påvisat att dopamin också fungerar som en "pain gate keeper" det vill säga kan minska smärtan. Han visade också med olika imagingtekniker att det föreligger en förlust av den serotonerga aktiviteten hos Parkinsonpatienter jämfört med friska personer.

- Vid flera andra sessioner framgick det att man för framtiden – vid Parkinson, men också vid Alzheimer – behöver mer forskning om definitiva biomarkörer, nya gener/nya målpunkter, epigenetik, proteomik, vacciner och nanoteknologi med "smart drug delivery".

Det behövs också nya mediciner med andra målpunkter, som har bättre effekt, påverkar beteendet, bromsar/stoppar sjukdomsprogressionen och som har regenererande egenskaper.

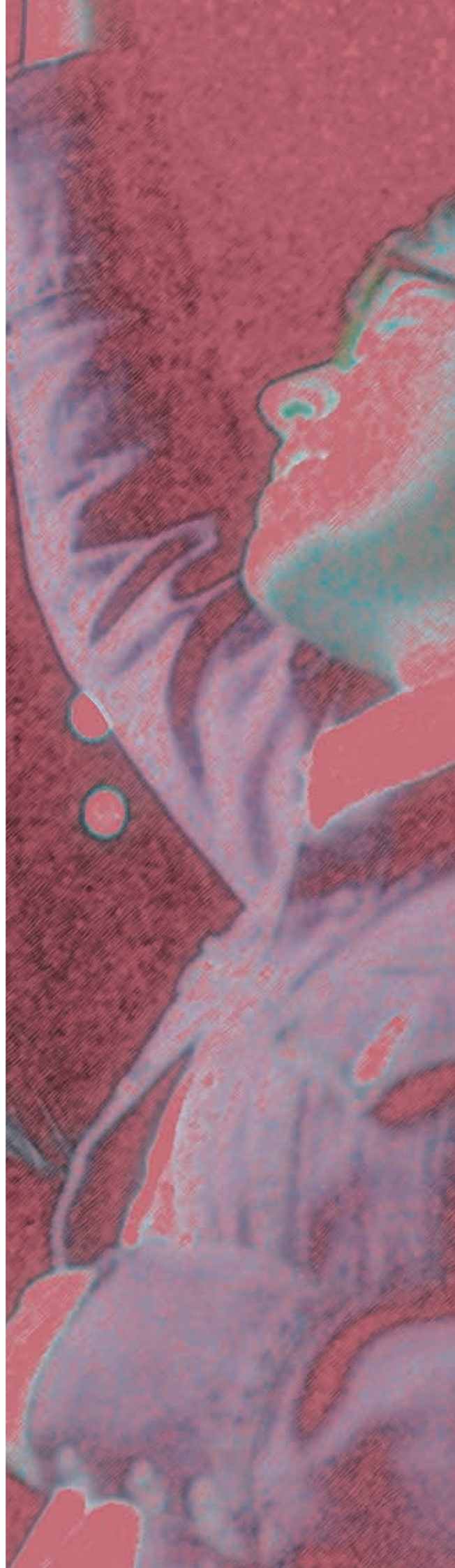
SAMMANFATTNINGSVIS

Man kan i dag notera att av de två stora neurodegenerativa sjukdomarna Alzheimer och Parkinson finns för den senare i dag ett flertal olika preparat med olika mål i sjukdomsprocessen och vi hoppas att den omfattande prekliniska forskningen, som det gavs många goda exempel på vid denna kongress, kommer att bära frukt inom en snar framtid och att forskningen inom de båda områdena kan lära av varandra.



JOHAN LÖKK

professor, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
johan.lokk@karolinska.se



ETT OMRÅDE I SNABB UTVECKLING:

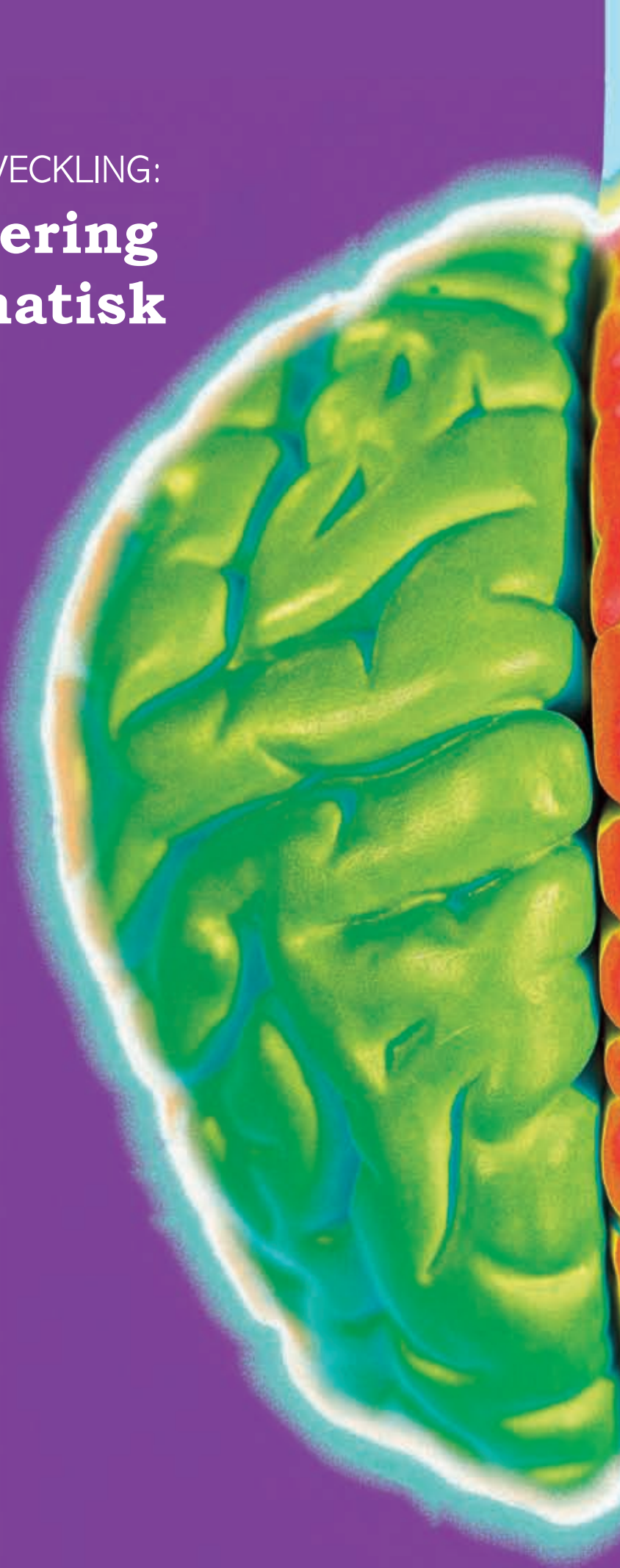
Tidig rehabilitering vid svår traumatisk hjärnskada

Patienter med mycket svår traumatisk hjärnskada har ofta ett omfattande behov av samordnade, kvalificerade medicinska och psykosociala insatser efter den initiala intensivvården.

Men många patienter hamnar utanför den planerade vårdkedjan, vilket ökar risken för komplikationer, äventyrar möjlig funktionsförbättring och innebär dålig kostnadseffektivitet. Här ger överläkare **Catharina de Bouusard**, Danderyds sjukhus, ST-läkaren **Alison Godbolt**, Akademiska sjukhuset, Uppsala och professor **Jörgen Borg**, Danderyds sjukhus, några exempel på centrala utgångspunkter för den fortsatta utvecklingen med fokus på den tidiga rehabiliteringen efter svår traumatisk hjärnskada.

Patienter med traumatisk hjärnskada (THS) utgör en stor patientgrupp i sjukvården – på akutmottagningar, inom den högspecialiserad slutenvården och inom primärvården. Aktuella rapporter indikerar att den årliga incidensen av patienter är omkring 235 per 100 000 och år i Europa¹. Aktuella svenska data är i linje med denna nivå². De vanligaste orsakerna till THS är fall- och transportolyckor. THS bedöms vara den vanligaste orsaken till förvärvade, långvariga funktionshinder hos unga, men prevalensen är dåligt känd.

Majoriteten av patienter med THS uppfyller vid första undersökning de etablerade kriterierna för lätta skador (mild traumatic brain injury). Flertalet handläggs enligt rutiner för okomplicerad hjärnskakning (commotio cerebri ICD10 S06.0) och har en god prognos³. Men 20–30 procent av patienterna har kvarstående besvär under tre månader eller längre tid efter skadan, vilket motsvarar kriterier för postcommotionellt syndrom enligt ICD10. Övriga, motsvarande omkring 5 000 patienter i Sverige, uppfyller vid den första undersökningen etablerade kriterier för medelsvår eller svår THS och har olika grad av intrakraniell patologi.





PATIENTEN UTANFÖR VÅRDKEDJAN

Långtidsutfallet efter medelsvår eller svår THS bestäms av både skadans karaktär, komplikationer till hjärnskadan, förekomsten av andra skador och sjukdomar och av psykosociala faktorer. Flera studier visar att för 50 procent av den här gruppen patienter är prognosen god för att återfå normal funktion inklusive arbetsförmåga eller motsvarande. Hos resten förekommer en bred flora av kvarstående funktionshinder. Kognitiva och beteendemässiga funktionsnedsättningar dominerar men olika fokalneurologiska bortfall är vanliga skadeföljder.

Undergruppen med mycket svår skada handläggs initialt inom neurointensivvård och neurokirurgi och har därefter ofta ett omfattande behov av samordnade, kvalificerade medicinska och psykosociala insatser inom ramen för en planerad vårdkedja. Trots detta hamnar ofta flera patienter utanför en sådan vårdkedja, vilket ökar risken för komplikationer, äventyrar möjlig funktionsförbättring och innebär dålig kostnadseffektivitet.

Den tidiga rehabiliteringen efter THS är ett område, som har fått en markant ökad uppmärksamhet sedan ett par decennier och området är i snabb utveckling. Framsteg inom basal och klinisk neurovetenskap, inom neurorehabilitering och inom sjukvårdsorganisationen är alla viktiga komponenter i den fortsatta utvecklingen.

Nedan ger vi några exempel på centrala utgångspunkter för den fortsatta utvecklingen med fokus på den tidiga rehabiliteringen efter svår traumatisk hjärnskada.

EVIDENSBASERAD BEHANDLING

En allsidig diagnostik av patientens funktion ger underlag för att utforma individuellt anpassade rehabiliteringsmedicinska program, som tar hänsyn till både medicinska och psykosociala behov. Rehabiliteringsplaner med definierade målsättningar utformas individuellt och konceptualiseras enligt WHO:s klassifikation av funktion, funktionshinder och hälsa (ICF, International Classification of Functioning, Disability and Health).

ICF erbjuder en etablerad struktur och terminologi, som stöd både för kliniskt arbete och studier. Centrala begrepp är funktionshinder i kroppsfunction (till exempel störd motorik eller kognition), aktivitetsförmåga och delaktighet.

Tidigt efter svår THS dominerar medicinska och omvårdnadsförmåga frågeställningar, som exempelvis kring profylax och behandling av komplicerande infektioner, hydrocephalus, epileptiska anfall, grava tonusrubbnings, malnutrition, och så vidare. Parallellt och i ökande grad ges utrymme för interventioner som är inriktade på funktionsförbättring. Dessa utgår från den växande kunskapen om hur hjärnans plasticitet kan påverkas av intensiv och tidigt påbörjad funktionsträning.

Det finns evidens för att tidigt påbörjad, intensiv träning av kognitiva och motoriska funktioner har gynnsam effekt inte bara efter de mer välstuderade fokala, vaskulära skadorna till följd av en stroke utan också efter de mer komplexa traumatiska skadorna⁴. Behovet av fortsatta behandlingsstudier är stort och kommer i ökande grad att baseras på detaljerad kunskap om hjärnans struktur och funktion i olika skeden av läkningsförloppet.

Individuellt utformad behandling med neurofarmaka baserad på funktionell kartläggning av neurala nätverk är ett utvecklingsområde med stor potential. Ny avancerad teknologi erbjuder helt nya möjligheter att understödja intensiv träning av till exempel kognitiva funktioner med datorbaserade träningsprogram eller motoriska funktioner med robottekniker.

Sambandet mellan störda neurologiska funktioner och störd aktivitetsförmåga är ofta relativt entydigt medan sambandet med social funktion, delaktighet och den personligt upplevda tillfredsställelsen med livssituationen är komplex. Det sistnämnda påverkas av många faktorer, som ligger utanför den medicinska kompetensen varför vårdkedjans senare del måste integreras med insatser från flera andra aktörer, som kommun, försäkringskassa, arbetsgivare etc.

Under rehabiliteringsprocessen sker en gradvis förskjutning från fokus på bästa möjliga neurologiska funktion och aktivitetsförmåga till fokus på de långsiktiga, övergripande livsmålen. Utvärderingen av olika interventioner måste beakta alla aspekter. Det finns nu flera validerade, kliniska mätinstrument för att nyanserat beskriva långtidsutfallet efter THS.

MODERN FUNKTIONSDIAGNOSTIK

Den akuta diagnostiken vid svår THS omfattar traditionell neurologisk status med fokus på reaktionsgrad, neuroradiologisk beskrivning av skadans anatomi och av skadeorsak enligt ICD-10. Det postakuta förloppet varierar dock ofta efter skador som akut ter sig lika. Upprepad funktionsdiagnostik är därför angelägen för att följa läkningsprocessen både med hänsyn till allsidig neurologisk funktion och efterhand också med fokus på individens aktivitetsförmåga och delaktighet, så som de konceptualiseras enligt ICF.

En initial koma kan följas av olika grad av störd förmåga att interagera med omgivningen inklusive ett vegetativt tillstånd, varför systematisk bedömning av medvetandegraden är en viktig del av funktionsdiagnostiken. Sådan bedömning

är nödvändig för adekvat bemötande av patienten, för prognosbedömningen och för val av rehabiliteringsinsatser. Det finns nu internationellt etablerade, validerade instrument för den kliniska bedömningen av dessa patienter.

Hälften av de patienter som befinner sig i ett vegetativt tillstånd en månad efter THS har kommit ur detta tillstånd ett år efter skadan⁵. Eftersom utskrivning från neurointensivvård ofta är aktuell inom en månad efter skadan är det angeläget att dessa patienter erbjuds överflyttning till en specialiserad rehabiliteringsmedicinsk avdelning.

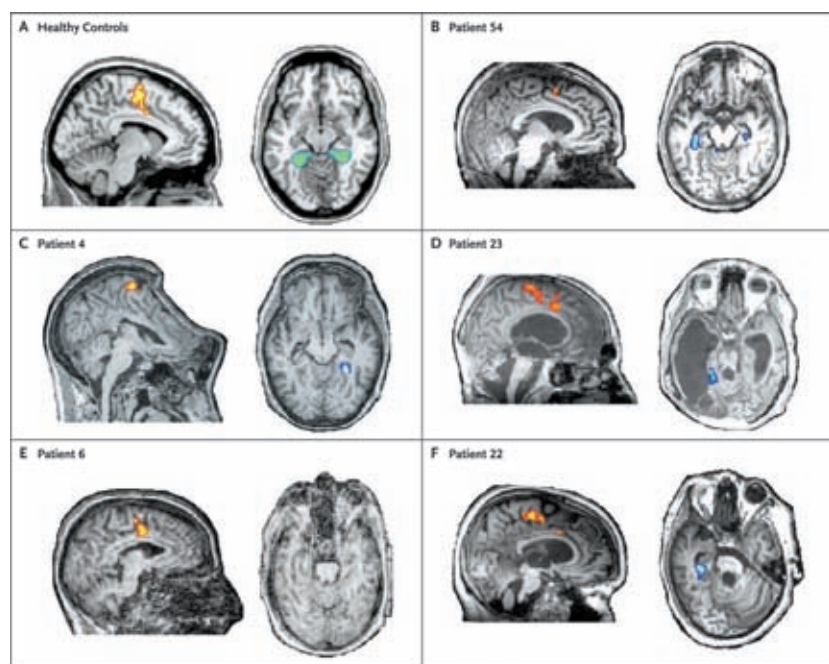
Där finns kompetensen att följa tillståndets utveckling och där kan man erbjuda en adekvat miljö, individanpassat rehabiliteringsmedicinskt program och specialistkompetens för läkemedelsbehandling, komplikationsprofylax och behandling och en kvalificerad omvårdnad. En aktuell svensk studie visar att det finns kunskapsluckor och ett stort behov av kompetenssamling kring patientgruppen, vilket motiverar en centralisering av den tidiga rehabiliteringen för dessa patienter⁶.

Diagnostiken och kriterier för så kallad "disorders of consciousness" har utvecklats snabbt under senaste decenniet och det finns nu validerade kliniska instrument för att särskilja vegetativt tillstånd från "minimally conscious"⁷. Användning av standardiserade bedömningsskalor (till exempel Coma Recovery Scale, Revised) förbättrar differentialdiagnostiken av dessa tillstånd jämfört med klinisk expertbedömning⁸.

Det finns flera skäl än de ovan nämnda för att standardiserade bedömningar bör ingå i rutinen vid handläggning av denna patientgrupp. Ett exempel rör möjlig smärtupplevelse. Aktuella studier med fMRI (funktionell magnetresonanstomografi) visar avsaknad av smärtaktivering av sekundära kortexområden hos patienter i vegetativt tillstånd men att patienter i minimalt responsivt tillstånd uppvisar aktiveringsmönster som liknar den man ser hos oskadade⁹.

Nyligen har det visats en liten andel patienter som bedöms vara i vegetativt eller närliggande tillstånd enligt klinisk, be-

figur 1. Under funktionell MRI-scanning uppmanades patienter med svår hjärnskada och "disorders of consciousness" att föreställa sig att de spelade tennis respektive förflyttade sig i bostaden. Fem av 54 patienter kunde viljemässigt modulera aktiveringen av olika hjärnområden på ett sätt som ansågs visa förmåga att förstå instruktionerna. En av patienterna kunde även svara "ja" respektive "nej" på olika frågor genom fMRI-signalen genom att föreställa sig respektive aktivitet. Detta trots avsaknad av förmåga att kommunicera vid klinisk bedömning på vårdavdelningen. Ref: Figur 1 från "Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness". Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, m.m. N Engl J Med. 2010 Feb 18;362(7):579-89. Copyright: NEJM



teendebaserad bedömning visar tydliga tecken på kognitiv funktion och kommunikationsförmåga enligt fMRI (figur 1)¹⁰. Det är därför rimligt att anta att fMRI i framtiden kommer att ses som en del av den rutinmässiga funktionskartläggningen av dessa patienter.

PREDIKTION AV LÅNGTIDSUTFALL

Behovet av säkrare prediktion av långtidsutfallet efter svår THS är stort. Kliniska akutdata från tusentals patienter har nyligen analyserats med avseende på möjligheten att förutsäga utfallet 6–12 månader efter skadan. Det har resulterat i värdefulla prediktionsmodeller¹¹. Dessa begränsas av att utfallsmåtten i modellerna är relativt grova och att effekter av rehabiliteringsinsatser inte kunnat beaktas.

Ett aktuellt försök att utveckla kunskapen är en pågående nordisk multicenterstudie, ProBrain-studien. Patienter med svåra traumatiska hjärnskador genomgår en detaljerad, standardiserad kartläggning av funktionsnivån tre veckor, tre månader och ett år efter skadan. Kartläggningen omfattar både neurologiska och andra medicinska aspekter och övriga aspekter enligt ICF-strukturen. En central fråga i studien är om den postakuta kartläggningen kan skärpa prediktionen på individnivå på ett sätt som kan användas både för rehabiliteringsplanering och som underlag för utvärdering av olika rehabiliteringsprogram.

I Sverige pågår ett angeläget utvecklingsarbete för att säkerställa en värdkedja med obruten tillgång till adekvat rehabiliteringsmedicinsk kompetens efter svår traumatisk hjärnskada. Behoven inom området belyses i en retrospektiv studie av patienter med svår THS i tre mellansvenska regioner, vilken visar att många patienter på vägen från akut omhändertagande till rehabiliteringsmedicinsk insats ofta passerar flera vårdinstanser utan tillgång till adekvat kompetens – förmodligen på grund av brister i organisation, resurser och kunskap¹². Viktiga nya stödfunktioner för den fortsatta kvalitetssäkringen utgörs av det nationella kvalitetsregistret Webrehab (www.ucr.uu.se/webrehab) liksom av nationella nätverk för studier inom området.

FRAMTIDSPERSPEKTIV

Inom svensk rehabiliteringsmedicin finns en hög ambition att kontinuerligt utveckla evidensbaserade värdkedjor och rehabiliteringsprogram för patienter med akuta skador i centrala nervsystemet. På flera håll stöds denna ambition av ett fruktbart samarbete med närliggande kliniska specialiteter – framför allt neurologi och neurokirurgi.

Vi tror att det finns flera fördelar med ett utvecklat sådant samarbete inom neurorehabiliteringen i allmänhet, inte minst inom det område som vi här har belyst. Vi tror också att en ökad samordning av den tidiga ST-läkarutbildningen inom neuroblockets specialiteter (neurologi, neurokirurgi, klinisk neurofysiologi och rehabiliteringsmedicin) bör diskuteras, som en del av den processen.

REFERENSER

1. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006 Mar;148(3):255–68; discussion 268. Review.

2. Borg J, Røe C, Nordenbo A, Andelic N, de Bousard C, Af Geijerstam JL. Trends and Challenges in the Early Rehabilitation of Patients with Traumatic Brain Injury: A Scandinavian Perspective. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011 Jan;90(1):65–73.

3. Holm L, Cassidy JD, Carroll LJ, Borg J: Summary of the WHO collaborating centre for neurotrauma task force on mild traumatic brain injury. *J of Rehabilitation Medicine* 37 (3):137–141, 2005.

4. Turner-Stokes L. Evidence for the effectiveness of multi-disciplinary rehabilitation following acquired brain injury: a synthesis of two systematic approaches. *J Rehabil Med*. 2008 Oct;40(9):691–701.

5. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994;31, 169–73

6. Godbolt AK, Tengvar C, Johansson B, Swartling M, Stenson S, Borg J. Opportunity for In-Patient Brain Injury Rehabilitation for Persons in a Vegetative State: Survey of Swedish Physicians. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011.

7. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, Zasler ND. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria, *Neurology* 2002;58:349–353.

8. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, Ventura M, Boly M, Majerus S, Moonen G, Laureys S. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment, *BMC Neurology* 2009, 9:35

9. Schnakers C, Zasler ND. Pain assessment and management in disorders of consciousness *Curr Opin Neurol*. 2007 Dec;20(6):620–6.

10. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, Boly M, Pickard JD, Tshibanda L, Owen AM, Laureys S. Medical Research Council Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge, United Kingdom. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 2010 Feb 18;362(7):579–89.

11. Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyerberg EW, Murray GD, Maas AI. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):543–54. Review.

12. Krakau K, Annette Hansson A, Karlsson T, Nygren de Bousard C, Tengvar C, Borg J: Nutritional treatment of patients with severe traumatic brain injury during the first six months post injury. *Nutrition*. 2007 Apr;23(4):308–17.



CATHARINA DE BOUSARD
överläkare, Rehabiliteringsmedicinska
universitetskliniken, Danderyds sjukhus
catharina.nygren-debousard@ds.se



ALISON GODBOLT
ST-läkare, Rehabiliteringsmedicinska kliniken,
Akademiska sjukhuset, Uppsala
alison.godbolt@neuro.uu.se



JÖRGEN BORG
professor, Rehabiliteringsmedicinska
universitetskliniken, Danderyds sjukhus
jorgen.borg@ki.se

För drygt hundra år sedan ansågs konversionssyndrom vara ett av de neuropsykiatriska syndrom som man faktiskt hade en aning om hur man skulle behandla. I dag framstår det som ett av de mest svårbehandlade tillstånden inom både neurologi och psykiatri.

Det finns en viss ironi i det. Kanske har vi tappat självförtroendet i vårt förhållningssätt till syndromet, kanske har det att göra med uppdelningen i neurologi och psykiatri. Vad händer med ett syndrom som inte tycks ha sin självklara plats i någon av de två disciplinerna?

Trots att det är psykiatriker som har formulerat diagnoskriterierna och fenomenets etiologi är det i första hand neurologer och i viss mån allmänläkare som träffar patienterna och ställer diagnos, och det är sannolikt mer undantag än regel att de remitteras vidare till psykiatri för fördjupad diagnostisering och behandling.

SYMPTOMEN INTE SIMULERADE

Konversionssyndrom kallades länge hysteri, utifrån tanken att det orsakades av att livmodern lossnat och vandrade runt i kroppen. Fallbeskrivningar finns i gamla egyptiska, grekiska och romerska texter, liksom i europeiska medicinska texter från 1500-talet och framåt. Jean-Martin Charcot, neurolog på sjukhuset Salpêtrière i Paris i slutet av 1800-talet, intresserade sig i hög grad för dessa patienter, liksom hans student Sigmund Freud.

Freud myntade begreppet konversionssyndrom utifrån teorin om att en omedveten psykologisk konflikt omvandlades (konverterades) till ett mer lätthanterligt kroppsligt symptom. Med detta skulle då individen undkomma den inre konflikten, till exempel insikten om att ha varit utsatt för övergrepp eller minnen av trauma, vilket skulle ge en primär sjukdomsvinst.

Utöver detta kunde en sjukdomsroll erhållas utan att individen behövde tillhöra den mer stigmatiserade gruppen av psykiatriska patienter, med andra ord åstadkoms även en sekundär sjukdomsvinst¹.

