



Neurologi

nr 3-2012

I SVERIGE

**ESC:
Intressanta
resultat för
den framtida
strokevården**

Mindre former av
amyloid kan bli ny
möjlig måltavla

SNFs vårmöte

NEUROSJUKVÅRDEN PÅ SAHLGRENSKA:

Snabbspår räddar hjärnceller – och liv



COPAXONE® (glatirameracetat)

– en förstalinjesbehandling vid CIS och RRMS¹

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 förlöpande multipel skleros (RRMS) (som på egen hand är uppegående), som i kliniska prövningar karaktäriserats av åtminstone två attacker (skov) av neurologisk dysfunktion under den närmast föregående två-årsperioden. Rekommenderad dosering för vuxna är 20 mg glatirameracetat (en förfylld spruta) administrerad som subkutan injektion en gång dagligen. Farmakoterapeutisk grupp: Cytokiner och immunmodulerande medel. Förpackning: 28 x 1 milliliter förfylld spruta, 9162 kr (pris enl. www.tlv.se 2012-08-07). 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 (2012-08-07). 2. Svenska MS-sällskapet/Metodbok MS/ MS-specifik behandling -rekommendationer/ Glatirameracetat (Copaxone®)

TEVA

Teva Sweden AB

Järnvägsgatan 11 | Box 1070 | 251 10 Helsingborg
Tel 042 12 11 00 | Fax 042 12 11 08 | www.teva.se



Vårt hittills fetaste nummer!

Detta nummer av NiS är det innehållsrikaste i tidningens historia och det finns mycket intressant att ta del av. Vi har som målsättning att låta innehållet i tidningen spänna från preklinisk forskning till vård i livet slutskede och i detta nummer har vi lyckats väl.

En artikel jag läst med stor behållning är den om palliativ vård. Den ger en god inblick i värdet av symtom- och smärtlindring – både för patient och för närstående.

Som vanligt har vi ett knippe kongress- och mötesreferat, denna gång om stroke, Parkinson, perifera nervsystemet och från Svenska neurologföreningens vårmöte.

Vi har också besökt Neurosjukvården på Sahlgrenska där man har halverat dörr till nål-tiden och där de berättar att i dag får 95 procent av alla strokedrabbade i Göteborgsområdet vård på strokeenhet. Något man med rätta kan vara stolt över.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Arne Lindgren
Överläkare, Professor
Neurologiska Kliniken
Skånes Universitetssjukhus,
Lund



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



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



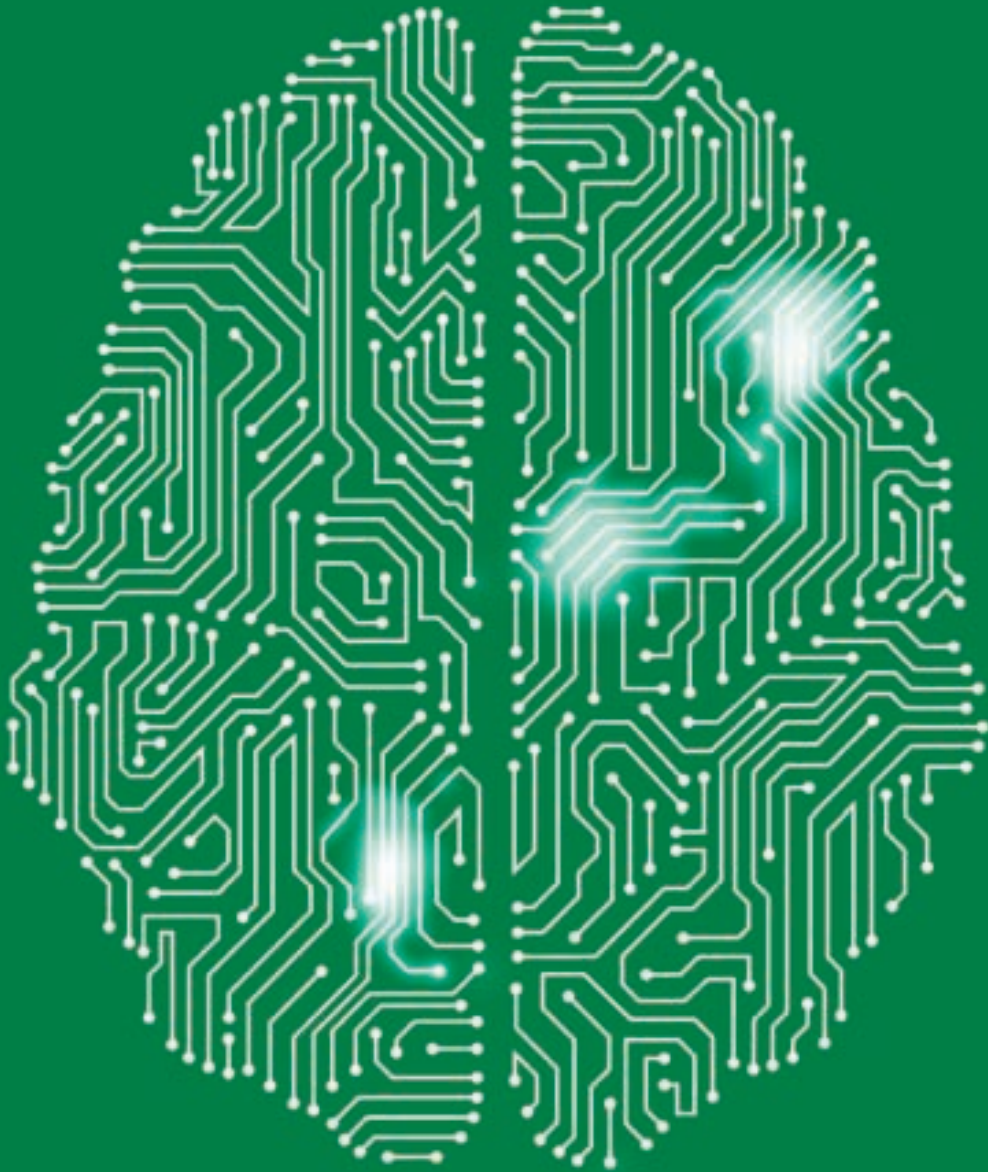
Martin Gunnarsson
Med. Dr, Specialistläkare
Neurologiska Kliniken
Universitetssjukhuset
Örebro



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

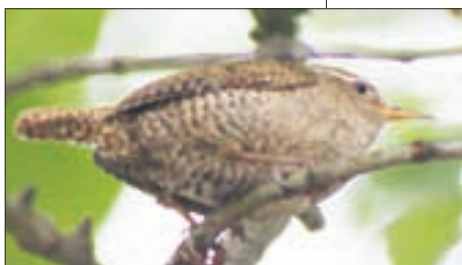
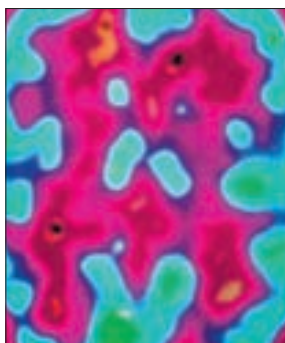
Neurologi i Sverige kommer ut med fyra nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor. Citera oss gärna, men ange källan – Neurologi i Sverige.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



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.

innehåll



Palliation

Palliativ vård ser hela patienten

Mikaela Luthman

12

Parkinson

Transmittorer vid Parkinson mer än dopamin

Håkan Widner

18

Stroke

Endovaskulär behandling vid akut ischemisk stroke

Tommy Andersson

24

Kongressreferat

ESC: Intressanta resultat för den framtida strokevården

Arne Lindgren

28

Peripheral Nerve 2012

Kristin Samuelsson

62

SNFs vårmöte: Brett och Inspirerande program

Sara Hall, Katarina Johansson och Håkan Widner

66

8:e Int. kongressen om icke-motoriska problem vid PD

NMS kan föregå den klassiska PD – processen

Johan Lökk

78

RLS

Restless legs många forskningsspår

Lena Leissner

34

Alzheimers

Mindre former av amyloid kan bli ny möjlig måltavla

Agneta Nordberg

40

Kliniken i fokus

Neurosjukvården på Sahlgrenska: Snabbspår räddar hjärnceller och liv

Björn Hultman

46

Kognitiv medicin

Kognitiv medicin mer än demens

Christer Nilsson

58

Ledare

Redaktionsråd

Notiser

3

4

8

Planera i god tid

Förskriv Topiramat Actavis redan idag.



Topiramat Actavis

Vet du att subventionen på Topimax® tas bort den 1 januari 2013 enligt ett beslut från TLV?¹ Redan nu kan du börja byta till Topiramat Actavis – ett icke utbytbart generiskt alternativ med likvärdig biotillgänglighet.² Genom att ändra förskrivningen till Topiramat Actavis förbereder du både dig och dina patienter i god tid, eftersom byte inte sker automatiskt på apoteket.

Fördelar Topiramat Actavis:

- Kvarstår inom förmånen även efter 1 januari 2013
- Vi förstår vikten av hög leveranssäkerhet
- Dosdispensering på alla förpackningar
- Produktion på Island med förnybar energi från varma källor
- Besparingspotential – 14,9 miljoner kronor per år³

Förskriv Topiramat Actavis och spara pengar redan i dag!

Ref. 1. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutade 2011-12-19 att Topimax inte längre skall ingå i läkemedelsförmånen. **OBS! Topimax 15 mg ingår fortfarande.** 2. Actavis registreringsdossier för Topiramat Actavis. 3. Den totala besparingspotentialen för läkemedelskostnader i Sverige per år, om alla befintliga patienter som får Topimax idag samt alla patienter vid nyförskrivning skulle få Topiramat Actavis, är 14,9 miljoner kronor. IMS Health, kostnad per DDD 2011. Priser maj 2012, TLV.se.

Topiramat Actavis 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. Topiramat är indicerat hos vuxna som profylax av migränhuvudvärk efter noggrann utvärdering av möjliga alternativa behandlingsmetoder. Topiramat är inte avsett för akut behandling. Informationen är baserad på produktresumé daterad 2012-02-13. För aktuella priser, se www.fass.se



Actavis AB

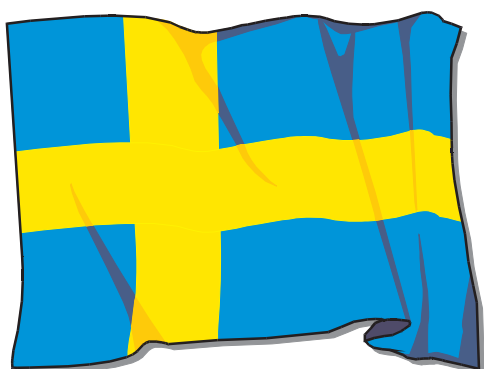
Strandbergsgatan 61 | t (+46) 8 13 63 70 | @ info@actavis.se
SE-112 89 Stockholm | f (+46) 8 656 96 90 | w www.actavis.se

 **actavis**
think smart medicine



Letar tidiga tecken på Alzheimer – nu belönas Henrik Zetterberg

Henrik Zetterberg, forskare och professor vid institutionen för neurovetenskap och fysiologi på Sahlgrenska akademien får Inga Sandeborgs pris 2012 för sitt arbete. Priset delas ut av Svenska läkaresällskapet med motiveringen "en internationellt framstående och aktiv forskning inom området Alzheimers sjukdom". Det är samtidigt ett kvitto på att forskningen i Göteborg har gjort avtryck utomlands, inte minst i USA. Där har man länge varit skeptisk till analyser av ryggmärgsvätska, där de mest lovande biomarkörerna har hittats. (Källa: Sahlgrenska akademien)



Stora regionala skillnader i neurosjukvården

Det finns stora regionala skillnader i tillgång till utbildade neurologer. Bland annat olika möjligheter till akutbehandling av stroke och olikheter i rätten till återbesök för kroniskt sjuka MS-patienter. Det visar en ny rapport från Neurologiskt handikappades riksförbund, Parkinsonförbundet, Epilepsiförbundet, Migränförbundet och Strokeförbundet. Samtidigt saknas det nationella riktlinjer för neurologiska sjukdomar. Nu kräver de fem patientorganisationerna att regeringen gör en nationell satsning på neurosjukvården. (Källa: NHR)

Avhandling föreslår ändrade vårdprinciper efter dödsfall genom stroke

Både vårdare och anhöriga skulle kunna få bättre stöd om de vårdprinciper som används vid vård i livets slutskede också tillämpades i vården av strokepatienter. I sin avhandling har Åsa Rejnö intervjuat läkare, sjuksköterskor och undersköterskor som arbetar i stroke-team. Avhandlingens syfte har varit att beskriva hur vårdare och närstående upplever patienters död när patienten drabbats av stroke, med fokus på de etiska problem som vårdarna upplever i vården av patienter som drabbats av bråd död.

– Den här nya kunskapen om hur döden till följd av en akut stroke upplevs visar att vården på strokeenheter skulle kunna förbättras om palliativa vårdprinciper, det vill säga de principer som vården av döende patienter bygger på, integrerades med principerna för strokeenhetsvård, säger Åsa Rejnö.

– I dagens strokesjukvård ligger stort fokus på rehabilitering och på att den som drabbats av stroke ska kunna leva vidare så snarligt hur den levde innan den fick en stroke som möjligt. De palliativa principerna lägger stor vikt vid stöd till de närstående och skulle därmed gynna den här patientgruppens närstående. (Källa: Sahlgrenska akademien)

Patienter med minnesproblem vanligt på svenska sjukhus

Många äldre som läggs in på sjukhus lider av kognitiv svikt som tidigare inte varit känd hos patienten. Det visar en studie gjord vid Minneskliniken på Skånes universitetssjukhus.

– Så många som 73 procent av patienterna över 60 år led av kognitiv svikt. Det visar att det är ett vanligt problem som till stor del är okänt, säger Gustav Torisson, underläkare och doktorand vid enheten för klinisk minnesforskning vid Lunds universitet.

I studien, som genomfördes mellan 2009 och 2010, ingick 200 patienter över 60 år som var inlagda på internmedicinska kliniken vid Skånes universitetssjukhus i Malmö. Patienterna genomgick två tester som undersökte deras kognitiva förmåga. Baserat på resultaten delades patienterna in i tre grupper. Patienterna i den första gruppen klarade båda testerna. De i den andra gruppen hade avvikande resultat på en av testerna och de som hamnade i den tredje gruppen hade avvikande resultat på båda testerna. Resultatet visar att 145 av patienterna, 73 procent, hamnade i grupp två eller tre.

– Av alla patienter som ingick i studien var det bara åtta procent som hade en demensdiagnos sedan tidigare, säger Gustav Torisson. Det innebär att en majoritet av äldre patienter som läggs in på sjukhus lider av en kognitiv svikt som inte är känd. Om den inte upptäcks kan det få stora konsekvenserna för vården av patienten.

– Det påverkar kommunikationen mellan patienten och vårdpersonalen. De svar som patienten ger på frågor kring symtom, mediciner och annat kanske inte är riktiga, men vi utgår från att de stämmer. Det kan i värsta fall leda till felaktig behandling. (Källa: Lunds universitet)

Ett annat perspektiv på livet med multipel skleros (MS)

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



MER OM MS PÅ www.fass.se



GILENYA (fingolimod) 0,5 mg, hårda kapslar, tillhör läkemedelsgrupp ATC-kod L04AA27, Rx. **Indikation:** Sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros för följande vuxna patientgrupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av GILENYA är 0,5 mg kapsel peroralt en gång om dagen. Behandling med GILENYA ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling vid multipel skleros. **Varning/försiktighet:** Vid första dos ska ett 12-avlednings-EKG tas före och efter 6 timmarsperioden och 6 timmars kontinuerlig EKG-övervakning i realtid rekommenderas. Puls samt blodtryck ska tas varje timme. Denna övervakning skall även göras om patienten återinsätts på behandling efter mer än två veckors avbrott. Fortsatt övervakning beroende på status eller EKG-fynd kan bli aktuell. Kontrollera blodstatus och perifera lymfocyter innan och under behandling. Fullständig oftalmologisk undersökning ska göras tre-fyra månader efter behandlingsstart, p.g.a. risk för makulaödem. Leverfunktionstest ska göras innan behandlingsstart och följas upp under behandlingen. Särskilda rekommendationer gäller beträffande vaccinering av patienter eller särskilda riskgrupper. Patienter som inte har haft vattkoppor eller vaccinerats mot varicella-zoster (VZV), ska testas för antikroppar mot VZV innan behandling. Vid allvarliga infektioner ska uppskov med behandlingen övervägas. Kvinnor i fertil ålder ska uppvisa negativt graviditetstest och använda effektiv preventivmetod, ej heller amma under pågående GILENYA behandling och minst två månader efter avslutad behandling. GILENYA rekommenderas inte till patienter med känd hjärtsjukdom, okontrollerad hypertoni, cerebrovaskulär sjukdom eller svår sömnapné. Samtidig behandling med immunosuppressiva medel och antiarytmika klass IA eller III eller andra bradykardi-framkallande läkemedel ska undvikas. För mer detaljerad information se produktresumé på www.fass.se. **Förpackningar:** GILENYA 0,5 mg, 7 och 28 förpackning. **Läkemedelsförmån och pris:** (F) www.fass.se. **Produktresumé uppdaterad:** GILENYA 2012-06-18, www.fass.se.

Referenser:

1. TRANSFORMS. En ettårig, randomiserad, dubbelblind, dubbeldymmystudie med aktiv kontroll (interferon beta-1a i.m.). Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:402-415. 2. FREEDOMS. En tvåårig, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 1 272 personer med RRMS. Patienterna fick antingen daglig dos Gilenya 0,5 mg eller placebo. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401. 3. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* 2007;115:84-105. 4. Produktresumé 2012-06-18.

 **NOVARTIS**

Novartis Sverige AB
Box 1150, 183 11 TÄBY

SE1205036970



Vård på distans kan minska vistelsen på sjukhus

Telemedicin, medicinsk vård på distans, har visat sig vara ett effektivt sätt att ge vård med hög kvalitet. Det visar ett nyligen genomfört pilotprojekt på Karolinska universitetssjukhuset. Projektet, som är världsunikt, uppvisade högre kvalitet i de kliniska resultaten än den traditionella Parkinsonvården.

Patientgruppen bestod av patienter med Parkinsons sjukdom. Utprovning av doser av läkemedlet Duodopa utfördes via videolänk mellan sjukvården och patientens hem i stället för att patienten läggs in på sjukhus i upp till fjorton dygn. Förhoppningen är att metoden även kan komma att användas på fler patientgrupper i framtiden.

– Resultaten är mycket glädjande. För patientens del innebär det att de kan vara hemma, har möjlighet att arbeta och slipper stressen det innebär att ligga inne på sjukhus, säger Johan Permert, professor och överläkare på Karolinska universitetssjukhuset. Med telemedicin har vården förutsättningar att bli mer jämlik. Patienter som bor långt från sin behandlande läkare eller specialistvården kan i högre utsträckning få samma möjligheter som de som bor i storstadsregionerna. Telemedicin är dessutom kostnadseffektivt genom att användandet av resurser och sjukhusplatser effektiviseras. (Källa: Karolinska universitetssjukhuset)

Miljarder till medicinsk forskning

Regeringen satsar i den kommande budgetpropositionen fyra miljarder kronor per år mellan 2013 och 2016 till forskning som ska kunna bota cancer och Alzheimer. Totalt ska 11,5 miljarder kronor läggas på forskning och innovationer inom Life science, som står i fokus för satsningen. Bland annat ska avancerad forskning om medicin och teknik leda till exempelvis individanpassade läkemedel för att bota sjukdomar som cancer och Alzheimer. (Källa: Regeringen)

Koppling mellan chokladätande och minskad strokerisk

Ny epidemiologisk forskning från Institutet för miljömedicin, IMM, vid Karolinska institutet visar att risken att drabbas av stroke ser ut att kunna minska om man äter en liten mängd choklad varje vecka – oavsett om det är mörk eller ljus choklad. Studien bygger bland annat på enkätsvar från över 37 000 svenska män.

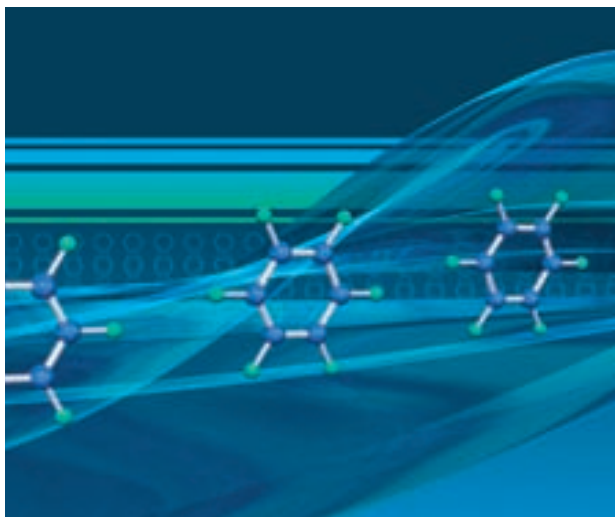
Vi vet från tidigare forskning att choklad kan bidra till kardiovaskulär hälsa, men det här är den första studien som funnit belegg för att choklad också kan bidra till minskad risk för stroke hos män, säger docent Susanna Larsson, som lett forskningen.

De 37 103 män som ingick i studien var mellan 49 och 75 år. De fick svara på en enkät med frågor om sina matvanor, bland annat hur ofta de åt choklad. Forskarna samkörde sedan uppgifterna med Socialstyrelsens nationella patientregister och kunde då identifiera 1 995 strokefall under en tioårsperiod.

Det visade sig att de deltagare som åt den största mängden choklad, drygt 60 gram choklad i veckan, hade 17 procent lägre risk att drabbas av stroke jämfört med de som inte åt någon choklad alls. I en mer omfattande så kallad metaanalys av flera tidigare studier, som sammantaget omfattade 4 260 strokefall, var risken att drabbas av stroke 19 procent lägre bland de som hade den högsta konsumtionen av choklad, jämfört med de som inte åt choklad alls.

För varje ökning av chokladkonsumtionen med 50 gram i veckan minskade strokerisken med ungefär 14 procent. Ett intressant delfynd i studien är också att det inte tycks spela någon roll om chokladen är mörk eller ljus.





Umeåforskare i internationell ALS-studie har upptäckt en bromsande faktor

I tidskriften *Nature Medicine* publiceras en omfattande internationell studie som visar hur mutationer i en viss gen kan bromsa den dödliga nervsjukdomen ALS hos både djur och människor. I studien medverkar forskare vid Umeå universitet.

I samarbete med kolleger i Irland, Holland, USA och Belgien har man jämfört blodprov och symtombild hos ett mycket stort antal patienter. Av särskilt intresse var de med mycket lång överlevnadstid – flera sådana ALS-patienter är kända i Sverige – och man letade efter de delar av arvsmassans DNA som bara finns hos dessa personer och inte hos dem med kortare överlevnad. Efter omfattande analyser – först på zebrafiskar och möss, senare på patientprover – upptäckte forskarna tre saker:

- Det finns enstaka ALS-patienter som har mutationer i genen för proteinet EphA4 och dessa personer har mycket lång överlevnadstid.
- Hos patienter med nedsatt halt av det normala EphA4-proteinet börjar sjukdomen senare i livet och utvecklas långsamt medan patienter med normal nivå av EphA4 oftast får en relativt aggressiv form av sjukdomen med debut redan i 30–40-årsåldern.
- Det är tidigare känt att zebrafiskar och möss som fått ett SOD1-sjukdomsanlag från en ALS-patient utvecklar en ALS-liknande sjukdom. Nu upptäcktes att sjukdomsprocessen fördröjs mycket markant om EphA4 hämmas i djurmodellerna.

EphA4 är en receptor i det så kallade Ephrinsystemet som har betydelse för den normala utvecklingen och funktionen hos nervträdarna till kroppens muskler. Att en hämning av EphA4 i viss mån kan bromsa förlusten av nervceller vid ALS var en överraskande upptäckt. Teoretiskt bör det vara möjligt att utveckla mediciner som direkt eller indirekt kan hämma EphA4-systemet. De första försöken att ta fram sådana ämnen är nu på gång och de kommer att testas i Belgien på i första hand zebrafiskar och ALS-möss. (Källa: Umeå universitet)

Nya rön om hur nervceller bildas i hjärnan

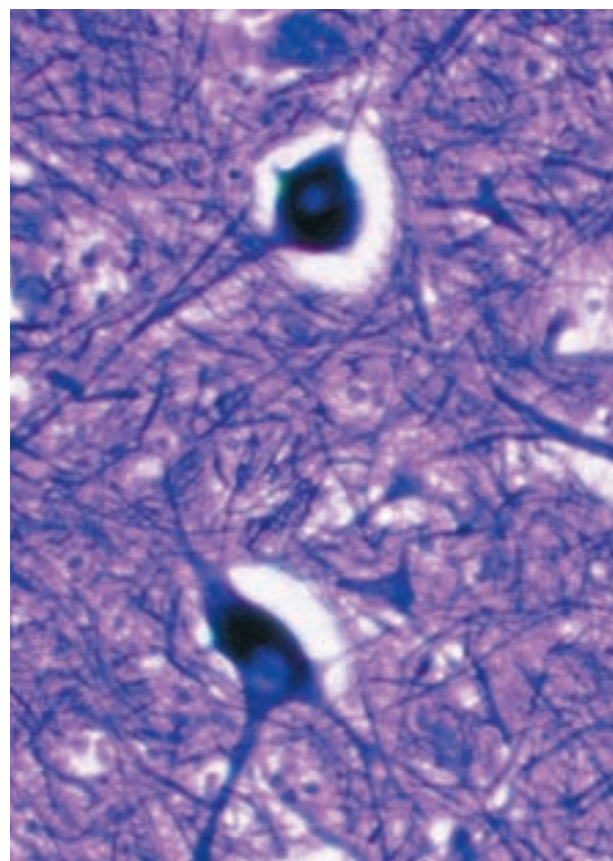
Nya rön om hur nervceller nybildas i hjärnan kan öka möjligheten att i framtiden stimulera hjärnans återhämtning efter hjärnskador och stroke. Astrocyter är en typ av celler som har många funktioner i det centrala nervsystemet. Till exempel reglerar astrocyter kopplingarna mellan hjärnans nervceller, blodförsörjningen till hjärnvävnaden och hjärnans förmåga att läka efter hjärnskada eller stroke.

Forskare från laboratoriet för astrocytbiologi och CNS-regeneration, som leds av professor Milos Pekny vid Sahlgrenska akademien, har i en ny studie som publiceras i den ansedda tidskriften *Stem Cells* visat hur astrocyter även reglerar nybildning av nervceller i hjärnan.

I hjärnan reglerar astrocyter hur neurala stamceller delar sig, mognar ut till nervceller och integreras i det befintliga nätverket av nervceller. I studien visar forskarna att astrocyterna gör detta inte bara genom att utsöndra signalmolekyler, men också genom särskilda signalmolekyler som sitter på cellytan och är i närkontakt med andra celler.

– Vi har upptäckt att denna signalering styrs av något som kallas intermediära filament, och som är en del av astrocytens skelett. Det antyder att vi genom att påverka intermediära filament också skulle kunna öka nybildningen av nervceller, säger professor Milos Pekny.

Eftersom nybildandet av nervceller är en viktig del av hjärnans förmåga att anpassa sig, är resultaten enligt Milos Pekny viktiga för att förstå hjärnans inläring och återhämtning efter hjärnskada eller stroke. (Källa: Sahlgrenska akademien)



Palliativ vård ser hela patienten

Palliativ vård i Sverige startade med hemsjukvård för cancerpatienter. Men med den palliativa vårdens utbyggnad har även patientgrupper som exempelvis grav hjärtsvikt, levercirrhos i slutskedet och neurologiska sjukdomar som MS, ALS och demens tillkommit. Här beskriver överläkare **Mikaela Luthman**, ASIH, Stockholms sjukhem, den palliativa vårdens stora värde i att lindra symtom och att underlätta den sista tiden för dessa patienter och deras närstående. Palliativ vård innebär att se patienten inte bara ur ett medicinskt perspektiv, utan även ett socialt, psykologiskt och existentiellt, skriver Mikaela Luthman.

Vi besökte en man som skulle anslutas till hemsjukvården. Han hade ungefär ett år tidigare fått diagnosen ALS och var nu svårt handikappad. Han kunde gå några få steg, men satt mest i rullstol. Han kunde prata, men otydligt, det var svårt att höra vad han sa. Han kunde äta några få "trivseltuggor", men näring fick han genom en sond in i magsäcken. Han hade en ventilator nattetid, och började allt mer använda den även på dagarna.

Vi informerade om vår verksamhet, och ställde frågor, på vanligt sätt. Mot slutet av samtalet tog vi fram ESAS (Edmonton scale for assesement of symptoms) – ett skattningsinstrument som används inom stora delar av den palliativa vården både i Sverige och i andra länder, för att ge oss en uppfattning

om hur patienten mår och hur hans symtom förändras över tid. Man frågar efter smärta, illamående, andnöd, trötthet, ångest etc. Mannen svarade snällt, tills vi kom till frågan om välbefinnande. "Hur", sa han upprört, "kan man fråga om välbefinnande? När man fått ALS finns inget välbefinnande".

ATT LINDRA OCH TRÖSTA

Palliativ vård innebär att behandla progressiv, kronisk sjukdom, där bot inte finns, men väldigt mycket finns att göra vad gäller symtomlindring. Kan god palliativ vård bidra till att en patient med ALS känner ett ökat välbefinnande? Ja, det vågar jag påstå.

Medicinens uppgift är enligt Hippokrates att "ibland bota, ofta lindra, alltid trösta". Vi vet alla att det finns sjukdom



A photograph of a forest with sunlight streaming through the canopy, creating a dramatic, ethereal effect. The sun is positioned in the upper center, with rays of light fanning out across the scene. The trees are tall and slender, their leaves creating a dense, green canopy. The overall mood is peaceful and contemplative.

*"Vi vill inte gärna erkänna
att ibland kan vi inte bota utan
måste inrikta oss på att lindra
och trösta. Det vill säga, erbjuda
palliativ vård."*

som inte går att bota, och till slut väntar döden för oss alla. Men det är så svårt att acceptera! Vi inom sjukvården vill så gärna fokusera på botandet, och den sjuke vill så innerligt gärna bli frisk! Vi talar inte gärna om döden. Vi vill inte gärna erkänna att ibland kan vi inte bota utan måste inrikta oss på att lindra och trösta. Det vill säga, erbjuda palliativ vård.

Traditionellt har man i palliativ vård mest behandlat cancerpatienter, dels därför att företrädarna för verksamheten ofta kommit från onkologin och det var inom onkologin palliativ vård i Sverige startade, dels för att patienter med cancer ofta har svåra symtom som kräver god kunskap om och intresse för symtomlindring. Med en allt bättre cancervård, och allt längre överlevnad även när cancer inte kan botas, har förutsättningarna delvis förändrats.

Palliativ vård behövs ofta tidigare i sjukdomsförloppet och det handlar inte längre bara om vård i livets slut, utan också om "supportive care" – understödjande vård – det vill säga lindring inte bara av sjukdomens utan också behandlingens symtom. WHO understryker i sin reviderade definition från 2002 att palliativ vård idag även kan – kanske bör? – ges tidigare i sjukdomsförloppet, parallellt med sjukdomsspecifik behandling (framförallt cytostatika).

Men även andra patientgrupper har med den palliativa vårdens utbyggnad tillkommit. Grav hjärtsvikt, levercirrhos i slutskedet, neurologiska sjukdomar som MS och ALS, demens, KOL, terminal njursvikt är exempel på tillstånd som ger ett lidande väl så svårt som cancerpatientens.

Palliativ vård bygger på ett holistiskt synsätt, att se patienten – människan! – inte bara ur ett medicinskt perspektiv, utan även ett socialt, psykologiskt och existentiellt perspektiv. Detta är förstås viktigt även i akutsjukvården. En ensamstående småbarnsmamma som bryter armen; för ortopederna en banal åkomma lätt att bota, men för henne en social katastrof när hon ska byta blöjor med armen i gips och mitella.

En enkelt behandlingsbar åkomma som en lunginflammation kan hos den som alltid betraktat hälsan som självklar och aldrig varit på sjukhus utlösa en existentiell kris genom påminnelsen om

hans eller hennes dödlighet. Att förstå även de icke-medicinska aspekterna på sjukdom är alltså viktigt i all sjukvård. Men naturligtvis blir det extra viktigt i livets slut, när allt ställs på sin spets. Det är då alla resurser måste sättas in för att lindra symtom, kroppsliga och själsliga, och ge den sjuke en "god död".

"Medicinens uppgift är enligt Hippokrates att 'ibland bota, ofta lindra, alltid trösta'."

TRE SKÄL FÖR PALLIATIV VÅRD

Finns det? En god död? Och varför ska vi lägga tid och resurser på det som tar slut?

Som jag ser det är skälen att satsa på god vård i livets slut flera:

1. För de efterlevande innebär det en enorm skillnad om den älskade avlidnes sista tid blivit fri från svåra plågor och döden kommit lugnt och stilla eller om den sista tiden präglats av smärta och ångest och döden bara varit en befrielse från svår nöd. En "god död" gör inte den omedelbara sorgen mindre. Jag vill inte på något vis förringa den. Det är förskräckligt att bli kvar när en älskad person dör, det går inte att förbereda sig på, det går inte i förväg att förstå hur hemskt det är.

Även vi som varit med om fler dödsfall än vi kan minnas kan inte sätta oss in i hur outhärligt sorgligt det är förrän vi själva gör en förlust. Men det blir lite lättare att gå vidare om den sista tiden blivit fin. Minnen kommer så småningom inte att handla om den sista tiden utan livet vi hade tillsammans, och den processen underlättas av symtomlindring för den sjuke.

2. "Allt vad I viljen att människorna skola göra eder, det skall I ock göra dem", säger Jesus till sina lärjungar i den gamla bibelöversättningen. Och visst är det väl så att vår egen rädsla

inför det obevekliga slutet kan mildras lite av vetskapen att man kanske inte alltid kan bli helt smärtfri (man ska inte lova mer än man kan hålla), men åtminstone väldigt väl smärtlindrad? Att man inte kommer att behöva plågas av ångest och ensamhet på slutet?

3. Hur ett samhälle behandlar de svagaste säger mycket om dess människosyn. Jag är ganska övertygad om att godhet smittar. Att behandla de svårt sjuka och lidande väl kommer även (tyvärr otillräckligt, men dock) hemlösa och utslagna till godo.

Vad gör vi då i vårt dagliga arbete?

De huvudsakliga uppgifterna för palliativ vård är symtomlindring, lindring av fysiska, psykiska, sociala och existentiella problem, och närståendestöd.

