



Neurologi

nr 2-2013

I SVERIGE

Upptäckt av ny trigger
av ALS i internationellt
samarbete

**Nya forskningsrön
ökar förståelsen av
myastenia gravis**

NEUROLOGEN FALU LASARETT
- Uppåt och framåt
i Falun

Ny möjlig behandling av multipel skleros



COPAXONE® (glatirameracetat)

– en annorlunda förstalinjesbehandling¹

Välj COPAXONE®

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

www.copaxone.se

COPAXONE® (glatirameracetat) Rx, F, är indicerat för behandling av patienter som har genomgått en väldefinierad första klinisk episod och som bedöms ha en hög risk att utveckla klinisk definitiv multipel skleros (CDMS). Copaxone är indicerat för att minska frekvensen av skov hos patienter med skovvis förloppande multipel skleros (RRMS) (som på egen hand är uppegående), som i kliniska prövningar karaktäriserats av åtminstone två attacker (skov) av neurologisk dysfunktion under den närmast föregående två-årsperioden. Rekommenderad dosering för vuxna är 20 mg glatirameracetat (en förfylld spruta) administrerad som subkutan injektion en gång dagligen. Farmakoterapeutisk grupp: Cytokiner och immunmodulerande medel. Förpackning: 28 x 1 milliliter förfylld spruta, 9162 kr (pris enl. www.tlv.se 2013-05-07). Copaxone tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, www.teva.se. För ytterligare information se www.fass.se eller bipacksedel. Datum för senaste översyn av SPC: 2009-02-27. **Referenser:** 1. FASS.se (2013-05-07). 2. Svenska MS-sällskapet/Metodbok MS/ MS-specifik behandling -rekommendationer/ Glatirameracetat (Copaxone®) 2013-05-07.



Tipsa oss om vad du vill läsa om till hösten!

Nu är det full fart på den efterlängtnade våren! Ljuset avslöjar obarmhärtigt allt som behöver renoveras, målas och bättras på. För vissa gäller det hus och trädgård och för andra gäller det den egna fysiken. Här på redaktionen jobbar vi på båda fronterna!

Men just nu är det hundra procent fokus på att färdigställa detta nummer – som ska tryckas och distribueras före Svenska neurologföreningens vårmöte. På agendan står också planering för höstens utgåvor. Har du något tips om en artikel du vill läsa eller skriva är du välkommen att höra av dig.

Värmötet hålls i Falun och vi har passat på att besöka Neurologkliniken där för ett reportage till denna utgåva. En möjlighet för er som åker till mötet att vara lite förberedda på vad era vårdar har för sig när de inte arrangerar möte. Man har bland annat satt upp en ny organisation för att kunna skriva in strokepatienter direkt utan att passera akutmottagningen.

För övrigt hittar ni artiklar om hjärntrötthet, genetiska orsaker till Parkinsons, neuropatologi, kronisk stress och ökad demensrisk, nya forskningsrön kring Myastenia Gravis. Och, som vanligt, lite till ...

Jag önskar en trevlig läsning och en skön sommar!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

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



Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 7 200 exemplar



Strokeprevention med flexibel dosering.

Förskrivningsinformation: Pradaxa (dabigatranetexilat) antikoagulantium Rx F.
Indikationer: Prevention av stroke och artärembolism hos vuxna patienter med förmaksflimmer utan samtidig hemodynamiskt betydelsefull klaffsjukdom och med en eller flera riskfaktorer. **Styrkor och förpackningar:** 60 x 1 samt multiförpackning 3 x 60 x 1, blister. Kapslar 110 mg resp 150 mg. **Varningar och Försiktighet:** Njurfunktionen bör bedömas innan behandling påbörjas. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min). Pågående kliniskt signifikant blödning. Organskador med risk för blödning. Spontan eller farmakologisk nedsättning av hemostasen. Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas påverka överlevnaden. Samtidig behandling med ketokonazol, ciklosporin, itraconazol, takrolimus och dronedaron. Mekanisk hjärtklaffprotes. För senaste prisuppgift samt övrig information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 01/2013.

Pradaxa® 150 mg är den enda NOAK som minskar risken för ischemisk stroke jämfört med warfarin*^{1,2}.

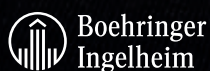
84 000 av de svenskar som lever med förmaksflimmer har idag ingen strokeprofylax³.

De två olika styrkorna av Pradaxa®, 110 mg och 150 mg, gör att behandlingen kan skräddarsys för din patient^{1,2}.

*Skillnaden i strokeskydd kan variera med graden av INR-kontroll av warfarin.

Referenser

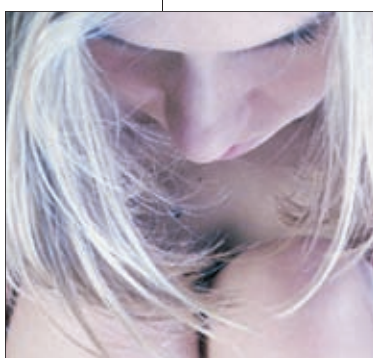
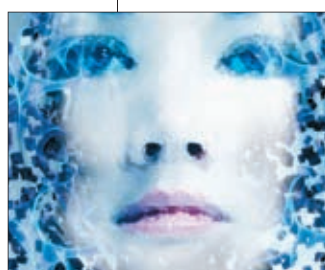
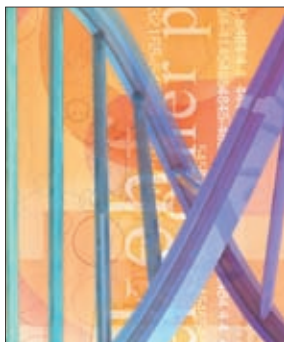
1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51.
2. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6 (letter to editor).
3. Socialstyrelsen. Komplettering av Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008 och strokesjukvård 2009. 2011. ISBN 978-91-86885-86-1.



Boehringer Ingelheim AB. Box 47608, 117 94 Stockholm. Telefon 08-721 21 00.
 Telefax 08-710 98 84. www.boehringer-ingelheim.se

Pradaxa®
 dabigatranetexilat

innehåll



Debatt

Den svenska stroke-rehabiliteringen fungerar
Katharina Stibrant Sunnerhagen

14

Myastenia gravis

Nya forskningsrön ökar
förståelsen av myastenia
gravis
Anna Rostedt Punga

16

ALS

Upptäckt av ny trigger av
ALS i internationellt
samarbete
*Hugo M. Claudio,
Ludmilla A. Morozova-Roche och
Cláudio M. Gomes*

22

Parkinsons

Genetiska orsaker till
Parkinsons sjukdom
Andreas Puschmann

28

Neurokemiska effekter av
kronisk L-dopabehandling
Nina Nevalainen

36

Neuropatologi fortfarande
guldstandard
Nenad Bogdanovi

50

Kliniken i fokus

Neurologen Falu Lasarett
- Uppåt och framåt i Falun
Jan-Olof Smedberg, Smedbergs Skrifveri
Foto: Jeanette hägglund

40

CNS - Tumör

Barncancer i CNS påverkar själv-
uppfattningen i vuxen ålder
Krister K. Boman

60

Patientrelation

Så gör jag min neurolog
delaktig
Sara Riggare

66

MS

Imatinib – ny möjlig behandling
av multipel skleros
*Ingrid Nilsson, Tomas Olsson och
Milena Zeitelhofer Adzemovic*

70

Alzheimers

Stressteroid påskyndar
Alzheimers sjukdom
Sara K. Bengtsson

74

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Actavis

NEUROLOGI

LÅGT PRIS
SORTIMENTSBREDD
LEVERANSSÄKERHET
LÅNGSIKTIGHET



MILJONER TACK FÖR DIN INSATS

Med konceptet Actavis Neurologi hjälper vi din klinik att sänka kostnaderna för läkemedel. Pengarna kan istället användas till exempelvis forskning och fler vårdplatser. Sedan vår första neurologiproduct lanserades 2005* har du och din klinik sparat 271 miljoner kronor åt samhället – genom att förskriva substansnamnet och Actavis istället för originalläkemedlet¹. Produkterna är marknadsledande generika inom det icke utbytbara segmentet². Dessutom är sortimentet brett och leveranssäkerheten hög. Följande produkter ingår i Actavis Neurologi: **Topiramate Actavis**, **Levetiracetam Actavis**, **Gabapentin Actavis** samt **Lamotrigine Actavis**.

FRÅGOR? Kontakta vår produktchef Anders Olausson, tel 0733-311 989, e-post: aolausson@actavis.se.

TOPIRAMATE ACTAVIS – BIOEKVIVALENT MED TOPIMAX®³

RX F filmdragerad tablett 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. Indikation: Epilepsi: Monoterapi till vuxna, ungdomar och barn över 6 år med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Tilläggsbehandling till barn från 2 års ålder, ungdomar och vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall och för behandling av anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom. Topiramate är indicerat hos vuxna som profylax av migränhuvudvärk efter noggrann utvärdering av möjliga alternativa behandlingsmetoder. Topiramate är inte avsett för akut behandling. Informationen är baserad på produktresumé daterad 2012-02-13.

LEVETIRACETAM ACTAVIS – BIOEKVIVALENT MED KEPPRA®³

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

GABAPENTIN ACTAVIS – BIOEKVIVALENT MED NEUROTIN®³

Rx F hård kapsel 100 mg, 300 mg och 400 mg. Indikation: Epilepsi: Gabapentin är indicerat som tilläggsbehandling vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och barn från 6 års ålder. Gabapentin är indicerat som monoterapi vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder. Behandling av perifer neuropatisk smärta: Gabapentin är indicerat som behandling av perifer neuropatisk smärta som smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi hos vuxna. Information för hård kapsel 100 mg, 300 mg och 400 mg är baserad på produktresumé, 2010-09-1

LAMOTRIGINE ACTAVIS – BIOEKVIVALENT MED LAMICTAL®³

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 toniskkloniska 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. Lamotrigine Actavis är inte indicerat för akut behandling av maniska och depressiva tillstånd. Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepiletika för flera indikationer. Informationen baseras på produktresumée daterade 2011-05-10.

För doseringar och aktuella priser se **www.fass.se**

*Lanseringsdatum för: Lamotrigine Actavis aug 2005, Gabapentin Actavis jan 2005, Topiramate Actavis april 2010, Levetiracetam Actavis april 2012.

Ref 1: Besparingen är beräknad på priser hämtade från www.tlv.se. Ref 2: Statistik från IMS Health. Ref 3: Actavis registreringsdossier för produkten.

13-0097 | 201304 Neuro 219 www.actavis.se

Actavis AB

Strandbergsgatan 61
SE-112 89 Stockholm

t (+46) 8 13 63 70
f (+46) 8 656 96 90

@ info@actavis.se
w www.actavis.se

Actavis

Patienter med "okänd" neurologisk sjukdom får ofta fel diagnos

Den ärftliga, mycket allvarliga sjukdomen HDLS (hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids) upptäcktes 1984 i Göteborg. Fortfarande får många HDLS-patienter felaktigt diagnosen Alzheimers, MS eller Parkinsons. **Christina Sundal** och hennes forskarkollegor vid Sahlgrenska akademien har nu lyckats identifiera den genetiska mutation, kallad CSF1R, som tros orsaka sjukdomen. Upptäckten har resulterat i ett nytt gentest som bara de senaste månaderna lett till att över 100 nya fall av HDLS konstaterats i USA och Japan.

1984 beskrev Sahlgrenska professorn Oluf Andersen för första gången en allvarlig neurologisk sjukdom som fick namnet hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids, vanligen förkortat HDLS. I Sverige har HDLS hittills varit begränsad till en enda släkt, som i dag består av 166 individer varav 15 har fått diagnosen HDLS. Men mörkertalet är sannolikt stort. Eftersom läkarnas kunskap om sjukdomen är begränsad får patienter med HDLS ofta felaktigt diagnosen Alzheimers, MS eller atypisk Parkinsons sjukdom, och just nu pågår en studie där 100 svenska MS-patienter genomgår en genetisk analys för att se om deras sjukdom i själva verket är HDLS. (Källa: Sahlgrenska akademien)



Ärftlighetsforskare belönas för spännande fynd inom Parkinson-forskningen

I Sverige finns omkring 22 000 personer som lider av Parkinsons sjukdom. Orsakerna till sjukdomen är okända men det finns ärftliga komponenter. Parkinsonsfonden tilldelar årets Åke Ljungdahls pris på 100 000 kronor till **Karin Wirdefeldt**, specialistläkare, Neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset och forskare vid Karolinska institutet, för betydande bidrag gällande Parkinsonsforskningen i landet.

Karin Wirdefeldt har bland annat studerat betydelsen av både de genetiska och miljömässiga orsakerna till Parkinsons sjukdom med hjälp av unika data från det svenska tvillingregistret. Hon har studerat risker kopplade till vissa miljöfaktorer, som till exempel rökning och yrkesrelaterad exponering, men även hur miljöfaktorer och gener samverkar och ökar risken att utveckla Parkinsons sjukdom. (Källa: Parkinsonsfonden)

Ny förening

Svenska neuromuskulära arbetsgruppen SNEMA

Svenska neuromuskulära arbetsgruppen SNEMA är en nybildad förening med cirka 20 medlemmar. SNEMA har formats ur Svenska neuropatigruppen, en specialintressegrupp som bildades för cirka 15 år sedan och som bestod av neurologer med speciellt intresse för sjukdomsområdet polyneuropati.

Initiativet till ombildningen togs på Svenska neuropatigruppens årsmöte i Örebro i mars 2012. Vid det årsmöte beslutades om att utvidga spektrat av sjukdomar som gruppen vill arbeta med, till att omfatta hela fältet av neuromuskulära sjukdomar. I detta syfte, beslutades att neuropatigruppen skulle upplösas och ersättas av SNEMA. Medlemmarna tillhör specialistområdet vuxenneurologi och/eller klinisk neurofysiologi. Området omfattar ett stort spektrum av sjukdomstillstånd med divergerande patogenetiska mekanismer som kräver specialkunskap om diagnostik. Neuromuskulära sjukdomar innefattar subgrupperna polyneuropatier, neuromuskulära transmissionsrubbningar, myopatier och motorneuronsjukdomar. Dessutom förekommer ett antal sjukdomstillstånd som spinocerebellära ataxier och hereditära spastiska parapareser med inslag av perifera neuromuskulära symtom, som handläggs av neuromuskulärt inriktade kollegor på många kliniker.

Trots att många av dessa tillstånd har en areditar bakgrund, finns ett stort antal förvärvade sjukdomsmekanismer inklusive toxiska, inflammatoriska, metabola, paraneoplastiska och mitokondriella att beakta då man utreder patienter med neuromuskulära symtom. Den parallella utveckling som skett inom fälten neurofysiologi, neuropatologi och neu-

roradiologi tillsammans med ett ständigt växande antal kommersiellt tillgängliga diagnostiska laboratorieprover för avslöjande av respektive bakomliggande patogenetisk mekanism medför att en större andel patienter med oklara neuromuskulära tillstånd får en etiologisk diagnos i dag jämfört med tidigare.

Antal neuromuskulära sjukdomar som går att behandla ökar successivt parallellt med kunskapsutvecklingen vad gäller sjukdomspatogenes. Inflammatoriska neuropatier och myasteni går att behandla med allt effektivare och skräddarsydda immunmodulerande terapier. Enzymterapi vid en rad metabola sjukdomar och mitokondriestimulerande läkemedel vid mitokondriella sjukdomar är exempel på behandlingsmöjligheter som gjorts tillgängligt för ett antal patienter med neuromuskulära sjukdomar.

Föreningens verksamhet

SNEMA har som huvuduppgift att främja forskning och utveckling inom fältet neuromuskulära sjukdomar i Sverige genom att vara ett forum för kollegor med detta specialintresse för att diskutera diagnostik och behandling av neuromuskulära sjukdomar, presentera forskningsresultat, diskutera svåra patientfall och dela med sig av utvecklingsidéer. SNE-MAs årsmöten sker på olika universitetssjukhus i landet. Styrelseledamöterna kommer från samtliga universitetssjukhus i Sverige och framgår av gruppens hemsida www.snema.se. Hemsidan ska utgöra en plattform för läkare och övrig sjukvårdspersonal med neuromuskulärt intresse och underlätta deras möjlighet att ta del av vårdprogram, utredningsalgoritmer, mötesinformation och länkar till relevanta databaser, sjukdomsspecifika hemsidor och diverse nationella neuromuskulära register.

Ett annat perspektiv på livet med multipel skleros (MS)

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



MER OM MS PÅ WSLIV.SE



GILENYA (fingolimod) 0,5 mg, hårda kapslar, tillhör läkemedelsgrupp ATC-kod L04AA27, Rx. **Indikation:** Sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros för följande vuxna patientgrupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av GILENYA är 0,5 mg kapsel peroralt en gång om dagen. Behandling med GILENYA ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling vid multipel skleros. **Varning/försiktighet:** Vid första dos ska ett 12-avlednings-EKG tas före och efter 6 timmarsperioden och 6 timmars kontinuerlig EKG-övervakning i realtid rekommenderas. Puls samt blodtryck ska tas varje timme. Vid behandlingsavbrott kan denna övervakning behöva göras om, för detaljerad information se produktresumé på www.fass.se. Fortsatt övervakning beroende på status eller EKG-fynd kan bli aktuell. Kontrollera blodstatus och perifer lymfocyter innan och under behandling. Fullständig oftalmologisk undersökning ska göras tre-fyra månader efter behandlingsstart, p.g.a. risk för makulaödem. Leverfunktionstest ska göras innan behandlingsstart och följas upp under behandlingen. Särskilda rekommendationer gäller beträffande vaccinering av patienter eller särskilda riskgrupper. Patienter som inte har haft vattkoppor eller vaccinerats mot varicella-zoster (VZV), ska testas för antikroppar mot VZV innan behandling. Vid allvarliga infektioner ska uppskov med behandlingen övervägas. Kvinnor i fertil ålder ska uppvisa negativt graviditetstest och använda effektiv preventivmetod, ej heller amma under pågående GILENYA behandling och minst två månader efter avslutad behandling. GILENYA rekommenderas inte till patienter med känd hjärtsjukdom, okontrollerad hypertoni, cerebrovaskulär sjukdom eller svår sömnapné. Samtidig behandling med immunosuppressiva medel och antiarytmika klass IA eller III eller andra bradykardi-framkallande läkemedel ska undvikas. För mer detaljerad information se produktresumé på www.fass.se. **Förpackningar:** GILENYA 0,5 mg, 7 och 28 förpackning. **Läkemedelsförmån och pris:** (F) www.fass.se. **Produktresumé uppdaterad:** GILENYA 2013-02-21, www.fass.se.

Referenser:

1. TRANSFORMS. En ettårig, randomiserad, dubbelblind, dubbeldymmystudie med aktiv kontroll (interferon beta-1a i.m.). Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:402-415. 2. FREEDOMS. En tvåårig, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 1 272 personer med RRMS. Patienterna fick antingen daglig dos Gilenya 0,5 mg eller placebo. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401. 3. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* 2007;115:84-105. 4. Produktresumé 2013-02-21.



Novartis Sverige AB
Box 1150, 183 11 TÄBY

SE1303085571



Mer träffsäker ryggmärgsstimulering introduceras på Akademiska

Patienter med svår smärta, som opererats för exempelvis svåra trauman och diskbräck eller har kärlkramp kan få effektiv smärtlindring med elektrisk ryggmärgsstimulering.

Neuromodulation är ett område under stark utveckling. Med hjälp av nya sätt att stimulera nerver kan Akademiska sjukhuset skraddarsy behandlingar.

– Vid traditionell ryggmärgsstimulering används 50–80 Hz, men med högfrekvent stimulering (10 000Hz) kan vi hjälpa fler med svår ryggsmärta. Nackdelen är att stimuleringen drar mycket batteri och kräver ett återuppladdningsbart batteri som måste laddas varje dag, säger **Anders Wåhlstedt**, överläkare på smärtcentrum.

En annan ny metod, kallad "burst", innebär att man stimulerar i skurar i stället för med samma frekvens hela tiden. Elektrisk ström sänds ut med fem impulser på 500–600Hz och dessa skurar kommer med en frekvens av 40Hz. Den förbättrade smärtlindringen antas bero på att även centra i hjärnan påverkas, framförallt den känslomässiga upplevelsen av smärta.

– En tredje smärtlindringsmetod innebär att vi kan styra stimuleringen till delar av nervrötter med hjälp av DRG (dorsal root ganglion stimulation) och därmed bli mer träffsäkra. Närheten mellan elektrod och nerv innebär låg energiförbrukning men även fördelar för patienterna som knappt förnimer impulserna, säger Anders Wåhlstedt. (Källa: Akademiska sjukhuset)

Nya forskarrön om hjärnans renhållningsarbetare

Det centrala nervsystemets renhållningsarbetare, mikroglia, spelar en viktig roll i skyddandet av hjärnan mot sjukdomar och skador. En forskargrupp i Lund har nu utvecklat en metod som gör det möjligt att på nära håll följa dessa stödjecellers beteende.

– Exakt hur mikroglia cellerna arbetar vet vi inom forskningen väldigt lite om i dag. Samtidigt finns det en stor nyfikenhet och ett stort hopp inom hjärnforskningen att en ökad förståelse av mikroglia ska kunna leda till helt nya strategier för läkemedelsutveckling vid olika hjärnsjukdomar, säger **Johan Jakobsson**, forskargrupschef för avdelningen för molekyllär neurogenetik.

Det har länge varit känt att mikroglia utgör immunförsvarets första bastion vid sjukdomar i hjärnan. De förflyttar sig snabbt mot det drabbade området i hjärnan och frisätter en arsenal av molekyler som skyddar nervcellerna och städar undan skadad vävnad. Ny forskning tyder dessutom på att mikroglia inte bara agerar väktare åt nervcellerna utan också spelar en viktig roll för deras grundläggande funktion.

– Det här är ett par steg framåt i teknikutvecklingen. Nu kan vi titta på mikroglia på ett sätt som inte alls varit möjligt tidigare. Vad vi hoppas kunna göra nu är att använda den här tekniken för att tillsammans med våra forskarkolleger i Lund studera de här cellernas roll i olika sjukdomsmodeller, till exempel Parkinsons och stroke, där mikroglia tros spela en viktig roll, förklarar Johan Jakobsson. (Källa: Lunds universitet)

Forskare bildar nya nervceller

– direkt i hjärnan

Forskningsfältet cellterapi syftar till att bilda nya celler i kroppen för att bota sjukdomar. Nu har cellterapin tagit ytterligare ett viktigt steg i utvecklingen mot nya behandlingar.

För två år sedan blev forskare i Lund först i världen med att programmera om mänskliga hudceller, så kallade fibroblaster, till dopaminproducerande nervceller – utan att ta omvägen via stamcellsstadiet. Forskargruppen senaste genombrott flyttar fram positionerna ytterligare och visar att det går att programmera om både hudceller och stödjeceller direkt till nervceller, på plats i hjärnan.

Forskarna använder gener som designats så att de kan aktiveras eller stängas av med hjälp av ett läkemedel. Generna sätts in i två olika typer av humana celler, fibroblaster och gliaceller, stödjeceller som finns naturligt i hjärnan. Efter att forskarna transplanterat cellerna i hjärnan hos råttor aktiveras generna via ett läkemedel som de får genom sitt dricksvatten.

I ett separat experiment på möss, där likadana gener injicerats i mushjärnan, lyckades forskargruppen även programmera om mössens egna gliaceller till att bli nervceller.

– Upptäckten har potential att på sikt bana väg för alternativ till transplantation av celler, vilket skulle undanröja tidigare hinder för forskningen, som exempelvis svårigheten att få hjärnan att acceptera främmande celler och risken för tumörbildningar, säger **Olof Torper**, doktorand och försteförfattare till studien. (Källa: Lunds universitet)

Ny indikation



Nu har Privigen® fått indikationen CIDP

Prognosen för både barn och vuxna med CIDP (kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati) påverkas positivt av tidig diagnos och tidigt insatt och långvarig behandling.¹

Sedan 26 mars 2013 är Privigen godkänt av den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, för behandling av CIDP hos barn (0–18 år) och vuxna.

Privigen är en färdigblandad formulering av humana immunglobuliner för intravenös administrering². Privigen har 36 månaders hållbarhet, förvaras i rumstemperatur och är alltid klar för infusion. Privigen tolereras väl även vid höga infusionshastigheter och koncentrationen 100 mg/ml minimerar infusionsvolymen.^{2,3}

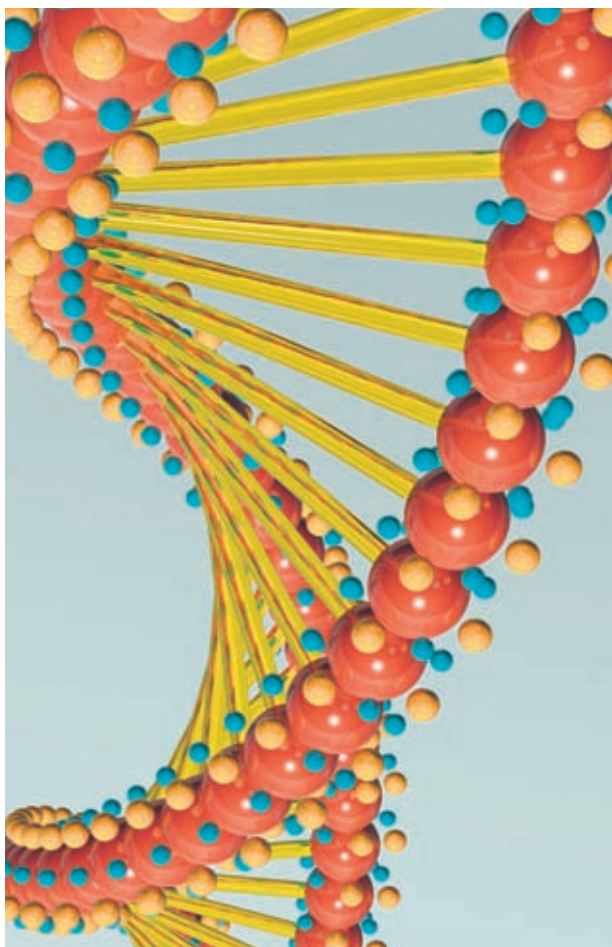

privigen®
Humant normalt immunglobulin (IVIg) 10% lösning

Privigen® 100 mg/ml (humant normalt immunglobulin) är en infusionsvätska, lösning för intravenös behandling av patienter med immunbristsyndrom, immunsjukdomar och vid benmärgstransplantation. ATC-kod: J06BA02. Rx, EF. SPC 2013-03-26. Privigen® finns i följande förpackningsstorlekar: 25 ml (2,5 g), 50 ml (5 g), 100 ml (10 g) och 200 ml (20 g). För ytterligare information se www.fass.se.

Referenser: 1. <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/cidp>. 2. Privigen produktresumé 2013-03-26. 3. Church JA et al. Efficacy and safety of Privigen in children and adolescents with primary immunodeficiency. Ped Asthma Allergy Immunol 2009;22:53–61.

AF-006-130502

CSL Behring AB
Box 712
182 17 Danderyd
Tel: 08 544 966 70
Fax: 08 622 68 38
Mail: info@cslbehring.se
www.cslbehring.se



Risken för ALS påverkas av nyupptäckta genvarianter

Nyupptäckta genvarianter kan skydda mot utveckling av ALS samtidigt som andra genvarianter ger motsatt effekt. Dessa kunskaper kan göra det möjligt att utveckla läkemedel för att bromsa sjukdomen eller förhindra att den uppstår. Enligt avhandlingen som har skrivits av **Caroline Ingre**, ST-läkare i neurologi vid Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, och doktorand vid Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet, ger resultaten stöd för hypotesen att ALS kan orsakas av många olika gener, var och en för sig eller flera tillsammans.

Dessutom verkar det finnas en stor variation när det gäller genuppsättning mellan tillsynes lika befolkningsgrupper, vilket indikerar att vissa genetiska riskfaktorer för sjukdomen är specifika för vissa populationer. Ett intressant resultat är att förändringar i den så kallade SMN2-genen, är vad man kallar neuroprotektiv, vilket gör att denna förändring minskar risken att drabbas av ALS. Den forskargrupp som Caroline Ingre tillhör har även lyckats identifiera ytterligare två neuroprotektiva gener vid ALS, PGC-1a och EpHA4.

Enligt Caroline Ingre visar resultaten att det finns starka skyddande genetiska faktorer som har potential att kunna användas vid utveckling av nya läkemedel, som har bättre bromsande verkan vid ALS än de som finns i dag, eller som till och med kan förhindra att personer som är ärftligt disponerade för ALS drabbas av sjukdomen. (Källa: Umeå universitet)

Nytt ljus över tidigt sjukdomsförlopp vid Alzheimers

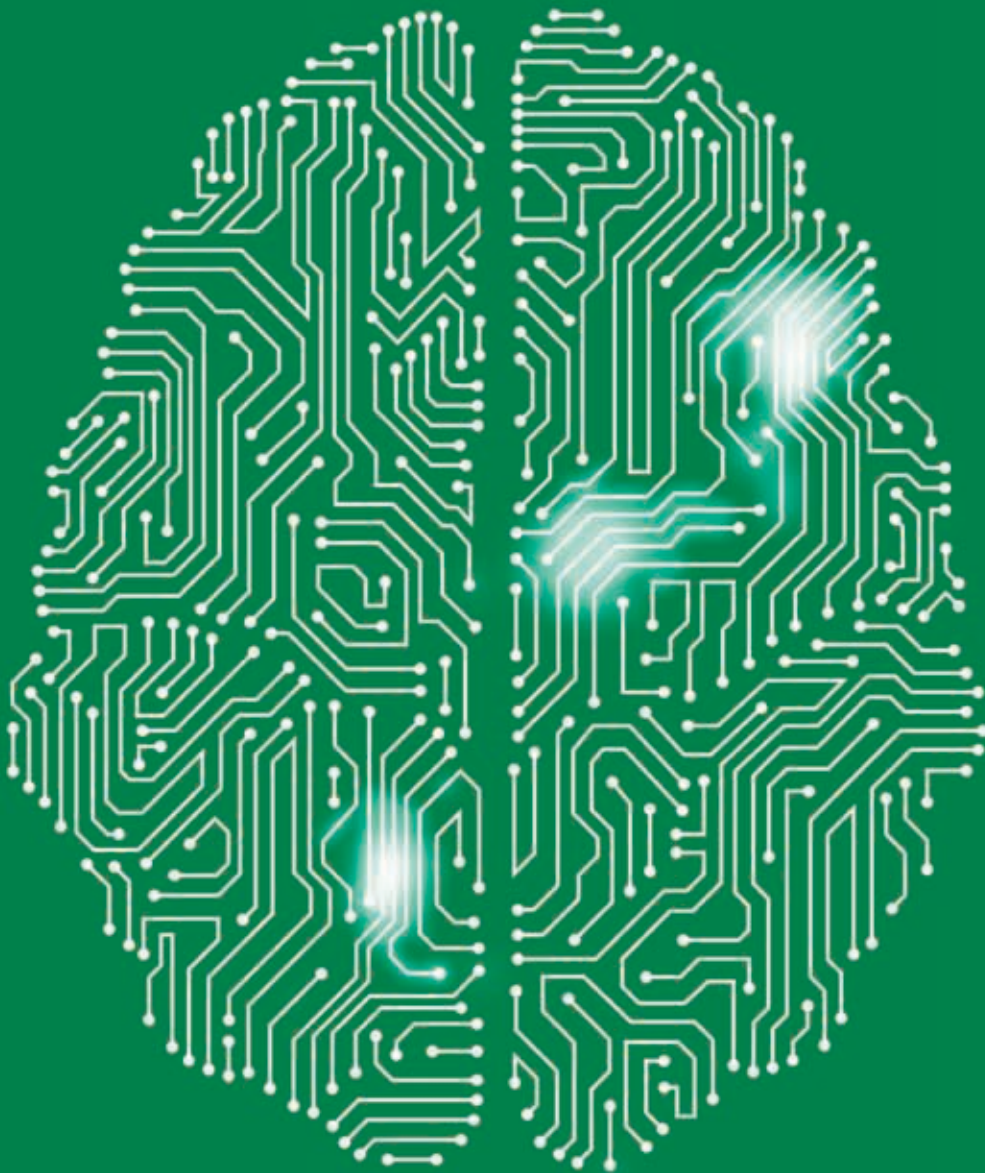
Störd omsättning av socker, fett och kalcium är en del av den process som leder fram till att nervcellerna dör vid Alzheimers sjukdom. Nu har forskare vid Karolinska institutet för första gången visat hur viktiga delar av nervcellen, som är inblandade i cellens ämnesomsättning, påverkas tidigt i sjukdomens skede. Resultaten är delvis förvånande och kastar nytt ljus över hur nervcellens ämnesomsättning spelar roll för sjukdomens förlopp.

Forskare vid Karolinska institutet har studerat MAM-regionen (mitokondrieassocierat ER membran) i nervceller. I studien undersöks samverkan mellan mitokondrierna och ER (endoplasmatiskt retikulum) i ett tidigt stadium av Alzheimers sjukdom. I det skedet har amyloidbeteptid ännu inte bildat stora, klumpliknande plack. Sjukdomen ger dock ofta symtom redan i detta skede, så amyloidbeteptid som ännu inte har hunnit bilda plack är giftigt för nervcellerna.

Resultatet, som publiceras webbupplagan av vetenskapstidskriften PNAS, är något överraskande. När nervceller exponeras för låga doser amyloidbeteptid leder det till att kontaktpunkterna mellan mitokondrier och ER blir fler. Det leder i sin tur till att mer kalcium överförs från ER till mitokondrierna, som samlar på sig för mycket kalcium. Något som också är giftigt för dem och påverkar deras funktion som energiförsörjare till nervcellen.

– Det är mycket viktigt att ta reda på vad som orsakar nervcells döden för att kunna utveckla molekyler som påverkar sjukdomsförloppet. På sikt kan vi kanske få fram ett läkemedel som kan bromsa sjukdomen i ett skede där patienten fortfarande kan hantera sin vardag. Kan vi förlänga den perioden med ett antal år är mycket vunnet, i dag finns inga läkemedel som påverkar själva sjukdomsprocessen, säger **Maria Ankarcrona**, docent och forskare vid Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle samt vid KI-Alzheimercentrum. (Källa: KI)





genzyme
A SANOFI COMPANY

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

Den svenska strokerehabiliteringen fungerar

Magnus Edner har drabbats av en stroke och är inte nöjd med den vård och rehabilitering han har fått, vilket är beklagansvärt. Dock bör man vara försiktig med generaliserande uttalanden utifrån ett enskilt fall om hur sjukvården fungerar eller inte fungerar. Detta gäller oavsett vem som har drabbats och oavsett diagnos. Det finns evidens för att den svenska strokerehabiliteringen fungerar, skriver här professor **Katharina Stibrant Sunnerhagen**, Rehabiliteringsmedicin, Göteborgs universitet.

Stroke är den vanligaste orsaken till neurologiskt funktionshinder. En av sex personer i världen drabbas av en stroke under sin livstid. I Sverige drabbas cirka 30 000 personer per år varav cirka 20 procent är i arbetsför ålder och i landet lever minst 100 000 personer som har haft stroke. Tidigare har man mest fokuserat på prevention och akut behandling, men för två år sedan kom World Stroke Organisation med den tredje delen i vårdkedjan, livet efter stroke (long term management). Det finns mycket evidens för att strokerehabiliteringen fungerar och det märks även i riktlinjerna för strokesjukvård från Socialstyrelsen.