Enligt den psykiatriska diagnosmanualen DSM-IV karakteriseras konversionssyndrom av minst ett symptom som rör viljestyrda motoriska eller sensoriska funktioner, som skulle antyda neurologisk eller annan somatisk sjukdom. Dessa symptom ska bedömas ha samband med psykologiska faktorer, då man ska kunna se att symptomen börjat eller försämrats i samband med konflikter eller andra stressorer.

Symptomen får heller inte vara medvetet framkallade eller simulerade. Det får inte vara möjligt att förklara symptomen utifrån något kroppsligt tillstånd och de ska vara av en sådan dignitet att de påverkar arbetsförmågan eller relationen till andra människor.





Att använda sig av den psykologiska försvarsmekanismen dissociation är typiskt för patienter med konversionssyndrom. Det kan leda till symtom som förlamning och olika känsselfenomen som inte har någon neurologisk förklaring. Dessa patienter riskerar att hamna mellan stolarna mellan neurologin och psykiatrin. Här ger överläkare **Elisabeth Lundén**, vuxenpsykiatriska klinikerna, Södra Älvsborgs sjukhus i Borås, en översikt av konversionssyndrom.

KONVERSIONSSYNDROM

Ett syndrom som hamnat mellan stolarna

DISSOCIATION SKYDDAR SJÄLVET

Syndromet går att systematisera i fyra undergrupper. Den första gruppen utgörs av funktionella motoriska symtom, med såväl pareser som ofrivilliga rörelser eller positionering av kroppsdelar (här kallat PMD, psychogenic movement disorder). Den andra gruppen består av sensoriska störningar. Den tredje gruppen är icke-epileptiska krampanfall (här kallat PNES, psychogenic non-epileptic seizures) och den fjärde gruppen är en blandad grupp som har symtom från fler än en undergrupp.

Trettio procent av nybesöken, det vill säga nästan var tredje patient, på en neurologisk öppenvårdsmottagning har symtom som inte kan förklaras av organisk sjukdom. De har ett större lidande, en högre grad av funktionsnedsättning (disability) och en mer hälsorelaterad arbetsoförmåga än patienter med konstaterad neurologisk sjukdom².

”Konversionssyndrom kallas länge hysteri, utifrån tanken att det orsakades av att livmodern lossnat och vandrade runt i kroppen.”

Det finns en tydlig koppling till trauma i barndomen, som misshandel och sexuella övergrepp, vilket ses i 23–70 procent av fallen, något högre hos patienter med PNES än PMD. Post-traumatiskt stressyndrom (PTSD) tycks förekomma hos i stort sett hälften av patienterna och man har funderat på om PNES är en subtyp av PTSD.

Personlighetsstörning ses hos 62–65 procent av patienter med PNES och hos 50 procent av de med PMD. Den vanligast förekommande är borderline-personlighetsstörning, men även personlighetsstörningar med drag av kontroll och undvikande beteende förekommer. Annan psykiatrisk komorbiditet är depression och ångestsjukdomar, som ses hos dryga hälften av patienterna^{3,4,5}.

Man tänker sig att den psykologiska mekanism som är aktiv i uppkomsten av konversionssyndrom är dissociation, det vill säga en splittring av psykiska funktioner som minne, medvetande, identitet eller upplevelse av omgivningen, som medför att den vanliga upplevelsen av att vara en sammanhängande integrerad individ störs. När detta sker kan vi vara fysiskt närvarande, men psykiskt frånvarande, vilket är vanligt i traumatiska situationer.

Dissociationens funktion är att skydda det integrerade, medvetna självet från att behöva uppleva något alltför smärtsamt och splittrar således av oönskat innehåll. Vid konversionssyndrom tänker man sig att individen från sitt medvetna jag splittras av en automatiskt fungerande del som till exempel styr rörelser, och att detta då resulterar i en oförmåga att viljestyrt röra en kroppsdel. Det påminner i hög grad om de

dissociativa fenomen som kan uppstå vid hypnotiska suggestioner, och man talar vid konversionssyndrom om autohypnotisering^{1,4}.

Sociala faktorer spelar roll vid uppkomsten och vidmakt-hållandet av syndromet, i synnerhet då en dysfunktionell relation, ett arbete man inte trivs med, eller ekonomiska bidrag som beror av sjukdomen, samt att ha haft någon med liknande symtom i sin närhet.

HELVETS BILD AV SYMTOMEN

Vid anamnestagning kan det vara av vikt att försöka få en helhetsbild av patientens symtom. Ju längre lista på symtom, desto mindre sannolikt att det de söker för är orsakat av organisk sjukdom. Finns därtill en sjukdomshistora av sannolikt psykosomatiska besvär, så som IBS (irriterad tjocktarm), kronisk bäckensmärta, bröstsmärtor utan påvisbar organisk genes, så stärker det ytterligare misstanken. Viktigt är vidare att fråga om funktion och se på relationen mellan symtom och funktionsnedsättning. Verkar det rimligt?

Den diagnostiska bilden kan förstärkas genom frågor om dissociativa symtom, och då i första hand depersonalisation (att man känner sig avskuren från sig själv) och derealisation (att man känner att världen omkring en inte är verklig). Depersonalisation kan ofta uttryckas som att man ”känner sig frånvarande eller konstig”, ”blir yr”, ”benet känns inte som mitt, utan som någon annans”, medan derealisation kan uttryckas som att ”jag kände inte längre igen mig”, ”allt verkade annorlunda”.

Ibland kan man som behandlare själv uppleva sig påtagligt förvirrad, tankspridd, sömning eller glömsk i samtal med svårt dissociativa patienter, vilket kan ses som en diagnostisk fingervisning⁶.

Att efterhöra vad tidigare läkare sagt om deras symtom kan ge en antydning om vad man bör undvika att upprepa, alternativt förstärka. Ytterligare en viktig aspekt är vad patienten tänker om sig själv och sin sjukdom, då det starkt påverkar prognosen.

Mot slutet av konsultationen, när alla somatiska symtom avklarats, kan det vara möjligt att fråga även om psykologiska aspekter av den somatiska presentationen. Att gå direkt på en psykiatrisk anamnes, eller att använda sig av ett språk som antyder ett avfärdande av patientens besvär som psykiatriska, kan dock skapa en förtroendekris.

Patienter med konversionssyndrom är mer benägna att se sina symtom som orsakade av organisk sjukdom än de som verkligen har en organisk sjukdom, och avfärdar oftast att symtomen skulle kunna ha någon relation till stress eller andra psykologiska faktorer.

UTESLUTA ORGANISK ORSAK

I ett svenskt material var den årliga incidensen av PMD fem på 100 000, vilket är jämförbart med MS³. Omkring 4 procent av de som söker på specialistmottagningar för rörelsesjukdomar visar sig ha PMD, där tremor, dystoni, myoklonus och parkinsonliknande symtombilder är vanligast. Hos upp till 70 procent av dessa kan man även se andra funktionella neurologiska symtom som svaghetskänsla, känselnedsättning och gångsvårigheter⁵.

Det man som kliniker kan lyssna efter är akut debut, spontana förbättringar, påtaglig psykiatrisk störning, multipla somatiseringar/odiagnostiserade tillstånd, anställd i sjukvården, involverad i rättsprocess/skadeprocess samt att symtomen föregåtts av ett mindre trauma.

När man sedan undersöker patienten kan man leta efter inkonsistenta fynd, det vill säga att patienten presterar olika i olika situationer, ofta sämre vid testning än när han eller hon sedan klär på sig.

Andra tecken kan vara avvikande rörelser eller svaghet som ökar med uppmärksamhet riktad mot dem och minskar vid distraktion, självskada, svårigheter som inte motsvarar undersökningsfynd och onormala rörelsemönster som är bisarra, multipla eller svåra att klassificera. Man måste förstås vid misstanke om PMD komma ihåg att patienten kan ha en kombination av PMD och organisk sjukdom.

Det är dock sällsynt att det som först diagnosticeras som konversionssyndrom senare visar sig vara uttryck för organisk sjukdom⁷.

Vid diagnostik av PMD är det lika viktigt att leta efter positiva symtom på PMD som att utesluta organisk orsak. Ett vanligt test för funktionell pares i ett ben är det så kallade Hoovers tecken, där det funktionellt paretiska benet extenderas med full kraft i höften när det kontralaterala benet flekteras i höften, mot motstånd.

Fyndet av faktiskt bevarad kraft i det upplevda svaga benet fungerar som ett pedagogiskt verktyg vid förmedlandet av diagnosen. Patienten har själv möjlighet att se att kraften i benet finns där, men låter sig inte användas⁶. Att patienten förstår och accepterar sin diagnos är första steget mot att bli återställd.

BLIR LÄTT KRONISKT

Det pågår en del forskning kring hur fMRI, PET och SPECT skulle kunna bidra till diagnostiken av PMD. Man har konstaterat med hjälp av fMRI att hjärnan använder olika delar vid PMD och vid medveten simulering. Detta har också konstaterats med hjälp av PET. Man har även kunnat skilja ut Parkinson gentemot PMD med hjälp av PET och SPECT, då man kan se mängden viabla dopaminerga neuron i substantia nigra⁷.

Det finns inget formulerat behandlingsprogram för PMD. Det finns en tradition att behandla multimodalt, med både psykoterapi och sjukgymnastik. Fallbeskrivningar finns kring psykodynamisk psykoterapi, kognitiv beteendeterapi, antidepressivum och hypnos.

Prognostiska data är svåra att komma över, men det tycks som att en stor andel fall kronifieras. Vid ett års uppföljning av 716 patienter som inte alls, eller enbart till viss del, bedömts ha en organisk orsak till sina symtom, hade 67 procent oförändrade eller försämrade symtom.

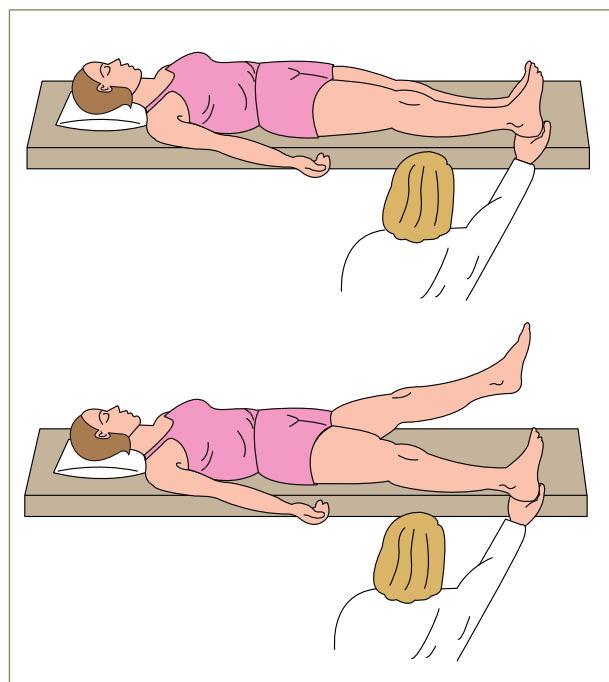
Dessa patienter visade sig vara de som inte hade trott sig kunna bli bättre, de som inte såg någon koppling till eventuella psykologiska faktorer och de som som hade fått ekonomiska bidrag kopplade till sina symtom. Dessa prognostiska faktorer visade sig ha större betydelse än antal symtom, funktionsnedsättning eller uttalad grad av lidande⁸.

PNES-DIAGNOS OFTA FÖRSENAD

När det gäller PNES beräknas 25–30 procent av de som remitteras till specialistmottagningar för epilepsi ha PNES. Mellan 5 och 40 procent av dessa har samtidigt diagnosen epilepsi. Det har varit svårt att uppskatta incidensen i den allmänna befolkningen, och man talar om 1,5 insjuknanden av 100 000 per år, ungefär 4 procent av incidensen för epilepsi. Det tar i genomsnitt 7,2 år från det att man fått sitt första anfall till dess diagnos sätts och den mängd sjukvård som vid det laget konsumerats beräknas röra sig om dryga 100 000 dollar. Diagnosen blir ofta försenad av att man nöjer sig med att konstatera att det "inte är epilepsi", och går därefter inte vidare med att fastställa diagnosen konversionssyndrom^{4,6,9}. Det som kan leda till misstanke om PNES är krampanfallets natur. Gradvis debut, vågrörelser genom kroppen, sprättbågeställning, osynkroniserade extremitetsrörelser, huvudskakningar från sida till sida, stängda ögonlock med motstånd till försök att öppna dem, duration mer än två minuter, frånvaro av cyanos, snabb postiktal reorientering, samt kvarvarande pupillreflex är tecken som talar för PNES och sällan ses vid epilepsi. Alla dessa tecken kan dock förekomma vid epilepsi och framförallt frontallobsanfall kan se mycket avvikande ut^{4,6,9}.

Man har provat flera olika sätt att skilja PNES från epilepsi utöver strikt kliniska tecken. Ett sätt har varit att mäta prolaktinnivåer i serum, då de är förhöjda 15–20 minuter efter ett generaliserat toniskt-kloniskt anfall och bör vara normala efter ett icke-epileptiskt anfall. Ett annat sätt att skilja ut har varit att provocera fram anfall, antingen med hjälp av placebo-injektioner eller verbalt, men det riskerar att skada förtroendet mellan läkare och patient.

Också hypnos har provats som diagnostiskt instrument, där man utgått från att det vid ett epileptiskt anfall inte går att



Hoover sign

återfå något minne för de period anfaller varade, medan det vid PNES går att återberätta dessa minnen i trans⁴.

Sedan man införde kontinuerlig långtidsmonitorering med EEG och videometri har det blivit lättare att ställa diagnos, även om feldiagnostik fortfarande sker. Det är viktigt att diagnos ställs för att undvika den iatrogena risk som onödig antiepileptisk medicinering, behandling för status epilepticus och eventuell intubering och sövning medför. En annan poäng med diagnossättning är att den psykologiska sidan av fenomenet erkänns, vilket är en förutsättning för att man senare ska kunna gå vidare med psykologisk behandling.

Som för PMD är den process som leder fram till diagnos, liksom det sätt den förmedlas på, en viktig del i behandlingen, då man sett att vid 19–52 procent har enbart rätt diagnos lett till symtomfrihet.

INDIVIDUELL BEHANDLING AV VIKT

Det finns dock ännu inga standardiserade behandlingsprotokoll för PNES. En studie visade påtaglig symtomreduktion under en tolveveckors behandling med KBT med en specifik PNES-manual¹⁰. I studien framkommer dock inte varaktigheten av symtomreduktionen. En annan nyligen publicerad pilotstudie visar symtomreduktion vid behandling med SSRI¹¹. Då patienter med PNES tycks vara mycket heterogena, är det sannolikt av vikt att individualisera behandlingsupplägget och fallbeskrivningar av framgångsrik behandling finns inom ett flertal psykoterapeutiska skolor.

Det finns i dagsläget inga kontrollerade studier av långtidsutfall på patienter med PNES. Kring en tredjedel blir anfallsfria efter diagnos och 50–70 procent får symtomreduktion. Symtomrecidiv är vanligt och nära två tredjedelar fortsätter ha anfall. Prognostiska faktorer som talar för en positiv utveckling är att patienten nyligen insjuknat, haft mycket lite eller ingen kontakt med psykiatri, har ett tydligt psykologiskt trauma direkt föregående insjuknandet, har ett självständigt liv, normal IQ, är yngre och kvinna och ännu inte börjat med någon form av antiepileptika⁹.

EN MÄRKLIG OBALANS

Det finns en märklig obalans mellan å ena sidan hur vanligt konversionssyndrom är, det lidande det orsakar och den samhällsekonomiska effekt det har och å andra sidan den sparsmakade forskning som bedrivs på området. Kanske är det ett uttryck för syndromets mångfacetterade natur. Eller för det stigma som funnits kring psykiatrisk sjukdom.

Kanske har det helt enkelt fallit mellan den neurologiska och den psykiatriska stolen?!

Oavsett orsak finns mycket att tjäna på att förstå mer om hur vi bäst diagnosticerar, handlägger och behandlar dessa patienter, både inom neurologi och psykiatri, och att finna vägar till gott samarbete mellan disciplinerna utifrån de kunskaper som redan finns.



ELISABETH LUNDÉN
överläkare, vuxenpsykiatriska klinikerna,
SÄS Borås
Elisabeth.Lundén@vgregion.se

LÄS MER

I det kliniska arbetet rekommenderas Dr Jon Stones hem-sida, översatt till svenska av Michael Mazya, ST-läkare i neurologi på Karolinska universitetssjukhuset, på www.funktionellasympptom.se

REFERENSER

1. Hallet M, Fahn S, Jankovic J, Lang A E, Cloninger C R och Yudofsky S C. Psychogenic movement disorder; neurology and neuropsychiatry. 2006 Lippincott Williams & Wilkins
2. Carson A, Stone J, Hibberd C, Murray G, Duncan R, Coleman R, Warlow C, Roberts R, Pelosi A, Cavanagh J, Matthews K, Goldbeck R, Hansen C och Sharpe M. Disability, distress and unemployment in neurology outpatients with symptoms 'unexplained by organic disease'. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; doi:10.1136/jnnp.2010.220640
3. Binzer M, Andersen P M, Kullgren G. Clinical characteristics of patients with motor disability due to conversion disorder: a prospective control group study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63:83-88
4. Bodde N.M.G., Brooks J.L, Baker G.A, Boon P.A.J.M., Hendriksen J.G.M och Aldenkamp A.P. Psykogen non-epileptisk seizure- Diagnostic issues: A critical review. Clin Neurol Neurosurg 2009;111:1-9
5. Factor S A, Podskalny G D, Molho E S. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;59:406-412
6. Stone J, Carson A and Sharpe M. Functional symptoms and signs in neurology: assessment and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:i2-i12
7. Gupta A, Lang A E. Psychogenic movement disorders. Curr Opin Neurol 2009;22:430-436
8. Sharpe M, Stone J, Hibberd C, Warlow C, Duncan R, Coleman R, Roberts R, Cull R, Pelosi A, Cavanagh J, Matthews K, Goldbeck R, Smyth R, Walker A, Walker J, MacMahon A, Murray G och Carson A. Neurology out-patients with symptoms unexplained by disease: illness beliefs and financial benefits predict 1-year outcome. Psychological Medicine 2010;40: 689-698
9. Bodde N M G, Brooks J L, Baker G A, Boon P A J M, Hendriksen J G, Mulder O G och Aldenkamp A P. Psychogenic non-epileptic seizures-Definition, etiology, treatment and prognostic issues: A critical review. Seizure 2009;18:543-553
10. LaFrance Jr W C, Miller I W, Ryan C E, Blum A S, Solomon DA, Kelley JE, Keitner G I. Cognitive behavioural therapy for psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsy and Behavior 2009;14:591-596
11. LaFrance Jr W C, Keitner G I, Papandonatos G D, Blum A S, Machan J T, Ryan C E, Miller I W. Pilot pharmacologic randomized controlled trial for psychogenic nonepileptic seizures. Neurology 2010; 75: 1166-1173

För ytterligare referenser var god kontakta författaren på Elisabeth.Lunden@vgregion.se



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

AZILECT®
rasagilin
–förenar enkelhet och effekt

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

jagkanparkinson.se

MOTIVERANDE PATIENT- OCH ANHÖRIGSTÖD PÅ NÄTET

TEVA

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

Lundbeck



AZI.04.2011

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

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

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

REFERENSER:

1. Azilect Produktresumé (SPC)

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

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



Målet – hitta alla ALZHEIMERGENER

Det finns ett stort behov av att förebygga, behandla alternativt senarelägga insjuknandet i Alzheimer. Sedan 90-talet är en handfull gener kända som bidrar till Alzheimer och sedan dess har forskare i hela världen sökt efter fler gener – utan framgång. Men när de gick samman i ett stort internationellt konsortium med målsättningen att hitta alla gener som bidrar till Alzheimers sjukdom, då började resultaten komma. Här presenterar docent **Caroline Graff**, Karolinska institutet, Huddinge, det senaste inom Alzheimergenetiken.

Vi befinner oss i en mycket spännande tid för att förstå genetiken bakom Alzheimers sjukdom. Sedan 90-talet känner vi till tre gener som kan orsaka tidigt debuterande Alzheimers sjukdom och en riskgen som både tidigarelägger insjuknandet och ökar risken för att drabbas av den vanliga sent debuterande formen av Alzheimer.

Sedan dess har forskare i isolerade studier försökt att hitta de återstående generna som bidrar till sjukdomen utan framgång. Det var först efter att forskargrupperna började samarbeta som nya upptäckter gjordes. Hösten 2009 publicerades två artiklar av två stora konsortier som oberoende av varandra identifierade ytterligare tre riskgener. Därefter har samarbetet intensifierats och nu har forskare från hela världen etablerat ett stort internationellt konsortium med målsättningen att hitta alla gener som bidrar till Alzheimers sjukdom.

ÅLDER STARKASTE RISKFAKTORN

Alzheimers sjukdom är den vanligaste formen av neurodegenerativ demenssjukdom och den drabbar cirka 10 pro-

cent av befolkningen. Ålder är den i särklass starkaste riskfaktorn med en sjukdomsprevalens på cirka 1,5 procent bland 65-åringar, 3 procent bland 70-åringar och en fortsatt fördubbling av prevalensen vart femte år så att den är cirka 26 procent bland 85-åringar för att sedan plana ut något i ökningen till 45–50 procents prevalens i befolkningen över 90 år.

Andra riskfaktorer är kön – kvinnor har en något högre risk – låg utbildning, högt blodtryck och hyperkolesterolemi i medelåldern. Å andra sidan tycks motion, mental stimulans och hypertoni behandling kunna modifiera och reducera risken och de betraktas därför som riskfaktorer. Sammantaget har epidemiologiska studier identifierat de välkända kardiovaskulära riskfaktorerna och riskfaktorerna som giltiga även i medelåldern för demenssjukdom senare i livet.

Karaktäristiskt för Alzheimers sjukdom är en smygande debut av närminnesstörningar och desorientering efter 65 års ålder. Diagnoskriterierna är under revision. Den kliniska diagnosen har hittills krävt att individen har en de-

mens det vill säga inte själv kan klara av sina dagliga aktiviteter, men forskningen visar att sjukdomsprocesserna sannolikt startar årtionden tidigare. Eftersom det fortfarande inte finns någon biologisk test att fastställa diagnosen Alzheimers sjukdom krävs en neuropatologisk bekräftelse för att Alzheimerdiagnosen ska klassas som definitiv.

De förändringar som påvisas i hjärnan vid definitiv Alzheimers sjukdom är extracellulära amyloida plack (bestående av aggregerade β -amyloidpeptider), intraneuronala neurofibrillära tangels (nystan bestående av hyperfosforilerat tau-protein) och slutligen en atrofi av hjärnan som ett resultat av nervcells förlust.

Att det finns ett behov av att finna vägar för att förebygga, behandla, alternativt senarelägga insjuknandet i Alzheimers sjukdom ifrågasätter ingen. Vi har i Sverige drygt 100 000 personer med Alzheimers sjukdom och med stigande livslängd kommer antalet stiga. Antalet demenssjuka människor i världen kommer att ha fördubblats 2030 och ha ökat med mer än tre gånger 2050 (www.swedishbrainpower.se)



ÄRFTLIGHET OCH LIVSSTIL

Det har sedan länge varit känt att Alzheimers sjukdom kan gå i släkten. Studier på tvillingar har beräknat att herediteten för Alzheimer är upp till 80 procent¹. Emellertid betyder inte den höga herediteten att vi inte kan påverka risken för att drabbas. Epidemiologiska studier visar att det tycks vara så att livsstilsfaktorer samverkar med genetiska riskfaktorer och bidrar till framtida risk.

I vissa mycket ovanliga familjer med tidigt debuterande Alzheimer (debut

före 60–65 års ålder) ärvs sjukdomen autosomt dominant vilket innebär en 50-procentig risk för syskon och barn till en drabbad. Den första genen som visade sig kunna orsaka ärftlig Alzheimer var APP-genen (amyloid prekursorprotein) på kromosom 21. Genen var en biologisk kandidat eftersom den kodar för peptiden β -amyloid, ($A\beta$) som finns i aggregerad form i både hjärnans blodkärl och amyloida plack på patienter med Alzheimers sjukdom och Downs syndrom².

Den första mutationen som kan orsaka Alzheimers sjukdom (London APP-mutationen) upptäcktes 1991³ och sedan dess har ytterligare drygt 30 mutationer påvisats bland annat i två familjer från Sverige (svenska APP-mutationen och arktiska APP-mutationen). När forskare sökte efter mutationer i APP-genen i familjer med tidigt debuterande sjukdom fann de att majoriteten saknade mutationer i APP vilket talade för att sjukdomen är genetiskt heterogen.

Således kunde forskare påvisa genetisk koppling till kromosom 14 och med påföljande screening med sekvensering i generna i det kopplade området påvisa mutationer i en andra gen som fick namnet presenilin 1 (PSEN1)⁴.

Genom att söka igenom det humana genom efter gener som är homologa till PSEN1 och leta efter mutationer i dessa påvisades den tredje kända Alzheimergenen PSEN2 som orsakade Alzheimers sjukdom i en stor släkt som benämns Volgafamiljen med rötter i Tyskland och Ryssland⁵.

Totalt orsakar dessa tre gener som mest hälften av alla fall med ärftlig, tidigt debuterande Alzheimer och som mest någon promille av alla fall med Alzheimers sjukdom. Det innebär att det finns fler gener som med hög penetrans kan orsaka ärftlig Alzheimer och att de "vanliga" sporadiska formerna av Alzheimer inte beror på genetiska förändringar i APP, PSEN1 eller PSEN2.