Undersökningar har gjorts där man har frågat läkare, sjuksköterskor, patienter och anhöriga om vilket symtom de ser som värst i livets slut. En majoritet av sjukvårdspersonal svarar smärta. Men patienterna tycker att tröttheten är allra värst. Det är en alldeles speciell trötthet du drabbas av i livets slut, en förlamande trötthet som inte går att sova bort. Den kallas ofta fatigue, för att skilja den från den vanliga trötthet man känner efter en sen natt på krogen, en jobbig jour eller den första tiden med ett nyfött barn som vill ha mat varannan timme. Fatigue är dessvärre också svår att behandla, även om kortison ofta för en tid kan ge bättre aptit och göra patienten piggare, och lovande försök har gjorts att behandla en utmattad döende med Ritalin.

SMÄRTA SKA, OCH KAN, BEHANDLAS

Men självklart är även smärta ett svårt och viktigt symptom. Smärta är det många människor fruktar värst inför döden, och många, många gånger har jag hört anhöriga oroligt be mig: "Bara hon inte har ont!". En majoritet av patienter med spridd cancer har svår smärta om inte behandling ges, och i livets allra sista tid är de som inte behöver någon form av smärtlindring mycket få, oberoende av diagnos. Smärta är ett svårt lidande, smärta stjäl kraft och ork, bryter ner fysiskt och psykiskt. Att ta avsked från sina kära, att förbereda sig in-

för det oundvikliga; det blir ännu svårare om vi har ont. Smärta ska, och kan, behandlas.

Ofta säger människor att de fått höra att nuförtiden behöver man inte ha ont när man ska dö. Det är sant att vi är väldigt duktiga på att använda många olika läkemedel – främst morfin – och icke-medikamentella behandlingar för att lindra smärta, och vi är i dag inte på samma sätt rädda för morfin som man var tidigare (och tyvärr fortfarande är inom stora delar av sjukvården). Vi kan inte garantera att alla patienter blir helt smärtfria. Det är fel att lova vad man inte kan hålla. Men vi kan göra väldigt mycket.

Morfin är ”drug of choice”, ett effektivt, billigt, välkänt läkemedel. I Uganda, där jag i slutet av 2010 tillbringade fem veckor som volontär i Hospice Africa Uganda i Kampala, kan man hålla en döende människa i princip smärtfri med morfin till priset av en halv limpa bröd. Ofta behövs inte nya, dyra, sofistikerade läkemedel. Morfin räcker för det mesta.

Rätt använt är morfin säkert, och har – förutom den obligatoriska men behandlingsbara förstoppningen – få biverkningar. Vid nedsatt njurfunktion (eller om patienten utvecklar förvirring efter insättning av morfin) är oxykodon ett likvärdigt alternativ.

Fördomarna om morfin är många, oftast just fördomar utan verklighetsförankring, men det är naturligtvis en viktig pedagogisk uppgift för läkare och sjuksköterskor att hjälpa patienter, och inte minst anhöriga, att våga ta emot den lindring morfin ger.

Morfin gör inte att man slutar andas. Användning av morfin som smärtlindring gör inte människor till narkomaner. Det är inte morfinet som gör att en människa sover en stor del av de sista dygnen, det är själva döendeprocessen.

Vid neurogen smärta, till exempel vid cancerväxt i nervplexa eller vid olika neurologiska sjukdomar, biter ibland inte morfin. Andra läkemedel, som det gamla antidepressiva medlet Tryptizol, eller epilepsimedicinen Neurontin, hjälper bättre. God smärtlindring kan också ges genom sjukgymnastik, massage, strålbehandling, kirurgiska åtgärder.

Och – icke att förglömma – den kroppsliga smärtan försämrar av själslig

smärta. Ängest, sorg och ensamhet förvärrar smärta, det har vi alla sett så många exempel på att det inte går att bortförklara. En medmänniskas närvaro kan räcka för att lindra smärta.

ATT MOTVERKA ILLAMÅENDE

Illamående beror ofta på störningar i magtarmkanalen, bland dem förstoppning av morfin, betydligt mera sällan på morfin i sig. Däremot är tabletter något som ofta ger illamående. När patienten mår allt sämre, blir allt tröttare, får allt svårare att äta – nog vill vi ändå proppa i dem en massa piller. Eller?

Allt för ofta ser vi svårt, terminalt, sjuka som varje dag ska tvinga i sig blodtryckssänkande tabletter, blodfettssänkande, blodförtunnande med flera mediciner av mer eller mindre begränsat värde. Att sätta ut läkemedel är viktigt, och kan ibland vara det som gör skillnaden. Ofta tar vi inom den palliativa vården bort all peroral medicinering och ersätter tabletter med injektioner i kontinuerlig infusion med läkemedelspump, intravenöst eller subkutant, i underhuden, (ja, smärtlindring ibland också intratekalt, i ryggmärgskanalen). Sådana pumpar används både på sjukhus och i hemmet, och kan vara ett enkelt sätt att drastiskt minska illamående.

En annan orsak till illamående är ”tvångsmatning”. En svårt sjuk människa i livets slut äter allt sämre, kroppen klarar inte att tillgodogöra sig föda. Detta är ofta en stor stress för patienten, eller ännu mer för anhöriga, och också alltför ofta även för sjukvårdspersonal. I all välmening ges därför terminalt sjuka

”Vi kan inte garantera att alla patienter blir helt smärtfria. Det är fel att lova vad man inte kan hålla. Men vi kan göra väldigt mycket.”

människor ofta näringsdropp vilket kan ge ett svårt illamående, förutom att dropp kan ge ödem och andningssvårigheter när hjärtat inte klarar att pumpa undan vätska effektivt. Att äta allt sämre i livets slut är en naturlig del av förloppet, och det är vår uppgift i sjukvården att förklara det för den sjuke och hans eller hennes familj.

RÄTT TILL GOD SYMPTOMLINDRING

De ”nya” patientkategorierna i palliativ vård har ofta likartade symtom som de cancerpatienter vi är vana vid – illamående är vanligt vid levercirrhos och njursvikt, bröstsmärta komplicerar hjärtsvikt, neurogen smärta plågar den MS-sjuke, förvirring är ett normalt inslag i terminal leversvikt och demens, andnöd dominerar symtombilden vid KOL och är vanligt vid ALS.

Alla svårt sjuka, som lever länge med kronisk sjukdom, eller vårdas den sista tiden i livet, har rätt till god symptomlindring. I dag vårdas neurologiskt sjuka alltmer i hemmet. Framförallt patienter med MS och ALS blir allt vanligare i hemsjukvården, och vi måste lära oss att tillgodose deras speciella behov.

Så, kunde vi hjälpa mannen med ALS?

Ja, det kunde vi. Dietisten hjälpte till med en bra sammansättning av sondmat så att hans besvärliga diarréer minskade. Sjuksköterskor besökte honom flera gånger i veckan, periodvis flera gånger per dygn, för smärtstillande injektioner, antibiotikainfusioner när han fick lunginflammation, omläggning av sår.

Vi var med på vårdplaneringen med biståndshandläggaren; han fick mycket bra assistenter. Sjukgymnasten arbetade regelbundet med kontrakturprofilax. Vår präst vigde honom och hans sambo i hemmet. Jag skrev intyg för närståendepenning. Patientansvarig sjuksköterska och jag hade anhörigmöte med deras vuxna barn och de kände sig mer delaktiga och tryggare med att deras pappa kunde få hjälp till livets slut.

Som så ofta för dessa patienter var arbetsterapeuten den viktigaste personen i teamet. Hon trollade fram det ena hjälpmedlet efter det andra. Fantastisk var hans iPad som talade med oss när han skrev på den. Vi skrattade oss halvt fördärvade när den översatte vårt tele-

fonnummer med "sexmiljoneretthundrasjuttioentusentvåhundranittioett"!

Elrullstolen som gjorde att han kom ut på utflykter med familjen eller assistenterna, hostmaskinen, den självspolande toaletten – det finns så oerhört mycket som hjälper dessa patienter att kunna vara kvar i sitt hem. Under resans gång blev han naturligtvis allt sämre, fysiskt, han tappade allt fler funktioner. Men han mådde faktiskt bättre!

Han hade varit rädd för att assistenterna skulle inkräkta för mycket på hans behov av ensamhet, men de blev vänner! Han hade oroat sig för lunginflammationer – skulle han ta emot behandling eller skulle det vara sättet att avsluta lidandet? När den första kom ville han

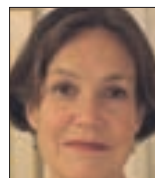
fortsätta leva, och blev snabbt förbättrad med antibiotika. Han lärde oss alla mycket om att ta vara på de glädjeämnen som finns även i svåra livssituationer.

VI HAR MÖTT ÅNGEST OCH ILSKA

Vi lyckas tyvärr inte alltid. Alla vi som arbetar med dessa svårt sjuka människor, både på palliativa vårdavdelningar och i hemmet, har mött patienter med smärta som inte går att få bort, anhöriga som inte kan förstå att vi inte ger dropp, vi har mött ångest, ilska, frustration som trots hårt arbete från sjukvården hängt kvar.

I de fallen är det viktigt att vi tillsammans bearbetar vad som hänt för att kunna gå vidare.

Men de är få. I de allra flesta fall lyckas vi hjälpa våra patienter till något som liknar "en god död". Mycket kan göras med tekniska lösningar och mediciner. Allra mest kan göras med en medmänniskas kärleksfulla närvaro.



MIKAELA LUTHMAN
överläkare, palliativa sektionen, Stockholms sjukhem
mikaela.luthman@stockholmssjukhem.se

"Alla svårt sjuka, som lever länge med kronisk sjukdom, eller vårdas den sista tiden i livet, har rätt till god symtomlindring."

UPPTÄCK EFFEKTEN AV CHILIFRUKTENS KAPSAICIN VID PERIFER NEUROPATISK SMÄRTA.

EN TIMMES APPLICERING, TRE MÅNADERS SMÄRTLINDRING¹



Med QUTENZA (kapsaicin) behandlar du neuropatisk smärta lokalt – utan kända systemiska biverkningar och interaktioner. QUTENZA innehåller en hög koncentration av kapsaicin (8 %), samma substans som ger chilifrukten dess styrka.

Kapsaicinet frigörs i huden via en kutan film och framkallar en reversibel funktionsnedsättning i de hyperaktiva sensoriska nervändarna i epidermis.¹⁻³ Den enkla behandlingen verkar snabbt och ger patienter lindring i upp till tre månader.^{1,4-6}

Läs mer om hur QUTENZA kan hjälpa dina patienter och beställ samtidigt en startbox på www.qutenza.se.



QUTENZA KAN FÖRSKRIVAS TILL VUXNA ICKE-DIABETIKER, ANTINGEN ENBART ELLER I KOMBINATION MED ANDRA LÄKEMEDEL MOT SMÄRTA.

Referenser: 1. QUTENZA SPC, www.fass.se. 2. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000909/WC500040450.pdf. 3. Nolano M et al. Pain 1999;81(1-2):135-145. 4. McCormack PL. Drugs 2010;70(14):1831-1842. 5. Backonja M et al. Lancet Neurol 2008;7(12):1106-1112. Erratum in Lancet Neurol 2009;8:31. 6. Simpson DM et al. Neurology 2008;70(24):2305-2313. **Qutenza™ (kapsaicin) kutant plåster. Indikationer:** Qutenza är indicerat för behandling av perifer neuropatisk smärta hos vuxna icke-diabetiker, antingen enbart eller i kombination med andra läkemedel mot smärta. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** vårdpersonal ska bära nitrilhandskar vid hantering av plåstren och vid rengöring av behandlingsytor. Qutenza ska endast användas på torr, intakt (hel) hud och inte i ansiktet, på skalpen ovanför hårfästet och/eller i närheten av slemhinnor. Det är viktigt att undvika oavsiktlig kontakt med plåster eller andra material som har varit i kontakt med de behandlade hudytorna. Inhalation av luftburet kapsaicin kan utlösa hosta eller nysningar. Använda plåster ska kasseras omedelbart efter användning i en lämplig behållare för läkemedelsavfall. Om en brännande känsla uppstår i ögonen, på huden eller i luftvägarna ska den påverkade personen föras bort från Qutenzas omedelbara närhet. Ögon eller slemhinnor ska sköljas eller tvättas med vatten. Lämplig vård ska ges om personen får svårt att andas. Som en följd av ökad smärta i samband med behandlingen kan övergående blodtryckshöjningar (i genomsnitt <8,0 mm Hg) inträffa under och kort efter Qutenza-behandling. Blodtrycket ska övervakas under behandlingen. För patienter med instabil eller dåligt kontrollerad hypertoni eller som nyligen har drabbats av hjärt-kärlhändelser ska risken för önskade hjärt-kärlreaktioner på grund av behandlingsprocedurens stressutlösande potential beaktas före Qutenza-behandling. Patienter med ökad risk för biverkningar på grund av mindre förändringar av sensorisk funktion ska iaktta försiktighet vid användning av Qutenza. **Farmakoterapeutisk grupp:** övriga lokalanestetika. **ATC-kod:** N01BX04. **Förpackningar:** 1 kutant plåster (280 cm²) innehåller totalt 179 mg kapsaicin, samt 50 g tub med rengöringsgel innehåller 0,2 mg/g butylhydroxianisol. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt, ingår i läkemedelsförmånen för patienter som inte tolererar eller får tillräcklig smärtlindrande effekt av antingen amitriptylin eller gabapentin. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Per Albin Hanssons väg 41, 205 12 Malmö. Texten är senast uppdaterad 2011-04-26 och baserad på produktresumé daterad 2011-02-21. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se. QTZ-120184 09.2012 Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Telefon 040-650 15 00. Fax 040-650 15 01. info.se@astellas.com. www.astellas.se, www.qutenza.se.



TRANSMITTORER VID PARKINSON — *mer än dopamin*

De farmakologiska möjligheterna för behandling av Parkinsons sjukdom är under utveckling och fokus befinner sig just nu på andra bansystem än de som innehåller dopamin. Den här artikeln försöker ge kort översikt över andra neurotransmittorer än dopamin och de kommande behandlingsmöjligheterna med dessa. Skriven av överläkare **Håkan Widner**, Neurokliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund.

Parkinsons sjukdom är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen, med över 20 000 drabbade patienter i Sverige. Antalet patienter kommer att öka framöver, som en konsekvens av demografin. De typiska symtomen för Parkinson, hypokinesi, muskulär rigiditet, och hos 75 procent av patienterna vilotremor, kan kopplas till en underfunktion av hjärnans servomotor, striatum, med en successivt tilltagande dopaminbrist.

Denna uppstår som en konsekvens av en långsam degeneration av en liten del av de dopaminerga nervcellerna i pars compacta av substantia nigra. Andra närliggande dopaminerga nervceller i en annan del av substantia nigra och ventral tegmentum påverkas inte. Nervcellerna som drabbas utmärks av att de bildar inklusionskroppar med två protein: ubiquitin och alfasynuklein. Det är inte helt fastställt, men sannolikt sker det en transport från synapserna till cellkroppen av aggregerat alfasynuklein, vilket kan påvisas i så kallade Lewyneuriter, och som paketeras ihop till Lewyinklusioner i cellkropparna.

Orsakerna till bildning av Lewyinklusioner och de dopaminerga cellernas undergång är fortfarande okända, men 13 olika monogenetiska former har beskrivits, de flesta, men inte alla, har en koppling till omsättningen av alfasynuklein. Någon kausal behandling mot dessa processer finns inte tillgänglig för kliniskt bruk.

Det spekuleras om att Parkinsons sjukdom kan starta utanför CNS. Den här artikeln handlar bara om processer inom hjärnan.

NEUROTRANSMITTORER VID PS

I det följande beskrivs översiktligt de neurotransmittorer som medverkar i kontrollen av rörelser och som påverkas vid Parkinson. Det är två system som påverkas – ett inom de basala ganglierna och ett utanför.

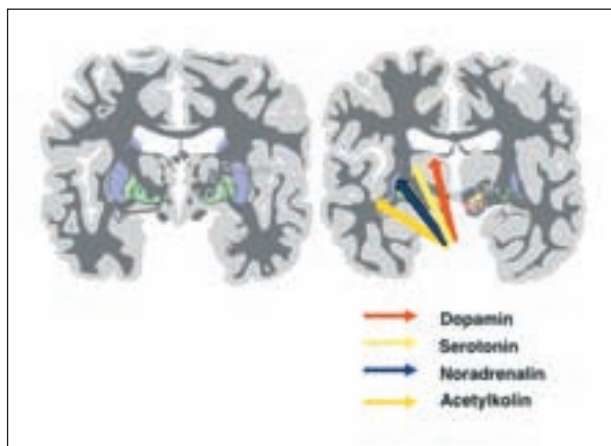
De transmittorer som påverkas inom de basala ganglierna har främst modulerande effekt tillsammans med dopaminersättning, medan de utanför de basala ganglierna ger upphov till Parkinsonassocierade symtom, varav en del ingår i gruppen "icke motoriska symtom" vid Parkinson.

Parkinsons sjukdom behandlas för närvarande främst med ersättning av dopamin på olika sätt. Det mest använda läkemedlet, och det med bredast effekt, är levodopa, som är en prekursor för dopamin. Andra läkemedel som är i bruk för Parkinson minskar nedbrytningen av dopamin, som MAO-B-hämmarna selegilin och rasagelin, och COMT-hämmare som entakapon och tolkapon. COMT-hämmare har ingen egen behandlingseffekt, utan verkar enbart genom sin effekt på levodopa och dopaminomsättningen. MAO-B-hämmarna har en mindre egen effekt, sannolikt utanför det dopaminerga systemet.

Dopaminagonister ersätter dopamin genom direkt effekt på subgrupper av de två familjerna dopaminreceptorer, D1 och D2, som har helt olika effekt.

Den nuvarande behandlingsarsenalen med läkemedel kan ersätta dopamin förhållandevis effektivt, men allteftersom sjukdomsprocessen fortskrider minskar de presynaptiska cellerna i antal. Därmed påverkas främst levodopas egenskaper,

BANSYSTEM SOM ÄR INVOLVERADE I PARKINSONS SJUKDOM



Figur 1. Schematisk anatomi för strukturer som är med i basala gangliernas normala och patofysiologiska mekanismer vid Parkinsons sjukdom.

SN (substantia nigra): Svarta substansen. Källan till de dopamin producerande nervceller som drabbas vid Parkinsons sjukdom och där det ansamlas Lewyinklusioner till följd av sjukdomsprocesser.

Striatum: det område som dopamin frisätt i – (samlingsnamn för putamen och caudatus). Striatum innehåller också interneuron med acetylcholinreceptorer, serontinnervändare och nervceller med adenosinreceptorer.

GPI (Globus pallidum interna) och GPe (Globus pallidum externa): –Två delar av de basala ganglierna där impulser förmedlas från striatum och till globus pallidum. Innehåller bland annat nervceller med GABA.

STN (nucleus subthalamicus): En kärna som har en viktig "grindfunktion" för rörelsehastighet och ingångsättning av rörelser och andra funktioner. Har glutamaterga receptorer och effekter.

men också de medel som verkar postsynaptiskt. Synapsens sammanhållande effekt på receptorerna minskar och ändrar receptortäthet och effekter.

INOM DE BASALA GANGLIERNA

Dopamin fungerar centralt i de basala ganglierna, men är bara en av flera transmittorer som medverkar till en normal funktion. De basala ganglierna är organiserade i parallella kretslopp, vart och ett av dem bestående av ett tiotal typer av neuron som samverkar seriellt och parallellt i kontrollen av rörelser och en rad andra funktioner.

Vid en successiv dopaminbrist sker det först kompensatoriska mekanismer i de kvarvarande nervcellerna med ett ökat genuttryck av tyrosinhydroxylas, och en ökad omsättning av dopamin till cirka 3–4 gånger det normala. Detta förbrukar mer kofaktorer för enzymer som är viktiga i metabolismen av dopamin, biotiner och andra B-vitaminer. Fria radikaler förbrukas i högre grad, vilket kan bidra till den degenerativa förloppet.

Andra effekter av dopaminbristen är en direkt följd av kopplingarna i de basala ganglierna, med påverkan av GABA-erga neuron i striatum. Beroende på vilken typ av dopaminreceptor som uttrycks på den GABA-erga cellen blir det

antingen en över- eller underfunktion i kommande nervimpulsöverföring. Denna över- eller underfunktion leder i sin tur till att andra bansystem, vanligen glutamaterga, påverkas reciprokt. En del av dessa celler har adenosinreceptorer som del i ett receptorkomplex. Dessa har olika konfigurationer och kombinationer, men A2A-receptorerna bidrar till en överaktivitet i banan mellan striatum och pallidum, med en låsning av impulser i subthalamus.

Adenosinsystemet De transmittorer som är med i arsenalen för behandling av Parkinsonssymtom är specifika adenosinreceptorantagonister. Koffein påverkar adenosinsystemet på ett snarligt sätt genom xantinoxidashämning via intracellulära mekanismer. Men numera finns läkemedel tillgängligt som verkar genom adenosinreceptorerna.

Sannolikt är det också genom denna signalväg som det klara epidemiologiska negativa sambandet mellan kaffeintag och Parkinsonsutveckling står att finna. Inom 1–2 år räknar vi med att det ska finnas en tredje generationens adenosinhämmare som genomgått prövningar vid Parkinsons sjukdom. Den gynnsamma effekten av dessa medel är att kunna överbrygga dosglapp, och minska de ofrivilliga rörelserna som levodopa kan framkalla, så kallade dyskinesier.

NMDA-systemet En annan konsekvens av dopaminbrist är en överaktivitet i subthalamus med blockering av impulser genom denna struktur, vilket ger upphov till hypokinesi och initieringssvårigheter. Effekterna av djup elektrodstimulering i denna kärna (DBS i STN) är att minska detta block och underlätta för impulser att förmedlas vidare. En motsvarande effekt kan uppnås genom att blockera glutamaterga receptorer, främst av den så kallade NMDA-receptorsubtypen.

Amantadin (tillgänglig som licensmedel Amantadin APL, och Atarin STADA) och memantin är NMDA-receptorhämmare och kan komplettera DBS-effekten. En egen effekt av dem är att de minskar levodopa-dyskinesierna.

Ytterligare NMDA-receptorhämmare, och andra glutamatreceptorsubtyper finns uttryckta i de basala ganglierna och olika medel testas nu.

Roll i kliniken – NMDA-systemet:

Amantadin har en etablerad roll som tillägg vid funktionspåverkande levodopa-dyskinesier, i doserna 100–200 mg. Detsamma är en kontraindikation för amantadin. Erfarenheterna är att effekterna består under lång tid, även om detta inte är dokumenterat i litteraturen. Om patienter slutar med medlet efter en period, återkommer dyskinesierna. Den gynnsamma effekten återkommer vanligen vid återinsättande. Memantin är sämre dokumenterad vad gäller effekter, men har snarlika effekter på dyskinesier. Då det också har effekt på kognitiv svikt, kan det ges till patienter med avancerad sjukdom med fluktuationer av levodopaeffekterna och kognitiv svikt.

Två andra typer av glutamatreceptorer, AMPA och de så kallade metabotropa receptorer, MGlutR, har funktioner i de basala ganglierna, och i djurförsök sker det studier med substanser som påverkar dessa. För närvarande finns det inte några kliniska studier som är av praktiskt intresse.

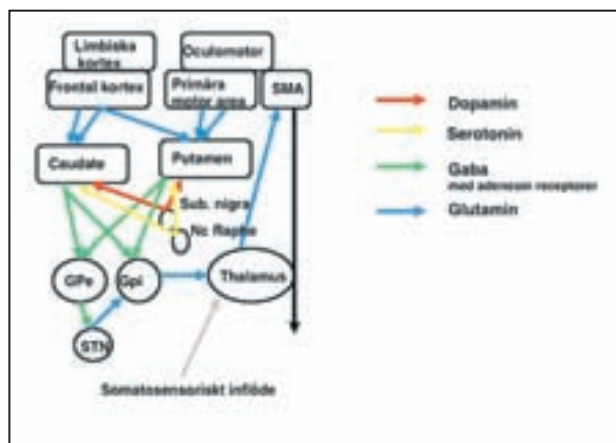
Serotoninsystemet Nervtrådar från rafe kärnan innerverar striatum, men rollen för serotonin i detta komplex är ofullständigt känd i normalsammanhang. Vid Parkinson och dopaminbrist, samt behandling med levodopa, sker det dock en rad patofysiologiska anpassningar som sannolikt är ogynnsamma. Levodopa kan tas upp av serotonin-nervändarna och ombildas till dopamin. Det lagras dock inte upp i vesikler på normalt sätt, utan frisätts ospecifikt när serotonincellen aktiveras, som en "falsk transmittor".

Det finns human- och djurexperimentella data som tyder på att detta är mekanismer som kan bidra till uppkomst av levodopa-dyskinesier.

Selektiva serotoninreceptoragonister kan verka presynaptiskt och hämma frisättningen av serotonin och den falska transmittorn och minska dyskinesier. Det är två subtyper av receptorer som verkar vara mest effektiva och medel som har effekt på dem prövas i kliniska studier vid dyskinesier.

Serotonin förefaller dock inte vara kopplat till utveckling av depression vid Parkinson, och SSRI-preparat har inte visat sig vara mindre symtomlindrande antidepressiva vid Parkinsons sjukdom.

KOPPLINGSCHEMA I DE BASALA GANGLIERNA FÖR OLIKA NERVTRANSMITTEROR



Figur 2. Modell för hur symtom uppstår vid Parkinsons sjukdom. Fyra kortexområden, med kontrollfunktioner för rörelser (primära motor kortex), perifert seende (oculomotor kortex), motivation (limbiska kortex) och planering (frontalkortex) projicerar till striatum (putamen och caudatus). Vid tillräcklig mängd dopamin tillgängligt sker en impulstrafik genom de i serie kopplade kärnorna (globus pallidum, nucleus subthalamus och thalamus). Systemet samordnar all information som krävs för att normala rörelser skall ske anpassat till omgivningen. Vid dopaminbrist sker det "upphakningar" i impulstrafiken till följd av att andra bansystem och nervtransmittorer påverkas. Symtomet dystoni vid Parkinsons sjukdom kan anatomiskt lokaliseras till störning i Globus pallidum; tremor i thalamus; och bradykinesi och initieringshinder i STN. Läkemedel med effekt på relevanta transmittorer i dessa kärnor och bansystem kan användas för att behandla dessa symtom som komplement till dopamin.

UTANFÖR BASALA GANGLIERNA

Det är främst tre system som är av intresse utanför de basala ganglierna: acetylcholin-, noradrenalin- och serotoninsystemen (med en roll i striatum också, se ovan). Dessa påverkas till del av neurodegenerativa processer, men också som indirekta effekter av behandlingar. Då det inte bara är dopaminneuron som drabbas av cellförluster utan också dessa system, anges ibland Parkinsons sjukdom som en multisystemsjukdom. Graden av degeneration i dessa icke dopaminerga system är dock mindre, cirka 25 procent jämfört med den omfattande dopaminneuronförlust (över 75 procent) som ses vid avancerad Parkinson.

Acetylcholinsystemet Acetylcholin är implicerat i minnes- och kognitiva funktioner, och medverkar i regleringen av vakenheten. Acetylcholin har också en rytmisk frisättning i vissa kärnor och medverkar bland annat i uppkomst av tremor. Gångfunktioner kan också vara påverkade av störningar i acetylcholinerga kärnor.

Innan levodopa fanns tillgängligt var antikolinerga läkemedel de enda medel som fanns för behandling av Parkinson. Denna behandling har så gott som helt försvunnit.

Roll i kliniken – antikolinergika:

För neuroleptikaframkallade sekundära parkinsonismsymtom har antikolinergika som Pargitan Mite och Pargitan samt Akineton en roll.

Vid mycket svårbehandlad tremor kan antikolinergika vara ett tillfälligt tillägg, men DBS bör övervägas om långvarig behandling behövs.

Vid dystonier som inte svarar på behandling mot dosglappen eller fokal behandling med botulinustoxinbehandling kan Pargitan Mite och Pargitan användas.

Vid svår salivering kan atropin ögondroppar med fördel användas lokalt i munhålan. Dosen kan hållas mycket låg med 1–5 droppar inför måltider eller natten och detta kan ge en god effekt utan större risk för konfusion eller kognitiv nedsättning.

Vid urinträngningar kan de sedvanliga antikolinerga medlen användas. Deras selektiva effekter gör att de inte har någon avgörande gynnsam effekt på Parkinsonsymtom.

Roll i kliniken – kolinerga medel:

I motsats till att bromsa effekten av acetylcholin kan kolinesterashämmare höja halten av centralt acetylcholin vid kognitiv svikt och demensutveckling vid Parkinsons sjukdom. Rivastigmin har indikationen demens vid Parkinson. Demens vid Parkinsons sjukdom har en egen definition och ett eget sjukdomsmönster, med mindre minnespåverkan än vid Alzheimers demens. Synhallucinos kan förbättras av kolinesterashämmare liksom en förbättrad vakenhet. Patienter med tendens till konfusion kan också vinna på behandling.

Rivastigmin kan ges som plåster med fördelen att gastrointestinala besvär är mindre framträdande, vilket ger en lättare start av behandlingen. Det är teoretiskt möjligt att Parkinsons sjukdom försämras vid start med kolinesterashämmare, men i praktiken ses inte detta hos en Parkinsonspatient med pågående behandling med levodopa eller dopaminago-

nister, då den dopaminerga effekten av dessa vida överstiger de parkinsonistiska effekterna av kolinesterashämmaren.

Noradrenalsystemet Det noradrinerga systemet med ursprung i locus ceruleus, och som är belägen i omedelbar närhet till svarta substansen, påverkas på flera sätt vid Parkinsons sjukdom. Det sker en viss degeneration av denna typ av nervcell samtidigt med dopaminerga nervcellerna men som mest cirka 30 procent.

Levodopabehandling ger en farmakologisk presynaptisk hämning av upptaget noradrenalin, och dopamin konkurrerar med noradrenalin.

Balansens mellan dopamin och noradrenalin är viktig för den normala sömnrhythmen, med djupsömnsperioder omväxlande med REM-sömnsperioder. När noradrenalsystemet slås ut experimentellt sker inte heller den normala blockeringen att röra sig under REM-sömnen (så kallad REM-sömsakinesi). Det kan vara denna sänkning av noradrenalin effekten som gör att flera parkinsonismsjukdomar är relaterade till REM sleep behaviour disorder (RBD), då man lever ut sina drömmar.

Det är vanligt med sömnrhythmrubbningar vid Parkinson, och mycket vanligt är fragmentering av sömnen på efternatten.

Erfarenheterna är goda av att ge låga doser av mianserin (10 mg) och mirtazapin (15 mg) till natten. Det kan förbättra störd sömnrhythm. Om det är medlens noradrenalin höjande effekter, eller andra effekter, till exempel, medierat genom histaminsystemet, som ger dessa gynnsamma resultat är oklart, men teoretiskt är en ökad noradrenalin effekt gynnsam för dessa symtom och sömnförbättringen kan oftast uppnås helt utan andra sömnmedel. I dessa låga doser är samtidig MAO-B-hämning vanligen inte några problem, och några dosjusteringar av dem behövs vanligen inte.

Noradrenalin är också implicerat i depressiva symtom vid Parkinsons sjukdom och erfarenhetsmässigt har SNRI bättre effekt vid depression än SSRI vid Parkinson.

Vid lätt depression kan de ovan nämnda låga doserna mianserin/mirtazapin förslås. Vid mer uttalade symtom är medel som venlafaxin 75–300 mg effektiva. Samtidig MAO-B-hämning ökar sannolikheten för ett serotonin syndrom med diarré, svettningar, ökade reflexer, och klonus i benen och eventuell konfusion som följd.

Perifert, utanför CNS, kan noradrenalinbrist bidra till lågt blodtryck. I Japan finns registrerat en prodrog till noradrenalin, L-threo-dops, men den har ännu inte registrerats i Europa. Enstaka patienter har dock behandlats i Sverige under licensförskrivning.

SAMMANFATTNING

Parkinsons sjukdom är komplex och innefattar en rad nervbanor och kan uppfattas som en multisystems sjukdom, även om dopaminsystemet dominerar. En rad symtom kan kopplas till andra neurotransmittorer. Graden av påverkan är vanligen mindre, och behandlingseffekterna kan därför vara lättare att uppnå. Det är ofta framgångsrikt att behandla med läkemedel som täcker dessa symtom. Risken för polyfarmaci är dock uppenbar och försiktiga doseringar och vaksamhet för interaktioner och negativa effekter bör vara hög.



HÅKAN WIDNER

överläkare, neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund
hakan.widner@skane.se

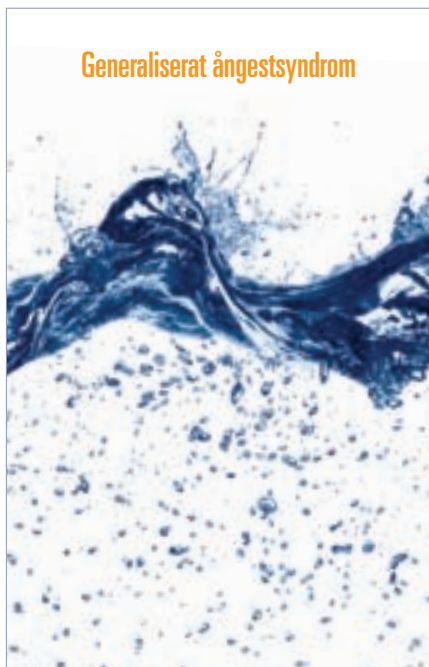


Lyrica — ett alternativ i din terapiarsenal.

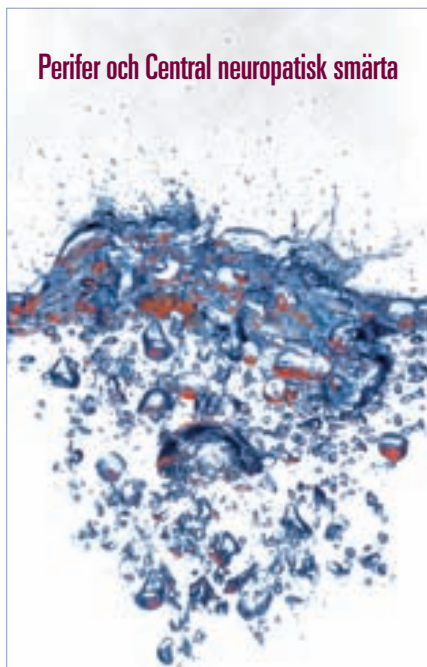
Lyrica® (pregabalin) har tre godkända indikationer och har en verkningsmekanism som påverkar flera olika signalsubstanser.¹ Lyrica är dessutom ensamt om att vara indicerat för central neuropatisk smärta.¹

Lyrica har dokumenterad effekt på patienter som inte fått fullgod effekt alternativt inte tolererat behandling med generiska förstahandsalternativ.^{2,3*}

Generaliserat ångestsyndrom



Perifer och Central neuropatisk smärta



Tilläggsbehandling för partiella anfall vid epilepsi hos vuxna



LYR20120621PSE05

LYRICA
PREGABALIN

Referenser: 1. www.fass.se, 2. Rickels K, et al. Int Clin Psychopharmacol. 2012; 142-150, 3. Toth et al., Pain Medicine 2010; 11: 456-465. **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 tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet vid förskrivning till pat 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. Rx. ***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.