I de nationella riktlinjerna för strokevård lyfts de så kallade dolda funktionshindren fram då många inom hälso- och sjukvården enbart tänker på förlamningar i extremiteter eller språkstörningar i samband med stroke. Kunskapen om konsekvenser efter stroke och vad man kan göra i rehabiliterande syfte har ökat mycket de senaste tio åren men det tar tid att implementera ny kunskap. Dessutom har rehabiliteringen, liksom andra verksamheter, krav på att vid införande av nya metoder visa på evidens för dessa. Att göra stora studier med terapeutiska interventioner är logistiskt sett svårare än läkemedelsstudier och betydligt svårare att få finansiering för. Det för med sig att de studier som publiceras ofta är relativt små.

STOR SPRIDNING PÅ VÅRDTID

Vårdtiden efter stroke ligger i Sverige kring två veckor (median 12 dagar, medel 15 dagar). Det är en stor variation mellan sjukhusen beroende på organisatorisk praxis (understödd hemgång eller överföring till geriatrik eller rehab). En del sjukhus har en vårdtid på 7 dagar och andra upp till 18 dagar eller mer.

De flesta patienter skrivs i dag ut till hemmet direkt från strokeenheten men en del remitteras för fortsatt slutenvård då de har behov av en längre tids rehabilitering. Den rehabilitering som ges på sjukhus uppskattas av patienterna (årsrapport Riks-Stroke 2011), 91,1 procent säger sig vara nöjd/mycket nöjd (spridning 78,6–100). Vid tre månaders uppföljning är man också nöjd/mycket nöjd, 85 procent (spridning 65–100).

Bland de som skrivs ut från strokeenheten finns många som har kvarstående rehabiliteringsbehov, som då ska tillfredställas via öppenvård, vilket ofta är i primärvårdsregi eller inom kommunal sjukvård. Från Riks-Stroke's ettårsuppföljning kan man utläsa att av de som uppgav sig ha behov av rehabilitering ansåg 57 procent att behoven var tillfredsställda. Dock tyckte 29 procent att behoven endast delvis var tillfredsställda och 13 procent att behoven inte alls var tillfredsställda.

I rapporten syns också en skillnad mellan äldre och yngre (fler äldre var nöjda) och en skillnad mellan landstingen.

REHABILITERINGSBEHOVEN VARIERAR

I debattartikeln av Magnus Edner hänvisas till en rapport om strokerehabilitering. Det är ett utdrag från en rapportserie (2011) om hur vården fungerar för personer med psykisk sjukdom. Att ha en psykisk sjukdom innebär tyvärr att sjukvården inte är optimal vid stroke, hjärtsjukvård, diabetes eller cancer. Dessa är vanliga tillstånd som drabbar många i Sverige och där man kan jämföra den sjukvård som ges via kvalitetsregister med de riktlinjer som finns publicerade.

Det finns ingen evidens för hur intensiv en rehabilitering skall vara (det vill säga antal timmar/dag eller innehållet i dessa). Behoven varierar dessutom beroende på svårighetsgraden av strokeinsjukandet, typ av funktionsnedsättning och tiden efter stroke. Forskning pågår för att klargöra hur mycket man ska träna, när träningen skall påbörjas efter strokeinsjukandet, hur länge den ska pågå och om den ska var lika eller variera över tid.

Under de senaste åren har många enheter fått minskade resurser med färre tillgängliga platser. På rehabiliteringsmedicinska enheter behandlas cirka 800 personer med stroke per år (av totalt drygt 2 100 personer som vårdades på rehabiliteringsmedicinska enheter) vilket är den enskilt största patientgruppen inom rehabiliteringsmedicin. Även inom öppenvårdsrehabilitering vid samma enheter är stroke den största patientgruppen. Alla får inte plats utan prioritering måste göras utifrån den patient som bedöms ha mest nytta utav den rehabilitering som finns att ge.

HELHETSPERSPEKTIV

Generellt sett har strokevården och strokerehabiliteringen i Sverige god standard. De ekonomiska ramarna tillåter inte den långvariga uppföljning som man skulle önska och inte heller alltid rätt intensitet i rehabiliteringen. Dock är det av största vikt att rehabiliteringen för den enskilda personen skräddarsys utefter målsättning och den enskildes behov.

Det finns i dag ingen långvarig strukturerad uppföljning av strokepatienter (som till exempel sker vid hjärtsvikt, diabetes eller MS), inte heller finns det möjlighet inom den offentliga vården att få intermittent rehabilitering. Det sistnämnda erbjuds i stället via avtal med externa enheter.

Det finns anledning att se på rehabilitering mer nyanserat och i ett helhetsperspektiv och inte dra slutsatser från ett enskilt fall.

KATHARINA STIBRANT SUNNERHAGEN

professor, Rehabiliteringsmedicin, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Göteborgs universitet

SPARA PENGAR UTAN KOMPROMISSER!

Sandoz erbjuder kvalitativa beprövade alternativ som ger samma effekt som originalen men till ett lägre pris. Genom att välja **Levetiracetam Sandoz®** får ni ett högkvalitativt alternativ till originalet med visat täta bioekvivalens intervall och:

Hög leveranssäkerhet. Sandoz har lång erfarenhet av att tillverka läkemedel med smalt terapeutiskt intervall. Vi håller ett buffertlager av Levetiracetam Sandoz både på vårt nordiska central-lager och hos vår distributör i Sverige för att kunna leverera även vid snabbt ökad efterfrågan.

Brett sortiment Levetiracetam Sandoz® har fullt sortiment, samma styrkor som originalet. Blisterförpackningar för uttag på apotek som underlättar att hålla koll på om man dagit sin dos eller inte. Samt förpackningar anpassade för dosdispens.

Dessutom bidrar det till fortsatt forskning och utveckling inom neurologiområdet. Sandoz är en del av Novartisgruppen. Tillsammans satsade gruppen totalt 9,1 miljarder dollar på forskning och utveckling under 2012.

BESPARINGSPOTENTIAL MED LEVETIRACETAM SANDOZ® JÄMFÖRT MED KEPPRA® ÄR CA. 54 000 000 KR PER ÅR¹

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

1) Besparingspotentialen för Sverige är beräknad på skillnaden mellan den faktiska kostnaden för Keppra jämfört med vad motsvarande antal förpackningar i samma styrkor och förpackningsstorlekar skulle kostat med Levetiracetam Sandoz den senaste 12 månadersperioden, räknat från januari 2013. Källa IMS/Svensk läkemedelsdata.



Nya forskningsrön ökar förståelsen av **MYASTENIA GRAVIS**

De senaste årens forskning inom myastenia gravis (MG) har bidragit till ökad kunskap om patientgrupper med olika antikroppar och hur flera faktorer i musklerna bidrar till den kroniska muskeltröttheten. Tidig diagnos och korrekt behandling krävs för att undvika försämring och sekundär muskelförtvining. Här presenterar medicine doktor **Anna Rostedt Punga**, avdelningen för klinisk neurofysiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, nya forskningsrön från sina senaste studier inom det europeiska forskningsnätverket "Fight-MG".

Myastenia gravis (MG) beskrivs i litteraturen som den autoimmuna neurologiska sjukdom där vi har mest kunskap. Trots att vi vet mycket kvarstår dock många frågetecken, varav en del har rätats ut i våra senaste studier inom det europeiska forskningsnätverket "Fight MG", som presenteras här nedan. En ökad förståelse av patofysiologin i den neuromuskulära synapsen vid olika subgrupper av MG är också viktig för att ställa en tidig diagnos och för att skraddarsy behandlingen.

Den störda neuromuskulära signaleringen, vilken uppstår vid antikropsattacken och som bidrar till de typiska symtomen av fluktuerande trötthet i skelettmusklerna drabbar inte alla muskler lika. Den vanligaste formen av MG (85 procent av patienterna), orsakas av antikroppar mot nikotinerga acetylkolinreceptorer (AChR) på muskelmembranet. Så sent som 2001 identifierades den andra stora gruppen av antikroppar, mot muskelspecifikt tyrosinkinase (MuSK)¹, hos cirka 40 procent av de patienter som saknar AChR-antikroppar. Hos ett fåtal patienter har båda formerna av antikroppar beskrivits².

Prevalensen av MuSK-antikropspositiv MG blir högre ju närmare ekvatorn man kommer. I Norden finns betydligt färre patienter än i Sydeuropa och USA. Kvinnor är klart överrepresenterade. Dessa

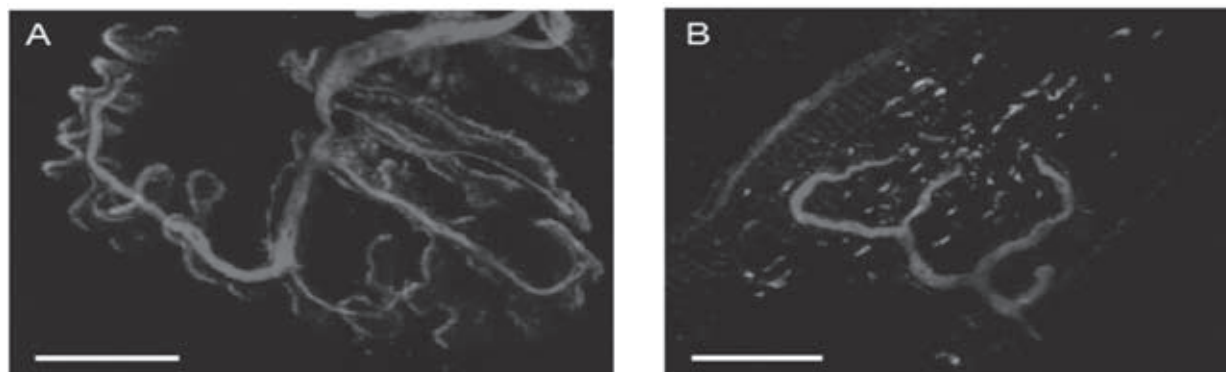
patienter diagnostiseras vanligtvis sent, på grund av en ofta "atypisk" klinisk bild med fokal muskeltrötthet, lokaliserad främst till muskler i ansikte (framförallt tuggmuskeln m. masseter), nacke och svalg³. Med den fokala muskeltröttheten följer ibland även förtvining av musklerna, vilket leder till en mer uttalad muskelsvaghet som kan vara svår att behandla om diagnosen fördröjs.

"Den kliniska presentationen vid MG kan vara mycket heterogen och patienter kan debutera med enbart trötthet/svaghet i svalg, nacke eller ansikte."

VARFÖR DRABBAS JUST ANSIKTET?

En av de stora frågorna har varit varför just ansikts- och svalgmuskler drabbas vid MuSK-positiv MG och varför dessa kan förtvina. För att besvara dessa frågor gjordes mer detaljerade studier på en djurmodell där möss immuniserades med MuSK-pro-

KONFOKALMIKROSKOPI AV FRISKA OCH MYASTENA MUSMUSKLER



Figur 1. A. Bild av en normal neuromuskulär synaps där acetylcholinreceptorer ligger likt klasar kring den motoriska nervterminalen.

B. Vid MuSK-positiv MG ses en minskning av nervterminalen och en uppsplittring av AChR-ansamlingarna, som sprider ut sig över muskelfibern.

teinet för att bilda egna antikroppar mot detta i musklerna och därmed utveckla MuSK-positiv MG. Hos friska kontrollmöss visade det sig att de muskler som är lokaliserade till ansikte och svalg uttrycker en mindre mängd av MuSK, jämfört med till exempel benmuskler⁴.

Normalt är AChR-ansamlingarna tätt lokaliserade intill den motoriska nervterminalen, centralt i varje muskelfiber (figur 1A). Vid MuSK-positiv MG sker en uttalad påverkan även presynaptiskt med en minskning av den motoriska nervterminalen och postsynaptiskt spricker AChR-ansamlingarna upp och sprider ut sig över muskelfibrernas längd (figur 1B)⁵. De muskler som uttrycker mycket MuSK (som benmuskler) reagerar på denervationen och synapsförlusten med att bilda nya nervutväxter och nya synapser.

Ny synapsbildning sker däremot inte i de muskler som har låga nivåer av MuSK (ansikts- och svalgmuskler), vilka således snabbare förtvinar⁵. Detta samband förklarar varför patienter med MuSK-antikroppar kan presentera en klinisk bild med så fokala atrofier i just svalg- och ansiktsmuskler. Det understryker också vikten av att tidigt ställa diagnosen

och även inleda aggressiv immunsuppressiv behandling hos dessa patienter.

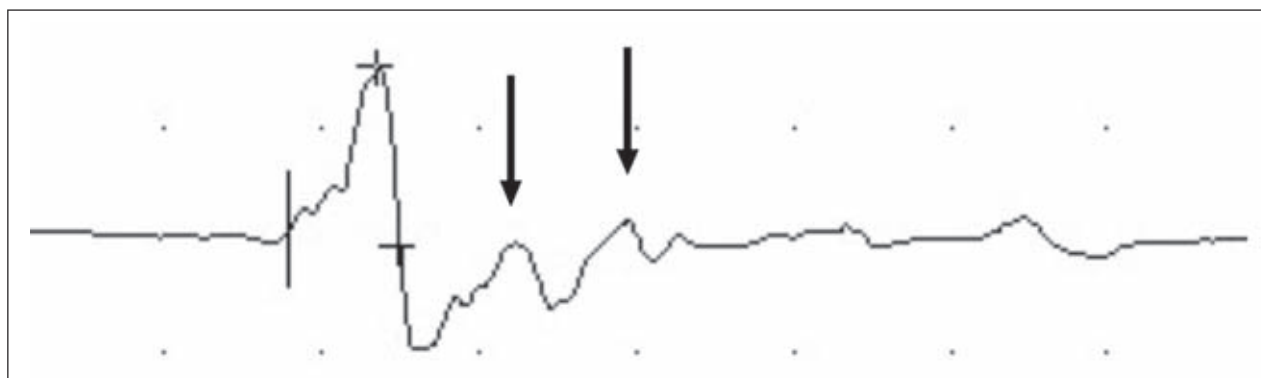
ACETYLKOLINESTERASHÄMMARE VID MG

Acetylcholinesterashämmare är den vanligaste symtomatiska MG-behandlingen och har oftast bäst effekt i början av sjukdomsförloppet, innan effekten av den immunsuppressiva behandlingen är optimal.

Pyridostigmin (Mestinon) och andra icke-selektiva acetylcholinesterashämmare kan öka mängden signalsubstans i den neuromuskulära synapsen och förbättrar därigenom temporärt muskeltröttheten. Som bieffekt medför de dock över tid en överproduktion av den stressinducerade isoformen av acetylcholinesteras, vilket begränsar kapaciteten att förbättra neuromuskulär signalering och intensifierar den sjukdomsassocierade kolinerga obalansen.

Överdoserering av Mestinon kan även orsaka en så kallad kolinerg kris, det vill säga tilltagande muskelsvaghet som ofta resulterar i sväljsvårigheter och andningssvikt. Distinktionen mellan en kolinerg och en myasten kris är avgörande för val

EXTRAURLADDNINGAR VID NEUROGRAFI



Figur 2. Motorisk nervstimulering (neurografi) av nervus peroneus och registrering över fotmuskeln extensor digitorum brevis (EDB). Efter det normala motoriska svaret (+) följer extraurladdningar (pilar), som indikerar en överaktivitet av muskelfibrerna. I detta fall var det en 85-årig kvinna som hade blivit mycket svag i sina benmuskler och orsaken var Mestinon-överdosering. Muskelsvagheten, liksom extraurladdningarna, försvann efter utsättande av Mestinon.

av akut behandling för patienten. Vid en hotande överdos ökar muskelsvagheten kort efter intaget av medicinen och förbättras strax innan intaget av nästa dos, vilket är motsatsen till vad som ses vid myasten kris.

Detta typiska mönster är inte alltid så lätt att upptäcka; därför behövs andra pålitliga markörer. En sådan markör är fyndet av så kallade extraurladdningar, som framträder efter muskelsvaret vid motorisk nervstimulering (neurografi) (figur 2). Dessa extraurladdningar kan varna för en kommande kolinerg kris. Patienter där extraurladdningar upptäcks har oftare dagliga nikotinergera biverkningar, inklusive muskelryckningar (fascikulationer) och muskeltrötthet vid närmare efterfrågan, som en indikation på för hög dos av Mestinon⁶. Äldre patienter (över cirka 60 år) är mer benägna att utveckla kolinerga biverkningar och således även extraurladdningar.

Patienter med MuSK-antikroppar är i en klass för sig i detta sammanhang i och med att de inte alls svarar positivt på kolinesterashämmare⁷. I stället kan MuSK-positiva patienter försämrats eller utveckla muskelkramp och fascikulationer redan vid en liten dos Mestinon, vilket indikerar en överkänslighet mot acetylkolin⁸. Denna överkänslighet mot acetylkolin antas bero på att MuSK-antikropparna förstör AChR-ansamlingarnas struktur, vilket gör att extra acetylkolin inte medför någon positiv effekt och att enzymet acetylkolinesteras redan är nedreglerat vid MuSK-positiv MG.

Detta innebär att redan en liten dos av kolinesterashämmare leder till symtom på överdosering⁵. Följaktligen blir oftast Tensilon-testet, där acetylkolinesterashämmare injiceras intravenöst, negativt hos dessa patienter och kan även där leda till försämring.

NNOS OCH KRONISK MUSKELTRÖTTHET

Generellt karaktäriseras MG-patienter av en kronisk trötthet i de proximala musklerna. Man kan fråga sig varför den kroniska tröttheten kvarstår trots adekvat immunsuppressiv behandling, som avlägsnar cirkulerande antikroppar och hämmar T- och B-cellsvaret. MG ses generellt som en sjukdom utan patologiska förändringar i muskelfibermetabolismen trots att muskelatrofi, framförallt av de snabba typ II-fibrerna, beskrivits hos en del av MG-patienterna².

På grund av den positiva effekten av adrenerga β_2 -receptoragonister, som terbutalin (Bricanyl) på muskeltrötthet hos MG-patienter har denna typ av medicin använts som symtomatisk behandling vid ett antal neurologkliniker^{9,10}. Adrenerga β_2 -receptoragonister verkar bland annat genom att aktivera cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP).

Kväveoxid (NO) är en signalmolekyl som är involverad i vitala fysiologiska processer som neurotransmission genom att liksom β_2 -receptoragonisterna öka de intracellulära nivåerna av cGMP. NO-syntas (NOS) katalyserar produktionen av NO

11:27

KRONISK MIGRÄN
LUNCH MED EVA
TRÄNA
FÖRÄLDRA MÖTE

I TID
INSTÄLLT
INSTÄLLT
FÖRSENAT

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

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



*Huvudvärk under minst 15 dagar per månad varav minst 8 dagar är migrän hos patienter som svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) Pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (EF), 100 E (F), 200 E (F). Neurologiska Indikationer: Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier. Cervikal dystoni (spastisk torticollis). Fokal spasticitet i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulanta patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares. Fokal spasticitet i handled och hand hos vuxna patienter efter stroke. Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokalbehandling. Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän (huvudvärk ≥ 15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. Kontraindikationer: Känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller något hjälpämne eller infektion vid det planerade injektionsstället. Rx. ATC: M03AX01. För vidare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. Datum för senast godkänt produktresumé 2013-02-21.

 ALLERGAN

Allergan Norden AB, Johanneslundsvägen 3-5, 194 81 Upplands Väsby. Tfn 08-594 100 00.


Botulinumtoxin typ A
neurologi i sverige nr 2-13 19



"D3-vitaminsupplering är viktigt vid låga 25(OH)D-nivåer och vid kortisonbehandling."

och finns som tre olika isoformer, bland annat neuronalt NOS (nNOS), som uttrycks i motorneuron och muskler.

nNOS finns framförallt i muskler som arbetar snabbt och är där lokaliserat till muskelmembranet. Vid muskelsammandragning stimuleras nNOS, som därigenom ökar blodförsörjningen till aktiva muskler. Lokalisationen av nNOS till muskelmembranet är nödvändig för omedelbar diffusion av NO till intramuskulära blodkärl och således kan muskeltrötthet uppstå vid avsaknad av nNOS-cGMP-signaler.

I vår senaste studie undersöktes därför just nNOS hos möss med inducerad AChR-antikroppspositiv MG. Vid MG bekräftades en förlust av nNOS från muskelmembranet, vilket sannolikt bidrar till den kroniska muskeltröttheten vid MG(11). I stället sågs en förflyttning av nNOS in i muskelcellerna, där det kan trigga igång en atrofiprocess genom ökad mängd NO i muskelcellerna.

D-VITAMINBRIST HOS MG-PATIENTER

D-vitamin har viktiga roller både i det autoimmuna svaret och i skelettmusklerna. Trots att D-vitaminreceptorer finns på muskelfibrerna och brist av aktivt 25-hydroxy-D-vitamin, 25(OH)D, orsakar muskelsvaghet och muskelsmärter (myalgi), fanns tills nyligen inga studier om D-vitaminstatus vid autoimmuna neuromuskulära sjukdomar.

MG-patienter behandlas ofta under långa perioder med kortisonpreparat, som kan leda till en D-vitaminbrist. Med anledning av detta genomfördes en svensk studie av 25(OH)D-nivåer i plasma hos 33 MG-patienter och 50 friska ålders- och könsmatchade blodgivare¹².

- 16 patienter hade ingen D-vitaminbehandling alls och denna grupp hade signifikant lägre 25(OH)D-nivåer (medel: 51 ± 19 nM) än friska kontrollindivider (medel: 69 ± 21 nM).

- 17 patienter hade redan vitamin-D3-tillägg på grund av kortikosteroidbehandling och deras medelvärde var jämförbart med friska kontrollindivider.

- 13 patienter utan tidigare vitamin D3-substitution påbörjade vitamin D3-tillägg (Calcichew-D3-Forte) 800 IE/dag, med en uppföljande klinisk undersökning efter en medeltid på sex månader. Dessa patienter ökade sina 25(OH)D-nivåer med i medeltal 22 procent och muskeltröttheten minskade med 38 procent, båda parametrarna förbättrades signifikant.

Baserat på denna pilotstudie rekommenderas att D-vitamin kontrolleras hos MG-patienter, och att D3-supplementering övervägs vid låga 25(OH)D-nivåer. Denna kontroll är angelägen med tanke på att D-vitamin har positiva effekter både på det autoimmuna svaret genom att påverka de regulatoriska T-cellerna, vilka är dysfunktionella vid MG, och genom direkt muskelverkan.

SAMMANFATTNING

Den kliniska presentationen vid MG kan vara mycket heterogen och patienter kan debutera med enbart trötthet/svaghet i svalg, nacke eller ansikte. Det är viktigt med en tidig diagnos, framför allt vid MuSK-positiv MG, där det annars finns en överhängande risk för sekundär muskelförtvinning på grund av att bulbära muskler har svårt att bilda nya neuromuskulära synapser. Adrenerga β_2 -receptoragonister kan vara värdefull symptomatisk behandling vid MG, framförallt vid bulbär muskeltrötthet och D3-vitaminsupplering är viktigt vid låga 25(OH)D-nivåer och vid kortisonbehandling.



ANNA ROSTEDT PUNGA

medicin doktor och specialistläkare, avdelningen för klinisk neurofysiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
anna.rostedt.punga@akademiska.se

REFERENSER:

1. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature medicine*. 2001;7:365-368.
2. Rostedt Punga A, Ahlqvist K, Bartoccioni E, Scuderi F, Marino M, Suomalainen A, et al. Neurophysiological and mitochondrial abnormalities in MuSK antibody seropositive myasthenia gravis compared to other immunological subtypes. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117:1434-1443.

3. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet neurology*. 2009;8:475-490.

8. Punga AR, Flink R, Askmark H, Stalberg EV. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle & nerve*. 2006;34:111-115.

4. Punga AR, Maj M, Lin S, Meinen S, Ruegg MA. MuSK levels differ between adult skeletal muscles and influence postsynaptic plasticity. *The European journal of neuroscience*. 2011;33:890-898.

9. Matell G, Bjelak S, Jonkers I, Pirskanen R, Van Vliet J, Swerup C. Calcium channel and beta-receptor antagonists and agonists in MG. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;841:785-788.

5. Punga AR, Lin S, Oliveri F, Meinen S, Ruegg MA. Muscle-selective synaptic disassembly and reorganization in MuSK antibody positive MG mice. *Experimental Neurology*. 2011;230:207-217.

10. Soliven B, Rezanian K, Gundogdu B, Harding-Clay B, Oger J, Aranson BG. Terbutaline in myasthenia gravis: a pilot study. *Journal of the neurological sciences*. 2009;277:150-154.

6. Punga AR, Sawada M, Stalberg EV. Electrophysiological signs and the prevalence of adverse effects of acetylcholinesterase inhibitors in patients with myasthenia gravis. *Muscle & nerve*. 2008;37:300-307.

11. Meinen S, Lin S, Ruegg MA, Punga AR. Fatigue and muscle atrophy in a mouse model of myasthenia gravis is paralleled by loss of sarcolemmal nNOS. *PloS One*. 2012;7:e44148.

7. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*. 2003;126:2304-2311.

12. Askmark H, Haggard L, Nygren I, Punga AR. Vitamin D deficiency in patients with myasthenia gravis and improvement of fatigue after supplementation of vitamin D3: a pilot study. *European Journal of Neurology*. 2012;19:1554-1560



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

*Huvudvärk under minst 15 dagar per månad varav minst 8 dagar är migrän hos patienter som svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) Pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (EF), 100 E (F), 200E (F). Neurologiska Indikationer: Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier. Cervikal dystoni (spastisk torticollis). Fokal spasticitet i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulanta patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares. Fokal spasticitet i handled och hand hos vuxna patienter efter stroke. Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokalbehandling. Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän (huvudvärk ≥ 15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. Kontraindikationer: Känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller något hjälpämne eller infektion vid det planerade injektionsstället. Rx. ATC: M03AX01. För vidare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. Datum för senast godkänt produktresumé 2013-02-21.

ALLERGAN

Allergan Norden AB, Johanneslundsvägen 3-5, 194 81 Upplands Väsby. Tfn 08-594 100 00.

BOTOX®
Botulinumtoxin typ A

En internationell forskargrupp har nyligen avslöjat nya amyloidogena egenskaper hos S100A6, ett signalprotein som reglerar flera cellprocesser och som finns i astrocyter kring de motornervceller som degenererar i ALS. Teamet, som leds av den portugisiska biofysikern **Cláudio Gomes**, har upptäckt att S100A6 kan bilda amyloidfibriller och att S100A6 har förmågan att påskynda aggregering av superoxiddismutas-1, ett neuropatologiskt kännetecken hos ALS. Denna studie antyder alltså en ny mekanism genom vilken proteinet S100A6 kan vara en viktig trigger av ALS i neuronal vävnad.

Några av de mest förödande neurodegenerativa sjukdomarna är associerade med avlagringen av proteinaggregat – amyloid – i det centrala och perifera nervsystemet. Det är inte klart huruvida aggregaten orsakar dessa sjukdomar eller bara är en biprodukt av dem, men de uppstår alltid i sjukdomar som Alzheimers, Parkinson och ALS (amyotrofisk lateralskleros). Intressant nog finns det inga tydliga genetiska faktorer som förklarar uppkomsten av de flesta sjukdomsfallen. Nu har ett tvärvetenskapligt forskarlag från Portugal, Sverige och Tyskland identifierat en kalciumbindande signalomvandlare – proteinet S100A6 – som är överuttryckt i ALS-drabbade vävnader. S100A6 har förmågan att accelerera den karakteristiska amyloidaggregationsprocessen vid ALS¹.

AMYLOID MARKERAR PLATSEN

Proteiner är centrala för levande system. De är genetiskt kodade molekylära maskiner som utför viktiga funktioner, från katalys (exempelvis metabola enzymer), mekaniskt arbete (exempelvis muskelfibrer), transport (exempelvis hemoglobin) till signalering (exempelvis

cytokiner). Många av dessa roller beror på små förändringar i proteinernas tredimensionella struktur, som de som syns i specifika signalomvandlare för kalciumbindning för att de ska erhålla förmågan att sätta igång gentranskription eller avfyra aktionspotentialer.

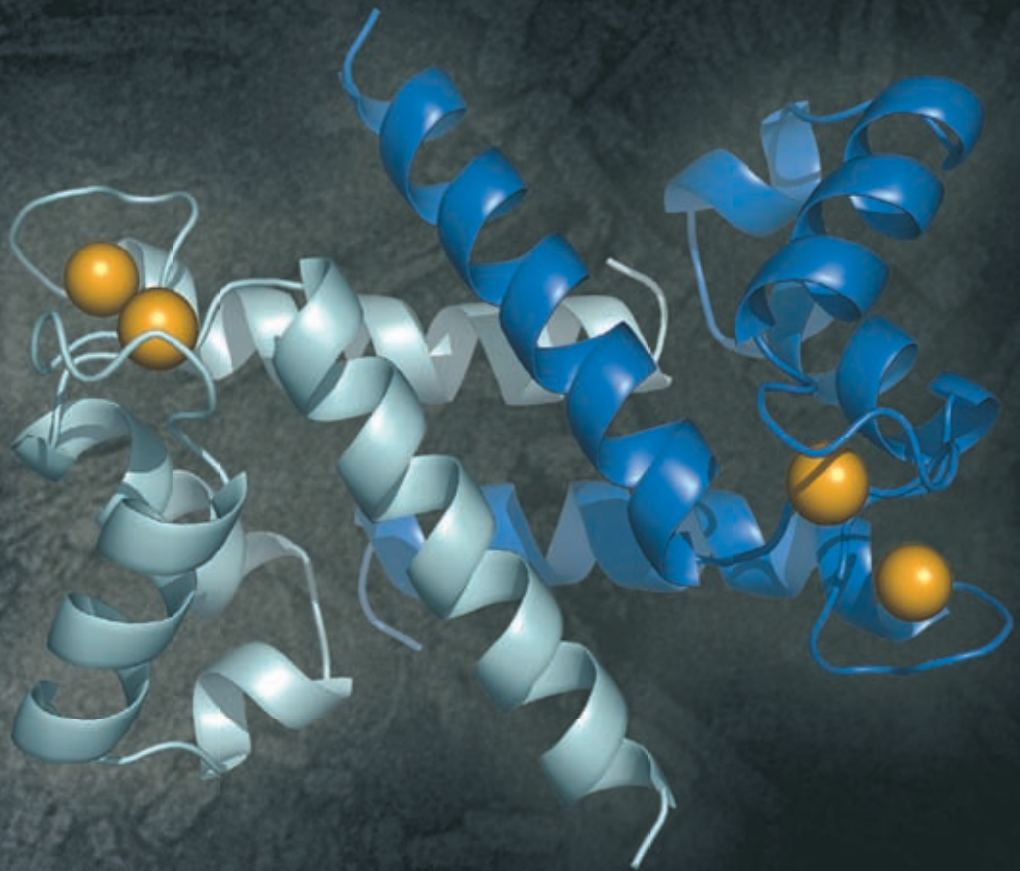
Men proteiner är också mottagliga för mer drastiska – och ofta sjukliga – strukturella förändringar. Detta är fallet med amyloider, proteinaggregat som är resistent mot proteolytisk nedbrytning. Teoretiskt kan alla proteiner genomgå amyloidutveckling, men bara ett fåtal kan göra det under fysiologiska villkor. Centrala och perifera nervsystemet hyser en stor del av de humana proteinerna som är kända för att bilda amyloider.

Detta har betydande neuropatologiska konsekvenser: amyloider stör cellfysiologin, och de blir giftiga genom att störa vävnadens arkitektur, genom att inducera neuroinflammation och apoptos och genom att ackumulera metalljoner som främjar uppkomsten av oxidativ stress. Men av än större vikt är att vävnader inte kan eliminera amyloider på något enkelt sätt, vilket innebär att de tenderar att ackumuleras.

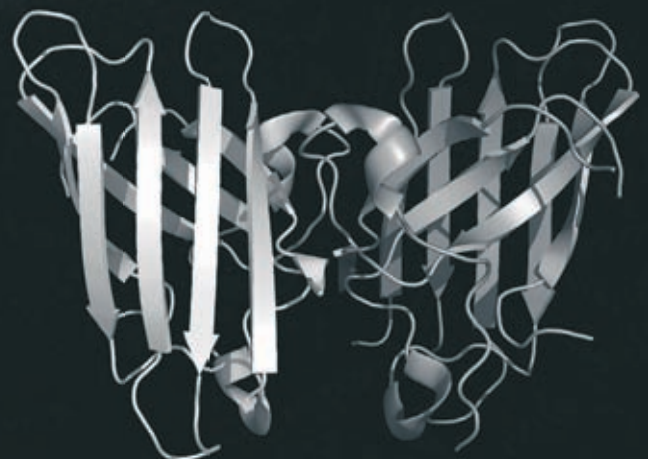
Dessa toxiska mekanismer delas med proteiner och peptider som är förknippade med flera neurodegenerativa tillstånd, som Alzheimers (amyloid- β -peptid), Parkinson (α -synuklein) och ALS (Cu, Zn-superoxiddismutas, SOD1). Det är inte klart om amyloid är orsaken till eller en följd av dessa sjukdomar, men de är alltid närvarande i drabbade vävnader i avancerade sjukdomsstadier och är en av få pålitliga sjukdomsmarkörer. För Alzheimers sjukdom förkortades inkuberingsfasen och ökade amyloidaggregationen och neurodegenerationen vid intracerebrala injektioner av amyloida prekursorer till möss².

Detta innebär att förekomsten av amyloida avsättningar kan stimuleras av andra proteiner. Medverkan av flera proteiner i aggregeringsprocessen kan ligga bakom den komplexa och sporadiska karaktären av amyloida sjukdomar. December 2012 rapporterade ett arbetslag lett av Cláudio Gomes från Instituto de Tecnologia Química e Biológica, Universidade Nova de Lisboa i Portugal, att de identifierat ett nytt protein, kallat S100A6, som har förmågan

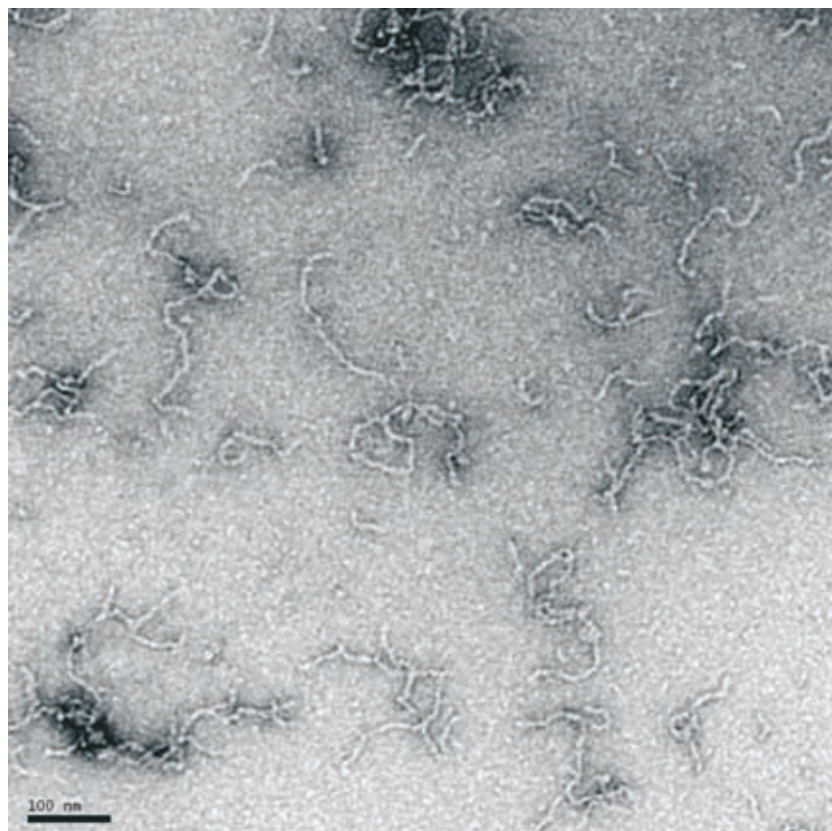
Upptäckt av ny trigger av ALS i internationellt samarbete



"Teoretiskt kan alla proteiner genomgå amyloidutveckling, men bara ett fåtal kan göra det under fysiologiska villkor."