Dessa autosomalt dominant mutationer finns sammanställda i databasen med webbadress www.molgen.ua.ac.be/admutations/.

SAMMA BIOLOGISKA PROCESS

Sedan de sjukdomsorsakande mutationerna i APP, PSEN1 och PSEN2 upptäcktes har omfattande forskning bedrivits för att förstå mekanismerna för hur dessa mutationer leder till sjukdomen. Bland det mest framträdande är att samtliga proteiner som kodas av dessa gener är delaktiga i produktionen av A β , den peptid som bildar en av de neuropatologiska hörnstenarna vid Alzheimers sjukdom, nämligen de intra-cerebrala och extra-cellulära amyloida plackerna (figur 1).

Det som tycktes förena mutationerna var att dessa leder till en ökad produktion av A β varför den mest framträdande hypotesen för hur Alzheimers sjukdom uppstår kom att kallas "amyloidkaskadhypotesen"⁶. Sammanfattningsvis innebär amyloidkaskadhypotesen att överproduktionen av A β är det primära i sjukdomsutvecklingen. Det leder till sekundära toxiska effekter på nervcellerna och synapser, vilket till slut leder till att nervceller slutar att fungera och därefter dör. Därför har även läkemedelsutvecklingen till huvuddel varit fokuserad på att på olika sätt minska pro-

duktionen av A β alternativt öka nedbrytningen av amyloiden och bortförandet av A β från hjärnan.

De senaste årens brist på framgångsrika kliniska prövningar har emellertid fått forskningsfältet att ifrågasätta amyloidkaskadhypotesen och driva fram alternativa hypoteser. Ett sätt att komma fram till nya hypoteser är att använda genetiska studier för att hitta gener som är associerade till Alzheimers sjukdom och därefter studera genernas funktion och påvisa mekanismerna för hur dessa gener bidrar till sjukdomen.

spektiva studier har beräknat att andelen av Alzheimers sjukdom som kan anses bero på APOE ϵ 4 är cirka 20 procent (population attributable risk).

Således är APOE ϵ 4 en stark genetisk riskfaktor för sjukdomen. Trots det är genetisk testning för APOE ϵ 4 inte tillförlitlig för att vare sig förutsäga framtida sjukdom hos en frisk individ eller för att diagnosticera sjukdomen hos en symtomatisk person eftersom majoriteten av individer som insjuknar kommer att göra det oberoende av APOE ϵ 4.

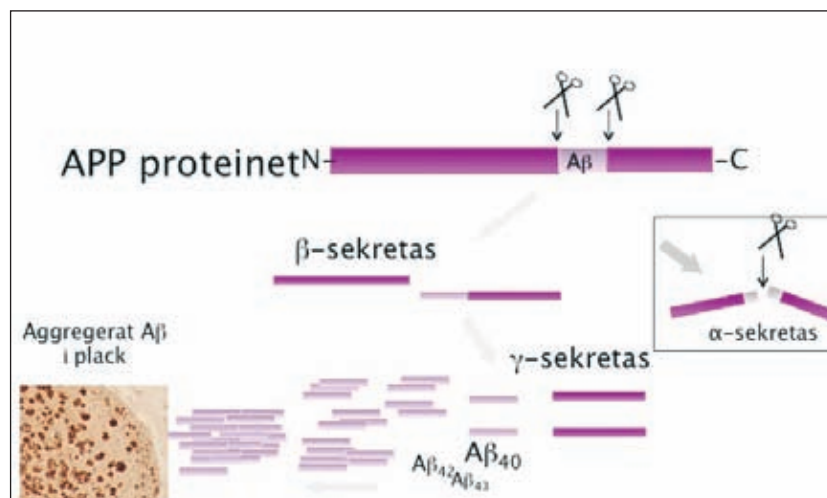
"De senaste årens brist på framgångsrika kliniska prövningar har fått forskningsfältet att ifrågasätta amyloidkaskadhypotesen och driva fram alternativa hypoteser."

SAMARBETE LEDDE FRAMÅT

Vi har sedan 1993 känt till att APOE ϵ 4 (apolipoprotein E) på kromosom 19 är en riskgen för Alzheimers sjukdom⁷ men vi har vi inte lyckats förstå genom vilka mekanismer APOE ϵ 4 leder till riskökningen. Epidemiologiska pro-

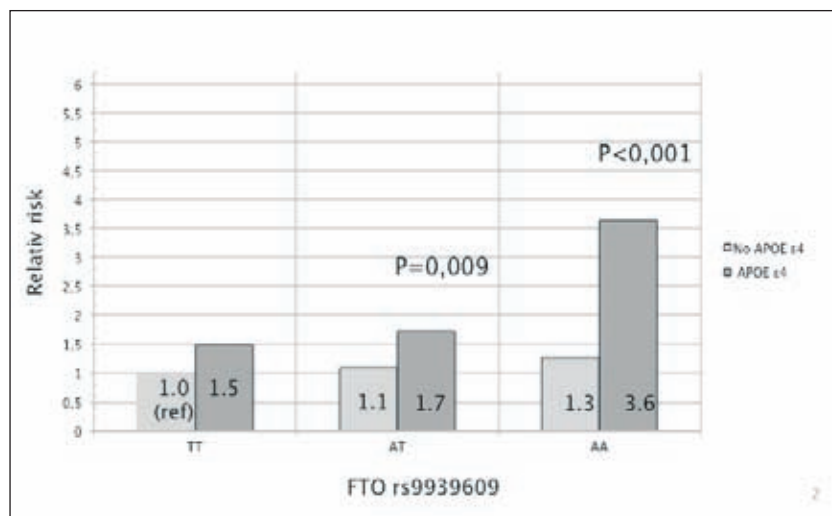
Sedan 1993 har forskare undersökt om det finns en association mellan genetisk variation i olika kandidatgener och Alzheimers sjukdom. Detta ledde till flera positiva rapporter som sedan inte kunde bekräftas i oberoende fall-kontrollstudier. I och med de nya teknikerna

PROCESSNINGEN AV APP-GENEN



Figur 1. Samtliga punktmutationer i APP sitter i närheten av någon av de klyvningsställen (β-sekretas och γ-sekretas) som genererar A β -peptiden, den peptid som aggregerar i form av amyloid i blodkärl och plack i hjärnan på Alzheimerpatienter. Mutationerna i PSEN1 och PSEN2 leder till att γ-sekretaset får en ändrad funktion och precis som APP-mutationerna leder de till en ökad kvot av A β 42/A β 40 antingen genom en minskad produktion av A β 40-peptiden eller en ökad produktion av A β 42-peptiden.

GENETISK INTERAKTION MELLAN APOE- OCH FTO-GENERNA



Figur 2. Bärare av de båda riskgenerna APOEε4 och FTO-AA har en tre gånger högre risk för Alzheimers sjukdom jämfört med personer som saknar APOEε4 och har FTO-TT. Den genetiska FTO-polymorfin rs9939609 på kromosom 16 förekommer i befolkningen i två varianter: T (tymin) och A (adenosin) där T är vanligast. Eftersom människans arvs massa är diploid finns kombinationerna (genotyperna) FTO-TT, -AT och -AA. På motsvarande sätt har genen APOE tre genetiska varianter: APOE ε2, ε3 och ε4, där ε3 är vanligast i befolkningen. Staplarna redovisar relativa risken (på y-axeln) för att insjukna i Alzheimers sjukdom för de tre olika FTO-genotyperna efter att studiepopulationen stratifierats i två grupper: individer som inte bär på APOE ε4-varianten (ljusgrå staplar) och individer med APOE ε4-polymorfin (mörka staplar). Referensgruppen har risk 1 och består av individer med FTO-TT utan APOE ε4.

med storskalig analys av hundratusentals genetiska polymorfier till en relativt låg kostnad blev det möjligt att skanna av hela genomet för att leta efter riskgener.

De första Genome Wide Association Studies (GWAS) kunde emellertid inte hitta några nya gener utöver APOE utan det var först när flera forskargrupper samarbetade för att tillsammans få ihop flera tusen prover som nya riskgener kunde påvisas^{8,9}. De gener som i dag med säkerhet kan anses vara riskgener utöver APOE är PICALM, Clusterin och CR1, och alldeles nyligen ytterligare sex gener: BIN1, EPHA1, MS4A, CD33, CD2AP och ABCA7^{10,11}. De har, till skillnad från APOE ε4, en mycket liten effekt på risken och bidrar tillsammans till mindre än 10 procent av Alzheimers sjukdom.

De hittills publicerade GWAS-studierna för Alzheimers sjukdom leder till att vi kan dra följande slutsatser:

1. Det finns inga riskgener som är starkare än APOE ε4.
2. Testning av de hittills kända riskgenerna kan inte användas för att förutsäga framtida risk eller för att ställa diagnosen Alzheimers sjukdom.

3. Riskgenerna både styrker tidigare mekanismer för sjukdomsuppkomst, som amyloid, lipid och kronisk inflammation och indikerar nya mekanismer.

4. Framtida studier får visa hur dessa gener samverkar med miljöfaktorer och livsstil.

5. Vi har inte identifierat alla gener som bidrar till genetisk risk för Alzheimers sjukdom.

Dessa slutsatser kan ändras för vissa grupper av individer allt eftersom vi studerar detaljerna i den genetiska associationen och när vi samtidigt tar hänsyn till flera gener och miljöfaktorer.

KOMBINATION AV RISKGENER

Ett exempel på genetisk interaktion redovisas i figur 2.

Här ser vi att risken för Alzheimers sjukdom påverkas av genetisk variation både i APOE-genen och i FTO-genen. FTO-genen har visat ett starkt samband med obesitas och body mass index (BMI) där individer med den genetiska varianten AA i polymorfin FTO rs9939609 har högre BMI¹².

I en svensk populationsstudie från Kungsholmen i Stockholm kunde vi se att FTO även var associerad till risk för framtida demens och Alzheimers sjukdom¹³. Vidare kunde vi påvisa en trefaldigt högre risk för Alzheimers sjukdom hos personer som vid studiens start var friska men som hade en kombination av båda riskgenerna (APOE ε4 och FTO-AA) jämfört med personer som saknade båda riskgenvarianterna.

På liknande sätt kommer vi att kunna studera genetiska profiler och framtida risk baserad på flera, kanske hundratal, genvarianter och livsstilsfaktorer när den i dag för ändamålet trots allt begränsade datorkraften nått motsvarande kapacitet.

I ett internationellt samarbete har forskarna i GWAS-studierna från 2009^{8,9} och 2011^{10,11} tillsammans med ytterligare forskare, bland annat från Sverige, bildat ett konsortium som har som målsättning att hitta alla gener som bidrar till Alzheimers sjukdom kallat International Genomics of Alzheimer's Project (IGAP).

Som ett första steg kommer den genetiska informationen på 20 000 personer med Alzheimers sjukdom att jämföras med den genetiska informationen på 20 000 friska personer. Dessa resultat förväntas vara sammanställda under försommaren 2011 och de 10 000 genvarianter som visar den starkaste associationen till Alzheimers sjukdom kommer att analyseras i ytterligare 10 000 personer med Alzheimers sjukdom och lika många friska.

De gener som visar en association till Alzheimers sjukdom kommer sedan att sekvenseras i sin helhet på ett hundratal individer för att se om det finns några underliggande ovanliga genetiska varianter som har en mer deterministisk effekt på sjukdomsrisk. I andra studier kommer forskarna att undersöka om generna uttrycks i högre eller lägre mängd hos patienter med Alzheimer jämfört med kontroller.

Slutligen kommer de genetiska varianterna att studeras i cell och djurmodeller för att bringa klarhet i hur generna bidrar till sjukdomsutvecklingen. En sammanställning av de gener som studerats för association till Alzheimers sjukdom går att finna på www.alzgen.org.

INTERNATIONELLT SAMARBETE

Sammanfattningsvis kommer vi att inom en snar framtid att få en betydligt bättre bild över vilka gener som bidrar till Alzheimers sjukdom. För bästa möjliga framgång och tillämpning av dessa forskningsfynd krävs internationella samarbeten och samarbeten över olika discipliner från basal forskning till klinisk och epidemiologisk forskning.



CAROLINE GRAFF

docent, Karolinska institutet, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
caroline.graff@ki.se

REFERENSER

1. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. 2006 Arch Gen Psychiatry 63:168-174.
2. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. 1984 Biochem Biophys Res Commun. 120:885-90.
3. Goate A, et al.. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. 1991 Nature 349: 704-706.

"Vi kommer inom en snar framtid att få en betydligt bättre bild över vilka gener som bidrar till Alzheimers sjukdom."

4. Sherrington R, et al.. Cloning of a gene bearing mis-sense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. 1995 Nature 375: 754-760.
5. Rogaev EI, et al. H. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. 1995 Nature 376: 775-778.
6. Hardy J. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. 2006 J Alzheimers Dis. 9(3 Suppl):151-3.
7. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. 1993 Science 261: 921-923.
8. Harold D, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. 2009 Nat Genet. 41:1088-93.
9. Lambert JC, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. 2009 Nat Genet. 41:1094-9.
10. Hollingworth P, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. 2011 Nat Genet. Apr 3. [Epub ahead of print]
11. Naj AC, et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. Nat Genet. 2011 Apr 3. [Epub ahead of print]
12. Frayling TM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. 2007 Science. 316, 889-894.
13. Keller L, Xu W, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L, Graff C. The obesity related gene, FTO, interacts with APOE, and is associated with Alzheimer's disease risk: a prospective cohort study. 2011 J Alzheimers Dis. 23:461-9.

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

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

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

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



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

Läs mer på www.hortons.se

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

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

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

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

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

Linde Healthcare

AGA Gas AB, 181 81 Lidingö

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

Linde: Living healthcare

Myastenia gravis är en autoimmun sjukdom som yttrar sig som ökad uttröttbarhet i muskler och ibland förlamning. Prognosen för myasteni har förbättrats med åren och sjukdomen förkortar inte längre livet. Symtomlindrande behandling med kolinesterashämmare utgör fortfarande basen av den medicinska behandlingen. Immunsuppressiva medel började användas redan på 1960-talet och hör till behandlingsarsenalen i dag även om myastenins immunologiska bakgrund blev klarlagd först 1973. Här ger docent **Ritva Matell** en historisk överblick och en översikt över dagens MG-behandlingar.

Myastenia gravis förr

Vid myastenia gravis (MG) har signalöverföringen från nerv till muskel (neuromuskulär transmission) hämmats av en autoimmun påverkan. Sjukdomen yttrar sig som ökad uttröttbarhet i muskler och ibland förlamning i viljemässigt innerverad tvärstrimmig muskulatur. Svagheten ökar vid fysisk och psykisk ansträngning. Symtomen varierar mellan patienter och hos en och samma patient. Symtomökning ses ofta premenstruellt, i puerperium, i klimakterium och i samband med infektioner. Vissa mediciner kan försämra myasteni.

Incidensen är uppskattningsvis 1–2 fall per 100 000 invånare varje år och prevalensen cirka 14 fall per 100 000¹. Sjukdomen kan uppkomma i vilken ålder som helst. På senare år har man sett en markant ökning hos äldre. Kvinnor drabbas något oftare än män. Sjukdomen skiljer sig inte i olika åldersgrupper eller mellan könen. Patienter och deras nära anhöriga har ökad frekvens av andra autoimmuna och endokrina sjukdomar.

Avvikande brässhistologi ses hos 30 procent av patienterna. Cirka 70 procent

har kvarvarande tymusvävnad med groddcentra som innehåller B-lymfocyter (hyperplasi), 10–15 procent har tumör i tymus (tymom) och resten har normal eller atrofisk brästh.

Över 90 procent av patienter med generaliserade symtom och cirka 70 procent med fokal myasteni har i serum antikroppar mot nikotinerget acetylcholinreceptor-protein (AChR-ak). En del av de seronegativa patienterna kan ha antikroppar mot andra strukturer i neuromuskulärt kontaktställe. AChR-ak förstör receptorer men bara tio procent av antikropparna blockerar acetylkolinet bindning till receptorn. AChR-ak är symtomframkallande men antikroppshalten korrelerar inte till sjukdomens svårighetsgrad. Det finns seronegativa patienter med svåra symtom och patienter i full remission med höga antikroppsvärden.

Prognosen för myasteni har förbättrats med åren och sjukdomen förkortar inte längre livet. Hos de flesta blir sjukdomen lindrigare med åren. Remissioner (subjektiv och objektiv symtomfri-

het utan kolinesterashämmare) är inte ovanliga.

Det finns flera översikter över MG och rikligt med information på nätet (till exempel www.euromyastenia.org)^{2,3}.

SYMPTOM, DIAGNOS OCH HISTORIK

Symtom Muskelsvaghet kan vara lokal som vid okulär myasteni eller generaliserad då alla tvärstrimmiga skeletala muskler (ansikte, sväljning, talet, andning, nacke, extremiteter och externa sfinktrar) kan vara drabbade. Bulbära symtom från svalget och andning kan vara livshotande.

Allmän trötthet och sömnighet, muskelvärk, känselrubbingar eller autonoma symtom tillhör inte myasteni.

Diagnos Diagnosen är framför allt klinisk och man bör kunna visa uttröttbarhet vid testning av olika muskelgrupper. Diagnosen kan verifieras neurofysiologiskt med repetitiv nervstimulering eller med enkelfiber-EMG (elektromyografi). Man kan också mäta AChR-ak-halt i serum.

och nu



Historik Den första läkemedelsbehandling kom på 1930-talet. Läkaren Harriet Edgeworth, som själv hade myasteni, prövade efedrin mot sina premenstruella smärtor och noterade att hennes myasteni blev bättre⁴. 1934 rapporterade läkaren Mary Walker att kolinesterashämmaren fysostigmin lindrar myastenisymtom. Året därpå visade hon att prostigmin har lika god effekt⁵.

Den första tymeptomtomin eller bättre sagt tymomektomin utfördes 1901 och patientens myastenisymtom minskade.

1939 kom den första seriepublikation om tymeptomtominns effekt på myasteni⁶. I början tymeptomterades endast patienter med tymom men 1941 rapporterades att även myasteni utan tymom blev bättre⁷. Därefter har tymeptomtomi tillhört rutinbehandling för yngre patienter. Metoden har aldrig genomgått kontrollerad värdering men en multicenterstudie pågår sedan 2003.

Användning av immunsuppressiva medel började på 1960-talet och de hör till den regelmässiga behandlingsarsenalen i dag. Myastenis immunologiska bakgrund blev dock klarlagd först 1973 då Fambrough et al visade nedsatt antal AChR på postsynaptiska hinnan⁸. Året därpå visade Almon et al antikroppar mot AChR i patientens serum⁹.

BASMEDICIN FÖR MG

Behandlingen består av dels symtomlindrande läkemedel, dels läkemedel och andra ingrepp som avser att minska den autoimmuna attacken mot AChR. Sedan 1980-talet har antalet immunmodulerande preparat med olika verkningmekanismer ökat markant.

Kolinesterashämmare (KH) förlänger acetylkolinets verkningstid i den synaptiska klyftan och lindrar myastenisymtom. De är basmediciner för alla patienter. I Sverige finns två registrerade läkemedel för oralt bruk:

pyridostigminbromid (Mestinon), 10 mg och 60 mg, och ambenoniumklorid (Mytelase) 10 mg. Därtill finns prostigmin (Neostigmin) 2,5 mg/ml i enmilliliterampuller för parenteralt bruk (tabell 1).

Vid tydliga symtom, framförallt för yngre patienter, kan man initiera behandling med pyridostigmin 30 mg 3–4 gånger per dag. Äldre personer tål kolinesterashämmare sämre och för dem kan man ordinera till exempel 20 mg 3–4 gånger per dag. Effekten syns inom 30–45 minuter, är maximal efter 1–2 timmar och varar 3–4 timmar. Dosen kan höjas varje till varannan dag. Normaldos är cirka 60 mg 4–6 gånger dagligen. Maximidos är svårt att uppges men knappast någon får nytta av doser som överskrider 120 mg 5–6 gånger dagligen. I djurförsök har man sett att höga KH-doser kan skada ändplattområdet och orsaka myopati.

Behovet av KH är varierande. Man får pröva sig fram. KH-absorptionen är individuell och verkningstiden kort. När myastenin blir bättre, minskar behovet av KH. Patienterna noterar detta oftast själv och minskar dosen.

Parasympatiska biverkningar kan delas in i muskarinerga och nikotinerga.

De muskarinerga biverkningarna, framförallt i början och hos äldre, förekommer i glatt muskulatur (magknip, sura uppstötningar, illamående, ökad tarmmotorik med gasbesvär, bronkkonstriktion, astma och mios), i körtlar (hypersalivation, svettning, näs- och bronkial sekretion, ökat tårflöde) och som bradykardi.

Atropinliknande preparat kan kupe-
ra dessa biverkningar utan att påverka nikotinerga AChR:er. Exempel på sådana är hyoscyamin (Egazil duresetter) 0,2 mg, 1–2 tabletter 1–2 gånger om dagen. De nikotinerga biverkningarna (vid överdosering) förekommer i tvärstrimlig muskulatur som muskelryckningar

(fascikulationer) och ökad svaghet och i centrala nervsystemet som huvudvärk, irritation, konfusion, kramper och koma. Överdoseringsymtom kan inte kuperas med läkemedel. Överdoseringskris är livsfarlig, och kan leda till kolinerg kris med andningsstopp.

Pyridostigmin är standardpreparat men för bromidallergiker är ambenonium den enda möjligheten. Ibland lönar det sig att byta preparat om effekten är otillräcklig eller biverkningarna besvärliga. Pyridostigmin har mera muskarinerga biverkningar än ambenonium och har ibland sämre effekt på ögonsymtom. Båda läkemedlen kan användas med oförändrade doser under graviditet och amning.

Som tilläggsmedicin har man sedan 1930-talet använt efedrin, som i synnerhet för yngre patienter tycks minska myasteni. Eftersom det inte längre är registrerat i Sverige kan man i stället använda beta-2-receptorstimulerare i tablettform, till exempel salbutamol 5 mg x 2. Tidigare användes kaliumpreparat, eftersom MG-patienter är känsliga för hypokalemi. Några yngre patienter hävdar att kaliumpreparat definitivt minskar myasteni.

IMMUNMODULERANDE BEHANDLING

De vanligaste läkemedel i denna grupp hämmar immunförsvar på ett eller annat sätt och kan kallas immunsuppressiva läkemedel. Användning av höga doser immunoglobulin G (IvIg) hämmar inte immunsystemet utan modulerar det. Man har inte klart för sig den exakta verkningmekanismen av IvIg vid olika autoimmuna sjukdomar.

Följande terapier, i tidsordning, finns att tillgå, årtal hänvisar till behandlingsstart vid MG-Centrum på neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset:

Tymeptomtomi (1940–50–), ACTH (framför allt mellan 1958–63), kortikos-

EKVIVALENTA DOSER AV KOLINESTERASHÄMMARE

	PERORALT	INTRAMUSKULÄRT	INTRAVENÖST
prostigmin, injektion	15 mg, ej registrerad	1,5 mg	0,5 mg
pyridostigmin	60 mg		
ambenonium	7,5 mg		

Tabell 1.

EFFEKTFÖRDRÖJNING VID FÖRLOPPSPÅVERKANDE TERAPI VID MYASTENIA GRAVIS

METOD	INITIAL FÖRSÄMRING	FÖRDRÖJNING	FULL EFFEKT	EFFEKT DURATION EFTER UTSÄTTNING
Plasmaferes x 1	nej	1–4 dagar	2–4 dagar	1–2 veckor
Plasmaferes x 6 /två veckor	nej	1–4 dagar	2 veckor	2–4 veckor
Högdos i.v. IgG (Ivlg) 0,4 g/kg x III	nej	4–7 dagar	12–14 dagar	varierande
Metylprednisolon i.v. 30 mg/kg x II	dag 3–4	4–6 dagar	8–12 dagar	5–12 veckor varierande
Prednisolon högdos per os	dag 3–4	2–8 veckor	3 månader	1,5–2 månader
Siklosporin	nej	3–8 veckor	3–6 månader	3–6 månader
Azatioprin	nej	4–12 månader	12–15 månader	4–6 månader
Mycofenolat mofetil	nej	6–12 månader	12–15 månader	vet ej
Tymektomi	(1–2 veckor)	8–12 månader	>1,5–2 år	livslång effekt

Tabell 2. I tabellen visas latenstider innan man kan vänta sig effekt av olika behandlingar.

teroider peroralt (1963–), azatioprin (1964–), ductus thoracikus-dränage (1970–77), plasmaferes (1976–), hög dos intravenös metyprednisolon i två dagar (1981–), siklosporin A (1986–), högdos intravenös immunoglobulinbehandling (Ivlg) (1982 till tre patienter, därefter 1995–), anticytokiner (1999–).

I tabell 2 visas latenstider innan man kan vänta sig effekt av olika behandlingar.

Tymektomi Tymektomi har en oklar immunmodulerande verkan genom att AChR-ak-nivåerna långsamt sjunker. Man bör avlägsna all tymusvävnad vid operation, som oftast sker genom sternumklyvning (transsternalt). Vid transcervikala ingrepp brukar man kunna ta bort endast två mindre övre lobor och de större underloberna finns kvar. Tymektomi rekommenderas för alla som är yngre än 60 år och alla med misstänkt tymom i bröstorgans datortomografiundersökning.

Patienter med ren okulär myasteni har ingen nytta av operation. Man vet egentligen inte lägsta eller högsta åldern på patienter som kan opereras och förväntas att få nytta av den. För yngre än 8–10 år kan man vara mer restriktiv. Man har beskrivit patienter där man ta-

git bort brässen vid 2–4-årsåldern utan att man senare kunnat notera skada.