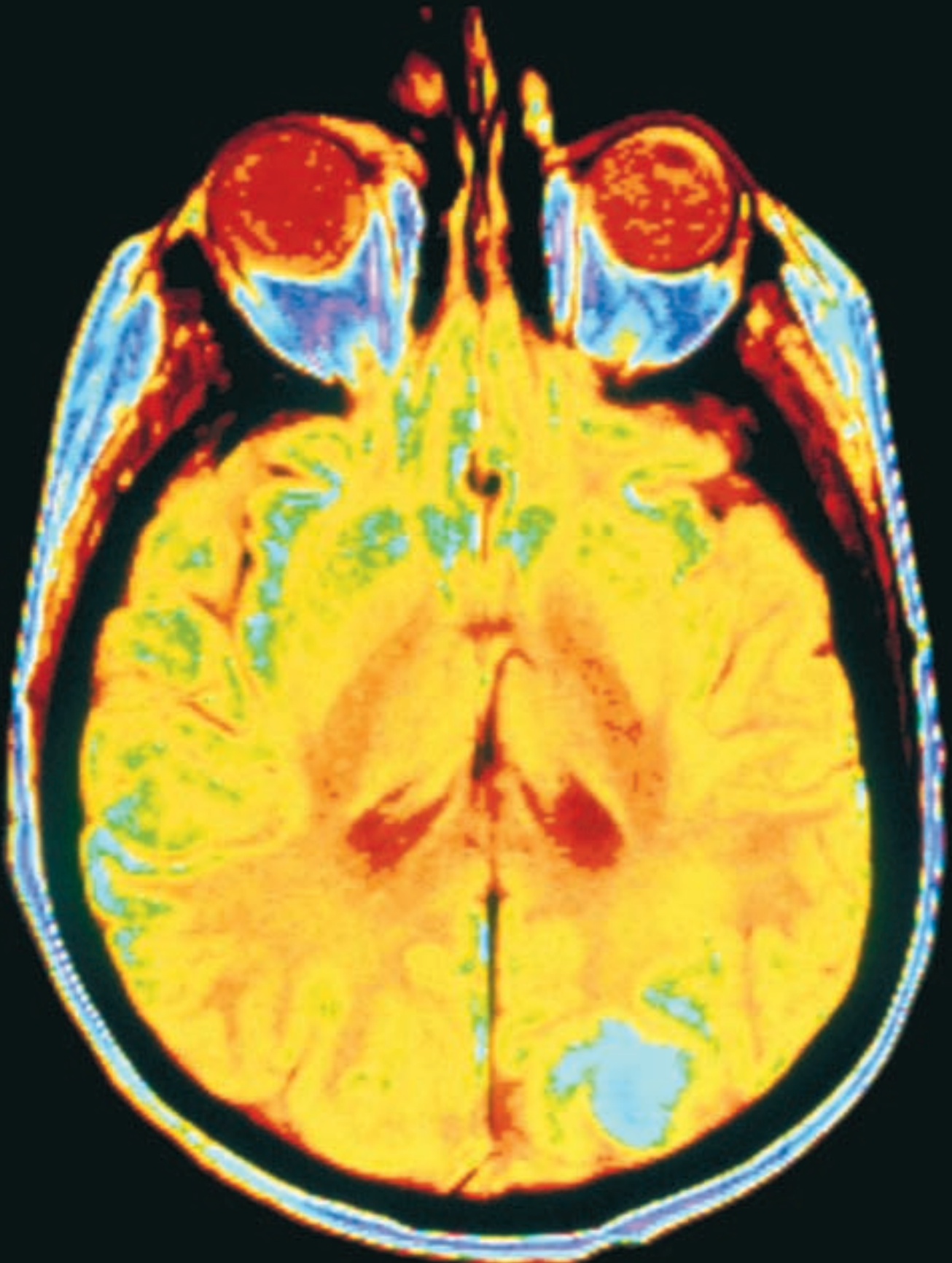
LYR201205PSE13

Senast uppdaterade produktresumé 01/2012 För mer information och prisuppgifter se www.fass.se. ATC N03A

Pfizer AB 191 90 Sollentuna
Fax 08-550 520 10 www.pfizer.se



Endovaskulär behandling vid akut ischemisk stroke



Stroke måste behandlas snabbt för att förhindra permanenta skador på hjärnan. Vid endovaskulär trombektomi förs ett instrument in från en artär i lumsken till den blockerande blodproppen i hjärnan, varefter denna mekaniskt dras ut ur kroppen. En patient kan bli helt återställd även om den hunnit få komplett halvsidig förlamning och talförlust innan behandlingen sätts in. Den framtida utvecklingen går med stor sannolikhet mot att allt fler patienter behandlas med endovaskulär trombektomi och ett flertal studier har initierats för att utvärdera metoden, skriver här överläkare **Tommy Andersson**, neuroradiologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

Akut ischemisk stroke är i dag den tredje vanligaste dödsorsaken i västvärlden med 10–12 procent av den totala dödligheten. Att försöka skydda hjärnan med främst farmakologiska medel från följderna av den syrebrist som en blodpropp orsakar har varit i fokus för forskning och utveckling under lång tid.

Då sådana nervcellsskyddande mediciner dock aldrig fungerat på människor eller haft oacceptabla biverkningar har den akuta behandlingen i stället inriktats på revaskularisering, det vill säga att man öppnar upp det stängda blodkärlet igen genom att lösa upp eller avlägsna den tromboemboli som blockerar blodflödet. Sådan reperfusion av de delar av hjärnan som lider av akut syrebrist är i dag den mest effektiva behandlingen för strokepatienter.

Genom att återställa blodflödet till den hotade vävnaden kan man i bästa fall helt förhindra att en hjärninfarkt utvecklas eller åtminstone minska dess storlek och utbredning. Kliniskt kan patienterna ibland förbättras omedelbart och dramatiskt men framförallt möjliggörs på sikt en snabbare och mer kom-

” På senare tid har självexpanderande stentar, så kallade ”stenttrievers”, börjat användas i stor utsträckning och de är i dag förstahandsvalet för många neurointerventionalister.”

plett återhämtning som ofta innebär att en majoritet av patienterna klarar sig helt själva utan hjälp efter tre månader.

Många patienter kan bli helt återställda, återgå till arbete och även i övrigt till det liv de levde före strokeinsjuknandet. En sådan revaskularisering, öppnande av ett blockerat blodkärl, kan i dag uppnås medicinskt-farmakologiskt eller kirurgiskt-mekaniskt. Den farmakologiska behandlingen sker med propplösande, trombolytiska läkemedel som administreras intravenöst medan den mekaniska behandlingen genomförs med så kallad mekanisk endovaskulär trombektomi.

Ett mellanting är när man ger propplösande läkemedel intraarteriellt direkt på platsen för blodproppen.

MEDICINSK TROMBOLYS

Intravenös trombolyt med rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) har visat sig vara en effektiv och säker behandling i flera randomiserade studier. Initialt påvisades positiv effekt av behandlingen om den gavs inom tre timmar efter debut av strokesymtomen men på senare tid har fönstret förlängts till 4,5 timmar.

Men trots att intravenös farmakologisk terapi är kliniskt effektiv i stora serier kommer mer än 50 procent av de behandlade patienterna att förbli allvarligt neurologiskt handikappade eller dö. Risken för ett sådant negativt resultat är

större för patienter med hög ålder som har grava neurologiska bortfall efter insjuknandet och där blodproppen kvarstår länge. Så om behandlingen inte kan uppnå revaskularisering, det vill säga ett återställande av blodflödet, är chanserna mycket små för ett gott kliniskt resultat.

Det har visat sig att möjligheten till rekanalisering med hjälp av iv rt-PA är särskilt liten vid okklusion av stora, proximala kärl. Vid okklusion av arteria carotis interna uppnås rekanalisering hos endast cirka 10 procent av patienterna medan motsvarande siffra för arteria cerebri media är cirka 25 procent. Många strokepatienter har just blodproppar i stora kärl och följden blir att antalet patienter som måste behandlas för att en av dem skall bli hjälpt (num-

bers needed to treat) är hög och ökar ju senare behandlingen startas.

För att förhindra död eller allvarlig neurologisk skada som nödvändiggör ständig hjälp i vardagen hos en patient måste man behandla fyra patienter om man startar inom 90 min. Om behandlingen i stället startas inom 3 eller 4,5 timmar så är motsvarande siffra sju respektive fjorton patienter.

Ett annat problem är att många patienter exkluderas från att behandlas med intravenös trombolys. Exempelvis får det enligt gällande riktlinjer inte ges om man inte kan fastställa tiden för symtomdebut, om patienten nyligen har opererats eller om han/hon behandlas med vissa blodförtunnande mediciner. Sammanfattningsvis kan det konstateras att intravenös trombolys är en beprövad behandling med bevisad effekt som bör utföras på alla patienter som inte undantas från behandlingen.

INTRAARTERIELL TROMBOLYS

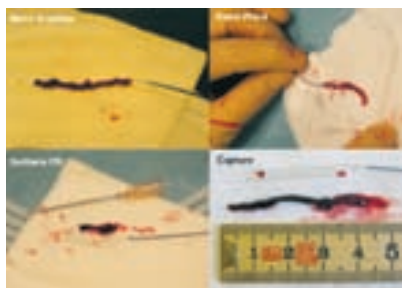
Men, det behövs ytterligare behandlingsalternativ dels för de patienter som av olika anledningar inte kan få propplösande läkemedel, och dels för sådana som inte har någon effekt av sådan intravenös farmakologisk terapi.

Skulle då intraarteriell endovaskulär trombolys med propplösande läkemedel kunna vara en sådan ytterligare terapi? Tre randomiserade studier, PROACT I, PROACT II och MELT, studerade effekten på ocklusioner av arteria cerebri media om infusionen påbörjades inom sex timmar efter symtomdebut. De behandlade patienterna hade en högre grad av rekanalisering och bättre kliniskt resultat efter 90 dagar jämfört med kontrollgrupperna men även en högre förekomst av symtomatisk intrakraniell blödning.

Kombinationen av intravenös och intraarteriell trombolys har undersökts i IMS I- och IMS-II-studierna. Patienterna fick iv rt-PA om behandlingen kunde påbörjas inom tre timmar varefter samma läkemedel administrerades i tillägg även intraarteriellt. Resultaten jämfördes med dem från en annan stor strokestudie. Behandlade patienter i både IMS I och IMS II hade signifikant bättre resultat jämfört med placebobe-handlade patienter från den andra jämförande studien och en liknande andel

symtomatiska intrakraniella blödningar jämfört med aktivt intravenöst behandlade patienter i den andra studien.

Sammanfattningsvis kan intraarteriell trombolys som tilläggsbehandling ge ytterligare positiv effekt men behandlingsresultaten är totalt sett inte påfallande förbättrade. Detta kanske bland annat beror på att farmakologisk terapi, såväl intravenöst som intraarteriellt, tar tid och tid är precis det som saknas för en akut strokepatient.



Figur 1. Tromboembolier som har avlägsnats med det ursprungliga MERCI-instrumentet X5 ("korksruven") och med olika "stenttrievers", Trevo Pro-4, Solitaire FR och Capture. Dessa är alla CE-märkta och kommersiellt tillgängliga i dag i Europa.

MEKANISK TROMBEKTOMI

Om man vid den akuta behandlingen av ischemisk stroke måste vara snabb och effektiv men ändå patientsäker, är då mekanisk trombektomi den behandling vi söker? Kan den vara ett alternativ för patienter som inte omfattas av intravenös behandling, till exempel patienter som söker vård mer än 4,5 timmar efter symtomdebut eller då tiden för denna är oklar? Kan den också erbjuda något för "non-responders", för vilka den intravenösa infusionen inte fungerar?

Vi vet att patienter med svåra stroke-symtom (12 eller mer på NIH-strokeskalan) oftast inte har effekt av intravenös behandling. Dessa patienter har i de flesta fall ocklusion av ett stort proximalt kärl med en vanligen lång tromboemboli, ofta överstigande 8 mm i längd.

Mycket talar för att svaret på dessa frågor är "ja" även om det i dag inte finns några randomiserade studier för mekanisk trombektomi. Tekniken har

emellertid utvärderats i två prospektiva, icke-randomiserade studier, MERCI och Multi-MERCI. Båda dessa studier inkluderade patienter med tromboembolisk ocklusion av stora kärl där mekanisk trombektomi kunde påbörjas inom 8 timmar efter symtomdebut.

I MERCI-studien ingick patienter med kontraindikation för iv rt-PA-behandling medan det i Multi-MERCI även ingick patienter som utan positiv effekt hade behandlats med intravenös trombolys. Det fanns en större andel rekanaliserade patienter i båda dessa studier i jämförelse med kontrollgruppen i en annan stor studie, ProAct II. Procentandelen oberoende patienter vid 90 dagars uppföljning var relativt bra (36 procent i Multi-MERCI) men det fanns en högre dödlighet jämfört med aktivt behandlade patienter i ProAct II.

I de båda studierna Penumbra Pivotal Stroke Trial och Penumbra Post Trial utvärderades en teknik där man aspirerar tromboembolierna. Båda studierna visade en mycket hög procentandel rekanaliserade patienter men andelen oberoende patienter vid 90 dagars uppföljning var relativt låg i den första studien med en hög dödlighet jämfört med motsvarande i Multi-MERCI. Resultatet blev emellertid markant förbättrade i Post-studien med en större andel oberoende patienter efter 90 dagar och en minskad andel döda och svårt skadade.

SJÄLVEXPANDERANDE STENTAR

På senare tid har självexpanderande stentar, så kallade "stenttrievers", börjat användas i stor utsträckning och de är i dag förstahandsvalet för många neurointerventionalister. Det är stentar som expanderar automatiskt när de lämnar sin leveranskateter, och som hålls fast med hjälp av en ledare. Stenttrievern placeras mitt över tromboembolin och när man väntat några minuter och stentmaskorna trängt in i blodproppen dras stentet med vidhängande trombmassor ned och in i guidekatetern placerad i arteria carotis interna och genom denna vidare ut ur kroppen.

En sådan stenttriever, Solitaire FR, användes vid sex erfarna europeiska center där retrospektiva data samlades in för 141 patienter. I denna studie lyckades man öppna det ockluderade kärlet hos 86 procent av patienterna, 6 procent

fick symtomatiska intrakraniella blödningar. Ett bra resultat, definierat som att patienterna var oberoende och klarade sig själva efter 90 dagar, konstaterades hos 55 procent av de behandlade patienterna.

"I dag förefaller revaskularisering med intravenös trombolys och/eller mekanisk trombektomi vara det bästa alternativet där teknikerna kombineras."

Liknande resultat med samma stentriever presenterades vid den internationella strokekonferensen i New Orleans, USA, februari 2012. I den så kallade SWIFT-studien lyckades man få rekanalisering med hjälp av Solitaire hos 61 procent av patienterna medan symtomatisk intrakraniell blödning uppstod hos 2 procent. Vid uppföljningen efter 90 dagar var 58 procent av patienterna oberoende.

Det finns också flera pågående nationella, prospektiva, randomiserade studier för mekanisk trombektomi med syfte att framförallt studera säkerhet och effektivitet, till exempel THRACE i Frankrike och MR CLEAN i Nederländerna. I IMS III, som utförs i USA, Kanada, Australien och Europa, studeras åter en kombination av intravenös och intraarteriell behandling, vilket sedan jämförs med konventionell intravenös trombolys. I den intraarteriella behandlingen ingår trombektomi med MERCI-systemet och faciliterad intraarteriell trombolys med ett system som omfattar ultraljud, benämnt EKOS.

Den 19 april i år meddelades det att NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) beslutat att rekryteringen till studien skulle upphöra baserat på rekommendationer från studiens DSMB (data and safety monitoring board). Beslutet fattades på grund av så kallad "futility", vilket innebär att det inte fanns några skillnader mellan de två patientgrupperna i studien. Uppföljningen av patienterna kommer att fortgå och det fanns inga säkerhetsmässiga invändningar. Vi får vänta och se detaljerna i studien och vad grunden var för detta beslut.

Sammanfattningsvis förefaller mekanisk trombektomi vara en säker och effektiv metod som ger möjlighet till goda kliniska långtidsresultat. Den kan användas både på patienter som exkluderas från behandling med intravenös

trombolys och för patienter som inte har någon effekt av sådan behandling.

SAMMANFATTNING OCH FRAMTID

I dag är akut ischemisk stroke en mycket vanlig sjukdom som framförallt drabbar äldre människor i den industrialiserade världen. Med en åldrande befolkning kan en stadig ökning av antalet strokepatienter troligen förväntas. För alla dessa patienter behöver vi säkra och effektiva behandlingsalternativ.

I dag förefaller revaskularisering med intravenös trombolys och/eller mekanisk trombektomi vara det bästa alternativet där teknikerna kombineras och används som olika verktyg i samma behandlingsarsenal. Vi behöver följaktligen också en standardiserad utbildning för ett ökande antal neurointerventionister inom en snar framtid.

Av denna anledning har den europeiska specialistläkarorganisationen UEMS (Union Européenne des Médecins Spécialistes) under 2011 fastställt riktlinjer och en kursplan för utbildning inom neurointervention för att den studerande skall uppnå så kallad "Certification of particular qualification", samt ett system för godkännande och certifiering av de lokala utbildningsprogrammen på de olika sjukhusen och institutionerna.

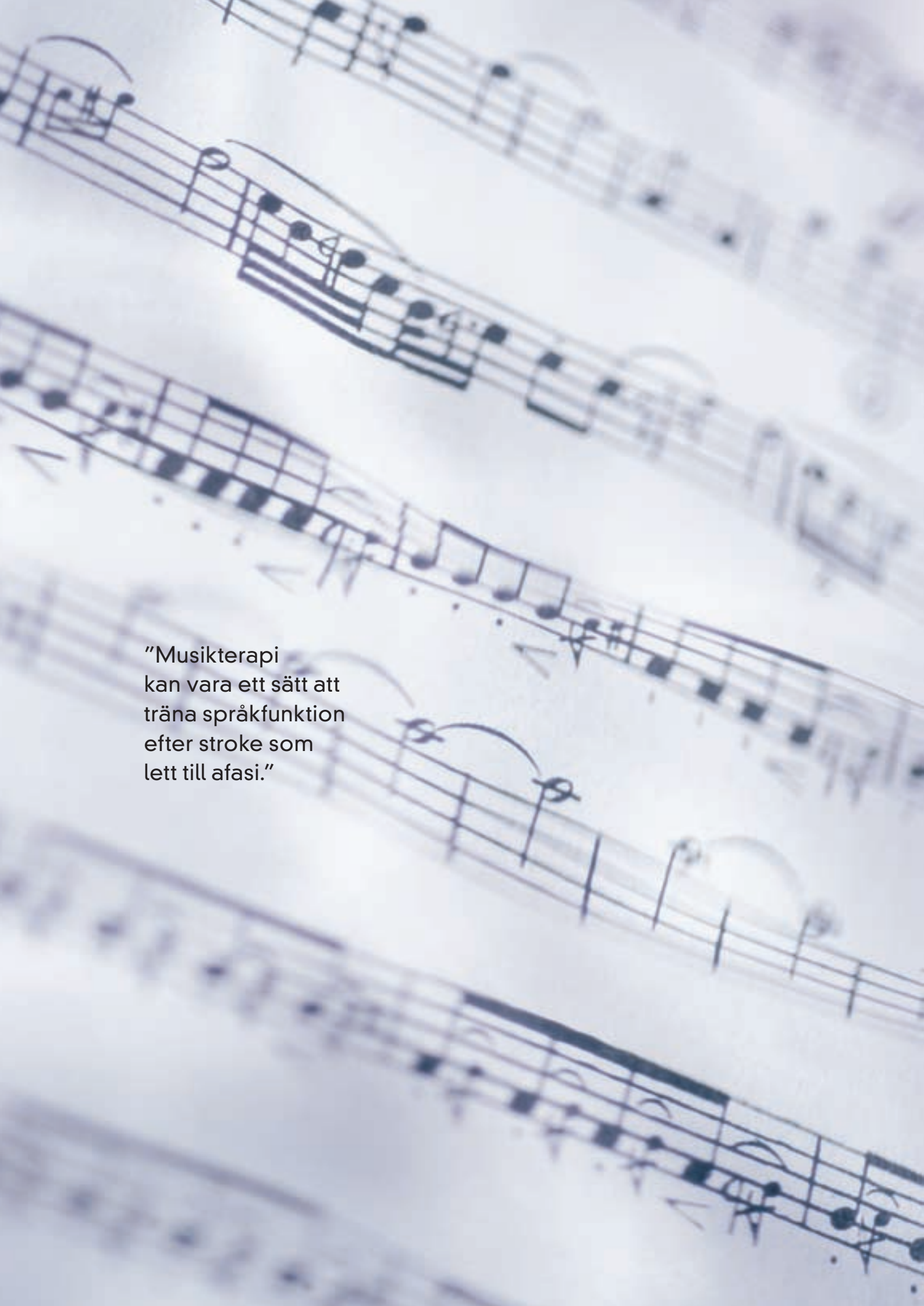
Kombinationen av nya och bättre verktyg, både farmakologiska och mekaniska, och en standardiserad utbildning av operatörerna, kan förhoppningsvis leda till ett förbättrat resultat för de många patienter som annars riskerar att dö eller bli allvarligt skadade av en akut ischemisk stroke.

REFERENSER

1. Andersson T, Kuntze Söderqvist Å, Söderman M, et al; Mechanical thrombectomy as the primary treatment for acute basilar artery occlusion: experience from 5 years of practice. *J Neurointerv Surg.* 2012;Mar 20 (Epub ahead of print)
2. Dávalos A, Mendes Pereira V, Chapot R, et al; Retrospective multicenter study of Solitaire TM FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke.* Accepted.
3. Global burden of stroke; <http://www.who.int>
4. IMS III: www.ims3.org
5. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al; Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 2010;375:1695-703.
6. Smith WS; Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1177-1182.
7. Tarr R, Hsu D, Kulcsar Z et al; The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe. *J Neurointerv Surg.* 2010;2:341-4.
8. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al; Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007;369:275-82.
9. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al; Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet.* 2008;372:1303-09.
10. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al; Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2009;7(4).



TOMMY ANDERSSON
överläkare, Neuroradiologiska Kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, tommy.andersson@karolinska.se



"Musikterapi
kan vara ett sätt att
träna språkfunktion
efter stroke som
lett till afasi."



21st European Stroke Conference, Lissabon, 22–25 maj 2012

Intressanta resultat för den framtida STROKEVÅRDEN

Årets ESC-konferens i Lissabon presenterade ett digert innehåll, från forskning till klinik och från organisation av strokesjukvård och strokeutbildning till återhämtning efter stroke. Cirka 3 000 delegater hade möjlighet att välja bland 1 241 presentationer och symposier. En av höjdpunkterna var de alldeles nya resultaten från IST-3-studien, som kan få stor betydelse för framtida riktlinjer för trombolysbehandling vid akut stroke. Här refererar professor **Arne Lindgren**, Neurologiska klinken, Skånes universitetssjukhus, Lund, ett urval presentationer för NiS läsare.

Den tjugoförsta europeiska strokekonferensen ESC ägde i år rum i Lissabon. Detta var, liksom tidigare år, årets viktigaste och värdefullaste internationella möte kring klinisk strokeverksamhet och strokeforskning. Utöver 1 241 abstrakter genomfördes teaching courses, minisymposier, akademiska symposier, educational sessions, sessioner för stora kliniska studier, med mera. Dessutom genomfördes utanför det officiella programmet ett flertal olika satellitsymposier, vanligtvis sponsrade av industrin.

Ofta pågick upp till sex olika parallella aktiviteter samtidigt, med ett utbud som sträckte sig från experimentell laboratorieforskning till riskfaktorer, kliniskt omhändertagande och återhämtning efter stroke och vidare till organi-

satoriska möten kring strokeforskning och strokesjukvård. Det var som vanligt en stor utmaning för delegaterna att välja för att få ut så mycket som möjligt av all information som erbjöds.

Här är några exempel på vad som togs upp.

RISKFAKTORER, PREVENTION

- Även om vi i dag känner till mycket om olika riskfaktorer för stroke och kardiovaskulär sjukdom går utvecklingen fortsatt framåt även på detta område. Detta diskuterades på en teaching course om strokeprevention, där bland annat professor **Per Wester**, Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet, påpekade att det nu finns uppdaterade versioner av det mycket använda SCORE-systemet. SCORE-syste-

met har använts för att bedöma tioårsrisk för kardiovaskulär död genom att ta hänsyn till olika faktorer som ålder, kön, rökning, blodtryck och kolesterolvärden. En ny version som delar upp Europas länder i hög- respektive lågrisk-länder finns nu publicerad¹.

- Vid en senare session framförde professor **Peter Rothwell**, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, att kalciumantagonister kan vara ett lämpligt val av antihypertensiv behandling för att minska variabilitet i blodtrycket. Blodtrycksvariabilitet kan eventuellt öka risken för stroke. Rothwells grupp har tidigare publicerat översikter kring detta och då framfört att blodtrycksvariabilitet hos patienter kan vara ett tecken på ökad risk för stroke^{2,3}.

VITSUBSTANSFÖRÄNDRINGAR

Det är välkänt att olika typer av vitsubstansförändringar på CT- respektive MR-undersökningar är vanligt förekommande, speciellt i högre åldersgrupper. Men det är ofta svårt att avgöra vilken klinisk betydelse upptäckten av sådana förändringar har. Vid ett intressant minisymposium diskuterades flera aspekter på vitsubstansförändringar, både lakunära infarkter och mer ospecifika, högsignalerande vitsubstansförändringar på MR (white matter hyperintensities – WMH).

- Professor **Joanna Wardlaw**, Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh tog upp att det kan finnas många olika orsaker till fynd på MR av lokaliserade respektive utspridda vitsubstansförändringar. Dessa orsaker kan inkludera akuta lakunära infarkter, äldre lakunära infarkter där visst parenkym finns kvar, äldre lakunära infarkter där en regelrätt lakun med vätskeansamling har uppstått, vidgade perivaskulära rum, vidgade perivaskulära rum med kringliggande inflammatoriska förändringar, diffusa inflammatoriska förändringar, samt ospecifika WMH.

Detta pekar på hur svårt det kan vara att kliniskt avgöra om påvisade vitsubstansförändringar är relaterade till en patients symtom eller inte. Joanna Wardlaw diskuterade därefter mer i detalj lakunära infarkter och om dessa kan ha varierande bakomliggande patogenetiska faktorer och om dessa faktorer i sin tur kan påverka den lakunära infarktens utseende och lokalisation. Man brukar anse att lakunära infarkter uppkommer på grund av ischemi i utbredningsområdet för en penetrerande ändartär i hjärnan och att orsaker till detta skulle kunna vara antingen lipohyalinos, ateroskleros eller embolisering.

Joanna Wardlaw hänvisade till en relativt liten studie av Del Bene A et al. som presenterades i abstraktform på Lissabonkonferensen. Man fann i denna studie att embolisk orsak var vanligare (cirka 13 procent) vid lakunär infarkt i basala ganglier än vid lakunär infarkt i centrum semiovaleområdet (ca 4 procent). Det kan tyda på att olika typer av bakomliggande riskfaktorer har olika betydelse för uppkomst av lakunära in-

farkter beroende på var dessa infarkter är anatomiskt belägna.

- Professor **Hugues Chabriat**, Service de Neurologie, Hopital Lariboisière, Université Paris, Frankrike, tog upp att man finner alltför genetiska orsaker till WMH när detta återfinns i vissa släkter. Han framförde också det numera ganska välkända sambandet mellan vitsubstansförändringar och risk för hjärnblödning, ett samband som bland annat rapporterats efter undersökning av två stora patientmaterial⁴. Dock är det fortfarande oklart vilken betydelse dessa fynd har för den kliniska handläggningen av patienter med WMH. Chabriat tog också upp att hypertoni kan vara speciellt relaterat till WMH belägna djupt i den vita substansen och kanske inte i riktigt lika stor grad till periventrikulära WMH⁵.

”Subkortikala förändringar är inte ovanligt och gångstörningar vid dessa tillstånd är viktiga att uppmärksamma.”

- Vid samma session diskuterade professor **Hansjörg Bänzner**, Neurologiska kliniken, Stuttgart, gångstörning vid subkortikal påverkan. Subkortikala förändringar är inte ovanligt och gångstörningar vid dessa tillstånd är viktiga att uppmärksamma. Han tog upp progressiv subkortikal vaskulär encefalopati som är relaterat till WMH och ger symtom som demens, apati, exekutiva svårigheter och gångstörning. Gångstörningen karakteriseras av kort steglängd, bredspårighet, svårigheter att initiera gång, dysrytmisk gång och fall, vilket kan betecknas som typiska fynd vid gångstörning vid diffus subkortikal påverkan^{6,7}.

- Småkärlsjukdom kan också tänkas variera i förekomst beroende på etnisk respektive geografisk tillhörighet, vilket diskuterades i ett föredrag av professor **Bo Norrving**, Institutionen för kliniska

vetenskaper, Skånes universitetssjukhus, Lund, vid ett annat av de många symposierna på konferensen.

RESULTAT FRÅN IST-3-STUDIEN

- En mycket emotsedd höjdpunkt var den presentation vid en session om stora kliniska studier som Professor **Peter Sandercock**, Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, gjorde om de huvudsakliga resultaten från den stora tredje internationella strokestudien IST-3. Resultaten publicerades samma dag som presentationen⁸. Studien omfattar 3 035 patienter med akut ischemisk stroke som randomiserades till tPA-behandling eller placebo.

Studien är ett typexempel på klinisk studie som baseras på att patienter inkluderas när behandlande läkare är osäker på om aktiv behandling verkligen är till nytta för patienten. Med denna

osäkerhetsprincip inkluderades 1 617 patienter som var över 80 år och 1 007 patienter där randomisering skedde 4,5–6 timmar efter insjuknandet (äldre såväl över som under 80 år) i studien.

Peter Sandercock drog slutsatsen att trombolys inom sex timmar förbättrade funktionell status för patienter som inkluderats i IST-3 och att effekten inte tycktes vara minskad för äldre personer.

- Vid samma session redogjorde därefter **Joanna Wardlaw** för en uppdaterad metaanalys kring trombolysbehandling där nu även resultaten från IST-3 tagits med. Även dessa resultat publicerades samma dag i *Lancet*⁹.

I denna analys inkluderades upp till 12 prövningar med 7 012 patienter – där IST-3 bidrar med en försvarlig andel. Slutsatsen av metaanalysen var enligt Joanna Wardlaw att resultaten stödjer tidigare resultat att behandla denna typ



av patienter med akut ischemisk stroke så tidigt som möjligt. Om en fördröjning har uppstått kan det dock tänkas finnas en del patienter som har nytta av behandlingen upp till sex timmar efter insjuknandet.

Vi kan nu se fram emot hur olika riktlinjer kommer att tolka dessa resultat. Det är inte omöjligt att åldersgränsen 80 år kommer att tas bort och vi vet att det redan i dag förekommer att man bedömer det som indicerat att behandla patienter med akut stroke med trombolys trots att patienten är över 80 år.

Tidsfönstret 4,5–6 timmar kommer också att diskuteras vidare. Trots slutsatserna i IST-3 kan det finnas olika uppfattning om behandling inom detta tidsfönster verkligen är till mer nytta än skada för patienten¹⁰.

INTRACEREBRAL BLÖDNING

Vid en av konferensens huvudsessioner, ESC Lecture, höll professor **Steven Greenberg**, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, en uppdatering om intracerebral hjärnblödning (ICH). Steven Greenberg tillhör den välkända forskargruppen vid Massachusetts General Hospital som tagit fram viktiga forskningsresultat kring intracerebrala

blödningar. I sitt föredrag diskuterade han de olika typerna av ICH, särskilt skillnaden mellan lobära och djupa ICH.

Vid lobära ICH verkar amyloid ha större betydelse. Detta kan vara kopplat till genetiska varianter i ApoE-genen (apolipoprotein E). Olika ApoE-varianter kan tänkas ha olika betydelse. ApoE epsilon4-allelen, som också har relation till Alzheimers sjukdom kan eventuellt leda till minskad clearance av betaamyloid i kärlväggen medan ApoE epsilon2 kanske kan vara relaterat till nedbrytning av kärlväggen och inte direkt till amyloid.

Bostongruppen har gjort många studier kring amyloid och ICH, bland annat PET-studier med Pittsburgh compound B (PiB) som anses vara en marker för amyloidförekomst.

Djupa ICH tycks vara mer relaterade till hypertoni. Risken för ny ICH kan vara större vid lobär ICH menade Steven Greenberg som dock i sin grupps arbete inte funnit någon ytterligare ökad risk för nya blödningar hos patienter som fick trombocythämmare efter lobär respektive djup ICH¹¹. Det kan dock vara en annan situation när det gäller antikoagulantabehandling vid

förmaksflimmer där både amerikanska och europeiska riktlinjer är inne på att nyttan med antikoagulantabehandling i denna situation mer kan ifrågasättas vid lobär ICH än vid djup ICH^{12,13}.

- Steven Greenberg diskuterade också cerebrala mikrobldningar och makrobldningar. Han framförde teorin att det kanske inte finns så många blödningar vars volym befinner sig mittemellan dessa båda typer och att detta skulle kunna tyda på att mikrobldningar i vissa lägen kan progrediera till att bli stora blödningar alternativt att de patogenetiska mekanismerna är olika.

Den sistnämnda teorin kan dock i viss mån motsägas av att även för mikrobldningar kan det finnas samband med amyloid och Pittsburgh compound B – där förekomst av PiB har relaterats till mikrobldningar. I en artikel i *Annals of Neurology* 2010 rapporteras också att fynd av PiB på PET kan göras där mikrobldningar påvisats med MR vilket ytterligare stödjer hypotesen att det finns ett samband mellan mikrobldningar och amyloid¹⁴.

För klinisk bedömning av om man skall misstänka amyloid som förklaring till blödning har de så kallade Boston-

kriterierna tagits fram. En aktuell översiktsartikel i *Current Atherosclerosis Reports* som diskuterar patofysiologi och klinik vid cerebral amyloid angiopati och dessutom i ett appendix tar upp Bostonkriterierna har nyligen publicerats¹⁵.