S100A6-AMYLOIDFIBRILLER



Figur 1. Elektronmikroskopbild som visar S100A6-amyloidfibriller som filament av olika storlekar.

att självständigt bilda amyloider och som dessutom kan underlätta och påskynda amyloidaggregation av SOD1, ett kännetecken för ALS (figur 1). Dessa resultat har publicerats i *Journal of Biological Chemistry* (JBC)¹.

S100-PROTEINER

S100-proteiner är en grupp kalciumsignalerande proteiner, som reglerar cellcykeln, celltillväxt, differentiering och motilitet. Människor har 21 proteiner ur denna grupp i olika vävnader och i olika subcellulära lokaliseringar där de utövar olika funktioner. Vanligtvis förekommer höga proteinnivåer i hjärnan. Denna proteinfamilj identifierades först i hjärnhomogenat från nötkreatur baserat på proteinets löslighet (S) i mättat (100%) ammoniumsulfat, därav beteckningen S100.

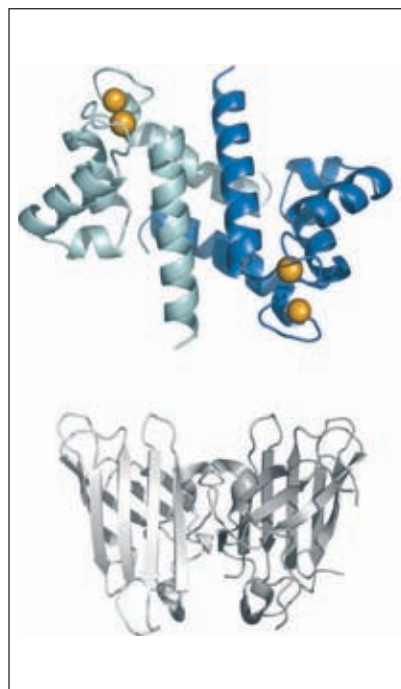
Exempelvis svarar S100B för cirka två procent av allt proteininnehåll i hjärnan. S100B är känd för sina koncentrationsberoende cellulära effekter i det

centrala nervsystemet, där de är neurotrofiska vid nanomolära koncentrationer och inducerar apoptos och förvärrar neurotoxiciteten av amyloid- β i Alzheimers vid mikromolära koncentrationer. S100-proteiner är vanliga kliniska markörer baserat på förändrade uttrycksnivåer av vissa S100-proteiner i cancer och neurodegenerativa, inflammatoriska och autoimmuna sjukdomar (figur 2).

METALLJONER LIGGER BAKOM

Den biologiska aktiviteten hos S100-proteiner moduleras av olika metalljoner – kalcium, zink och koppar – som ändrar proteinstrukturen vid interaktion. En vanlig strukturell förändring i S100-proteiner sker vid kalciumbindning som alstrar ett ”aktivt” protein, som i sin tur aktiverar andra signalerande partner. Men vissa S100-proteiner kan binda till varandra i grupper om 4 till 12 proteinsubenheter, som formar oligomerer på ett metalljonberoende sätt.

3D-STRUKTUR AV S100A6 OCH SOD1



Figur 2. 3D-strukturer av proteinerna S100A6 (överst) och SOD1 (botten). De orangefärgade sfärerna i S100A6 representerar kalciumjoner, som aktiverar signaleringsegenskaperna hos detta protein.

Denna association är fysiologisk och förekommer till exempel vid proinflammatoriska svar (S100A12) eller neuritutväxt (S100A4). Den roll S100-proteiner har i patogen har omprövats efter Ludmilla Morozova-Roches grupp i Umeå upptäckt, som visade att de proinflammatoriska S100A8/A9-proteinerna bildar amyloidavsättningar (kallade corpora amylacea) i prostatan hos cancerpatienter och att dessa amyloider kan framkallas av kalcium eller zink³. Även om proteinavlagring är relevant i andra cancertyper, öppnade denna upptäckt frågan om andra S100-proteiner än S100A8/A9 också är involverade i amyloidsjukdomar.

ETT LYCKAT SAMARBETE

Kollegan Cláudio Gomes blev slumpartrat varse Ludmilla Morozova-Roches upptäckt vid ett informellt möte i maj 2009 i hennes laboratorium vid Umeå universitet. Först då insåg de båda att de delade forskningsintressen i S100-prote-

iner. Cláudio Gomes är biofysiker och har forskat om metalljoners roll i strukturen och stabiliteten hos S100-proteiner sedan 2005 i samarbete med Günter Fritz, en kristallograf som arbetar på avdelningen för neuropatologi vid Freiburgs universitet, Tyskland. Günter Fritz har experimentellt bestämt strukturen på flera S100-proteiner och har biofysiskt karakteriserat metalljoners bindning till flera S100-proteiner.

Gomes-Fritz-samarbetet har redan tidigare kopplat S100A2, kalcium och zink till varandra i cancer⁴, men ingen hade övervägt att forska om S100-amyloider, trots att amyloidforskning var ett bekant ämne för Gomeslaget⁵. Cláudio Gomes hade också varit intresserad av ALS⁶ och mekanismerna för SOD1-amyloidavsättning. Om man funderar över S100-proteinernas möjlighet att bilda amyloider är S100A6 ett självklart forskningsmål, ett protein som reglerar celltillväxt och tumörbildning.

S100A6 är överuttryckt i Alzheimers sjukdom⁷ och ALS⁸. I ALS-patienter är S100A6 mycket överuttryckt i reaktiva astrocyter i hjärnstammen och ryggmärgen, vilka omger degenererande axoner till motorneuron. I sin tur innehåller dessa ALS-drabbade nervceller cytoplasmiska SOD1-aggregat, som är vanligt förekommande sjukdomsindikatorer. Med detta som utgångspunkt gick Gomes, Morozova-Roche och Fritz

samman för att med gemensamma ansträngningar forska på om S100A6 också kan bilda amyloid och om detta amyloid kan ha en inverkan på ALS.

” Det är inte klart om amyloid är orsaken till eller en följd av dessa sjukdomar, men de är alltid närvarande i drabbade vävnader.”

S100A6 AMYLOIDER

Gomes involverade sin doktorand Hugo Claudio i S100A6-amyloidprojektet och den första uppgiften var att bestämma om S100A6 kunde bilda amyloid i likhet med Ludmilla Morozova-Roches S100A8/A9. Efter bekräftelse i datormodeller om att amyloidpotentialen fanns, sattes experiment upp för att testa denna hypotes. Ren S100A6 inkubades i sura förhållanden och tioflavin-T

(en fluorescerande indikator av amyloid) användes tillsammans med andra biofysiska tekniker (ljusspridning och infrarött ljusabsorption) för att mäta amyloidbildning.

S100A6 bildade amyloid mycket snabbt, inom några timmar. Som en jämförelse tog lysozym, som är involverad i systemisk amyloidos, fyra dagar fram till att amyloid kunde detekteras. S100A6-amyloid bildades även vid fysiologiska förhållanden.

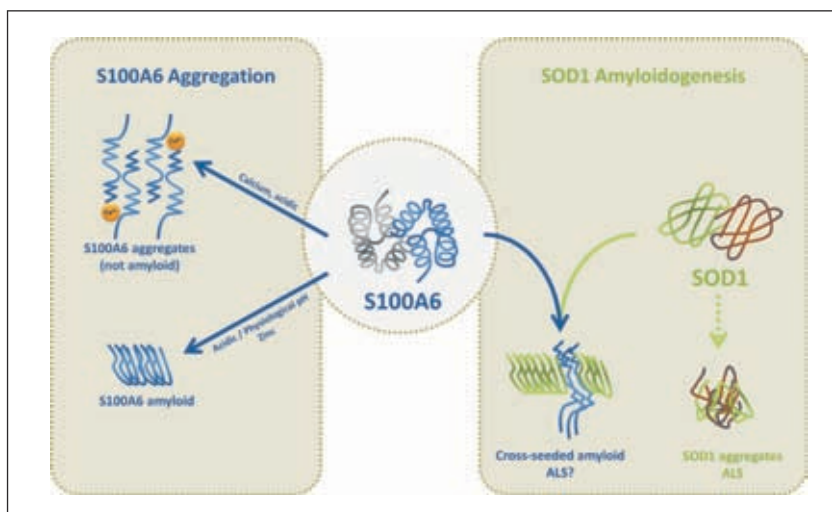
Vid denna tidpunkt hade också bilder av S100A6-amyloid skapats med elektronmikroskopi av Isabel Cardoso, en samarbetspartner vid Instituto de Biología Molecular e Celular i Porto, Portugal. Än mer intressant var att Gomes och Botelho insåg att kalcium hämmade S100A6-amyloidbildning i sura förhållanden. Botelho besökte sedan Morozova-Roches laboratorium för att mäta S100A6 celltoxicitet med neuroblastomceller med hjälp av Umeå universitets doktorand Kiran Yanamandra. Tillsammans observerade de att S100A6-amyloid var giftigt, om inte kalcium ingick.

NYA INSIKTER OM ALS?

Det internationella teamet hade nu visat att S100A6 var i stånd att bilda giftigt amyloid. Men kunde det ha någon effekt på ALS? Det patologiska kännetecknet för ALS är SOD1-amyloidavsättningar i nervceller, inte S100A6. Emellertid kan de förhöjda nivåerna av S100A6 i närheten av ALS-degenererande neuroner indikera någon associering mellan de två proteinerna, kanske genom en process som kallas amyloidkorsympning, varvid en liten mängd i förväg bildat amyloid fungerar som en mall för ytterligare avsättning. Kanske de höga nivåerna av S100A6 i ALS-patienter utgör tillräckligt med amyloid för att starta SOD1-aggregering.

SOD1-aggregeringen studerades i Gomes laboratorium av postdoc Sónia Leal. Leal och Claudio kunde observera att en liten mängd S100A6-amyloid påskyndade SOD1-aggregering (figur 3). I närvaro av S100A6 tog SOD1-amyloid 30 procent kortare tid på sig att bildas. Detta resulterade i att teamet föreslog nya hypoteser om de mekanismer som leder till ALS debut. Med tanke på att de motoriska nervceller som skadats i

AGGREGERING AV S100A6 OCH SOD1



Figur 3. Aggregering av S100A6 och SOD1. S100A6 kan spontant bilda giftigt amyloid under olika förhållanden. Denna process hämmas av kalcium vid sura betingelser via bildningen av icke-amyloidaggregat. SOD1 kan också bilda aggregat som finns hos ALS-patienter. Små mängder S100A6 kan påskynda aggregering av SOD1 (en process som kallas amyloidkorsympning), vilket tyder på en potentiell roll för att främja ALS-patologi.

ALS (innehållande SOD1-aggregat) är omgivna av aktiverade astrocyter som överproducerar S100A6 föreslog Gomes och hans medarbetare att uppbyggnaden av S100A6 kan främja samspelet mellan proteiner i den komplexa miljön i en synaps.

Efter hand kan S100A6 också komma att befrämja bildningen av SOD1-aggregat in vivo, vilka är kända för att utbreda sig i neuroner på ett prionliknande sätt, där det sprider och vidmakthåller sjukdom. Teamet fortsätter nu att utreda S100-amyloider på djupet och ytterligare spännande upptäckter förväntas inom en snar framtid^{9,10}.



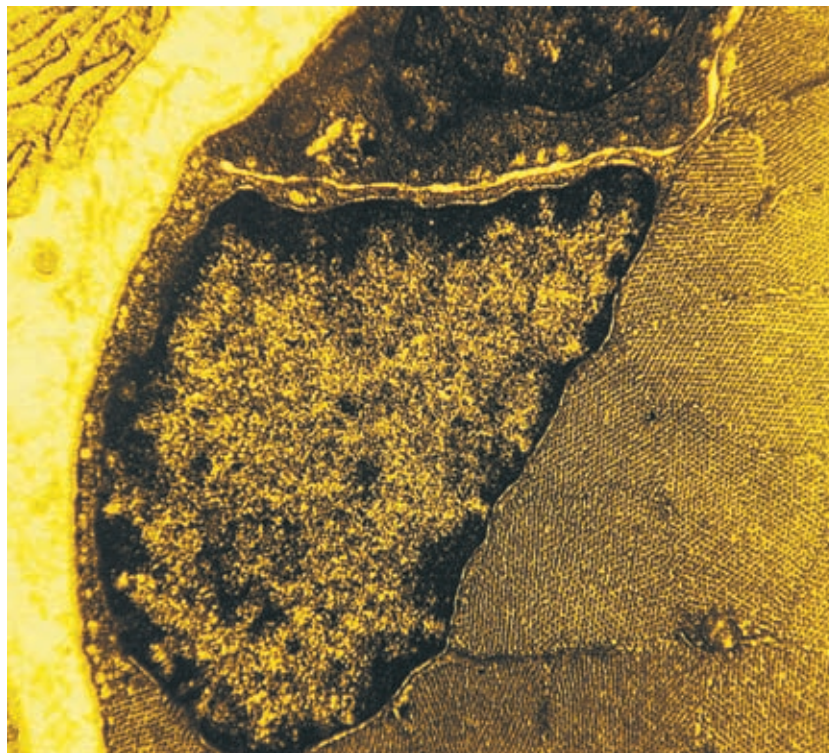
HUGO M. CLAUDIO
PhD, Instituto de Tecnologia Química e Biológica, Universidade Nova de Lisboa, Oeiras, Portugal



LUDMILLA A. MOROZOVA-ROCHE
professor, Institutionen för medicinsk biokemi och biofysik, Umeå universitet, Umeå, Sverige.
ludmilla.morozova-roche@medchem.umu.se



CLÁUDIO M. GOMES
professor, Instituto de Tecnologia Química e Biológica, Universidade Nova de Lisboa, Oeiras, Portugal, www.itqb.unl.pt/pbfs



REFERENSER

1. Botelho HM, Leal SS, Cardoso I, Yanamandra K, Morozova-Roche LA, Fritz G, Gomes CM. S100A6 Amyloid Fibril Formation Is Calcium-modulated and Enhances Superoxide Dismutase-1 (SOD1) Aggregation. *The Journal of biological chemistry*. 2012;287:42233-42.
2. Stohr J, Watts JC, Mensinger ZL, Oehler A, Grillo SK, DeArmond SJ, Prusiner SB, Giles K. Purified and synthetic Alzheimer's amyloid beta (Aβ) prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109:11025-30.
3. Yanamandra K, Alexeyev O, Zamotin V, Srivastava V, Shchukarev A, Brorsson AC, Tartaglia GG, Vogl T, Kaye R, Wingsle G, Olsson J, Dobson CM, Bergh A, Elgh F, Morozova-Roche LA. Amyloid formation by the pro-inflammatory S100A8/A9 proteins in the ageing prostate. *PLoS one*. 2009;4:e5562.
4. Botelho HM, Koch M, Fritz G, Gomes CM. Metal ions modulate the folding and stability of the tumor suppressor protein S100A2. *The FEBS journal*. 2009;276:1776-86.
5. Leal SS, Botelho HM, Gomes CM. Metal ions as modulators of protein conformation and misfolding in neurodegeneration. *Coordination Chemistry Reviews*. 2012;256:2253-70.
6. Kim S, Leal SS, Ben Halevy D, Gomes CM, Lev S. Structural requirements for VAP-B oligomerization and their implication in amyotrophic lateral sclerosis-associated VAP-B(P56S) neurotoxicity. *The Journal of biological chemistry*. 2010;285:13839-49.
7. Boom A, Pochet R, Authélet M, Pradier L, Borghgraef P, Van Leuven F, Heizmann CW, Brion JP. Astrocytic calcium/zinc binding protein S100A6 over expression in Alzheimer's disease and in PS1/APP transgenic mice models. *Biochimica et biophysica acta*. 2004;1742:161-
8. Hoyaux D, Boom A, Van den Bosch L, Belot N, Martin JJ, Heizmann CW, Kiss R, Pochet R. S100A6 overexpression within astrocytes associated with impaired axons from both ALS mouse model and human patients. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2002;61:736-44.
9. Botelho HM, Fritz G, Gomes CM. Analysis of S100 oligomers and amyloids. *Methods in molecular biology*. 2012;849:373-86.
10. Fritz G, Botelho HM, Morozova-Roche LA, Gomes CM. Natural and amyloid self-assembly of S100 proteins: structural basis of functional diversity. *The FEBS journal*. 2010;277:4578-90.



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

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



jagkanparkinson.se

MOTIVERANDE PATIENT- OCH ANHÖRIGSTÖD PÅ NÄTET

TEVA

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

AZILECT[®]
rasagilin
–förenar enkelhet och effekt

AZI.05.2012

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

REFERENSER:

1. Azilect Produktresumé (SPC)
2. The Parkinson Study Group TEMPO and PRESTO Investigators. J Neurol Science 2006; 248:78-83
3. Stocchi F et al, Poster, The 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies. (EFNS) Paris, September 2004

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

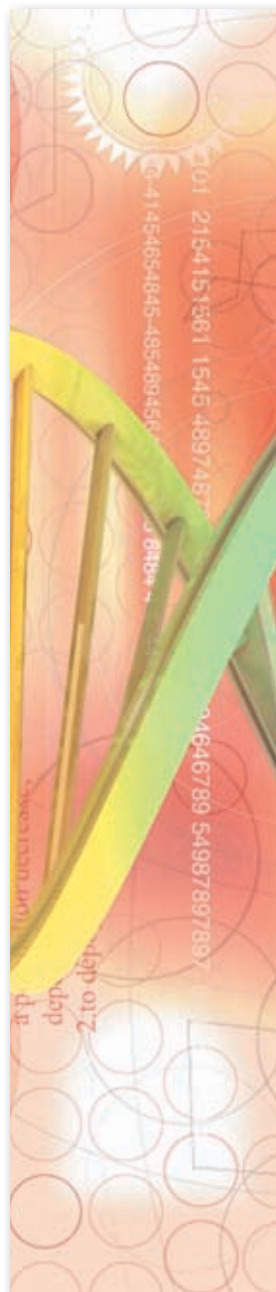
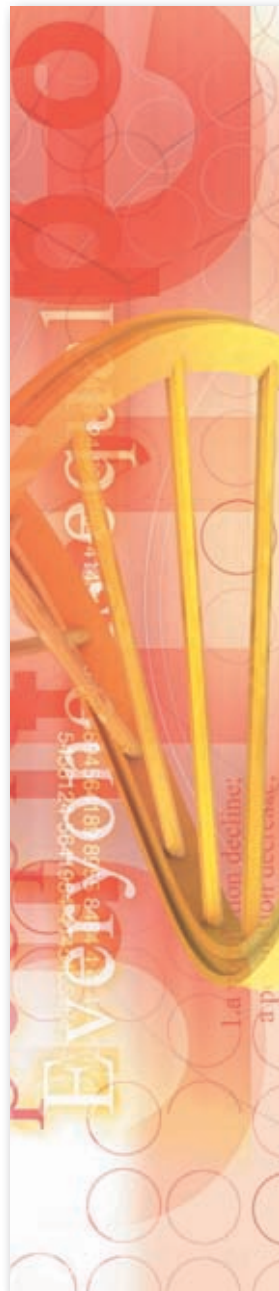
INDIKATION: Behandling av Idiopatisk Parkinsons sjukdom som monoterapi utan levodopa eller som tillägsbehandling (med levodopa) till patienter med otillräcklig effekt av levodopa i slutet av dosintervall (on-off-dose-fluktuationer).

DOSERING: 1 mg en gång dagligen. FÖRPACKNINGAR OCH PRISER: Tablett 1 mg Blister 28 st, Tablett 1 mg Blister 112 st.

SUBVENTION: För behandling av Parkinsons sjukdom som tillägsbehandling till levodopa hos patienter med "On-off"-syndrom, som får otillräcklig effekt av levodopa. För pris och vidare information, se FASS.se. SPC 2010-10-19

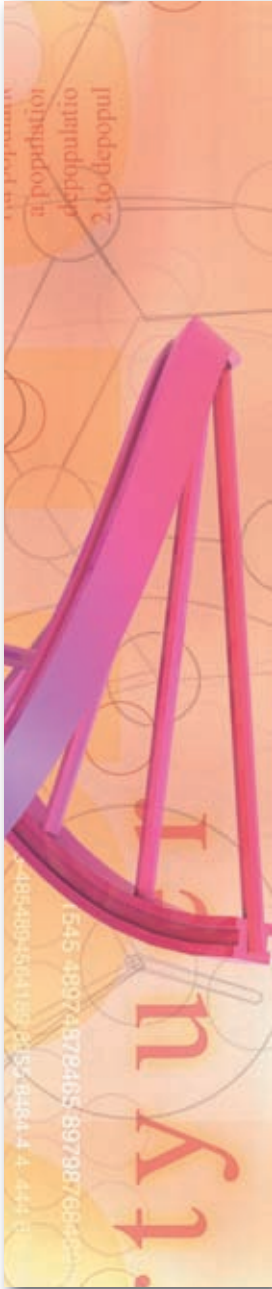


”Syftet med en stor del av Parkinson-forskningen i dag är att utveckla en kausal behandling, som stoppar eller förlångsammnar sjukdomsförloppet.”





Genetiska orsaker till Parkinsons sjukdom



Mutationer i sju gener är i dag kända orsaker till Parkinsons sjukdom. Dessa leder till specifika subtyper av Parkinsons sjukdom med olika underliggande sjukdomsmekanism. Liknande sjukdomsmekanismer och kliniska subtyper finns hos idiopatisk Parkinsons sjukdom. Nya terapier som ingriper i dessa mekanismer kan nu utvecklas och specifikt anpassas till Parkinson-subtyp och/eller underliggande sjukdomsmekanism. Här ger med dr **Andreas Puschmann**, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, en översikt över genetiska orsaker till Parkinsons sjukdom.

Vilken roll ärftliga faktorer spelar för Parkinsons sjukdom har sedan länge varit omdiskuterat. I Sverige började Herman Lundborg år 1898 att studera en stor släkt från Listerlandet med en form av ärftlig Parkinsons sjukdom¹. Henry Mjönes sammanställde ett stort antal familjer med hereditär Parkinsons sjukdom från hela Sverige för sin avhandling år 1949². Under flera decennier därefter rådde uppfattningen att genetiska faktorer är oviktiga för Parkinsons sjukdom. 1997 förändrades detta när en mutation i genen för α -synuklein (SNCA-genen) upptäcktes som orsak till en form av Parkinsons sjukdom. I dag utgår man från att cirka 5 till 10 procent av personer med Parkinsons sjukdom har en eller fler släktingar med samma sjukdom (familjär Parkinsons sjukdom).

FRAMSTEG I GENETISK FORSKNING

Forskargrupper världen över har samlat DNA och klinisk information från Parkinsonspatienter och sammanslutit sig till internationella forskningskonsortier för genetiska associationsstudier. Dessa har jämfört stora kohorter med ofta flera tusen patienter med minst lika många friska individer,

GENER FÖR MONOGENETISK PARKINSONS SJUKDOM

GEN	FÖRSTBESKRIVNING VID PARKINSONS SJUKDOM (ÅR)	ANTAL KÄNDA PATOGENA MUTATIONER	ASSOCIERAD KLINISK OCH PATOLOGISK BILD	FÖREKOMST
Autosomal dominant				
SNCA	1997	3, samt genomiska duplikationer och triplikationer	Parkinsonism, kognitiva, beteendemässiga och autonoma symptom, myoklonus. Alfa-synuklein patologi, DLBD.	Punktmutationer: Mycket sällsynta, två mutationer enbart funna i en familj var. Duplikationer och triplikationer: Något vanligare.
LRRK2	2004	7	Parkinsonism, variabla övriga symtom. Variabel patologisk bild.	Två mutationer är förhållandevis vanliga i specifika populationer ("Founder effect"), andra är (mycket) ovanliga. Alla mutationer är mindre vanliga i Sverige.
VPS35	2011	1 eller fler	Parkinsonism, troligen kognitiv nedsättning och beteendeförändringar. Patologi oklar, troligen inte DLBD.	Inga säkra uppgifter; förhållandevis nybeskriven.
EIF4G1	2011	Minst 1	Lindrigare och mildare form av Parkinsons sjukdom (?). Inga kognitiva symtom. Alfa-synuklein patologi.	Inga säkra uppgifter; förhållandevis nybeskriven.
Autosomal recessiv				
Parkin (PARK2)	1998	Troligen >100	Parkinsons sjukdom med tidig eller mycket tidig debut. Låg risk för kognitiv funktionsnedsättning. För PINK1 mutationer har psykiatriska symtom beskrivits. Cellförlust i övre hjärnstam, inga förändringar i övriga delar av nervsystemet. Ingen patologi för DJ1 beskriven ännu.	Vanliga vid tidig debutålder: Upp till 30% av patienter som insjuknar innan 30 år, 3-12% vid insjuknande innan 40-50 år, mycket ovanliga vid insjuknande efter 50år.
PINK1	2004	Troligen >40		
DJ1 (PARK7)	2003	Troligen >10		

Tabell 1. Mutationer i sju gener är kända orsaker till Parkinsons sjukdom. I de flesta fallen leder dessa mutationer till mycket specifika och emellertid välbeskrivna subtyper av Parkinsons sjukdom.

Förklaring: DLBD, Diffuse Lewy Body Disease; α -synukleinpositiva utfällningar med diffus utbredning i storhjärna och hjärnstam.

Källa: Reproducerad från referens 4 med tillstånd från Elsevier. Copyright Elsevier 2013.

antingen avseende enstaka *a priori* utvalda genetiska varianter (genetiska associationsstudier) eller avseende markörer som är fördelade över hela genomet (genome-wide association studies) som skulle visa vägen till än så länge okända risk- eller skyddsfaktorer.

Denna forskning utgår ifrån att en persons individuella kombination av risk- och skyddsfaktorer, tillsammans med miljöfaktorer, förklarar den individuella risken att insjukna. Dessa studier var framgångsrika i att identifiera många genetiska riskfaktorer eller skyddsfaktorer och har kunnat visa att insjuknanderisken ökar när en person har fler än en genetisk riskfaktor. Var och en av dessa genetiska riskfaktorer ändrar dock bärarens risk att insjukna enbart i mycket liten grad.

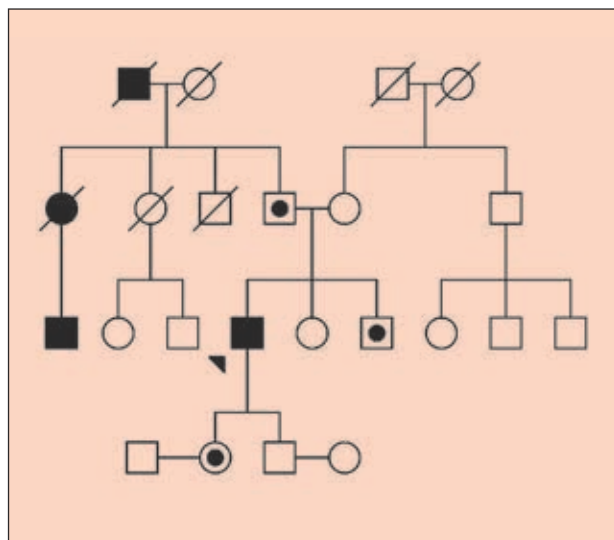
Under de senaste åren skedde en omvälvande teknologisk utveckling av genetiska analysmetoder. Metoder som exom-

sekvensering och helgenomsekvensering har etablerats. Dessa undersöker antingen samtliga områden i vår arvs massa som har en koderande funktion, eller hela genomet, med hög precision och till allt lägre kostnad. Fler gener med sjukdomsframkallande mutationer för Parkinsons sjukdom har identifierats med dessa metoder.

Mutationer i sju gener är i dag kända orsaker till Parkinsons sjukdom (patogena mutationer, tabell 1) med autosomal dominant eller recessivt nedärvningsmönster (figur 1a och b). Mutationer i minst 15 övriga gener orsakar neurologiska sjukdomar med parkinsonism, men aldrig eller nästan aldrig en klinisk bild som liknar idiopatisk Parkinsons sjukdom^{3,4}.

Monogenetisk Parkinsons sjukdom Patogena mutationer i en av de sju generna i tabell 1 orsakar Parkinsons sjukdom, som då betecknas som monogenetisk. För de flesta patogena mu-

AUTOSOMAL DOMINANT NEDÄRVNING



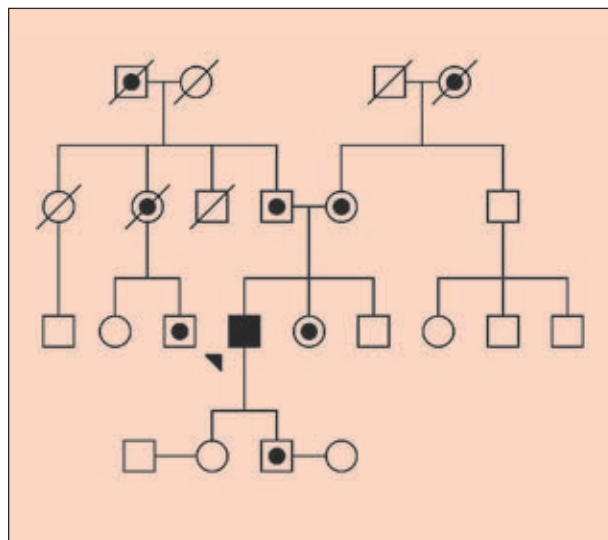
Figur 1a. Förekomst av Parkinsons sjukdom (helt svarta symboler) i flera generationer inom en familj kan indikera autosomal dominant nedärvning. Eftersom Parkinsons sjukdom brukar debutera senare i livet är yngre anlagsbärare asymtomatiska (svarta punkter), och de flesta mutationerna som är kända för att orsaka autosomal dominant Parkinsons sjukdom leder inte till sjukdom hos alla bärare (åldersavhängig, ofullständig penetrans). Patientens barn har 50 procents risk att ha ärvt mutationen, men risken att de utvecklar kliniska symtom under sin livstid brukar således vara lägre. Släkttträdet representerar ett fiktivt exempel. Runda symboler används för kvinnor, fyrkantiga för män, en diagonal linje betyder att personen är avliden.

tationer finns numera kliniska beskrivningar av ett tillräckligt antal mutationsbärande patienter för att sammanfatta den kliniska bilden⁵.

"En framtida kausal behandling som ingriper i någon av de olika sjukdomsmekanismerna kommer att kunna hjälpa de patienter vars sjukdom baseras på samma sjukdomsmekanism."

Dominant Parkinsons sjukdom Mutationer i *SNCA*-genen brukar leda till parkinsonism med svåra autonoma symtom, oftast ortostatisk hypotension, demens, progress till svår sjukdom och i senare fas även myokloni av kortikalt ursprung⁶. De patogena *SNCA*-mutationerna leder till en ökad expression av α -synuklein i hjärnan eller ökad benägenhet att bilda olösliga former. Vid neuropatologisk undersökning påträffas en uttalad patologisk utfällning av α -synuklein i många områden av centrala nervsystemet, inkluderande hjärnstam och kortext, samt i perifera nervsystemet.

AUTOSOMALT RECESSIV NEDÄRVNING



Figur 1b. Former av Parkinsons sjukdom som debuterar ovanligt tidigt i livet kan orsakas av att patienten (helt svart symbol) har ärvt två mutationer i en recessiv Parkinsons gen, en mutation från båda föräldrar. Föräldrar och andra familjeanhöriga kan vara bärare av en mutation (svarta punkter) och förbli friska. Patientens syskon har 25 procents sannolikhet att också ha ärvt två mutationer, men övriga familjemedlemmar, inkluderande patientens barn, har låg risk att utveckla sjukdomen.

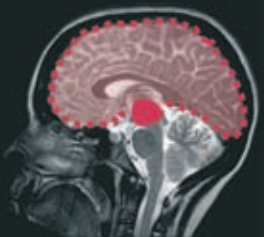
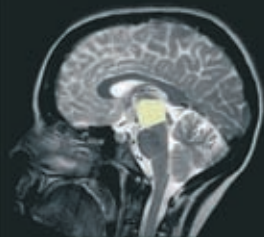
Mutationer i *LRRK2*-genen är förhållandevis vanliga i vissa populationer och utgör den vanligast förekommande kända genetiska orsaken till Parkinsons sjukdom. Mutationer förekommer även i Nordeuropa, men är här mycket mer sällsynta. Mutationsbärare kan insjukna i en ofta tremordominant form av parkinsonism, med varierande övriga symtom.

Penetransen av dessa mutationer är ofullständig, vilket innebär att inte alla mutationsbärare utvecklar några symtom. Tidiga observationer gav intrycket av att *LRRK2*-mutationer leder till en något lindrigare form av sjukdomen, men senare forskning har ifrågasatt detta.

Neuropatologin av personer med Parkinsons sjukdom och *LRRK2*-mutation kan se mycket varierande ut. Medan de flesta personer också uppvisar den Lewy kroppspatologi med α -synukleinfällningar som kännetecknar idiopatisk Parkinsons sjukdom, finns ett antal patienter med *LRRK2*-mutation och helt andra, för Parkinsons sjukdom atypiska patologiska förändringar i hjärnan⁷. Denna variation kan kanske förklaras av att mutationerna påverkar *Lrrk2*-proteinets kinasaktivitet, vilket kan påverka substrat i flera olika ämnesomsättningsvägar i nervceller.

Mutationer i *VPS35* och *EIF4G1*-generna upptäcktes så pass nyligen att det förefaller för tidigt att slutgiltigt definiera den associerade kliniska bilden. Viss information ges i tabell 1.