Patienter med generaliserade symtom som är yngre än 60 år kan remitteras direkt till tymektomi. Operationen ger störst nytta under de fem första sjukdomsåren. Operationsresultat är inte beroende av AChR-ak-halt eller myastenins svårighetsgrad. Cirka 80 procent av hyperplasipatienterna och 40 procent av tymompatienterna får nytta av operationen. Cirka en tredjedel av yngre hyperplasipatienter uppnår remission som kan vara livslång. Effekten kommer fram relativt långsamt. AChR-ak nivåer brukar sjunka långsamt efter operationen. Patienter med tymom behöver ofta annan immunmodulering postoperativt medan hyperplasipatienter oftast klarar sig utan.

ANNAN IMMUNMODULERING

De immunsupprimerande medicinerna är effektiva men potentiellt farliga. De kräver alla regelbunden uppföljning med olika mellanrum. Vad som skall uppföljas och med vilket mellanrum beror på vilket läkemedel det handlar om. I början kontrolleras blodet rutinmässigt i en veckas mellanrum under fyra veckor, sedan varannan vecka under 2–3 månader, därefter en gång per må-

nad under tre månader och sedan var tredje till fjärde månad.

Man bör vara observant på utveckling av andra sjukdomar, särskilt hudmalignitet. Man överväger utsättning åtminstone för yngre patienter. Däremot hos äldre planerar man ofta livslång behandling. Indikationer för immunmodulering är:

- Generaliserad sjukdom med framförallt bulbära symtom under förutsättning att tymektomi och adekvat KH-behandling inte är tillräckligt.
- MG-debut efter 50–60 års ålder med generaliserade/bulbära symtom.
- Obstruktiv lungsjukdom, till exempel svår astma, då man försöker minimera KH-dos.

Kortikosteroider är effektiva i alla former av MG och speciellt bra för okulär myasteni.

Kontinuerlig peroral steroidbehandling har dock mycket biverkningar varav de viktigaste är Cushing-habitus, osteoporos, diabetes, acne, katarakt och glaukom. Nyare forskning har visat att steroider inte ökar risk för magsår om patienten inte samtidigt tar NSAID-mediciner. Protonpumpshämmare eller andra magsårsmediciner behöver inte användas rutinmässigt under steroidbehandling.

För att undvika biverkningar som kan förekomma vid kontinuerlig steroidbehandling kan två dagars intravenös högdos metylprednisolonkurer (Solu-Medrol, SM) användas. Dosering är 30 mg/kg två påföljande morgnar. Man följer blodsocker och kaliumhalt i serum. Nästan alla patienter blir ”höga”, går på varv, har svårt att sova på ett par nätter, får röda kinder, svettas.

De flesta, speciellt yngre patienter, noterar markant försämring av myastenin dag 3–4 vilket till och med kan leda till svalgparens och behov av ventilator. Förbättringen börjar dag 4–6 och kan vara markant. Förbättringstiden varierar från två veckor till flera månader. Man bör upprepa kuren innan patienten hinner bli ”dålig”. Man kan då undvika möjligt behov av intensivvård under den initiala försämringen efter kuren. SM-kurer rekommenderas inte till patienter med psykisk sjukdom.

SM-kur kan användas inför planerad tymektomi för att patienten ska vara i bästa möjliga skick vid operationen. Under första året efter tymektomin, innan effekten förväntas komma, rekommenderas SM-kurer vid försämringar. Prednison och Prednisolon kan användas under graviditet.

Azatioprin är en purinanalogsom metaboliseras till merkaptopurin. Den hämmar DNA-syntes i delande T- och B-lymfocyter. Ett fåtal personer saknar enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT). Hos dem kan azatioprin snabbt orsaka benmärgshämning. Azatioprin kan inte heller användas i normal dos till patienter som tar allopurinol, som är xantinoxidashämmare och som markant ökar azatioprinkoncentration.

Azatioprin rekommenderas vid handikappande symtom trots tymektomi och adekvat KH-dosering och till äldre vid generaliserad MG. Aza motiveras allmänt med att man kan bli fri från steroider som annars är väldigt effektiva vid myasteni. Aza har mycket mindre långtidsbiverkningar än steroider.

Den initiala dosen är cirka 2 mg/kg per dygn uppdelat i två doser. För patienter med illamående kan hela dosen ges på kvällen. Azatioprin är ofta subjektivt vältolererad. Nästan alla får lätt makrocytär anemi. Om serumhalterna

av leverenzymerna eller amylas stiger över det dubbla av normalvärdet bör man minska dosen och kontrollera värdena efter en vecka. Om värdena fortfarande är höga bör man byta preparat.

Några patienter får en kraftig influensaliknande reaktion med hög feber och muskelvärk som går över inom 1–2 dygn efter att medicinen satts ut. Azatioprin bör då inte återinsättas.

Tyvärr är effektfördröjningen lång (tabell 2). Efter utsättningen kan MG-symtom komma tillbaka efter flera månader. Vid återinsättning tar det 4–12 månader igen innan effekten syns. Intressant är att efter flera års behandling kan dosen minskas till nästan homeopatisk, kanske 25–50 mg till natten. Föröker man utsätta medlet, kommer MG-symtomen tillbaka.

”Prognosen för myasteni har förbättrats med åren och sjukdomen förkortar inte längre livet.”

Azatioprin kan användas tillsammans med steroider och siklosporin men inte med mycofenolat. Den bör utsättas 3–4 dagar före anestesi/operation och återinsättas när såret är läkt, cirka sju dagar efter operation. Under febrig infektion bör man hålla paus under 5–7 dagar för att undvika risk för bakteriell infektion och sepsis. Azatioprin kan användas under graviditet och amning om nödvändigt.

Siklosporin hämmar kalcineurin och inhiberar T-cellsaktivering genom att hämma produktion och frisättning av cytokinet interleukin 2. Detta leder till nedsatt T-cellsberoende B-cellsfunktion och antikroppsproduktion. Siklosporin har endast effekt på vilande lymfocyter och påverkar knappt hematopoies. Medlet metaboliseras med enzymet CYP3A4 vilket innebär att det har många interaktioner med andra mediciner.

Siklosporin rekommenderas vid intolerans mot azatioprin eller om man önskar snabbare effekt än vad azatioprin bjuder. Den initiala dosen är 2–5 mg/kg indelat i två doser/dag vilket bör ge blodkoncentration under 200 ng/ml.

Vid myasteni räcker ofta koncentrationer under 100 ng/ml.

Blodkoncentrationen kan mätas redan efter två dygns användning. Regelbundna blodkontroller görs med samma frekvens som med azatioprin men nu mäts förutom benmärgs- och leverfunktion framförallt njurfunktion (s-kreatinin, s-urea och eventuellt s-cystatin) och blodtryck. Även med låga doser verkar njurpåverkan komma efter några års användning. Om man inte noterat effekt efter åtta veckor bör medlet bytas ut.

Siklosporin kan användas tillsammans med peroral steroidbehandling men inte under SM-kur (höjer markant siklosporinkoncentration). Vid anestesi/operation räcker det med 2–4 dagars paus runt ingreppet. Vid febrig infektion räcker det med ett par dagars paus.

Siklosporin kan användas under graviditet och amning om nödvändigt.

Azatioprin och siklosporin kan sättas in samtidigt. Efter ett år kan siklosporin sättas ut. Förhoppningsvis räcker då azatioprin-effekten ensam.

Mycofenolat mofetil har i flera studier rapporterats vara av värde. Indikation är oftast intolerans mot azatioprin. Den hämmar inosinmonofosfatdehydrogenas II, vilket minskar guanosintrifosfat- och purinproduktion. Detta leder till nedsatt T- och B-cellsproliferation varvid antikroppsproduktionen minskar. Den hämmar även adhesionsmolekyler VCA4, VCAM1, sekretion av TNF-alfa och ökar IL10-uttryck. Den exakta dosen är inte känd men man brukar ge 1 000 mg två gånger dagligen. Blodkontrollerna är desamma som med azatioprin. Medlet verkar vara mycket vältolererat. Effektfördröjningen är även här ett problem.

MER SÄLLSYNTA TERAPIER

Till de mer sällsynta terapierna hör till exempel takrolimus som har samma verkningsmekanism som siklosporin

men är 10–100 gånger mer potent. Effekten påstås komma inom två veckor. Man har även provat TNF-alfa-hämmare (infliximab) med framgång.

Rituximab är en specifik monoklonal antikropp riktad mot CD20 som finns på B-lymfocytmembran. Det eliminerar B-celler från cirkulationen under 6–9 månaders tid. Medlet utvecklades initialt för behandling av non-Hodgkin lymfom men har visat sig vara effektiv vid flera autoimmuna tillstånd. Man har även rapporterat nytta vid svår myasteni. Biverkningslistan är mäktig och exempelvis meningoencefalit och PML-utveckling gör att medlet inte bör användas i första hand men kan vara av stort värde när annan terapi har misslyckats.

Bortezomib är medel som tar bort cirkulerande plasmaceller som är källa till all antikroppsproduktion. Medlet används vid svårt myelon. Vid experimentell myasteni har man fått mycket goda resultat.

Plasmaferes (PE) har använts sedan 1976. Ett schema är att byta fyra liter plasma per dag varje eller varannan dag 6–8 gånger. Effekten syns snabbt, ibland redan under pågående behandling. Tyvärr är den kortvarig. Man bör alltid kombinera PE med annan immunmodulering efter avslutad kur. Under PE tar man även bort alla nyttiga antikroppar och andra proteiner vilket medför att infektionskänsligheten ökar. Vi har praktiskt taget slutat med PE och ger SM-kurer eller högdos immunoglobuliner i stället.

Högdos intravenös immunoglobulinbehandling (Ivlg) lanserades efter gott resultat vid Guillain-Barres syndrom där man har använt detta i dosen 0,4 g/kg i fem på varandra följande dagar. Verkningsmekanismen är okänd. I en jämförande studie noterades att vid MG var tre dagars kur tillräckligt. I litteraturen nämns att effekten är likvärdig med plasmaferes men hos oss och i diskussion med flera utländska MG-forskare verkar effekten vara klart sämre och ytterst varierande.

Vi har använt denna dyra behandling endast om patienten inte har blivit bättre med annan immunmodulering inklusive SM. Med andra ord har vi använt detta endast vid svår, terapieresistent MG, vilket bidragit till att våra resultat

inte blivit så bra som flera publikationer visat. Endast 25 procent av våra patienter har fått nytta och två av dem så tydligt att de får endags behandling var 4–6:e vecka. Den vanligaste biverkningen har varit huvudvärk.

PROBLEM MED IMMUNSUPPRESSION

Allvarliga biverkningar förekommer. Den mest besvärande är hudcancer, som oftast är av den farligare spinocellulära formen, men även basaliom och keratoacantos ses. Däremot har vi varken noterat ökat antal andra maligniteter eller något fall av PML. Man har mångårig erfarenhet av azatioprin och även ciklosporin. Däremot vet ingen vad de mer moderna och effektivare medel kan ge för biverkningar efter mångårig användning. Myasteni är en kronisk sjukdom som ofta har godartat förlopp och de flesta patienter brukar få minskande symtom med åren¹⁰. Därför är det angeläget att man är återhållsam med mediciner där långtidseffekter är okända.

Vilobehov är unikt för myasteni. Patienter bör välja yrke som inte innehåller tung statisk belastning, inte heller arbete där man måste göra upprepade samma rörelser som till exempel arbete vid löpande band. Patienter brukar klara av även tyngre fysiskt arbete med varierande arbetsmoment. Det optimala vore om man under arbetsdagen kan ha möjlighet till korta (cirka 15 min) vilopausar. Tung fysisk träning rekommenderas inte vid symtomatisk myasteni men lättare träning och normal fysisk aktivitet är bra.

Vid svåra ögonsymtom kan prismaglas hjälpa mot dubbelseende och ögonlocksoperation mot ptos (hängande ögonlock).

KONTRAINDICERADE MEDICINER

Många mediciner anges som förbjudna och därmed förnekas MG-patienter ofta adekvat behandling av andra sjukdomar. Vid lindrig myasteni kan nästan alla mediciner användas utom de strikt kontraindicerade. Dit hör aminoglykosidantibiotika (exempelvis gentamycin), magnesiumpreparat intrevenöst, d-penicillamin, interferon-alfa (kanske även beta), botulinumtoxin och litium. Försiktighet rekommenderas med linkosamider, fluorokinoliner, epilepsimediciner och statiner.

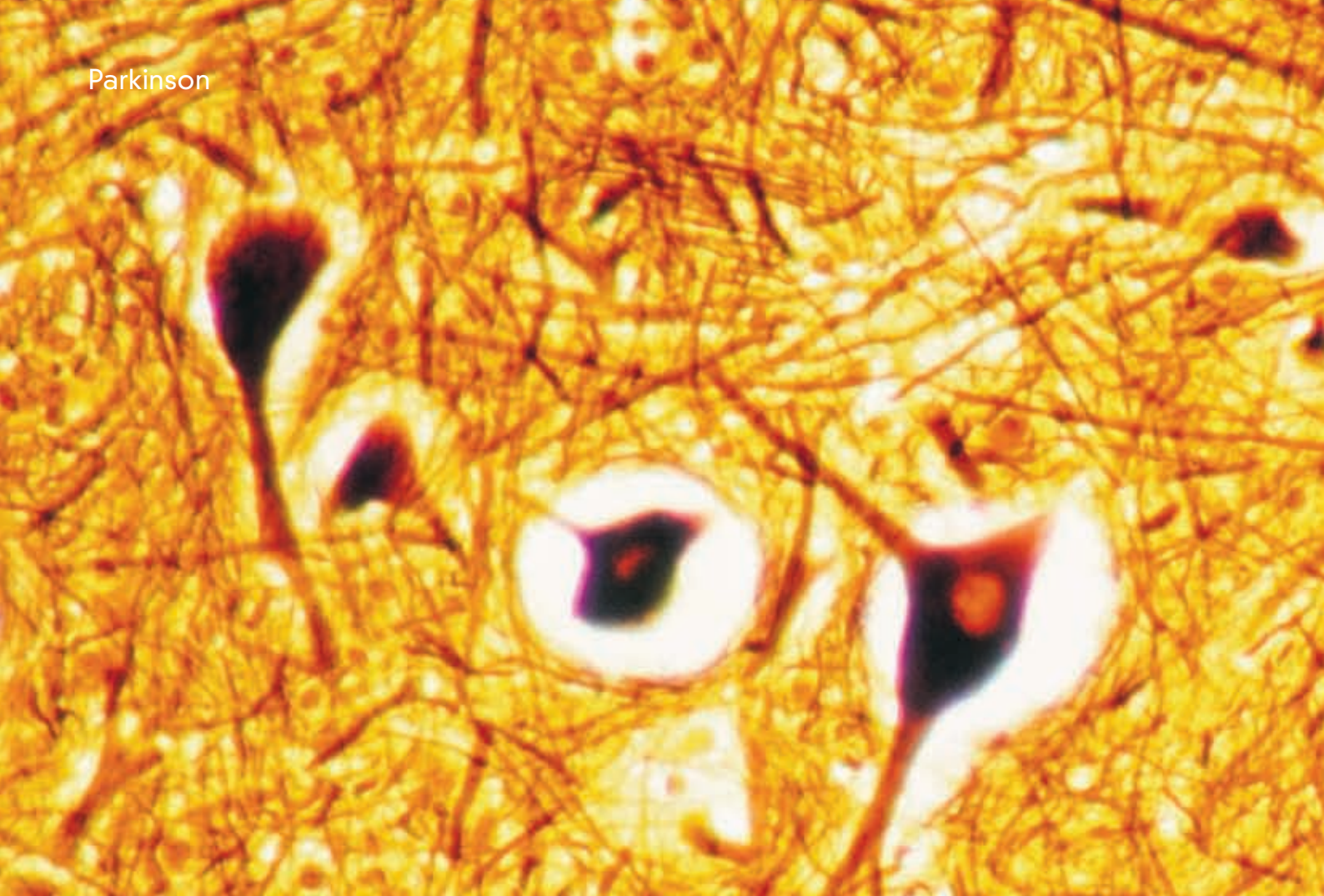
REFERENSER

1. Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M: Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology* 2002;21:221-225.
2. Drachman DB: Myasthenia gravis, *NEJM* 1994;330:1797-1810.
3. Pirskanen-Matell R, Matell G, Kalb B, Bjelak S: Myasthenia gravis- en autoimmun neuromuskulär sjukdom. *Läkartidningen* 2000;97:4594-4598.
4. Edgeworth H: A report of progress on the use of ephedrine in a case of myasthenia gravis. *JAMA* 1930; 94:1136.
5. Walker M: Case showing the effect of prostigmine on myasthenia gravis. *Proc. Royal Soc Medicine* 1935;28:33-35.
6. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. *Annals of Surgery* 1939; 110:544-560
7. Blalock A.: Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *J Thoracic Surgery* 1944;13:316-339.
8. Fambrough DM, Drachman DB, Satya-murti S: Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 1973;182:293-295.
9. Almon RR, Andrew AG, Appel SH: Serum globulin in myasthenia gravis; inhibition of alfa-bungarotoxin to acetylcholine receptors. *Science* 1974;186:55-67.
10. Tsinzerling N, Lefvert AK, Matell G, Pirskanen-Matell R: Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology. *J Neurol Neurosurg Psych.* 2007;78:1109-1112.



RITVA MATELL

överläkare, neurologiska kliniken,
Karolinska universitetssjukhuset, Solna,
ritva.matell@karolinska.se



Prionliknande spridning

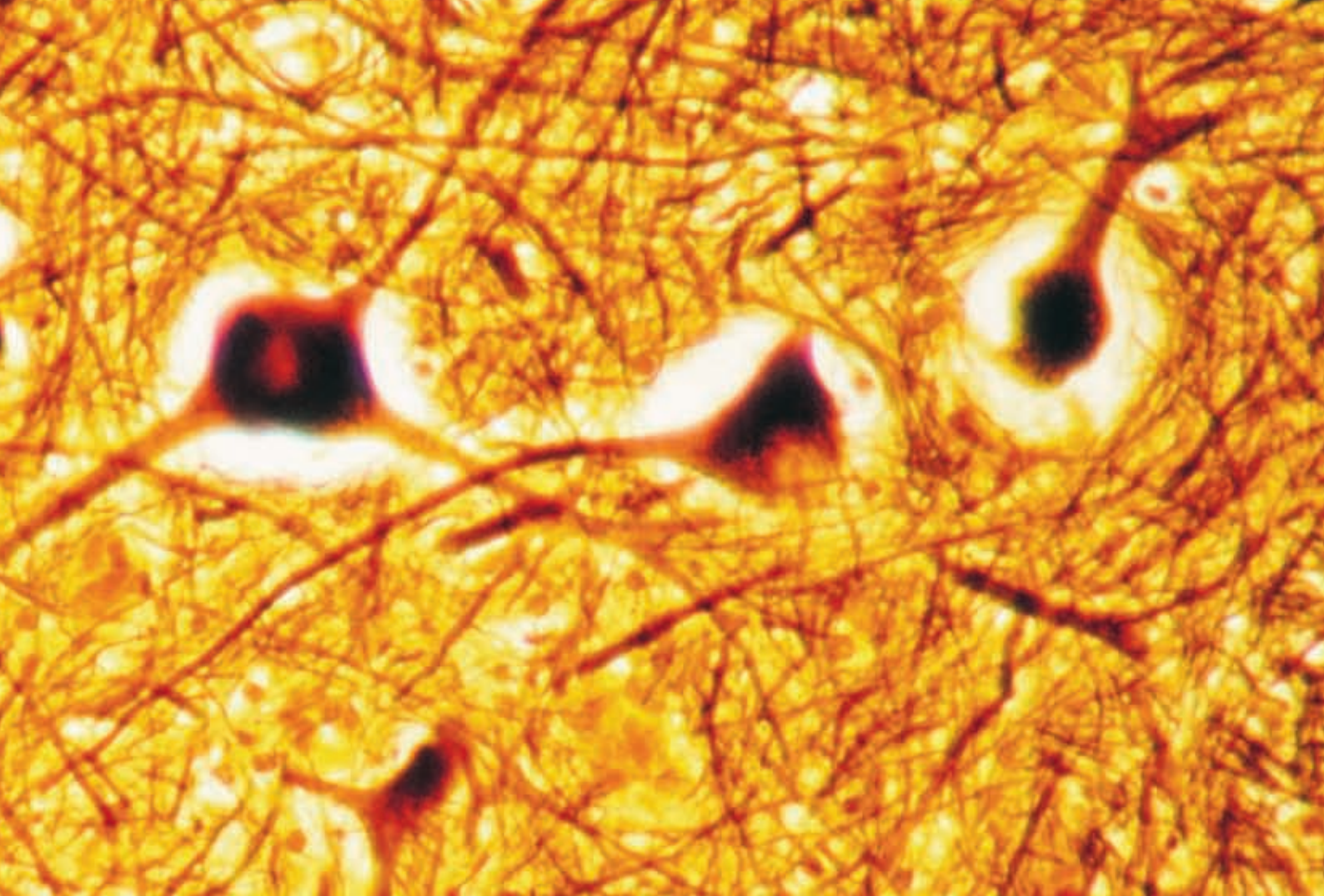
Kan neuropatologiska förändringar förflytta sig mellan celler vid Parkinsons sjukdom? Parkinsonspatienter som transplanterats med dopaminerga nervceller har helt oväntat uppvisat förändringar i de nya transplantaten, vilket antyder en prionliknande spridning av felveckat alfa-synuklein som aggregerar till Lewykroppar. Enheten för nervcellsöverlevnad vid institutionen för experimentell medicinsk vetenskap, Lunds universitet, forskar på denna nya potentiella sjukdomsmekanism under professor **Patrik Brundins** ledning. Här skriver han om de senaste rönen på området.

Det är välkänt att dopaminerga nervceller i substantia nigra dör gradvis vid Parkinsons sjukdom. Patienterna drabbas av motoriska störningar där rigiditet, hypokinesi och tremor utgör den klassiska symptomtriaden. Under ett drygt decennium, med början i slutet av 80-talet opererades cirka 400 Parkinsonspatienter runt om i världen (varav 18 i Lund) med transplanterat av dopaminerga nervceller. I de bästa fallen uppvisade de transplanterade patienterna dramatiska symtomförbättringar.

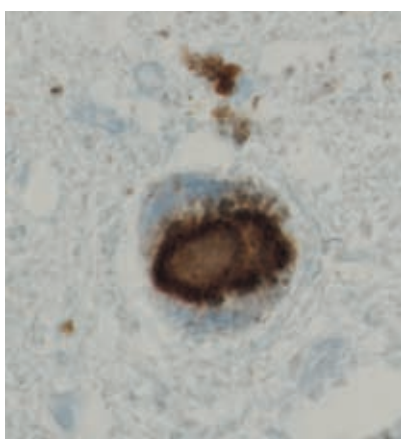
Tyvärr var inte utfallet i två stora kontrollerade studier från USA som publicerades 2001–2003 lika positivt. Man observerade ingen signifikant skillnad mellan transplanterade och kontrollpatienter. I stället betonades att en del opererade patienter fick ofrivilliga rörelser efter operationen¹. Delvis som en följd av dessa kontrollerade studier avstannade transplantationsförsöken i hela världen under flera år. Nu planeras, med ett stöd på 11 miljoner euro från europeiska kommissionen, en ny multi-

centerstudie med förbättrad transplantationsteknik¹.

Under tiden då de kliniska transplantationsförsöken vid Parkinsons sjukdom legat nere har dock de transplanterade patienterna kommit att spela en viktig och helt oväntad roll för Parkinsonsforskningen. Samtidigt med en amerikansk forskargrupp rapporterade vi 2008 att nervceller som transplanterats till Parkinsonspatienter kan utveckla Lewykroppar (figur 1) ett drygt decennium efter operationen^(2,3).



vid **PARKINSON**



Figur 1. Bild som visar Lewykropp i transplanterad nervcell, 16 år efter transplantation till Parkinsonpatient. Lewykroppen har infärgats med en antikropp mot alfa-synuklein. Bilden tagen av professor Jia-Yi Li, Lunds universitet.

Detta mycket oväntade fynd kom att radikalt förändra en del av forskningen kring sjukdomsmekanismerna. Hur kunde nervceller som bara var 10–15 år gamla utveckla en neuropatologisk förändring som man främst förväntar sig vid Parkinsons sjukdom och relaterade neurodegenerativa tillstånd?

Innan vi ger oss i kast med denna fråga behöver vi först en kort bakgrund till vad Lewykroppar egentligen består av och hur de förknippas med Parkinsons sjukdom.