SYMPTOMATISK KAROTISSTENOS – ICSS

The International Carotid Stenting Study (ICSS) är en mycket viktig studie som randomiserat patienter med mer än 50 procent symtomatisk karotisstenos enligt NASCET-kriterierna till karotis-stenting (CAS) eller karotisendartäktomi (CEA). Tidigare har korttidsresultat från ICSS publicerats¹⁶.

- Nu rapporterade Professor **Martin Brown**, Neurology, University College, London, det nya primära utfallet av långtidsuppföljning i studien för att förhindra stroke hos dessa patienter. De nu presenterade resultaten innefattade 853 patienter som randomiserats till CAS och 857 som randomiserats till CEA och som följts upp under i genomsnitt 4,2 år. Även om den primära utfallsvariabeln "fatal or disabling stroke" inte skilde signifikant mellan CAS och CEA, talade de flesta andra utfallsvariablerna till CEA:s fördel. Till exempel visade det sig att alla typer av stroke sammanlagt respektive stroke med dödligt utfall båda var vanligare vid CAS än vid CEA.

Förvånansvärt var att också hjärtinfarkt med dödlig utgång var vanligare bland patienter med CAS, även om de absoluta talen för denna skillnad var små. Brown drog slutsatsen att CEA är säkrare och har effekt under längre tid jämfört med CAS, som därför bör reserveras till speciella situationer där CEA inte är möjligt.

- I ett abstrakt på konferensen diskuteras sedan också om stentdesign och användandet av protection devices i samband med CAS har betydelse¹⁷. Stentar med så kallad closed cell-design kunde relateras till signifikant lägre risk för stroke eller död i anslutning till ingreppet, jämfört med open cell-stentar (open eller closed cell har att göra med hur själva stentens nät är konstruerat). Däremot föreföll protection devices inte minska risken för symtomatiska trom-

boemboliska händelser oberoende av vilken typ av stent som användes.

NYA ANTIKOAGULANTIA

Professor **Hans-Christoph Diener**, Neurologiska klinken, Universitätsklinikum, Essen, Tyskland, hade flera anföranden kring antikoagulantia (se även konferensrapport i Neurologi i Sverige 3/11 som tar upp vilka av de nya antikoagulantia som är av störst intresse för närvarande.)

- Ett av Hans-Christoph Dieners föredrag handlade om praktiska frågor kring behandling med dabigatran. Han hänvisade till en aktuell artikel i *Thrombosis and Haemostasis*¹⁸. Artikeln diskuterar frågor som dosval, byte från warfarin till dabigatran, åtgärder för patienter som behandlas med dabigatran vid blödningskomplikation, vid kirurgi, eventuell trombolys vid akut stroke, och interaktioner.

Återigen betonades hur viktigt det är att vara vaksam på patientens njurfunktion vid dabigatranbehandling. Detta gäller inte bara när insättande övervägs utan även i senare skeden då det är viktigt, dels med allmän regelbunden uppföljning av njurfunktionen, dels med extra observans på situationer då njurfunktionen kan bli nedsatt.

En intressant tabell med interaktioner mellan dabigatran och andra läkemedel finns i också ovan nämnda artikel. Förutom flera andra interaktioner kan frågan om interaktion mellan dabigatran och karbamazepin respektive mellan dabigatran och fenytoin lyftas fram. Enligt tabellen i artikeln rekommenderas inte att dabigatran används tillsammans med något av dessa läkemedel.

ARTIS-STUDIEN

- När skall man sätta in behandling med acetylsalicylsyra efter trombolys? Man har diskuterat att tidigt insättande av acetylsalicylsyra (ASA) efter trombolys kanske skulle kunna förhindra reokklusion efter att man först uppnått rekanalisering med trombolysbehandling. Denna fråga har undersökts i ARTIS-studien vars resultat nu presenterades på sista konferensdagen av Dr **Yvo Roos**, Department of Neurology, University of Amsterdam, Nederländerna.

I studien ingick patienter som inte tidigare stått på behandling med trombo-cydhämmare och som akut insjuknat i ischemisk stroke och fått behandling med trombolys. I akutskedet, inom 90 minuter efter att tPA-behandlingen initierats, randomiserades 322 patienter till tilläggsbehandling med 300 mg acetylsalicylsyra (ASA) och 320 patienter till ingen tilläggsbehandling.

Primärt resultatmätt var mRS 0–2 (modified Rankin Scale) efter 3 månader. Man hade planerat att inkludera 800 patienter, men studien fick avbrytas i förtid på grund av att symtomatisk ICH var vanligare hos patienterna som fått tidig behandling med ASA och en icke signifikant trend till sämre utfall efter tre månader hos denna grupp (54,0 procent i gruppen med ASA och 57,2 procent i gruppen med placebo hade mRS 0–2 efter 3 månader).

Således talar fynden mot att sätta in ASA omedelbart i samband med tPA-behandlingen¹⁹. Det är sannolikt bättre att vänta med ASA till 24 timmar efter trombolysbehandlingen så som aktuella riktlinjer redan rekommenderar.

FROM SINGING TO SPEAKING

- Det har under senare år flera gånger lyfts fram att musikterapi kan vara ett sätt att träna språkfunktion efter stroke som lett till afasi eller dysfasi. Associate professor **Gottfried Schlaug**, Harvard Medical School, Boston, USA, höll ett mycket fint föredrag om hur man nu kan relatera träning till morfologiska förändringar på MR. Man gav behandling med Melodic Intonation Therapy (MIT) till en ung patient med svår afasi på grund av tidigare ischemisk stroke i vänster hemisfär.

Talet hos patienten förbättrades påtagligt med denna behandling. Det som var speciellt intressant var att man kunde relatera detta till fMRI-förändringar i den högra frontalloben samtidigt som man kunde påvisa ökad volym i vitsubstansbanor i den högra hemisfären med hjälp av MR med DTI-teknik (diffusion tensor imaging).

Den bana som tycktes utvecklas mest var fasciculus arcuatus. Det var mycket fascinerande att få se exempel på hur en patient med kronisk, stationär hjärnskada kunde förbättras kliniskt med MIT-behandling efter stroke och där man

samtidigt kunde påvisa morfologiska korrelat till denna förbättring. Denna fallpresentation är nu publicerad²⁰.

EUROPEAN STROKE ORGANISATION

Den europeiska strokeorganisationen ESO är en aktiv organisation med många uppgifter. Huvudmålsättningen är att förbättra och optimera handläggningen av stroke i Europa genom att tillhandahålla medicinsk utbildning till professionen respektive till lekmän i Europa. I linje med detta genomförs varje år bland annat en ESO Summer School.

Under en vecka undervisar stroke-specialister från Europa om framförallt kliniska aspekter på strokesjukvård. Målgruppen är unga läkare från Europa med specialintresse för cerebrovaskulära sjukdomar. Ur svensk synvinkel kan läkare på ST-nivå med framtida arbete som är tänkt att innefatta stroke-sjukvård vara lämpliga för denna kurs. 2012 genomfördes kursen i Debrecen i Ungern och en ny kurs kommer att hållas 2013.

Håll utkik efter kursen på ESO:s hemsida: <http://www.eso-stroke.org/>. ESO arbetar också med att stödja framtagande av riktlinjer för omhändertagande vid stroke. De senaste europeiska riktlinjerna för ischemisk stroke från 2008 med uppdatering från 2009 finns tillgängliga på ESO:s hemsida.

Nya riktlinjer kommer att utarbetas framöver, bland annat är riktlinjer för handläggning vid intracerebral blödning under bearbetning. Till ny president i ESO utsågs professor Michael Brainin, Departments für Klinische Neurowissenschaften und Präventionsmedizin, Donau-Universität Krems, Österrike. Från 2015 kommer också ESO att ha huvudansvaret för de europeiska strokekonferenserna.

SAMMANFATTNING

Den tjugoförsta europeiska strokekonferensen i Lissabon innehöll många intressanta nyheter kring stroke och även många diskussioner om hur olika forskningsresultat skall tolkas och inte minst omsättas i klinisk praxis. Det är mycket glädjande att de europeiska strokekonferenserna fortsätter att hålla en mycket hög standard med viktigt innehåll.

Nästa års konferens blir i London den 28–31 maj. Räkna med att nya vik-

tiga rön kring stroke då kommer att presenteras. Följ gärna konferensens hemsida på www.eurostroke.eu/lo_esc_2013.html för fortlöpande uppdatering kring konferensen i London.



ARNE LINDGREN
professor, överläkare, Neurologiska kliniken,
Skånes universitetssjukhus, Lund

REFERENSER

1. Perk J et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
2. Webb AJS et al. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011; 42:2860-2865.
3. Rothwell PM et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469-480.
4. Folsom AR et al. Risk of intraparenchymal hemorrhage with magnetic resonance imaging-defined leukoaraiosis and brain infarcts. *Ann Neurol* 2012;71:552-559.
5. Rostrup E et al. The spatial distribution of age-related white matter changes as a function of vascular risk factors - results from the LADIS study. *Neuroimage* 2012;60:1597-1607.
6. Moretti R et al. Gait and equilibrium in subcortical vascular dementia. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011;2011:263-507.
7. Baezner H et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008;70:935-942.
8. Sandercock P et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (The third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-63.
9. Wardlaw JM et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364-72.
10. Lees KR et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-703.
11. Viswanathan A et al. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:206-209.
12. Morgenstern LB et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41:2108-2129.
13. Recommendations for the Management of Intracranial Haemorrhage - Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
14. Dierksen GA et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2010;68:545-548.
15. Auriel E et al. The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:343-350.
16. Ederle J et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985-997.
17. Wodarg et al. Influence of stent design and use of protection devices on outcome of carotid artery stenting - Results from the Carotid Stenting Trialists' Collaboration (CSTC). Abstrakt presenterat i Lissabon.
18. Huisman MV et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012;107:838-847.
19. Zinkstok SM et al. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:731-737.
20. Zipse L et al. When right is all that is left: plasticity of right-hemisphere tracts in a young aphasic patient. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1252:237-245.

Restless legs – många forskningsspår

Det finns en lång rad olika forskningsfält för att komma bakom mekanismerna för restless legs syndrome, RLS. Forskningen är både experimentell och klinisk, bedrivs över hela världen och inom vitt skilda discipliner, även om den domineras av neurologer. Här presenterar överläkare **Lena Leissner** på sömnenheten, Neurokliniken, Universitetssjukhuset Örebro, de olika forskningsspår som i dag bedrivs kring etiologi och patofysiologi inom RLS.

Restless legs syndrome, RLS, betraktas i dag som en sensorimotorisk, sömnstörande, neurologisk sjukdom. Tillståndet beskrevs sannolikt för första gången i medicinsk litteratur redan 1672 av Thomas Willis, mest känd som upptäckare av circulus Willisii.

År 1849 beskrev professor Magnus Huss i sitt arbete "Alcoholismus Chronicus" en klassisk bild av RLS, för vilken han rekommenderade opium. Intressant eftersom vi fortfarande använder opiater i behandlingen av RLS. Begreppet "restless legs syndrome" myntades först 1945 i en avhandling av Karl-Axel Ekbom¹. Dessvärre saknar vi än i dag någon bra svensk översättning av namnet. Rastlösa ben indikerar för många en mental påverkan som upplevs som orättvis. "Rörliga ben" föreslog en av mina patienter nyligen, kanske inte så dumt.

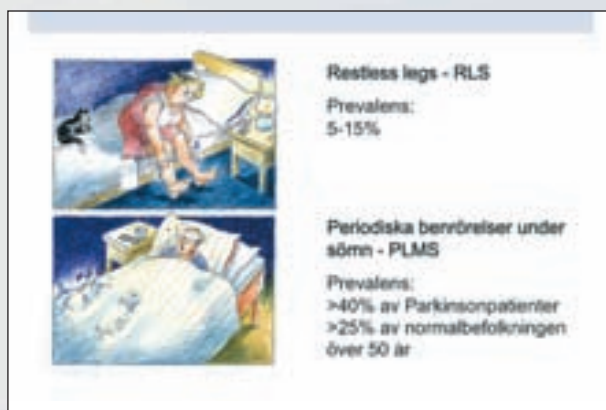
1978 publicerades för första gången data som visade en terapeutisk effekt av L-dopa mot RLS. Akpınar i Istanbul hade noterat att RLS-symtom förvärrades av dopaminantagonister och lindrades av opiater. Detta var början på den dopaminerga eran som under sent 80-tal drog igång RLS-forskningen på allvar.

SÅ, VAD ÄR RLS?

Är det en sensorimotorisk sjukdom? Sensorisk, ja, per definition, men motorisk, nej, inte nödvändigtvis. Den motoriska komponenten PLM (periodic limb movements) förekommer

hos cirka 80 procent, men finns även utan RLS som ensam entitet, ibland sömnstörande och ibland inte. PLM förekommer också vid andra sömnsjukdomar som sömnapné syndrom, narkolepsi och "rem sleep behavior disorder" (figur 1).

RLS OCH PLMS



Figur 1. Restless legs- och Periodic limb movement-syndromen stör ofta insomnandet och den genomgående nattsömnen.



"Restless legs syndrome, RLS, betraktas i dag som en sensorimotorisk, sömnstörande, neurologisk sjukdom."

Mycket talar för att de sensoriska symtomen beror på en onormal integrering av de afferenta impulserna på spinal nivå kombinerat med en störd central somatosensorisk propagation till talamus, limbiska systemet, lillhjärnan och somatosensoriska cortex medan PLM kopplas till en ökad excitabilitet på spinal nivå och en minskad supraspinal inhibition från mellanhjärnan, närmare bestämt det dopaminergt styrda området A11, som studerats noga experimentellt.

RLS är definitivt sömnstörande, åtminstone efter några år. Det är vanligt att patienter lever med långsamt tilltagande sensoriska symtom i flera år och inte söker vård förrän symtomen får sömnstörande konsekvenser. Detta gäller framförallt den ena fenotyp av sjukdomen som identifierats, med debut före 45 års ålder, ofta med hereditet för RLS och med långsam progress. Den andra fenotypen kännetecknas av högre debutålder, ålder över 45 år, utan hereditet, är ofta en sekundär form av RLS och har snabbare symtomprogress.

Sömnen störs på flera sätt. De sensoriska symtomen är värst på kvällen och i vila och interfererar därför med insomnandet vilket ger en avkortad sömntid. Väl i sömn medför de motoriska symtomen, om de finns, och även de sensoriska,

frekventa arousals och uppvaknanden och en därigenom splittrad sömn av nedsatt kvalitet, oftast med tydligt reducerad mängd djupsömn (figur 2, 3a/b och 4).

Då är frågan, är det en neurologisk sjukdom? Detta leder oss in på den forskning som bedrivs kring etiologi och patofysiologi.

DOPAMINSPÅRET

Misstanken om att det dopaminerga systemet skulle vara inblandat väcktes således tidigt utifrån farmakologiska effekter. Eftersom symtomen är som värst den tid på dygnet då dopaminnivåerna är som lägsta och medicinering med dopaminerga läkemedel lindrar samtidigt som dopaminantagonistiskt verkande substanser förvärrar, har man sökt bevis för en dopamindysfunktion, antingen en brist, lokalt eller totalt, pre- eller postsynaptiskt, alternativt transportproblem av dopamin intraneuront eller synaptiskt med hjälp av PET, SPECT, funktionell MRI, evoked potentials, blockader, lesioner, likvoranalyser, biopsimaterial med mera, med ofta divergerande resultat.

Ett flertal studier har visat en nedsatt bindningskapacitet i D2-receptorer i putamen och det finns nu också data från John Hopkins University i Baltimore som tyder på en korrelation mellan reduktion av D2-receptorer och ökad svårighetsgrad av RLS². Något förvånande upptäckte samma grupp en signifikant ökning av tyrosinhydroxylas (TH), det hastighetsreglerande och järnberoende enzymet i bildandet av dopamin från tyrosin, i substantia nigra och putamen vid RLS³. Kompletterande likvoranalyser visade ökad 3OMD (3-O-metyldopa) och ökad HVA (homovanillinsyra), vilket således även talar för ökad produktion och turnover av dopamin, tvärt emot vad man tidigare trott⁴.

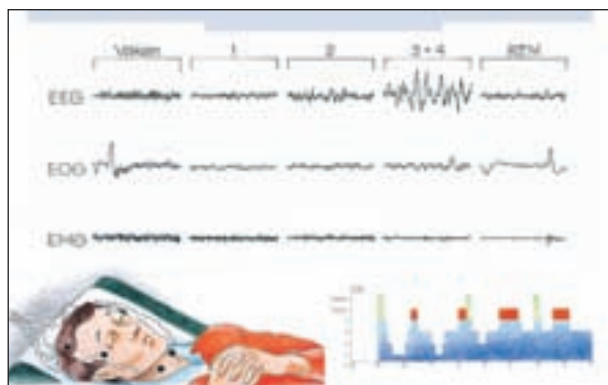
Dessa data har bidragit till att man åtminstone i USA, där man tidigare gav dopaminagonister även till barn med RLS, blivit något försiktigare med dessa mediciner. Man vet ju till exempel inte i vad mån minskningen av D2-receptorer är avhängigt av mängden dopamin de utsatts för. Ökningen av tyrosinhydroxylas i dessa regioner kände John Hopkins-gruppen väl igen från sina järnstudier. Samma sak ses vid järnbrist vilket gör att gruppen nu postulerar att primär järnbrist direkt leder till ett överaktivt dopaminergt system vilket förklarar åtminstone delar av RLS-patologin.

JÄRNSPÅRET

Men det ligger mer i järnspåret. Karl-Axel Ekbom noterade redan 1945 ett samband med järnbrist, ytterligare bekräftat av Nordlander 1953 då denne framgångsrikt behandlade RLS med intravenöst järn. Det skulle dröja till in på 1990-talet innan detta spår följdes upp ytterligare, i samband med en ökad uppmärksamhet kring sjukdomen. Det är väl känt att tillstånd med järnbrist, som njursvikt, inflammatorisk tarmsjukdom, reumatoid artrit, malignitet och graviditet medför ökad risk för RLS.

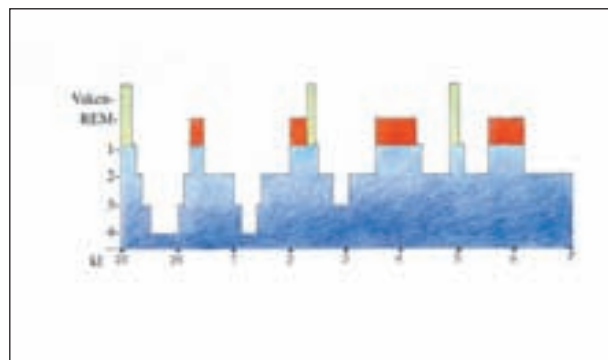
Bland blodgivare, som ofta inte tar sina järntabletter, är RLS mer än dubbelt så vanligt som hos icke blodgivare liksom hos fertila kvinnor jämfört med åldersmatchade män. Det finns flera studier som visar god effekt vid behandling av RLS med intravenöst järn särskilt om ferritinvärdet är

SÖMNREGISTRERING



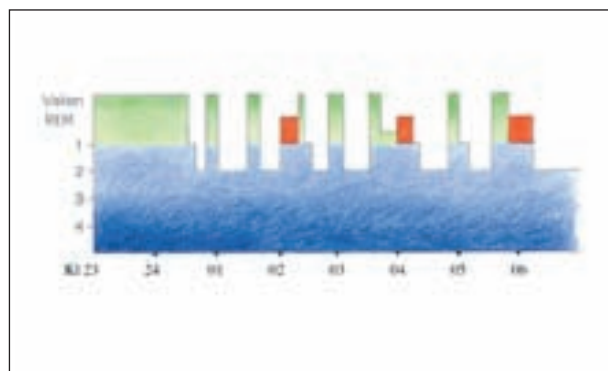
Figur 2. Om och hur djupt någon sover kan endast avgöras med hjälp av polysomnografi, som omfattar minst elektroencefalografi (EEG), elektrooculografi (EOG) och elektromyografi (EMG).

NORMALT SÖMNMÖNSTER



Figur 3a. Normalt sömnmönster med djupsömn i början av natten och REM-sömn utan störningar.

SÖMNMÖNSTER VID RLS/PLMS

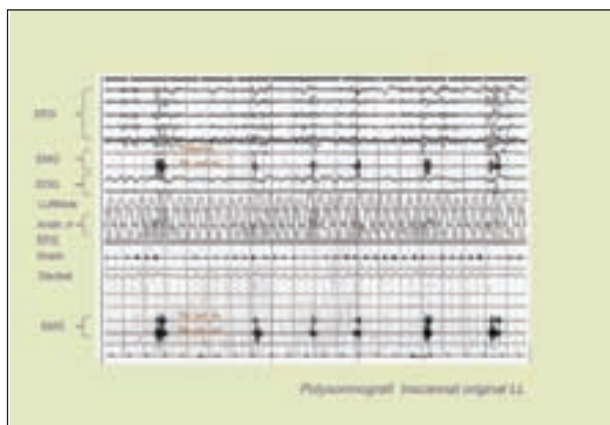


Figur 3b. RLS/PLMS ger en avkortad sömntid med frekventa uppvaknanden, oftast med tydligt reducerad mängd djupsömn

lågt. Ett lågt ferritin, ofta i avsaknad av lågt Hb och S-Fe, tyder på för lite järn i depåerna, av vilka hjärnan är en.

MR har visat sänkta halter av järn i substantia nigra (SN) vid RLS och likvor uttrycker järnbrist i form av sänkt ferritin och ökat transferrin. Även histologisk analys av mela-

PLMS



Figur 4. Återkommande muskelkontraktioner (PLMS), här uppmätt i musculus tibialis anterior, ger arousals och därigenom försämrade sömnkvalitet.

"Misstanken om att det dopaminerga systemet skulle vara inblandat väcktes således tidigt utifrån farmakologiska effekter."

ninneuron i SN visar på detta sätt tecken till cellulär järnbrist. I CNS behövs järn som cofaktor till TH för bildandet av dopamin. Men hur uppstår denna lokala järnbrist? Forskargruppen på John Hopkins publicerade förra året data som tydde på förändringar i blod-hjärnbarriären. Epitelcellerna i choroid plexus innehöll minskade mängder järn och H-ferritin samtidigt som divalent metalltransportprotein, ferroportin, transferrin och transferrinreceptorerna var uppreglerade vid RLS. Mikrokärl från motorcortex innehöll minskad mängd H-ferritin, transferrin och transferrinreceptorer medan metalltransportprotein, ferroportin, prohepcidin, mitokondrieferritin och L-ferritin var oförändrat.

Man upptäckte ett nytt järnreglerande protein i hjärnans mikrokärl, vars aktivitet var minskad vid RLS. Detta innebär att blod-hjärnbarriären inte bara fungerar som ett selekterande transportsystem utan även har förmåga att reglera både upptag och förvaring av järn, ja kanske även andra ämnen⁵.

Åtskilliga djurstudier har visat på ett nära samband mellan järnstatus i CNS och det dopaminerga systemet. Bland annat finner man hos djur med järnbrist en minskning av D2-receptorer i striatum. Vid immunologisk färgning för proteiner bundna till järn i SN hos RLS-patienter fann man förändringar och dessa proteiner indikerade en tydlig järnbrist i neuromelanincellerna.

Järn har många uppgifter på cellulär nivå inte minst som en essentiell komponent i flera mitokondriella enzymer. Ny-

ligen har ett mitokondriellt ferritin (FtMt) identifierats vars funktion ännu inte är helt klarlagd men man tror att det har betydelse för sekvestrering av järn och alltså hjälper till att skydda cellerna mot oxidativ stress. För mycket FtMt kan dock medföra att järn dras från den cytosolära järnpoolen till mitokondrierna vilket medför en cellulär järnbrist.

Vid RLS har man funnit dels en ökning av mitokondrietätheten i SN och även en ökning av FtMt i dessa celler. Det har postulerats att detta kan tyda på ett ökat metabolt krav i dessa celler och även medföra risk för otillräcklig energiförsörjning av dessa neuron, möjligen av patofysiologisk betydelse vid RLS. Mitokondriegenesen regleras bland annat av östrogen vilket kan vara en bidragande orsak till att RLS är dubbelt så vanligt hos fertila kvinnor som hos män.

Man har även funnit ökad neuronal mitokondriegenes vid övergående cellulär hypoxi, på grund av aktivering av neuronalt kväveoxidsyntetas (nNOS) och det finns belägg för aktivering av hypoxiska mekanismer i neuromelaninceller vid RLS. Man har bland annat i genetiska studier funnit mutationer i nNOS vilket man tror bidrar till ökad mitokondrietäthet hos dessa RLS-patienter⁶.

HYPOXISPÅRET

Detta leder oss vidare in på hypoxispåret i vilket man utgår från fynden av låga halter cellulärt järn i SN. Återupprättande av järnhomeostas kan ske bland annat genom aktivering av HIF-1 α (hypoxia inducible factor 1 α) som reglerar en rad proteiner, förutom de som är involverade i järnhomeostas även VEGF (vascular endothelial growth factor) och erythropoetin. Studier har visat en ökad HIF-1 α -immunoreaktivitet i neuron i SN och man finner även en uppreglering av nNOS i SN, av HIF-2 α och VEGF i kortikala kärl och en ökad mängd erythropoetin i monocytter vid RLS⁷.

Detta tyder således på en aktivering av kompensatoriska mekanismer mot hypoxi i multipla celltyper. Detta kan i sin tur antingen bidra till eller vara resultatet av cellulär järnbrist, vilket fortsatta studier får bringa klarhet i. NO-medierad aktivering av HIF-1 α , genom hypoxi, medför även en aktivering av TH analogt med postmortemfynd vid RLS och djurmodeller av järnbrist.

Trots att patienter med RLS samstämt klagat över symptom från benen och ibland armarna, sensoriska symtom, hos cirka 50 procent av och till smärtsamma, som de förlägger på djupet av extremiteterna och som uppträder i vila och lindras av aktivitet, har man inte studerat muskulaturen morfologiskt förrän den biomedicinska analytikern Britta Wählin Larsson, Högskolan Dalarna, gjorde detta som del i sitt avhandlingsarbete 2007⁸.

Hon fann ett klart mer utbrett kapillärnät i benmusklerna vid RLS jämfört med friska och en tydlig ökning av VEGF i dessa muskler som uttryck för en ökad angiogenes, ett försök av muskeln att anpassa sig till hypoxi. VEGF ökar även vid inflammatoriska tillstånd men lokal inflammation i muskeln kunde uteslutas histokemiskt.

INFLAMMATION-/IMMUNOLOGISPÅRET

Det har emellertid på senare tid framförts teorier om ett inflammation/immunologispår. Detta baserar sig bland annat

på en omfattande litteraturgenomgång av sjukdomar och riskfaktorer som i hög grad är associerade till RLS⁹. Av dessa var 95 procent även associerade till inflammatoriska och/eller immunologiska förändringar. Man noterar att de förändringar man funnit i HIF-1 α och nNOS vid RLS stämmer väl in även på dessa tillstånd och postulerar att inflammation skulle vara det som medför järnbrist och i sin förlängning RLS, alternativt att immunologiska reaktioner på bakterier eller okända antigen skulle trigga RLS genom immunologiska attacker på det centrala eller perifera nervsystemet.

Man diskuterar även möjligheten av att förändrat främmandekropps försvar, baserat på genetiska varianter skulle predisponera individer till mer vulnerabla inflammatoriska/immunologiska reaktioner som leder till RLS. Studier pågår utifrån samtliga dessa hypoteser.

GENETISKA SPÅRET

Alltsedan Ekboms studier har det varit känt att RLS kan vara en ärftlig sjukdom och man har räknat med detta hos cirka 50 procent av de drabbade. I takt med ökad kunskap om bakomliggande mekanismer har det blivit allt svårare att dela in RLS i en primär och en sekundär form och även att ange risk att föra sjukdomen vidare. Vad är det man ärver vid RLS?

Vi delar i dag in RLS i två fenotyper, en med tidigare debut där man anger en sjufaldig riskökning för förstagsläktingar och en med senare debut där riskökningen anges till två- till trefaldig trots att denna fenotyp inte anses here-ditär. Den genetiska forskningen har huvudsakligen bedrivits i Tyskland, i viss mån även i Kanada och Italien och det finns även en intressant studie från Island.

Sedan ett par år pågår även en stor europeisk studie med deltagare från ett tiotal europeiska länder, USA och Kanada. Det betyder således att allt vi vet rör den vita, huvudsakligen kaukasiska befolkningen. Man har funnit sex olika loci på kromosomerna 2, 6, 9, 12, 14 och 16 med ökad känslighet för RLS och även med associationsstudier identifierat genetiska riskfaktorer i MEIS1, BTBD9, PTPRD och i MAP2K5/SKOR1¹⁰.

DEGENERATIVA SPÅRET

Tidigare imaging-studier har inte kunnat utesluta degenerativa förändringar basalt-centralt i hjärnan kopplat till RLS men nu har man med hjälp av MRI och voxelbaserad morfometrisk mätning, så kallad VBM, funnit små men signifikanta minskningar av vit substans i dorsala mediala corpus callosum, främre cingulum och precentrala gyrus vid RLS jämfört med kontroller men inga skillnader i grå substans.

Postmortemanalyser av hjärnvävnad visade minskad mängd myelin med förändrade myelinrelaterade proteiner och minskad mängd transferrin och H-ferritin i myelinet vid RLS jämfört med kontroller. Djurexperimentella studier har visat hypomyelinisering i hjärnan associerat till järnbrist på detta sätt varför fynden anses tala för järnbrist som en dominerande faktor vid RLS¹¹.

Intressant är att området i dorsala mediala corpus callosum innehåller myeliniserade fibrer som förbinder primära motorcortex med somatosensoriska motor cortex. Med kor-

tikal magnetstimulering har man visat att delar av parietal-cortex synes interagera med presupplementära motorarean och producera ett oemotståndligt rörelsebehov (urge to move) följt av ofrivilliga rörelser. Kanske är det så att myelinförändringar i dessa områden sänker tröskeln för utlösande av dessa symtom från cortex.

"Det finns en lång rad uppslag när det gäller fortsatt forskning kring RLS, antingen man arbetar experimentellt eller kliniskt."

HORMONSPÅRET

Till sist ett par ord om hormoners inverkan på RLS. Det faktum att RLS är dubbelt så vanligt hos kvinnor som hos män och att RLS uppträder hos cirka 30 procent gravida har dels förklarats med järnbrist men man har även studerat hormonella faktorer. Enligt professor Manconi, en av de världsledande RLS-forskarna, borde östrogenökningen under graviditet teoretiskt sett snarast skydda mot RLS.

Den kommer dessutom huvudsakligen tidigt under graviditeten medan RLS uppträder framförallt under den tredje trimestern. Då stiger i stället progesteron och prolaktin, det senare förstås intressant i sammanhanget bland annat som dopaminantagonist. Enligt Manconi blir kvinnor som fått RLS först under graviditet symtomfria redan ett par dagar före förlossningen, ett bra och säkert sätt att förutse födelse-datum, vilket gör att såväl järnbrist som högt prolaktin är osannolika faktorer.

De största järnförlusterna sker i allmänhet under förlossningen och prolaktinet fortsätter ligga högt därefter. Progesteron däremot sjunker successivt under de sista veckorna av graviditeten bland annat för att förbereda för förlossning med muskelavslappning etc. vilket gör detta hormon till mycket sannolik syndabock avseende RLS under graviditet.

Ja, som ni märker finns det en lång rad uppslag när det gäller fortsatt forskning kring RLS, antingen man arbetar experimentellt eller kliniskt, och inom vitt skilda discipliner. Det råder väl ingen tvekan om att det är en neurologisk sjukdom och världen över är detta framför allt ett forskningsfält för neurologer.

Jag hoppas att jag kunnat väcka er nyfikenhet!



LENA LEISSNER
överläkare, sömnenheten, Neurokliniken,
Universitetssjukhuset Örebro
lena.leissner@orebroll.se

REFERENSER

1. Ekblom KA. Restless legs. Acta Med Scand 1945; 158; 1-123
2. Connor J, Wang X-S, Allen R, Beard J, Wiesinger J, Felt B, Early C; Brain 2009; 132; 2403-2412
3. Connor JR et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless legs syndrome. Brain 2009; 132; 2403-2412
4. Allen RP et al. Abnormally increased CSF 3-OMD in untreated restless legs syndrome patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis. Sleep Med 2008; 10; 123-128
5. Connor JR et al. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. Brain 2011; 134; 959-968
6. Snyder AM et al. Mitochondrial ferritin in the substantia nigra in restless legs syndrome. J Neuropathol Exp Neurol 2009; 68(11); 1193-1199
7. Patton SN et al. Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. European Journal of Neurology 2011; 18; 1329-1335
8. Wählin-Larsson B et al. Skeletal muscle morphology in patients with restless legs syndrome. European Neurology; 58; 133-137
9. Weinstock LB et al. Restless legs syndrome – Theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. Sleep Med Reviews 2011; 1-14
10. Winkelmann J et al. Genome-Wide association study identifies novel restless legs syndrome susceptibility loci on 2p14 and 16q12.1. Plos Genetics 2011; vol 7; 1-10
11. Connor JR et al. Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome. Sleep Med 2011; 12; 614-619
12. Walters AS and the International Restless Legs Study Group. Toward a better definition of the restless legs syndrome. Mov Disord 1995; 10; 634-642

DIAGNOSTISKA KRITERIER

enligt International Restless Legs Syndrome Study Group¹²

- Ett starkt behov av att röra på benen, vanligtvis åtföljt eller orsakat av obehagliga känsel förnimmelser i benen.
- Rörelsebehovet och/eller de obehagliga känsel förnimmelserna börjar eller förvärras under perioder av vila eller inaktivitet, som att ligga eller att sitta.
- Rörelsebehovet och/eller de obehagliga känsel förnimmelserna lindras delvis eller helt av rörelser, som att gå eller att sträcka på sig, åtminstone så länge som dessa aktiviteter pågår.
- Rörelsebehovet och/eller de obehagliga känsel förnimmelserna är värre på kvällen eller under natten jämfört med under dagen eller inträffar endast på kvällen eller under natten.



Maxalt 10_{mg}
(rizatriptan, MSD)

**över 10 års erfarenhet
av migränlindring¹**

MAXALT (rizatriptan) (Rx; (F); SPCer 2009-04-08) tabletter 5 mg, 10 mg; MAXALT Rapitab frystorkade tabletter 5 mg, 10 mg. **Indikation:** akut behandling av huvudvärksfasen vid en migränattack med eller utan aura hos vuxna. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rizatriptan eller mot något hjälpämne; samtidig behandling med monoaminoxidashämmare (MAO), eller inom 2 veckor efter det att behandlingen med MAO-hämmaren avslutats; patienter med svår leverinsufficiens eller svår njurinsufficiens; patienter med tidigare cerebrovaskulär sjukdom eller transitoriska ischemiska attacker (TIA); medelsvår till svår hypertoni eller obehandlad mild hypertoni; känd koronarkärls-sjukdom inklusive ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris, anamnes på hjärtinfarkt eller dokumenterad tyst ischemi), symptom eller tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller Prinzmetals angina; perifer vaskulär sjukdom; samtidig användning av rizatriptan och ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid), eller andra 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister. **Graviditet och amning:** (B:1 och IVa) användning under graviditet endast om ett klart behov föreligger. Försiktighet skall iaktas när rizatriptan ges till ammande kvinnor. Barnets exponering bör minimeras genom att undvika amning 24 timmar efter tillförsel. **Pediatrik population/Barn och ungdomar (under 18 år):** Säkerhet och effekt för MAXALT hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts.