GENETISKT DEFINIERADE SUBTYPER AV PARKINSONS SJUKDOM

	SNCA	LRRK2	Parkin, PINK1, DJ1	
Parkinsons sjukdom				Gemensam: Parkinsonism Dopaminbrist Hjärnstamspatologi Svar på symptomatisk behandling med dopaminerga läkemedel Uppfyller diagnoskriterier för Parkinsons sjukdom
	Akinetisk-rigid parkinsonism Kognitiv påverkan Dysautonomi Myoklonus Alfa-synukleinpatologi i centrala och perifera nervsystemet	Tremordominant (oftast) parkinsonism Variabla icke-motoriska symptom Alfa-synuklein- eller annan patologi i centrala nervsystemet	Parkinsonism med tidig eller mycket tidig debut Dystoni Dyskinesi Cellundergång enbart i övre hjärnstam (substantia nigra)	

Figur 2. Mutationer i SNCA-genen leder till α -synukleinpatologi i hjärnstam (HS), hela storhjärnan (SH) och i perifera autonoma nervfibrar (ANF). Kliniskt har patienterna motoriska, kognitiva och autonoma symtom. LRRK2-mutationer är förenade med olika former av neuropatologi i hjärnstam och storhjärna, men perifera nervsystemet brukar inte drabbas. Patienter med mutationer i de recessiva Parkinsongenerna PARKIN, PINK1, och DJ1 uppvisar cellförlust i övre hjärnstammen enbart, vilket motsvarar deras kliniska bild med motoriska symtom men med bibehållen kognition och utan autonoma störningar. Alla patienter uppfyller kliniska diagnoskriterier för Parkinsons sjukdom, men har olika subtyper.

Källa: Reproducerad med tillstånd från Elsevier från referens 5. Copyright Elsevier 2013.

Recessiv Parkinsons sjukdom Mutationer i *PARKIN*, *PINK1*, och *DJ1*-generna påträffas hos patienter som drabbas av Parkinsons sjukdom i ovanligt tidig ålder. Genomsnittliga insjuknandeåldern är omkring 25 år, och cirka en tredjedel av patienter som utvecklar symtom före 30 års ålder har mutationer i någon av dessa gener⁸. Mutationer i *PARKIN* är vanligast, följda av *PINK1* och sedan *DJ1*.

Mutationer i dessa gener stör nervcellernas energiförsörjning från mitokondrierna. Detta drabbar allra främst de dopaminerga cellerna i substantia nigra, troligen eftersom dessa har ovanligt starkt förgrenade dendritträd och därför är beroende av en hög energiproduktion.

Den patologiska processen hos patienter med Parkinson och mutationer i dessa recessiva gener förblir isolerad till striatonigrala systemet. Man brukar finna en undergång av dopaminproducerande celler i striatum, men i de flesta fall ingen α -synukleinfällning, och sjukdomsprocessen sprider sig inte till andra områden i nervsystemet.

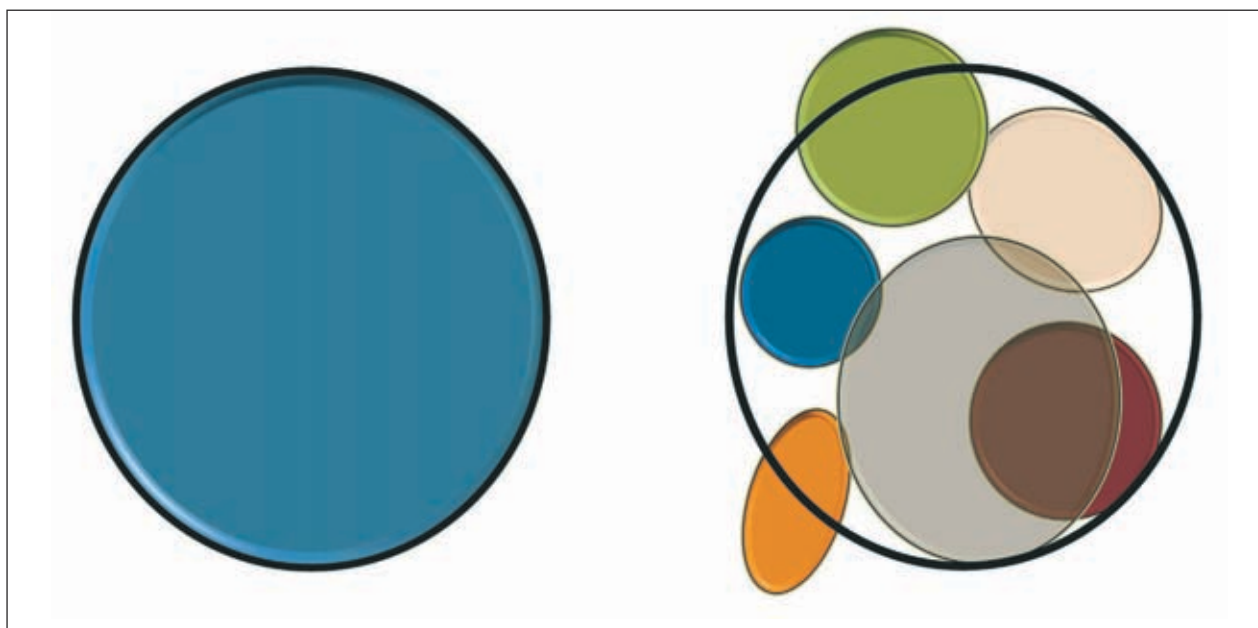
Kliniskt uppvisar dessa patienter Parkinsonism och drabbas i hög grad av de komplikationer som är vanliga hos patienter med så tidig symtomdebut, oavsett genetisk orsak, nämligen dystoni och dyskinesier. Risken för kognitiva störningar är däremot låg. Per definition behövs en mutation i

båda alleler av samma gen vid recessiv sjukdom. Sammantaget mer än 150 mutationer har beskrivits i dessa tre gener, vilket ger ett stort antal kombinationsmöjligheter. En del av mutationerna fanns enbart hos enstaka individer eller i enstaka familjer, varför det inte är alldeles säkerställt att alla dessa mutationer är sjukdomsframkallande.

"Olika sjukdomsmekanismer kan leda till Parkinsons sjukdom; kausala behandlingar behöver anpassas till Parkinson-subtyp."

GENTEST FÖR PARKINSONS SJUKDOM?

Möjlighet till kliniska analyser finns i dag för flertalet av de ovan nämnda generna. De kända patogena mutationerna är dock sällsynta, särskilt i Skandinavien, där den i världen vanligast förekommande LRRK2 p.G2019S-mutationen är relativt ovanlig^{3,4}. En allmän genetisk screening av personer med Parkinsons sjukdom ger mycket lågt utbyte.



Figur 3. Trots att våra behandlingsstrategier i dag är desamma för alla personer med Parkinsons sjukdom, anses sjukdomen inte vara en enda homogen entitet (schematiskt representerat av blåa cirkeln till vänster), utan snarare ett samlingsbegrepp för ett antal olika subtyper som uppfyller de kliniska diagnoskriterierna (svart cirkel). Vissa subtyper leder enbart till den kliniska bilden av Parkinsons sjukdom, medan andra subtyper är sjukdomar som kan manifesteras sig kliniskt som Parkinsons sjukdom eller som liknande sjukdomar, exempelvis Lewykroppsdemens.

Vår fullständiga genetiska kartläggning av (nästan) alla kända genmutationer hos 132 patienter från södra Sverige inom en forskningsstudie identifierade enbart två personer (1,5 procent) med sjukdomsframkallande mutationer, och detta trots att screeningen genomfördes i en patientkohort med en hög andel (32 procent) patienter med positiv familjeanamnes¹. Resultat av gentest förändrar i dagsläget inte patientens behandling.

I vissa situationer kan genetisk testning dock vara till stor nytta. Persongrupper där genetisk testning kan vara indicerad är i första hand patienter med tydlig dominant hereditet för Parkinsons sjukdom och patienter som insjuknade i ovanligt tidig ålder, i alla fall innan 40 år^{4,9}.

Teststrategin anpassas individuellt till patientens subtyp av Parkinsons sjukdom, nedärvningsmönster och population. När en genetisk förklaring till patientens sjukdom upptäcks, kan patienten i regel få en mer exakt diagnos och individualiserad prognostisk information, exempelvis avseende den förväntade risken för kognitiva funktionsnedsättningar i framtiden.

Vid påvisad recessiv sjukdom, som vanligen orsakar Parkinsons sjukdom med mycket tidig debut, kan patientens barn få besked att de nästan inte har någon ökad risk att drabbas. Om de så önskar, kan friska anhöriga erbjudas att testa sig själva för att få veta om de är mutationsbärare.

Inom sjukvården föregås genetisk testning av kvalificerad genetisk vägledning innan patienten tar beslut om testet ska genomföras. Vanligen samarbetar neurologen nära med en

genetisk klinik eller avdelning, men den exakta rollfördelningen mellan neurolog, klinisk genetiker och genetisk vägledare kan variera.

Tolkning av positiva testresultat kan vara svår, eftersom vissa mutationer har ofullständig penetrans, och då patogeniciteten av vissa mutationer är osäker (figur 1a, tabell 1). Uppföljande kontakt med patient och ofta anhöriga sker även efter att patienten har informerats om testresultatet.

En annan utveckling som också har ägt rum de senaste åren är att privatpersoner nu även har tillgång till gentestning utanför sjukvården. Minst ett internationellt företag erbjuder genetisk screening av vissa genvarianter, inkluderande patogena mutationer i Parkinsonsgener, direkt till privatpersoner och särskilt Parkinsonspatienter (<https://www.23andme.com/pd/>).

SUBTYPER AV PARKINSONS SJUKDOM

De omfattande kunskapsvinsterna inom Parkinsonsgenetik under de senaste åren har bidragit till en viktig förändring av hur vi ser på Parkinsons sjukdom. Den betraktas inte längre som en enda homogen entitet, utan snarare som ett kliniskt definierat samlingsbegrepp för ett antal olika subtyper. Detta gäller såväl för genetiska former av Parkinsons sjukdom som för så kallad idiopatisk Parkinsons sjukdom.

Mutationer i de enskilda Parkinsonsgenerna orsakar karakteristiska och distinkta subtyper av Parkinsons sjukdom, som skiljer sig från varandra avseende kliniska manifestationer, inkluderande typ av motoriska symtom, förlopp, och risk

för icke-motoriska symtom, samt avseende neuropatologin (tabell, figur 2).

Under senare tid har flera vetenskapliga studier bekräftat att även idiopatisk Parkinsons sjukdom inte är en enhetlig sjukdom, utan en inhomogen grupp (figur 3). Matematisk analys av vilka delsymtom som förekom i en större patientkohort visade att vissa kombinationer uppträder oftare (i så kallade kluster) än förväntat¹⁰, och man fann en tydlig korrelation mellan patologisk bild och kombinationer av kliniska delsymtom¹¹. Flera olika distinkta subgrupper av Parkinsons sjukdom kan avgränsas.

Tillsammans med den genetiska heterogeniteten påminner dessa fynd om hur diagnosen Parkinsons sjukdom brukar ställas: Sjukdomen är definierad genom att en patient uppvisar vissa kliniska fynd (vilotremor, rigiditet, bradykinesi, nedsatta posturala reflexer) så att något av olika system av diagnoskriterier uppfylls. Detta behöver inte betyda att sjukdomsmekanismen är densamma för alla personer som får diagnosen Parkinsons sjukdom.

GEN OCH SJUKDOMSMEKANISM

Efter att de första Parkinsonsgenererna var identifierade uppstod en diskussion huruvida dessa genetiska former kan representera modeller för "vanlig", "idiopatisk" eller "icke-genetisk" Parkinsons sjukdom. I alla fall för vissa subtyper finns dock stora likheter i klinik och patologi mellan genetiska Parkinsonsformer och idiopatisk Parkinson. Upptäckten av *SNCA*-genen i familjer med Parkinsons sjukdom ledde till att man letade efter och fann patologiska utfällningar av genprodukten α -synuklein i hjärnan av både personer med denna ärftliga form och personer med icke-genetisk Parkinsons sjukdom. Genetiska associationsstudier har visat att varianter i några av de samma gener som orsakar monogenetisk Parkinsons sjukdom är riskfaktorer för "idiopatisk" Parkinsons sjukdom.

MOT EN KAUSAL BEHANDLING

Så länge vår behandlingsarsenal är begränsad till symtomatisk dopaminerg behandling, kan alla personer med den kliniska diagnosen Parkinsons sjukdom ha nytta av samma behandling. Syftet med en stor del av Parkinsonsforskningen i dag är dock att utveckla en kausal behandling, som stoppar eller förlångsamar sjukdomsförloppet. Kartläggning av genetiska orsaker och av sjukdomsmekanismer är en logisk förutsättning för denna utveckling. Det verkar sannolikt att en sjukdomsmodifierande behandling som ingriper i någon av de olika sjukdomsmekanismerna kommer att kunna hjälpa de patienter vars sjukdom baseras på denna sjukdomsmekanism, men inte nödvändigtvis alla patienter som uppfyller våra kliniska diagnoskriterier för Parkinsons sjukdom.

Exempelvis kan en framtida kausal behandling riktad mot nyckelproteinet α -synuklein förväntas ha effekt vid samtliga subtyper av Parkinsons sjukdom vilka involverar α -synuklein, samt andra synukleinopatier som multipel systematrofi eller Lewykroppsdemens. Klinikerns förmåga att särskilja olika subtyper av Parkinsons sjukdom, med eller utan tekniska undersökningar, gentest eller andra biomarkörer, kan bli mycket viktig.

REFERENSER

1. Lundborg H. Medizinisch-biologische Familienforschungen innerhalb eines 2232köpfigen Bauerngeschlechtes in Schweden (Provinz Blekinge). Jena: Verlag von Gustav Fischer, 1913.
2. Mjones H. Paralysis agitans. A clinical and genetic study. *Acta Psychiatrica et Neurologica Supplementum* 1949;54:195.
3. Puschmann A. Heredity in Parkinson's disease. From rare mutations to common genetic risk factors. Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series 2011;95:141.
4. Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: Clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:407-415.
5. Puschmann A, Wszolek Z. Genotype-Phenotype Correlations in Parkinson Disease. In: LeDoux MS, ed. *Movement Disorders: Genetics and Models*. 2 ed: Elsevier, 2013[in press].
6. Puschmann A, Ross OA, Vilarino-Guell C, et al. A Swedish family with de novo alpha-synuclein A53T mutation: evidence for early cortical dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:627-632.
7. Puschmann A, Englund E, Ross OA, et al. First neuropathological description of a patient with Parkinson's disease and LRRK2 p.N1437H mutation. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:332-338.
8. Kilarski LL, Pearson JP, Newsyway V, et al. Systematic review and UK-based study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1522-1529.
9. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol* 2009;16:777-785.
10. van Rooden SM, Colas F, Martinez-Martin P, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:51-58.
11. Halliday GM, Holton JL, Revesz T, Dickson DW. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol* 2011;122:187-204.



ANDREAS PUSCHMANN

med dr, Specialistläkare i neurologi, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund. andreas.puschmann@med.lu.se





Först i andra hand

Lyrica® (pregabalin) rekommenderas vid neuropatisk smärta eller generaliserat ångestsyndrom när patienten inte når behandlingsmålet med de rekommenderade farmakologiska förstahandsalternativen.

Referenser: Läkemedelsverket. Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta - ny rekommendation, nov. 2007, www.lakemedelsverket.se; Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. Socialstyrelsen 2010, www.socialstyrelsen.se; Information från Läkemedelsverket 4: 2006, www.lakemedelsverket.se; www.fass.se

LYRICA®
PREGABALIN

Lyrica® (pregabalin) Indikationer: Epilepsi: Lyrica är ett läkemedel indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Neuropatisk smärta: Lyrica är ett läkemedel indicerat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna. Generaliserat ångestsyndrom: Lyrica är ett läkemedel indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. **Varningar och försiktighet:** Behandling med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Patienter bör därför tillrättas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet vid förskrivning till patienter med missbruksanamnes. **Dosering:** 150-600 mg per dag, uppdelat på två eller tre doseringstillfällen. Lyrica finns som hård kapsel, 25, 50, 75, 100, 150, 225 och 300 mg i förpackningar om 14, 56 eller 84 st. Samt burk 75, 150 och 300 mg om 200 st. R_x. **Förmån med begränsningar:** Vid epilepsi ingen begränsning. Vid neuropatisk smärta endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig ett tricykliskt antidepressivt läkemedel eller gabapentin, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Vid generaliserat ångestsyndrom endast till de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Senast uppdaterade produktresumé 02/2013. För mer information och prisuppgifter se www.fass.se. ATC N03A

Avhandling med fokus på serotoninssystemet

Neurokemiska effekter av av

Terapi med levodopa (L-dopa) är i dagsläget den mest effektiva behandlingen av motorsymtom vid Parkinsons sjukdom. Substansen verkar genom att öka dopaminnivåerna i hjärnan och därmed återställa aktivitet i de dopamindepriverade områdena och förbättra motorisk funktion. Behandlingen är inledningsvis mycket effektiv och avhjälpesymtom som bradykinesi, hypokinesi och tremor.

Efter några års behandling avtar dessvärre effekten av L-dopa och bieffekter tillkommer hos en stor andel av patienterna. Bieffekterna karaktäriseras av ofrivillig överrörlighet och/eller dystonier och går under samlingsnamnet dyskinesier. De bakomliggande mekanismerna till uppkomsten av dyskinesier är ännu inte fastställda, dock är dopamindeprivationsgraden, det vill säga progression av sjukdomsförloppet, en känd riskfaktor.

Vidare finns det starka belägg för att flertalet neurotransmittersystem, förutom det dopaminerga, bidrar till ett nytt neurokemiskt tillstånd som kan leda till uppkomst och uttryck av dyskinesier¹. Exempel på sådana tillstånd är förändrad aktivitet i serotonin- och glutamatmedierade signalvägar, vilket innefattar såväl förändrad koncentration av respektive signalsubstans som postsynaptiskt receptoruttryck.

SEROTONINSYSTEMETS ROLL

Serotoninsystemet har utpekats som en av de mest kritiska strukturerna för uppkomst av dyskinesier efter långvarig behandling med L-dopa. Dessa slutsatser baseras på observationer som vittnar om att L-dopa inte enbart tas upp av dopaminerga celler, utan även i serotonerga neuron i hjärnan, för att därefter i dessa konverteras till dopamin. Dopamin kan således frisättas från båda dessa celltyper efter tillförsel av L-dopa.

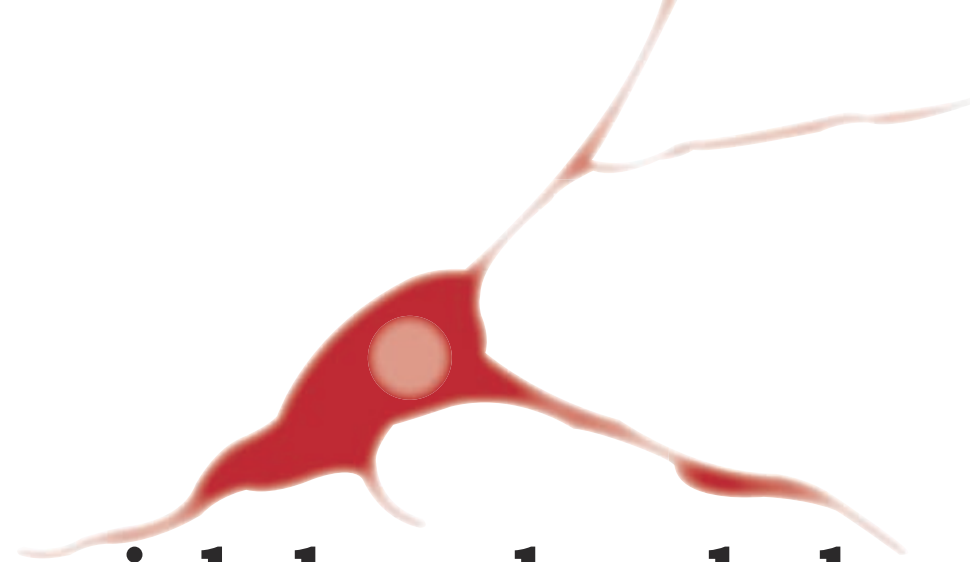
Emellertid tros dopaminfrisättningar från serotoninterminaler vara okontrollerade och därför ge upphov till fluktuerande dopaminnivåer i hjärnan och potentiellt dyskinesier². De evidens som talar starkast för denna mekanism är hämtade från prekliniska observationer där dyskinesier hämmades då serotoninneuronen avlägsnades med kemisk lesionering eller tystades ner med serotonerga 5-HT_{1A}- och 5-HT_{1B}-receptoragonister.

Agonisterna verkar genom att aktivera autoreceptorer på serotoninneuron och därigenom sänka serotonincellernas aktivitet, men kan även spegla effekter från aktivering av postsynaptiska receptorer i andra hjärnstrukturer. De lovande resultaten från djurförsöksstudierna åtföljdes av kliniska studier där potentialen hos serotonerga agonister utvärderades i patienter med pågående L-dopabehandling.

Utfallet har dock inte varit övertygande då studierna genererade motstridiga resultat, där en del visserligen rapporterade sänkning av dyskinesier medan andra endast fann marginell effekt och förekomst av bieffekter i form av förvärrade parkinsonsymptom^{3,5}. En betänklighet i detta sammanhang är det faktum att serotonin är involverad i en mängd neurologiska funktioner och att den sänkning av extracellulära serotoninnivåer som nedsatt cellaktivitet skulle innebära inte är önskvärd ur psykotrop synvinkel. Detta gäller i synnerhet med tanke på att sänkta serotoninnivåer är förknippade med risk för depression.

SSRI-PREPARAT DÄMPAR DYSKINESIER

Ett alternativ till serotonerga agonister kan vara användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI). Dessa verkar genom att hämma serotonintransportörer, med en ökning av de extracellulära serotoninnivåerna och stimulering-



kronisk levodopabehandling

Bevarandet av serotoninssystemets funktion kan vara avgörande för fullgod symtomatiskt behandling med L-dopa i patienter med Parkinsons sjukdom. Förutom sin framträdande roll för kognitiv funktion bidrar detta system till ökade dopaminnivåer efter intag av L-dopa. Höga vävnadsnivåer av serotonin kan potentiellt också motverka uppkomst av dyskinesier. I sin avhandling har medicine doktor **Nina Nevalainen**, Institutionen för integrativ medicinsk biologi vid Umeå universitet, undersökt neurokemiska effekter av långvarig L-dopa-behandling.

en av serotoninreceptorer som följd. Lovande resultat vittnar om att SSRI-preparat som citalopram, paroxetin och fluoxetin dämpar dyskinetiskt beteende då de ges i samband med L-dopa^{6,7}. Vårt laboratorium i Umeå, lett av professor Ingrid Strömberg, har i djurstudier funnit liknande resultat, vilka beskrivs i min avhandling.

I avhandlingsstudien genererade tillförsel av fluoxetin tillsammans med L-dopa en dramatisk effekt på dyskinesier som antingen blockerades fullständigt eller, i de fall de kvarstod, sänktes till den nivå som noterades vid initiala stadier med L-dopabehandling. Då den antidyskinetiska mekanismen för SSRI fortfarande är okänd utförde vi ytterligare en experimentserie där en 5-HT_{1A}-receptorantagonist gavs före tillförsel av L-dopa och fluoxetin.

Farmakologisk blockering av 5-HT_{1A}-receptorn resulterade i återkomst av dyskinesier, vilka noterades vara av samma storleksordning som då enbart L-dopa gavs. Följaktligen medieras den antidyskinetiska effekten av fluoxetin via 5-HT_{1A}-receptorer. I likhet med studierna där serotonerga agonister användes vittnar dessa resultat om att 5-HT_{1A}-receptorer är ett potentiellt mycket lovande målorgan för att motverka dyskinesier.

En rådande oklarhet är var de 5HT_{1A}-receptorer som medierar den antidyskinetiska effekten finns. Sannolika förslag då det gäller motorisk påverkan är receptorer som hittats i hjärnbarken och/eller autoreceptorer på serotonincellerna. Den första gruppen kan modulera utgående glutamatsignalering till såväl striatum som hjärnstammen och ryggmärgen, och skulle således kunna utöva motorisk påverkan via både pyramidala och extrapyramidala banor.

Vi påvisade dock i en nyligen publicerad studie att den dyskinesi-hämning som sågs i djur efter stimulering av

5HT_{1A}-receptorer inte åtföljdes av förändrade glutamatfrisättningar i striatum⁸. Sålunda är detta förmodligen inte den avgörande mekanismen. Ett intressant fynd i denna studie var att det i normala djur, i motsats till de dyskinetiska, faktiskt registrerades en sänkning av striatala glutamatfrisättningar då 5HT_{1A}-receptorer aktiverades. Detta tyder på att serotoninmedierade funktioner är påverkade vid dyskinetiska tillstånd och att de bland annat innefattar förlust av inhibitorisk kontroll av glutamatsignalering till striatum.

"5-HT_{1A}-receptorer är ett potentiellt mycket lovande målorgan för att motverka dyskinesier."

DOPAMINNIVÅERNA SJUNKER

Det har flertalet gånger framhållits att den kritiska mekanismen för 5HT_{1A}-receptormedierad sänkning av dyskinesier sker via autoreceptorer belägna på serotonincellerna. Detta skulle förslagsvis äga rum via hämning av serotonincellernas aktivitet och därmed blockering av oreglerade dopaminfrisättningar efter L-dopatillförsel, vilket omnämndes i början av denna artikel.

Tänkvärt är att i en av de få tillgängliga patientstudier där antidyskinetiska effekter av SSRI har demonstrerats framkallades dyskinesier med apomorfin⁹. Apomorfin är en dopaminreceptoragonist som verkar genom direkt aktivering av postsynaptiska dopaminreceptorer. Således torde den antidyskinetiska effekten av SSRI i detta fall inte innefatta serotoninautoreceptormedierad dopaminsuppression, eftersom man kringgick presynaptisk dopaminfrisättning.

Förslagsvis skulle ökad serotonintransmission kunna modulera dopaminsignalering då det är känt att dessa transmittorer utövar regulatorisk effekt på varandra via sina respektive receptorer, särskilt i områden där axon och nervterminaler är belägna nära varandra. Faktum är att själva teorin om att stora dopaminfrisättningar från serotoninneuron är källan till dyskinesier har börjat ifrågasättas på senare år. Man har kunnat visa att dopaminfrisättningar inte alls är omåttligt förhöjda utan snarare sänkta i dyskinetiska djur efter L-dopabehandling.

Vi är en av de grupper som via kvantifiering av dopamin faktiskt har påvisat att L-dopabehandlade dyskinetiska djur har signifikant lägre dopaminfrisättningar, som dessutom inte påverkas av tillförsel av L-dopa, jämfört med obehandlade parkinsonistiska djur¹⁰. Således tror vi att dopaminnivåerna inte är förhöjda utan tvärtom för låga vid dyskinesier.

"Faktum är att själva teorin om att stora dopaminfrisättningar från serotoninneuron är källan till dyskinesier har börjat ifrågasättas på senare år."

BRIST PÅ KLINISKA STUDIER

I dagsläget står det klart att ytterligare utredning fordras innan exakt mekanism för serotonininducerad sänkning av dyskinesier kan fastställas. Oavsett mekanism verkar dock förhöjda serotoninnivåer kunna motverka uttryck av dyskinesier vid L-dopaintag. Det torde därför vara av vikt att bibehålla höga nivåer av serotonin i hjärnan under L-dopabehandlingens gång. Det är väl känt att sjukdomsförloppet innefattar degeneration av andra system i hjärnan förutom det dopaminerga, däribland serotoninsystemet^{11,12}.

En fråga av värde är därmed huruvida förlust av serotonin under sjukdomens progression relaterar till uppkomst av dyskinesier. Sänkta serotoninnivåer inducerar troligtvis en del av de ickemotoriska symtom som ses i denna patientgrupp, till exempel depression som är ett vanligt förekommande symtom hos patienter med Parkinsons sjukdom. På dessa

grunder skulle användning av SSRI i parkinsonpatienter potentiellt tjäna dubbla syften, det vill säga i dess klassiska bemarkelse som antidepressivt preparat men även som antidyskinetiskt läkemedel.

Dessvärre råder det i dagsläget brist på kliniska studier som utreder SSRI som antidyskinetiskt preparat, särskilt med avseende på långtidseffekterna. De studier som finns är bristfälliga på grund av litet patientantal, användandet av dopaminreceptoragonisten apomorfin i stället för L-dopa⁹ och intravenös L-dopatillförsel i stället för den brukligt perorala¹³. Därför är det i dagsläget svårt att ge en konklusiv bild av medicineringens antidyskinetiska potential.

Eftersom denna medicinering är sedvanlig vid depressionsbehandling är förekomst av eventuella bieffekter sannolikt väldokumenterade. Likväl kan det bli en fråga av relevans om dosjustering skulle fordras för effekt på dyskinesier. Nämnvärt är att man i djurstudier inte funnit funktionsnedsättande konsekvenser vid användning av doser tillräckliga för dyskinesihämmande effekt⁷.

NEUROKEMISKA KONSEKVENSER

En annan viktig frågeställning i sammanhanget är eventuella neurokemiska konsekvenser av långvarig L-dopabehandling. Sänkta vävnadsnivåer av serotonin har demonstrerats efter L-dopabehandling^{14,15} och det har föreslagits att L-dopa via ökad intracellulär oxidativ stress skulle kunna utöva en neurotoxisk effekt för de celler som tar upp substansen¹⁶. Enligt rådande teorier skulle i så fall dopaminerga, serotonerga och även noradrenerga neuron vara i riskzonen, vilka också är kända för att förloras vid Parkinsons sjukdom.

I en transplantationsstudie i ett av delarbetena i min avhandling påvisar vi, i enlighet med denna hypotes, att L-dopabehandling leder till minskad serotonerg nervfiberdensitet. I samma arbete gör vi gällande att serotonincellernas bidrag till dopaminsyntes efter tillförsel av L-dopa är signifikant även då dopaminceller finns tillgängliga. Dessa observationer indikerar att de två systemen samarbetar för att öka dopaminnivåerna efter intag av L-dopa och att de serotonerga neuronerna sannolikt bidrar till dopaminsyntes även under begynnande stadier med L-dopabehandling, då god symtomatisk avhjälpning erhålls.

Om detta är fallet skulle serotoninsystemet ha en nyckelroll i dopaminsyntes efter L-dopaintag och inte enbart agera reservsystem i skeden då striatala dopaminnervfibrer har degenererat, vilket tidigare föreslagits. Därmed kan det spekuleras i huruvida den förlorade effekten, som ses i patienter efter långvarig L-dopabehandling kan vara en konsekvens av de degenerativa processerna i respektive system.

Oförmågan hos dyskinetiska djur att öka striatala dopaminfrisättningar efter kronisk L-dopabehandling är ytterligare en stark indikation på att L-dopabehandlingen medför negativa konsekvenser för det serotonerga systemet, eftersom dopaminfrisättningar till stor del härstammar från serotoninneuron efter en extensiv dopaminlesion¹⁰. Brist på kapacitet att konvertera L-dopa till dopamin ger sannolikt även sekundära effekter på andra transmittersystem.

Vi har till exempel visat att tillförsel av L-dopa till striatum kan reglera glutamatfrisättningar i detta område i kon-

"Brist på kapacitet att konvertera L-dopa till dopamin ger sannolikt även sekundära effekter på andra transmittersystem."

trolldjur, men inte i L-dopabehandlade dyskinetiska djur⁸. Dysfunktion i reglering av glutamat är av stor betydelse för såväl kognitiv som motorisk funktion och kan bidra till det breda symtomspektrat som ses i dessa patienter.

SLUTSUMMERING

Sammantaget kan bevarandet av serotoninssystemet och rikliga vävnadsnivåer av denna signalsubstans vara av stor vikt för patienter med Parkinsons sjukdom. Detta inte enbart då det gäller kognitiv funktion utan även för att öka dopamin-nivåerna efter intag av L-dopa, och för att undvika uppkomst av dyskinesier. De långsiktiga effekterna av L-dopa fordrar ytterligare utredning för att fastställa substansens cellpåverkan.



NINA NEVALAINEN

PhD, Institutionen för integrativ medicinsk biologi, Umeå Universitet
nina.nevalainen@histocel.umu.se

REFERENSER

1. Brochie, J.M., Nondopaminergic mechanisms in levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord*, 2005. 20(8): p. 919-31.
2. Carta, M., et al., Role of serotonin neurons in the induction of levodopa- and graft-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010. 25 Suppl 1: p. S174-9.
3. Bara-Jimenez, W., et al., Effects of serotonin 5-HT1A agonist in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2005. 20(8): p. 932-6.
4. Goetz, C.G., et al., Sarizotan as a treatment for dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind placebo-controlled trial. *Mov Disord*, 2007. 22(2): p. 179-86.
5. Olanow, C.W., et al., Multicenter, open-label, trial of sarizotan in Parkinson disease patients with levodopa-induced dyskinesias (the SPLENDID Study). *Clin Neuropharmacol*, 2004. 27(2): p. 58-62.
6. Kuan, W.L., J.W. Zhao, and R.A. Barker, The role of anxiety in the development of levodopa-induced dyskinesias in an animal model of Parkinson's disease, and the effect of chronic treatment with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008. 197(2): p. 279-93.
7. Bishop, C., et al., Serotonin transporter inhibition attenuates L-DOPA-induced dyskinesia without compromising L-DOPA efficacy in hemi-parkinsonian rats. *Eur J Neurosci*, 2012. 36(6): p. 2839-48.

8. Nevalainen, N., et al., Striatal Glutamate Release in L-DOPA-Induced Dyskinetic Animals. *PLoS One*, 2013. 8(2): p. e55706.

9. Durif, F., et al., Levodopa-induced dyskinesias are improved by fluoxetine. *Neurology*, 1995. 45(10): p. 1855-8.

10. Nevalainen, N., et al., Dopamine release from serotonergic nerve fibers is reduced in L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurochem*, 2011. 118(1): p. 12-23.

11. Hornykiewicz, O., Brain monoamines and Parkinsonism. *Psychopharmacol Bull*, 1975. 11(3): p. 34-5.

12. Jenner, P., M. Sheehy, and C.D. Marsden, Noradrenaline and 5-hydroxytryptamine modulation of brain dopamine function: implications for the treatment of Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol*, 1983. 15 Suppl 2: p. 277S-289S.

13. Chung, K.A., N.E. Carlson, and J.G. Nutt, Short-term paroxetine treatment does not alter the motor response to levodopa in PD. *Neurology*, 2005. 64(10): p. 1797-8.

14. Bartholini, G., M. Da Prada, and A. Pletscher, Decrease of cerebral 5-hydroxytryptamine by 3,4-dihydroxyphenylalanine after inhibition of extracerebral decarboxylase. *J Pharm Pharmacol*, 1968. 20(3): p. 228-9.

15. Navailles, S., et al., Serotonergic neurons mediate ectopic release of dopamine induced by L-DOPA in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2010. 38(1): p. 136-43.

16. Borah, A. and K.P. Mohanakumar, L-DOPA induced-endogenous 6-hydroxydopamine is the cause of aggravated dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease patients. *Med Hypotheses*, 2012. 79(2): p. 271-3.

Neurologen Falu Lasarett

Uppåt och framåt i Falun

Fler vårdplatser, direktinskrivning av strokepatienter och kortade besöksköer – det är en del av allt som hänt på senare tid vid neurologienheten på Falu lasarett. Klinikens framsteg har väckt intresse och Svenska neurologföreningens vårmöte avhålls i Falun i slutet av maj.

Ett mildare kaos var förutspått. Reportageteamet från NiS hade tidigt i kontakterna med neurologienheten vid Falu lasarett fått ursäkter för att det kanske skulle vara litet upp-och-ner på avdelningen den 2 april, dagen för artikelin-tervjuer.

Det var nämligen premiärdagen för en ny organisation för att kunna skriva in strokepatienter direkt utan att passera akutmottagningen. Patienter som varit kandidater för trombolysbehandling har även tidigare tagits in direkt, men detta är ett försök att få en snabbare vårdkedja även för de övriga patienterna.