LEWYKROPPAR OCH ALFA-SYNUKLEIN

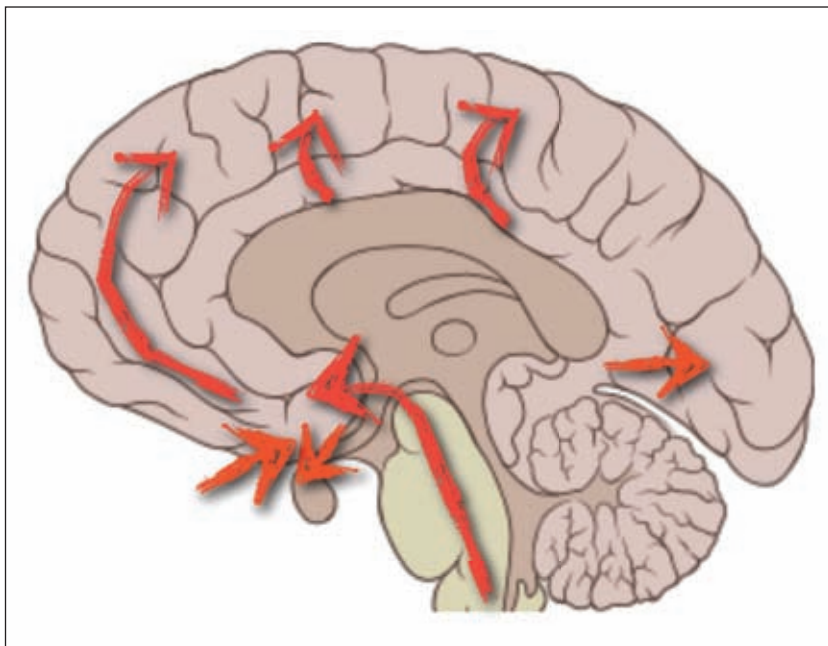
Vid Parkinsons sjukdom är det sedan länge känt att nervceller i substantia nigra utvecklar proteinaggregat som kallas för Lewykroppar efter Frederick Lewy som först beskrev dem 1917. Det verkar som om dessa aggregat uppstår några månader innan cellen dör. Det är oklart om aggregaten i sig är toxiska el-

ler om de återspeglar cellens försök att överleva genom att ansamla potentiellt toxiska proteiner i aggregaten.

Liknande proteinaggregat kan även ses i nervcellers utskott och kallas då för Lewyneuriter. Det huvudsakliga proteininnehållet är alfa-synuklein som återfinns i Lewykroppar i en felveckad och modifierad form där proteinet bildar olösliga fibriller. Det förekommer alfa-synukleinaggregat i hjärnan även vid andra neurodegenerativa sjukdomar som Lewybody demens och multipel systematrofi.

Alfa-synuklein återfinns annars normalt i lösform i nervceller och tros eventuellt ha en funktion i synaptisk transmission, men dess normala funktion är inte fullständigt utredd. Felveckat alfa-synukleins centrala roll i Parkinsons sjukdom är uppenbar från flera studier^{4, 5}. Till exempel, mycket sällsynta dominant ärftliga former av

NEUROANATOMISK SPRIDNING AV LEWYPATOLOGI ENLIGT BRAAK



Figur 2. Schematisk bild som illustrerar Braaks idé för neuroanatomisk spridning av Lewypatologi vid Parkinsons sjukdom. Enligt Braak och medarbetare uppstår Lewypatologi först i olfaktoriska hjärnstrukturer och i dorsala motoriska vaguskärnan. Därefter sprids Lewypatologin till andra regioner enligt de röda pilarna som bilden visar. Bilden är baserad på Braak et al 2004.

Parkinsons sjukdom uppstår i samband med tre olika punktmutationer i alfa-synukleingenen.

Dessutom utvecklar familjer som uppvisar duplikationer eller triplikationer i alfa-synukleingenen autosomalt dominant nedärvda neurodegenerativa tillstånd med inslag av parkinsonism. Vidare finns singelnukleotid-polymorfismer i alfa-synukleingenen som är kopplade till en ökad risk för Parkinsons sjukdom.

Slutligen är det visat att nivåerna av alfa-synuklein i nervcellskroppar ökar vid normalt åldrande⁶. Hög ålder råkar vara den största riskfaktorn för utveckling av idiopatisk Parkinsons sjukdom. Detta alfa-synuklein föreligger inte i felveckad form som i Lewykroppar. Fyndet är ändå intressant, eftersom det tyder på att cellernas alfa-synukleinsättning förändras vid åldrande. Sammantaget är störningar i alfa-synuklein starkt kopplade till Parkinsons sjukdom och mycket talar för att proteinet spelar en central roll i patogenesen.

FOKUS PÅ IKEMOTORISKA SYMTOM

För snart 20 år sedan spelade neuropatologen Heiko Braak en viktig roll i att

förändra synen på neuropatologin vid Parkinsons sjukdom⁵. Han genomförde en stor serie obduktioner av hjärnor från Parkinsonpatienter i olika skeden av sjukdomen, från milda till allvarliga motoriska störningar. Dessutom studerade han individer som inte uppvisat motoriska symtom.

Baserat på den neuroanatomiska utbredningen av Lewykroppar och Lewyneuriter utvecklade han en sexgradig skala av neuropatologiska förändringar⁵. Det första stadiet inbegriper Lewyförändringar i hjärnregioner inom det olfaktoriska systemet och i dorsala motoriska kärnan tillhörande nervus vagus i hjärnstammen.

Inte förrän sjukdomen övergått till stadium 3 (enligt Heiko Braaks skala) har Lewyförändringar nått substantia nigra och först då uppstår de klassiska motoriska symptomen vid Parkinsons sjukdom. Under de 10–30 år som följer efter motorisk symtomdebut ökar utbredningen av Lewyförändringar vid Parkinsons sjukdom så att de till slut även omfattar stora delar av till exempel hjärnbarken och striatum.

Mönstret för spridning av Lewypatologi anses av Braak följa samma stereotypa mönster i alla patienter (figur 2). Med tanke på att de första neuropatologiska förändringarna återfinns i olfaktoriska strukturer och i den del av vaguskärnan som motoriskt innerverar tarmen framlade Braak och medarbetare en hypotes som de döpte till "the dual-hit hypothesis"⁷. De menade att någon form av patogen (man föreslog ett neurotropt virus) inandas och påverkar luktbulben, samtidigt som det nedsväljs och därmed får kontakt med tarmen och vagusnervens synapsändar.

Enligt deras teori skulle denna okända patogen kunna trigga felveckning av alfa-synuklein lokalt och därmed ge upphov till de första Lewyförändringarna. Braak och medarbetare föreslog att de olika hjärnregioner som sedan successivt drabbas är förbundna med varandra anatomiskt via långa omyeliniserade axon och att den okända sjukdomsalstrande patogenen sprids via dessa banor (figur 2).

Även om Braaks olika sjukdomsstadier är omtvistade av en del, så har de satt fokus på en ny och viktig diskussion kring de "icke-motoriska" symtom som drabbar patienter med Parkinsons sjukdom.

Den klassiska litteraturen har bara betonat motoriska störningar vid Parkinsons sjukdom, trots att det i dag är välkänt att patienterna uppvisar en rad icke-motoriska symtom. Bland annat har patienterna ofta försämrat luktsinne, sömnstörningar, matsmältningsproblem, depression och kognitiv dysfunktion⁸.

En del av dessa störningar, till exempel olfaktorisk dysfunktion, förstoppning och försämrad sömn, uppstår som regel före det att patienten uppvisar motoriska symtom och ens har hunnit få diagnosen Parkinsons sjukdom⁷.

OVÄNTADE TRANSPLANTATFYND

I dag finns det Lewyförändringar i hjärnsnitt från minst åtta patienter (varav tre från Lund) som har transplanterats på sammanlagt fem olika center i Nordamerika och Sverige. Fenomenet förefaller mycket reproducerbart. Vad patienterna har gemensamt är att de avlidit mer än cirka tio år efter operation. Det finns också post mortem-studier

från patienter som levtt kortare tider (cirka 2–5 år) efter operationen och i dessa har man inte observerat Lewyförändringar i transplantaten.

Lewyförändringarna i transplantaten kan infärgas med alla de morfologiska markörer som man förväntar sig i hjärnan på en patient med Parkinsons sjukdom. Även elektronmikroskopiskt är förändringarna i transplantaten snarlika de som man ser i, till exempel, patientens egna substantia nigra.

I en av Lundapatienterna som transplanterades i höger och vänster hjärnhalva vid två olika tillfällen (1989 och 1993) noterade vi att andelen celler som uppvisade Lewykroppar var beroende av transplantatets ålder. Således hade vid patientens bortgång 1,9 procent av de analyserade nervcellerna i det 12 år gamla transplantatet Lewykroppar, medan det 16 år gamla transplantatet uppvisade Lewykroppar i 5 procent av cellerna³.

Intressant nog liknar dessa siffror de man räknat ut i andra patienters egna

hjärnceller. Således visade en studie förra året att ungefär 3,6 procent av nervcellerna i substantia nigra har Lewykroppar vid Parkinsons sjukdom, oavsett hur länge patienten haft sjukdomen⁹. Man antar att cellerna som uppvisar Lewyförändringar dör kort därefter och att nya celler bildar aggregat i samma takt.

Vi fann även att nivåerna av lösligt (icke-aggregerat) alfa-synuklein var förhöjt i 40–80 procent av de transplanterade dopamin-nervcellerna³. Detta på-

”Den sjuka parkinsonhjärnan tycks kunna påverka transplanterade celler negativt på sikt, men processen är så pass utdragen att transplantaten ändå kan ge symptomlindring under många år.”

minner om det tidigare omnämnda fenomenet vid normalt åldrande, trots att cellerna är mycket unga. Denna förhöjda intracellulära pool av alfa-synuklein ökar risken för bildning av Lewyförändringar.

Sett mot bakgrund av Braakhypotesen är fynden av Lewyförändringar i transplanterade nervceller högtintressanta. Kan det vara så att det är felveckat alfa-synuklein som förflyttar sig från patientens egna nervceller in i de transplanterade cellerna?

I så fall skulle det felveckade alfa-synuklein utgöra ett ”frö” som rekryterar normalt alfa-synuklein och får det att ändra konformation till den felveckade varianten och därmed utgöra starten på bildandet av Lewyförändringar?

Det innebär att alfa-synuklein fungerar som ett prionliknande protein i sammanhanget. En skillnad mot äkta prionsjuka är att för alfa-synuklein tycks inte smittan ske mellan individer, utan från en nervcell till en annan.

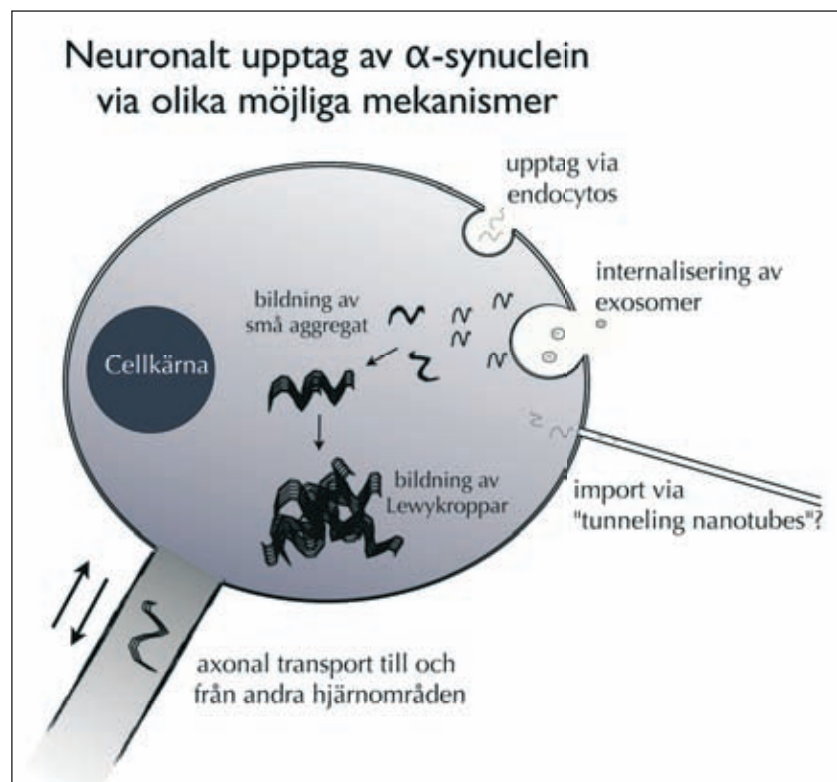
Även andra modeller har diskuterats för att förklara hur Lewykroppar uppstår i transplantaten, till exempel proteinaggregation till följd av inflammation eller ökad halt fria radikaler i transplantatområdet. Men idén med ett prionliknande fenomen är särskilt intressant. Det skulle också kunna förklara hur Lewyförändringar sprider sig genom nervsystemet, enligt Braaks sex neuropatologiska stadier, när Parkinsons sjukdom progredierar¹⁰.

DJURFÖRSÖK GER FLERA LEDTRÅDAR

Hur kan alfa-synuklein ta sig ut ur celler och hur kan det sedan tas upp av intilliggande nervceller?

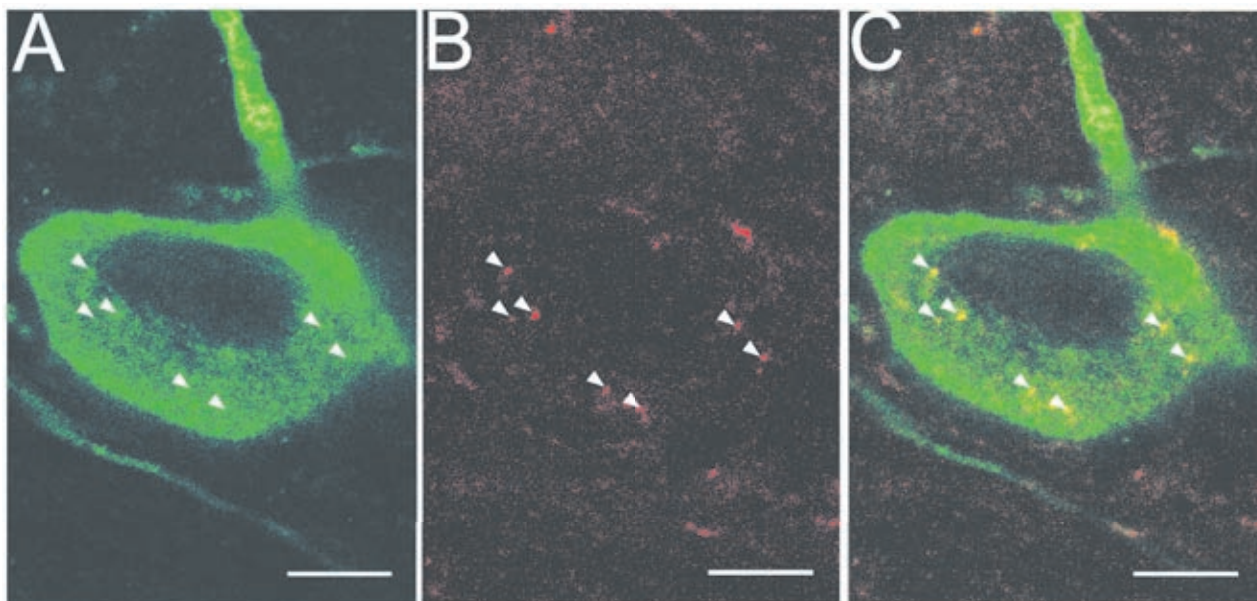
Redan innan idén om att cell-till-cell-överföring av felveckat alfa-synuklein kan bidra till gradvis spridning av

OLIKA MEKANISMER FÖR NEURONALT UPPTAG AV ALFA-SYNUKLEIN



Figur 3. Schematisk bild av nervcell som illustrerar möjliga importmekanismer för alfa-synuklein. Bilden visar även hur lösliga monomerer av alfa-synuklein kan bilda oligomerer och slutligen olösliga fibriller som utgör stommen i Lewykroppar.

IMPORTERAT HUMANT ALFA-SYNUKLEIN I TRANSPLANTERAD MUSCELL



Figur 4. Konfokalmikroskopibilder av importerat humant alfa-synuklein (röd färg, vita pilarna pekar på lokaliseringen för importerat alfa-synuklein) i en transplanterad muscell. De transplanterade muscellerna är injicerade i hjärnan i en transgen mus som överuttrycker humant alfa-synuklein. Den transplanterade muscellen är en dopaminerg nervcell som är infärgad med en antikropp mot ett dopaminbildande enzym (som är märkt med grön fluorescens, panel A och C). Humant alfa-synuklein är infärgat med en human-specifik antikropp som märkts med röd fluorescerande moleky (panel B och C). Panel C visar skala 5 mikrometer. Bilden tagen av Dr Elodie Angot, Lunds universitet.

Lewyförändringar vid Parkinsons sjukdom visste man att alfa-synuklein kunde återfinnas i cerebrospinalvätska och några forskargrupper hade studerat export och import av alfa-synuklein i odlade celler¹¹. Man hade funnit att små aggregat av alfa-synuklein kunde frisättas från celler och tas upp, bland annat via endocytos, av intilliggande celler (figur 3).

Dock hade man då inte undersökt möjligheten att intercellulär överföring av alfa-synuklein skulle kunna vara en del i en prionliknande sjukdomsmekanism. Nu har forskningsfältet vuxit och blickarna riktas mot denna möjlighet.

Flera nya studier har visat att alfa-synuklein verkligen kan spela en dylik roll, åtminstone i odlade celler. Även om endocytos fortfarande förefaller vara en viktig upptagsmekanism är det inte uteslutet att alfa-synuklein kan ta andra vägar in i celler¹². Till exempel kanske alfa-synuklein kan förflytta sig mellan celler i exosomer eller i så kallade "tunneling nanotubes" (figur 3).

När väl felveckat alfa-synuklein tagits upp av en cell verkar det kunna attrahera alfa-synuklein från den nya värdcellen och bilda små aggregat, helt i enlighet med hypotesen om en prionlik-

nande sjukdomsmekanism. Det kvarstår att undersöka huruvida sådana aggregat av alfa-synuklein kan transporteras längs axoner från en hjärnregion till en annan (figur 3).

Nypublicerade transplantationsstudier i möss har också konfirmerat att transplanterade dopaminerga celler kan ta upp alfa-synuklein från värdhjärnan¹³ (figur 4), precis som man föreslagit för transplantaten i patienter. Ännu återstår det att visa i djurexperiment att alfa-synuklein som tagits upp kan leda till bildning av stora aggregat, det vill säga Lewyroppar.

Förhoppningsvis kan denna nya forskning leda till en djupare förståelse för både hur alfa-synuklein förflyttar sig mellan celler och till utveckling av nya läkemedel som hämmar processen. Möjligen skulle sådana läkemedel kunna bromsa spridning av Lewyförändringar i hjärnan och försämring av symptomen vid Parkinsons sjukdom.

HUR PÅVERKAS TRANSPLANTERING?

Vad betyder fynden för framtiden av transplantationsterapi vid Parkinsons sjukdom?

Inte nog med att det nyligen startats en multicenterstudie med transplan-

tion av fosterceller i Europa, i framtiden har man ju också förhoppningar om att kunna utgå från stamceller (till och med patientens egna) som källa till transplanterade nervceller¹⁴. Därför är det mycket viktigt att ställa frågan om fynden av Lewyförändringar i transplanterade celler betyder att hela idén om transplantation vid Parkinsons sjukdom är dålig.

Flera saker talar dock i motsatt riktning.

För det första tar det flera år (troligen minst ett decennium) innan felveckat alfa-synuklein uppträder i transplantaten. Patienter som avlidit tidigare uppvisar inga tydliga neuropatologiska förändringar. För det andra är det en relativt liten andel (fem procent eller mindre) av de transplanterade nervcellerna som uppvisar Lewyförändringar.

Även om pågående studier talar för att en andel av de transplanterade cellerna förändras biokemiskt (till exempel reduceras uttrycket av vissa proteiner som är viktiga för dopamincellsfunktion) utan att bilda Lewyroppar, så vet vi att transplantaten som helhet kan ge goda effekter i mer än tio år hos en del av de patienter som har följts så länge.

Slutsatsen blir att den sjuka parkin-

sonhjärnan tycks kunna påverka transplanterade celler negativt på sikt, men att processen är så pass utdragen att transplantaten ändå kan ge symptomlindring under många år. Därför är det fortfarande intressant att försöka utveckla celltransplantation till en terapi mot Parkinsons sjukdom.



PATRIK BRUNDIN
professor, Wallenberg
neurocentrum, insti-
tutionen för experimentell
medicinsk vetenskap,
Lunds universitet
patrik.brundin@med.lu.se

REFERENSER

1. Brundin, P., Barker, R.A., and Parmar, M. 2010. Neural grafting in Parkinson's disease Problems and possibilities. Progress in brain research 184:265-294.

2. Kordower, J.H., Chu, Y., Hauser, R.A., Freeman, T.B., and Olanow, C.W. 2008. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. Nat Med 14:504-506.

3. Li, J.Y., Englund, E., Holton, J.L., Soulet, D., Hagell, P., Lees, A.J., Lashley, T., Quinn, N.P., Rehnström, S., Björklund, A., et al. 2008. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. Nat Med 14:501-503.

4. Venda, L.L., Cragg, S.J., Buchman, V.L., and Wade-Martins, R. 2010. alpha-Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease. Trends in neurosciences 33:559-568.

5. Braak, H., Ghebremedhin, E., Rub, U., Bratzke, H., and Del Tredici, K. 2004. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res 318:121-134.

6. Chu, Y., and Kordower, J.H. 2007. Age-associated increases of alpha-synuclein in monkeys and humans are associated with nigrostriatal dopamine depletion: Is this the target for Parkinson's disease? Neurobiol Dis 25:134-149.

7. Hawkes, C.H., Del Tredici, K., and Braak, H. 2007. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. Neuropathol Appl Neurobiol 33:599-614.

8. Chaudhuri, K.R., Healy, D.G., and Schapira, A.H. 2006. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 5:235-245.

9. Greffard, S., Verny, M., Bonnet, A.M., Seilhean, D., Hauw, J.J., and Duyckaerts, C. 2010. A stable proportion of Lewy body bearing neurons in the substantia nigra suggests a model in which the Lewy body causes neuronal death. Neurobiol Aging 31:99-103.

10. Angot, E., Steiner, J.A., Hansen, C., Li, J.Y., and Brundin, P. 2010. Are synucleinopathies prion-like disorders? Lancet neurology 9:1128-1138.

11. Lee, S.J. 2008. Origins and effects of extracellular alpha-synuclein: implications in Parkinson's disease. J Mol Neurosci 34:17-22.

12. Steiner, J.A., Angot, E., and Brundin, P. 2011. A deadly spread: cellular mechanisms of alpha-synuclein transfer. Cell Death Diff in press.

13. Hansen, C., Angot, E., Bergström, A.L., Steiner, J.A., Pieri, L., Paul, G., Outeiro, T.F., Melki, R., Kallunki, P., Fog, K., et al. 2011. alpha-Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. The Journal of clinical investigation 121:715-725.

Aricept®
donepezil

**TA KONTROLL
VID ALZHEIMERS
SJUKDOM**



Pfizer AB 191 90 Sollentuna
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se



Aricept® (donepezil) Rx. F. N06DA02 **Indikation:** Symtomatisk behandling av mild till medelsvår Alzheimers sjukdom. **Varningar och försiktighet:** Aricept är kontraindicerat för patienter med känd överkänslighet mot donepezil, piperidinderivat eller ingående hjälpämnen. Försiktighet är påkallad vid behandling av patienter med supraventrikulära kardiella ledningsproblem, obstruktiv lungsjukdom eller svårt nedsatt leverfunktion. **Dosering, styrkor:** 5 eller 10 mg en gång dagligen. Aricept filmdragerad tablett 5 mg eller 10 mg: 28 st, 98 st (tryckpack Ff), 50 x 1 (endos för sjukhusbruk Ef), 100 st (burk Ff). Munsönderfallande tablett 5 mg eller 10 mg: 28 st, 98 st (blister Ff). Datum för senaste översyn av produktresumén: 2009-06-15. För mer information samt förpackningar och prisuppgifter se www.fass.se. ARI101222PSED4



Neurologiska kliniken i Lund

Ständigt full beredskap

På Neurologiska kliniken på Skånes universitetssjukhus i Lund försöker de vara optimalt effektiva och försöker utnyttja de ibland ansträngda resurserna maximalt. Ändå är stämningen till synes avslappnad och harmonisk. Personalen har nära till ett leende och sammanhållningen är god. Men beredskapen är hela tiden på topp, tro inget annat. När det till exempel kommer in en strokedrabbad patient handlar utgången av fallet oftast om sekunder. Något alla är mycket medvetna om.



Roger Siemund, överläkare neuroradiologi, bild och funktionscentrum, Birgitta Ramgren, sektionsansvarig, överläkare neuroradiologi, bild och funktionscentrum och Håkan Widner, verksamhetschef, överläkare och professor

"Neurologi är en av de specialiteter som är extremt kunskapsberoende. Vilket samtidigt gör den väldigt erfarenhetsberoende."

Neurologi i Sverige besöker kliniken en kylslagen dag i mars. Vi blir emellertid snabbt varma, åtminstone i sinnet, när vi presenteras för vår värd. Verksamhetschefen Håkan Widner, överläkare och professor, hälsar oss hjärtligt välkomna och hans entusiasm över verksamheten är smittande. Inte minst när han, efter intervjun, inlevelsefullt visar oss runt på den så kallade strokelinjen och ytterst pedagogiskt visar de olika stationerna och förklarar dess funktioner längs vägen.

Vi slår oss ner i Håkan Widners tjänsterum, som präglas av ett febrilt arbetstempo. Böcker och papper kors och tvärs, på längden och på tvären. Håkan Widner, ett internationellt toppnamn i branschen, försvinner nästan ur sikte när han slår sig ner vid datorn för att kontrollera en faktauppgift.

– Jag har varit klinikchef här i ungefär två och ett halvt år. Innan dess var jag ansvarig för Parkinsonteamet och läkemedelsansvarig. Född i Göteborg, uppvuxen i Malmö, utbildad i Lund. Jag har verkat på arton sjukhus och genom forskningen har jag i princip varit jorden runt. Så har jag haft ett antal år i Stockholm och i USA, berättar Håkan Widner om sin bakgrund.