Äldre population (över 65 år): Säkerhet och effekt av rizatriptan hos patienter över 65 år har inte utvärderats systematiskt.

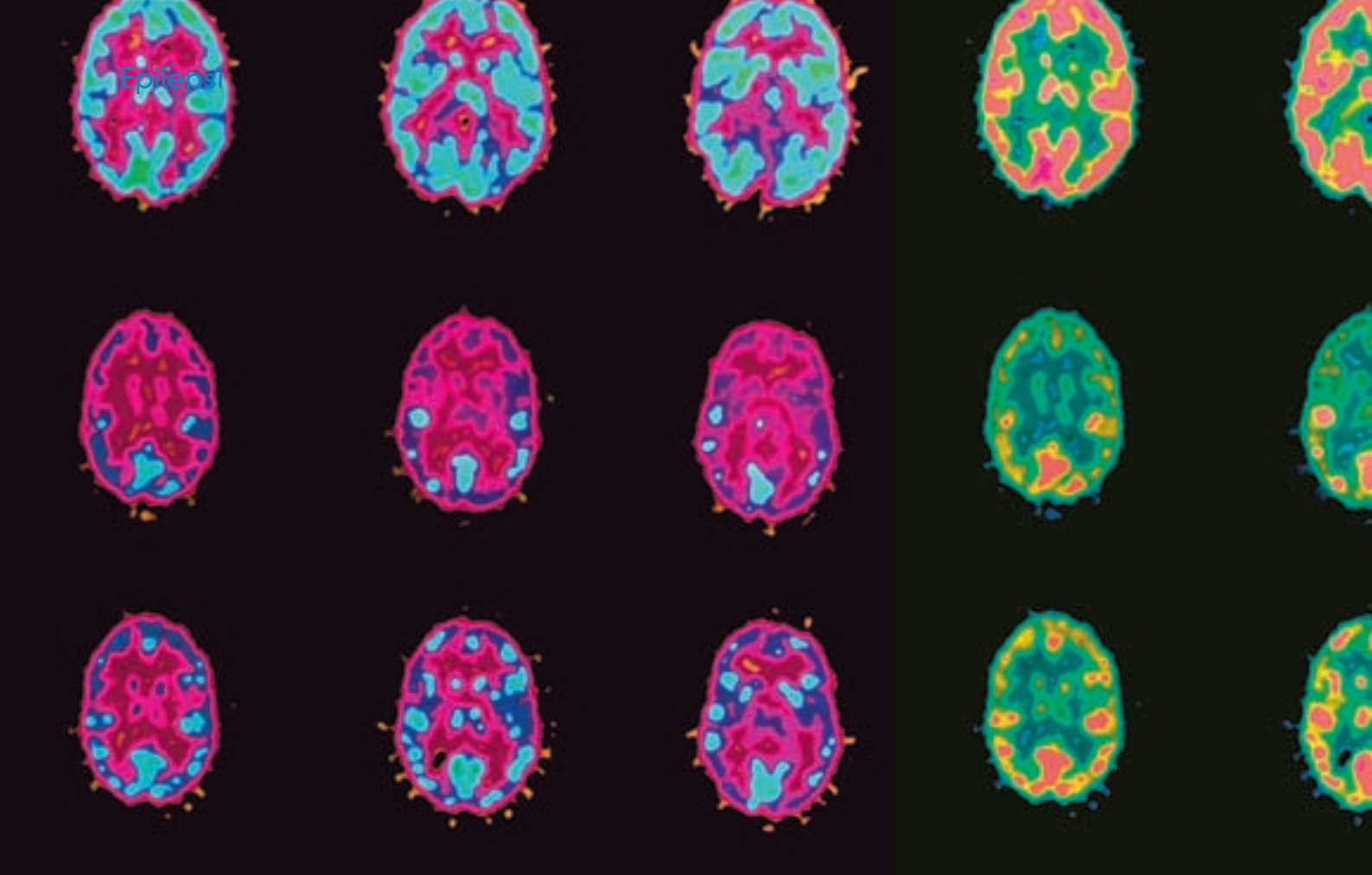
Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar och priser se www.fass.se.

Vid nyinsättning för behandling av vuxna patienter med migrän ingår läkemedlet i läkemedelsförmånerna endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med sumatriptan i tablettform, eller när behandling med sumatriptan i tablettform inte är lämplig.

1. www.fass.se



MSD, Box 7125, 192 07 Sollentuna, 08-578 135 00



ALZHEIMERS SJUKDOM

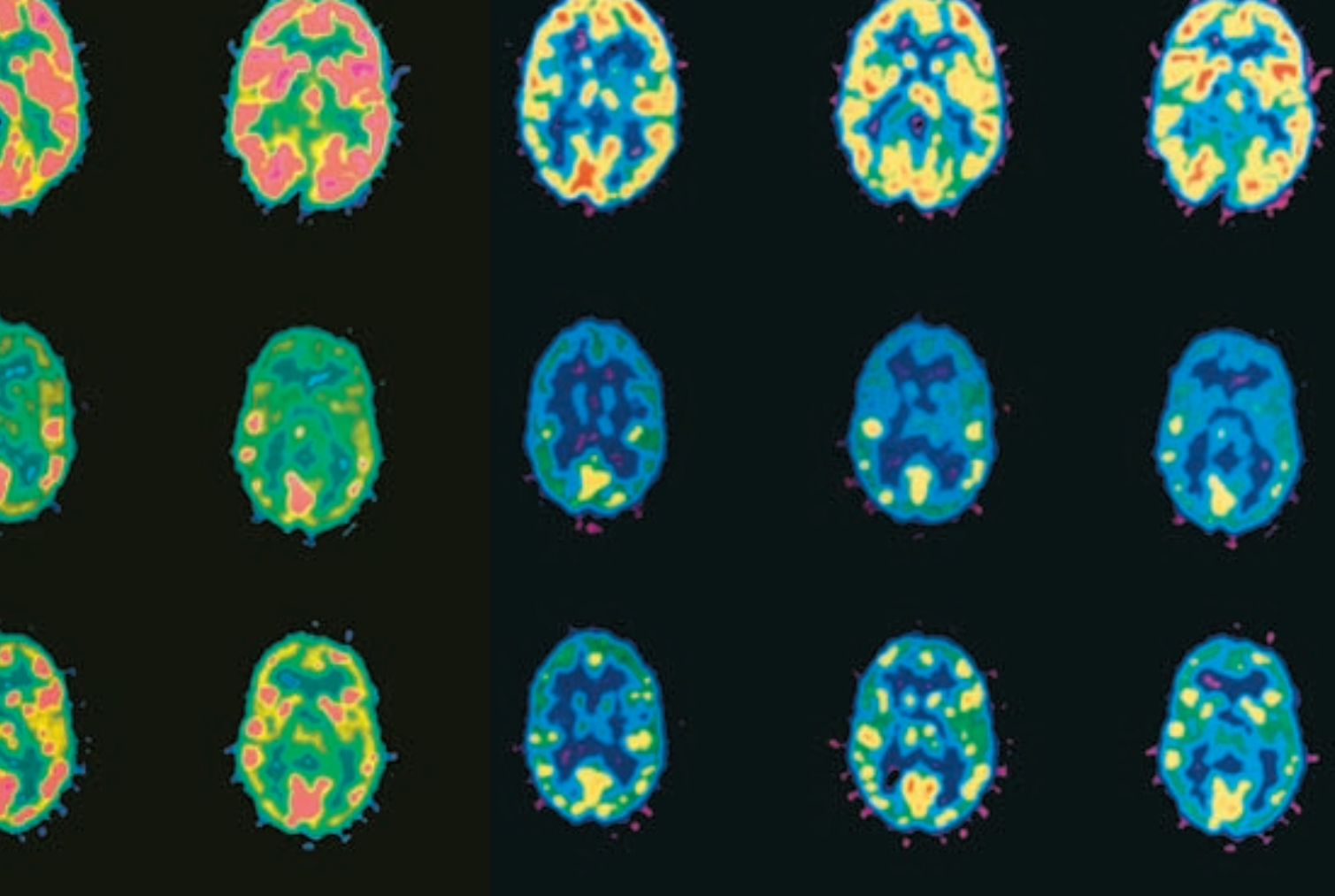
Mindre former av amyloid

Nya undersökningsmetoder med PET-kamera visar att förekomst av amyloida plack i hjärnan inte är nödvändiga för att åstadkomma de förändringar som leder till minnesbesvären vid Alzheimers sjukdom. Nya PET-undersökningar av personer som är bärare av en speciell mutation, den arktiska mutationen, visar att andra former av amyloid, oligomerer, kan vara de mest skadliga för nervcellernas funktion i hjärnan. Läkemedel direkt riktade mot dessa mindre former av amyloid kan vara ett nytt och kanske mer effektivt sätt att framgångsrikt behandla Alzheimers sjukdom, skriver här professor **Agneta Nordberg**, Alzheimer Neurobiologi Centrum, Karolinska institutet, Huddinge.

Alzheimers sjukdom är den vanligaste demenssjukdomen och den fjärde vanligaste dödsorsaken efter hjärtsjukdomar, cancer och stroke. I dag uppskattas att det finns 26 miljoner Alzheimerpatienter i världen och antalet förväntas öka till 106 miljoner år 2050. I Sverige beräknas antalet personer med Alzheimers sjukdom uppgå till över 200 000 år 2050.

Alzheimers sjukdom karaktäriseras av ett mycket smygande och långvarigt förlopp utan bot. När patienten söker

sjukvård för upplevda minnesbesvär har patologiska processer i hjärnan sannolikt pågått utan symtom under en längre period. Med allt större tillgång till biomarkörer blir möjligheten till förståelse av bakomliggande sjukdomsprocesser, liksom tidig diagnostik större. Förutsättningarna ökar därmed för utveckling av en mer effektiv behandling i framtiden än vad som kan erbjudas patienter i dag.



kan bli ny möjlig måltavla

INLAGRING AV BETA-AMYLOID

Den tyska läkaren Alois Alzheimer beskrev 1906 den rikliga förekomsten av amyloida plack och neurofibrillära nystan (tangles) i hjärnan vid den sjukdom som därmed kom att bära hans namn. Sedan dess har amyloida plack och neurofibrillära nystan utgjort de histopatologiska tecknen på sjukdomen även om senare postmortala studier även har kunnat påvisa inflammatoriska förändringar och nervcellspåverkan.

Forskningen kring Alzheimers sjukdom har framförallt fokuserat på bildandet och inlagringen av proteinet beta-amyloid, det ämne amyloidplacken i hjärnan består av, och den kaskad av händelser som sker vid inlagringen (amyloidhypotesen).

Beta-amyloid bildas i hjärnan från ett prekursorprotein APP som genom en felaktig klyvning medelst enzymerna beta- och gammasekretas bildar amyloidmolekylen som sedan bildar större enheter från monomerer, dimerer och trimerer till större lösliga former, oligomerer och protofibriller och till allt mer olösliga former såsom fibriller och slutligen amyloida plack (figur 1).

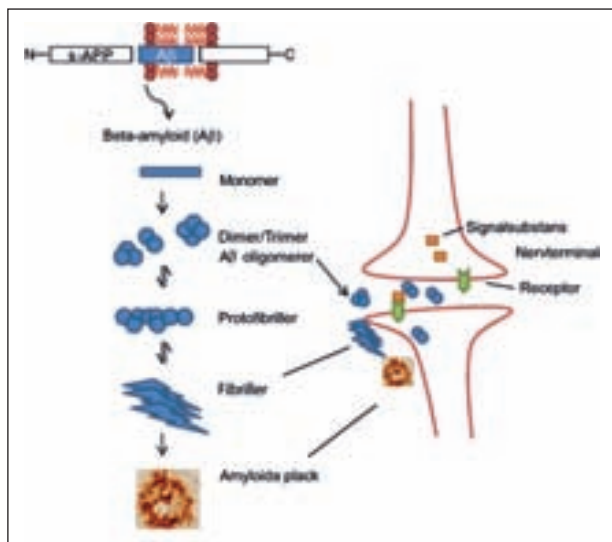
Dessa olika amyloida former finns nära nervcellerna och de mindre formerna av amyloid (oligomererna) antas kunna

”De mindre formerna av amyloid, oligomererna, antas kunna tas sig in i nervcellerna och störa nervcellernas funktion.”

tas sig in i nervcellerna och störa nervcellernas funktion. Förekomsten av stora mängder amyloida plack kommer att leda till nervcellernas slutgiltiga undergång.

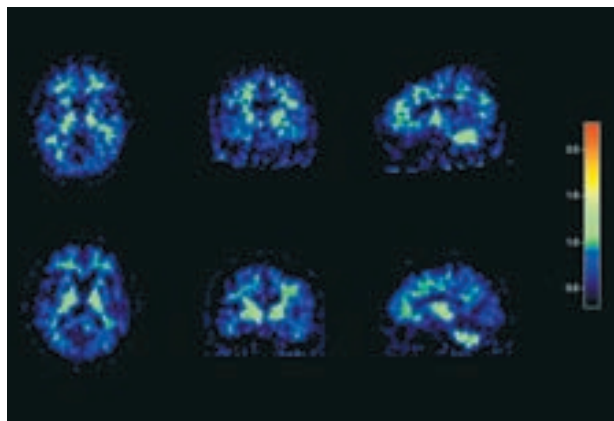
Med den allt snabbare utvecklingen av modern molekylär imagingteknik som positronemissionstomografi (PET) fick vi 2002 möjligheten att för första gången påvisa amyloida plack i hjärnan hos den levande patienten. Detta skedde inom ett samarbetsprojekt mellan Uppsala PET-centrum, Karolinska institutet och Pittsburgh universitet i USA där PET-amyloidliganden ¹¹C-PIB utvecklats^{1,2}.

BILDNING AV BETA-AMYLOID HOS ALZHEIMERPATIENT



Figur 1. Bildning av olika former av beta-amyloid i hjärnan hos Alzheimerpatient. Beta-amyloidmolekylen bildas genom klyvning med enzymerna beta- och gammasekretas av amyloidprekursorprotein (APP). Amyloidmolekylen genomgår därefter olika stadier från att vara ensam (monomer), till två (dimer), tre (trimer), och så vidare till allt större lösliga former (oligomerer), protofibriller till fibrilltrådar som slutligen bildar amyloida plack. Fibrillärt beta-amyloid och amyloida plack återfinns nära nervterminaler och lösliga former av beta-amyloid kan även penetrera nervcellsmembranen och inne i nervterminalen störa nervcellsfunktionen. (Källa: Ruiqing Ni, Karolinska institutet)

AMYLOIDA PLACK MÄTT MED 11C-PIB- OCH PET-TEKNIK



Figur 2. Förekomst av amyloida plack i hjärnan hos Alzheimerpatient mätt med amyloid ligand 11C-PIB och PET-teknik. Bilden visar distribution av amyloida plack i ett horisontalt snitt av hjärnan på nivå av de basala ganglierna med frontala cortex uppåt och synbarken nedåt. Rött = hög, gul = medel, grön = låg, blå = mycket låg förekomst av 11C-PIB-bindning. (foto: Agneta Nordberg, Karolinska institutet).

Studierna visade, till skillnad från PET-studier med 18F-fluorodeoxyglukos, överraskande nog en mycket hög förekomst av amyloida plack i stora delar av hjärnan även i områden som vanligen visar en mer specifik regional sänkning i den cerebrala glukosmetabolismen (figur 2). Dessa studier kom att bli starten till intensiva PET-amyloidstudier över hela världen och tusentals patienter har nu undersökts.

Fortsatta studier på patienter med mild kognitiv svikt visade att de patienter som senare skulle utveckla Alzheimers sjukdom vid detta förstadium har en hög förekomst av amyloida plack i hjärnan³. Ett flertal olika PET-amyloidligander har utvecklats och flera av dem är märkta med 18F för att passa för en mer klinisk applikation då de har längre halveringstid. I maj 2012 godkände den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA den första amyloidliganden 18F-floropetapir (Amyvid) för kliniskt bruk.

Nya internationella diagnostiska kriterier för Alzheimers sjukdom som är under utarbetande föreslår användandet av PET-amyloid imaging och biomarkörer i cerebrospinalvätskan för att möjliggöra tidig diagnostik av Alzheimers sjukdom vid minnesstörning.

EN ÖKAD FÖRSTÅELSE

Hur är de inbördes tidsförloppen för olika patologiska processer i hjärnan vid Alzheimers sjukdom?

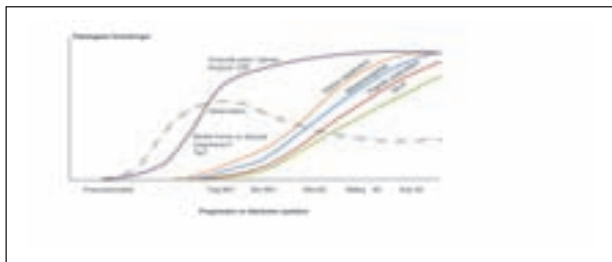
En ökad förståelse av sambandet mellan olika patologiska skeenden har erhållits genom att jämföra resultat från PET-studier med olika ligander som mäter amyloid inlagring i hjärnan, påverkan på hjärnans energiomsättning (glukosmetabolism), inflammatoriska förändringar (astrocytos) och nervcells-funktion liksom strukturella undersökningar av hjärnan med MRI (magnetkamera) och biomarkörer i likvor (amyloid 1-42).

Inlagringen av amyloid i hjärna i form av plack och sänkning av beta-amyloid 42 i cerebrospinalvätskan är ett betydligt tidigare fenomen i sjukdomsprocessen än påverkan på nervcells-funktion (glukosmetabolism, receptorer) och atrofi, vilka bättre korrelerar med minnesfunktionen (figur 3). Intressant nog, visar helt färsk PET-studier med 11C-deprenyl (astrocytos) att inflammatoriska förändringar är mest uttalade vid tidiga prekliniska stadier av Alzheimers sjukdom (mild kognitiv svikt)⁴⁵, vilket tyder på att aktivering av astrocyter kan utgöra en tidig försvarsmekanism mot amyloidproduktion (figur 3).

En mindre andel (mindre än 2 procent) av Alzheimers sjukdom orsakas av genetiska förändringar på kromosom 14 och 21. Genom att genomföra longitudinella studier hos familjer med kända mutationer där medlemmar i familjer har 50 procent ökad risk att bära på mutationen kan mycket tidiga förändringar i hjärnan upptäckas och sjukdomsförändringarna följas fram till debut av kliniska symtom.

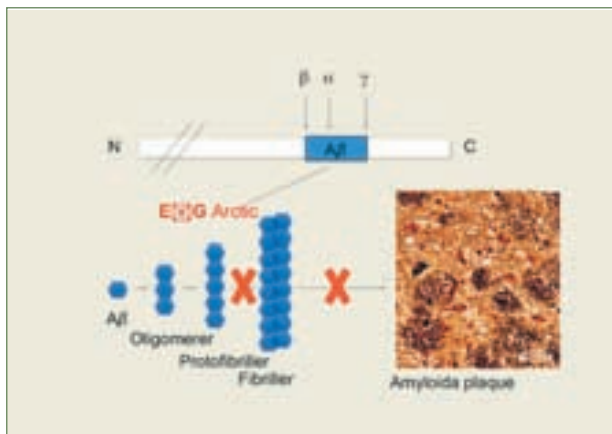
Såväl internationella studier (DIAN)⁶ som studier vid Karolinska institutet visar att amyloida plack kan påvisas hos bärare av mutationer på kromosom 21 (APP-mutationer) och 14 (PS1-mutationer) mer än tio år innan förväntade minnesproblem. Denna typ av forskning ökar förståelsen av de tidiga sjukdomsprocesserna vid Alzheimers sjukdom och kommer även att göra det möjligt att testa läkemedelskandidater med möjlig sjukdomspreventiv effekt.

PATOLOGISKA FÖRÄNDRINGAR UNDER ALZHEIMERS FÖRLOPP



Figur 3. Tentativt tidsförlopp för olika patologiska processer under progress av Alzheimers sjukdom mätt med olika PET-ligan- der, som 11C-PIB (fibrillärt amyloid), 11C-d-deprenyl (astrocytos), 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) (cerebral glukosmetabolism), halt av beta-amyloid i cerebrospinalvätskan, hjärnatrofi mätt med magnetkamera (MRI) och påverkan på minnesfunktion mätt med neuropsykologiskt testbatteri. MCI = mild kognitiv svikt; AD = Alzheimers sjukdom.

DEN ARKTISKA MUTATIONEN



Figur 4. Schematisk illustration av den arktiska Alzheimermutationen på kromosom 21 som leder till en förekomst av oligomerer och protofibriller samt en frånvaro av bildande av fibriller och amyloida plack i hjärnan. (Källa: Michael Schöll, Karolinska institutet)

DEN ARKTISKA APP-MUTATIONEN

En mycket ovanlig form av Alzheimermutation utgör den så kallade arktiska APP-mutationen (arc-APP) (figur 4). Från tidigare postmortala studier av personer som avlidit av Alzheimers och som är bärare av den arktiska Alzheimermutationen är det känt att man inte kunnat påvisa förekomst av amyloida plack i hjärnan av den art som redan beskrivits av Alois Alzheimer⁷. I stället noterades ringliknande plack utan central kärna, som inte färgas av kongorött. När två bärare av den arktiska mutationen genomgick PET-undersökningar med 11C-PIB i vår forskningsstudie kunde vi inte notera någon förekomst av amyloida plack i hjärnan (figur 5)⁸

Dessa resultat skiljer sig från resultaten av PET-undersökningarna av bärare av andra Alzheimermutationer (PS1, APPswe) liksom motsvarande PIB-PET-undersökningar av Alzheimerpatienter utan ärftlighet (figur 2). Såväl bärarna av den arktiska mutationen med kliniska symtom på Alzhei-

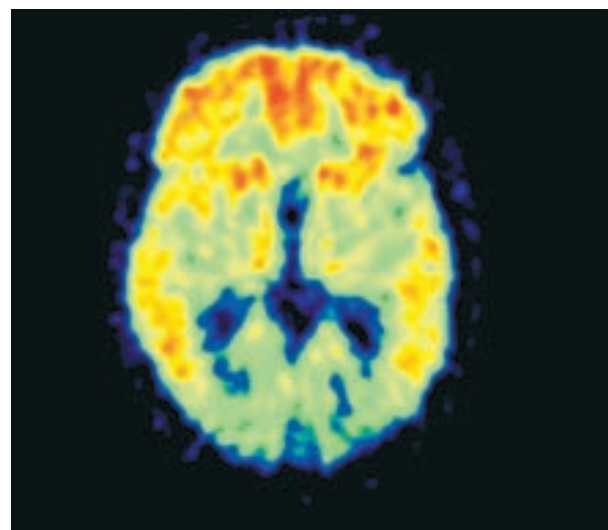
mers sjukdom som mutationsbärare utan några kliniska symtom uppvisade vid PET-undersökningar sänkningar i glukosmetabolism i flera kortikala hjärnregioner och patologiska biomarkörer i cerebrospinalvätskan med sänkt beta-amyloid 1–42 och förhöjt tau och fosfo-taunivåer.

En av våra patienter hade kliniska symtom på Alzheimers sjukdom. Denne uppvisade dessutom en påtaglig atrofi i hjärnan vid MRI-undersökning liksom uttalad minnesstörning. Dessa studier visar att trots avsaknad av amyloida plack i hjärnan hade de båda bärarna av den arktiska mutationen förändringar i hjärnan och i cerebrospinalvätskan helt jämförbara med de som ses hos personer med andra Alzheimermutationer och Alzheimerpatienter utan ärftlighet^{8,9}.

Dessa intressanta observationer tyder på att amyloidplacken inte är det som är avgörande för nervcellernas försämrade funktion. I stället är sannolikt de mindre formerna av beta-amyloid, så kallade oligomerer, den större boven i dramat (figur 5). Oligomererna utgör små molekyler, som därmed också har möjlighet att ta sig in i nervcellerna och störa nervcellernas funktion och utöva en toxisk effekt (figur 1).

”Ännu finns inga PET-ligander med vilka förekomsten av amyloida oligomerer kan påvisas hos den levande patienten.”

AVSAKNAD AV AMYLOIDA PLACK



Figur 5. PET-undersökning med 11C-PIB av bärare av den arktiska mutationen visar ingen förekomst av 11C-PIB-bindning i hjärnan, det vill säga ingen förekomst av amyloida plack. Såväl den övre raden (Alzheimerpatient och bärare av arktiska mutationen) som den undre raden (bärare av arktisk mutation utan kliniska symtom) visar avsaknad av 11C-PIB-bindning (blå färg) i hjärnan. (Källa: Agneta Nordberg, Karolinska institutet)

OLIGOMERER NY MÅLTAVLA

Ett stort antal antikroppar har utvecklats för att minska de amyloida placken. Dessa kliniska prövningar med olika immuniseringsstudier har hittills inte varit så framgångsrika, då det inte har kunnat förbättra eller förhindra Alzheimer-patienternas successivt minskade kognitiva förmåga och andra kliniska symtom. En möjlig alternativ måltavla för ny läkemedelsutveckling kan därför vara oligomererna.

Det fordras ytterligare forskning för att förstå hur tidigt i sjukdomsförloppet dessa mindre former av amyloid uppstår och om de ökar successivt med sjukdomsförloppet. Fortfarande är det mycket svårt att mäta halterna av oligomererna i postmortal hjärnvävnad.

Oligomerer har dock med biokemiska metoder kunnat isoleras från postmortal hjärnvävnad och mängden har visat sig korrelera negativt med kolinacetyltransferasaktivitet och antal nikotinreceptorer¹⁰. Ännu finns inga PET-ligander med vilka förekomsten av amyloida oligomerer kan påvisas hos den levande patienten. Detta är en utmaning för framtida forskningen.

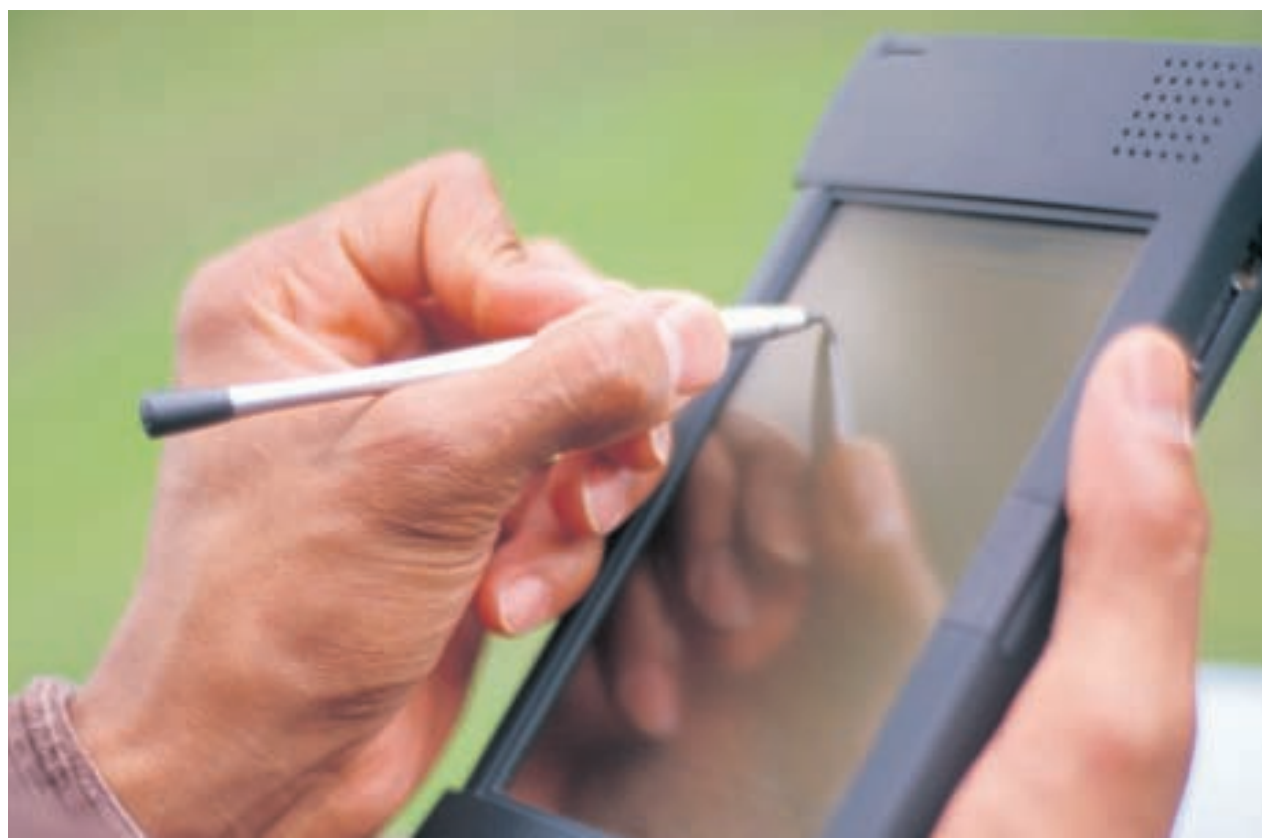


AGNETA NORDBERG

professor, Alzheimer Neurobiologi Centrum, Karolinska institutet, Huddinge

REFERENSER

1. Klunk WE, Engler H, Nordberg A. et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease using the novel PET tracer, PIB. *Ann Neurol* 2004; 55:306-319.
2. Kadir A, Marutle A, Gonzalez D et al. Positron emission tomography imaging and clinical progression in relation to pathology in the first Pittsburgh Compound B positron emission tomography patient with Alzheimer's disease. *Brain* 2011;134: 301-317.
3. Nordberg A, Rinne J, Kadir A, Långström, The use of PET in Alzheimer's disease. *Nature Rev Neurol* 2010; 6: 78-87.
4. Carter S, Schöll M, Almkvist O et al. Evidence for astrogliosis in prodromal Alzheimer's disease provided by 11C-Deuterium-L-Deprenyl - A multi-tracer PET paradigm combining 11C-PIB and 18F-FDG. *J Nucl Med* 2012 ; 53:37-46.
5. Nordberg A. Molecular imaging in Alzheimer's disease-new perspectives on biomarkers for early diagnosis and drug development. *Alzheimer Res Ther* 2011: 3:34, e.1-9.
6. Batesman RJ, Xiong C, Benzinger TLS et al. Clinical and biomarkers changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; Jul 11. [Epub ahead of print]
7. Basun H, Bogdanovic N, Ingelsson M et al. Clinical and neuropathological features of the arctic APP gene mutation causing early-onset Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 499-505.
8. Schöll M, Wall A, Thordardottir S et al. Low PIB PET retention in presence pathological CSF biomarkers in Arctic APP mutations carriers. *Neurology* 2012; 79: 229-236.
9. Ringman JM, Teplow DB, Willmagne VL. The exception makes the rule. Not all Aβ plaques are created equal. *Neurology* 2012;79: 1-12.
10. Bao F, Wicklund L, Lacor P, Klein WL, Nordberg A, Marutle A. Different β-oligomer assemblies in Alzheimer brain correlate with age of disease onset and impaired cholinergic activity. *Neurobiol Aging* 2012; 33:825.e1– 825.e13



En möjlighet till förändring

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



Trobalt™
retigabin tabletter

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

Referenser:

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

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



GlaxoSmithKline

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

I dag får 95 procent av alla strokedrabbade i Göteborgsområdet vård på strokeenhet. Och tiden "door to needle" har halverats.

- Resultat vi är stolta över, säger Karin Fröjd, verksamhetschef för Sahlgrenska universitetssjukhusets neurosjukvård.
- Snabba insatser sparar hjärnceller. Och, i förlängningen, liv.



I juni 2009 samordnades stroke-sjukvården på Sahlgrenska universitetssjukhuset genom sammanslagning av strokeenheterna på neurologen, internmedicin och geriatrik.

– Vi var först i Sverige med det här upplägget. Fördelarna började märkas omgående, berättar Karin Fröjd, överläkare med geriatrisk inriktning som är ytterst ansvarig för Sahlgrenskas neurosjukvård.

Före sammanslagningen fick 60 procent av strokepatienterna vård på strokeenhet. Ett halvår senare hade andelen ökat till 90 procent. I dag är den 95 procent.

Eftersom stroke är den tredje vanligaste dödsorsaken, efter hjärtinfarkt och cancer, och dessutom den vanligaste orsaken till handikapp bland vuxna är strokesjukvården i dag verksamhetsområdets enskilt största sektion.

TÄCKER IN ALL NEUROSJUKVÅRD

Men neurosjukvården på Sahlgrenska är omfattande och har, utöver strokesektionen, en rad specialkompetenser inom neurologi, neurokirurgi, ryggmärgsskador, rehabiliteringsmedicin och klinisk neurofysiologi.

Ambitionen är att kunna erbjuda behandling och rehabilitering för alla sjukdomstillstånd kopplade till centrala nervsystemet.

– Vi är stolta över de resultat vi uppnått, men inte nöjda. Det finns mycket kvar att göra, säger Karin Fröjd, chef för neurosjukvården på Sahlgrenska universitetssjukhuset.



Snabbspåret: en strokedrabbad man förs direkt in på Sahlgrenskas strokeenhet. Trombolysen har börjat redan på röntgen och fortsätter hela vägen in på vårdavdelningen. Varje minut är viktig för att rädda hjärnceller. Tiden "door to needle" har halverats och är i dag 28 minuter.

NEUROSJUKVÅRDEN PÅ SAHLGRENSKA

"Snabbspår" räddar hjärnceller – och liv



Stefan Petersson, vårdenhetschef på Strokeenheten, lägger stor vikt vid omhändertagandet: – Det ska kännas som att man är på ett bättre spa-hotell.



– Det finns inga hopplösa fall. Alla hittar sina vägar, säger Ann-Katrin Karlsson, överläkare på Ryggmärgsenheten som bland annat utför frenikusstimulering på patienter som inte kan andas själva.

– Det ligger också i linje med vårt uppdrag som regionsjukhus för Västra Götaland, säger Karin Fröjd.

– Flera vårdinsatser inom neurokirurgi, högspecialiserad neurologi och akutvård av ryggmärgsskador utförs bara här hos oss. Här finns också regionens enda neurofysiologiska labb.