– Alla nyordningar tar ju ett tag innan de sätter sig, säger läkaren Katrin Roos försiktigtvis medan hon visar vägen till avdelning 29.

Men kaoset lyser med sin frånvaro. Tvärtom råder ett anmärkningsvärt lugn och en klunga av personalen syns småpratande i korridoren. Vid åsynen av fotografens kamera skingras dock klungan snabbt.

En som inte hinner undan är strokesjuksköterskan Ann-Jeanette Melin som förklarar.

– Vi har inte haft ett enda akutfall att ta emot ännu i dag. Men det är ju fortfarande tidigt på eftermiddagen.

Det nya direktintaget av strokepatienter kan ske mellan klockan 08 och 20. Ambulanspersonalen som hämtar en patient och misstänker stroke går igenom en checklista med punkter, exempelvis att patienten är kontaktbar, inte har kramp, inte har hög feber, med flera. Sedan ringer de neurologi- och strokeavdelningen.

– Om checklistan ger ”gul” indikering så betyder det att patienten har en tillräckligt mild form av stroke för att kunna skrivas in här hos oss direkt utan att behöva gå via akutintaget, berättar Ann-Jeanette Melin.



Daniel Sandvik , Anita Chandra, Katrin Roos, Magnus Bergman, Sven-Erik Eriksson och Martin Othozon

”Antal vårddygn har minskat och är nu nere på fem dygn per strokepatient i snitt.”



I Falun gör man cirka 30 trombolyser per år. Första kvartalet i år hade 8 trombolyser utförts.

– Syftet med reformen är förstås att patienterna skall få det bättre och slippa långa väntetider på akuten. Snittiden har legat på fem till sex timmar.

Hon beskriver även andra fördelar med direktinläggningen.

– Vi hinner göra värdefulla omvårdnadsinsatser och förberedelser innan läkare kommer till patienten. Det blir också en lugnare situation för de anhöriga.

Dessutom har man på avdelningen rätt kompetens för den här typen av patienter.

– Vi kan lättare förstå patientens signaler. Ofta har patienten talsvårigheter eller afasi, urinretention och neglekt. Sväljsvårigheter innebär att patienten lätt aspirerar vilket ger komplikation om man får mat på fel sätt.

Just på premiärdagen provade man direktinläggningen med ambulanser bara i Borlänge. Upptagningsområdet i sin helhet utgörs dessutom av Säter, Gagnef och Falun och omfattar 150 000 invånare. Leksand lär också vilja vara med på ett hörn.

– Det har inte varit några problem alls att få till den nya organisationen för direktinläggning, säger vårdenhetschefen och sjuksköterskan Agneta Friberg.



Agneta Frieberg

– Det handlar inte om att öka patientantalet utan att få ta hand om dem snabbare. Omorganisationen har inte inneburit några merkostnader.

– Möjligen en extra EKG-apparat, lägger hon till.

På annat håll i landet där denna ordning införts har man kallat det för "Hjärnvägen", men det kände man inte för i Falun.

BRANT UPPÅTKURVA

Neurologenheten vid Falu lasarett sorterar under medicinkliniken. Enheten öppnades för ett trettiotal år sedan. Sven-Erik Eriksson kom hit 1984 som länets första fasta neurolog-specialist.

– Från början fanns det personal här till att utföra neurofysiologisk verksamhet som EEG och nervledningshastigheter med bedömning av ansvarig läkare från Uppsala Akademiska Sjukhus. I uppdraget från neurofys UAS ingick också att re-





Karin Eklund-Kornborg



Sven-Erik Eriksson

gelbundet utföra EMG-undersökningar här i Falun. På medicinkliniken fanns två neurologintresserade invärtesmedicinare.

Han konstaterar att det är först under de senaste fem åren som neurologspecialiteten fått gehör för ökade läkarresurser för att klara av den specialisering som skett inom slutenvård och för att polikliniskt klara av målsättningen med vårdgarantin för remisspatienter och ge modern behandling för neurologiskt sjuka patienter med exempelvis Parkinson, MS, epilepsi eller torticollis i takt med forskningens framsteg inom området.

– De senaste åren har vi på neurologiområdet haft en brant utvecklingskurva uppåt här i Falun.

En talande illustration på den kurvan är stora hoppbacken i Lugnets skidstadion alldeles inpå knuten till lasarettet.

Avdelningen hade 12 vårdplatser 2006, i dag har man 26 platser. Från att tidigare bara ha kunnat behandla 50 procent av strokepatienterna på strokeenheten så klarar man i dag

cirka 95 procent. Här finns sex specialistläkare samt fyra ST-läkare under utbildning.

– Neurologivården vid Falu lasarett ligger bra till om man jämför på länsnivå, säger Sven-Erik Eriksson.

Trots det hade man problem att få in svar på en utlyst tjänst till överläkare när första annonseringen gjordes tidigare i år.

Sven-Erik Eriksson flyttade själv med familj till Falun från Linköping, är född och uppvuxen i Stockholm och läkarutbildningen är gjord på KI.

– Jag trivs här i Dalarna och här på lasarettet. Det är ett bra samarbete med andra sektioner på medicinkliniken och med andra kliniker på sjukhuset.

Själv har han kunnat bygga upp behandlingen av torticollis, vriden nacke, med botox sedan mitten av 90-talet.

– Jag har nu utvidgat det till behandling av svåra smärttillstånd i nacken beroende på ökad muskulär aktivitet, berättar han.



Linnea Silverbacke, Anna Fondelius och Ulrika S-Nelzén

BOOMEN FRAMFÖR SIG

En annan stockholmare som funnit sig till rätta i Falun är läkaren Katrin Roos. Hon är från början invärtesmedicinare men från senaste årsskiftet även färdig neurolog.

– Med en småbarnsfamilj är det lättare att leva i Falun, säger hon.

Hennes man arbetar också på lasarettet.

– Det tar tio minuter att komma till jobbet och kliniken har en tillåtande inställning till uttag av löpande komp. Många småbarnsföräldrar tar ut komp en fast dag per vecka.

Umgänget med vänner blir också enklare.

Katrin Roos brinner för sitt nya specialistområde.

– Jag fascinerar av det diagnostiska mysteriet och tycker det är spännande med de många patientmötena. Neurologi är en givande kombination av intressant teori och berikande människomöten.

– Dessutom har neurologin fått en ny arsenal av behandlingar. Det är en fantastisk specialitet som har boomen framför sig, utbrister hon entusiastiskt.

Ett viktigt framsteg för neuroenheten i Falun, och inte minst dess patienter, är att man lyckats korta kön till nybesök drastiskt. Fram tills nyligen var det två specialiteter vid Falu lasarett som hade problem att klara tidsgränserna för att få del av de statliga kömiljarderna – kirurgi och neurologi.

Men Katrin Roos kan med stolthet ta fram den senaste statistiken som visar att man gått från 241 patienter i december som väntade på nybesök, till bara 26 stycken i mars.

– Det är tack vare en satsning där neurologispecialisterna har kvällsmottagningar, i stället för att gå medicinjourer på akuten.

Men framstegen slutar inte där. Antal vårddygn har minskat och är nu nere på fem dygn per strokepatient i snitt. I genomsnitt skriver avdelningen ut 50 patienter i veckan.



Helen Eriksson

– Det måste anses vara en mycket hög siffra, säger Agneta Friberg. Att vi har snabbt genomflöde beror bland annat på att vi kan skriva ut patienter under helger. Det finns specialistläkare på plats här varje dag vilket snabbar på besluten.

– Vi har även ett bra flöde av patienter ut till kommunens omhändertagande.

NYTÄNKANDE

På frågan hur många anställda det finns på neurologienheten i omvårdnadspersonalen svävar Agneta Friberg inte på målet.

– Jag köpte in 87 julklappar.

Sjuksköterskor och undersköterskor utgör cirka hälften var av omvårdnadspersonalen. Här finns relativt många manliga anställda. Det talas ett 15-tal olika språk.

– Här arbetar vi mycket med kvalitetsutveckling och har högt tempo.

Malin Grimsell





Ingela Wilhelmsson

Ytterligare exempel på nytänkandet på faluneurologen är de två övervakningssalarna som finns på avdelningen. De har tre sängplatser vardera och mellan de bägge salarna finns ett inglasat rum där läkare och vårdpersonal har koll på apparaturen och också kan se varje patient. Just vid detta tillfälle är rummet bemannat av ST-läkaren Thomas Silfverberg.

– Här ligger inga intensivvårdspatienter, säger han, utan patienter med visst övervakningsbehov.

Tiden i övervakningssalen varierar vanligen mellan ett dygn och upp till en vecka.

Neurologenheten i Falun behandlar förutom strokepatienter de vanligen förekommande neurologiska sjukdomarna, som MS, epilepsi och Parkinsons sjukdom. Ungefär 1 400 patienter behandlas varje år.

REHAB I STRUT

Även inom strokerchablering ligger neuroenheten i Falun



Sahra Florén

”Även inom strokerehabilitering ligger neuroenheten i Falun i fronten.”

i fronten. Man arbetar i sammansatta team, kallade Stroke-uppföljningsteam eller kortare – Strut. Det första bildades i Falun 2007, det andra i Borlänge 2012.

I ett team ingår sjuksköterska, arbetsterapeut, sjukgymnast, kurator och läkare.

– Alla patienter som har ett rehabiliteringsbehov efter sin stroke blir inskrivna i Strut, berättar Helen Eriksson, stroke-sjuksköterska.

Grovt kan uppdelningen av patienterna göras i tre kategorier när de lämnar neuroavdelningen – de som kan bo hemma, de som åker till omvårdnad i kommunens korttidsboende och de som åker till en rehabiliteringsklinik.

– I görligaste mån försöker vi få patienterna till hemrehabilitering i Strut. Resultaten kommer ofta mycket snabbare när man arbetar med sin egen säng, vid sin egen diskbänk, i sitt eget badrum, förklarar Helen Eriksson.

Inga remisser krävs för att bli inskriven i Strut. Varje team kan ha cirka 50 patienter inskrivna samtidigt.

– Det är helt och hållet patientens behov som styr vad som görs och vem i teamet som kallas in. Ibland kan det vara två ur teamet som samtidigt besöker patienten. Det är sällan några begränsningar för hur ofta patienten får hjälp av teamet. Alla utom läkaren gör hembesök.

– Ett minimum är att en patient alltid kan få träffa en sjuksköterska.



Anna Larsson



Patienterna kan även komma till lasarettets rehabiliteringsavdelning för gruppträning eller bassängträning. Varje patient skrivs in i Strut för ungefär ett års träning.

– Det är bra att ha ett konkret mål för träningen, säger Helen Eriksson.

En anhörigskola erbjuds varje vår och höst.

– Det handlar inte om terapi utan om samtal. Tyvärr är det många anhöriga som inte kan komma ifrån jobb och annat, så hittills har vi bara haft 5–6 deltagare per kurs.

Helen Eriksson är en av alla de inom neurologivården som i hög grad fascinerats av ämnet.

– Stroke är så oerhört intressant. Hjärnan är ett av våra mest komplicerade organ och möjligen det allra viktigaste. Det var nyfikenhet som drog mig till neurologin. Det har gett mig en konstant utmaning som stimulerar i jobbet varje dag.

VÄRMÖTE

Många fler som fascinerats av neurologin kommer till Falun i slutet av maj för att vara med på Svenska Neurologföreningens vårmöte.

– Vi är naturligtvis stolta och mycket glada för att de valt att förlägga mötet i Falun och att vi får vara med och arrangera, säger Katrin Roos.

– Jag hoppas att det beror på att vi är en växande och trevlig klinik, tillägger hon anspråkslöst.

Temat för vårmötet i Falun blir att komma ut i neurologins gränsområden och ta lärdom av närliggande specialiteter med målet att förbättra kollegialt samarbete och helhetssyn.

– Vi hoppas förstås på bra väder också, avrundar Katrin Roos.

När NiS lämnar Falu lasarett har ännu ingen behövt direktinläggas enligt den nya organisationsformen. Lugnet råder ännu. Men några timmar återstår fortfarande innan

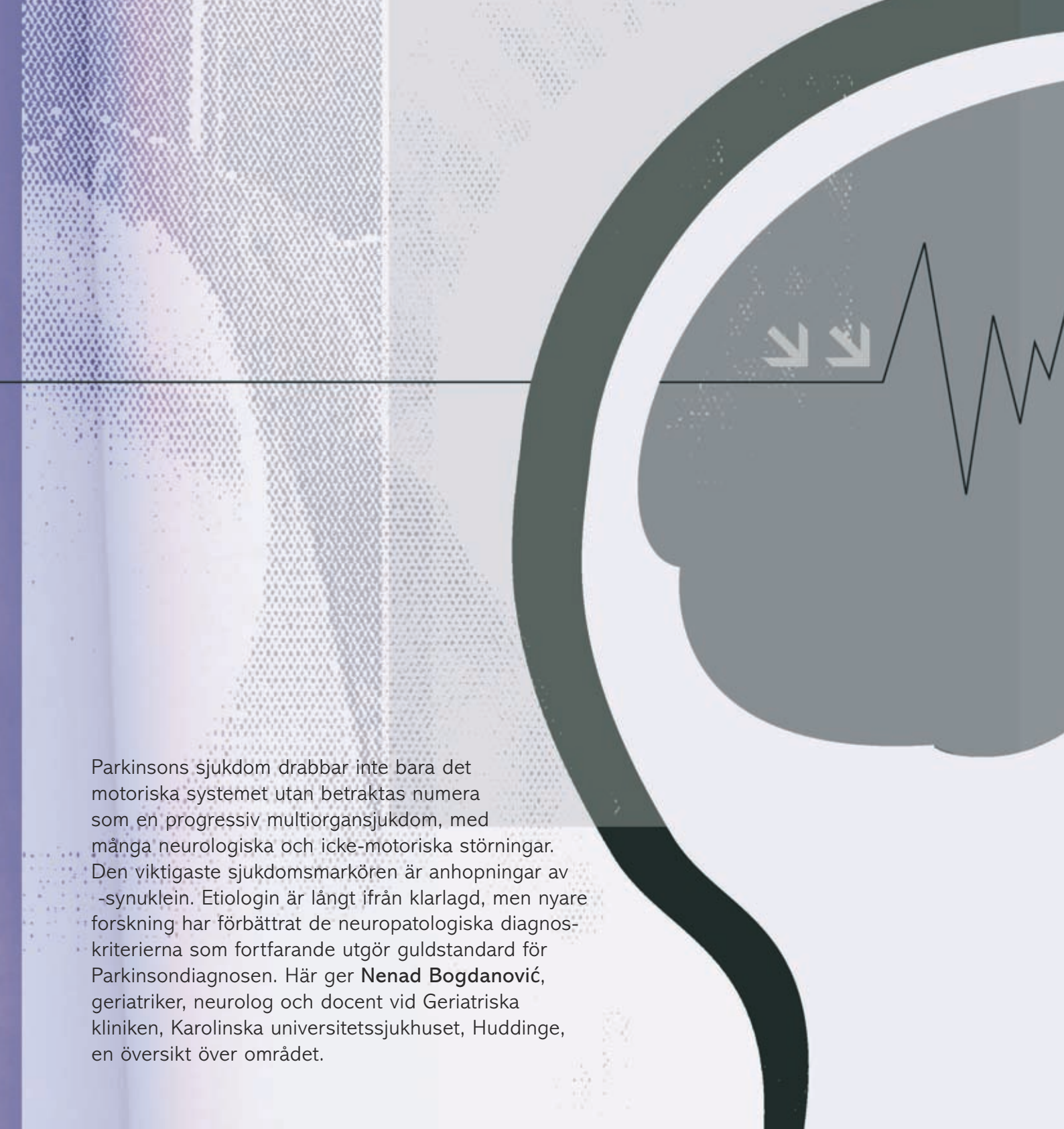


Carin Hedlund, Anette Bylund, Helen Eriksson, Sara Helander, Anneli Garbergs och Marlene Persson

Ann-Jeanette Melin och hennes kollegor stänger av telefonen för direktinskrivning. Så det profeterade kaoset kan ännu bryta ut, här i skuggan avLugnet.



JAN-OLOF SMEDBERG, Smedbergs Skrifveri
Foto: JEANETTE HÄGGLUND

A stylized illustration of a human head profile in dark grey. Inside the head, a brain is depicted in a lighter grey. A black line graph is overlaid on the brain, showing a sharp peak followed by several smaller peaks and troughs. Two white arrows point downwards towards the graph. The background of the top half of the page features a halftone pattern in shades of blue and purple.

Parkinsons sjukdom drabbar inte bara det motoriska systemet utan betraktas numera som en progressiv multiorgansjukdom, med många neurologiska och icke-motoriska störningar. Den viktigaste sjukdomsmarkören är anhopningar av α -synuklein. Etiologin är långt ifrån klarlagd, men nyare forskning har förbättrat de neuropatologiska diagnoskriterierna som fortfarande utgör guldstandard för Parkinsondiagnosen. Här ger **Nenad Bogdanović**, geriatriker, neurolog och docent vid Geriatriska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, en översikt över området.

Parkinsons sjukdom kännetecknas inte bara av progressiv degeneration av det dopaminerga nigrostriatala systemet¹. Även andra neuronala system och organ drabbas, till exempel binjurar, näthinna, hjärta och hud². Skadorna ledsagas av rikliga intracytoplasmiska Lewykroppar och dystrofa Lewyneuriter där fosforylerat α -synuklein anho-

pas. Detta protein är det främsta biologiska kännetecknet på Parkinsons sjukdom (PS) och andra synukleinopatier³.

Sporadisk Parkinsons sjukdom är den vanligaste formen av sjukdomen, men det finns även familjebundna former som tyder på genetiska faktorer⁴. Neuropatologiskt och histologiskt bekräftad Parkinson är guldstandard för

diagnosen. Ny forskning har förbättrat diagnoskriterierna⁵ även om de fortfarande ses som provisoriska⁶.

Sjukdomens neurokemiska underlag har klarlagts närmare, vilket lägger grunden till en effektiv behandling⁷. α -synuklein, det främsta patologiska proteinet vid Parkinsons sjukdom, aggregeras i nervceller, neuriter, axoner,



Neuropatologi fortfarande guldstandard

”Sporadisk Parkinsons sjukdom är den vanligaste formen av sjukdomen.”

presynaptiska terminaler och glia⁸. Lewykroppar bildas troligen som reaktion på hittills okända patogena processer i likhet med vad som föreslagits om amyloida plack vid Alzheimers sjukdom⁹.

Nyligen lanserades idén att Parkinson är en ”synaptopati” eftersom ansamlingen av α -synuklein sammanhänger

med synaptisk dysfunktion snarare än neuronbortfall¹⁰. Toxiska oligomerer av α -synuklein binder till mitokondriemembranen, vilket leder till att mitokondrierna sönderfaller och neuronerna dör¹¹. Dessutom spelar inflammation en betydande roll för neurodegenerationen vid Parkinsons sjukdom¹². Ännu finns ingen uttömmande patofysiologisk förklaring till denna förödande sjukdom.

LEWYPATOLOGI MED CELLBORTFALL

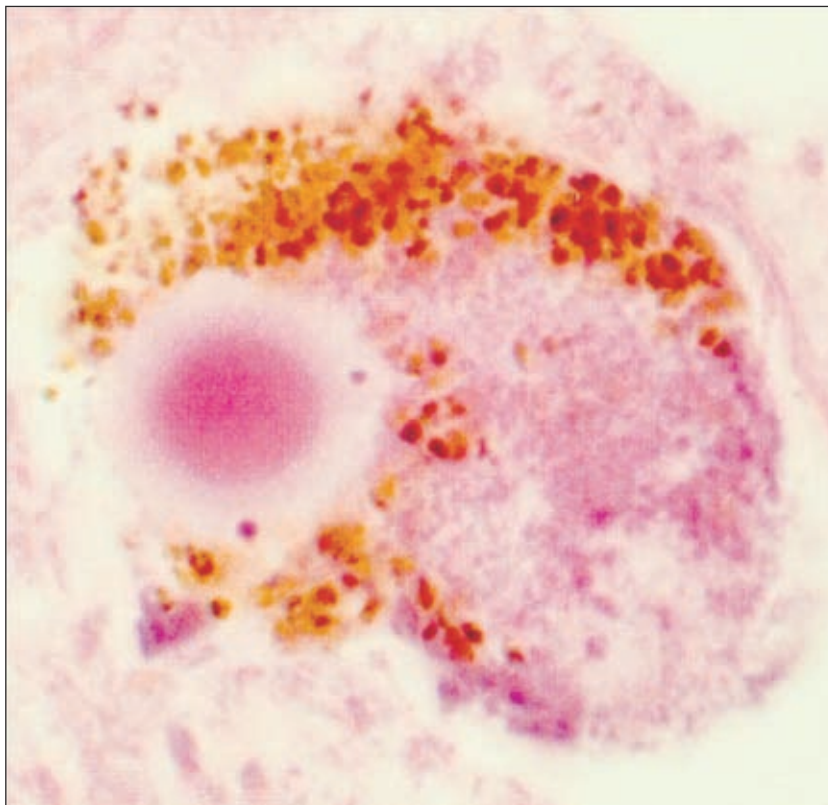
Vid sporadisk Parkinson ses patologiska förändringar i dopaminerga neuron i substantia nigra pars compacta. Det är en Lewypatologi med cellbortfall i dess kaudala och ventrolaterala regioner (98 procent), mindre uttalad i den kalbindinrika dorsala delen. Degenerationen sprids i kaudorostral, lateromedial och ventrodorsal riktning¹³. Detta avspeglar ett somatotopiskt mönster i bortfallet av dopaminerga terminaler: förändringarna uppträder först i dorsala och kaudala putamen, senare i ventrala putamen och nucleus caudatus¹⁴.

Graden av striatal dopaminerg dysfunktion, dopaminupptaget, sammanhänger i hög grad med hur länge sjukdomen varat¹⁵. Nigrala neuron i A9-kärnan är särskilt sårbara för sjukdomsprocessen. De är rika på neuromelanin och kaspas-3 vilket sammanhänger med ökad järnhalt och gör dem mottagliga för oxidativ stress¹⁶. De mest motståndskraftiga dopaminerga neuronerna vid Parkinsons sjukdom påträffas glesst i den dorsala delen av pars compacta. De innehåller kalbindin och glykolytiska enzymer och angrips bara i sena sjukdomsskeden¹⁷.

Degenerationen i det nigrostriatala systemet orsakar en denervation i striatum med dopaminförlust som sträcker sig från 44 procent till 98 procent¹⁸. I tidiga skeden kan bristen på dopamin ge fler dopaminerga neuron¹⁹. Detta torde bero på en fenotypisk förändring och inte neurogenes²⁰. Liknande förändringar har iakttagits i luktloben och kan återspegla en kompensationsmekanism^{21,22}.

Andelen neuron med Lewykroppar och α -synukleinpositiva neuron i substantia nigra korrelerar inte med hur länge sjukdomen pågått utan tycks stabil över tiden. Den gamla uppfattningen att motoriska symtom börjar när mer än

EN LEWYKROPP



Figur 1. En Lewykropp med typisk hyalin eosinofil kärna omgärdad av en blekt färgad ring. Storleken kan vara mellan 8 och 30 mikrometer.

KORTIKALA LEWYKROPPAR

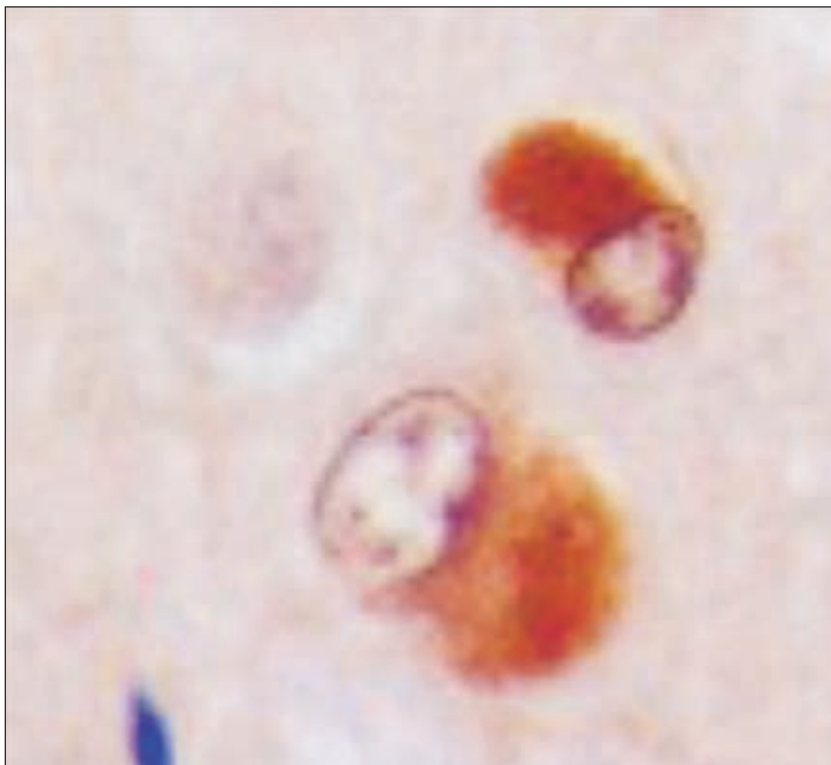


Fig 2. Kortikala Lewykroppar immunofärgades med anti- α -synuklein

50 procent av de dopaminerga neuronerna i substantia nigra försvunnit har nyligen skärpts. Man menar nu att när Parkinsonsdiagnosen först ställs finns bara 30 procent av neuronerna kvar och dessa har förlorat 50–60 procent av sina axonterminaler²³. Det serotonerga systemet är anmärkningsvärt bevarat i början av Parkinsons sjukdom men drabbas i framskridet skede²⁴.

”Neuropatologiskt och histologiskt bekräftad Parkinson är guldstandard för diagnosen.”

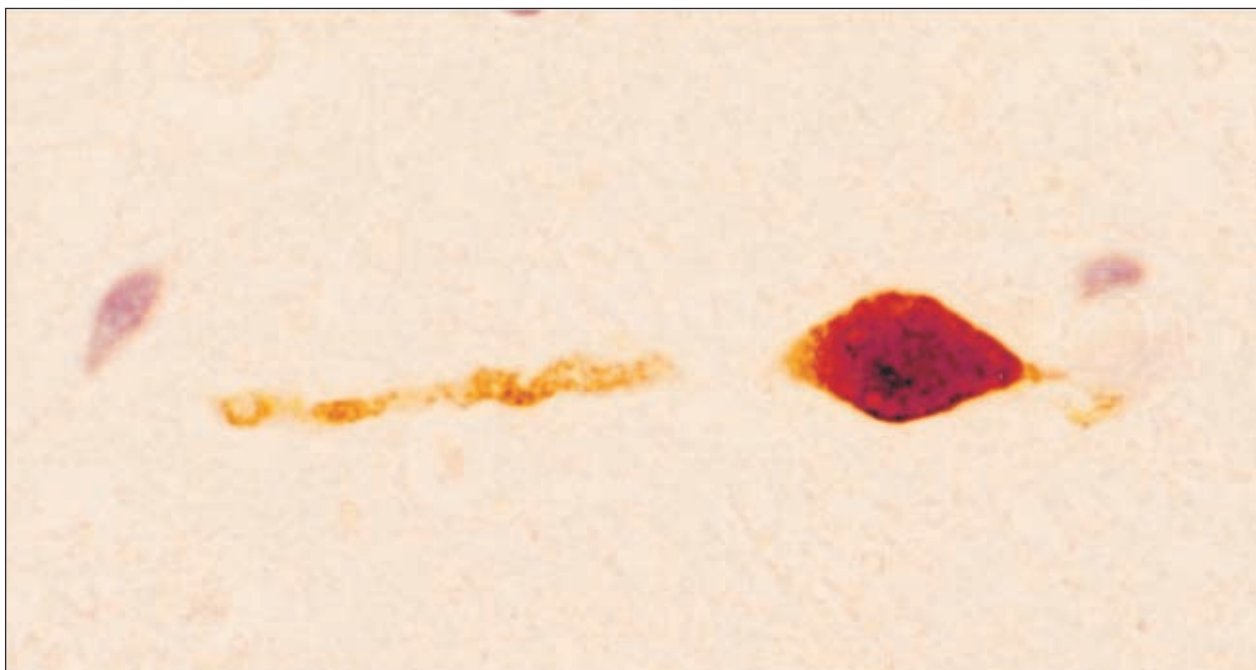
α -SYNUKLEIN OCH LEWYPATOLOGI

Aggregeringen av α -synuklein är det första steget i sjukdomsprocessen innan Lewykroppar och dystrofiska Lewyneuriter bildas²⁵. Anhopningen av α -synuklein korrelerar inte nödvändigtvis med mängden Lewykroppar²⁶ och står heller inte i något konsekvent förhållande till den kliniska sjukdomsgraden²⁷.

Klassiska Lewykroppar är sfäriska cytoplasmiska intraneuronala inneslutningar, 8–30 mikrometer i diameter, med en hyalin eosinofil kärna omgärdad av en smal, blekt färgad ring (figur 1). De flesta Lewykroppar uppträder enskilt men vissa nervceller innehåller flera stycken och även i olika form. I vissa delar av hjärnan, som i dorsala motoriska vaguskärnan, förekommer liknande inneslutningar i neuronala utskott. De kallas då intraneuritiska Lewykroppar.

Kortikala Lewykroppar är annorlunda: eosinofila, rundade, kantiga strukturer utan ring som är svårare att upptäcka genom rutinmässig histologi. De finns i varierande antal hos nästan samtliga fall av Parkinsons sjukdom och då mest i små icke-pyramidala nervceller i lägre barklager. Tättast förekommer de i insulabarken och amygdala liksom i cortex parahippocampalis och gyrus cinguli⁸.

Klassiska och kortikala Lewykroppar och Lewyneuriter delar immunocyto kemiska och biokemiska egenskaper, där de viktigaste komponenterna är



Figur 3. Lewykroppar uppträder tillsammans med grova dystrofa neuriter, vilka också innehåller α -synuklein och ubikvitin inneslutet i axonala processer.

α -synuklein, ubikvitin och fosforylerade neurofilament tillsammans med många andra ämnen. Dubbel immunofärgning avslöjade samlokalisering av tyroxinhydroxylas (TH) och kolinacetyltransferas (ChAT) med α -synuklein i kortikala Lewykroppar, medan hjärnstammens Lewykroppar hade intensiv TH-eller ChAT-immunoreaktivitet i en kärna omgiven av en perifer kant av α -synuklein²⁹.

Samlokalisering av flera proteiner inom Lewykroppar, som α -synuklein, synfilin och Parkin, resulterar i förändringar i proteinstorlek och struktur som påskyndar fibrillering och bildandet av Lewykroppar³⁰. Den dopaminberoende neurotoxiciteten förmedlas av ett lösligt proteinkomplex som innehåller α -synuklein och 14-3-3-protein som är selektivt förhöjda i substantia nigra vid Parkinsons sjukdom. Patogena mutanter av α -synuklein främjar giftiga interaktioner mellan α -synukleolinomomerer och lipider som kan störa liposomalt och ubikvitin/proteasommedierad protein-nedbrytning och mitokondriell funktion³¹.

Lewykroppar bildas i flera faser. Klassiska Lewykroppar ser först ut som dammliknande intraneuronala partik-

lar som är blandade med melanin eller lipofuscin (figur 1). Kortikala Lewykroppar blir diffust färgade av α -synuklein och ubikvitin (figur 2), medan subkortikala Lewykroppar har en distinkt, central ubikvitinpositiv zon. α -synuklein förekommer främst i periferin och ubikvitinering är den senare händelsen.

Efter den dammkornsliknande ansamlingen av α -synuklein i neuronal cytoplasma ackumuleras stegvis täta trådar som sprids till dendriterna, deformation av Lewykropparna och slutligen bryts astrogliala processer ned³². Glutathionperoxidaserpositiva mikroglia kan bidra till att skydda nervceller som innehåller Lewykroppar³³. Lewykroppar uppträder tillsammans med grova dystrofa neuriter. Dessa innehåller också α -synuklein och ubikvitin inneslutet i axonala processer (figur 3)³⁴. Gliaceller föreslås vara orsak till utvecklingen av Parkinsondegenerationen. De spelar en viktig roll för att initiera tidiga vävnads-svar genom att rekrytera fagocyter som attackerar utvalda nervceller i vissa områden i hjärnan som medför kliniska symtom³⁵.

I påverkade neuron ansamlas α -synuklein i axonet och i form av bleka

inklusioner i cytoplasman³⁶. Den intra-axonala anhopningen av α -synuklein kan störa celltransporten och försämra de drabbade nervcellernas funktionella kapacitet³⁷. Det är fortfarande oklart varför vissa typer av neuron verkar mer benägna att utveckla inneslutningar i axonet än somatiska Lewykroppar³⁸.

Det finns experimentella belägg för att α -synukleininlagringar och Lewykroppar kan vara cytotoxiska, men de skulle också kunna vara ofarliga biprodukter eller markörer för cellskador. Nyligen genomförda studier visar att Lewykroppar bildas i transplanterade nervceller hos en del Parkinsonspatienter (2–5 procent av de nervceller som levte mer än fem år)³⁹ medan de som dött tidigare (1–5 år efter transplantation) inte visade några proteinansamlingar i transplanterade neuron⁴⁰.

Dessa resultat tyder på en överföring från värd till transplantat, det vill säga α -synuklein sprids troligen transsynaptiskt⁴¹. Det har föreslagits att Lewykroppar utvecklas i transplanterade dopaminerga neuron på liknande sätt som i mottagarens substantia nigra⁴². Närvaro av Lewypatologi i transplanterade nervceller innebär dock inte nödvändigtvis att deras funktion är nedsatt.

GRADERING AV PARKINSONS SJUKDOM

Grad av Lewykroppssjukdom enligt Kosaka	PS-steg enligt Braak	Anatomisk utbredning av Lewykroppar
Hjärnstamsdominerad typ	1	Medulla oblongata: lesioner i dorsala motoriska IX/X-kärnan och/eller inre retikulära systemet, enterala och perifera autonoma nervsystemet, ryggmärgen och nucleus olfactorius anterior.
	2	Medulla oblongata och tegmentum pontis: patologi som vid steg 1 samt lesioner i kaudala rafekärnorna, nucleus reticularis gigantocellularis och coeruleus-subcoeruleus-komplexet; påverkan av luktloben.
	3	Mitthjärnan: patologi som vid steg 2 samt mitthjärnsskador, särskilt i substantia nigra pars compacta.
Övergångstyp (limbisk)	4	Basala framhjärnan och mesocortex: patologi som vid steg 3 samt framhjärnsskador. Kortikalt engagemang avgränsat till temporal mesocortex (cortex transentorhinalis) och allocortex (CA2-regionen i hippocampus).
Diffus kortikal typ	5	Neocortex: patologi som vid steg 4 samt lesioner i högre sensoriska associationsområden och prefrontal neocortex.
	6	Framskriden neocortex: patologi som vid steg 5 samt lesioner i primära associationsområden och premotoriska areor; ibland lindriga förändringar i primära sensoriska areor och primära motorarean. Metabola och funktionella avvikelser uppträder redan i tidiga PS-skeden i områden utan Lewypatologi.