Vi ber honom en smula överrumplande beskriva Neurologiska kliniken i Lund med tre ord.

Svaret kommer dock blixtnabbt: Vårda. Värna. Förnya. Vilket följs av ett eftertänksamt:

– Jag skulle väldigt gärna ha med ordet förmedla också. Vilket vi härmed gärna bjuder på.

MÅNGA OLIKA DIAGNOSER

Kliniken kan betecknas som medelstor. År 2010 uppgick personalstyrkan till 175 personer. Om man räknar om det till antal tjänster handlade det om 135, varav ungefär 25 till 30 läkare. Den siffran varierar något, eftersom neurologen är en utbildningsklinik för specialister.

Samma år uppgick antalet inläggningar till 2 500, varav 90 procent var akuta. Omsättningen var 186 miljoner kronor, av vilka personalkostnaden uppgick till 77 miljoner kronor.

– Vi har dessutom fem professorer knutna till oss, påpekar Håkan Widner.

Kliniken har en stor öppenvårdsmottagning. Där förekommer även avancerade behandlingar.

– Neurologi är en volymspecialitet. Till skillnad från många andra kliniker på sjukhuset sysslar vi med 3 000 diagnoser, där hälften är "icke stroke", skulle man kunna säga. Det vill säga MS, Parkinson, epilepsi, ja, de riktigt stora, helt enkelt.

– I Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen är vi den största neurologiska kliniken. Vi har som uppdrag ett uppdragsområde som täcker Region Skåne, med Södra sjukvårdsregionen som sekundärt område. Det är fjorton sjukhus som remitterar till oss.

För närvarande pågår en koordinering, och fusionering, mellan Malmö och Lund. Det vill säga Skånes universitetssjukhus som en enhet, men fortfarande med två neurologiska kliniker.

– Vi har som uppdrag att samordna detta. Om det här så småningom blir en klinik vet vi faktiskt inte. Däremot kommer vi under kommande höst att bilda ett gemensamt pa-

tientflöde. Ansvar vi har är att det ska bli bättre. Vi måste värna det som finns. Men det ska förädlas och förbättras.

– Däri ligger ambitionen och så tror vi att det kan bli, om det inte kommer in faktorer som vi inte råder över. Man måste ta hänsyn till att ett universitetssjukhus inte bara handlar om närområdet.

– Malmökliniken har till väldigt stor del haft Malmö kommun som upptagningsområde, plus en del av Trelleborg, medan vi i princip haft hela södra sjukvårdsregionen. Vi kan erbjuda hela spektrat av behandlingar, säger Håkan Widner.

Det medför en process som naturligtvis varken är okontroversiell eller okomplicerad. Den kräver att de inblandade beslutsfattarna verkligen kan kliniken inifrån.

– Neurologi är en av de specialiteter som är extremt kunskapsberoende. Vilket samtidigt gör den väldigt erfarenhetsberoende. Att ha system som säkrar kunskapen, att den bevaras och utvecklas, är oerhört viktigt. Kompetensförsörjning är en mycket viktig del av planeringen.

– Det handlar om att göra allt detta spännande, intressant och utmanande. Neurologi är kul. Det är action! understryker Håkan Widner.

Han exemplifierar:

– Vid ett hjärtstopp är det hjärnan som tar stryk. Man ska ha igång cirkulationen för att rädda hjärnan. Hjärtat i sig klarar det ganska bra och för hjärtstopp finns det en organisation, där vi är med på utvärderingarna. Men den riktigt urakuta verksamheten är neurologin, neurokirurgin. Det är där man ska ta de riktigt snabba besluten. Något som inte riktigt har slagit igenom överallt ännu, med stroke till exempel. Det är viktigt med kampanjer ut mot allmänheten och klargöra att det är minst lika bråttom vid en stroke som vid ett hjärtstopp.

ETT FINMASKIGT NÄTVERK

Samarbetet mellan Neurologiska kliniken i Lund och andra hjärn- och lungkliniker runt om i landet finns det olika sätt att se på.

– På klinisknivå är det en sak. När det gäller subspecialitet är det så mycket mer. Det finns yrkesorganisationer för Parkinson, MS, epilepsi, muskelsjukdomar, polyneuropatier, ALS, hjärntumörer. Och det är ett nätverk som är väldigt finmaskigt.

– De två tre stora av subspecialiteterna här är MS, epilepsi och Parkinson, som har väldigt starka organisationer med nära samarbete. Beträffande strokeintervention är det Stockholm, Göteborg och Lund som har nära kontakt.

– När det gäller stroke är det mer regionalt inriktat. Det finns en övergripande strokeprocess i Region Skåne, men vi har precis "linkat" den strokeprocessen med Stockholm. Så här är mycket influenser och kontakter, konstaterar Håkan Widner.

På det internationella planet är samarbetet på forskningsidan intensivt. Bo Norrving, professor i Lund, är till exempel ordförande i World Stroke federation, med allt vad det innebär.

– Bo Norrving har ett fantastiskt bra perspektiv och ett fantastiskt nätverk. Inte minst därför har vi en fenomenal influens på bra och dåliga exempel, vilket är nyttigt när vi



diskuterar sammanslagningar. Vi sneglar på tio olika modeller av fusioner, säger Håkan Widner.

Som ett exempel på brett, gränsöverskridande samarbete nämner han Köpenhamn. Man har bland annat sytt ihop en skandinavisk specialistutbildning i rörelsesjukdomar. För att nämna något annat har Lund kunnat erbjuda urakut strokeinterventionsbehandling över sundet.

– Vi har haft akuta patienter från Köpenhamn som kommit med ambulans över bron. Rent logistiskt har det fungerat väl, säger Håkan Widner.

– Återigen, det här är en kunskapsintensiv verksamhet. Där vi hela tiden värnar kunskapen, förmedlar den så att den



Håkan Widner, Magnhild Sandberg-Wollheim, överläkare, em

NEUROLOGISKA KLINIKEN I LUND

Neurologi är en gren av medicinen som behandlar sjukdomar i nervsystemet. Många neurologer är inblandade i klinisk forskning, kliniska prövningar men även grundforskning.

Neurologiska kliniken i Lund har under lång tid tillhört Sveriges ledande kliniker inom strokevården. Kliniken var till exempel bland de första i Sverige med att införa en så kallad strokeenhet. Den var även tidigt ute med så kallade observationssalar.

Den 9 mars i år invigdes den nya stroke-observations-salen på avdelning 25. Det betyder att antalet övervakningsplatser för patienter med akut stroke ökar från fyra till sex.

Samtidigt införs en ny jourlinje, "Stroke Direkt". I fortsättningen ska alla patienter med symtom på stroke bedömas av en neurolog.

Källor: Wikipedia, Region Skåne

hela tiden hålls levande, den ska utvecklas och förnyas genom forskning, sammanfattar Håkan Widner.

GOTT OM VETERANER

Personalomsättningen på kliniken är förhållandevis låg och det finns gott om veteraner här. Folk som har varit här länge. Det finns också en hel del som har sin tjänst här men sysslar med mycket annat. Vilket innebär en tjänstledighet som är ganska stor, beroende på föräldraledigheter och, på läkarsidan, forskningsaktiviteter.

– Vi har fem professorer, ett gäng docenter och doktorander, även ibland paramedicinare knutna till oss. Alla de här sidouppdragen gör att det blir många huvuden, säger Håkan Widner.

I det spända ekonomiska klimat som råder är det ständigt "slagsmål" om resurser. Så även inom vården. Något som också Neurologiska kliniken har känt av.

– Vi höll vår personalbudget med ett nödrop 2010. Vi skulle behöva ha möjlighet att ersätta för timanställda. Kan man inte ersätta frånvarande utifrån innebär det övertid och det märks hur det sliter. Till slut blir belastningen för stor.

– Ändå har vi lyckats hålla personalbudgeten. Men den är onekligen slimmad.

– Vårt stora problem är läkemedelskostnaderna.

– Annars är vi förhållandevis väl täckta, även om det alltid är konkurrerande verksamhet med forskning. Alla tog ut den forskningstid de hade kämpat ihop medel till. Det går runt men det är ett pussel. Förra sommaren var det en del personalkategorier som kom i kläm.

– Ett annat stort problem på Skånes universitetssjukhus är platsbristen. Vi kan inte ta emot och lägga in alla neurologiska patienter som vi tycker är rimligt hos oss. Vi är inte den klinik som drabbats hårdast. Men det är ett stort bekymmer.



Text: MICHAEL LJUNGBERG,
Textbyrån MLT

Foto: LENNART TIDMAN, Textbyrån MLT



Lena Asmoarp,
sjuksköterska,
dagvårdavdel-
ningen neurolo-
giska kliniken
mottagning



Gunnar Andsberg,
överläkare, stf
team-ansvarig
stroke teamet



Carl Rosenblad, ST-läkare i neurologi 50%, 50% Lunds
Universitet Bente Rexed forskartjänst med arbete för kliniska
tillämpningar med genterapi vid Parkinsons sjukdom

Tre röster om Neurologiska kliniken i Lund

Vid vårt besök på Neurologiska kliniken i Lund ställde Neurologi i Sverige några frågor till tre av medarbetarna.

1. Hur länge har du jobbat på kliniken?
2. Hur tycker du arbetet fungerar här, ditt eget och generellt?
3. Är det något du skulle vilja förändra?
4. Beskriv kliniken, helt subjektivt, med tre ord!

Lena Asmoarp, sjuksköterska, MS-behandling med mera:

1. – Tio år, ungefär.
2. – Det arbete som jag har här fungerar jättebra, tycker jag. Sedan är det alltid svårt att se och få grepp om helheten. Men det fungerar bra i stort sett.
3. – Det är inga lätta frågor! Man ser väl ofta till sin egen verksamhet. Men det är klart att man skulle vilja ha mer tid för att utvärdera behandlingseffekt, eller mer metoder för att utveckla behandlingseffekt. Egentligen är det naturligtvis en resursfråga.
4. – Sammanhållning. Stimulerande. Patientkontakt.

Carl Rosenblad, ST-läkare, forskare genterapi mot Parkinson:

1. – Snart fem år.
2. – Jag tycker det fungerar bra. Det finns ju en väldigt stor kunskapsbredd och en öppenhet för att diskutera med både äldre och yngre kolleger. Kollegialiteten när det gäller kunskap är väldigt bra. Personligen trivs jag mycket bra. Det är ju en blandad verksamhet, relativt akutrelaterad på den kliniska sidan. Men vi har en blandning av mottagningsverksamhet, akutverksamhet och jourverksamhet.
– För min del har jag också en forskningsdel och forskar för närvarande på halvtid. Något som passar mig bra.

3. – Inte i stora drag. Men neurologin utvecklas mycket när det gäller behandlingar. Historiskt har det främst varit en diagnostiserande specialitet, där man kunna konstatera en hel del men kanske inte åtgärda speciellt mycket. – De senaste ett till två decennierna har det skett en väldigt förändring. En förändring som fortfarande håller på. Där hade det varit trevligt om det så att säga fanns en förståelse för det. Förändringarna medför ökande kostnader. Men det måste finnas en medvetenhet om att det är en specialitet i förändring. Både när det gäller resurskraven och kraven på oss vad det gäller det vi ska, eller förväntas, leverera.
4. – Kunskapsintensiv. Multidisciplinär. Utvecklingsintresserad.

Gunnar Andsberg, överläkare, stroke internationell behandling:

1. – Sedan 1992. Jag var här en vända -89 också precis efter studierna.
2. – Det är en oerhört bra klinik att vara på. Vi täcker en väldigt stor grupp patienter med neurologiska besvär. Dels de traditionella specialiteterna, migrän, MS, Parkinson, muskelsjukdomar och så då stroke också.
– Vi sköter ju stroke dygnet runt. Det ger en bredd. Kliniken har också en lång tradition av forskning.
3. – En av de viktigare bitarna är att det skulle finnas fler beslutsfattare i sjukhusledningen som begriper neurologi. Det är lite svårt att få de "gamla stötarna" att förstå den enorma utvecklingen som neurologin genomgått de, låt säga tjugo, senaste åren.
– De tycker inte om att vi blivit mycket dyrare. Men de tänker inte på att de gigantiska landvinningar vi har gjort ligger utöver den vård vi haft tidigare och det kostar lite grann. Vi ska hela tiden hålla budget och får inte ett öre mer trots alla dessa landvinningar.
– Det tar så mycket tid att få folk att förstå de här sakerna. Vi har gått från en diagnostiserande disciplin till en behandlande och gjort ett paradigmskifte. Annars tror jag det är få kliniker som det är så spännande att arbeta på som vår.
4. – Stimulerande. Utvecklande. Utmanande.

Stroke

*"Fysisk aktivitet minskar risken för
förstagångsinsjuknande i stroke."*



INTERNATIONAL STROKE CONFERENCE, LOS ANGELES

Viktigt fortsätta med förebyggande åtgärder vid stroke

Nya amerikanska riktlinjer ger praktiska råd om omhändertagande av strokepatienter. Dessutom är nya tekniker under utveckling för individualiserad akutbehandling av stroke. Detta var några av de rön som presenterades vid den internationella Strokekonferensen i Los Angeles i februari. Här presenterar professor **Arne Lindgren**, institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Neurologi, ett urval av de 900 föredrag och postrar som presenterades vid konferensen.

Varje år i februari äger International Stroke Conference rum i USA, i år i Los Angeles. Liksom tidigare år var det ett stort antal deltagare. Inte mindre än 4 300 personer från framförallt Nordamerika, men också många andra länder deltog. Antalet deltagare från Sverige var dock lågt, vilket är beklagligt med tanke på den höga kvaliteten på mötet.

Över 1 400 abstrakter hade skickats in och totalt presenterades 900 av dem i form av föredrag och postrar. Många parallella sessioner gjorde det omöjligt att inhämta all tillgänglig information.

American Heart Association och American Stroke Association samarbetar mycket nära och för första gången har nu en neurolog, professor Ralph Sacco, valts till ordförande för de båda organisationerna. Ralph Sacco betonade i sitt anförande att även om dödligheten i stroke minskar är det viktigt att fortsätta med förebyggande åtgärder.

Här presenteras ett urval av intressanta presentationer och diskussioner.

PRIMÄRPREVENTION OCH STROKE

Acetylsalicylsyra och dess effekt som primärprevention togs upp. Man uppmärksammade också den nyligen publicerade

artikeln i Lancet som pekar på att behandling med acetylsalicylsyra kan minska risken för att dö i olika typer av cancer¹. Detta skulle således kunna vara en positiv bieffekt av att behandla patienter med acetylsalicylsyra som profylax mot vaskulära händelser.

- Inom preventionen mot stroke betonades också icke farmakologiska åtgärder inklusive livsstil. Gillian Mead från Edinburgh diskuterade i en presentation betydelsen av fysisk aktivitet. Fysisk träning kan definieras som fysisk aktivitet som är planerad, repetitiv och strukturerad med avsikt att träna (förbättra) en eller flera komponenter av fysisk förmåga. Såväl kardiopulmonell förmåga som muskulär förmåga kan tränas. Fysisk aktivitet minskar risken för förstagångsinsjuknande i stroke².

Amerikanska riktlinjer föreslår nu fysisk träning under minst 150 minuter per vecka av moderat intensitet eller 75 minuter per vecka med intensiv aerobisk fysisk aktivitet³. Effekten tros kunna medieras av sänkt blodtryck, förbättrad lipidprofil och glukosmetabolism, sänkt kroppsvikt och troligen har fysisk aktivitet även gynnsam påverkan på vaskulära faktorer och trombocyter.

Mead och medarbetare har nu gjort en systematisk översikt av fysisk träning även efter stroke och funnit att trots

oklar effekt på överlevnad så har fysisk träning positiva effekter på gångförmågan. Slutsatsen var att man kan inkludera moderat kardiopulmonell träning under cirka 30 minuter de flesta dagar i veckan efter stroke.

- Graeme Hankey från Perth, Australien gjorde en mycket fin genomgång av rådande kunskapsläge kring vitaminer, fiskolja och näringstillskott som sekundärprevention efter stroke. Han drog slutsatsen att vissa data kan peka på att tillförsel av betakaroten och vitamin A snarast kan vara associerat med ökad risk för död. Tillskott av vitamin E kan eventuellt minska risken något för ischemisk stroke men i gengäld något öka risken för hjärnblödning.

Kalciumtillskott tycks inte minska risken för stroke och kan vara associerat med ökad risk för hjärtinfarkt. Vitamin D respektive fiskolja har inte kunnat påvisas förebygga stroke. Som slutsats kan man inte helt utesluta att tillförsel av något av ovanstående till och med kan öka risken för insjuknande och därför är det olämpligt att förbehållslöst rekommendera dessa preparat.

- Ralph Sacco framförde i ett anförande tanken på att man i första hand kanske inte skall tala om riskfaktorer utan i stället om hälsofaktorer. Dessa kan inkludera:

1. Lämpligt kolesterolvärde
2. Lämpligt blodtryck
3. Blodsockerkontroll
4. Korrekt vikt
5. Fysisk aktivitet
6. Icke rökning
7. Diet med 4-5 portioner frukt och grönsaker per dag, inte för högt saltintag, fisk två gånger per vecka

American Stroke Association har en hemsida, Life's simple 7 (mylifecheck.heart.org), där man kan ange sin situation avseende dessa olika faktorer och sedan få en bedömning av sin vaskulära risk.

Sammanfattningsvis finns det således många tankar kring både farmakologisk och icke farmakologisk strokeprevention att beakta.

NYA RIKTLINJER I USA

- Vid ett symposium redovisades aktuella amerikanska rikt-

linjer för ett flertal olika områden. I USA har man tagit fram ett flertal aktuella riktlinjer inklusive primärprevention, behandling efter inträffad ischemisk stroke/TIA, sinustrombos och hjärnblödning som är mycket läsvärda och av stort praktiskt intresse att studera (tabell 1).

Riktlinjer från olika delar i världen kompletterar ofta varandra med olika intressanta synpunkter och därför kan det vara av värde även för oss i Sverige att ta del av de amerikanska riktlinjerna.

Bland saker som kan nämnas är till exempel inom primärprevention att det fortfarande betonas hur angeläget det är med blodtryckskontroll. För behandling efter inträffad ischemisk stroke/TIA finns det intressanta avsnitt som diskuterar omhändertagande av patienter med öppetstående foramen ovale (förbindelse mellan hjärtats förmak) respektive arteriell kärl-dissektion.

Inom sinustrombos-området nämner man att MR-undersökning med gradientekoteknik kan öka möjligheterna för diagnos av sinustrombos. Som tidigare rekommenderas anti-coagulantibehandling även till patienter med hemorragiskt inslag i den cerebrala parenkymskadan. Behandlingstidens längd för antikoagulantia är beroende av om bakomliggande orsak kunnat påvisas eller inte.

Ett område inom hjärnblödning som diskuteras är blodtryckskontroll i akutskedet efter hjärnblödning där man rekommenderar akut behandling vid systoliskt blodtryck över 200 mmHg och att detta även kan övervägas vid tryck 180–200 mmHg särskilt om man inte noterat tecken på förhöjt intrakraniellt tryck.

BLODTRYCK OCH STROKE

- Amit Mistri från Leicester, Storbritannien, diskuterade blodtrycksvariabilitet. De senaste årens iakttagelser att olika blodtryckssänkande läkemedel i olika grad påverkar variabilitet i blodtryck hos enskilda patienter diskuterades⁴. Det är möjligt att denna mekanism i viss mån kan förklara skillnader i effekt mellan olika läkemedelsklasser. Till exempel har man från ACCOMPLISH-studien rapporterat att kombinationen ACE-hämmare (benazepril) och tiazid (hydroklortiazid) oftare leder till njurpåverkan eller kardiovaskulär död jämfört med kombinationen ACE-hämmare (benazepril) och en kalciumblockare (amlodipin)⁵. Mistri menade att detta kan överensstämma med att kalciumblockare reducerar blod-

AKTUELLA AMERIKANSKA RIKTLINJER MED ANKNYTNING TILL CEREBROVASKULÄR SJUKDOM

Område	Referens
Primärprevention	Goldstein et al. Primary prevention. Stroke. 2011;42:517-584
Handläggning efter cerebral infarkt/TIA	Furie et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. Stroke 2011;42:227-276
Sinustrombos	Saposnik et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. Stroke 2011, 3 Feb. e-pub ahead of print
Hjärnblödning	Morgenstern et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke 2010;41:2108-2129

Tabell 1. De amerikanska riktlinjerna vid cerebrovaskulär sjukdom är mycket läsvärda.

"Riktlinjer från olika delar i världen kompletterar ofta varandra och därför kan det vara av värde även för oss i Sverige att ta del av de amerikanska riktlinjerna."

trycksvariabiliteten mer än diuretika. Detta tyder på att man bör ha blodtrycksvariabilitet mer i åtanke än vad som tidigare varit fallet. Man kan därför till exempel fundera på att ett tillfälligt uppmätt förhöjt blodtryck följt av ett senare uppmätt normalt blodtryck kan indikera ökad blodtrycksvariabilitet.

- Else Charlotte Sandset från Ullevål, Oslo rapporterade slutresultat från multicenterstudien SCAST (Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial) där flera svenska center, inklusive Lund, deltagit. Resultaten, som samtidigt publicerats i Lancet, kunde inte påvisa att försiktig blodtryckssänkning i akutskedet med angiotensin II-receptorantagonisten candesartan skulle vara gynnsamt hos stroke-patienter med systoliskt blodtryck över 140 mmHg, där behandlande läkare inte funnit en klar klinisk indikation för blodtryckssänkning⁶.

Således finns det fortfarande inte stöd för att sätta in ytterligare blodtryckssänkning till patienter med lätt förhöjt blodtryck i akutskedet. Däremot brukar man vanligen låta redan tidigare insatt antihypertensiv behandling kvarstå.

GENETIK OCH STROKE

Ett stort antal presentationer diskuterade genetiska faktorer och stroke.

- Från Avdelningen för Neurologi i Lund medverkade vår forskargrupp i två arbeten med genetisk forskning kring hjärnblödning. I det ena arbetet visas att APOEε2 och APOEε4 är oberoende riskfaktorer för lobär hjärnblödning vilket stämmer överens med dessa genetiska varianter samband med amyloid. Dessutom rapporterades i detta arbete även en ny association mellan APOEε4 och djupt belägen hjärnblödning.

- I ett andra arbete presenterade vi att vid lobär hjärnblödning är APOEε2 associerad med större initial blödningsvolym och även efterföljande blödningsexpansion. Detta antyder att amyloidrelaterade processer associerade med APOE kan ha ett samband med volymen på hjärnblödning och att volymen på blödningsen kan vara större vid hjärnblödning relaterad till cerebral amyloid angiopati än vid hjärnblödning av annan orsak.

I överensstämmelse med detta kunde studien inte påvisa motsvarande samband för djupt belägen hjärnblödning.

REKANALISERING OCH STROKE

I ett avslutande anförande på kongressen diskuterade professor Gregory Albers från Stanford olika missuppfattningar kring cerebral ischemi. Han diskuterade bland annat att det inte bara är frågan om att ett visst tidsfönster skall föreligga

för ischemins varaktighet för att skadade delar av hjärnan skall kunna räddas.

Vissa patienter kan ha en irreversibel skada redan bara någon timme efter insjuknandet medan andra kan ha räddningsbart hjärnparenkym även flera timmar efter 4,5-timmarsgränsen.

Albers tog upp att diffusions-MR kan definiera den ischemiska kärnan mycket adekvat. Under de sista åren har man försökt selektera patienter för rekanalisering med hjälp av diffusions- och perfusions-MR, så kallad mismatch-metod där liten diffusionsskada och stor perfusionsdefekt skulle indikera att en stor del av den ischemiska hjärnvävnaden kan räddas med rekanalisering.

Tyvärr har resultaten i studier som använt mismatch för att selektera patienter inte varit särskilt imponerande. Det är möjligt att de gränser och parametrar man använt för perfusions-MR varit felaktiga och att man därmed även inkluderat områden med oligemi som i själva verket haft liten risk för permanent skada. Genom att i stället använda variabeln Tmax som är relaterad till time to peak vid perfusionsundersökning och sätta gränsen för Tmax till mer än 5,5 sekunder kan man säkrare detektera gränsen för penumbra (randzonen mellan en hjärninfarkt och den omgivande hjärnvävnaden) (områden med cerebralt blodflöde på mindre än 20 mL/min/100 gram)⁷.

Vidare påpekade Gregory Albers att visuell bedömning av perfusion-diffusion mismatch är opålitligt för att selektera patienter för trombolys. Automatiserad mjukvara som kan påvisa områden med perfusionsnedsättning under en viss gräns är mer pålitliga⁸. Dessa iakttagelser kan få stor betydelse i de nya studier som nu planeras för att finna patienter som är lämpliga för rekanalisering med trombolys och/eller trombektomi.

Ovanstående är bara ett mycket enstaka urval bland allt som fanns tillgängligt under mötet. Om kvaliteten håller motsvarande höga klass följande år kan denna kongress verkligen rekommenderas för stroke-intresserade personer.

Nästa kongress blir i New Orleans i februari nästa år.



ARNE LINDGREN
överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper Lund,
Neurologi, Lunds universitet och
neurologiska kliniken Lund,
Skånes universitetssjukhus

REFERENSER

1. Rothwell et al. Lancet. 2011;377:31-41.
2. Lee et al. Stroke 2003;34:2475-2482.
3. Goldstein et al. Stroke 2011;42:517-584.
4. Rothwell et al. Lancet 2010; 375: 895-905.
5. Bakris et al. Lancet. 2010;375:1173-1181.
6. Sandset et al. Lancet. 2011;377:741-750.
7. Zaro-Weber et al. Stroke 2010;41:2817-2821.
8. Campbell et al. Cerebrovasc Dis. 2010;29:592-596.