Sahlgrenskas neurosjukvård har också ett riksuppdrag för kraniofacial kirurgi, operationer av missbildningar i skallens ben. Och är en av de ledande i landet inom epilepsikirurgi.

Hon välkomnar det otvungna samarbetet på riksplanet.

– Vi får patienter från hela landet, i alla åldrar. Tack vare vår ledande kompetens inom neurologi, neurokirurgi, neurofysiologi och samarbetet med barnkliniken, kan vi hjälpa alltfler.

I fallet epilepsi handlar det om en riskfylld operation. Det gäller att exakt på millimetern lokalisera vävnadsskadan i hjärnan, upphovet till de epileptiska nervsignalerna, och avlägsna den.

– Operation är alltid den sista utvägen, om medicinering inte hjälper. Men resultaten är lovande: vi kan i dag hjälpa bortåt var tionde epileptiker på kirurgisk väg.

OMFATTANDE KLINISK FORSKNING

Epilepsiteamet är ett av sex specialiserade team inom neurologisektionen. De andra är tumörteamet, ALS-teamet, parkinsonsteamet, ett MS-centrum och ett neuromuskulärt centrum (ärflika sjukdomar som försvagar muskulaturen).

Sektionen har 20 vårdplatser och en omfattande mottagning.

NEUROSJUKVÅRDEN SAHLGRENSKA

- Sex sektioner: strokesjukvård, neurologi, neurokirurgi, ryggmärgsskador, rehabiliteringsmedicin, klinisk neurofysiologi (specialiserat laboratorium).
- Driver även för Stroke-forum, öppenvårdsmottagningar på stan, psykologienhet och kuratorsverksamhet.
- Totalt 520 årsarbetare, varav 100 läkare.
- Har mellan 3 200 och 3 800 vård dagar per år.
- Cirka 1 300 läkarbesök och 700 sjuksköterskebesök per år.
- Verksamheten omsluter 570 mkr (2012).



Neurosjukvårdens Rehabmedicin är CARF-ackrediterad och har fått flera kvalitetsutmärkelser. – Det visar att vi gör något rätt, säger sektionschefen Åsa Lundgren Nilsson.



– Det handlar om att väga, säger Roger Abrahamsson, vårdenhetschef på Rehabmedicin, som arbetar med att göra patienterna alltmer självständiga.

Detsamma gäller den neurokirurgiska sektionen som disponerar 27 vårdplatser. Dess huvudsakliga verksamheter är tumörkirurgi, skalltrauma och funktionell neurokirurgi, till exempel inoperation av stimulatorer på Parkinsonpatienter.

De driver också, i samarbete med neurologerna, en utredningsenhet för vattenskalle och kärlmissbildningar.

Karin Fröjd understryker vikten av att hela tiden ligga i fronten, i utvecklingens framkant.

– Vår verksamhet är oerhört forskningsintensiv, med tydlig inriktning på klinisk forskning. Och vi har, som jag upplever det, en fördel av det nära samarbetet mellan våra olika sektioner.

En bred vetenskaplig kompetens står till neurosjukvårdens förfogande: fem professorer, fyra adjungerande professo-

rer och fjorton docenter leder arbetet.

Förutom epilepsi pågår forskningsprojekt kring bland annat motorikstörningar, MS, araknoidala cystor, lågtryckshydrocefalus, hjärntumörer, skallskador och neurorhabilitering.

Och, självfallet, kring stroke. Härområdet togs initiativet att bilda Stroke-Centrum Väst, ett samarbete mellan Sahlgrenska, Chalmers, Västra Götalandsregionen, Göteborgs universitet och Höskolan i Borås.

Avsikten är att anlägga ett helhetsperspektiv, där klinisk forskning samverkar med biomedicinsk och medicinteknisk grundforskning, kring hela strokevårdskedjan: alltifrån akuta insatser till behandling och rehabilitering.

Stora framsteg har gjorts.

Speciellt då det gäller samordningen, den hospita och prehospita, som ba-

nat väg för en effektiv vårdkedja. Flaskhalsar har undanröjts och förutsättningar för överlevnad och tillfrisknande ökat drastiskt.

GENOMTÄNKT LOGISTIK

Förutsättningen för omläggningen av strokevården, som skedde sommaren 2009, var den nybyggda resursen: en klinikbyggnad på Sahlgrenska området, specialanpassad för strokebehandling.

Ytterligare två strokeenheter finns inom Sahlgrenska universitetssjukhuset, på Östra sjukhuset och på Mölndals sjukhus.

En annan förutsättning var samarbetet med SOS Alarm och prioriteringen av misstänkta strokelarm, på samma sätt som misstänkt hjärtinfarkt.

Nästa länk i kedjan gällde utbildning av ambulanspersonal, som också försetts



Sahlgrenskas nya klinikbyggnad, specialinredd för strokebehandling, skapade nödvändiga förutsättningar för en sammanhållen strokevård.

med en checklista för att snabbt avgöra om symtomen är strokerelaterade.

Vidare en koordinator, en samordningssjuksköterska som finns tillgänglig dygnet runt, och som dirigerar ambulansen till närmaste ledig vårdplats.

Där tas patienten emot utan att behöva ta omvägen via akutintaget. På så sätt utnyttjas strokeplatserna effektivt, vilket ökar chansen för patienten att få snabb specialistvård.

– Varje minut är viktig. Är stroken orsakad av en blodpropp behöver vi sätta in en trombolys inom 4,5 timmar för att behandlingen ska vara meningsfull, förklarar Karin Fröjd.

Tidsgränsen var, fram till för ett par år sedan, tre timmar. Tack vare en allt effektivare behandling har den numera kunnat utökas till 4,5.

Hinner man fram inom tidsramen förs patienten direkt till röntgen, där personal från neurologjouren möter upp, för att avgöra om strokesymtomen är propprelaterade eller beror på en blödning.

I det sistnämnda fallet vore en trombolys direkt motverkande, den skulle förvärra blödningen.

Men handlar det om en propp sätts behandling med actilyl in på röntgen. En volympump fästs vid sjukhussängen och det propplösande medlet pumpas

automatiskt ut i blodet redan under färden upp till vårdavdelningen. Samtidigt övervakas kontinuerligt patientens värden: blodtryck, puls, saturation.

Tack vare effektiviseringen av trombolyslogistiken har tiden ”door to needle”, det vill säga från att patienten anländer till sjukhuset till att behandlingen startar, halverats. Första halvåret 2012 var den 28 minuter.

I de fall den misstänkta stroke, som i lindrigare fall kan vara en TIA (transischemisk attack), inträffat utanför tidsramen förs patienten direkt från ambulansen till vårdavdelningen för inläggning, utredning och specialistvård.



Möjligheten till direktinläggning på strokeenheten, utan att ta omvägen om akuten, går under beteckningen "Hjärnvägen".

Det startade som ett projekt på Östra sjukhuset 2009, strokeenheterna på Sahlgrenska och Mölndal gick in i projektet året därpå. Från och med 2011 är arbetsformen integrerad i verksamheten.

TOTALT FÖRÄNDRAD BILD

Avsikten med sammanslagningen av strokevården i juni 2009 var att kunna erbjuda bättre vård till fler patienter med befintlig resurser.

STROKE

- Årligen insjuknar 30 000 människor i stroke.
- En femtedel av dem hade fått en varningssignal innan (TIA, minor stroke).
- Medelåldern för den som drabbas av stroke är 75 år. Män och kvinnor drabbas lika, men kvinnor får stroke senare än män.
- 20 procent av de drabbade är under 65 år. Även yngre människor, ända ner i 20-årsåldern, drabbas.
- Träffsäkerheten i diagnostik av strokepatienter är 30 procent på larmcentraler och 75 procent i ambulanser. Målet (VG-regionen) är att nå 60 resp 95 procent inom tio år.
- Mediantiden för larm till ankomst på strokeenhet är 90 minuter. Målet (VG-regionen) är att halvera tiden inom tio år.
- Förutom det mänskliga lidandet beräknas stroke kosta samhället 15 miljarder kr/år. (Källor: Stroke-Riksförbundet, Västra Götalandsregionen)

Resultaten visade sig direkt. I dag kommer mer än nio av tio patienter med strokesymtom in under specialiserad vård på strokeenhet. Och det går dessutom mycket snabbare än tidigare:

– Vi har lyckats halvera tiden från det ögonblick larmet kommer till att behandling sätts in, konstaterar Karin Fröjd.

Det innebär också stora besparingar för samhället. Men Karin Fröjd och hennes kollegor är inte nöjda, målen sätts ännu högre.

Förbättringspotentialen ligger kanske framförallt på den prehospita sidan.

Ambitionen är att redan i ambulansen kunna avgöra om patienten drabbats av en propp eller blödning, för att snabbt kunna sätta in rätt behandling.

Lösningen kan finnas i en mikrovågshjälm, utvecklad vid StrokeCentrum Väst. Försök har visat lovande resultat, både vad gäller känslighet och tillförlitlighet.

Kan man, med hjälp av hjälmen, snabbt och säkert avgöra om patienten drabbats av en propp kan trombolyten sättas in redan i ambulansen.

– Att förkorta tiden från attack till behandling innebär att vi räddar hjärnceller. Men det förutsätter samtidigt att

allmänheten kan identifiera de tidiga signalerna och slå larm i tid, understryker Karin Fröjd.

På initiativ från VG-regionen genomfördes i fjol en stor strokekampanj i hela landet fokuserad på fyra bokstäver: AKUT (Ansikte, Kropp, Uttal, Tid).

– Ett enkelt knep för att göra människor uppmärksamma på de tidiga tecknen: förändringar i ansiktet, fumlighet, sluddrigt tal och betona tidsaspekten, förklarar Karin.

Kampanjen innefattade bland annat TV-reklam, annonser och olika jippon. Någon anstormning har man inte märkt av, men en viss ökning av TIA-patienter.

– Det är mycket positivt eftersom vi då får möjlighet att utreda riskfaktorer. Vi kan till exempel motverka nya proppbildningar genom att rensa i halspulsådern.

"KÄNSLAN AV ETT SPA-HOTELL"

Stefan Petersson, vårdenhetschef på strokesektionen, har själv en bakgrund inom den prehospita vården. Han betonar vikten av samordning för ett lyckat resultat.

– Uppslutningen kring "Hjärnvägen" och samlokaliseringen av vårdav-



Handstyrkan mäts med hjälp av redskapet "Grip It". Arbetsterapeuten Lena Nilsson arbetar med strokepatienter, parallellt med medicinsk behandling.

delningarna innebär att synen på stroke förändrats, menar han.

– Strokevården har prioriterats upp och därmed har vi också, på ett väsentligt sätt, ökat den drabbades chanser till överlevnad och ett bra liv.

Strokesektionen på Sahlgrenska disponerar över 46 vårdplatser. Vården är komplex och man arbetar i team med bland annat läkare, sjuksköterskor, arbetsterapeuter, logoped, sjukgymnaster, dietister och kuratorer.

Arbetet delas in i sex moduler, varje modul har sju till nio patienter. Vårdpersonalen kommer på så sätt nära patienten och lär sig förstå dennes behov. Och patienten får se välbekanta ansikten varje dag.

– Vi ger ett professionellt omhändertagande. Patient och anhöriga ska kän-

na sig väl tillgodosedda, medicinskt och rehabiliteringsmässigt, säger Stefan Petersson.

– Som vårdenhetschef brukar jag säga att vistelsen här ska upplevas som ett bättre spa-hotell. Med en skillnad: målet är inte att de ska komma tillbaka, utan bara ha positiva minnen från den här tiden.

Man erbjuder ett stort utbud av rehabiliteringsmöjligheter, parallellt med den medicinska omvårdnaden.

– Ju tidigare rehabiliteringen sätts in, desto större blir den samhällsekonomiska vinsten, säger Stefan Petersson.

Mycket handlar om att sätta upp mål för att öva upp kroppens basala funktioner: handstyrkan, finmotoriken, att gå i trappor och kunna kamma sig.

Stefan Petersson betonar även betydelsen av att hålla en nära kontakt med de anhöriga:

– De är otroligt viktiga och för ofta patientens talan. Det är viktigt att de blir engagerade, känner sig delaktiga när inte patienten själv är mottaglig för information.

Engagerade anhöriga underlättar även anpassningen till vardagen, efter utskrivningen. För patienter som behöver ett extra stöd erbjuder neurosjukvården "understödd hemgång".

– Det innebär att patienten under en övergångsperiod, tre till fyra veckor, kan få hjälp i bostaden av teamets specialister. Det har blivit mycket uppskattat och gett goda resultat, säger Stefan Petersson.

OPERERAR RYGGMÄRGSSKADADE

De allra mest påkostade insatserna som görs inom neurosjukvården för rehabilitering, habilitering och förhöjd livskvalitet gäller ryggmärgsskadade patienter.

Även här ligger Sahlgrenska universitetssjukhuset i absolut framkant. Bland annat genom en revolutionerande operationsmetod för komplett ryggmärgsskadade personer som inte kan andas själva.

Operationen, som genomfördes första gången 2004 och enbart görs på Sahlgrenska, går ut på att öppna bröstkorgen och plantera in en stimulator, en typ av pacemaker, runt frenikusnerverna.

När stimulatorn är på plats kopplas den till två styrenheter som läggs in under huden. Stimulatorn regleras av patienten själv via en enkel handdator och två elektroder utanpå huden. Efter inträning kan patienten ta in luft via sin egen diafragma och slippa respirator eller ventilator.

– När patienten vant sig vid stimuleringen kan han eller hon andas "själv" under hela den vakna delen av dygnet, berättar Ann-Katrin Karlsson, överläkare och vårdenhetschef på Neurosjukvårdens ryggmärgssektion.

– Vad det innebär i ökad livskvalitet förstår var och en. Vi har också funnit

Den knotttriga bollen är ett enkelt och effektivt hjälpmedel för strokepatienter att öva upp känsel och handstyrka.





Wii-spel används på Rehabmedicin för att öva upp balans och rörlighet. Här kan man bland annat spela bowling, tennis, bordtennis och träna aerobics.

att de som andas via frenikusstimulator får färre luftvägsinfektioner.

ATT LOTSA TILLBAKA TILL LIVET

Ryggmärgssektionen har sex vårdplatser, mottagningsverksamhet och medverkar i rehabiliteringsarbetet.

Man tar årligen emot ett 40-tal nya fall, alltifrån barn till pensionärer. Den statistiska medelåldern för den som drabbas är 45 år.

I undantagsfall orsakas ryggmärgsskadan av en varbildning som trycker på ryggmärgen och som då kan opereras. Men den förkrossande majoriteten av de drabbade har råkat ut för ett trauma.

Trafikolyckor, ofta med en motorcykel inblandad, människor som dyker på grunt vatten eller som faller från en hög höjd är de vanligaste orsakerna.

Efter de akuta insatserna vårdas patienten på ryggmärgsenheten under de följande månaderna, upp till ett halvår.

– Rent medicinskt handlar det om att motverka effekterna av ryggmärgsskadan: ge smärtstillande, medicinera mot proppbildningar, trygga andningen, få en fungerande blås- och tarmregim och vara observant på risken för hjärtstopp i akutskedet, säger Ann-Katrin Karlsson.

– Dessutom handlar det om att lära patienten nya strategier för förflyttning, påklädning, personlig hygien och anpassning av hemmet. Och, på sikt, återgång i arbete.

Vårdtiden är oerhört viktig även ur ett annat perspektiv. När patienten blir medveten om sitt tillstånd, om förlamningen, följer en svår tid: acceptansfasen.

– Vår uppgift är att övertyga patienten om att det går att leva ett bra liv ändå, förklarar Ann-Katrin Karlsson.

– Det handlar om att lotsa tillbaka, att finnas med som stöd och bollplank.

Gångbandet (Wii Walk) ger en verklig-hetstrogen promenad i valfri miljö, skog eller stad. Bildskärmen visar omgivningarna, illusionen förstärks av autentiska ljud. – Vi märker att patienterna går längre nu, säger Roger Abrahamsson, vårdenhetschef på Rehabmedicin.

På avdelningen introduceras patienten till de tekniska hjälpmedel, ofta högt avancerade, som i dag kan hjälpa även halsryggsmärsgsskadade till ett meningsfullt liv. Rullstolsträning är en annan viktig del.

– Vi hjälper patienten att bli självständig.

Mycket går ut på att förklara vad som hänt och hur kroppen fungerar. För att klara det nya livet gäller det också att instruera folk omkring patienten.

MÅNGA POSITIVA EXEMPEL

Patienten skrivs ut först när hon är medicinskt stabil, när hon fått nödvändiga hjälpmedel, när hemmet anpassats och hon fått en personlig assistent.

– Processen handlar om att visa möjligheterna, att fokusera på det positiva, säger Ann-Katrin Karlsson, som har en rad exempel på patienter som övervunnit det svåra handikapp en hög ryggmärsgsskada innebär.

Ett exempel är Pamela Lindgren, i dag 34 år, som för tio år sedan råkade ut för en dykolycka och förlamades från bröstet och nedåt. Hon hade då börjat en designutbildning.

I dag har hon en magisterexamen i design och konsthantverk och har bland annat utvecklat en eldriven rullstol, "Movetto", och T-shirtserien "Recycle me", som samtidigt är ett ställningstagande för organ donationer.

Ett annat exempel är Nina Muhonen, i dag 33 år, som bröt nacken efter en dykolycka som 17-åring och blev totalförlamad, beroende av respirator.

I dag är hon utbildad beteendevetare och kognitiv terapeut. Hon föreläser bland annat på sjukhus för andra ryggmärsgsskadade. Och kom nyligen ut med självbiografin "Bara jag kommer hem".

I ett skede, berättar hon i boken, ville hon få hjälp att dö. I dag är hon glad över att den utvägen inte fanns när hon sökte den.

"Jag vill visa att man kan ompröva sin inställning till ett handikapp när man väl hamnar där. Det går inte att föreställa sig när man är frisk."

Ann-Katrin Karlssons erfarenhet är att de allra flesta ryggmärsgsskadade, efter en tid, är tacksamma för att de överlevde och vågar blicka framåt.

– En patient berättade om sin dröm, att åka jorden runt. Omöjligt nu, tänk-

te han. Men inte: något år senare kunde han genomföra resan runt jorden!

– En annan sörjde att hon inte längre kunde sköta sin älskade kolonilott. Med tekniska hjälpmedel och viljestyrka kan hon i dag, trots nedsatt armfunktion och mycket dålig handfunktion, ändå ta hand om sin lilla trädgård.

För Ann-Katrin Karlsson finns inga omöjliga fall:

– Intellectet och personligheten är intakt, även hos de värst drabbade. Det är det viktiga, det måste vi fokusera på. Med de metoder som i dag står till buds, med rätt hjälp och stöd, hittar alla sina vägar.

KVALITETSMÄRKT REHABILITERING

Patienter som behöver mer rehabilitering innan de kan skrivas ut slussas vidare till neurosjukvårdens sektion för rehabiliteringsmedicin, som är placerad i ändamålsenliga och välutrustade lokaler på Högsbo sjukhus.

Här finns 17 vårdplatser för inneliggande patienter i naturskön och avstressande miljö, bland annat för remitterade från neurokirurgin, stroke- eller ryggmärgssektionen.

Förutom vårdplatserna har man en rehabmottagning, där team specialiserade på stroke, trauma, ryggmärsgsskada, spasticitet, Parkinson och polio arbetar med dagrehabilitering. Totalt tar man emot närmare 300 patienter per år.

Att verksamheten håller högsta standard och är väl anpassad till patienternas behov har man bevis på: 2009 fick man högsta CARF-ackreditering, en garanti för kvalitet och resultat. 2011 förnyades ackrediteringen, återigen med bästa resultat.

CARF är en organisation som verkar över hela världen för högsta möjliga kvalitet inom rehabilitering. Man följer en internationell standard och de som utför granskningen är själva verksamma i ackrediterade kliniker.

– Det kom fyra amerikaner hit som stannade i tre dagar, de gick igenom allt och pratade med alla, även patienter och anhöriga, berättar sektionschefen Åsa Lundgren Nilsson.

I entrén hänger ett par inramade tavlor som förstärker intrycket: Sahlgrenska universitetssjukhusets kvalitetspris 2009 och nominering till Götapriset på Kvalitetsmässan 2009.

– Vi är självklart glada och stolta för dessa utmärkelser. Det visar att vi gör något rätt, säger Åsa Lundgren Nilsson.

Hon tror att en del av förklaringen ligger i den transparenta verksamheten.

– Det är lätt att få en inblick i det vi gör och vi är öppna med resultaten.

Och resultaten imponerar onekligen: 80 procent av de ofta svårt skadade patienter som remitteras till Rehabmedicin kan så småningom återvända hem till ett eget boende. 70 procent av dem klarar sig på egen hand.

De 20 procent som inte klarar den övergången får ofta plats på Björkbacken, ett särskilt boende för hjärnskadade som drivs av Göteborgs kommun och som ligger i nära anslutning till Rehabmedicins lokaler.

Alternativt tas patienter emot på någon av kommunens kortrehabiliteringsplatser.

– Vi har ett väldigt bra samarbete med kommunen, understryker Åsa Lundgren Nilsson.

TRÄNING I HEMMILJÖ

Utskrivningen, möjligheten att få komma hem igen, är i själva verket riktmärket för hela rehabiliteringen.

– Vi har ett planeringsmöte med varje ny patient, där vi sätter ett utskrivningsdatum direkt. Det blir ett mål som man kan hålla sig till, berättar Roger Abrahamsson, vårdnadschef på Rehabmedicin.

En rehabiliteringsplan läggs upp, med en rad delmål. Det handlar ofta om vardagliga sysslor: att kunna sätta sig upp i sängen, att sköta sin hygien, att laga mat, att knäppa en knapp, att knyta skorna.

Två team med läkare, sjuksköterskor, undersköterskor, arbetsterapeuter, sjukgymnaster, logopeder och neuropsykolog följer patienten genom hela processen.

Rehabmedicin har tillgång till en handikappanpassad träningslägenhet där patienten och anhöriga kan bo under en helg.

– Vi kan också ge patienter permission över helgen för att tillbringa tid i hemmet med sina anhöriga. Mycket ligger hos patienten själv, det handlar om att våga, understryker Roger Abrahamsson.

Att våga – och om att träna. Rehabmedicin är, som sagt, en välutrustad av-

delning med tillgång till bassäng, specialanpassat gym, rullstolsträning inomhus och utomhus, musikterapi, träningsträdgård, med mera, med mera.

– Vi erbjuder också ridterapi. Vi har märkt klart positiva resultat för många patienter, däribland afatiker – strokepatienter där talet på olika sätt påverkats, berättar Åsa Lundgren Nilsson.

– Förklaringen ligger i den speciella kontakten mellan människa och häst och i den samverkan som uppstår i ridgruppen.

IT får också en större roll i rehabiliteringen. Dels får patienter möjlighet att träna vid en dator, dels utvecklas nya program för strokepatienter.

Ett exempel är det program för gångträning som används i Högsbo. Medan

patienten går på gångbandet rullar en film på en stor skärm, kompletterat med autentiska ljud.

På så vis skapar man illusionen av att vandra i ett naturområde eller på en gata i London eller Buenos Aires.

– Vi har märkt att patienterna går längre på det här sättet. Gångträningen blir inte lika monoton, konstaterar Roger.

Ett mått på kvaliteten är att 80 procent av de inskrivna patienterna är nöjda eller mycket nöjda med de insatser som gjorts, tre månader efter avslutad rehabilitering.

– En del är irriterade på att vi begär för mycket av dem när de är inlagda för rehabilitering. Att vi vill att de ska göra "allting" själva, förklarar Åsa Lundgren Nilsson.

När de kommit hem och fått perspektiv förstår de hur bra det var, att just de egna insatserna möjliggjorde tillfrisknandet.

– Det är många patienter som kommer på återbesök och berättar precis detta för oss.



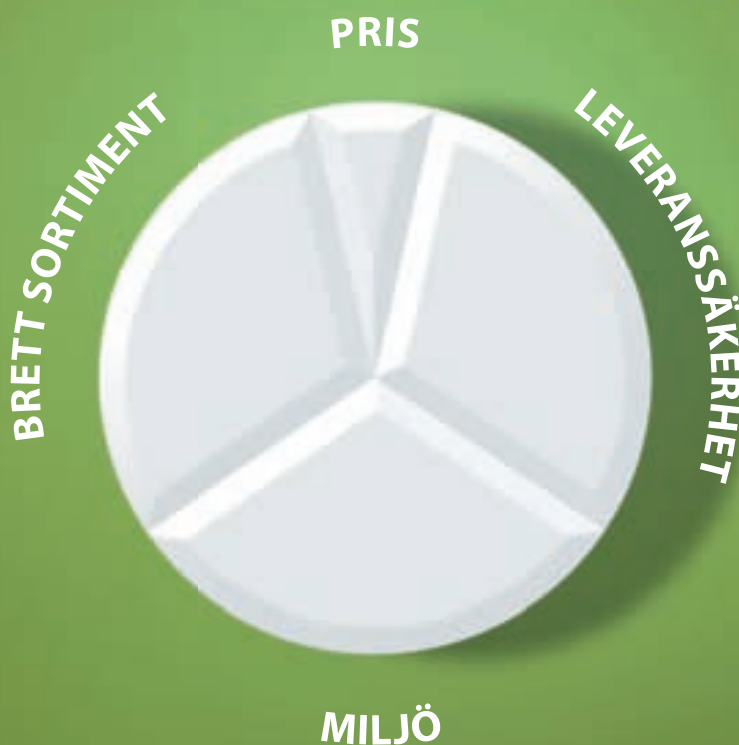
BJÖRN HULTMAN
frilansjournalist

Foto: JORMA VALKONEN



– Kontakten med naturen betyder oerhört mycket, säger Maud Wibäck (t v), sjuksköterska på Rehabmedicin, vars träningsträdgård fått pris som finaste institutionsträdgård. Margit Lorné och Ing-Britt Järlo (t h) hjälps åt att anså den engelska lungorten.

Levetiracetam Actavis – mer än bara lågt pris.



Levetiracetam Actavis

Nu lanserar vi Levetiracetam Actavis, ett icke utbytbart generika till Keppra® med likvärdig bioekvivalens.¹ Förskrivning av Levetiracetam Actavis ger mer än bara ett lågt pris:

- Brett sortiment likvärdigt Keppra tabletter – skapar trygghet genom hela vårdkedjan. Dina patienter kan behålla samma leverantör även om doseringen ändras.
- Produktion på Island med geotermisk energi – för minsta möjliga miljöpåverkan.²
- Leveranssäkerhet – vi förstår värdet av hög leveranssäkerhet.

Under 2011 förskrevs Keppra i Sverige för cirka 108 miljoner kronor. Om du vid all nyinsättning förskriver Levetiracetam Actavis samt byter befintliga patienter som står på Keppra till Levetiracetam Actavis, finns det en besparingspotential för läkemedel i Sverige på 32,8 miljoner kronor på årsbasis med nuvarande priser.³

Kom ihåg, skriv alltid Levetiracetam Actavis på receptet!

Ref. 1. Actavis registreringsdossier för Levetiracetam Actavis. 2. Levetiracetam Actavis tillverkas på vår koldioxidneutrala fabrik på Island som drivs med hjälp av geotermisk energi. 3. IMS Health, kostnad per expidierad DDD 2011. Priser jan. 2012 TLV.se.

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

Actavis AB

Strandbergsgatan 61 | t (+46) 8 13 63 70 | @ info@actavis.se
SE-112 89 Stockholm | f (+46) 8 656 96 90 | w www.actavis.se



actavis
think smart medicine



Kognitiv medicin mer än demens

Att kognitiva problem inte bara förekommer vid demens är i dag en vedertagen uppfattning. Kognitiv medicin inbegriper förutom demenssjukdomarna även kognitiva symtom vid många andra neurologiska och psykiatriska sjukdomar. Ändå ägnas bara en mindre del av läkarutbildningen åt dessa folksjukdomar. För att höja kunskapsnivån på området hos läkare och övrig sjukvårdspersonal finns nu en nytugiven lärobok i ämnet kognitiv medicin. Här presenterar en av bokens författare, överläkare **Christer Nilsson**, Minneskliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, kunskapsområdet kognitiv medicin.



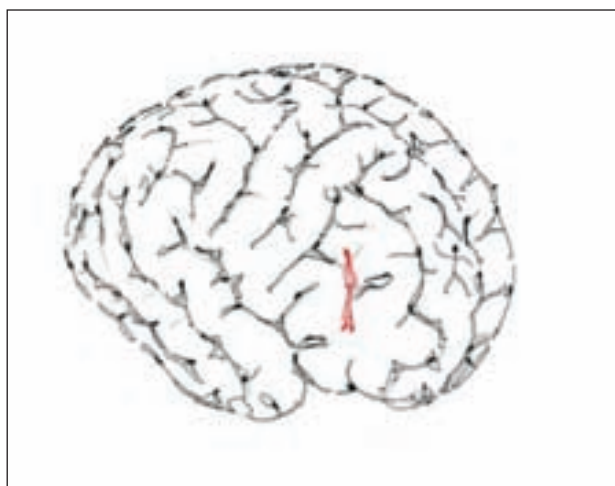
"Det verkar inte rimligt att dela upp hjärnans högre funktioner i en datorliknande, informationsbearbetande del och en annan del som omfattar vilja och känslor."

Kognitiva sjukdomar har traditionellt betraktats som de förvärvade tillstånd som vanligen leder till demens, till exempel Alzheimers sjukdom, frontotemporal demens och vaskulär demens. Frågan är dock om begreppet kognitiva sjukdomar kan begränsas till de ovan nämnda typiska demenssjukdomarna.

De senaste två decennierna har allt större fokus lagts på de kognitiva symtomen vid andra neurologiska sjukdomar som MS, stroke och Parkinsons sjukdom, men även psykiatriska sjukdomar som schizofreni, depression och stresstillstånd. Dessutom har de kognitiva symtomen vid medfödda neuropsykiatriska tillstånd fått allt större uppmärksamhet. Detta

kunskapsfält, omfattande kognitiva symtom och sjukdomar i bredare bemärkelse, sammanfattas i begreppet kognitiv medicin¹.

Kognition kan definieras som de processer i hjärnan som ligger bakom olika aspekter av informationshantering (perception, minne, rumsuppfattning, lärande, språk), samt problemlösning, planering, självreflexion och inlevelseförmåga. Känslor (emotioner) betraktas numera som intimt sammankopplade med kognitiva funktioner. Känslor styr kroppsliga reaktioner via det autonoma nervsystemet och är samtidigt nödvändiga för planering, lärande, uppmärksamhet och motivation.



Figur 1. Hjärnan är en helhet som integrerar kognitiva funktioner, känslor, vilja och rörelse. Illustrationen är från Forskningens dag 2008, arrangerad av Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus, med temat Hjärnan i tanke och rörelse. Reproducerad med tillstånd av Bengt Mattsson.

Det verkar inte längre rimligt att dela upp hjärnans högre funktioner i en datorliknande, informationsbearbetande del och en annan del som omfattar vilja och känslor². Kunskapsområdet kognitiv medicin reflekterar denna nya helhetssyn på hjärnan (figur 1).

KOGNITIV SVIKT OCH DEMENS

Kognitiv svikt innebär ett tillstånd av förvärvad nedsättning av den kognitiva förmågan. Den kognitiva svikten kan vara av olika svårighetsgrad och omfatta en eller flera kognitiva funktioner. Om den kognitiva svikten berör två eller fler funktioner, signifikant påverkar individens funktionsförmåga i vardagen och har varat i mer än sex månader kallas tillståndet demens.

En individ kan således ha en kognitiv svikt utan att ha demens. Tillståndet kallas i dessa fall lindrig kognitiv störning (mild cognitive impairment, MCI). Detta gäller även tidiga stadier av progressiva demenssjukdomar. En individ i tidig fas av Alzheimers sjukdom, med minnesstörning men fortfarande fullt självständig, har lindrig kognitiv störning men inte demens.

Det är också stor skillnad mellan tillståndet för en person med lindrig demens som trots vissa begränsningar kan leva ett aktivt liv inom de flesta områden och en person i slutstadiet av en demenssjukdom som är totalt beroende av hjälp.

Tyvärr associerar många människor, inklusive sjukvårdspersonal, demens med det senare tillståndet. Intressant nog har man i den kommande versionen av den psykiatriska diagnosmanualen DSM-5 (diagnostic and statistical manual for mental disorders), tagit bort ordet *dementia* och ersatt med begreppet *neurocognitive disorder*, med tillägget *minor* för lindrig kognitiv störning och *major* för svårare kognitiv störning.

Detta motsvarar bättre det kontinuum som existerar mellan lindrigare och svårare former av kognitiv störning³. Att vissa sjukdomar har termen demens som en del av namnet

(till exempel semantisk demens) är missvisande eftersom den drabbade personen ofta inte har demens när diagnosen sätts⁴. I Japan, där demens länge har setts som skamligt, har den officiella termen för tillståndet nyligen bytts från den nedsättande termen *chihosho* (från ordet *chiho* som betyder "imbecill") till *ninchishio* (bokstavligen "igenkännandesjukdom")⁵.

Symtomen vid de vanligaste demenssjukdomarna när den kognitiva svikten motsvarar måttlig demens är numera välkända och diagnostiken föga komplicerad. I dag söker sig dock även många personer med relativt lindriga kognitiva symtom till primärvård och minnesmottagningar på grund av oro för begynnande demenssjukdom. Differentialdiagnostiken är i dessa fall betydligt svårare och kräver även kunskap om normalt åldrande, multisjuklighet, läkemedelseffekter, psykisk sjukdom och medfödda neuropsykiatriska sjukdomar, som alla kan påverka den kognitiva förmågan var för sig eller i kombination med varandra. Termen kognitiv medicin omfattar både kunskapen om de olika kognitiva sjukdomarna och dessa olika bakgrundsfaktorer.

KOGNITIV SVIKT OCH NEUROLOGI

Förutom vid de neurodegenerativa sjukdomar som nämndes i början av artikeln, förekommer kognitiv svikt vid en mängd andra neurologiska sjukdomar. De flesta sjukdomsprocesser som påverkar hjärnans struktur eller funktion har potential att störa de kognitiva funktionerna.

Dessutom kan de läkemedel som används för behandling av tillståndet leda till kognitiv påverkan, till exempel vid epilepsi eller psykiska symtom. Även om detta varit känt sedan länge har många av de lindrigare formerna av kognitiv svikt ofta förbisetts vid sjukdomar som MS, stroke och Parkinsons sjukdom, trots att de kan leda till avsevärda problem i till exempel yrkesliv och relationer, med sänkt livskvalitet som följd.

Vissa neurodegenerativa sjukdomar ingår i ett spektrum av sjukdomsformer från relativt rena motoriska syndrom till mer renodlade kognitiva sjukdomar. Exempel på sådana tillstånd är amyotrofisk lateral skleros (ALS) och frontotemporal demens, där patienter med ALS kan ha varierande grad av frontal kognitiv påverkan och vice versa.