Tabell 1. Neuropatologisk gradering av Lewykroppssjukdom (modifierat efter referens 52)

α-SYNUKLEIN OCH ANDRA PROTEINER

α-synuklein och tau kan liksom andra proteiner, som β-amyloid, anhopas tillsammans på ett onormalt sätt⁴³. Att de förekommer tillsammans belyser unika egenskaper hos dessa felveckade proteiner som kan uppträda samtidigt i samma hjärnområde eller till och med i samma cell i den mänskliga hjärnan⁴⁴ och hos transgena möss⁴⁵. DLB-3xtg-AD-möss utvecklar mer α-synuklein och Lewykroppslänkande inklusioner i cortex liksom AT8-reaktiva inlagringar av fosforylerat tau i hippocampus och neocortex. Det ger ytterligare belegg för att tau, α-synuklein och β-amyloid samspelar in vivo så att proteinerna ansamlas snabbare och påskyndar kognitiv dysfunktion⁴⁶.

Samverkan mellan tau, α-synuklein och β-amyloid kan vara en molekylär mekanism i ett sammanhängande sjukdomsspektrum där Lewykroppssjukdomar och Alzheimers sjukdom ingår och som kännetecknas av varierande mängder av patologiska proteiner⁴⁷. Det är oklart om det finns en gemensam bakomliggande patogen mekanism som inducerar både fibrillär proteinaggrega-

tion och neurodegeneration i sårbara hjärnregioner som utmärker olika sjukdomsprocesser.

α-synukleinpatologin begränsas inte till dopaminerga neuron i hjärnstammen utan uppträder också i dess icke-nigrala kärnor⁴⁸. Luktloben och tillhörande luktjärnor (amygdala, cortex perirhinalis) drabbas också, vilket tyder på att det nedsatta luktsinnet vid Parkinsons sjukdom beror på försämrade centrala luktbanor snarare än att perifera sensoriska nervtrådar skulle vara påverkade⁴⁹.

Därutöver finns α-synukleinpatologi i delar av ryggmärgen, flera områden i autonoma och perifera nervsystemet, sympatiska och parasympatiska ganglier och plexus, det intramurala enterala nervsystemet, hud, näthinnan, underkäksspottkörteln, hjärtats nervsystem och andra visceral organ⁵⁰. Störst densitet och frekvens når α-synukleinpatologin i ryggmärgen, därefter i paraspinal sympatiska ganglier, vagusnerven, mag-tarmkanalen och endokrina organ, med negativ inblandning av muskuloskeletala systemet och ischiasnerven⁵¹.

”Klassiska Lewykroppar är sfäriska cytoplasmiska intraneuronala inneslutningar med en hyalin eosinofil kärna omgärdad av en smal, blekt färgad ring.”

LEWYPATOLOGI VID SPORADISK PS

Tidsförloppet hos Lewypatologin i nervsystemet har kartlagts av den tyske neuropatologen Braak och medarbetare utifrån semikvantitativa bedömningar av Lewykroppar i en stor obduktionsserie⁵² (tabell 1).

Lewypatologin börjar som regel i nedre hjärnstammen och omfattar där den motoriska vaguskärnan, retikulära systemets inre del och främre luktjärnan, och andra regioner i mellanhjärnan (steg 1). Patologin sprider sig sedan till den näst sista av rafekärnorna, nucleus reticularis gigantocellularis och coerule-

us-subcoeruleus-komplexet (steg 2). Dessa inledande skeden anses asymtomatiska eller presymtomatiska och förklarar de autonoma och sensoriska (lukt) symtom som föregår den kroppsmotoriska dysfunktionen.

I steg 3 angrips främst locus coeruleus, den centrala kärnan i amygdala, därtill nucleus basalis Meynert och posterolaterala och posteromediala substantia nigra pars compacta, medan allocortex och neocortex bevaras. I steg 4 påverkas anteromediala limbiska och neocortex och amygdala. Steg 3 och 4 har korrelerats med de klassiska kliniska symtomen.

I steg 5 och 6 når den patologiska processen slutligen hjärnbarken, där högre sensoriska associationscortex och prefrontala områden påverkas först, därpå primära sensoriska och motoriska områden eller hela neocortex⁵³. Nervceller i dorsalthornets lamina I i ryggmärgen är inblandade i den tidiga fasen av Parkinsons sjukdom och detta kan bidra till autonom dysfunktion. Metabola och funktionella avvikelser förekommer sålunda i hjärnregioner redan i tidiga stadier av Parkinsons sjukdom, områden som då är utan Lewypatologi.

Fall med svår Lewypatologi (steg 5 och 6) visar överlappning eller övergångsformer mellan Parkinsons sjukdom och demens med Lewykroppar. De har kognitiva symtom som ökar med de neuropatologiska stegen⁵⁴ men dessa fynd har inte bekräftats av andra⁵⁵.

Det ovan beskrivna Braak-systemet motsvarar ungefär indelningen av Lewykroppssjukdomar⁵⁶. Systemet har vunnit allmän anslutning⁵⁷ men också varit föremål för intensiv debatt⁵⁸. Ofta, men inte alltid, visar det godtagbar korrelation med kliniska data, främst i undergrupper med tidig debut och långvarig sjukdom. Retrospektiva klinisk-patologiska studier visar emellertid att minst 15 procent av Parkinsonpatienterna inte överensstämmer med detta mönster.

En förklaring kan vara att skilda hjärnregioner är olika känsliga för den okända faktor som utlöser det typiska utvecklingsmönstret⁵⁹. Vissa icke-motoriska symtom kan uppträda hos patienter med Lewypatologi i steg 1 och oftare i steg 2 eller 3, då de flesta patienter kliniskt uppvisar asymmetrisk stelhet och hypomimi men ingen tremor.

Lewypatologi i det centrala perifera och autonoma nervsystemet, periadrenala vävnader och binjuren hos psykiskt normala äldre är inget ovanligt fynd. α -synukleinpositiva strukturer påträffades hos 35 procent av hundraåringar och var inte kopplade till kognitiv status⁶⁰.

"Kortikala Lewykroppar är annorlunda: eosinofila, rundade, kantiga strukturer utan ring som är svårare att upptäcka genom rutinmässiga histologi."

ICKE KLINISK LEWYKROPPSSJUKDOM

Lewykroppssjukdom som bifynd (incidental Lewy body disease) är den term som används när Lewykroppar finns i nervsystemet hos individer utan kliniskt styrkt parkinsonism. Fördelningen av Lewykroppar liknar den vid Parkinsons sjukdom, med ett eller flera påverkade hjärnområden och viss förekomst i limbiska eller temporala cortex. I klara Parkinsonfall finns däremot Lewykropparna i flera regioner och PS-nivån är enligt Braak-systemet betydligt högre.

Dessa fynd tyder på att Lewykroppssjukdom som bifynd är en föregångare till eller en preklinisk form av Parkinsons sjukdom och att frånvaron av symtom beror på att patologin inte har nått tröskelvärdet. Utifrån enstaka klinisk-patologiska fallrapporter har också föreslagits att REM-sömnsbeteendestörningar kan vara tecken på Lewykroppssjukdom som bifynd eller en tidig klinisk manifestation av Parkinsons sjukdom⁶¹. Tidsintervallet mellan REM-beteendestörningar och uppkomsten av parkinsonsymtom varierade upp till 50 år med en median på 25 år⁶². Andra har rapporterat att störningar i luktsinne och färgseende identifierar tidiga skeden av α -synukleinmedierad neurodegeneration minst fem år innan sjukdomen bryter ut⁶³.

Diffus Lewypatologi som bifynd (Braaksteg 5 och 6) utan kliniska par-

kinsonsymtom skulle kunna utgöra ett förstadium till demens med Lewykroppar, vilket i så fall tyder på att fördelningen av Lewykroppssjukdom som bifynd kan vara tudelad – en del avspeglar prekliniska former av Parkinsons sjukdom, en annan prekliniska former av Lewykroppsdemens (LKD).

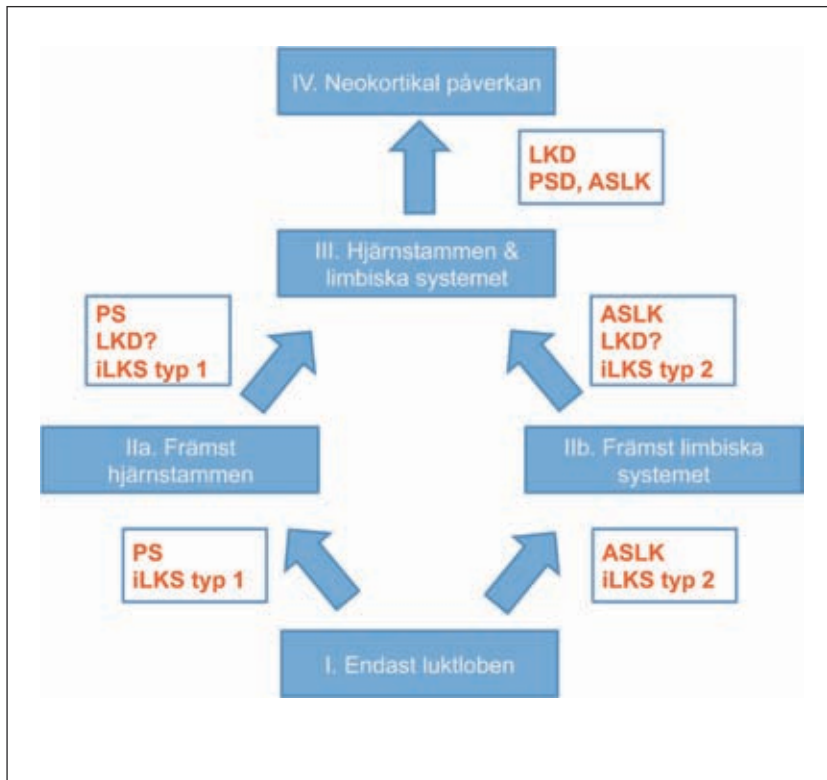
De omarbetade konsensusriktlinjerna för patologisk diagnos av Lewykroppssjukdomar omfattar semikvantitativ bedömning av Lewykroppsdensitet i hjärnstammen, limbiska systemet och fem kortikala regioner. På basis av protokollet kan tre fenotyper särskiljas: en med främst hjärnstamspatologi, en övergångsform med limbisk patologi och en med diffus kortikal patologi där utbredningen är ungefär som vid Alzheimers sjukdom. De olika stadierna av Alzheimerrelaterade lesioner förknippas dock vanligen inte med särskilda mönster av Lewypatologi.

Man har nyligen föreslagit ett sammanfattande system för Lewykroppssjukdomar där α -synukleinpatologi korreleras med nigrostriatal degeneration, kognitiv nedsättning och motorisk dysfunktion (figur 4). Progression genom dessa stadier åtföljdes av stegvis försämring i form av ökad koncentration av tyroxinhydroxylas i striatum, bortfall av pigmenterade celler i substantia nigra, lägre poäng på Mini-Mental-Test och försämring i Unified Parkinsons sjukdom Rating Scale, del III. Det fanns också en signifikant korrelation mellan dessa mått och α -synukleinpatologi.

Parkinsons sjukdom omfattar olika kliniska fenotyper^{64,65}. Utöver de klassiska motoriska symtomen (bradykinesi, stelhet, viltremor och postural instabilitet) har parkinsonpatienter en rad icke-motoriska symtom som härrör från den bredare neuropatologin i hjärnstammen samt kortikala och perifera autonoma regioner.

De två främsta kliniska undertyperna, akinetisk-rigid Parkinson och Parkinson med övervägande tremor⁶⁶, har särskilda morfologiska mönster av patofysiologisk betydelse, där striatala och cerebello-talamo-kortikala kretsar påverkas i olika grad. Den nya modellen förklarar hur akinetiska symtom uppkommer vid Parkinsons sjukdom och hur olika patienter gagnas av läkemedel

HYPOTETISK PROGRESSION AV LEWYKROPPSSJUKDOMAR



Figur 4. Hypotetisk progression av Lewykroppssjukdomar (LKS). Vägen till Parkinsons sjukdom (PS) går troligen genom steg IIa, det vill säga med påverkan av främst hjärnstammen. Alzheimers sjukdom med Lewykroppar (ASLK) utvecklas däremot genom steg IIb (främst limbiska systemet). Hur Lewykroppsdemens (LKD) uppstår är ovisst eftersom nuvarande definition utesluter i stort sett allt utom det neokortikala stadiet. Det kan finnas två typer av idiopatisk LKS (iLKS): en som leder till PS och en som leder till ASLK och eventuellt LKD. Hjärnbarken nås då av patologiska förändringar endast vid demens vid PS (PSD), LKD och ASLK (steg IV).

Källa: Efter referens 52.

och kirurgi. Andra modeller av större neuronala nätverk i Parkinsons sjukdom har nyligen föreslagits⁶⁷.

AKINETISK-RIGID PARKINSON

Den akinetisk-rigida typen av Parkinson ses hos cirka 50 procent av alla patienter. Här degenererar den ventrolaterala delen av substantia nigra pars compacta som projiceras i den dorsala putamen. Denna del drabbas hårdare än den mediala som projiceras till nucleus caudatus och främre putamen. TH- och DAT-immunreaktiva fibrer avtar efter en gradient från dorsala till ventrala putamen.

Mest påverkade är striasomer i putamen som projiceras till den hårt drabbade ventrolaterala pars compacta. Den dopaminerga denervationen av striatum

leder till ett svårt bortfall av dendriter på mellanstora taggneuron typ I, det vill säga de huvudsakliga målen för dopaminerga impulser från substantia nigra⁶⁸.

Det väsentliga patofysiologiska särdraget vid akinetisk-rigid Parkinson är att neuronaktiviteten stegras i utgående kärnor (globus pallidus internus och substantia nigra pars reticulata). Därigenom hämmas de motoriska systemen talamokortikalt och i hjärnstammen.

Att den synaptiska plasticiteten försämras i striatala mellanstora taggneuron skulle kunna förklara uppkomsten och utvecklingen av motoriska symtom och bidrar till patogenesen av dyskinesier⁶⁹.

Förändringar i N-metyl-D-aspartat-receptorer och blockering av glutama-

terg överföring leder till läkemedelsresistens och motoriska komplikationer⁷⁰. Fritt endogent dopamin överstimulerar dopaminerga receptorer relativt sett, något som förklarar motoriska fluktuationer och dyskinesier efter L-dopabehandling.

Likaså leder progressiv degeneration av icke-dopaminerga system i senare skeden till bortfall av postsynaptiska D2-receptorer och muskarina kolinerga receptorer i striatum. Denna frångående av olika receptorer anses vara en viktig orsak till läkemedelsresistens mot motoriska symtom och negativa L-dopa-effekter (dyskinesi, fluktuation) via förlust av synaptisk depotentiation⁷¹.

Nya klinisk-patologiska studier visar att den icke-tremor-dominerade undergruppen hade signifikant mer kortikala Lewykroppar än alla andra undergrupper och mer kortikala β -amyloidplack och cerebral amyloidangiopati än grupper med tidig debut eller övervägande tremor.

PARKINSON MED ÖVERVÄGANDE TREMOR

Parkinsons sjukdom med övervägande tremor (cirka 25 procent av patienterna) har mindre allvarlig total cellförlust (medel 69 procent) i laterala än i mediala pars compacta. Däremot ses skada i det retrorubrala A8-fältet som vanligtvis är bevarat vid akinetisk-rigid Parkinson. I motsats till akinetisk-rigid Parkinson var dopaminnivåerna i ventrala globus pallidus internus normala hos patienter med övervägande tremor.

Detta tyder på en funktionell obalans mellan GABAerg och dopaminerg aktivitet till förmån för dopamin i kaudo-ventrala delarna av globus pallidus internus, vilket kan bidra till vilotremor. Funktionell hjärnabbildning hos patienter med vilotremor antyder ökad aktivitet i ventrala mellanliggande talamus och dysfunktion i cerebellära anslutningar⁷².

Morfometrisk studier har visat minskad lillhjärnsvolym hos parkinsonspatienter med vilotremor, vilket talar för att den cerebello-talamo-kortikala kretsen ingår i patogenesen⁷³. Vilotremor kan också ha sitt ursprung i en patologisk interaktion mellan basala ganglier, särskilt pallidal dysfunktion, och den cerebellotalamiska kretsen, vilket

har bekräftats av FDG-PET-studier⁷⁴. Detta har stora konsekvenser för stereotaktisk behandling av tremor (djup stimulering av ventrala mellanliggande talamus)⁷⁵.

Ovanstående data tyder på att stelhet och tremor genereras av mekanismer ventralt om basala ganglierna som kämpar för att motverka akinesin. Den starkare förbindelsen mellan akinesi och stelhet, i motsats till den mer oberoende karaktären av skakningarna, kan alltså tyda på att stelhet och tremor alstras av olika mekanismer. Patofysiologin bakom skakningarna vid Parkinsons sjukdom är ännu oklar⁷⁶.

"Demens vid Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens tycks ingå i ett spektrum av kliniska entiteter som kognitivt kan yttra sig mycket likt Alzheimers sjukdom."

KOGNITIV PÅVERKAN AV PARKINSON

Kognitiva brister är vanliga vid Parkinsons sjukdom men kliniska rubbningar och deras strukturella och molekylärbiokemiska bakgrund varierar⁷⁷. Kognitiv svikt (utan demens) kan föregå uppkomsten av demens med en fördröjning på upp till 20 år⁷⁸ och förekom hos 19 procent av obehandlade Parkinsonspatienter vid tidpunkten för diagnos⁷⁹.

Parkinsonspatienter löper ökad risk att utveckla lindrig kognitiv störning. Frekvensen är 21–62 procent med ett medelvärde på 25,8 procent⁸⁰. Den kumulativa prevalensen är mellan 48 procent och 78 procent med ett medelvärde på 75 procent efter en överlevnad på över tio år^{82,83}.

Lindrig kognitiv störning (mild cognitive impairment, MCI) utgör första skedet i en kognitiv dysfunktion och omfattar enligt gällande kriterier amnestiska och icke-amnestiska fenotyper

(aMCI och naMCI). Vardera fenotypen kan inbegripa en eller flera kognitiva delförmågor. Frekvensen av MCI i Parkinsons sjukdom (PD-MCI) varierar betydligt mellan 21 procent och 62 procent⁸⁴. Nedsättning av en enskild kognitiv delförmåga är vanligare än multipla nedsättningar och har en kortare progression till demens^{85,86}.

Neuropatologiska studier av parkinsonspatienter med lindrig kognitiv störning visade varierande lesioner i hjärnstammen, hjärnstammen plus limbiska systemet och i sällsynta fall även neokortikala stadier av Lewypatologi. Låga stadier av Alzheimerpatologi förekom med endast sällsynta neuritiska plack i hjärnbarken och lindrig cerebral amyloidangiopati, i vissa fall lindriga lakunära tillstånd i basala ganglierna eller cerebrala infarkter⁸⁷. Icke-amnestiska fall av lindrig kognitiv störning hade haft sjukdomen betydligt kortare tid än amnestiska fall. Dessa fynd tyder på en heterogen kognitiv symtombild⁸⁸ liksom en heterogen neuropatologi bakom lindrig kognitiv störning vid Parkinsons sjukdom⁸⁹.

DEMENS VID PARKINSONS SJUKDOM

Det morfologiska substratet till kognitiv svikt vid Lewykroppssjukdomar har varit mycket omtvistat. Man kan urskilja tre huvudtyper av morfologiska förändringar knutna till demensutveckling vid Parkinsons sjukdom. Det första är kognitiv svikt på grund av störningar i subkortikala strukturer och hjärnstammen. Andra antar att demens orsakas när Lewypatologin sprids till limbiska eller högre kortikala områden. Ett tredje förslag är att samtidig patologi av Alzheimerstyp ligger bakom den kognitiva nedgången vid Parkinsons sjukdom. Var och en av dessa lesioner kan inte ensam helt förklara demensutveckling vid Parkinsons sjukdom, utan åtminstone två eller samtliga tre villkor kan behöva vara uppfyllda⁹⁰.

Hjärnlesioner som bidrar till kognitiva störningar vid Parkinsons sjukdom är dysfunktion i subkortiko-kortikala nätverk på grund av neuronbortfall och atrofi i amygdala och limbiska områden⁹¹, kolinerga brister i cortex och talamus efter neuronbortfall i nucleus basalis Meynert, minskad dopaminerg funktion i striatum, färre nikotinacetylkolin-

receptorer⁹² och degeneration av mediale substantia nigra och kärnor till andra uppstigande banor, vilket leder till dysfunktion i striato-subfrontala och mesokortikolimbiska projektioner.

Den lindriga kognitiva störningen i början av Parkinsons sjukdom är förknippad med nedsatt nigrostriatal dopaminerg funktion, vilket resulterar i onormal bearbetning i kortikobasalgangliekretsen med minskad prefrontal och parietal ämnesomsättning, medan den mesokortikala dopaminerga överföringen initialt tycks bevarad⁹³.

Det finns alltså en betydande subkortikal degeneration vid Parkinsons sjukdom, med neuronbortfall och Lewykroppar i nucleus basalis Meynert, även om detta kan förekomma tidigare än demensutvecklingen eftersom den kortikala kolinerga denervationen som orsakas av α -synukleinpatologi i nucleus basalis är hög hos både dementa och icke-dementa parkinsonspatienter.

Svår patologi finns också i den noradrenerga locus coeruleus och serotonerga dorsala rafekärnan⁹⁴ samt ventrala tegmentumområdet⁹⁵ och dessa förändringar förekommer inte alltid tillsammans med förändringar av Alzheimerstyp. Förlusten av dendritisk innervation i locus coeruleus vid Parkinsons sjukdom verkar inte leda till neuronbortfall eftersom TH-immunofärgning hos Alzheimerpatienter var stark trots likartad förlust av nervceller i locus coeruleus. Dessa fynd tyder på en annorlunda respons i det noradrenerga systemet vid Parkinsons sjukdom än vid Alzheimers sjukdom⁹⁶.

DEMENS VID PS KONTRA LKD

Även om ett fåtal kortikala Lewykroppar förekommer hos samtliga fall av sporadisk Parkinson finns som tidigare nämnts ingen enighet om den strukturella grunden för kognitiv svikt vid Parkinsons sjukdom och andra sjukdomar med Lewykroppar. I synnerhet är det oklart om demensen hänger samman med Lewypatologi eller snarare med ytterligare förändringar av Alzheimerstyp, med samtliga cerebrovasculära skador eller till och med en kombination av dessa olika lesioner⁹⁷.

Demens vid Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens tycks ingå i ett spektrum av kliniska entiteter som kog-

nitivt kan yttra sig mycket likt Alzheimers sjukdom⁹⁸ och ofta omfattar en varierande blandning av Alzheimers och α -synukleinsjukdomar⁹⁹. Vid Lewykroppsdemens har både subkortikala¹⁰⁰ och kortikala α -synukleinsjukdomar föreslagits vara den viktigaste faktorn, medan andra tyder på att Alzheimerpatologi är viktigare, särskilt när amyloidmängden närmar sig den vid Alzheimers sjukdom¹⁰¹.

Gränsdragningen mellan de två fenotyperna verkar något godtycklig, och det återstår arbete för att fastställa de regionala och patologiska korrelaten till kognitiva störningar vid dessa tillstånd. Men flera morfologiska skillnader mellan demens vid Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens har ändå påvisats. I synnerhet sågs mer amyloida plack i striatum och svårare α -synukleinbelastning i hippocampus delområden CA 2/3 vid Lewykroppsdemens¹⁰² medan andra fann amyloida plack vid Lewykroppsdemens men inte vid demens vid Parkinsons sjukdom (observerat med PET)¹⁰³.

En nyligen genomförd studie visade amyloida plack hos 24 procent av fallen med Lewykroppsdemens men inga vid demens vid Parkinsons sjukdom. Lewykroppsdemens hade signifikant svårare β -amyloidbelastning än demens vid Parkinsons sjukdom, men det fanns inga skillnader i neuritiska förändringar enligt Braak och skattad mängd av Lewykroppar, men andra studier fann högre β -amyloidförekomst i kortikala och subkortikala strukturer. Fall av Parkinsons sjukdom med tidiga tecken på demens hade betydligt värre β -amyloidgrad (4–5) än de utan uppenbar demens (0–1), vilket tyder på att β -amyloidinlagringar kan bidra till uppkomsten av demens relaterad till parkinsonism i Lewykroppsdemens.

Avsättning av β -amyloid i striatum predikerade demens bland 34 fall med Lewykroppar med måttlig specificitet (64 procent). Detta berodde på att många fall av demens vid Parkinsons sjukdom saknade striatal β -amyloidavsättning. Specificiteten var å andra sidan hög (92 procent), eftersom de icke-dementa fallen med Lewykroppar sällan uppvisade någon β -amyloid i striatum. Bland de 22 fallen med demens differentierade striatal β -amyloid diag-

nosen Lewykroppsdemens från Parkinsonsdemens med 100 procent sensitivitet, även om specificiteten var 67 procent då ett visst antal demensfall vid Parkinsons sjukdom även hade betydande β -amyloidavsättning¹⁰⁴.

"De förändringar i hjärnan som antas ligga bakom demens vid Parkinsons sjukdom har ännu inte undersökts tillräckligt detaljerat för att möjliggöra en konsensusdefinition."

ANDRA NEUROKEMISKA SKILLNADER

Det finns även andra neurokemiska skillnader mellan demens vid Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens. Nigrostrialt dopamin förändras vid båda sjukdomarna, men svårighetsgraden och utbredningen av förändringar skiljer sig med tydligare nigral cellförlust vid demens vid Parkinsons sjukdom. Dopamin är uppreglerat postsynaptiskt vid Parkinsons sjukdom men inte vid Lewykroppsdemens, vilket kan förklara överkänslighet mot neuroleptika vid det sistnämnda tillståndet¹⁰⁵.

Fyndet är svårtolkat eftersom det inte fanns någon skillnad mellan parkinsonspatienter med och utan demens och känslighet mot neuroleptika är vanligt även hos parkinsonspatienter med och utan demens¹⁰⁶. Nya studier har visat signifikant högre 5-HT_{1A}-receptorbindningsdensitet vid Lewykroppsdemens än vid demens vid Parkinsons sjukdom¹⁰⁷. Man har också studerat hur lång tid det tar från parkinsondebuten till demens.

Patienter med tidig demens (mindre än 10 år efter debuten) hade morfologiska och neurokemiska förändringar liknade dem vid Lewykroppsdemens, medan parkinsonspatienter med senare demens-

debut hade mindre kortikal patologi (Lewykroppar, amyloida plack, neurofibrillära nystan) men allvarligare kolinerg brist i temporal cortex¹⁰⁸.

Vissa studier har visat att antalet Lewykroppar i frontala cortex eller Lewykropparnas densitet i limbiska cortex bättre predikerar demens vid Parkinsons sjukdom än Alzheimerpatologi¹⁰⁹.

Kognitiv svikt är ofta korrelerad med Lewykropparnas täthet och neuritisk degeneration i hippocampus och periamygdaaloid cortex. Sådana förändringar stör den limbiska kretsen och leder till urkoppling från nyckelområden som beskrivits vid Alzheimers sjukdom¹¹⁰ vilket är en viktig faktor bakom demens och synhallucinationer¹¹¹. Densiteten hos både limbiska Lewykroppar och neuritiska plack korrelerade starkt med graden av demens¹¹² även om hippocampusatrofi och cellförlust inte nödvändigtvis ger försämrat minne vid Parkinsons sjukdom¹¹³.

Att kognitiv dysfunktion ökade med Lewypatologin från steg 3 till 6 sekundärt till utvecklingen av α -synukleinpatoologi kunde inte bekräftas helt¹¹⁴. Parkinsonspatienter utan demens har Alzheimerpatologi som i stort sett begränsas till det limbiska systemet (neuritiska Braak-steg <4), medan parkinsonspatienter med demens ofta har mer allvarliga alzheimerlesioner med eller utan neokortikal atrofi.

Kvantitativa stereologiska studier har inte funnit någon global förlust av hjärnbarkens nervceller men kunde heller inte utesluta lokalt bortfall i specifika undergrupper i små men viktiga delområden vid Parkinsons sjukdom¹¹⁵.

ANDRA STUDIER VID PS

I en studie av demens vid Parkinsons sjukdom hade endast 47 procent av patienterna diffusa Lewykroppar som den enda orsaken till demens medan de övriga hade blandade sjukdomar. Vissa författare har funnit samexisterande Alzheimerpatologi i mindre än 10 procent av sina fall av demens vid Parkinsons sjukdom¹¹⁶. Andra har hittat Alzheimerförändringar hos 38 procent och rapporterade att cirka hälften av parkinsonspatienter med demens hade tillräcklig patologi för att uppfylla neuropatologiska diagnoskriterier för Alzheimers sjukdom¹¹⁷.

Lindriga cerebrovaskulära lesioner (lakunära tillstånd, få mikroinfarkter) sågs nästan aldrig i samband med demens vid Parkinsons sjukdom¹¹⁸. Parkinsonpatienter med demens visade signifikant allvarligare Alzheimerpatologi (neuritiska Braakstadier, kortikal amyloid plackbelastning och generaliserad cerebral amyloidangiopati) än icke-dementa^{119, 120} och in vivo neuroradiologiska positiv fynd av amyloid i den mänskliga hjärnan¹²¹.

Sambandet mellan kognitiv nedsättning, måttlig förekomst av Lewykroppar och Alzheimerlesioner tyder på att Alzheimerpatologin driver på utvecklingen av neurodegeneration och kognitiv försämring vid Parkinsons sjukdom, medan vaskulär patologi verkar sakna betydelse utom i fall med svåra kärlskador relaterade till cerebral amyloidangiopati och Alzheimerpatologi. Nyligen genomförda studier har bekräftat ett omvänt förhållande mellan cerebrovaskulära lesioner och graden av Lewypatologi hos patienter med Lewykroppssjukdomar¹²².

Ett annat problem är beteendestörningar som kan utvecklas hos parkinsonpatienter med dopaminerg behandling som särskilt engagerar olika anatomiska-funktionella områden och nätverk¹²³. Nya studier visar minskat uttryck av glutaminsyra i prefrontala cortex som antyder att GABAerg neurotransmission kan vara inblandad i de beteendestörningar som förekommer vid Parkinsons sjukdom¹²⁴. Vilka neuropatologiska förändringar som leder till psykotiska symptom vid Lewykroppssjukdomar har sammanfattats på annat håll¹²⁵.

De förändringar i hjärnan som antas ligga bakom demens vid Parkinsons sjukdom har ännu inte undersökts tillräckligt detaljerat för att möjliggöra en konsensusdefinition. Även om vissa studier pekar på att Lewypatologi i kortikala och limbiska strukturer är det huvudsakliga histologiska substratet för demens vid Parkinsons sjukdom, verkar det nu som om även omfattande α -synukleinlesioner ofta inte räcker för att förklara förekomsten av demens. Man ser ofta samtidiga Alzheimerförändringar, vilket tyder på att flera patologiska mekanismer samverkar.

En ny klassifikation av Lewykroppssjukdomar baserad på objektiva mått och adekvata statistiska metoder tyder på att det finns en patologisk heterogenitet i demens i Parkinsons sjukdom som kräver ytterligare genetiska korrektion¹²⁶. Framtida forskning om (dys)funktion hos de proteiner som härstammar från riskgener kommer att behövas för att utveckla tillförlitliga biomarkörer och optimala djurmodeller¹²⁷ som grund för framgångsrik prevention och behandling av denna hittills obotliga förö-dande sjukdom.



NENAD BOGDANOVIĆ
geriatriker, neurolog och docent, Geriatriska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, nenad.bogdanovic@ki.se

REFERENSER

Då artikeln har en lång referenslista publiceras artikeln som PDF med komplett referenslista på www.neurologiisverige.se





Barncancer i i vuxen ålder

Patienter som överlevt barncancer i centrala nervsystemet (CNS) har hög risk att drabbas av hälso- och funktionsnedsättningar som hotar den normala psykiska utvecklingen och påverkar självbild och kroppsuppfattning. I denna studie undersöktes i vilken utsträckning man utifrån hälsa och funktionsförmåga kan förutsäga kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport eller annan fysisk aktivitet hos vuxna individer som överlevt CNS-tumörer som barn.

Studiekohorten omfattade 708 överlevare av CNS-tumör, 18 år eller äldre. Inkomna data från 528 överlevare (75 procent svarsfrekvens) analyserades. Funktionsförmåga uppskattades med hjälp av Health Utilities Index Mark 2/3, ett flerdimensionellt självrapporteringsformulär. Självförtroende relaterat till kroppsuppfattning och sport eller fysisk aktivitet bedömdes med hjälp av två moduler i ett standardiserat mätinstrument baserat på självrapportering.

Resultaten visade ett samband mellan överlevarnas nuvarande hälsa och funktionella status och deras kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport eller fysisk aktivitet. Bestående tal- och synsvårigheter, emotionella seneffekter och smärta var förknippade med en negativt påverkad kropps- och självuppfattning.

”Oro kopplat till kroppsuppfattning och tillhörande social ångest kan utvecklas så sent som flera år efter behandlingens slut.”

CNS påverkar självuppfattningen

Hälso- och funktionsproblem efter CNS-tumörbehandling påverkar självuppfattningen. Barn som överlevt cancer har behov av en utbyggd klinisk uppföljning som inbegriper patienten i vuxen ålder. Fokus bör ligga lika mycket på psykologiska konsekvenser som rör självbild och kroppsuppfattning som på fysiska seneffekter. Det framgår av en nationell studie som genomförts av en forskningsgrupp vid Karolinska institutet. Här presenteras studien av docent **Krister Boman**, barncancerforskningsenheten, Karolinska institutet, Solna.

Resultaten visade även att kön, diagnos, och tid sedan diagnos påverkade sambandet mellan hälsostatus och självuppfattning. Kvinnor rapporterade sämre global hälsostatus och en mer negativ kroppsuppfattning och självbild avseende sport eller fysisk aktivitet än män.

Resultaten bekräftar behov av en utbyggd klinisk uppföljningsplan som inbegriper patienten i vuxen ålder, och fokuserar på såväl psykologiska som fysiska seneffekter i eftervården vid CNS-barncancer.

Studien genomfördes med stöd av Barncancerfonden och institutionellt forskningsstöd från Karolinska institutet.

ÖKAD FORSKNING OM SENEFFEKTER

Tumörer i centrala nervsystemet (CNS) utgör den näst vanligaste cancerformen hos barn, och är den vanligaste solida tumören hos barn och ungdomar¹. I samband med ökad överlevnad av CNS-tumörer har även forskningen som behandlar sena biverkningar av sjukdo-

men, behandling, uppföljning och behov av stöd ökat. Forskningen påvisar att sjuklighet och förhöjd risk för negativa sociala konsekvenser är vanliga bland överlevande, något som kvarstår även efter lyckad behandling av tumören²⁻⁴.

Vanligt förekommande hos överlevare av CNS-tumörer är neurokognitiva, emotionella och psykologiska negativa följder^{1,5}. Seneffekterna innebär dessutom funktionella och sensoriska funktionsnedsättningar, och en del av dessa kan förvärras med tiden^{3,6}.

Studier har även påvisat en ökad risk för psykologiska konsekvenser som hänger ihop med förändringar i utseende och kroppsliga besvär hos överlevare av cancer i barndomen^{5,7}. Dessa faktorer påverkar de överlevandes självuppfattning⁸⁻¹¹.