Avbildande metoder vid demenssjukdom ger ny kunskap

Forskningen med fokus på imaging har gett oss ny kunskap om hur demenssjukdomarna utvecklas. Dessutom har vi sett en kraftfull utveckling av dessa metoders betydelse inom diagnostiken. I denna artikel diskuterar **Lars-Olof Wahlund**, professor i geriatrik vid Karolinska institutet och överläkare vid Geriatriska kliniken på Huddinge sjukhus de framsteg som gjorts på senare tid inom området hjärnabbildning och demenssjukdom.

Demenssjukdomar utgör en av de största sjukdomsgrupperna i Sverige. Cirka 150 000 personer har i dag någon form av demenssjukdom. Det beräknas att cirka 20 000–25 000 nya fall tillkommer varje år. Den vanligaste demenssjukdomen är Alzheimers sjukdom följt av demens orsakad av blodkärlsförändringar i hjärnan, vaskulär demens och en grupp sjukdomar som i sin symptombild har kognitiva symptom, så kallade sekundära demenssjukdomar.

Kunskaperna kring dessa sjukdomar har ökat avsevärt sista tjugo åren. De olika processer i hjärnan som leder fram till en demenssjukdom har kunnat studeras inte minst med hjälp av en stark utveckling inom det hjärnavbildande området. Hjärnavbildande metoder (modaliteter) kan delas in i två grupper, dels metoder som avbildar hjärnans struktur och dels metoder som avbildar olika hjärnfunktioner.

Datortomografi (DT) och magnetisk resonanstomografi (MRT) är de mest använda strukturella avbildningsmetoderna. Då det gäller funktionell avbildning används främst enfotonemissionstomografi (SPECT, single photon emission computed tomography) och positronemissionstomografi (PET). Dessa senare metoder används främst till att avbilda regionalt blodflöde i hjärnan samt glukosomsättning.

DIAGNOSTISKA KRITERIER

De diagnostiska kriterierna för Alzheimerdemens kräver att man utesluter ett antal hjärnsjukdomar innan man kan fastställa diagnosen Alzheimers sjukdom. Detta har inneburit att datortomografi/MRT numera används för att utesluta till exempel hjärntumörer, blödningar, större infarkter och normaltryckshydrocefalus.

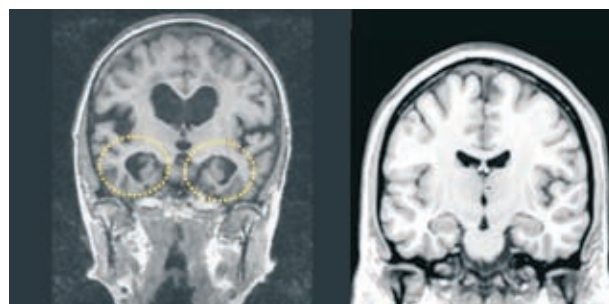
Med MRT:s introduktion kom man också att kunna studera förändringar i hjärnans vita substans. Magnetisk resonanstomografi har en stor känslighet för patologiska processer. Det har inneburit att man använder tekniken för att kartlägga graden av vitsubstansförändringar, något som ingår i de diagnostiska kriterierna av vaskulärdemens. Förekomst av utbredda vitsubstansförändringar stöder en sådan diagnos¹.

I och med att kunskapen om hur Alzheimers sjukdom utvecklats har också möjligheterna till att diagnosticera sjukdomen tidigt ökat. Behovet av tidig diagnostik är också up-

penbart då vi inom en inte alltför avlägsen framtid räknar med att få betydligt effektivare läkemedel mot sjukdomen och dessa måste sättas in tidigt i förloppet.

Man har framför allt fokuserat kring sjukliga processer i de mediala temporalloberna, som entorhinalcortex och hippocampus. Det visar sig att dessa strukturer är mycket tidigt atrofierade vid Alzheimers sjukdom och med hjälp av MRT kan man också fastställa en sådan atrofi² (figur 1). Datortomografi kan också användas för dessa strukturer. Bäst avbildas dessa strukturer i koronar snittprojektion (en bestämd snittriktning), något som en modern datortomograf kan göra genom rekonstruktion till koronara snitt. På så sätt kan samma bedömning göras med bägge modaliteterna.

ALZHEIMERS SJUKDOM MED MEDIAL TEMPORALLOBSATROFI



Figur 1. Bild av medial temporallobsatrofi vid Alzheimers sjukdom. Den vänstra bilden visar atrofierade hippocampi (gul cirkel). Jämför med normalfallet till höger.

BEDÖMNING AV VOLYMER

Olika tekniker finns för att mäta atrofi i de mediala temporalloberna (MTA). Den kliniskt mest användbara tekniken är visuell skattning av MTA med användning av Scheltensskalan³. Här skattas atrofin i en femgradig skala från 0 till 4. Det finns forskning kring detta och bland annat har vi själva kunnat visa att förekomst av medial temporallobsatrofi hos patienter med mild minnessvikt (MCI) utgjorde en enskild stark riskfaktor för utveckling av Alzheimers sjukdom två år senare⁴.

Nu mera pågår också studier för att validera metoden mot volymräkningar av bland annat hippocampus och man arbetar också med att få fram normativa värden genom att använda metoderna på populationsbaserade kohorter. Medial temporallobatrofi kan användas för att diagnosticera Alzheimers sjukdom och förekomst av sådan atrofi är ett relativt starkt stöd för sjukdom.

Emellertid är MTA i sig inte specifikt för Alzheimers sjukdom utan förekommer också vid olika former av frontotemporala demenssjukdomar. Arbeta pågår nu också med att implementera denna metod vid datortomografiska undersökningar. Datortomografi är en betydligt mer använd modalitet för hjärnbildning. Antalet demensutredningar nu och i framtiden kommer att vara mycket stort så man kan knappast förvänta sig att alla dessa ska undersökas i magnetkameror.

I Socialstyrelsens nya Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom som publicerades 2010, fastställs att en basal demensutredning skall innehålla en datortomografi av hjärnan⁵. Man rekommenderar också i samma riktlinjer att en magnetkameraundersökning utförs i de utvidgade utredningarna. Dessa utredningar genomförs företrädesvis inom specialistmottagningar.

VOLYMETRI MED MAGNETKAMERA

Magnetkameratekniken utvecklas starkt och numera finns metoder för helautomatiska beräkningar av i stort sett alla strukturer i hjärnan. Det som krävs är hög bildkvalitet och speciella beräkningsprogram. Med hjälp av dessa beräkningar kan man helt automatiskt och oberoende få fram volymer på i stort sett samtliga strukturer i hjärnan.

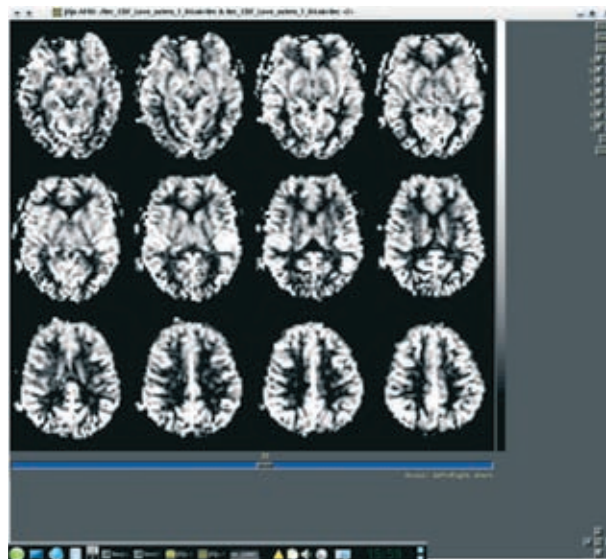
Fördelen med detta är objektiviteten och snabbheten i processerna. Dessa metoder används framför allt inom forskning och det visar sig att genom att kombinera flera strukturer, så kan man öka den diagnostiska säkerheten⁶. Dessa data kan tas fram utan stor tidsåtgång och kan i framtiden leda till en förbättring av den diagnostiska säkerheten vid samtliga demenssjukdomar.

Man har också utvecklat metoder för manuell utlinjering av strukturer och denna teknik är den man fortfarande anser vara "golden standard" för volymetriska mätningar av hjärnstrukturer.

ANDRA "NYA" MR- METODER

MR har även andra möjligheter, till exempel kan man studera den vita substansens funktion genom DTI (diffusion tensor imaging). Denna studerar vattenmolekylernas rörelse i olika riktningar. För en översiktlig beskrivning av metoderna i detta avsnitt, se referens 7. Eftersom den vita substansen är ett slags kabelverk och vattnet rör sig väldigt begränsat i en eller två riktningar så kommer avvikelser från en ensidig rörelse av vattnet att utgöra ett tecken på skada i till exempel myelin.

En annan teknik som utvecklas är arterio-spinn label (ASL) och med denna teknik kan man studera regionalt cerebralt blodflöde utan tillförsel av kontrastmedel (figur 2). Metoden innebär att man märker inflydande vattenmolekyler i carotiskärlen och sedan studerar man relaxationsproces-



Figur 2. Regionalt cerebralt blodflöde hos en frisk person avbildat med ASL. Man ser högt rCBF i kortikala områden som ljusa.

sen i dessa vattenmolekyler i och med att de flödar igenom. Denna teknik är fortfarande på utvecklingsstadiet men har stora möjligheter att ersätta nuvarande metoder för regionalt cerebralt blodflöde, såsom SPECT och PET.

En annan metod som baseras på magnetisk resonanstomografi är magnetisk resonansspektroskopi där man kan mäta koncentrationer av ämnen i hjärnan. Denna teknik förbättras avsevärt i och med att man ökat fältstyrkan i magnetkamerorna. Den vanligaste fältstyrkan som används nu är 1,5 tesla, men man håller snabbt på att övergå till dubbla fältstyrkan 3 tesla.

Med dessa kameror har man ganska bra möjligheter att få fram bra MRS-undersökningar. Det man främst tittar på är ämnen såsom N-acetylaspartat (NAA) och myoinositol. Dessa ämnen reflekterar neurontäthet och gliacellsaktivitet alternativt osmolär aktivitet. Man kan tänka sig att använda dessa i diagnostiska sammanhang eftersom koncentrationen NAA sjunker vid Alzheimers sjukdom medan koncentrationen myoinositol ökar.

Mer forskning krävs emellertid för att de här metoderna ska kunna bli kliniskt användbara.

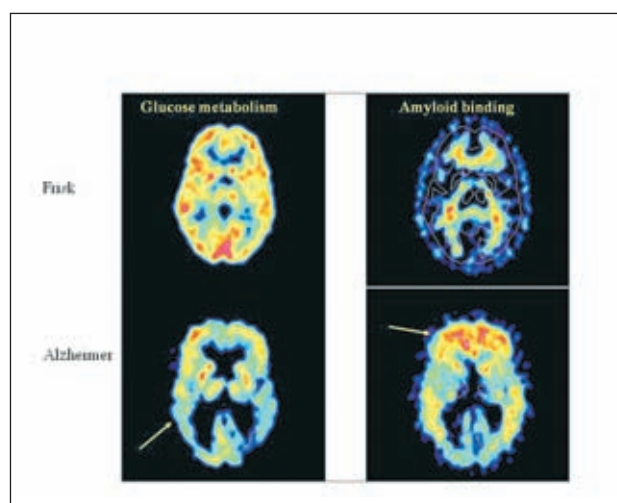
FUNKTIONELLA METODER

Dessa senare MR-tekniker kan sägas vara funktionellt avbildande, andra funktionella avbildningsmetoder är SPECT och PET och de används också vid demensutredningar.

SPECT används framför allt för att studera hjärnans regionala cerebrala blodflöde och de olika demenssjukdomarna uppvisar karakteristiska mönster. Vid Alzheimers sjukdom får man en reduktion av det regionala cerebrala blodflödet i parietala och temporala områden medan man vid frontallobdemens får en reduktion av blodflödet i frontala delar av hjärnan. SPECT kan också användas för att studera dopamintransportaktiviteten och en reduktion av denna i basala ganglier utgör ett starkt tecken på Lewy-Body demens och Parkinsonsdemens.

PET används mycket lite inom den diagnostiska verksamheten men utgör ett viktigt forskningsinstrument. Tidigare har man framför allt studerat sockeromsättning och då har metoden speglat ungefär detsamma som regionalt cerebralt blodflöde. Metoden är emellertid känsligare och kan tidigare än SPECT upptäcka förändringar.

De sista åren har emellertid en ny teknik tagits fram med möjligheter att avbilda de amyloida plackerna i hjärnan hos Alzheimerpatienter. Med denna teknik kan förekomst av plack fastställas figur 3. Vid Alzheimers sjukdom har man en ökad förekomst av amyloid och plack och man har kunnat konstatera att förekomst av plack föreligger långt innan de första kliniska symptomen blir tydliga.



Figur 3. PET-bilder vid Alzheimers sjukdom. De vänstra bilderna visar glukosomsättning med nedsatt metabolism i parietala områden (gul pil). De högra bilderna visar förekomst av amyloidinlagring i hjärnan visualiserade med Pittsburgh compound-B, PIB. Källa: A Nordberg

Man anser numera att vid klinisk debut av Alzheimers sjukdom har sannolikt de patologiska hjärnförändringarna förekommit i upp till 10–20 år. Kliniskt kan man tänka sig använda tekniken för mycket tidig diagnostik. PET-undersökningar är relativt kostsamma och otillgängliga men sannolikt kommer antalet PET-kameror att öka i Sverige under den närmaste tiden då behovet inom onkologin är mycket stort.

FÖRSLAG PÅ NYA KRITERIER

Dessa framsteg inom avbildningsområdet och de ökade kunskaperna vad det gäller Alzheimers sjukdom har resulterat i förslag till nya diagnostiska kriterier. I dessa kriterier används både strukturell och funktionell avbildning som stödskriterier. Dessa så kallade Dubois-kriterier konstaterar att man har Alzheimers sjukdom om det föreligger en episodisk närminnesstörning kombinerat med a) antingen medial temporallobatrofi eller b) nedsatt glukosomsättning vid PET eller c) patologiska demensmarkörer i likvorvätska eller d) förekomst av patologisk mutation i släkten.

Detta sätt att resonera kring diagnostiken kommer även att slå igenom i de nya föreslagna DSM V-kriterierna (femte

utgåvan av det amerikanska systemet för diagnostisering och klassificering av psykiatriska tillstånd). Här kommer man i betydligt högre utsträckning att använda sig av resultat från avbildande metoder i diagnostiken.

Sammanfattningsvis har användandet av strukturell avbildning fått en framträdande plats i demensdiagnostik från att enbart ha använts för att utesluta andra förklaringar till patienternas kognitiva svikt till att utgöra en väsentlig del i det differentialdiagnostiska resonemanget.

Utvecklingen inom molekylär imaging via PET har också ökat förståelsen för hur Alzheimers sjukdom utvecklas och har gett ökade möjligheter till mycket tidig diagnostik. Det finns en rad lovande MR-baserade tekniker som med all sannolikhet kommer att få stor betydelse för att förbättra den tidiga diagnostiken av framför allt Alzheimers sjukdom i framtiden.



LARS-OLOF WAHLUND

professor, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet, Huddinge

Referenser

1. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993
2. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli CS. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurology* 2002
3. Scheltens P, Pasquier F, Weerts JG, Barkhof F, Leys D. Qualitative assessment of cerebral atrophy on MRI: inter- and intra-observer reproducibility in dementia and normal aging. *Eur Neurol*. 1997
4. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P: Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004
5. Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdomstöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen 2010
6. Westman E, Simmons A, Zhang Y, Muehlboeck JS, Tunard C, Liu Y, Collins L, Evans A, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, Kłoszewska I, Soininen H, Lovestone S, Spenger C, Wahlund LO; AddNeuroMed consortium. *Neuroimage*. 2011
7. Tie-Qiang Li and Wahlund LO The search for Neuroimaging Biomarkers of Alzheimer's disease with Advanced MRI techniques *Acta Radiologica*, in press
8. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. *Lancet Neurol*. 2007



– Det började med att vi ville bygga bästa möjliga service för patienterna. Och det är fortfarande det allra viktigaste för oss, säger professor David Franz som 1993 startade USA:s första specialistklinik för patienter med den sällsynta sjukdomen tuberös skleros. I april gästade han Stockholm tillsammans med en annan av världens främsta experter på tuberös skleros för att dela med sig av kunskap och erfarenheter.



Världsledande expert på tuberös skleros: Multidisciplinär och koordinerad vård är viktigast

Neurologen David Franz och njurspecialisten professor John Bissler är verksamma vid Tuberous Sclerosis Clinic vid Cincinnati Children's Hospital Medical Center, David Franz som klinikchef. Under Stockholmsbesöket mötte de en stor och intresserad publik vid ett seminarium på Karolinska universitetssjukhuset. Seminariet var ett samarrangemang mellan Habilitering och hälsa inom Stockholms läns landsting, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Svenska föreningen för tuberös skleros och Novartis. Åhörare hade kommit från många olika håll i Sverige, liksom även från Norge och Danmark. I publiken fanns bland andra neurologer, barnläkare, njurmedicinare, hjärtspecialister och personer som arbetar med rehabilitering.

SÄLLSYNT DIAGNOS

Tuberös skleros är en medfödd sjukdom som karaktäriseras av tumörliknande, benigna förändringar och kan påverka de flesta av kroppens organ. Den kan vara allt ifrån lindrig till mycket allvarlig. Epilepsi är vanligt vid svår tuberös skleros, som också kan orsaka bland annat autism och utvecklingsstörning. De svåra fallen upptäckts oftast under de

första levnadsåren, men vissa symtom kan i stället visa sig först i vuxen ålder.

– När jag började läsa medicin på 1980-talet diskuterades enbart de verkligt allvarliga formerna av tuberös skleros och man fick lära sig att en stor andel av patienterna hade en kortare förväntad överlevnad än fem år. Många läkare har fortfarande den felaktiga föreställningen om sjukdomen. Det är frustrerande! säger David Franz.

– Genom noggrann uppföljning och modern behandling kan vi i dag förbättra situationen för så gott som alla patienter.

Eftersom lindriga former av tuberös skleros inte alltid upptäcks, är det svårt att veta exakt hur vanlig sjukdomen är. Ungefär tio av 100 000 nyfödda beräknas ha svår tuberös skleros. Det betyder att det i Sverige föds cirka tio barn om året med denna form. Troligen finns omkring 500 personer i Sverige med svår tuberös skleros. Sjukdomen är lika vanlig hos båda könen.

Tuberös skleros orsakas av mutationer i den hamartinkodande genen TSC1 (9q34) eller tuberinkodande TSC2 (16p13.3). Hos några familjer med tuberös skleros är ingen av dessa

Professor David Franz delade med sig av sin långa erfarenhet av tuberös skleros vid ett seminarium i Stockholm.



Till det välbesökta seminariet kom åhörare med många olika professioner från Sverige, Danmark och Norge.

muterade så det finns sannolikt ytterligare någon eller några gener med koppling till sjukdomen. Nedärvningen är autosomt dominant. Minst 70 procent av fallen orsakas av en nymutation.

TUBERÖS SKLEROSKOMPLEXET

Den franske neurologen Désiré-Magloire Bourneville gjorde 1880 den första samlade beskrivningen av sjukdomen och gav den dess namn. Sjukdomsnamnet betecknar de områden med knöliga förhårdnader i cortex som är så vanliga vid tuberös skleros. Förändringar kan dock finnas i många andra organ och vara både små och stora. Patienten kan ha förändringar i ett enda eller i flera organ och man talar sammanfattande om tuberös skleroskomplexet (TSC).

De organ som framför allt påverkas är hjärna, njurar, hud, hjärta, ögon och lungor. Förändringar kan visa sig vid olika åldrar i olika organ. De flesta av förändringarna i hjärnan finns från födseln och förblir stabila. Det handlar om ojämna förhårdnader (tuber) i cortex, migrationsstörningar

där omogna nervceller vandrat fel under fosterutvecklingen samt om de små "knottor" i ventriklarna som kallas subependymala noduli. De sistnämnda kan upptäckas redan hos foster och ger normalt inga symtom.

Det finns en sällsynt hjärnförändring som kan uppträda hos lite äldre barn och ungdomar. Det är subependymalt jättecellastrocytom, en benign tumör som växer i ventrikelväggen. Denna förändring kan, om den börjar växa, i olyckliga fall orsaka hydrocefalus, vattenskalle.

Mellan 75 och 90 procent av alla med svår tuberös skleros har epilepsi, ofta av svårbehandlade typer som börjar i tidig ålder. De vanligaste är infantil spasm och Lennox-Gastaut syndrom. Omkring hälften av dem med svår sjukdom har kognitiv utvecklingsstörning. Ungefär en fjärdedel har autism eller autismsliknande drag. Även sömnrubbingar, tal- och kommunikationssvårigheter och beteendestörningar är vanliga. Rörelsehinder förekommer, men är sällsynta.

MÅNGA OLIKA FÖRÄNDRINGAR

Förändringar kan även förekomma i ögat i form av hamartom i retina. De är vanligen lokaliserade nära synnervens inträde och orsakar sällan några synproblem. I sällsynta fall kan de leda till näthinneavlossning och blödning i ögat. En annan ögonförändring som förekommer är pigmentfattiga fläckar i iris och retina.

Flera olika hudförändringar är mycket vanliga vid tuberös skleros. Vanligast är pigmentfattiga vita fläckar, som lättast ses med hjälp av ett speciellt blått ljus från en Woods lampa. Fläckarna finns från födseln. Tidigt i barndomen uppkommer ofta angiofibrom (små, röda knottor) i ansiktet. Ett annat hudsymtom är chagrinfläckar, apelsinskalslika fläckar på länderyggen. Ytterligare ett är fibrösa fläckar i pannan, som ibland kan ses redan hos nyfödda. Fibrom runt tå- och fingernaglar är ett sjukdomssymtom som uppträder först i vuxen ålder.

Två olika slags njurförändringar förekommer, ibland samtidigt. Vanligast



Många åhörare hade frågor från sin kliniska vardag med sig till professor David Franz.

är angiomyolipom, en godartad missbildning som består av blodkärl samt muskel- och fettvävnad. Angiomyolipom uppträder hos både barn och vuxna och förekommer hos omkring fyra femtedelar av patienterna med svår tuberös skleros. Den andra typen av förändring i njurarna är cystor. Båda typerna kan, beroende på storlek och antal, påverka njurarnas funktion.

Rabdomyom är muskelknutor som ofta finns i hjärtat vid födseln hos barn med tuberös skleros. De ställer sällan till några problem, men kan i enstaka fall störa hjärtrytmen eller hjärtats blodflöde. Normalt krymper de och blir färre med tiden.

Lymfangioleiomyomatos, LAM, är bikakeliknande lungförändringar som efter puberteten kan uppstå hos kvinnor med tuberös skleros. Symtomen kan vara hosta, andningssvårigheter och sviktande lungfunktion.

Andra symtom vid tuberös skleros är fibrom i tandköttet och emaljförändringar i tänderna. Cystor och hamartom kan förekomma i lever, bukspottkörtel,

binjurar, äggstockar och skelett, men orsakar så gott som aldrig några besvär. Polyper i ändtarmen kan ibland ge blödningar. Aneurysm, till exempel aortaneurysm, förekommer men är ovanliga.

MULTIDISCIPLINÄR VÅRD VIKTIGT

En så sällsynt och mångfacetterad sjukdom som tuberös skleros erbjuder många utmaningar för hälso- och sjukvården. Företrädare för patient- och anhörigorganisationen Svenska föreningen för tuberös skleros gav vid seminariet inblickar i hur vården i Sverige fungerar ur patientens perspektiv:

– När det gäller barn fungerar det oftast bra när man väl fått en diagnos. I barnsjukvården får man vanligtvis en läkare som håller samman vården. Men när det gäller vuxna patienter är det stora problem eftersom kunskapen om tuberös skleros är så liten i Sverige, berättade Berit Öberg som är en av föreningens grundare.

– Vuxna patienter kan ha fyra till tio doktorer som var och en inriktar sig på "sitt" organ och som inte samarbetar.

Det var bland annat för att motverka den typen av problem som professor David Franz på 1990-talet började bygga upp Tuberous Sclerosis Clinic vid Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Han och hans medarbetare erbjuder patienterna en sammanhållen vård där läkare med olika specialiteter och företrädare för andra professioner samarbetar i ett team kring patienten. Hundratal barn och vuxna med tuberös skleros kommer på remiss från sin lokala läkare eller från andra tuberös skleros-kliniker till kliniken i Cincinnati.

– Vi har alltid försökt att arbeta multidisciplinärt för att patienterna ska få så bra omhändertagande som möjligt. Det är det vi främst prioriterar, säger David Franz.

Under sitt första besök vid kliniken stannar patienten ofta i flera dagar för att gå igenom olika undersökningar och träffa läkare inom olika specialiteter och andra medlemmar av teamet. En socialarbetare hjälper till med bland annat ekonomiska frågor kring vården. De undersökningsresultat som finns digitalt



Från vänster: Elizabeth Jo Coombs, specialistsjuksköterska vid Tuberous Clinic, professor John Bissler, njurspecialist vid kliniken, Berit Öberg, Svenska föreningen för tuberös skleros, och Kristina Bonnier Gustafsson, Habilitering och hälsa, Stockholms läns landsting.

ges till såväl patienten/patientens föräldrar som till remitterande läkare. Både patienten/föräldrarna och remitterande läkare får också sammanfattande information om undersökningsresultat och fortsatt behandling.