De neuropatologiska förändringar som ses vid Lewy body-demens omfattar både de för Parkinsons sjukdom typiska Lewy bodies och Lewyneuriter, men även amyloidplack liknande de vid Alzheimers sjukdom. Denna kunskap har gjort det lättare att förstå de olika kombinationerna av motoriska och kognitiva symtom som dessa patienter presenterar.

Att kognitiva symtom är vanliga presentationer vid inflammatoriska, infektiösa och maligna sjukdomar i hjärnan är välkänt och hjälper klinikern att ställa en preliminär diagnos under det ofta subakuta förloppet. Vid andra tillstånd kan de kognitiva svårigheterna vara mer subtila, till exempel vid mildare former av traumatisk hjärnskada. Vid epilepsi kan både bakomliggande orsaker till epilepsin, anfallstyp och anfallsfrekvens samt pågående medicinering påverka kognitionen.

De senaste åren har de kognitiva aspekterna vid ovanstående och andra neurologiska sjukdomar uppmärksamats allt mer och givits utrymme i riktlinjer och vårdprogram.

Intresset för kognitiv neurologi är dock relativt begränsat bland svenska neurologer och mer avancerade kognitiva utredningar utförs huvudsakligen utanför de neurologiska klinikerna.

KOGNITIV SVIKT OCH PSYKIATRI

Psykiatriska sjukdomar har tidigare av och till betraktats som sjukdomar som enbart drabbar känslolivet. Senare tids forskning har emellertid klarlagt att de kognitiva funktionerna är påverkade vid en rad psykiatriska sjukdomar. Det gäller i hög grad schizofreni, men även i varierande grad vid affektiv sjukdom, stresstillstånd och beroendesjukdomar.

Redan i slutet på 1800-talet använde den tyske psykiatern Kraepelin termen "dementia praecox" när han beskrev schizofreni. Senare decenniernas hjärnbildningstekniker och neuropsykologiska undersökningsmetoder har klarlagt att schizofreni är en hjärnsjukdom och att kognitiva symtom förekommer hos en majoritet av patienterna. Patienter med schizofreni har problem med uppmärksamhet, koncentration, minne, verbal och visuospatial förmåga samt problemlösning. Bland de olika yttringarna vid schizofreni är kognitiv funktion den viktigaste prognostiska faktorn för patientens funktionsförmåga.

Vid depression påverkas inte bara stämningsläge och lust utan ofta ses även nedsatt minne, uppmärksamhet, motivation och problemlösningförmåga. Forskning har påvisat minskad hippocampusvolym hos patienter med tidigt debuterande depression som enligt vissa studier kan vara reversibel. För patienter med depression som debuterar sent i livet finns en stark koppling med neurodegenerativ eller cerebrovaskulär sjukdom. De depressiva symtomen kan vara en tidig yttring av en hjärnskada, innan de kognitiva symtomen blivit uppenbara. Det kan vara svårt att fastställa om en äldre patient med minskad aktivitetsnivå, lust och motivation som har isolerat sig socialt huvudsakligen har en depression eller om symtomen är sekundära till nedsatt kognitiv förmåga.

ORGANISATION

Demenssjukdomarnas ämnesspecifika och organisatoriska tillhörighet inom den medicinska världen varierar både mellan och inom länder. Även om de definitionsmässigt betraktas som organiska, neurologiska hjärnsjukdomar, i likhet med Parkinsons sjukdom och ALS, så har de ofta handlagts inom psykiatrin eftersom de kognitiva och psykiska symtomen dominerar sjukdomsbilden.

Med tanke på att företrädesvis äldre drabbas betraktas dessa sjukdomar i många delar av världen, inklusive Sverige, som en del av äldrepsykiatrin eller geriatriken, medan diagnostik och behandling i andra länder utförs av neurologer (i till exempel USA, Danmark och Italien). Basal utredning och diagnostik av kognitiva sjukdomar görs i Sverige inom primärvården medan specialistutredningar oftast görs på så kallade minnesmottagningar, vars organisatoriska tillhörighet således kan variera.

För att kunna avgöra om en patient har en progressiv kognitiv sjukdom krävs kunskap och erfarenhet om normalt åldrande, medfödda neuropsykiatriska tillstånd, somatiska, neurologiska och psykiska sjukdomar, samt hur dessa tillstånd

samverkar. Många minnesmottagningar försöker därför numera rekrytera personal från geriatrik, psykiatri och neurologi vars kunskaper kompletterar varandra.

Utredning av kognitiva sjukdomar kräver kunskap om flera olika utredningsmetoder, vilket inkluderar tolkning av resultat från neuropsykologisk undersökning, analys av biomarkörer i ryggmärgsvätska och olika typer av bildgivande tekniker (CT, MRI, SPECT och PET). Neurologer är väl skickade att genomföra kognitiva utredningar tack vare sin erfarenhet av dessa undersökningsmetoder och kunskap om relaterade neurologiska sjukdomar.

Trots att kognitiva sjukdomar är vanliga ägnas bara en mycket liten del av läkarutbildningen åt dessa folksjukdomar. En mer systematisk utbildning på specialistnivå i utredning av kognitiva sjukdomar ges för närvarande bara inom geriatrik, även om kortare randning på minnesmottagningar även förekommer inom specialistutbildning i neurologi, psykiatri och allmänmedicin. För att höja kunskapsnivån kring kognitiva störningar hos läkare och övrig sjukvårdspersonal krävs utbildning på alla nivåer¹. Ett första steg har tagits med publikationen av en lärobok i ämnet kognitiv medicin⁶ (figur 2).



Figur 2. En lärobok i kognitiv medicin publicerades 2011.



CHRISTER NILSSON

docent, överläkare, Minneskliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund
christer.nilsson@med.lu.se

Referenser

1. Wallin A et al. Kognitiv medicin – kunskapsfält för framtida specialistutbildning. Läkartidningen (2008) 105:1956-1957.
2. Damasio A. Descartes' error. Penguin Books (1994)
3. Nilsson C. Multidisciplinärt fokus på kognitiv svikt och demens. Läkartidningen (2009) 106:1367-1368.
4. http://www.dentsu-pr.com/case_studies/case04.html
5. Trachtenberg DI, Trojanowski JQ. Dementia. A word to be forgotten. Arch Neurol (2008) 65:593-595.
6. Wahlund LO, Nilsson C, Wallin A (red). Kognitiv medicin. Norstedts (2011).



I Middelfart på Fyn i Danmark hölls den 8–10 juni för första gången ett translationellt nordiskt symposium om sjukdomstillstånd i perifera nervsystemet. Programmet bjöd på ett varierat innehåll med prekliniska och kliniska presentationer av mycket välmeriterade föreläsare. Förhoppningsvis var detta början på återkommande nordiska symposier med inriktning på det perifera nervsystemet och nästa möte har föreslagits arrangeras i Norge om tre år.

Initiativtagare till mötet var överläkare **Ole Jakob Vilholm** från neurologkliniken, Lillebælt sjukhus i Vejle. Med god hjälp av professor **Svein Ivar Mellgren** från Universitetssjukhuset i Tromsø, docent **Magnus Vrethem** från Universitetssjukhuset i Linköping och docent **Göran Solders** från Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm hade de ordnat ett mycket trevligt vetenskapligt program.

Symposiet hölls på slottet Hindsgavl med anor från 1200-talet. Slottet ligger mycket vackert nära kusten vid lilla Bålt. Deltagarna bjöds på fantastisk natur och mat som i många fall var närproducerad. Inledningen på mötet förgylldes av drottning Margrethes närvaro. Hon hade stannat till med det danska kungaskeppet Dannebrog i Middelfart och åt lunch på slottet, så vi fick alla en möjlighet att se både drottningen och prins Henrik.



Peripheral Nerve 2012

På lördagen höjdes stämningen ytterligare genom Danmarks seger med 1–0 över Holland i deras första match i fotbolls-EM i Polen-Ukraina. Matchen visades i föreläsningssalen på storbildsskärm, vilket fick till följd att avslutningsmiddagen blev "a bit behind schedule".

Programmet täckte in stora delar av det perifera nervsystemets patologi. Första dagen låg fokus på perifera nervens anatomi och fysiologi med flera intressanta neurofysiologiskt inriktade föreläsningar. Dag två hade ett varierande innehåll om bland annat diabetesneuropati, liksom om ärftliga, läkemedelsutlösta och paraneoplastiska neuropatier.

Avslutningsdagens tema var dels preklinisk forskning rörande modeller för in vitro-studier av myelin och den perifera nervens plasticitet, dels en uppdatering av de inflammatoriska neuropatierna: AIDP, CIDP och MMN.

- En ny spännande behandlingsmöjlighet vid kroniska inflammatoriska neuropatier är subkutan administrering av immunoglobulin. **Lars Markvardsen** från Århus universitetssjukhus presenterade en randomiserad, dubbelblind placebo-kontrollerad studie av effekten och säkerheten av subkutan administrerat immunoglobulin (SCIG). Trettio CIDP-patienter med pågående regelbunden intravenös behandling med immunoglobulin (IVIG) och konstaterat behandlings-

svar av IVIG, randomiserades till antingen SCIG eller subkutan givet koksalt två till tre gånger i veckan i tolv veckor.

Utvärdering av muskelstyrka med isokinetisk muskelstyrka från fyra muskelgrupper skedde två veckor före inklusion, vid studiestart och efter tolv veckor. Femton patienter behandlades med SCIG och det tolererades väl. Sex patienter klagade över milda lokala biverkningar vid infusionsstället. I SCIG-gruppen ökade muskelstyrkan signifikant jämfört med placebo gruppen där muskelstyrkan minskade signifikant.

Skillnaden mellan grupperna var signifikant. Slutsatsen blev att SCIG vid CIDP är en säker och effektiv behandling och kan ses som ett möjligt alternativ till IVIG. Fördelen är att behandlingen kan ske i hemmet och administreras av patienten själv. Nackdelen är att infusionen måste ske flera gånger i veckan under ett par timmars tid.

Intressant nog, rapporterade 5 av 15 (33 procent) av de patienter som hade randomiserats till placebo en fortsatt god effekt av behandlingen och ingen klinisk försämring under den 12 veckor långa studieperioden. Detta talar för att en signifikant andel patienter med CIDP som regelbundet behandlas med IVIG i själva verket kan ha gått i remission och därmed får onödig behandling.

Nedan följer ett axplock med några utdrag från de föredrag som hölls:

• Neurofysiolog **Sissel Løseth**, Neurologkliniken, Universitetssjukhuset i Tromsø, jämförde tre diagnostiska metoder vid fintrådsneuropati: KST, QSART och hudbiopsi.

Kvantitativ sensorisk testning (KST) med mätning av temperaturtrösklar är den metod som de flesta av oss är vana att använda för diagnostik av fintrådsneuropati. Fördelen med metoden är att den är tillgänglig och kan användas som uppföljning. Sensitiviteten varierar i olika studier mellan 50–88 procent. Nackdelar är bland annat att metoden kräver patientens medverkan och att man utifrån resultaten inte kan särskilja en central påverkan från perifer neuropati.

Quantitative sudomotor axon reflex test (QSART) används för att utvärdera autonoma nervsystemet och funktionen av innervationen till svettkörtlar (postganglionära sympatiska kolinerga funktioner). Metoden kräver specialutrustning och är tidskrävande. Den är inte särskilt spridd och därmed inte tillgänglig för alla.

Den metod som internationellt och i forskningssammanhang blir allt vanligare är hudbiopsi med kvantifiering av intraepidermala nervfibrer. Beroende på definitionen av fintrådsneuropati och vilken statistisk metod som använts varierar sensitiviteten mellan 34–88 procent. Begränsningar med metoden är att det finns en stor interindividuell variabilitet i nervfiberdensiteten och undersökningen kan vara normal om det finns en dysfunktion och inte en reduktion av nervfibrer. Tillgängligheten är dålig.

Det krävs välutbildad personal som bedömer biopsin. I Sverige finns mig veterligen ännu inget ackrediterat labb som gör denna analys.

• Docent **Simin Mohsen**, avdelningen för cellbiolog, Linköpings universitet, pratade om patogenesen vid diabetisk neuropati, som ju fortfarande är okänd. Den nuvarande hypotesen att hyperglykemi inducerar intracellulär oxidativ stress med aktivering av olika möjliga signaleringsvägar har svagheten att alla dessa vägar leder till apoptos och diabetisk neuropati karaktäriseras inte av apoptos.

Vid typ 1 diabetes ska man tänka på risken för perifer neuropati orsakad av hypoglykemi. Hypoglykemi kan orsaka de- och regeneration av grova myeliniserade fibrer. Den distala delen av nerven är mer känslig för hypoglykemi än proximala delar. Neuropati orsakat av snabb återställd glykemisk kontroll hos diabetespatienter med dålig metabol kontroll med kronisk hyperglykemi är beskrivet men inte så väl känt hos kliniker¹.

• Överläkare **Ole Jacob Vilholm**, Neurologkliniken, Lillebält sjukhus, Vejle, Danmark, höll en översiktlig föreläsning om DIPN (drug-induced peripheral neuropathy).

DIPN är en övervägande sensorisk neuropati med symmetrisk klassisk hands- och strumpformad utbredning. DIPN börjar veckor eller månader efter behandlingsstart och når en topp vid eller efter avslutad behandling.

Vid till exempel cisplatininducerad toxisk neuropati kan neuropatin fortsätta att försämrats efter behandlingen har avslutats, så kallad "coasting"². Hos de flesta går neuropatin tillbaka eller åtminstone mildras efter avslutad behandling men hos en del blir det permanenta skador.

Läkemedel som kan orsaka neuropati förutom cytostatika är till exempel antibiotika som metronidazol och nitrofurantoin, immunsuppressivum som TNF-alfa-hämmare och interferon-alfa samt ett annat aktuellt läkemedel för neurologer nämligen levodopa, sannolikt genom inducerad kobalaminbrist. Neuroprotektion är angeläget vid till exempel cellgiftsbehandling, men ännu finns inget fungerande preparat.

Denna översiktsföreläsning var en försmak till en kommande review.

• Ska polyneuropatipatienter utredas för borreliainfektion? Nej, menade överläkare **Klaus Hansen**, Neurologkliniken, Rigshospitalet, Köpenhamn. Borrelia orsakar inte perifer polyneuropati utan snarare asymmetrisk polyradikulit, mononeurit eller CNS-inflammation. Undantaget utgörs av Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) som kan vara förknippad med perifer polyneuropati, vilket beskrevs av Kindstrand et al³.

Vid neuroborrelios ses lymfocytär meningoradikuloneurit cirka 3–6 veckor efter smittotillfället. Två artiklar i Neurology från 1987 respektive 1992 ligger till grund för "myten" att polyneuropati kan orsakas av borrelia och enligt Klaus Hansen är båda dessa studier undermåliga^{4,5}.

Det totala antalet patienter var 39 och symtomdebuten varierade från 0–165 månader efter primärinfektionen. Symtomen var milda eller inga alls och den neurologiska undersökningen var ofta normal. Neurografiavvikelserna var små. Den kliniska och elektrofysiologiska utvärderingen före och efter behandling var inte blindad och det fanns inga matchade kontroller.

• Professor **Christian Vedeler** från Haugeland universitetssjukhus från Bergen föreläste om paraneoplastiska neuropatier. En klassisk sådan är subakut sensorisk neuronopati (SSN). SSN är främst associerad med småcellig lungcancer, men kan också förekomma vid bröstcancer, äggstockscancer, sarkom och Hodgkins lymfom. Professor Vedeler framhöll vikten av att upprepa utredningen och att följa patienten om det finns en stark misstanke om paraneoplastisk neuropati, detta trots att den primära malignitetsutredningen varit negativ. Neuropatin kan uppträda upp till fyra år innan cancer visar sig. Ungefär 50 procent av patienterna med paraneoplastiska neurologiska syndrom har onkoneurala antikroppar.

• Överläkare **Rayomand Press**, Neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, gjorde en uppdatering av epidemiologin, kliniska karakteristika och patogenesen vid CIDP och MMN. Den primära etiologin vid CIDP är fortfarande okänd. Det finns inga definitiva patogena autoantikroppar eller autoantigen identifierade och CIDP föregås inte av en infektion så som det är vanligt vid AIDP.

Det förefaller inte som att det finns T-cells- eller B-cells-autoreaktivitet mot kompakt myelin. Dock har det kommit nya rön som föreslår att det sker en immunologisk attack mot målantigen i icke-kompakt myelin och i Schwanncell-axoninteraktionen. Detta kan leda till förändringar i den nodala natrium- och kaliumkanaldistributionen, vilket kan leda till konduktionsblockeringar⁶.

Utvidgade studier av liknande målantigen kan hjälpa till i jakten efter välbehövliga biomarkörer vid CIDP och MMN.



KRISTIN SAMUELSSON
ST-läkare, Neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset
kristin.samuelsson@ki.se

REFERENSER

1. Leow MK, Wyckoff J. Under-recognised paradox of neuropathy from rapid glycaemic control. *Postgrad Med J*. 2005;81:103-7.
2. Cavaletti G. et al. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:180-190.
3. Kindstrand E. et al. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans – a late Borrelia manifestation. *Acta Neurol Scand*. 1997;95:338-345.
4. Halperin JJ et al. Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy. *Neurology* 1987;37:1700-1706.
5. Logigian EL, Steere AC. Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease. *Neurology* 1992;42:303-311.
6. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat rev neurol*. 2011;16:507-17.



ZONEGRAN
zonisamid

NY INDIKATION! Monoterapi vid fokala anfall hos vuxna patienter

- + Ger jämförbar anfallsfrihet med karbamazepin¹
- + Dosering en gång om dagen²
- + Ingen effekt på kombinerade p-piller²

Zonegran® (zonisamid). N03AX15, Rx, F. Hårda kapslar 25 mg, 50 mg, 100 mg. **Indikation:** Monoterapi i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna med nydiagnostiserad epilepsi; Tilläggsbehandling i behandlingen av partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna. **Dosering:** Avsedd för oral användning. Kan tas med eller utan föda. **Vuxna:** Zonegran kan tas som monoterapi eller läggas till redan inledd behandling hos vuxna. Dosen skall titreras på basis av klinisk effekt. **Monoterapi** – nydiagnostiserade vuxna patienter: Rekommenderad startdos 100 mg en gång dagligen. Vanlig underhållsdos är 300 mg per dag en gång dagligen. Om högre dos krävs ökning i tvåveckorsintervaller i steg om 100 mg upp till maximalt 500 mg. **Tilläggsbehandling** – med/utan CYP3A4-inducerande medel, eller vid nedsatt njur- eller leverfunktion: Rekommenderad startdos 50 mg i två delade doser. Vanlig underhållsdos är 300 till 500 mg per dag en gång per dag eller två delade doser. Vissa patienter, i synnerhet de som inte tar CYP3A4-inducerande medel, kan dock svara på lägre doser. För titrering se produktresumén. **Utsättande:** När behandling med Zonegran ska avbrytas ska detta ske gradvis. **Äldre, barn/ungdomar, patienter med nedsatt njurfunktion/leverfunktion:** Se produktresumén. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne eller mot sulfonamider. **Varningar och försiktighet:** Svåra hudutslag, inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom, förekommer i samband med behandling med Zonegran. För fullständig information om varningar och försiktighet se produktresumén. **Interaktioner:** Upprepad dosering med Zonegran orsakade inga kliniskt relevanta, farmakokinetiska effekter på karbamazepin, lamotrigin, fenytoin och natriumvalproat hos patienter med epilepsi. För fullständig information om interaktioner se produktresumén. **Fertilitet, graviditet och amning:** Kvinnor i fertil ålder ska använda en adekvat preventivmetod under behandlingen med Zonegran och under en månad efter avslutad behandling. Skall användas under graviditet endast då det enligt läkarens bedömning är absolut nödvändigt och endast om de potentiella fördelarna kan anses väga upp risken för fostret. Bör inte användas vid amning. **Styrkor och förpackningar:** Hårda kapslar 25 mg x 56, 50 mg x 56 och 100 mg x 98. Zonegran ingår i läkemedelsförmånen. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén:** 06/2012. **Eisai AB**, Svärdvägen 3A, 182 33 Danderyd, Tel. 08-501 01 600, nordic_medinfo@eisai.net, www.eisai.se www.epilepsiguiden.se

Referenser:

1. Baulac M et al. *Lancet Neurol* 2012; 11: 579-88.
2. Zonegran® SPC.



hke
human health care





*Svenska neurologföreningens
vårmöte Lund 30 maj–1 juni 2012*

BRETT OCH INSPIRERANDE PROGRAM

Svenska neurologföreningens vårmöte arrangerades i år av Neurologiska kliniken vid Skånes universitetssjukhus i Lund. Det var ett brett program som presenterades. Bland annat visade Jan Malm vid Neurocentrum i Umeå hur man kan få ner "dörr till nål"-tiden vid trombolys och Alisdair Coles höll en mycket inspirerande föreläsning om en möjlig framtida behandling med monoklonala antikroppar mot MS. Neurologmötet refereras här av ST-läkaren **Sara Hall**, sjuksköterskan **Katarina Johansson** och professor **Håkan Widner**, samtliga vid den arrangerande kliniken.

Svenska neurologföreningens vårmöte samlade närmare 300 deltagare med olika men viktiga roller inom svensk klinisk neurologi. Mötet speglar den tvärprofessionella verksamhet som modern och välfungerande neurologisk sjukvård utvecklats till. Vårmetet ger också ett bra tillfälle att mötas inom den kliniska neurologiska professionen, ett alltmer sällan uppfyllt behov.

BAKJOURSKOLA PÅ ETT FÖRMÖTE

Den nästan på dagen ett år gamla föreningen Akut neurologi i Sverige arrangerade ett förmöte med det fångande och lockande namnet Bakjoursskolan.

Mötet samlade både ärrade specialister i neurologi, som insett att ständig förkovran är nödvändig, och intresserade unga ST-läkare som arbetar som husjour eller mellanjour.

- Professor **Jan Malm**, Neurocentrum, Norrlands universitetssjukhus i Umeå talade om trombolys. Han ansåg att fler borde få behandling än i dag och presenterade data från det nationella registret Riksstroke som visade på hur ojämn fördelningen är i landet. Han talade även om hur man får ner dörr till nål-tiden fram till trombolysbehandling. I Umeå har de ändrat sitt vårdprogram

för att förenkla handläggningen och få ner tiden. Ambulansen åker numera direkt till röntgen och för att personalen verkligen skall känna att tiden tickar får patienten med sig ett stoppur. Klockan följer patientens färd genom sjukhuset och denna enkla rutin har haft en viktig psykologisk funktion för att påminna alla om att 1,9 miljoner nervceller går förlorade varje minut vid ett stroke. Det blir också lätt att dokumentera dörr till nål-tiden.

I Umeå behandlar de dessutom högt blodtryck tidigt, de nöjer sig med en "grön" perifer venkateter, avstår EKG om patienten inte har bröstsmärtor och

avstår prover om de är svåra att ta. De avstår även från att väga patienten och sätta urinkateter. Dessutom har sköterskorna fått träna blandning av Actilys så att det skall gå snabbt.

På detta sätt har man trots att man även genomför CT-angiografi avsevärt fått ner dörr till nål-tiden och har uppnått en rekordhastighet på tolv minuter (vilket dock även kräver en mycket erfaren neurolog för att det skall bli en korrekt bedömning).

Jan Malm diskuterade även indikationen för trombolys och poängterade att IST 3-studien visar att patienter över 80 år kan behandlas. Han poängterade att patienter med tidigare ischemisk stroke och diabetes kan behandlas, enligt en studie publicerad i *Neurology* 2011.

Framtidens utmaningar för trombolys är att upprätthålla kvaliteten över tid, få snabbare handläggning prehospitalt (kanske CT i ambulansen?) och även få fler till trombektomi med kortare tid till punktion. Vi undertecknare kände oss mycket inspirerade att försöka hitta snabbare vägar till trombolys även hos oss.

- Överläkare **Magnus Esbjörnson**, dubbelspecialist i neurologi och internmedicin, Hässleholms sjukhus, presenterade telemedicin som beslutsstöd vid akut stroke, något han har mycket erfarenhet av i sin kliniska vardag. Telemedicin kan framöver bli en lösning på en lokal brist på kunskap där det samtidigt är långt till närmaste specialist. Han beskrev hur man med tvåvägsvideo förbättrar andelen korrekta bedömningar vid trombolysbeslut.

Internationella erfarenheter och studier talar för att andelen korrekta trombolysbedömningar ökar från cirka 80 till cirka 100 procent. Om man efter enbart telefonkonsultation avstår från trombolysbehandling kan beslutet i upp till 50 procent vara felaktigt. Denna risk kan alltså minskas genom videokonsultation. Den utrustning som finns på medicinkliniken i Hässleholm kostar cirka 150 000, en engångskostnad. Till det kommer en del underhållskostnader.

Videokonsultation kan även användas för triage till bridging och ge ökade möjligheter till randomisering till akutstudier.



Håkan Widner

Nya tekniker är dock inte alltid lätta att integrera med sjukhusens journalsystem och få att på ett tillfredställande sätt klara alla sekretess- och IT-säkerhetskrav. Även den mest entusiastiske och tekniskt bevandrade kliniker kan stänga sin panna blodig när olika kommunikationsvägar provas och tillämpas.

- Professor **Håkan Widner**, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, presenterade akuta extrapyramidala tillstånd och värdet av att dokumentera med videokamera. Med illustrativa fall på video belyste han akuta dystonier, serotonergt syndrom och malignt neuroleptikasyndrom och vi lämnade föreläsningen påminna om vikten av att tänka efter innan vi sätter in en medicin som riskerar ge ett serotonergt syndrom eller ett malignt neuroleptikasyndrom. Han påminde även om att en snabb reduktion av dopaminerg mediciner kan leda till neuroleptikasyndrom.

- Docent **Tobias Cronberg**, biträdande överläkare vid Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, pratade om status epileptikus vid hjärtstopp och om prognosbedömning. Han menade att behandlingen av status epileptikus är en balansgång eftersom allt för aggressiv behandling med antiepileptika kan leda till cirkulationssvikt.

Tobias Cronberg poängterade också vikten av att känna till omständigheterna kring hjärtstoppet då prognosbedömningen vid postanoxiskt hjärtstopp är annorlunda än vid hjärtstopp efter hjärtinfarkt, exempelvis är inte tidiga myoklonier associerat med dålig prog-



Ingela Nilsson Remahl

nos vid postanoxiskt hjärtstopp så som det är vid hjärtstopp efter hjärtinfarkt.

Han poängterade även att överlevare efter hjärtstopp generellt har en god långtidsprognos med endast lättare funktionsbortfall.

STROKE HOS UNGA

Efter en mycket god lunch med mingel hälsade **Ingela Nilsson Remahl** från Svenska neurologföreningen och docent **Jesper Petersson**, klinikchef på Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, välkomna till själva värmötet. Mötesgeneralen Håkan Widner talade om vikten av neurologi, som argument att använda på det egna sjukhuset, och gav en exposé över Neurologiska kliniken i Lund och Malmös historia och nu-läge.

Jesper Petersson





Bo Norrving

- Neurologföreningens ordförande **Ingela Nilsson Remahl** påminde om föreningens arbete med upplysning och lobbyingsverksamhet för att skapa fler utbildningstjänster och utrymme för att säkra det redan stora, och i framtiden än större behovet av neurologer. Målet är att komma upp till en täthet av cirka 50 neurologer per 100 000 invånare per upptagningsområde, vilket endast få delar av landet uppnår.

- Vi hade sedan glädjen att få höra professor **Bo Norrving**, president för World stroke organization och överläkare, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, tala om stroke hos unga. Han talade om Sifapstudien som initialt var tänkt att studera den X-bundna inlagringssjukdomen Fabrys sjukdom vid stroke men där man även tittade på andra genetiska sjukdomar hos unga (18–55 år) med stroke.

Det något överraskande resultatet i studien var att även hos unga med stroke dominerar kärlrelaterade riskfaktorer där hela 50 procent hade hypertoni och 50 procent hade tre eller fler riskfaktorer i gruppen 45–55 år. Även bland de yngsta (18–24 år) dominerar kärlrelaterade riskfaktorer och endast 27 procent i denna åldersgrupp hade noll riskfaktorer.

Andra orsaker till stroke hos unga utgjorde endast 17,8 procent, där dissektion dominerade med 9,9 procent. Fabrys sjukdom utgjorde endast 0,8 procent av riskfaktorerna för kvinnor och 0,4 procent hos män. Bland andra orsa-

"I Umeå har man trots att man även genomför CT-angiografi avsevärt fått ner dörr till nål-tiden och har uppnått en rekordhastighet på tolv minuter."

ker hittade man även CADASIL (1 procent), MELAS, migranös stroke och trombofiler.

Bo Norrving beskrev även den klassiska symtombilden vid Fabrys sjukdom där glykosfingolipiden Gb3 ansamlas i multipla organsystem och kan ge upphov till smärtor, gastrointestinala symptom, kyla/värme-intolerans, angiokeratom etc. Något överraskande hade dock inga av patienterna med Fabrys sjukdom i studien några tidiga förändringar utan de debuterade alla som vanlig stroke.





Björn Holmberg

Man fann även 17 patienter med genetiska förändringar som vid Fabry, men utan fynd i blodprov, det verkar således finnas en gråzon. Så hur skall man göra i klinisk praxis när man möter unga patienter med stroke?

Antingen kan man testa för allt eller göra en vanlig stegvis utredning och hittar man inga riskfaktorer får man leta vidare. Bo Norrving poängterade vikten av anamnes och hereditet, bilddiagnostik inklusive kärilavbildning och han gav uppmaningen att inte glömma att titta efter proteinuri på urinstickan.

Han rekommenderar att man i selekterade fall genomför lumbalpunktion för att testa för HaNDL (headache and neurologic deficit och lymfocytosis), arteriter och borrelia, liksom att man endast i selekterade fall genomför genetisk testning för CADASIL och MELAS men att man inte i rutinfallet testar Fabrys sjukdom eller tromboflier.

STUDIE AV VALPROATENCEFALOPATI

• Överläkare **Björn Holmberg**, Neurologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, talade om valproatencefalopati. Man har i Göteborg genomfört en studie där man följt patienter med misstänkt valproatencefalopati. Den kliniska bilden är mycket varierande, med symtom som tremor, ataxi, balansstörning, parkinsonism, demens, somnolens, inkontinens, ökad anfallsfrekvens och strokeliknande episoder, vilket resulterar i många differentialdiagnoser.

Det enda säkra sättet att veta om en patient har drabbats är egentligen att prova att försiktigt sätta ut valproat.



Arne Lindgren

Han poängterade vikten av att sätta ut försiktigt vid byte till annat antiepileptika då en patient i studien fick ett svårbehandlat status epilepticus vid utsättning och avled.

I studien har man följt totalt 16 patienter med misstänkt valproatencefalopati med upprepade undersökning under sex månader efter att man satt ut valproat. Patienterna blev mer alerta och på EEG gick en ökad mängd theta-aktivitet i regress. Man såg även lägre nivåer av tau och neurofilament sex månader efter utsättande av valproat jämfört med vid inklusionen då man såg stegrade nivåer.

Det hela illustrerades med två fall på video – före och efter valproatutsättning – med remarkabla förbättringar. De såg ingen relation till dos, ingen relation till duration av behandlingen eller om det gavs i mono- eller polyterapi. Dock verkar äldre med manifest hjärnskada ha



Hans Friberg

en ökad risk att drabbas av valproatencefalopati. Budskapet blev att patienter med valproat bör gå på regelbundna kontroller, man bör leta aktivt efter symtom och inte sätta in det på patienter med minnessvikt eller äldre med manifest hjärnskada.

• Efter en paus med kaffe och mingel pratade professor **Arne Lindgren**, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, och docent **Peter Svensson**, Hematologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö, om antikoagulantia i praktiken. De fokuserade främst på patienter med förmaksflimmer och utifrån patientfall diskuterade de antikoagulantia, både Waran och nya antikoagulantia, främst dabigatran (Pradaxa) vid stroke, både blödning och ischemisk stroke. De poängterade vikten av att kontrollera njurfunktionen med eGFR hos patienter med dabiga-

Peter Svensson



Erik Westhall



"Även hos unga med stroke dominerar kärrelaterade riskfaktorer, där hela 50 procent hade hypertoni och 50 procent hade tre eller fler riskfaktorer i gruppen 45–55 år."

tran då den till 80 procent utsöndras renalt. En sänkning av njurfunktionen kan således leda till kraftigt ökad blödningsrisk.

GLOBAL HJÄRNISCHEMI

- Docent **Hans Friberg**, Intensiv och perioperativ vård, Skånes universitetssjukhus, Lund, har varit en pionjär inom hypotermibehandling. Han presenterade global hjärniskemi och beskrev att celldöden vid global hjärniskemi är selektiv och kan förhindras med hypotermibehandling. Hans Friberg redogjorde för den stora internationella akademiskt initierade randomiserade studie mellan två olika behandlingstemperaturer i 24 timmar efter ett hjärtstopp. Studien har redan inkluderat cirka 500 fall och resultat kommer under 2013.

- Specialistläkaren **Erik Westhall**, specialist i klinisk neurofysiologi, Skånes universitetssjukhus, Lund, pratade om EEG-förändringar vid global ischemi vid hjärtstopp och hur EEG kan användas som prognostiskt instrument efter hjärtstopp. Han redogjorde för ett hundratal konsekutiva fall med prolongerat koma och de olika mönster av EEG-förändringar de sett. Vissa former är maligna och innebär i sig en mycket dålig förutsättning till uppvaknande.

- Docent **Tobias Cronberg** fortsatte med en genomgång av de faktorer som kan användas för prognosbedömning efter hjärtstopp och långvarigt koma. En nationell rekommendation kommer att publiceras senare i år i Läkartidningen.





Anna Rydelius

Håll utkik efter den. Han poängterade vikten av att titta på flera parametrar, som omständigheterna vid omhändertagandet, neurologisk undersökning, EEG, SSEP (somasensoriskt retnings-svar) och neuroradiologi och biokemi (NSE, neuronspecifikt enolas). Han poängterade också vikten av att (i normal-fallet) vänta till 72 timmar efter normo-termi innan man gör en prognosbedömning.

• I en parallell session diskuterades de nationella kvalitetsregistren. Forskningssköterska **Karin Lycke** från Karolinska institutet presenterade arbetet med det nya och samlade Neuroregistret, en gemensam teknisk portal för MS, Guillian Barrés syndrom, myasteni, och narkolepsi. Forskningssköterska **Katarina Johansson**, presenterade det nya Parkinsonregistret som under sommaren kommer att inkludera sina första patienter. Det är del i samma plattform för närvarande. Det blev en livlig diskussion kring detta och det förfaller som om intresset att delta i registret är stort.