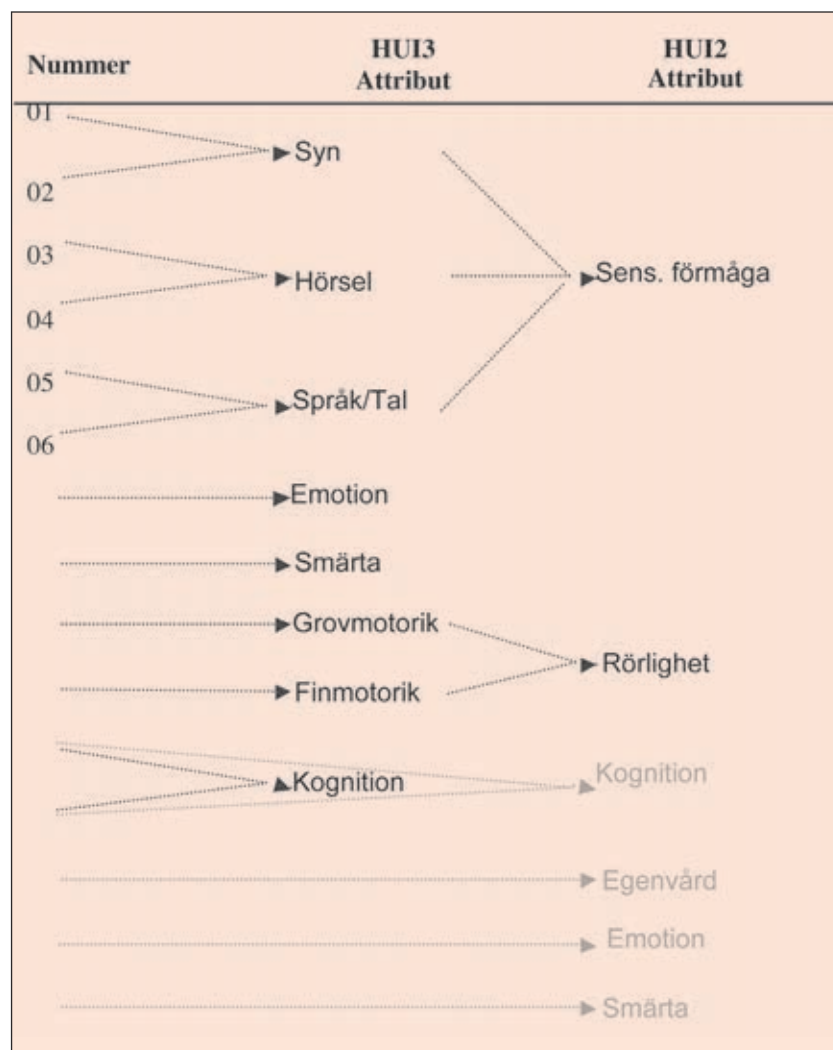
Kroppsuppfattning och fysisk förmåga har visat sig vara relaterade till psykisk anpassning och livskvalitet¹². Fysisk aktivitet har även visat sig minska behandlingsrelaterade hälsoproblem och främja patientens livskvalitet.

Utvärdering av psykologisk hälsostatus i olika cancerpopulationer har vanligen involverat en generell och ospecifik kartläggning av livskvalitet eller hälso-relaterad livskvalitet. Detta har resulterat i bristande detaljerad kunskap om psykologiska seneffekter som rör identitet och självuppfattning och hur sådana uppstår i specifika, särskilt utsatta cancerpatientgrupper. Självbild i förhållande till kroppsuppfattning, sport och fysisk kapacitet har alltså inte tidigare belysts i stora populationsbaserade studier av vuxna som överlevt CNS-tumörer i barndomen.

FYSISK AKTIVITET ÄR LIVSKVALITET

Kroppsuppfattning och förmåga vad gäller sport och fysisk kapacitet spelar en viktig roll i normal psykisk utveckling under uppväxtåren^{10,12-13}. Fysisk aktivitet i sig har visat sig vara associerad med hälsorelaterad livskvalitet hos överlevande ungdomar med blandade cancerdiagnoser. Kroppsuppfattning och fysisk förmåga kan även variera beroende på typ och/eller intensitet av be-

HÄLSO- OCH FUNKTIONSATTRIBUT I HEALTH UTILITIES INDEX MARK 2/3 (HUI2/3)



Figur 1. Översikt över enskilda och sammanfattande utfallsvariabler som mäts med HUI2/3 klassifikationssystem för hälsa/funktion. Utfallsmått som mäts i denna studie betecknades med svarta pilar. Sammanfattande måttet för "Global hälso- och funktionsstatus" baseras på faktorerna i HUI3-kolumnen. Figuren återgiven med tillstånd från Health Utilities Inc., Kanada

handling, lokalisering av tumör^{8-9, 14}, och tid för uppföljning¹⁰.

Sämre kroppsuppfattning och mer kroppsliga problem har bekräftats hos överlevare av akut lymfatisk leukemi som behandlats med både kraniell radioterapi (KRT) och kemoterapi, jämfört med patienter som fått enbart kemoterapi. Överlevare efter CNS-tumör i barndomen har vanligtvis behandlats med KRT, vilket är känt för att vara särskilt förknippat med neurotoxicitet. Således har vi här en riskgrupp när det gäller störningar i kroppsuppfattning och påverkan på fysisk aktivitet och förmåga¹².

Vi har i denna nationellt täckande kohortstudie undersökt i vilken utsträckning hälsostatus och funktionsförmåga bidrar till störningar i kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport och fysisk kapacitet.

En förståelse av den effekt specifika hälso-/funktionsföljdsjukdomar kan ha på dessa viktiga aspekter av självidentitet och psykisk hälsa kan ge upplysning om behov och typer av förebyggande och kompenserande åtgärder som krävs för att minska bördan av oönskade psykologiska följdtilstånd hos dessa patienter.

METOD, MÄTINSTRUMENT OCH ANALYS

Studiedeltagarna identifierades genom det svenska barncancerregistret, som omfattar patienter som diagnostiserats med en primär barndoms- eller ungdomsmalignitet, klassificerat enligt den internationella klassificeringen för barncancer¹⁵ och som regel fått morfologiskt verifierad diagnos vid något av landets sex universitetssjukhus¹⁶. Deltagarna som för att inkluderas skulle vara minst 18 år var diagnostiserade i åldern 0–18 år mellan 1982 och 2001. Minst 5 år hade förflutit sedan de fått sin diagnos.

Hälsostatus och funktionsförmåga mättes med hjälp av Health Utilities Index Mark 2/3 (HUI2/3), ett självrapporteringsformulär avseende hälso- och funktionsförmåga¹⁷. HUI2/3:s poängsättning har utvecklats i studier av representativa urval ur normalbefolkningen¹⁷⁻¹⁹ och omfattar nio hälso- eller funktionsattribut som kan kombineras till tre övergripande dimensioner: sensorisk förmåga (syn, hörsel, språk/tal), rörlighet (grovmotorik/rörlighet, finmotorik) och global hälsostatus (baserat på syn, hörsel, språk/tal, grovmotorik/rörlighet, finmotorik, emotion, kognition, smärta) (figur 1).

Psykologiska utfall skattades med hjälp av delskalor för kroppsuppfattning och sport/fysisk aktivitet, två av modulerna i ett standardiserat flerdimensionellt självförtroende-frågeformulär (SEQ-42)²⁰. Tillsammans omfattar de frågor som besvaras enligt fyrgradig Likertskala. Höga poäng återspeglar positiv självuppfattning (självförtroende/kroppsuppfattning) och låga poäng negativ självuppfattning. En cut-offgräns (poäng 2,5) markerar gränsen mellan negativ och positiv självuppfattning²⁰.

I univariata linjära regressionsmodeller analyserades i vilken utsträckning hälso- och funktionsstatus predicerade självbildsutfallen. Betydelsen av eventuella bakomliggande variabler analyserades i justerade regressionsmodeller. Betydelsen av underdiagnos för sambandet mellan hälsostatus/funktionell status och självbildsutfallen analyserades med ANOVA och post-hoc Bonferroni-korrigerig. Signifikansnivån 0,05 tillämpades i de statistiska analyserna.

STUDIENS ALLMÄNNA RESULTAT

Av de 5 443 barn som fått cancerdiagnos i Sverige mellan 1982–2001 hade 1 535 fått en CNS-tumördiagnos. Vid tidpunkten för studien hade 449 patienter avlidit. Av de 708 som uppfyllde inklusionskriterierna för deltagande hade ytterligare 11 avlidit sedan den senaste uppdateringen av registret. Från återstående 697 returnerades 528 helt eller delvis ifyllda frågeformulär.

Kvinnliga överlevare hade sämre kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport eller annan fysisk aktivitet än män ($p < 0,00001$). Nära hälften av de kvinnliga överlevarna (48 procent) låg på gränsen till eller under gränsen, det vill säga negativ kroppsuppfattning (poäng $< 2,5$), medan motsvarande andel bland män var 31 procent ($p < 0,001$). I fråga om självbild i förhållande till sport eller annan fysisk aktivitet låg 65 procent av kvinnorna respektive 47 procent av männen på gränsen eller under, det vill säga negativt självförtroende ($p < 0,0001$). Även global hälsostatus var lägre bland kvinnor ($p = 0,043$).

Vid närmare studie av sambandet mellan hälsostatus/funktionsstatus och självbildsutfallen kunde man se att emotion och smärta var starkast förknippat med kroppsuppfattning och sport/fysisk aktivitetsrelaterad självkänsla, följt av prediktorerna kognition, syn och språk/tal.

Kroppsuppfattning

På gruppnivå predicerades kroppsuppfattning av hälso-/funktionsdimensionerna sensorisk förmåga och global hälsostatus (sensorisk förmåga $p = 0,0012$; global hälsostatus $p < 0,0001$), men inte av dimensionen rörlighet. Funktionsnedsättningar i dimensionerna sensorisk förmåga och global hälsostatus associerades till sämre kroppsuppfattning.

Global hälsostatus predicerade kroppsuppfattning bland bägge kön (män $p < 0,0001$; kvinnor $p < 0,00001$). Även känslodimensionen predicerade kroppsuppfattningen bland de manliga deltagarna ($p = 0,005$).

De mest inflytelserika hälso- och funktionsattributen som låg bakom det signifikanta sambandet mellan global hälsostatus och kroppsuppfattning var

sensorisk förmåga, smärta, syn och språk/tal. Motoriska funktioner och rörlighet hade mindre påverkan.

Självbild i förhållande till sport eller annan fysisk aktivitet

På gruppnivå predicerade hälso-/funktionsdimensionerna sensorisk förmåga (95% CI 0,13–0,90; $p = 0,009$), rörlighet (95% CI 0,01–1,12; $p = 0,047$) och global hälsostatus (95% CI 0,65–1,15; $p < 0,0001$) självbild i förhållande till sport/fysisk aktivitet. Global hälsostatus predicerade självbilden bland bägge kön (män $p < 0,00001$; kvinnor $p < 0,0001$), medan känslodimensionen predicerade självbilden enbart bland män ($p = 0,003$). I viss grad var även rörlighet associerat till självbilden bland män.

Liksom sambandet mellan hälsostatus och kroppsuppfattning var det även sensorisk förmåga, smärta och sensoriska funktioner som låg bakom sambandet mellan global hälsostatus och självbild avseende sport/fysisk aktivitet. Motoriska funktioner och rörlighet hade även här mindre påverkan.

Två covariat-kontrollerade regressionsanalyser (modell I resp. modell II) gjordes dels för hela gruppen och dels för kvinnor och män separat. Modell I var kontrollerad för kön och modell II var kontrollerad för kön och tid sedan diagnos. I bägge modellerna predicerade global hälsostatus både kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport/fysisk aktivitet i alla separata grupper (män, kvinnor, samtliga överlevare; samtliga $p < 0,0001$).

BAKOMLIGGANDE COVIAT-VARIABLER

I modell I förutsäger kön och global hälsostatus kroppsuppfattning ($p < 0,0001$) och självbild i sport/fysisk aktivitet ($p = 0,0001$) i hela gruppen. I modell II förutsäger kön både kroppsuppfattning ($p < 0,0001$) och självbild i sport/fysisk aktivitet ($p = 0,0016$).

I modell II predicerade även tid sedan diagnos både kroppsuppfattning ($p = 0,0030$) och självbild i sport/fysisk aktivitet ($p = 0,0114$). Resultaten visade även att underdiagnos hade en signifikant betydelse för/effekt på sambandet mellan hälsostatus/funktionsstatus och kroppsuppfattning ($p = 0,009$), främst orsakat av att överlevare av kraniofaryn-

geom hade sämre kroppsuppfattning i jämförelse med gruppen "icke specificerade tumörtyper".

"Hälsostatus och funktionsförmåga är betydelsefulla komponenter i självidentiteten hos vuxna som överlevt CNS-tumörer i barndomen."

SENSORISK FÖRMÅGA OCH SMÄRTA

I denna populationsbaserade kohortstudie av vuxna överlevare av CNS-tumör i barndomen, konstaterades att seneffekter av tumör och behandling predicerade både kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport eller annan fysisk aktivitet. På gruppnivå predicerade nedsatt funktion/hälsa (i form av sämre global hälsostatus) negativ kroppsuppfattning och självbild i sport/fysisk aktivitet, medan rörlighet enbart predicerade självbild i sport/fysisk aktivitet. Kvinnor rapporterade sämre global hälsostatus och negativare kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport eller annan fysisk aktivitet än män.

Resultaten visade, i motsats till vad som möjligen kunde förväntas, att sensorisk förmåga och smärta var de seneffekter som var starkast förknippade med negativt påverkad kropps- och självuppfattning, följt av kognition, syn och språk/tal. Begränsningar i motoriska funktioner var mindre associerat till självbildsutfallen.

Tidigare studier visar att hälso- och funktionsnedsättningar är vanligt förekommande bland överlevare av CNS-tumörer i jämförelse med såväl befolkningen generellt som med överlevare av andra pediatrika maligniteter. Emellertid har de långsiktiga konsekvenserna av specifika sjukdomsrelaterade fysiska hälso- och funktionsproblem och

dessas samband med psykologisk kropps- och självuppfattning inte studerats.

Resultaten från tidigare studier visar att överlevare av hjärntumör har förhållandevis bestående följdillstånd, som ofta påverkar deras kroppsliga utseende och fysiska prestation⁶. Våra resultat visar att effekterna av sjukdom, behandling och följsjukdomar på gruppnivå regelmässigt påverkar självuppfattning hos överlevare efter CNS-tumörer i barndomen/tonåren, och att det är mera påtagligt än bland överlevare av andra barncancerformer, där till exempel, kroppsuppfattning visat sig förbli intakt.

Sambandet mellan hälsa/funktion och fysisk självuppfattning konstaterades bland dessa överlevare vars sjukdom och behandling ju skett långt tillbaka i tiden, ett konstaterande som stödjer andra studier vilka påvisat att oro kopplat till utseende och funktion till och med kan öka med tiden efter avslutad behandling¹². Våra data antydde även att såväl hälsostatus/funktionsstatus som självuppfattning blir sämre med stigande ålder. Detta ligger i linje med vad Pendley et al. fann i sin studie av överlevare av blandade cancerdiagnoser, nämligen att tecken på att oro kopplat till kroppsuppfattning och tillhörande social ångest inte utvecklas förrän flera år efter behandlingens slut¹⁰.

UPPFÖLJNING UPP I VUXEN ÅLDER

Vår studie visade även att sambandet mellan seneffekter och överlevarens självuppfattning varierade beroende på kön. Kvinnor, som överlag hade allvarligare hälsokomplikationer, hade dessutom även en mer negativ kroppsuppfattning och självbild i sport/fysiska aktiviteter. Samtidigt som mer uttalade seneffekter tidigare har konstaterats bland kvinnliga CNS-tumöröverlevare⁶, kan vi här även konstatera att de uppvisar sämre kroppsuppfattning och självuppfattning inom sport/fysisk aktivitet i förhållande till män.

Studien kompletterar och stödjer vad vi kunnat konstatera tidigare²¹. Resultatet visar även här att uppföljning efter avslutad behandling av CNS-tumörer hos barn bör utvidgas till att omfatta vuxen ålder för att bevaka och kunna ta hand om bestående eller sent uppträdande hjälpbehov, och för att skydda pa-

tienternas psykiska hälsa och optimera överlevarens långsiktiga livskvalitet.

Hälsostatus och funktionsförmåga utgör, som framkommer i studien, determinantfaktorer och viktiga komponenter i identitet och självbild hos vuxna som överlevt CNS-tumörer i barndomen. Resultaten pekar på också på ett behov av ytterligare studier som belyser i vilken utsträckning bestående seneffekter bland överlevare bidrar till störningar i olika aspekter av den normala psykologiska identitetsutvecklingen, och hur störningar i kroppsuppfattning och självförtroende påverkar mental hälsa och livskvalitet i patientgruppen.

Vid tolkning av resultaten bör man ha i åtanke att skattningarna utfördes med hjälp av självrapportering. Utfallet kan därigenom ha påverkats till exempel av könsrelaterade skillnader i svarsstil eller genom så kallad response shift bias, av vilka det senare refererar till ett skifte mot större acceptans av problem/funktionsstörningar i personens egna referensram, värderingar och synen på livskvalitet, som kan uppstå hos patienter med kronisk sjukdom eller handikapp.

SLUTSATSER

Hälsotillstånd och funktionsförmåga är relaterade till kroppsuppfattning och självförtroende vad gäller fysisk förmåga hos vuxna överlevare av CNS-tumör i barndomen. Kvinnliga överlevare uppvisar sämre global hälsostatus/funktionsstatus och självförtroende relaterat till sport/fysiska aktiviteter, även om sambandet mellan hälsostatus/funktionsstatus och självuppfattning återfinns hos bägge könen.

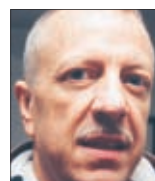
I studien identifieras mål och medel för förebyggande och kompensande åtgärder för att hantera psykologiska oönskade följder och för att förbättra omhändertagande och uppföljning av patienter efter CNS-tumör i barndomen.

Slutligen framkommer att medicinsk och psykologisk rehabilitering bör integreras och ske i ett livstidsperspektiv för att motverka att hälso- och funktionsnedsättningar förorsakar undvikbara negativa konsekvenser för identitet och mental hälsa.

ORIGINALPUBLIKATION

“Hälsostatus, kroppsuppfattning och självbild i förhållande till sport/fysisk

aktivitet hos vuxna som överlevt CNS-tumörer i barndomen: populationsbaserade resultat från en kohortstudie.”²²



KRISTER K. BOMAN
docent, Barncancerforskningsenheten,
Institutionen för kvinnors och barns hälsa,
Karolinska institutet, Astrid Lindgrens
barnsjukhus, Stockholm
krister.boman@ki.se

REFERENSER

1. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Huang S, Ness KK, Leisenring W, Hudson MM, Donaldson SS, King AA, Stovall M, Krull KR, Robison LL, Packer RJ (2009) Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 101: 946-958
2. Lannering B, Marky I, Lundberg A, Olsson E (1990) Long-term sequelae after pediatric brain tumors: their effect on disability and quality of life. *Med Pediatr Oncol* 18: 304-310
3. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, Robison LL (2006) Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 355: 1572-1582
4. Hjern A, Lindblad F, Boman KK (2007) Disability in adult survivors of childhood cancer - a Swedish national cohort study. *J Clin Oncol* 25: 5262-5266
5. Zebrack BJ, Gurney JG, Oeffinger K, Whitton J, Packer RJ, Mertens A, Turk N, Castleberry R, Dreyer Z, Robison LL, Zeltzer LK (2004) Psychological outcomes in long-term survivors of childhood brain cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 22: 999-1006
6. Boman KK, Hovén E, Anclair M, Lannering B, Gustafsson G (2009) Health and persistent functional late effects in adult survivors of childhood CNS tumours: A population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2009;45(14):2552-61.
7. Langeveld NE, Grootenhuys MA, Voute PA, de Haan RJ, van den Bos C (2004) Quality of life, self-esteem and worries in young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 13: 867-881

8. Larouche SS, Chin-Peuckert L (2006) Changes in body image experienced by adolescents with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 23: 200-209
9. Odame I, Duckworth J, Talsma D, Beaumont L, Furlong W, Webber C, Barr R (2006) Osteopenia, physical activity and health-related quality of life in survivors of brain tumors treated in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 46: 357-362
10. Pendley JS, Dahlquist LM, Dreyer Z (1997) Body image and psychosocial adjustment in adolescent cancer survivors. *J Pediatr Psychol* 22: 29-43
11. Zebrack BJ, Chesler M (2001) Health-related worries, self-image, and life outlooks of long-term survivors of childhood cancer. *Health Soc Work* 26: 245-256.
12. Fan SY, Eiser C (2009) Body image of children and adolescents with cancer: A systematic review. *Body Image* 6: 247-256
13. Eiser C (1998) Practitioner review: long-term consequences of childhood cancer. *J Child Psychol Psychiatry* 39: 621-633
14. Reimers TS, Mortensen EL, Nysom K, Schmiegelow K (2009) Health-related quality of life in long-term survivors of childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 53: 1086-1091
15. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P (2005) International Classification of Childhood Cancer, third edition *Cancer* 103: 1457-1467
16. Gustafsson G, Heyman M, Vernby Å (2007) Childhood cancer incidence and survival in Sweden 1985-2005. The Swedish Childhood Cancer Registry, Stockholm
17. Furlong WJ, Feeny DH, Torrance GW, Barr RD (2001) The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. *Ann Med* 33: 375-384
18. Glaser A, Kennedy C, Punt J, Walker D (1999) Standardized quantitative assessment of brain tumor survivors treated within clinical trials in childhood. *Int J Cancer Suppl* 12: 77-82
19. Kennedy CR, Leyland K (1999) Comparison of screening instruments for disability and emotional/behavioral disorders with a generic measure of health-related quality of life in survivors of childhood brain tumors. *Int J Cancer Suppl* 12: 106-111
20. DuBois DL, Felner RD, Brand S, Phillips RSC, Lease AM (1996) Early adolescent self-esteem: A developmental-ecological framework and assessment strategy. *J Res Adolescence* 6: 543-579
21. Hovén IE, Lannering B, Gustafsson G, Boman KK (2011) The met and unmet health care needs of adult survivors of childhood CNS tumors: A double informant population-based study. *Cancer* 117: 4294-4303
22. Boman KK, Hörnquist L, de Graaff L, Rickardsson J, Lannering B, Gustafsson G. Disability, body image and sports/physical activity in adult survivors of childhood CNS tumors: Population-based outcomes from a cohort study. *Journal of Neuro-Oncology*. 2013, DOI: 10.1007/s11060-012-1039-5.

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

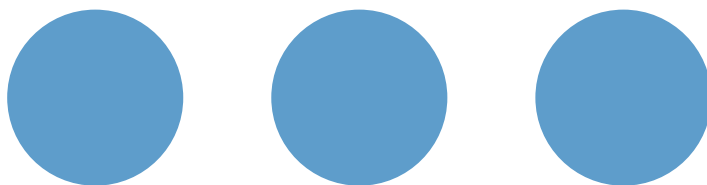
Vi tillhandahåller sedan en tid tillbaka en kostnadsfri tjänst som innebär att vi skickar ett veckovis mail med de nyheter vi fångar upp som har koppling till neurologiska sjukdomar. Nyheterna läggs ut på www.neurologiisverige.se och det är dessa vi sammanställer en gång i veckan och skickar ut till er.

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

Håll dig uppdaterad!

Patient-läkarrelationen

Så gör jag min neurolog



Jag var i trettonårsåldern när jag omkring 1984 märkte att något inte var som det skulle med min kropp. Det var på en folkmusikkonsert där släktingar till mig uppträdde och alla i salen stampade takten med fötterna. Jag ville göra samma sak, men upptäckte till min förvåning att jag inte kunde. När jag försökte hände ingenting. Det var som om signalerna inte kunde komma fram från hjärnan till foten.

Under de följande åren upptäckte jag fler och fler saker som var svåra att göra: ibland hade jag svårt att hålla balansen på cykeln, ibland svängde jag inte på armarna när jag gick och jag hade ofta svårt med finmotoriken, som att knäppa knappar och knyta skosnören.

Jag fick så småningom tid hos en neurolog där jag fick göra de vanliga testerna: att balansera på ett streck på golvet, sätta ett pekfinger i taget mot nästippen och så vidare. Mina symtom var vid detta första tillfälle så milda att ingen diagnos kunde sättas.

Vid mitt nästa besök två år senare fick jag diagnosen generaliserad dystoni. Den diagnosen ändrades så småningom till doparesponsiv dystoni, eftersom det upptäcktes att jag svarade positivt på levodopa. Sexton år efter mitt första besök hos en neurolog fick jag diagnosen juvenil Parkinsonism. Jag var då 32 år och hade en dotter på 6 månader.

MÅSTE VARA MÖJLIGT ATT VARA AKTIV

Det är ju inte ovanligt att komplexa sjukdomar är svåra att diagnostisera. Särskilt vid så ovanliga fall som mitt och faktum är att jag är väldigt glad över att jag inte fick diagnosen Parkinson tidigare. Om jag hade fått veta i tonåren att jag har en sjukdom som väldigt starkt förknippas med äldre, tror jag att jag nog aldrig hade skaffat mig en universitetsutbildning och förmodligen inte heller barn. Jag tror att den uppfattning man har om en viss sjukdom i väldigt stor utsträckning påverkar hur man förhåller sig till den, som patient, men även som läkare.

Jag är fullt medveten om att jag är en ovanlig patient, förmodligen till och med mycket ovanlig på en rad olika sätt.

Jag var ovanligt ung för att få symtom som först långt senare identifierades som konsistenta med någon typ av parkinsonism med dystona inslag. Jag är även en extremt engagerad patient och jag förväntar mig inte att alla patienter ska kunna eller vilja vara lika engagerade som jag.

För mig är det självklart att patienterna ska ha möjlighet att medverka aktivt i sin behandling och därmed förhoppningsvis uppnå bättre hälsa trots en eventuell kronisk sjukdom. För patienter som inte orkar, kan eller vill vara lika engagerade ska det inte vara obligatoriskt. Dock bör vårdpersonalen arbeta aktivt för att motivera patienten till att vara mer aktiv, eftersom det finns gott om forskning som stöder hypotesen att patienter som engagerar sig mer och tar en mer aktiv roll i sin vård, faktiskt får bättre utfall.

“För mig är det självklart att patienterna ska ha möjlighet att medverka aktivt i sin behandling och därmed förhoppningsvis uppnå bättre hälsa trots en eventuell kronisk sjukdom.”

UTMANING FÖR PATIENT OCH LÄKARE

Genom åren har jag lärt mig mycket om Parkinson, både om sjukdomen, behandlingsmöjligheter, såväl farmakologiska som andra, och om forskningen inom Parkinson. Jag har träffat bokstavligen talat hundratals patienter personligen och det viktigaste jag har lärt mig är att Parkinson är en mycket



delaktig

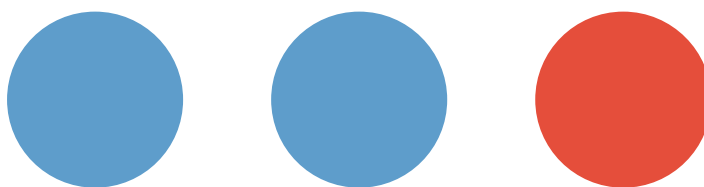
individuell sjukdom. Inte en enda av alla de patienter jag har träffat har precis samma uppsättning symptom och medicinering som någon annan.

Detta gör ju att Parkinson är en utmaning för patienten, men inte minst för den behandlande läkaren som ju måste ordinera den optimala behandlingen för varje patient. Att behandla Parkinson handlar ju väldigt mycket om att balansera önskad funktion mot oönskade biverkningar för just den patientens behov och förutsättningar. Om en patient inte känner något behov av mer rörlighet eller mindre tremor, finns ju oftast ingen anledning att behandla de aspekterna.

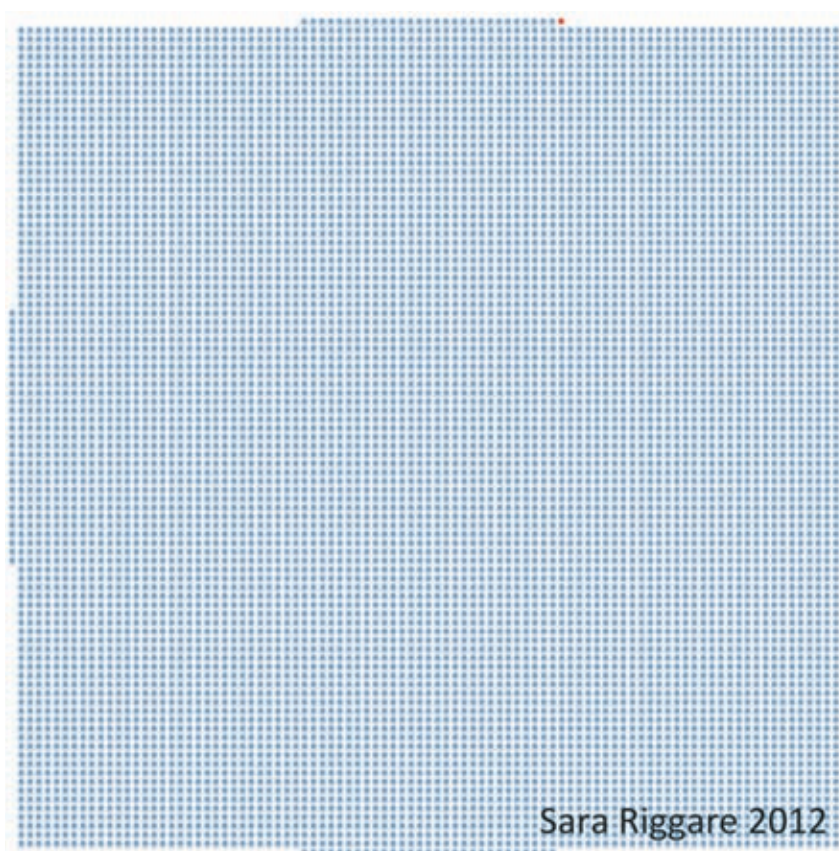
EN ENDA VIKTIG TIMME PER ÅR

Normalt träffar jag min neurolog två gånger per år, omkring 30 minuter per gång, det vill säga sammanlagt en timme per år. Resten av årets 8 765 timmar ägnar jag åt egenvård. Figuren här intill illustrerar detta genom att den röda pricken längst upp symboliserar den timmen per år jag tillbringar hos neurologen medan årets resterande 8 765 timmar symboliseras av en blå prick per timme.

Självklart är egenvårdens kvalitet och resultat beroende av kvaliteten på den där enda timmen hos neurologen, men inte bara av läka-



Sara Riggare är en välinformerad patient. Efter att hon fått diagnosen juvenil Parkinsonism har hon lärt sig så mycket hon kunnat om Parkinson, om sjukdomen, behandlingsmöjligheter och om forskningen inom Parkinson. Det har gjort att hon kunnat utveckla sin egenvård på ett helt annat sätt än om hon bara följt de ordinationer hon fått från sin neurolog. Här skriver hon om sin väg till att vara en aktiv patient och hur viktigt hon anser att det är att all vård värdesätter de aktiva patienterna.



Den röda pricken längst upp i bilden representerar en av årets 8 765 timmar – den timma per år som Sara Riggare möter sin neurolog. Kvaliteten på den enda timmen är oerhört avgörande för hur egenvården de övriga timmarna på året blir, skriver Sara.



rens skicklighet, erfarenheter och kunskap. Det är också extremt viktigt att samspelet mellan läkare och patient fungerar optimalt för att den timmen verkligen ska göra avtryck på de resterande 8 765. Det är viktigt att patienten är förberedd och gärna har skrivit ner de frågor han/hon vill ha svar på, men det är minst lika viktigt att läkaren är förberedd och bjuder in till frågor på ett sätt som passar just den patienten.

Det är ett välkänt faktum att det råder brist på neurologer i Sverige i dag. Svenska neurologföreningen anser att det bör finnas 50–60 neurologer per miljoner invånare för att kunna upprätthålla den vård som behövs¹. Enligt Socialstyrelsen har Sverige omkring 34 neurologer per miljoner invånare².

Inom vården pratas det numera mycket om patientcentrering, patienten i fokus och att sätta patientens behov först och det låter kanske självklart, men är det verkligen det? Finns det tillräckliga resurser för att ha möjlighet att verkligen ta reda på vad patienten egentligen tycker och behöver? Med tanke på aktuella väntetider inom neurologin, tycks det som att svaret är nej.

FINNS MYCKET ATT VINNA

Vad kan man då göra åt detta? Jag ser flera möjliga lösningar, den mest naturliga är kanske att helt enkelt se till att utbilda fler neurologer och det är ju så klart väldigt önskvärt. Dock tar det tid innan denna lösning kan finnas på plats och finns det möjlighet att förbättra redan i morgon så är det ju mycket intressant.

Jag är övertygad om att med mer aktiva patienter finns mycket att vinna, inte minst när det gäller utfallet. Jag vet av personlig erfarenhet att det i Sverige finns många duktiga och

”Det finns gott om forskning som stöder hypotesen att patienter som engagerar sig mer och tar en mer aktiv roll i sin vård, faktiskt får bättre utfall.”

kunniga patienter med Parkinson, en resurs som kan komma till mycket god användning om möjligheterna ges.

Jag skulle vilja se mer konkret och strukturerat samarbete mellan vården och patienterna. Vården har kunskapen och resurserna för att undersöka, diagnostisera och behandla. Patienterna besitter värdefull erfarenhet av att leva med sjukdomen och jag är övertygad om att en mer patientsäker vård med bättre resursutnyttjande finns att få i samarbete mellan patienter och vårdgivare.



SARA RIGGARE

doktorand i hälsoinformatik på Karolinska och patient med Parkinsons sjukdom
sara.riggare@ki.se

REFERENSER

1. Artikel i Läkartidningen nr 36 2008: volym 105
2. Socialstyrelsen, Tillgång på: Specialistläkare 2008, publicerad 2010.



NIS för läsplatta!

Är du en av de som föredrar att läsa tidningen elektroniskt?
Eller vill ha tidningen både i pappersformat och som blädderbar PDF?

Om svaret är JA på någon av frågorna ovan så anmäler du ditt intresse
genom att skicka ett mail till redaktionen@pharma-industry.se

Imatinib

ny möjlig behandling **av multipel skleros**

Imatinib (Glivec) som i dag används mot cancer kan lindra och bromsa den autoimmuna sjukdomen multipel skleros hos råttor, enligt en ny studie som publicerats i den vetenskapliga tidskriften PLOS ONE. Upptäckten kan på sikt leda till bättre behandlingsformer för patienter med multipel skleros. Här presenteras studien av forskarna som står bakom upptäckten, **Milena Zeitelhofer Adzemovic, Tomas Olsson och Ingrid Nilsson**, Karolinska institutet, Solna.