Ofta fortsätter kliniken sedan att hålla i behandling och uppföljning, i samarbete med patientens lokala läkare. På senare år har klinisk forskning blivit en allt viktigare del av klinikens verksamhet. Tack vare det stora antalet patienter med ofta komplicerad sjukdom kan läkarna här hela tiden bygga vidare på banken av erfarenhet och kunskap om tuberös skleros. När David Franz får frågan vilka råd han vill ge om hur vården vid tuberös skleros borde organiseras i Sverige och övriga Norden, svarar han:

– Det viktigaste är koordinationen av vården och att verkligen lära känna sjukdomen!

UTREDNING OCH DIAGNOSTIK

Diagnosen tuberös skleros kan i de flesta fall ställas med hjälp av information från patienten/föräldrarna och en noggrann kroppsundersökning. Diagnosen

baseras på de kliniska kriterier som framgår av faktarutan här intill. Vid fortsatt utredning och uppföljning rekommenderar David Franz att en mutationsanalys görs.

– I upp till 80 procent av fallen går det att identifiera mutationen och detta kan ge värdefull information, säger han.

Att en mutation inte hittas, betyder inte att diagnosen tuberös skleros kan uteslutas. Om en mutation kan identifieras i TSC1 eller TSC2 öppnar det dock möjligheten att undersöka om det handlar om en nymutation eller om andra i familjen har mutationen. Det gör att man kan erbjuda uppföljning anpassad till de individuella riskerna för familjemedlemmarna och fosterdiagnostik om det är aktuellt.

– I vårt multidisciplinära omhändertagande ingår genetisk vägledning, förklarar David Franz.

Vid sidan av laboratorietester har undersökningar med CT eller MRI och ultraljud eller EKG en plats i uppföljningen av tuberös skleros. Uppföljningen inriktas både på att monitorera behandlingen och upptäcka eventuella biverkningar och på att i förebyggande

syfte identifiera nya komplikationer av sjukdomen. CT- eller MRI-undersökningar av hjärnan görs bland annat för att kontrollera utbredningen och lokaliseringen av tuberna i cortex. Ett annat syfte är att identifiera ett eventuellt växande subependymalt jättecellsastricytom innan det kan orsaka obstruktiv hydrocefalus.

David Franz rekommenderar återkommande MRI-undersökningar av hjärnan. Hans egen praxis är att göra sådana vartannat år hos asymtomatiska patienter, åtminstone upp till puberteten. Om ett jättecellsastricytom börjar öka i storlek, övervakas det med hjälp av tätare undersökningar.

Vid misstänkt och konstaterad epilepsi hos patienter med tuberös skleros är självklart olika EEG-undersökningar betydelsefulla.

I utredningen vid Tuberous Sclerosis Clinic ingår även MRI-undersökning av njurarna. Denna metod anses ge säkrare resultat än ultraljud av njurarna. Hos klinikens patienter undersöks buken med MRI vartannat till vart tredje år om inga njursymtom visat sig.

EKG görs hos nydiagnostiserade patienter för att upptäcka eventuella hjärtförändringar. Om inga förändringar upptäcks, görs även EKG vartannat till vart tredje år för att i tid upptäcka förändringar som påverkar hjärtrytmen. En neuropsykiatrisk utredning kan hos barn med tuberös skleros identifiera autistiska symtom, hyperaktivitet och andra beteendestörningar. En neuropsykologisk utredning görs för att bedöma utvecklingsnivån. Det varierar kraftigt hur tuberös skleros påverkar den intellektuella utvecklingen. Det finns högt begåvade barn med tuberös skleros och det finns barn med sjukdomen som har en svår utvecklingsstörning.

BEHANDLA SYMTOMEN

David Franz framhåller att vården av patienter med tuberös skleros har genomgått en stark utveckling de senaste två decennierna. Det förebyggande förhållningssättet har utvecklats allt mer och gjort att sjukdomssymtom kan behandlas mer effektivt och sjukdomen hållas under kontroll. Specialisterna har också blivit allt skickligare på att behandla olika symtom och på att avgöra om och när behandling ska sättas in.

De svårbehandlade epilepsiformerna vid tuberös skleros kräver särskilt under uppväxtåren noggrann monitorering och ofta omprövningar av medicineringen. Ibland kan epilepsikirurgi ha en positiv effekt.

Om förändringar i hjärna eller njurar orsakar problem får man överväga resektioner, eller embolisering om det gäller njurarna. Resektioner är dock många gånger komplicerade att göra och blir ofta inte fullständiga. Rabdomyom i hjärtat kan i sällsynta fall behöva opereras bort om de orsakar allvarliga arytmier och påverkar hjärtats pumpförmåga.

Angiofibrom i ansiktet kan förbättras med laserbehandling. Nagelfibrom som orsakar besvär kan tas bort kirurgiskt. Sömnrubbningsrubbningar kan ibland förbättras med hjälp av en kortare tids läkemedelsbehandling.

Neuropsykiatriska störningar kan göra att patienten och familjen behöver olika stödinsatser. Vid utvecklingsstörning kan habiliteringsinsatser kompensera för funktionsnedsättningen och stimulera utvecklingen.



Professor Per Åmark, Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm, och professor Paul Uvebrant, Drottning Silvias barnsjukhus i Göteborg, var aktiva i en diskussion om organisationen av nordisk vård av patienter med tuberös skleros.

NYA BEHANDLINGSMÖJLIGHETER

Under de senaste åren har nya behandlingsmöjligheter öppnat sig i och med att flera mTOR-hämmare visat sig ha en rad gynnsamma effekter vid tuberös skleros. Cancerläkemedlet everolimus, ett rapamycinderivat, är sedan hösten 2010 godkänd av FDA i USA även för behandling av subependymalt jättesastrocytom vid tuberös skleros. Everolimus marknadsförs i USA under namnet Afinitor och tas som tabletter. En ansökan om godkännande av everolimus för behandling av jättesastrocytom i EU är inlämnad till den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA. David Franz och hans medarbetare har genomfört eller medverkat i flera av de kliniska studierna om mTOR-hämmare och tuberös skleros och han är entusiastisk över behandlingens effektivitet. Han är en av medförfattarna av artikeln om den studie som ligger till grund för godkännandet i USA. I studien ingick 28 patienter i åldrarna 3-34 år. Tre fjärdedelar av dem fick en mer än 30-procentig reduktion av sitt jättesastrocytom.

– Men samtliga patienter fick någon minskning, framhåller David Franz.

Forskarna har fortsatt att behandla och följa patienterna. Ingen av dem har fått några nya hjärnförändringar eller någon försämring. Ingen har utvecklat hydrocefalus eller behövt behandlas kirurgiskt. Även de kortikala tuberna har minskat i volym.

De goda erfarenheterna av everolimus har gjort att neurologerna vid kliniken i Cincinnati i praktiken har slutat att behandla subependymalt jättesastrocytom kirurgiskt.

– Vi ber fortfarande neurokirurgerna om ett utlåtande, men familjerna väljer den farmakologiska behandlingen framför operation.

David Franz berättar att läkemedlet även verkar kunna ge många andra förbättringar vid tuberös skleros. Tretton av femton patienter med angiofibrom i ansiktet fick klart färre sådana hudförändringar vid behandlingen. Han säger också att föräldrar till barn som får läkemedlet rapporterar om förbättringar när det gäller barnets beteende och språk. Patienter med lungförändringen LAM har fått förbättringar av behand-

DIAGNOSKRITERIER	FÖRSTAHANDSKRITERIER	ANDRAHANDSKRITERIER
Biokemiska markörer för tuberös skleros saknas hittills. Diagnosen baseras på vilka diagnoskriterier som är uppfyllda. Det finns förstahandskriterier med stark association till tuberös skleros och andrahandskriterier med mindre stark association. Säkerställd tuberös skleros = två förstahandskriterier eller ett förstahandskriterium och två andrahandskriterier. Trolig tuberös skleros = ett förstahands- och ett andrahandskriterium. Möjlig tuberös skleros = ett förstahandskriterium eller två eller flera andrahandskriterier.	• Angiofibrom i ansiktet eller fibrös fläck i pannan • Nagelfibrom (som inte har uppkommit efter skada) • Vita opigmenterade hudfläckar (tre eller fler) • Chagrinfläckar (bindvävsnevus) • Flera näthinnehamartom • Tuberösa förändringar i hjärnbarken • Subependymala noduli • Subependymalt jättecellsastrocytom • Muskelknutor i hjärtat (enstaka eller flera) • Bikakeliknande förändringar i lungorna (lymfangioleiomyomatos) • Angiomyolipom i njurarna	• Emaljdefekter i tänderna (multipla, slumpvis utspridda) • Ändtarmspolyper av hamartomtyp • Cystor i skelettet • Felvandrade nervceller i den vita hjärnvävnaden i form av radierande migrationslinjer • Tandköttfibrom • Hamartom i andra inre organ än njurarna • Ofärgad fläck i näthinna • Hudfläckar med konfettiutseende • Cystor i njurarna

lingen och det finns också studier som visar att mTOR-hämmare minskar anfallsfrekvensen vid epilepsi.

– För första gången har vi tillgång till en sjukdomsmodifierande behandling, sammanfattar han.

De exakta verkningsmekanismer som gör mTOR-hämmare effektiva vid tuberös skleros är inte kända. mTOR-signaleringsvägen är betydelsefull för bland annat angiogenes, cellmetabolism och celldelning. Ett flertal internationella forskningsstudier pågår nu för att kartlägga effekterna av everolimus vid tuberös skleros, bland annat inom Novartis program EXIST (examining everolimus in a study of TS).

De vanligaste biverkningarna är enligt David Franz erfarenhet stomatit, diarré, kräkningar, buksmärta och övre luftvägsinfektioner (vanligen av mindre allvarligt slag). Hans uppfattning är att samtliga biverkningar är hanterliga och att den som ställer till mest besvär för patienterna är stomatit.

– Den kan ge smärtor i munnen och göra det svårt att svälja. Det är viktigt att känna till stomatitrisken och ge förebyggande råd om munhygien.

Ännu har ingen patient utvecklat resistens mot behandlingen. David Franz understryker att många frågor återstår att besvara om mTOR-hämmare och tuberös skleros. Bland andra: Hur kan doseringen individualiseras på bästa sätt?, Bör behandlingen vara livslång? och Vilka är verkningsmekanismerna?

– Vi är bara i början av något som verkar mycket lovande.



HELENE WALLSKÄR
Medicinjournalist
Foto: Bosse Johansson

NÅGRA REFERENSER

Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX: Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations. *Neuropediatrics* 2010 Oct; 41(5):199-208

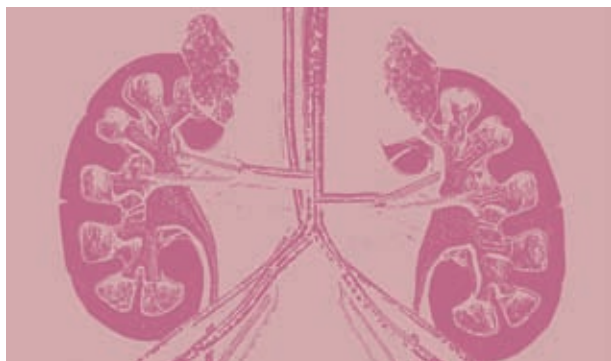
Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson KA, Byars A, Sahmoud T, Franz DN: Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis. *N Engl J Med* 2010 Nov 4; 363(19):1801-1811

Uvebrant P: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/tuberosskleros>

www.ts-sverige.com
www.tsalliance.org

Nya läkemedel hjälper patienter med njurförändringar

Njurförändringar är vanliga hos patienter med tuberös skleros. De har ofta mycket negativa effekter på hälsa och vardagsliv och kan även bli livshotande. Men professor John Bissler, njurspecialist vid Tuberous Clinic i Cincinnati, tror att framtiden kommer att bjuda på betydelsefulla förbättringar för njurpatienter med tuberös skleros. De nya mTOR-hämmande läkemedlen tycks ha god effekt på njurförändringarna.



Professor John Bissler är njurspecialist och professor i pediatrik och cellbiologi vid Cincinnati Children's Hospital Medical Center och knuten till sjukhusets klinik för tuberös skleros. Vid seminariet i Stockholm spred han kunskap om njurförändringarna vid tuberös skleros, sjukdomsmanifestationer som han anser är alltför dåligt kända inom hälso- och sjukvården.

– Det är viktigt att inte minst njurspecialister har god kunskap om njurförändringarna vid tuberös skleros. Det kan ofta vara avgörande för patientens livskvalitet att man inte behandlar dessa på samma sätt som man gör med liknande förändringar utan tuberös skleros, säger John Bissler.

CYSTOR OCH ANGIOMYOLIPOM

Barn med tuberös skleros föds vanligen med normala njurar och utvecklar sedan njursjukdom under uppväxten eller i vuxen ålder. Fyra femtedelar av alla med diagnostiserad tuberös skleros har renala angiomyolipom och omkring hälften har cystisk njursjukdom. Njurmanifestationer är en av de vanligaste orsakerna när personer med tuberös skleros avlider till följd av sin sjukdom.

Den cystiska sjukdomen kan vara av många olika typer och svårighetsgrader. Vissa former är lindrigare medan andra patienter får utbredd sjukdom redan som spädbarn. Cystorna kan vara få eller många och ha varierande storlek. De minsta är mikrocystor som inte går att identifiera med hjälp av de avbildningstekniker som används.

Angiomyolipom verkar utvecklas främst under barndomen och puberteten. De kan ha en allvarlig påverkan på patienternas hälsa och livskvalitet eftersom de dels ökar blödningens risk och dels kan försämra njurfunktionen och till och med leda till livshotande njursjukdom. Risken för en tuberös skleros-patient med renalt angiomyolipom att drabbas av blödning i njuren är mellan 25 och 50 procent.

Renala angiomyolipom i njuren vid tuberös skleros innehåller varierande mängder av fettvävnad och andra vävnads-

typer och kan även vara fett-fattiga och solida. Dessa kan lätt uppfattas som möjliga maligna förändringar, men njurcancer är mycket ovanlig hos patienter med tuberös skleros, förekomsten har uppskattats till under två procent.

Även riskerna för hypertoni och njursten är förhöjda hos personer med tuberös skleros.

"BEVARA NJURVÄVNAD!"

John Bissler förklarar att kunskap om tuberös skleros-komplexet är en förutsättning för att kunna ge bästa möjliga vård till njurpatienter med denna grundsjukdom. – Eftersom sjukdomen är bilateral till sin natur är det mycket viktigt att så långt som möjligt bevara njurvävnad och njurfunktion, understryker han.

– Nefrektomi bör undvikas så långt det är möjligt. Det är också viktigt att hellre inrikta sig på att förebygga blödning på grund av angiomyolipom och associerade vaskulära förändringar än på att operera bort angiomyolipomet. Embolisering är ett effektivt sätt att förebygga blödning och med kortikosteroider kan man minimera post-emboliseringssyndromet. Innan man ändå överväger att operera bort ett angiomyolipom måste man noggrant analysera för- och nackdelar.

När det gäller solida angiomyolipom, där man vill utesluta malignitet, rekommenderar han att man följer förändringen med noggranna observationer för att se hur snabbt den växer. Att ta en biopsi kan också övervägas. John Bissler framhåller att MRI är överlägsen ultraljud som metod för att identifiera njurförändringar vid tuberös skleros. CT kan också vara användbar.

MTOR-HÄMNING EFFEKTIV METOD

Den vävnadsbevarande strategin i behandlingen av njurförändringar vid tuberös skleros kan ses som ett paradigmskifte. Nu är ännu fler viktiga förbättringar på väg. De sjukdomsmodifierande läkemedel som visat sig ha god effekt på andra yttringar av tuberös skleros har visat sig verksamma även mot njurförändringarna.

I en klinisk studie som John Bissler och andra forskare genomförde deltog 20 patienter med renala angiomyolipom. De behandlades med mTOR-hämmaren rapamycin (sirolimus) i tolv månader. Efter den tiden hade angiomyolipomen minskat i storlek med i genomsnitt 53 procent. När behandlingen avslutades ökade vissa i storlek medan andra behöll sin storlek. Även andra studier har visat att mTOR-hämning kan krympa renala angiomyolipom.

Referens

Dixon BP, Hulbert JC, and Bissler JJ. Tuberous Sclerosis Complex Renal Disease. *Nephron*. 2011;118(1):e15-20.

HELENE WALLSKÄR, Medicinjournalist



Elizabeth Jo Coombs är specialistsjuksköterska och arbetar med njurpatienter med tuberös skleros tillsammans med professor John Bissler.

Foto: Bosse Johansson

SPECIALISTSJUKSKÖTERSKAN

Vi ger patienterna kunskap och stöd

– Omvårdnaden av patienter med tuberös skleros kan vara krävande. Dels för att vi måste kunna anpassa omhändertagandet till ett brett spektrum av patienter eftersom de är sinsemellan så olika. Och dels för att så många delar av kroppen oftast är påverkade, säger specialistsjuksköterskan Elizabeth Jo Coombs som främst arbetar med patienter med njurpåverkan av tuberös skleros vid Cincinnati Children's Hospital and Medical Center.

Elizabeth Jo Coombs medverkade vid seminariet i Stockholm tillsammans professor David Franz och professor John Bissler. Hon ingår sedan fyra år i multidisciplinära team som formas kring varje patient med tuberös skleros vid barnsjukhuset i Cincinnati.

TÄT PATIENTKONTAKT

Elizabeth Jo Coombs har ofta tät kontakt med patienterna och deras familjer, både som forskningssjuksköterska i behandlingsstudier och i det vanliga omvårdnadsarbetet. En av de saker som gör arbetet samtidigt krävande och givande är att sjukdomen kan yttra sig på så många vitt skilda sätt.

– En del av våra patienter kan varken tala eller lyfta huvudet, andra är fullt fungerande och arbetar till exempel som läkare eller ingenjörer, berättar hon.

– Vi måste kunna anpassa vårt bemötande och övriga arbetssätt till detta enormt breda spektrum av patienter.

Många av patienterna är barn och ungdomar. Elizabeth Jo Coombs beskriver patienterna och deras föräldrar som "extremely dedicated" i kontakterna med kliniken. De tar ett stort ansvar för behandlingen och föräldrarna är beredda att göra stora uppoffringar för att barnet ska få bästa möjliga vård. Det finns familjer som flyttat till Cincinnati från andra delar av landet för att vara nära kliniken.

PATIENTUTBILDNING VIKTIGT

Att patienterna och deras föräldrar har kunskap om tuberös skleros och om behandlingen ökar möjligheterna att patienterna

kan leva ett bra liv. Fortlöpande utbildning av patienterna med familjer är därför en viktig uppgift för Elizabeth Jo Coombs och hennes kollegor.

En tydlig målsättning är att vården ska vara lättillgänglig. Elizabeth Jo Coombs har alltid sin personsökare med sig för att patienterna ständigt ska kunna komma i kontakt med henne. Vid behov slussar hon vidare frågorna till någon av läkarna, som även de är ständigt tillgängliga. – Den nära kontakten med patienterna är en av de saker jag tycker så mycket om med mitt jobb!

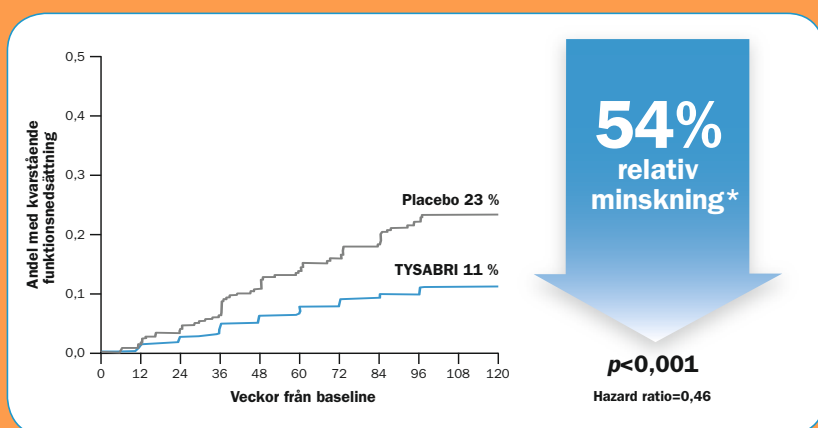
SVENSKA FÖRENINGEN FÖR TUBERÖS SKLEROS

Föreningen bildades år 1991 på initiativ av föräldrar till barn med sjukdomen och har omkring 600 medlemmar. En av de främsta målsättningarna är att öka kunskapen om tuberös skleros i hälso- och sjukvården och övriga samhället. Information och annat stöd till medlemmarna är en annan viktig del av verksamheten. Läs mer på www.ts-sverige.com.

HELENE WALLSKÄR, Medicinjournalist

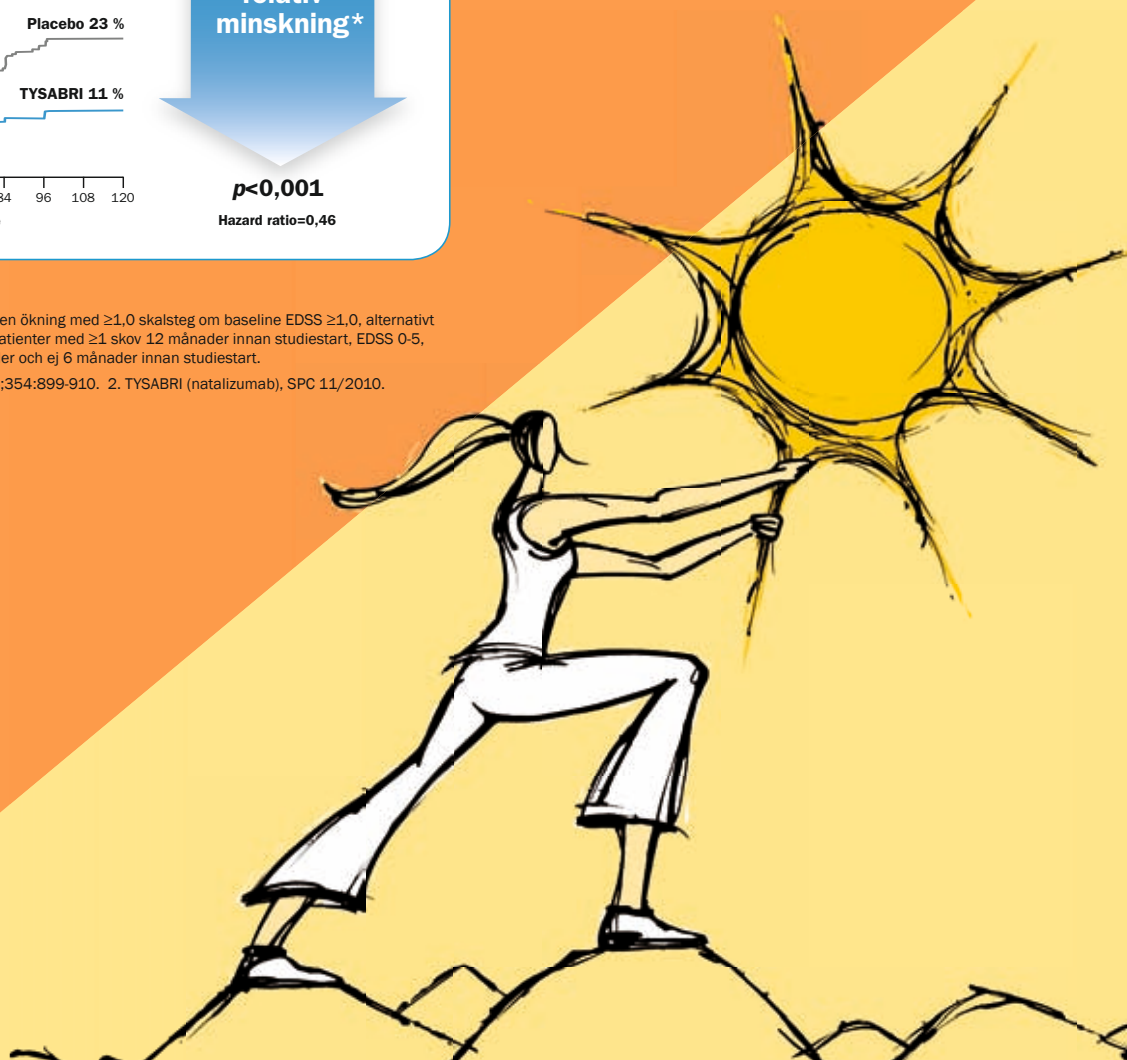
BROMSA FUNKTIONS- NEDSÄTTNING VID MS

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



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

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



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

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

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

TYSABRITM
(natalizumab)

Slappna av. Det är BOTOX®.



Bibehållen effekt för dina patienter.^{1,2}

BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) Pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (EF), 100 E, 200E (F). Indikationer: Blefarospasm. Hemifacial spasm. Cervikal dystoni. 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. Svår primär hyperhidros i axillerna. Rx. ATC: M03AX01. För vidare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. Datum för senaste översyn 2010-05-05/2010-12-22 (200E).

Referenser:

1. Mejia NJ *et al.* Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. *Mov Disord* 2005;**20**(5):592–597.
2. Elovic EP *et al.* Repeated treatments with botulinum toxin type A produce sustained decreases in the limitations associated with focal upper-limb poststroke spasticity for caregivers and patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;**89**(5):799–806.

Date of preparation: March 2011 SW/0049/2011a



Allergan Norden, Johanneslundsvägen 3–5,
194 81 Upplands Väsby. Tel: 08-594 100 00.

BOTOX®
Botulinumtoxin typ A