"Framtidens lärande fokuserar på det informella lärandet där även sociala medier bidrar."

• I ytterligare några parallella sessioner under den sena onsdagseftermiddagen gavs uppdateringar av rörelsesjukdomar, bland annat med tillämpningar av DBS (deep brain stimulation) och pumpbehandlingar vid Parkinsons sjukdom, av docent **Klas Victorin**, Neurologiska kliniken i Lund, och neurokirurgen **Hjalmar Bjartmarz**. Vidare sessioner om ett nytt vårdprogram vid hjärntumörer av docent **Sara Kinhult** och specialistläkaren **Anna Rydelius** och forskningsnytt om immunoterapier respektive stamceller av kollegorna från Neurokirurgen, docent **Peter Siesjö** och docent **Johan Bengzon**.

• Docent **Kristina Källén** och docent **Eva Kumlien** presenterade de intressanta limbiska encefaliterna och det utredningspaket med ett tillhörande fallregister som har tagits fram på Rudbeckslaboratoriet i Uppsala.

De limbiska encefaliterna faller lite mellan stolarna i subspecialitet; epilepsi, rörelsesjukdomar och immunopatier, vilket understryker breda kontaktytor och nätverk. Inte minst framkommer

Mingel på Skissernas museum med bland andra Reuterswårds modell till "Non-Violence"





det att limbiska encefaliter är förhållandevis vanliga även i riktigt unga år och ofta yttrar sig som rörelsesjukdomar.

FRAMTIDENS LÄRANDE

På torsdag förmiddag var temat ny smart teknik i vården. Kommunikationsansvarig för Lab Medicin **Elisabeth Sjöberg Wester**, sjuksköterska **Liselott Laszlo** och **Håkan Widner** berättade om nya former för lärandet och kompetensöverföring på olika områden.

- **Elisabeth Sjöberg Wester** pratade om Framtidens lärande, ett EU-projekt som löper 2010–2013. Projektet leds av Media Evolution, ett medieföretag som arbetar med innovation och utveckling, där Region Skåne med Labmedicin Skåne och Neurologiska kliniken vid Skånes universitetssjukhus ingår tillsammans med Landstinget Blekinge, Helsingborgs stad och Malmö högskola.

Framtidens lärande fokuserar på det informella lärandet där även sociala medier bidrar. Kännetecknade är kommunikation, samverkan, öppenhet och en vilja att dela med sig av sina kunskaper och erfarenheter. Just nu prövas använ-

dandet av sociala medier för kontakt och kunskapsöverföring i ett delprojekt med bland annat Labmedicin Skåne, Neurologiska kliniken och arbetsterapeuter i Landstinget Blekinge.

I projektet ingår en webbplats som vänder sig till professionen inom vården. Efter flera workshopar döptes webbplatsen till Mervetande.

Föreläsningar som hölls för sjukvårdens medarbetare på Labmedicin Skånes temadag om Njuren publicerades på www.skane.se/labmedicin med en inbjudan till besökaren att gå in på Mervetande för att diskutera. Vid registrering måste besökaren ange: Namn, yrke och arbetsplats. Ungefär samma parametrar som till andra sociala medier. Fokus ska ligga på frågan: Vad är det som intresserar oss inom professionen?

Status just nu är att Mervetande har ett antal medlemmar men att det inte sker några diskussioner. Arbete med att få igång detta pågår. Projektet tittar på andra målgrupper. Eventuellt kan undersköterskorna bli aktuella eftersom det är en grupp som arbetar nära patienterna.

- Biträdande avdelningschef **Liselott Laszlo**, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, visade den digitala mötesplatsen (Bemötande, Mervetande) inom ramen för Framtidens lärande. Bemötandeplatsen är avsedd som en mötesplats där personal tillsammans från olika platser i regionen eller landet kan ta upp frågor om bemötande. Man kan berätta om egna upplevelser och ge feedback till andra.

Syftet är att lära av varandra. Genom att göra det på nätet kan man vara tillgänglig för en större publik när som helst på dygnet. Man kan dela med sig av ljudfiler, bloggtexter eller filmer. Grupper kan skapas där man kan samla specialistkunskap inom vissa områden, exempelvis stroke. Syftet med grupperna är att dela kunskap med varandra.

Mötesplatsen är endast till för vårdpersonal och man måste bli inbjuden för att få vara med. Vill man vara med går det bra att gå in på webbplatsen www.bemotande.mervetande.se och efter det begära att man blir inbjuden.

PODCAST FÖR INFORMATION

• **Håkan Widner** belyste problematiken kring informationen till patienter. Patienter upplever ofta att de inte har fått tillräckligt med information. Problemet är återkommande och det läggs ned mycket tid på att ta fram foldrar som snabbt blir inaktuella och som ingen har tid att uppdatera. Ett framtida hjälpmedel är patientinformation i form av enkelt producerad "podcast" – med videosekvenser, bildserier eller enbart ljud – som kan ses eller lyssnas på hur många gånger som helst och där anhöriga kan ta del av samma information. Prototyper testas nu i liten skala men fungerar rent tekniskt. Där kan också finnas adekvata länkar. På så sätt undviker man kanske att patienter surfar runt och får felaktig information om sin diagnos och behandling.

Håkan Widner betonar att tekniken på inga villkor får ersätta det personliga mötet mellan patient och vårdgivare utan att det utgör ett komplement för att förbättra och öka kvaliteten på den informationen vi ger till våra patienter.

• Därefter gick **Anna Rydelius**, specialist i neurologi, Skånes universitetssjukhus, Lund, igenom de nya terapiråden vid astrocytom grad III och IV. Hon framhöll vikten av en kontaktsköterska både på hemorten och på universitetssjukhuset. Hon diskuterade även cancerrehabilitering och presenterade en rehabiliteringsplan, något som alla dessa patienter bör ha.

• **Håkan Widner** presenterade sedan olika länkar och hemsidor till nationella riktlinjer och vårdprogram och tipsade om olika kunskapsdatabaser, inklusive Neuroguiden, som är en bra kunskapskälla för patienter (se faktaruta).

Det är av intresse att hålla reda på hierarkin inom det nu ganska stora och omfattande utbudet av terapiråd, påpekade Håkan Widner. Högst upp står de nationella riktlinjerna från Socialstyrelsen. Inom neurologin är det främst Strokeregistret från 2009 med ett tillägg 2011 som är aktuellt.

Nästa nivå är de olika terapiråd som myndigheter (SBU, Läkemedelsverket) inom vården sammanställer och ger ut. Dessa sammanställningar är numera



Alisdair Coles

alltid baserade på evidensgenomgångar och råden graderas efter sammanställningar. Inom neurologin är de mest aktuella behandlingsråden de för epilepsi, smärta och Parkinsons sjukdom.

För rena läkemedelstillämpningar sker det granskningar på olika nivåer. Tandvårds- och läkemedelsförmånsnämnden är en myndighet vars arbete baseras på evidens och hälsoekonomiska fakta, vilket klart påverkar läkemedelsutbud och val av behandlingar.

Utöver detta finns det ett allt bredare utbud av terapiråd som ofta nationella samarbetsorgan eller föreningar ställer samman, bland annat Svenska MS-sällskapet, SweModis (Swedish Movement Disorder Society), Svenska epilepsisällskapet, med flera. Dessa ger ofta en bra vägledning i tillämpningar av olika terapier och praktiska råd. Så gott som alla subsektioner till Svenska neurologiföreningen har sådana terapiråd, och aktuella versioner finns på deras hemsidor.

• Svenska neurologföreningen höll sitt årsmöte med strategiska diskussioner parallellt under den sena förmiddagen. De löst associerade subsektionerna till föreningen gavs tillfälle att presentera sitt ofta omfattande arbete – och Ingela Nilsson Remdahl påminde om att de flesta kan nås via föreningens hemsida där alla länkar finns (www.svenskaneurologiskaforeningen.org).

ALEMTUZUMAB VID MS

• Efter en god lunch med mingel fick vi förmånen att få höra läkaren och pastorn **Alisdair Coles**, department of clinical neurosciences, Cambridge tala engagerat om utvecklingen av alemtuzumab, en monoklonal antikropp som ser ut att kunna bli nästa stora nyhet inom MS-behandlingen. De har själva tagit fram antikroppen och Coles beskrev hela den långa väg de gått från tidigt 90-tal till i dag för att nu äntligen ha lämnat in ansökan till de amerikanska och europeiska läkemedelsmyndigheterna för godkännande.

Alemtuzumab låter mycket lovande. Deras fas II-studie visade en bestående minskad skovfrekvens och minskad funktionsnedsättning efter två behandlingar av patienter med tidig skovvis förlöpande MS. Fas III-studien visade dock inga signifikanta skillnader vilket han förklarade med att man där inkluderade patienter med lägre EDSS (expanded disability status scale) och dessutom färre patienter vilket gjorde att studien blev underdimensionerad.

Det finns dock ett stort problem. Patienterna måste efter avslutad behandling följas fortlöpande, eftersom de har en ökad risk att få autoimmuna sjukdomar, framförallt sköldkörtelsjukdom (30 procent) men även ITP (idiopatisk trombocytopen purpura) 2–5 år efter avslutad behandling. Dock verkar man kunna screena för de med ökad risk genom att mäta proteinerna interleukin 21 och interleukin 7 i serum. En mycket inspirerande föreläsning!

• Professor **Lars Edvinsson**, Akutkliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund,

Lars Edvinsson



och ordförande i Svenska migränsällskapet, gjorde en övertygande framställning där han argumenterade för att migrän är en komplex sjukdom i CNS och inte en kärlsjukdom. Han beskrev CGRP:s (kalcitoningenrelaterad peptid) roll vid migrän och vi kan förhoppningsvis se fram emot CGRP-antagonister med effekt mot smärtan men utan den kärlsammandragande effekten.

- **Gunnar Andsberg**, överläkare, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, presenterade resultat från IST 3-studien som nu finns på Lancet online. Han kom till slutsatsen att patienter som är äldre än 80 år inte bör exkluderas från trombolytbehandling, men att man skall behandla så tidigt som möjligt.

- **Mats Cronqvist**, överläkare och neuroradiolog, presenterade interventionell neuroradiologi.

"Ett framtida hjälpmedel är patientinformation i form av enkelt producerad "podcast" – med videosekvenser, bildserier eller enbart ljud."

- Docent **Jesper Petersson** gick sedan igenom nya GRADE-baserade riktlinjer vid ICH 2012, preliminär version.

- I ett parallellt program mest avsett för icke-neurologer diskuterades andra aspekter på hur man kan förbättra omhändertagandet av strokepatienter. Den helt nyligen pensionerade avdelningschefen för Lundaklinikens strokeenhet, **Maymara Aristoy**, delade med sig av sina erfarenheter av hur man kan få effektivitet och kontinuitet på en strokeenhet, även över lång tid, med alla för-



ändringar och individbyten som en arbetsplats med verksamhet dygnet runt, året runt innebär.

Några av hennes budskap var en genomtänkt organisation med klara roller och en möjlighet för alla i processen att kunna se att man alltid bidrar på ett viktigt och meningsfullt sätt i omhändertagandet av svårt sjuka patienter. Devisen "Vi gör jobbet nu, och löser problemen sedan" har varit en framgångsrik väg för att ge patienter ett gott omhändertagande, trots ibland omöjliga förutsättningar.

FALLBESKRIVNING HUVUDVÄRK

• På fredagen presenterade överläkare **Bengt Edvardsson** och överläkare **Stafan Persson**, båda Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, lärorika fall inom huvudvärk. Genom illustrativa fall gick de igenom den klassiska presentationen av olika huvudvärkstyper, men även dess fallgropar, som fallet där en patient med sent debuterande Hortons huvudvärk visade sig ha en hjärntumör. Lärdomen var att patienter med Hortons huvudvärk som debuterar över 40 år, och som har något avvikande i neurologiskt status eller svarar dåligt på behandling bör utredas vidare. Även sekundär Horton, det vill säga Hortons huvudvärk som är orsakad av en bakomliggande sjukdom, exempelvis en hjärntumör, kan dock svara bra på behandling.

De visade även att man, även om en förstagångs åskknallshuvudvärk visar normal CT och har normal liquor vid lumbalpunktion, bör tänka vidare och eventuellt utföra ytterligare radiologisk utredning med CT-angiografi alternativt MR och MR-angiografi för att utesluta andra orsaker till huvudvärken, som dissektion eller utrymmeskrävande lesion. Dock får man göra en individuell bedömning.

De presenterade även ett fall med reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom som debuterade just som åskknallshuvudvärk men där patienten fick återkommande huvudvärk, som patienter med reversibelt vasokonstriktionssyndrom ofta får.

FALLBESKRIVNING RÖRELSESJUKDOMAR.

• Specialistläkarna **Lars Wictor** och **Andreas Puschmann** presenterade fall

med bland annat tremor och differenti-aldiagnostik, samt handläggning av patienter med dessa symtom.

På fredagen hölls också föreläsningar av de mycket erfarna neurologerna docent **Björn Brådvik**, docent **Björn Ryberg** och docent **Magnhild Sandberg** med översikter av deras kliniska verksamheter som är till stor hjälp för yngre medarbetare att ta till vid utredning av muskelsjukdomar, inflammatoriska neuropatier och MS.

• Avslutningsvis höll professor **Olle Lindvall** en översikt av nervcelltransplantationer och möjligheter att reparera hjärnan med omogna nervceller vid Parkinsons sjukdom och i framtiden kanske andra tillstånd med stamceller.

• Professor **Albert Gjedde**, Köpenhamn, höll en avancerad föreläsning om det teoretiska och praktiska underlaget för bildanalys med MR och PET för att mäta hjärnans funktioner. Det var nog en del som nått en för hög mättnadsgrad för att ta till sig denna föreläsning, men för dem som följde detaljerna framstod den som mycket intressant och har en tydlig klinisk relevans för vad det är vi ofta tror att man kan mäta och bedöma.

Sammantaget var det tre intressanta och lärorika dagar och vi ser fram emot nästa vårmöte i Falun 2013.



SARA HALL
ST-läkare, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus
Lund, sara.hall@skane.se



KATARINA JOHANSSON
sjuksköterska, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund
katarina.johansson@med.lu.se



HÅKAN WIDNER
professor och mötesarrangör, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund
hakan.widner@skane.se





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 tilläggsbehandling (med levodopa) till patienter med otillräcklig effekt av levodopa i slutet av dosintervall (on-off-dose-fluktuationer).

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

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



8:E INTERNATIONELLA KONGRESSEN OM ICKE-MOTORISKA PROBLEM VID PARKINSON, BERLIN

NMS kan föregå den klassiska PD-processen

Icke-motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom (NMS) är mycket vanliga och betydligt mer uppmärksammade i dag är för 5–10 år sedan. De är viktiga att identifiera och behandla eftersom de ökar mortalitet och morbiditet och också innebär en försämrad livskvalitet (QoL) och ökade kostnader. Detta framgick av en av föreläsningarna på den åttonde kongressen om icke-motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom som i år hölls i Berlin. Kongressen samlade 500 delegater med merparten från Europa, varav en handfull svenskar. Här refererar professor **Johan Lökk** ett urval föreläsningar.

Begreppet "non-motor symptoms in Parkinsons disease" (NMS) innefattar ett flertal områden som belystes under kongressen (figur 1). En vanlig missuppfattning är att NMS enbart förekommer senare i sjukdomsförloppet trots att de faktiskt kan förekomma när som helst under förloppet. De kan till och med föregå de klassiska motoriska symtomen men accentueras ju längre tid sjukdomen fortskrider.

- Professor Ray Chaudhuri, Kings College, London, Storbritannien, framställer mer och mer som nestorn inom området NMS där mentala symtom är en del. Han menade att NMS ökar både mortalitet och morbiditet men innebär också en försämrad livskvalitet (QoL) och en fyrdubbling av kostnaderna vid avancerad sjukdom.

Detta innebär att identifiering och behandling av NMS är oerhört viktigt, inte bara medicinskt utan också ekonomiskt. I all synnerhet som patienterna i medeltal har 6–10 NMS under sjukdomsförloppet. Därtill tycks endast

ICKE-MOTORISKA SYMTOM VID PARKINSONS SJUKDOM



Figur 1. De icke-motoriska symtomen vid Parkinsons sjukdom (NMS).

hälften av NMS noteras i journalerna jämfört med om man efterfrågar dem via strukturerade formulär, som NMS quest.

Han visade i en studie på två grupper av Parkinsonspatienter och deras per-

spektiv på symtom. Den ena gruppen på 93 patienter med mindre än sex års sjukdomstid angav långsamhet, tremor, stelhet, smärta, luktförlust och stämningsläge som de symtom de upplevde som de värsta. Detta i kontrast till den



andra gruppen på 173 patienter med mer än sex års sjukdomstid, vilka skatade motoriska fluktuationer, stämningsläge, dregling, tremor och smärta som sina värsta symtom.

Optimering av den dopaminerga behandlingen kan vara av värde vid NMS under off-perioder. Generellt påverkas NMS inte gynnsamt av dopaminerga preparat men nedanstående symtom kan svara på optimerad dopaminerg behandling:

- *Depression, apati, oro*
- *Anhedoni*
- *Panikattacker*
- *RLS*
- *RBD (REM sleep behavior disorder)*
- *Nocturi*
- *Erekttil dysfunktion*
- *Dregling*
- *Förstoppning*
- *Smärta*
- *Fatigue*

Dregling är ett inte helt genomlyst och uppmärksammat problem, men ett anterior "spill" av saliv kan ge en perioral dermatit, medan posterior "spill" kan ge en aspiration varför behandling är viktig. Denna kan ges försiktigt med någon form av antikolinerg behandling, som atropindroppar på tungan, scopolomplåster, Botulinumtoxininjektioner i parotis- och mandibulariskörtlarna och i extremfall strålning mot spottkörtlarna.

• Professor **Heinz Reichmann**, Universitätsklinikum Carl Gustaf Carus, Dresden, Tyskland, diskuterade att Parkinsonpatologi inte bara föreligger i CNS utan även föregås av förändringar i spottkörtlar och det enteriska nervsystemet. Inte för inte heter det ju: "The gut – the second brain". Just dessa strukturer har ju inte något skydd mot exogena toxiska ämnen och miljöpåverkan. Därmed skulle lokalt verkande toxiska ämnen på dessa organ kunna starta Parkinsonpatologin flera år innan de klassiska motoriska symtomen uppstår och genom retrograd progression småningom nå CNS.

Detta hade hans grupp visat i djurförsök med ämnet rotenon, som är toxiskt verkande på nervcellers mitokondriefunktion. Rotenon gav samma initiering och progression av Parkinsonpatologin, som förekommer hos idiopatiska

Parkinsonpatienter. Professor Patrik Brundin, Lund, har ju också tidigare visat i djurförsök, att alfasynuklein kan bli transsynaptiskt överfört från affekterade värdneuron till transplanterade neuron hos möss.

AVANCERAD BEHANDLING

Det har visat sig att av de avancerade behandlingarna ger både pumpbehandling med apomorfin och Duodopa god effekt på många NMS, bland annat sömn, stämningsläge och livskvalitet. Den tredje avancerade Parkinsonbehandlingen, DBS (deep brain stimulation), har man inte undersökt på samma sätt men den tycks också ha effekt bland annat på livskvalitet och smärta.

Om man gör en helhetsbedömning av en avancerad Parkinsonpatient bör man ha i beredskap att sätta igång en avancerad behandling. Inte bara göra en bedömning av motoriken och dess komplikationer utan också NMS.

• I ett symposium om avancerad Parkinsonbehandling menade professor **Per Odin**, Parkinsonakademien, Lund, att en tidig Duodopabehandling tycks kunna återöppna det terapeutiska fönstret på så sätt att en patient, som tidigare enbart tålt en viss dos av peroral levodopabehandling, tål en betydligt högre dos med bättre effekt när denna behandling sätts in.

Erfarenheten verkar också vara att den kontinuerliga terapin tycks förebygga utvecklandet av dyskinesier och att effekten flera månader efter initieringen även kan innebära att de nattliga besvären blir bättre – möjligen som ett tecken på hjärnans plasticitet.

MILD KOGNITIV SVIKT

Precis som vid Alzheimerdemens (AD) föregås ofta demens vid Parkinsons sjukdom av mild kognitiv svikt (MCI – mild cognitive impairment). Mild kognitiv svikt är en riskfaktor för demens och ofta associerad med andra NMS, som psykos, depression eller RBD (REM sleep behavior disorder).

MCI förekommer hos cirka 25 procent av Parkinsonpopulationen och är heterogen till sin karaktär. Diagnosen ställs oftast genom att patienten eller informanten rapporterar störningar i kognitionen. Vid undersökning och test-

ning föreligger bevarad basal ADL-förmåga (aktiviteter i det dagliga livet) med endast minimal försämring i instrumentell ADL och påverkade resultat vid kognitiv testning.

Vid bildåtergivningstekniker kan en hippocampusatrofi ses, men detta förekommer även hos icke-dementa Parkinsonpatienter, vilket visades redan av Carnizioli 2003.

• Professor **Murat Emre** från Turkiet, har arbetat länge både i England och i sitt hemland med kognitiva störningar vid Parkinson och visade på en studie där 84 procent av en Parkinsonpopulation hade kognitiva störningar efter femton år och 100 procent efter 20 år. Med bildåtergivningstekniker fann man också att dessa störningar var förenade med cerebral hypometabolism.

I en studie med tvärsnittsdesign på 115 Parkinsonpatienter uppvisade 24 procent kognitiv störning mot 4 procent av kontrollerna, vilket bekräftar andra studieresultat om vanligheten av MCI. Han hänvisade också till en studie av professor Dag Aarsland, Stockholm, som visat att det inte är en linjär försämring av kognitionen av MCI-patienterna utan att det blir en knick efter ett antal år med en drastisk försämring därefter.

I en studie på 72 Parkinson-MCI-patienter och 38 kontroller hade 62 procent respektive 20 procent blivit dementa efter fyra år, vilket indikerar den höga risken för utveckling av demens som en Parkinson-MCI-patient har.

• Professor **Paolo Barone** från Neapel i Italien menade i samma symposium att det motoriska problemet "freezing of gait" (FOG), arrettering (ofrivilliga stopp), korrelerar med den exekutiva funktionen. Generellt ökar risken för demens vid FOG och en svår FOG medför ofta en svår demens.

På en fråga från publiken om det fanns någon annan behandling än den sedvanliga farmakologiska behandlingen menade professor Emre att det finns studier med långvarig amantadinbehandling som skulle kunna minska risken för utveckling av Parkinsondemens, i likhet med fysisk träning.

Han hade också en intressant teori varför tremordominant Parkinson inte tycks utveckla demens utan denna mäs-

te först övergå till en variant med gångstörning och hypokinesi – PIGD (postural instability and gait disorder) – för att utveckla demens. Den tremordominerade varianten tycks ha ett kolinergt påslag, som ju också svarar bra kliniskt på antikolinergisk behandling, och det kolinerga påslaget skulle ju kunna utgöra en skyddande effekt mot demensutveckling med tanke på den kolinerga bristen dessa patienter uppvisar.

Kognitiv störning är således inte ett ovanligt klagomål och förekommer ofta vid Parkinsondebuten.

- I en poster av doktor Michael Reddy, Storbritannien, visades i en stor enkätstudie att det var ovanligt att screena för kognitiv störning vid Parkinson – det gjordes bara på 42 procent av patienterna. MMSE (mini mental state examination) var det instrument som användes i 90 procent av screeningtillfällena, trots detta instruments allmänt kända dåliga sensitivitet vid kognitiv störning vid Parkinson. Man föreslog mer screening som rutin av kognitionen och att MoCA (Montreal cognitive assessment) skulle användas i stället då den är mer känslig vid kognitiv störning vid Parkinson.

Än så länge finns ingen evidens för någon symtomlindrande eller modifierande terapi vid MCI men tillståndet torde vara idealiskt för framtida bromsande och/eller reverserande droger.

PARKINSONDEMENS

- **Caroline Williams Grey**, Cambridge universitet, Storbritannien, pratade vidare om Parkinsondemens, PDD, som föreligger hos ungefär 30 procent av patienterna, och där professor Aarsland tidigare har visat att 80 procent av Parkinsonpatienterna så småningom får demens. Hon hade gjort en studie på riskfaktorer för att utveckla demens efter fem år, som visade att ålder över 70 år, felaktigt pentagonritande, nedsatt "semantic fluency" (i detta fall inte kunna namnge mer än 20 djur under 90 sekunder), predikterade demensutveckling.

- **David Weintraub** från Philadelphia i USA diskuterade behandling av PDD, där kolinesterashämmaren rivastigmin och NMDA-antagonisten memantin har uppvisat viss effekt både solitärt och i kombination.

- På samma symposium pratade **Alexander Videnovic**, USA, om kronobiologi, vilket är ett vetenskapsfält som undersöker periodiska/cykliska fenomen hos levande organismer och deras adaptation till sol- och månrelaterade rytmer. Cirkadisk rytm är en biologisk rytm på 24 timmar och exempel på sådan påverkan på motoraktiviteten vid Parkinsons sjukdom är:

- *Sen morgonaktivitetspeak*
- *Avplanande dygnsaktivitet under dagen*
- *Progressiv dagtidssömring hos behandlade patienter*

Han visade att den normala blodtrycks- och pulssänkningen nattetid uteblir hos Parkinsonpatienter precis som melatoninökningen nattetid uteblir. Det har också visat sig att starkt ljus, framför allt i det blågröna spektrat, kan vara gynnsamt på bradykinesi och rigiditet men också på depression – det är ju också välkänt sedan tidigare att ljusbehandling av deprimerade patienter i allmänhet har en viss antidepressiv effekt. Intaget av måltider på vissa tider av dygnet kan också påverka rytmerna på samma sätt som solexponering och hormoner kan göra det.

FATIGUE – EN EGEN ENTITET

Fatigue har mer och mer under åren visat sig vara en egen entitet skild från depression och "daytime sleepiness" och förekommer i någon form hos 40–60 procent av Parkinsonpatienter.

- Professor **Per Odin**, Parkinsonakademien, Lund, hade en genomgång av olika faktorer och menade att det är viktigt att screena och identifiera fatigue och att utesluta andra orsaker såsom sömnbrist, stress, depression, oro, ortostatisk hypotension.

Behandlingsmässigt finns en del ick-farmakologiska möjligheter med livsstilsåtgärder men även farmakologiska. De senare utgörs av optimering av antiparkinsonbehandlingen, vid behov antidepressiva och att pröva modafinil eller metylfenidat. Dock finns inga vetenskapliga studier som bekräftar effekten av någon av dessa behandlingar. Däremot tycks modafinil ha effekt på "daytime sleepiness", vilket kan indikera att det rör sig om olika fenomen och därför bör bedömas och handläggas separat.

- Det fanns också en hel del postrar omkring fatigue, vilket tyder på det ökande intresset kring detta symptom, som också är svårbehandlat. Spanjoren **Jorge Hernandez-Vara** menar att personligheten också spelar in i fatigue-upplevelsen. I ett symposium angav den ryska professorn **Alla Guekht** att läkare vid ett rutinbesök upptäcker mindre än 50 procent av dem som har fatigue och depression till skillnad från om man använder standardiserade formulär. Fortfarande är patofysiologin oklar omkring fatigue men sannolikt är det en kombination av dopaminerg och serotonerg dysfunktion.

SÖMN MULTIFAKTORIELL PROCESS

Professor **Anne Storch**, Tyskland, föreläste om sömnproblem, som är en multifaktoriell process, där 60 procent lider av insomni, 30 procent EDS (excessive daytime sleepiness) och 60 procent av RLS. Det tycks föreligga en korrelation med sömnstörningar och autonom dysfunktion i likhet med att det finns ett samband med kardiell autonom dysfunktion och RBD (REM sleep behaviour disorder).

RBD är också ett av de prekliniska fynden vid Parkinsons sjukdom, och också ett symptom som kan öka risken för framtida Parkinsons sjukdom. En klinisk sammanfattning av RBD utgörs av:

- Nattliga ofrivilliga rörelser, ofta ganska små, distala och abrupt uppkommande, ofta kombinerade med vokalisationer.
- *Vokalisationerna stör ofta sängpartnern.*
- *Fysiologiskt komplexa rörelser.*
- *Fall och skador är mindre vanligt.*
- *"Acting out dreams".*
- *Livliga drömmar, mardrömmar.*

En del patienter vaknar upp efter RBD och vissa kommer ihåg sina mardrömmar, vissa inte. Den enkla identifierande frågan för patient och anhörig för att identifiera RBD kan vara: "Har din partner plötsliga rörelser och pratar i sömnen?"

Om svaret är ja på den frågan kan man misstänka RBD, vilket inte innebär att man måste utreda eller inleda behandling utan i de flesta fall kan RBD fortsätta vara obehandlad. Först

när partnern är störd eller patienten är för utagerande eller besvärad bör behandling insättas, vilket kan göras med klonazepam.

AUTONOM DYSFUNKTION

Autonom dysfunktion med bland annat dregling, ortostatism, blåsrubbningar, svettningar och sexuell dysfunktion tycks korrelera starkast med health related QoL (HRQoL) av alla NMS. Dock är QoL ett komplext begrepp med ett flertal komponenter (figur 2).

- Professor **Wolfgang Jost**, Tyskland, redogjorde för LUTS (lower urinary tract symptoms), som tycks föreligga hos två tredjedelar av Parkinsonpatienterna. Det tycks inte finnas någon korrelation med kön eller svårighetsgraden av sjukdomen. Vanligt är både pollakisuri, nocturi och inkontinens. Urgeinkontinens tycks härröra från hjärnan medan stressinkontinens är perifer, mer beroende av otillräcklig styrka i pelvismuskulaturen och kan ge ofrivillig urinavgång vid nysning, hosta med mera. Efter utredning och uteslutande av andra orsaker kan man använda antimuskarinerika men även lokala injektioner av Botox.

- På samma tema var en poster med en koreansk studie av **Kim** på 50 Parkinsonpatienter där ortostatisk hypotension (OH) och kognitiv störning hade ett klart samband, framförallt språk och minne. Då OH är vanligt förekommande även vid debuterande Parkinson, är även den kognitiva störningen viktig att bedöma vid sjukdomsdebut.

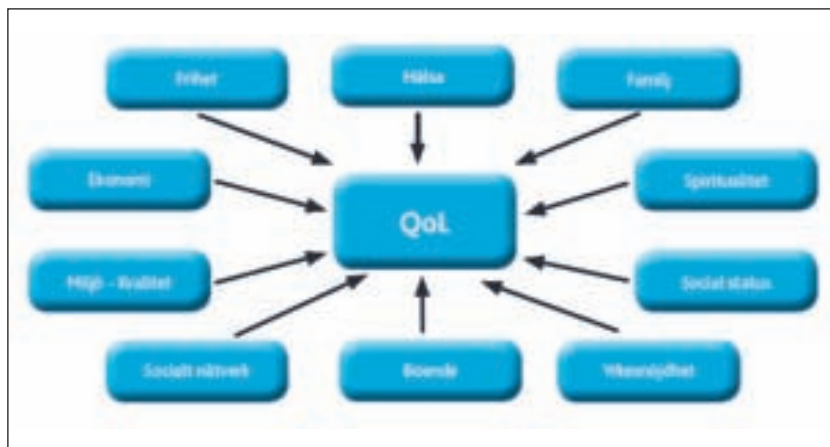
SMÄRTA

Professor Santiago **Perez-Lloret**, Frankrike, föreläste om att ungefär 40 procent av Parkinsonpatienterna spontant rapporterar smärta. Det tycks vara dubbelt så vanligt med kronisk smärta hos Parkinsonpatienter som hos matchade kontroller och 15 procent har smärta innan Parkinson debuterar. Det finns en mängd olika uppdelningar av smärta, bland annat muskuloskeletal, radikuloneuropatisk och central.

Olika sätt att mäta smärta angavs:

- NRS (numerical rating scale)
- VAS (visuell analog skala)
- Verbal beskrivning

LIVSKVALITETSAKTÖRER



Figur 2. Begreppet QoL (quality of life) påverkas av många faktorer.

Typiskt för Parkinsonsmärta är:

- Smärta föreligger ofta både före och efter Parkinsonsdebut.
- PD:s unilaterala debutsida får oftare mer smärta under off.
- Accentuering vid dystoni.
- Ofta i nedre extremiteterna.

Prediktorer för Parkinsonsmärta är:

- Svåra motorsymtom.
- Närvaro av motoriska komplikationer.
- Young-onset-PD.
- Kvinnligt kön.
- Depression, komorbiditet, genetisk variation.

- Professor Ray Chaudhuri, Storbritannien, visade också en omfattande lista på olika smärtvarianter vid Parkinson, bland annat central, visceral, dyskinetisk, nattlig, orofacial och droginducerad. Smärta uppfattas av patienten som det mest dominanta icke-motoriska symtomet. Därför ska han tillsammans med en grupp sätta samman en speciell smärtskala för Parkinsons sjukdom – "The Chaudhuri-Shapira classification of pain in PD" – som vi säkert kommer att höra talas mer om framöver.

- I ett annat symposium visade professor Brefel-Corbon, Frankrike, att Parkinsonpatienter har lägre smärtröskel och förändrade trösklar för värme och kyla och att de även har en ökning av smärtpceptionen. Detta tycks öka med sjuk-

domens progression och smärtrösklarna är lägre på den Parkinsonsaffekterade sidan. Generellt har Parkinsonpatienten ett abnormt processande av smärta.

Men även atypisk parkinsonism har smärta och i en poster av Daldetti från Israel, visades att patienter med Parkinsons sjukdom och MSA (multipel systematrofi) angav mer smärta än patienter med DLB (demens med lewykroppar) och CBD (kortikobasal degeneration).

Levodopa tycks kunna reducera smärtpceptionen, vilket också kan ses vid funktionell imaging med fMRI. Även rotigotin har uppvisat en smärtlindrande effekt på Parkinsonsmärta i en poster av tysken Jan Kassubek et al.

Det verkar som om långverkande dopaminerg terapi, MAO-B-hämmare, och pumpbehandling kan förbättra NMS.

Som vanligt på denna typ av kongresser presenterades nya droger som i djurförsök visat lovande resultat på symptomatologin vid Parkinson. Framtiden får visa om vi får höra talas mer om dem framöver.



JOHAN LÖKK

professor, NVS institutionen, Karolinska institutet och Geriatriska Kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Introduktion av

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 2011.

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

A BODY. A MIND. A HUMAN BEING.

AVONEX
(interferon beta-1a)

81 % FÄRRE SKOV¹

64 % MINSKAD
FUNKTIONSNEDSÄTTNING¹

TYSABRI har funnits **6 år³** på marknaden och över **104 000 patienter²** har behandlats med TYSABRI.

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

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

VAR
4: E VECKA
TYSABRI
(natalizumab)

Referenser:

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

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

³ TYSABRI SPC 06/2012

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

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