Två och en halv miljon människor världen över, majoriteten kvinnor, lever med diagnosen multipel skleros (MS). Den relativt höga incidensen av MS i Sverige, i kombination med att MS ofta debuterar innan 30-årsåldern, gör MS till den näst vanligaste orsaken till neurologiskt handikapp bland yngre vuxna. MS orsakas av en immunologisk attack mot nervvävnad i hjärna och ryggmärg, vilket orsakar synrubbning, förlamningssymtom och andra neurologiska funktionsnedsättningar. I likhet med andra autoimmuna sjukdomar riktas immunförsvaret mot ett kroppseget protein – i MS är det proteiner i myelinet, som utgör isoleringen runt nervtrådarna i hjärna och ryggmärg, som angrips.

PREKLINISK RÄTTMODELL AV MS

En vanligt förekommande preklinisk modell för MS är experimentell autoimmun encefalomyelit (EAE)¹. Denna MS-liknande sjukdom framkallas i råttor genom att immunförsvaret aktiveras med ett myelinantigen. Råttor immuniseras med ett protein, MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein), som tillsammans med förstärkande adjuvans initierar en autoimmun reaktion som fortgår under flera dagar i organ som lunga, lymfnoder och mjälte, innan de aktiverade immuncellerna når ut i cirkulationen, varifrån de bryter genom blodkärlsväggarna och påbörjar sin attack på kroppseget myelin i centrala nervsystemet.

Råttorna får efter ungefär 8–10 dagar de första tecknen på MS-liknande neurologiska symtom med muskelsvaghet och paralis som börjar i svansroten och som sedan övergår till bakbenen och slutligen påverkar främre delarna av kroppen. Efter några dagars stabil försämring följer vanligtvis en period av mildare symtom som i sin tur följs av ett eller flera återfall (skov). Så småningom stabiliseras symtomen över tid och når en platå. I likhet med MS i människa drivs EAE-förloppet i råttor av T-hjälparceller (Th1) och B-celler, och modellen efterliknar även det skovlika förlopp som ses hos MS-patienter²⁻⁴.

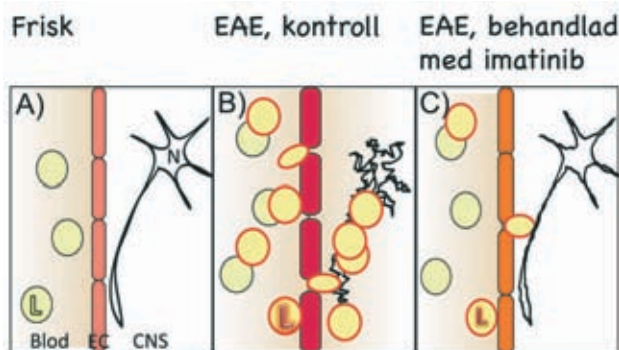
BLODHJÄRNBARRIÄREN I MS

I normala fall skyddas det centrala nervsystemet av den så kallade blodhjärnbarriären som styr vad som tillåts passera genom blodkärlens väggar. Tätt sammanfogade endotelceller bygger upp det innersta cellagret runt blodkärl som tillsammans med omslutande pericyter och astrocyter utgör den barriär som kontrollerar transport av molekyler och celler över blodkärlen i CNS⁵.

I MS riktas immunförsvaret mot hjärnvävnaden och som ett led i sjukdomsutvecklingen utvecklas en förmåga hos de aktiverade immuncellerna att passera över (transmigra) blodkärlsväggarna in till CNS där de återaktiveras och påbörjar destruktionsen av nervvävnad. Kapaciteten att bryta



BLODHJÄRNBARRIÄREN VID MS OCH IMATINIBBEHANDLING



(A) I normala fall utgör blodkärlsväggen i CNS en barriär som kontrollerar genomsläppligheten för molekyler och celler mellan blodet och CNS. (B) Den autoimmuna sjukdomen MS orsakas av en immunologisk reaktion riktad mot myelin som ligger runt nervtrådarna i CNS. Aktiverade immunceller i blodet (markerade med röd kant) får tillträde till CNS genom att öka permeabiliteten i blod-hjärnbarriären. Väl inne i CNS leder den immunologiska reaktionen till nedbrytning av myelin. (C) Behandling med imatinib leder till minskat blodkärlsläckage och färre infiltrerande immunceller (leukocyter). Behandlingen påverkar också den immunologiska reaktionen i perifera organ (C). EC, endotelceller i blodkärlsväggen; L, leukocyt; N, nervcell.

ner blodhjärnbarriären erhålls genom att immuncellerna "utbildas" i organ som lymfnoder och mjälte genom cell-cellinteraktion och lösliga signalmolekyler som leder till förändrat uttryck av signalmolekyler och receptorer nödvändiga för passering över blodhjärnbarriären⁶⁷. Förmågan att bryta ned blodhjärnbarriären är således avgörande för att immuncellerna ska komma i kontakt med CNS och därmed tillåta utveckling av MS.

STÄRKA BLODHJÄRNBARRIÄREN

Hypotesen var enkel: Att stärka blodkärlens barriärfunktion i CNS skulle minska genomsläppligheten för immunceller.

För att undersöka om det genom att stärka blodhjärnbarriären vid experimentellt inducerad MS-liknande sjukdom går att förhindra passage av immunceller in i CNS behandlades råttorna med imatinib⁸. Imatinib, som är den verksamma substansen i Glivec, blockerar signalering via ett antal tyrosinkinaser. En av dessa, PDGFR- α (platelet-derived growth factor receptor- α), finns uttryckt i blodhjärnbarriären i CNS. Aktivering av denna tyrosinkinaserceptor i CNS har visats förmedla öppning av blodhjärnbarriären. Motsvarande blockering av PDGFR- α -signalvägen med hjälp av imatinib minskar blodkärlsläckage vid stroke och ryggmärgsskada^{9,10}.

Blodhjärnbarriärens täthet kan utvärderas genom att låta en fluorescerande markör cirkulera i blodet. På ställen där blodhjärnbarriären är uppluckrad smiter markören ut genom blodkärlen ut i nervvävnaden. Råttor som inducerats med EAE sonderades med imatinib från fem dagar efter immunisering och framåt. Kontrolldjur fick samma mängd buffertlösning. Injektion av fluorescerande markör 14 dagar efter immunisering visade att imatinibbehandlade råttor uppvisar 90 procent minskat läckage jämfört med kontroller.

Den stärkta blodhjärnbarriären i imatinibbehandlade råttor avspeglades också i minskad infiltration av immunceller till CNS. En avsevärt minskad andel T-celler, B-celler och makrofager infiltrerar hjärna och ryggmärg efter imatinib-behandling. Vi observerade att T-celler och andra leukocyter fortfarande fäste vid endotelet i hjärnhinnorna i imatinibbehandlade råttor, men att väldigt få passerat igenom in i hjärnvävnaden.

"Hypotesen var enkel: Att stärka blodkärlens barriärfunktion i CNS skulle minska genomsläppligheten för immunceller."

IMATINIB FÖRÄNDRAR IMMUNSVARET

Interaktion och kommunikation mellan immunceller sker med hjälp av olika typer av signaleringsproteiner, exempelvis cytokiner, som utsöndras och signalerar via receptorer på målceller. Som resultat av denna kommunikation förändras immuncellers aktiveringsgrad, eller egenskaper som proliferativ och migratorisk förmåga. Immuncellerna påverkar också andra vävnadsceller i kroppen med hjälp av denna typ av signalering.

T-celler har en nyckelroll i MS både för framkallande av autoimmunitet och vid upprätthållande av den immunologiska processen. Utvecklingen av MS-liknande sjukdom i EAE-modellen drivs med så kallat Th1-medierat immunsvaret. Molekylär karaktärisering av lymfnoder och mjälte visar att immunsvaret i imatinibbehandlade råttor växlar från proinflammatorisk Th1- till en antiinflammatorisk Th2-medierad immunrespons jämfört med kontroller. Exempelvis minskar uttrycksnivåer av cytokiner som IL-2, TNF- α och IFN- γ , medan uttryck av IL-4 och transkriptionsfaktorn Stat-6, viktiga för Th2-driven antiinflammatorisk immunrespons, ökar.

Immunceller isolerade från mjälten betar sig också annorlunda i cellkultur när de återser antigenet (MOG) som används vid immuniseringen. T-celler från imatinibbehandlade råttor svarar inte lika starkt som T-celler från kontrolldjur vilket stödjer slutsatsen att imatinibbehandling hämmar aktiveringen av T-celler.

Behandling med imatinib korrelerar generellt med minskade nivåer av cytokiner, kemokiner och dess receptorer engagerade i leukocytrekrytering, migration och extravasering i lymfnoderna. Ett exempel är IL-17, essentiell för rekrytering av leukocyter till lymfnoderna, som är starkt nedreglerad i imatinibbehandlade djur. Den mest nedreglerade genen i imatinibbehandlade råttor är kemokinreceptorn CCR-2, ett särskilt intressant fynd då CCR-2 visat sig absolut nödvändig för utveckling av MS-liknande sjukdom i EAE-modellen.

Behandling med imatinib korrelerar även med minskat uttryck av Tlr (toll-like receptors), vilka är viktiga vid kommunikation mellan det medfödda och det adaptiva immunförsvaret.

Då imatinib har effekt på immuncellernas aktivering i perifera organ borde detta också påverka hur immuncellerna instruerar öppning av blodhjärnbarriären. För att studera detta närmare isolerades intakta blodkärlsfragment från ryggmärg med hjälp av magnetisk separationsteknik varefter RNA omedelbart renades fram.

PCR-analyser visar att blodkärl från imatinibbehandlade råttor mycket riktigt uppvisar minskat uttryck av adhesionsmolekyler, cytokiner och kemokiner ansvariga för leukocytrafik genom blodhjärnbarriären, emedan adhesionsmolekyler av vikt för initial adhesion mellan immunceller och endotelet inte är påverkade.

Detta kan också förklara observationen att leukocyter sitter fästade vid endotelet utan att transmigrera in i imatinibbehandlade råttor.

KLINISK IMPLIKATION

Behandling med imatinib från fem dagar efter immunisering bromsar och mildrar MS-liknande neurologiska symtom i EAE-modellen. Effekten är slående då imatinibbehandlade råttor är symptomfria längre och uppvisar betydligt mildare symtom. Om behandlingen avbryts i förtid försvinner emellertid den skyddande effekten redan efter några dagar. Behandlingen visar sig effektiv även när den sätts in när djuren redan utvecklat symtom vilket är av stor betydelse för att imatinib i förlängningen ska vara användbart på MS-patienter.

Symtomen vid MS orsakas av en inflammation i CNS, men sjukdomen startar redan i kroppens perifera organ där immunceller aktiveras för att slutligen nå kompetens att bryta igenom blodhjärnbarriären in till CNS. Behandling med imatinib på råttor med MS-liknande sjukdom påverkar både aktiveringen av immuncellerna i lymfnoder och mjälte, samt deras förmåga att öppna upp blodhjärnbarriären. Dessa två processer är tätt sammanlänkade och det faktum att imatinib verkar på flera vitala aspekter av MS-utveckling i EAE-modellen talar för att substansen kan ha terapeutisk effekt på MS-patienter. Det finns lång och gedigen erfarenhet kring användningen av imatinib på cancerpatienter, vilket torde underlätta genomförandet av en klinisk prövning på MS.



MILENA ZEITELHOFER ADZEMOVIC

läkare och forskare, Institutionen för Klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Solna, milena.zeitelhofer-adzemovic@ki.se



Foto: Stefan Zimmermann

TOMAS OLSSON

överläkare och professor, Institutionen för Klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Solna, tomas.olsson@ki.se



INGRID NILSSON

forskare, Institutionen för Medicinsk biokemi och biofysik, Karolinska Institutet, ingrid.nilsson@ki.se

PUBLICERAD STUDIE

Adzemovic, M.Z., Zeitelhofer, M., Eriksson, U., Olsson, T., and Nilsson, I. (2013). "Imatinib ameliorates neuroinflammation in a rat model of multiple sclerosis by enhancing blood-brain barrier integrity and by modulating the peripheral immune response." *PloS one* 8, e56586.

FINANSIERING

Studien har finansierats med medel från bland annat Hjärnfonden/Hållstens forskningsstiftelse, VINNOVA och NHR-fonden.

Referenser

1. Storch, M. K. et al. Autoimmunity to myelin oligodendrocyte glycoprotein in rats mimics the spectrum of multiple sclerosis pathology. *Brain Pathol* 8, 681-694 (1998).
2. O'Connor, R. A. et al. Cutting edge: Th1 cells facilitate the entry of Th17 cells to the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 181, 3750-3754 (2008).
3. Stromnes, I. M., Cerretti, L. M., Liggitt, D., Harris, R. A. & Goverman, J. M. Differential regulation of central nervous system autoimmunity by T(H)1 and T(H)17 cells. *Nature medicine* 14, 337-342, doi:10.1038/nm1715 (2008).
4. Thessen Hedreul, M., Gillett, A., Olsson, T., Jagodic, M. & Harris, R. A. Characterization of Multiple Sclerosis candidate gene expression kinetics in rat experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of neuroimmunology* 210, 30-39, doi:10.1016/j.jneuroim.2009.02.010 (2009).
5. Daneman, R. The blood-brain barrier in health and disease. *Annals of neurology* 72, 648-672, doi:10.1002/ana.23648 (2012).
6. Odoardi, F. et al. T cells become licensed in the lung to enter the central nervous system. *Nature* 488, 675-679, doi:10.1038/nature11337 (2012).
7. Holman, D. W., Klein, R. S. & Ransohoff, R. M. The blood-brain barrier, chemokines and multiple sclerosis. *Biochimica et biophysica acta* 1812, 220-230, doi:10.1016/j.bbadis.2010.07.019 (2011).
8. Adzemovic, M. Z., Zeitelhofer, M., Eriksson, U., Olsson, T. & Nilsson, I. Imatinib ameliorates neuroinflammation in a rat model of multiple sclerosis by enhancing blood-brain barrier integrity and by modulating the peripheral immune response. *PloS one* 8, e56586, doi:10.1371/journal.pone.0056586 (2013).
9. Su, E. J. et al. Activation of PDGF-CC by tissue plasminogen activator impairs blood-brain barrier integrity during ischemic stroke. *Nature medicine* 14, 731-737 (2008).
10. Abrams, M. B. et al. Imatinib enhances functional outcome after spinal cord injury. *PloS one* 7, e38760, doi:10.1371/journal.pone.0038760 (2012).



"Kroniskt förhöjda nivåer av allopregnanolon, liknande de vid mild stress, påverkar utvecklingen av Alzheimers sjukdom genom att accelerera dess förlopp."



Stressteroid påskyndar Alzheimers sjukdom

Förhöjda nivåer av allopregnanolon kan vara orsaken till varför kronisk stress ökar risken för Alzheimers sjukdom. Vid stress ökar nivåerna av kroppseget allopregnanolon, speciellt i hjärnan. Detta har visats i en nyligen publicerad avhandling av Sara K. Bengtsson, Umeå Neurosteroid Research Centre vid Umeå universitet. Avhandlingen visar att förhöjda nivåer av allopregnanolon accelererar sjukdomsförloppet av Alzheimers i transgena möss. Här presenterar Sara K. Bengtsson sin avhandling.

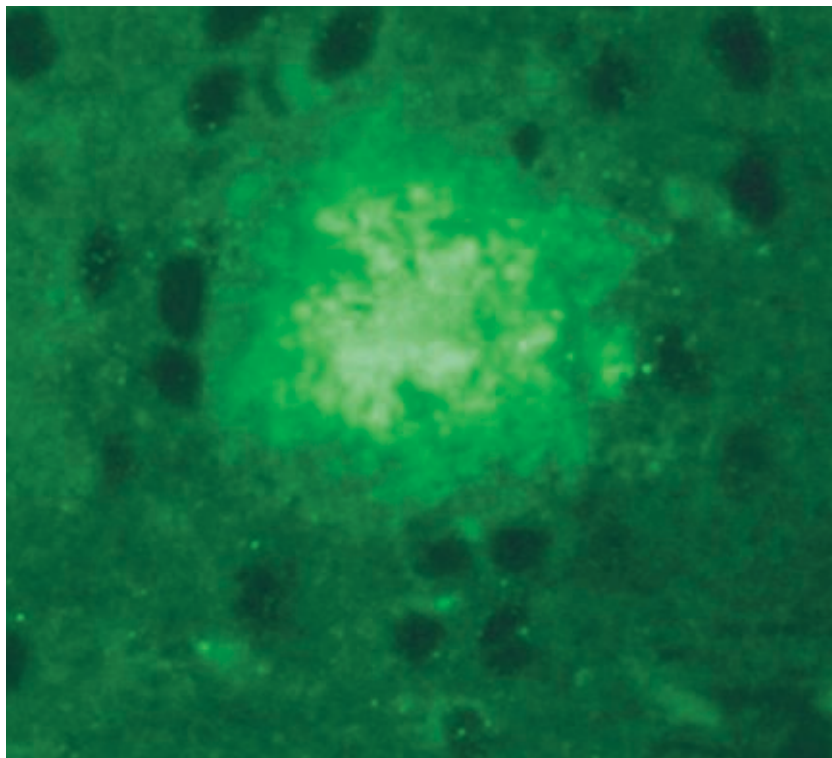
Alzheimers sjukdom (AD) är den vanligaste demenssjukdomen med en prevalens på nära 10 procent bland 80–85-åringar och 20 procent bland de över 90 års ålder¹. Vida känt är att vid Alzheimers sjukdom bildas amyloida plack i CNS simultant med degeneration av hjärnvävnad. Tidigare antogs de amyloida placken orsaka neurodegeneration, men under de senaste åren har det blivit allt mer klarlagt att det snarare är förstadiet till plack som stör kognitionen.

Detta förstadium är överflödigt förekomst av fria amyloida proteiner, så kallade β -amyloider ($A\beta$)². $A\beta$ klyvs från ett transmembranprotein kallat amyloid precursor protein (APP) och ansamlas intraneuront, vilket vid hög

koncentration ger upphov till bildandet av $A\beta$ -oligomerer som är neurotoxiska. Denna ansamling sker särskilt i synapser, vilket orsakar synaptisk dysfunktion och degeneration³.

Exakt hur synapserna påverkas av $A\beta$ -oligomerer är inte klarlagt men synaptisk degeneration har visats starkt korrelera med sjukdomsutveckling och symtom vid Alzheimers sjukdom⁴. Hippocampus är ett område som drabbas tidigt vid utvecklingen av sjukdomen, vilket yttrar sig genom minnesförlust. När även andra delar av hjärnan påverkas utvecklas andra symtom, som svårigheter att kommunicera och personlighetsförändringar.

$A\beta$ utsöndras bland annat i samband med neuronal transmission. Alltså på-



Amyloidplack i hippocampus hos transgen AD-mus synliggjort med fluorescens efter immunohistokemisk infärgning.

”Neurosteroider påverkar hjärnans funktion och aktivitet och den mest potenta är allopregnanolon.”

verkas mängden intra- och extracellulärt A β av neuronal aktivitetsgrad⁵. Denna aktivitetsgrad påverkas i sin tur av hjärnans generella excitation kontra inhibition och det verkar som om övervikt åt båda hållen stör neuronal funktion. Kronisk stress och depression är tillstånd som påverkar denna balans och har visats påverka kognitiv förmåga negativt samt öka risken för demens och Alzheimers sjukdom⁶. För att kunna förhindra stressinducerad Alzheimers sjukdom är det därför av högsta vikt att undersöka vilka faktorer i ett stresstillstånd som påverkar neuronal aktivitet.

STRESS OCH ALLOPREGNANOLON

Vid stress ökar utsöndringen av stressteroider och parallellt med det konventio-

nella kortisolpåslaget från binjurebarken för stimulering av sympatiska nervsystemet produceras stressteroider direkt i hjärnan, så kallade neurosteroider. Neurosteroider påverkar hjärnans funktion och aktivitet och den mest potenta är allopregnanolon⁷.

Allopregnanolon stimulerar det inhibitoriska GABA-systemet och kan i tillräcklig hög dos användas som anestesimedel. Förhöjda nivåer av allopregnanolon, som vid till exempel stress, ger därmed minskad neuronal aktivitet, vilket har visats öka mängden intracellulär A β . Vid stigande A β -koncentration stimuleras bildande av A β -oligomerer. Detta i sin tur leder till neurotoxiska event med synaptisk dysfunktion och degeneration som följd. Allopregnano-

lon skulle kunna vara en länk i kedjan som gör att kronisk stress leder till ökad risk för att insjukna i Alzheimers sjukdom.

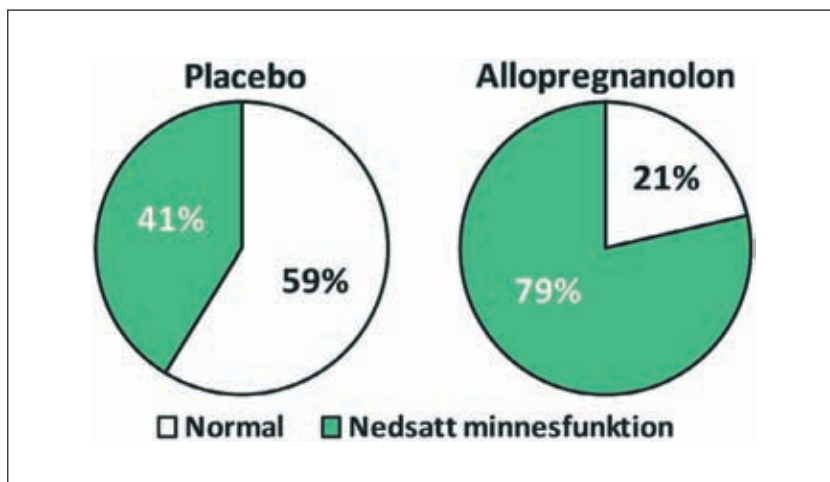
Det har inte tidigare visats om just allopregnanolon kan påverka utvecklingen av Alzheimers sjukdom och varför kronisk stress ökar risken för sjukdomen är ännu okänt. Vad som dock är känt är att kronisk användning av andra substanser som stimulerar GABA-systemet ökar risken för demens och/eller Alzheimers sjukdom hos människa. Dessa är till exempel etanol och medroxyprogesteron acetat (MPA). Det har också visats att kronisk administration av barbiturater eller MPA stör den kognitiva förmågan hos råttor långt efter avslutad behandling och att behandling med benzodiazepiner (till exempel Diazepam) accelererar sjukdomen i transgena möss som utvecklar ett Alzheimerliknande tillstånd (AD-möss). Det är dock inte känt ifall kroppsegna substanser som ökar vid stress kan ge samma effekt.

RESULTAT

I min nyligen publicerade avhandling drar jag slutsatsen att kroniskt förhöjda nivåer av allopregnanolon accelererar sjukdomsutvecklingen i två olika typer av AD-möss⁸. Denna acceleration identifierades i form av nedsatt kognitiv förmåga hos mössen, men också med ökade nivåer av fritt A β , efter en avslutad period av milt förhöjda allopregnanolonnivåer (ungefär två gånger mössens endogena basalnivåer). Dessutom upptäcktes att plackmorfologin hade förändrats till plack av mindre storlek, fast dessutom möjligen till ökat antal plack. Detta kan tyda på att fler neuron var påverkade av sjukdomen.

Dessa studier har utförts vid Umeå Neurosteroid Research Centre vid Umeå universitet. De två typer av AD-möss som används är transgena bärare av gener för proteinet APP och kallas Swe/PS1 respektive Swe/Arc (uppkallade efter de APP-mutationer de bär, vilka även har identifierats i ärftliga fall av Alzheimers sjukdom hos människa och som påverkar produktionen av A β). Mössen behandlades med hjälp av osmotiska pumpar som fyllda med önskad substans placerades subkutant. Substansen, i detta fall allopregnanolon, utsönd-

MINNESFUNKTION EFTER ALLOPREGNANOLONBEHANDLING



Figur 1. Andel AD-möss med normal respektive nedsatt minnesfunktion. Antalet möss med nedsatt minnesfunktion var markant fler i gruppen som behandlats kroniskt med allopregnanolon jämfört med placebo.

rades under en längre tid för att ge en kronisk behandling.

Den dos som gavs här resulterade i en fördubbling av mössens kroppsegna allopregnanolonnivåer, vilket simulerade en mild stress och var långt under de nivåer som erhålls endogent vid en kraftig akut stress. En behandlingsfri period på fyra veckor tilläts innan tester initie-

rades för att säkerställa analys av faktiskt sjukdomsförlopp och inte av akuta behandlingseffekter.

Mössen studerades i en så kallad Morris water maze, vilket är ett test för att identifiera förmågan att rumsligt orientera sig. Morris water maze är ett hippocampusberoende test där mössen simmar i en bassäng och lär sig hitta en

dold plattform med hjälp av markeringar i rummet. Inlärningsförmågan samt minnet av eventuellt befäst inlärning kan studeras.

Både Swe/PS1- och Swe/Arc-möss, fick tydligt försämrade inlärnings- och minnesförmåga efter kroniskt förhöjda allopregnanolonnivåer.

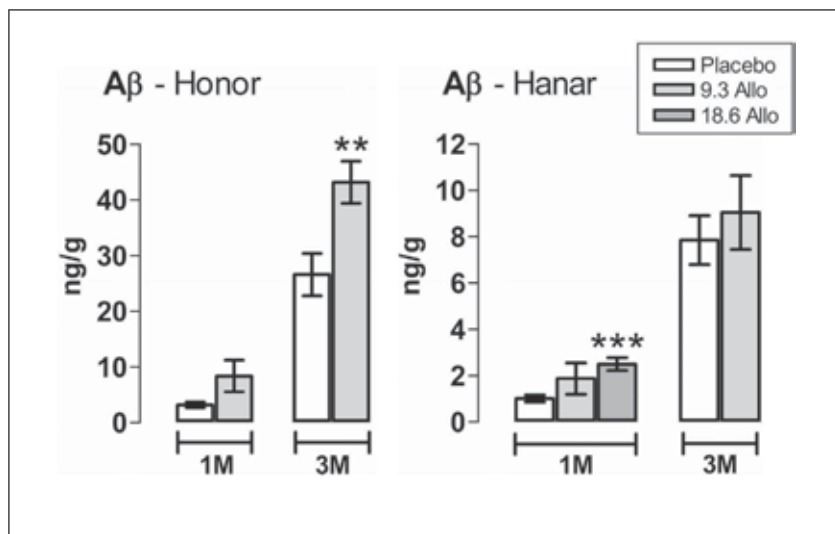
Påverkan på inlärningsförmåga var tydligast hos Swe/PS1-mössen som behandlats under tre månader, där antalet möss med hög inlärningsförmåga var signifikant färre jämfört med placebobehandlade⁹. Hos Swe/PS1-mössen verkade framför allt hanar påverkas negativt av kroniskt förhöjda allopregnanolonnivåer. Markant försämrade minnesfunktion syntes tydligast hos Swe/Arc-mössen, då antalet möss med nedsatt minnesfunktion var klart fler i den gruppen efter bara en månads behandling med förhöjda allopregnanolonnivåer jämfört med placebobehandlade (figur 1)¹⁰. Både honor och hanar påverkades negativt av kroniskt förhöjda allopregnanolonnivåer.

Swe/PS1-mössen hade förhöjda nivåer av fritt A β i hippocampus efter både en och tre månaders allopregnanolonbehandling (figur 2). En månads behandling påverkade dock inte A β -nivåerna hos Swe/Arc-mössen (tre månaders behandling testades inte). Fritt A β motsvarar det A β som har möjlighet att störa den synaptiska funktionen eftersom det ännu inte aggregerats i amyloida plack. Det visade sig att ökad mängd fritt A β korrelerade med försämrade minne hos Swe/PS1-mössen.

Den totala mängden plack i hjärnan förändrades inte signifikant hos de transgena Alzheimermössen i dessa studier. Dock förändrades utseendet av placken och således plackproduktionen av kroniskt förhöjda allopregnanolonnivåer. Det verkade också som om de Alzheimermöss som behandlats med förhöjda allopregnanolonnivåer fick fler plack, men av mindre storlek.

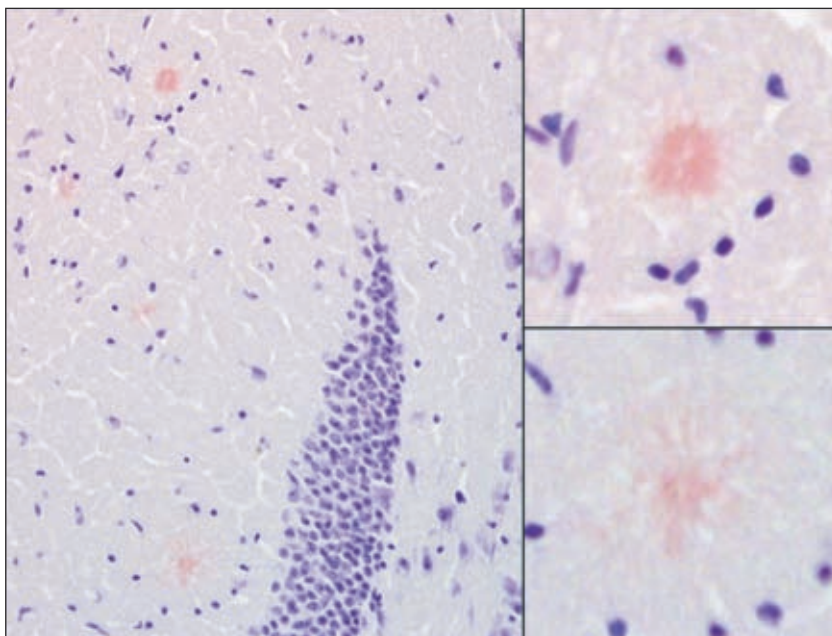
Detsamma gällde de möss som hade försämrade inlärningsförmåga. Dessutom verkade dessa möss ha antingen färre synapser eller dysfunktionella synapser i hjärnan. Synaptisk dysfunktion orsakar kognitiv störning, vilket vid Alzheimers sjukdom ger symptom i form av till exempel försämrade minne.

MÄNGDEN FRITT BETAAMYLOID I HIPPOCAMPUS



Figur 2. Mängden fritt A i hippocampus i AD-möss (hanar respektive honor). Mängden A var markant högre bland de möss som behandlats kroniskt med allopregnanolon (doserna 9,3 och 18,6 Allo) jämfört med de som fått placebo. Behandlingen pågick i en (1M) respektive tre (3M) månader.

Förklaringar: *** Statistiskt signifikant skillnad jämfört mot placebo $p < 0,001$; ** Statistiskt signifikant skillnad jämfört mot placebo $p < 0,01$.



Amyloida plack i hippocampus hos transgen AD-mus infärgade med Kongo Röd.

SLUTSATS

Utifrån dessa studier drar jag slutsatsen att kroniskt förhöjda nivåer av allopregnanolon, liknande de vid mild stress, påverkar utvecklingen av Alzheimers sjukdom genom att accelerera dess förlopp. En liknande acceleration av Alzheimers sjukdom som identifierades i dessa studier skulle hos människa kunna utgöra skillnaden mellan att klara sig bra i sitt eget hem och att vara i behov av professionell vård.

Detta är ett helt nytt spår i forskningen kring Alzheimers sjukdom och kan vara ett led i varför kronisk stress i olika former orsakar kognitiva störningar och ökad risk för demens hos människa. För att helt förstå sambanden i sjukdomsutvecklingen krävs ytterligare studier om allopregnanolon och Alzheimers sjukdom.



REFERENSER

1. SBU, Demenssjukdomar. 2006: Statens beredning för medicinsk utvärdering.
2. McLean, C.A., et al., Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 1999. 46(6): p. 860-866.
3. Gouras, G., et al., Intraneuronal -amyloid accumulation and synapse pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 2010. 119(5): p. 523-541.
4. Selkoe, D.J., Alzheimer's Disease Is a Synaptic Failure. *Science*, 2002. 298(5594): p. 789-791.
5. Tampellini, D. and G.K. Gouras, Synapses, synaptic activity and intraneuronal Abeta in Alzheimer's disease. *Froniers in Aging Neuroscience*, 2010. 2(13).
6. McEwen, B.S., Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiological Reviews*, 2007. 87(3): p. 873-904.
7. Mody, I. and J. Maguire, The reciprocal regulation of stress hormones and GABA receptors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2012. 6(4).
8. Bengtsson, S.K., Neurosteroids as accelerators of Alzheimer's disease. Effects of chronically elevated levels of allopregnanolone in transgenic AD models, in *Clinical sciences*. 2013, Umeå University: Umeå, Sweden.
9. Bengtsson, S.K., et al., Chronic Allopregnanolone Treatment Accelerates Alzheimer's Disease Development in A PPSwePSEN1 E9 Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2012. 31(1): p. 71-84.
10. Bengtsson, S.K., et al., Brief but Chronic Increase in Allopregnanolone Cause Accelerated AD Pathology Differently in Two Mouse Model. *Current Alzheimer Research*, 2013. 10(1): p. 38-47.



Foto: Mattias Pettersson

SARA K. BENGTSSEN
Medicine doktor, Institutionen för klinisk vetenskap, Umeå Neurosteroid Research Centre, Umeå universitet
sara.bengtsson@obgyn.umu.se

AVONEX[®] (interferon beta-1a) PEN

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



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

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

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

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

biogen idec

AVONEX
(interferon beta-1a)

MS VÄNTAR INTE.

TYSABRI® (NATALIZUMAB) – FÖR MS-PATIENTER SOM BEHÖVER MER EFFEKT.¹

- **81 procent** minskad skovfrekvens vid hög sjukdomsaktivitet (0,28 vs 1,46; $p < 0,001$).^{2,*}
- **64 procent** minskad risk för funktionsnedsättning vid hög sjukdomsaktivitet (0,10 vs 0,26; $P = 0,008$).^{2,*}
- Fler än **115 000 patienter** har behandlats med TYSABRI.³
- **Stratify JCV** ger stöd vid individuell bedömning före och under behandling med TYSABRI.¹

VAR
4: E VECKA

TYSABRI®
(natalizumab)

* Jämfört med placebo i en subgrupp av patienter med ≥ 2 skov året före och ≥ 1 Gd+ lesion vid baseline, över 2 år.

Referenser:

¹ TYSABRI SPC 11/2012

² Hutchinson M et al. J Neurology, 2009 March;256(3):405-15

³ Biogen Idec Data on file, March 2013, www.biogenidec.ch

TYSABRI® Rx(F), (natalizumab), L04AA23, SPC 11/2012.

Indikation: I monoterapi vid mycket aktiv skovvis förloppande multipel skleros, för följande grupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förloppande multipel skleros. **Förpackning:** 300 mg koncentrat till infusionsvätska. **Varning och försiktighet:** Natalizumab bör inte användas under graviditet, om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med TYSABRI. Behandling med TYSABRI har förknippats med en förhöjd risk för PML, progressiv multifokal leukoencefalopati. Före start av behandling med TYSABRI måste en nyligen genomförd (inom ca tre månader) undersökning med magnetresonanstomografi (MRT) finnas tillgänglig som en referens. Patienterna måste kontrolleras regelbundet med avseende på nya eller förvärrade neurologiska symptom eller statusfynd som skulle kunna tyda på PML. **Beslutsunderlag:** Status för anti-JCV-antikroppar identifierar olika risknivåer för PML hos TYSABRI-behandlade patienter. Patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar har ökad risk för att utveckla PML jämfört med patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar. För riskstratifiering före eller under behandling med TYSABRI kan testning av anti-JCV-antikroppar ge ytterligare understödjande information. **För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och dosering se www.fass.se.**