

# Neurologi

nr 3-2013  
I SVERIGE



Neurologkliniken US  
Linköping: Hög kompetens på liten klinik

**Polyneuropati  
kan ha varierande  
orsaker**

*Referat:*  
Eur. Stroke Conference  
SNFs vårmöte

**Cellterapi för att ersätta  
sjuka celler i hjärnan**



# DET VAR IDAG. VAD VILL DU GÖRA IMORGON?

ALLA VECKANS  
DAGAR RÄKNAS



**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 tvåårsperioden. 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 (AUP enl. [www.tlv.se](http://www.tlv.se), 2013-08-23). Copaxone tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, [www.teva.se](http://www.teva.se). För ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se) eller bipacksedel. Datum för senaste översyn av SPC: 2013-05-28.

TEVA

Scandinavia

Teva Sweden AB

Järnväggsgatan 11 | Box 1070 | 251 10 Helsingborg

Tel: 042 12 11 00 | Fax: 042 12 11 08 | [info@teva.se](mailto:info@teva.se) | [www.copaxone.se](http://www.copaxone.se)



## Efter sommaren – ett fulladdat höstnummer

Efter en härlig sommar som sträckt sig långt in i september känns det som att batterierna är laddade för att möta höst och vinter. För er läsare har vi laddat höstens första utgåva med ett varierat innehåll som täcker in hela kroppen, från topp till tå.

Ni hittar bland annat referat från Europeiska strokemötet i London och Svenska neurologföreningens vårmöte i Falun, ett reportage från Neurologiska kliniken i Linköping, som bland annat ligger i framkant med telemedicin för patienter med Parkinsons och videoövervakning av epilepsipatienter, och en översiktsartikel om utredning och behandling av polyneuropatier.

I en annan artikel kan ni läsa mer om den signifikant högre koncentrationen av mangan, aluminium, kadmium, kobolt, koppar, zink, bly, vanadin och uran som noterats bland ALS-patienter i en avhandling från Karolinska institutet och Oslo universitetssjukhus.

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**  
Överläkare, Med. Dr.  
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 inlägga: Artic Silk 115 g  
Papper omslag: Artic Silk 200 g.  
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar  
placeras annonserna slumpvis.  
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,  
134 40 Gustavsberg,  
Telefon 08-570 10 520  
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se  
Hemsida: www.neurologiisverige.se

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



Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad  
Upplaga 7 200 exemplar



## NYHET VID SKOVVIS FÖRLÖPANDE MS

# EN TABLETT EN GÅNG OM DAGEN



Det här är en 14 mg AUBAGIO-tablett i naturlig storlek.

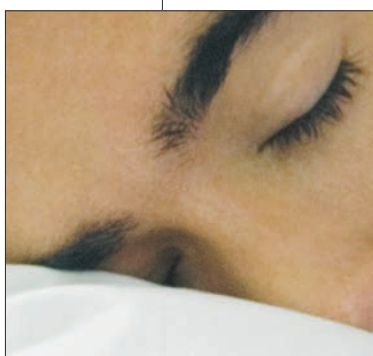
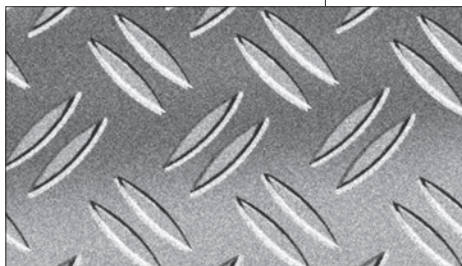
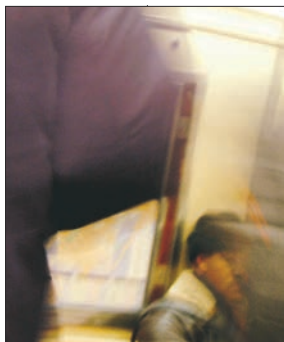
AUBAGIO har i två kliniska studier visat en bättre skovreducerande effekt och minskad funktionsnedsättning jämfört med placebo, samt en välstuderad säkerhetsprofil<sup>1</sup>

  
**AUBAGIO**<sup>®</sup>  
(teriflunomid)

Ref 1: AUBAGIO SPC

**AUBAGIO**<sup>®</sup> (teriflunomid) Rx, L04AA31, är en peroral filmdragerad tablett. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med skovvis förloppande multiple skleros (MS). **Dosering:** Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. **Kontraindikation:** Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Gravida kvinnor. Patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats. För ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Varning och försiktighet:** För information se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Förpackningar:** AUBAGIO tillhandahålls för närvarande ej i Sverige i väntan på pris och subvention. Datum för senaste översynen av SPC: 2013-08-26. **Kontaktuppgifter:** AUBAGIO tillhandahålls av sanofi-aventis AB, Box 141 42, 167 14 BROMMA, tel +46 8 634 50 00. **AUBAGIO ingår för närvarande ej i läkemedelsförmånen.**

**genzyme**  
A SANOFI COMPANY  
[www.genzyme.se](http://www.genzyme.se)



## Neuropatier

Polyneuropati kan ha varierande orsaker 14  
*Rayomand Press*

## ALS

Metaller vid ALS 22  
*Per M Roos*

## HDLS

HDLS – en differentialdiagnostisk utmaning 26  
*Christina Sundal*

## MS

Risken för hjärtsjukdom förhöjd hos MS-patienter 36  
*Tahereh Moradi*

## Cellterapi

Celler i hjärnan kan programmeras om till att ersätta sjuka celler 42  
*Olof Torper*

## Referat

Eur. Stroke Conference: Ny standard för vitsubstansförändringar publicerad 48  
*Arne Lindgren*

Sv Neurologföreningens vårmöte: Vidgade vyer i Falun 60  
*Pierre de Flon, Laleh Zarrinkoob och Katrin Roos*

## Kliniken i fokus

Neurologikliniken Universitetssjukhuset i Linköping – Hög kompetens på liten klinik 52  
*Elisabet Blomberg*  
*Foto: Sören Andersson*

## Epilepsi

Optogenetik - möjlig framtida bot vid epilepsi 70  
*My Andersson och Merab Kokaia*

## Sömnstörning

Sällsynt diagnos ledde fram till forskargrupp om sömnsjukdomar 74  
*Anne-Marie Landtblom*

## Ledare

## Redaktionsråd

## Notiser



# Levetiracetam Actavis – mer än bara lågt pris.



201309\_Lewa\_238

## Levetiracetam Actavis

April 2012 lanserade vi Levetiracetam Actavis, ett icke utbytbar generika till Keppra® med likvärdig bioekvivalens.<sup>1</sup> Levetiracetam Actavis var den mest förskrivna generiska levetiracetam 2012 och är det även hittills 2013.<sup>3</sup>

**Nya priser: Levetiracetam Actavis oral lösning har nu enhetspris.**

**Det innebär samma volym och pris på alla tre förpackningarna.**

**Det som skiljer förpackningarna åt är graderingen på medföljande doseringsspruta.**

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

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

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

### Kom ihåg, skriv alltid Levetiracetam Actavis på receptet!

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

Levetiracetam Actavis Rx F filmdragerad tablett 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg och Levetiracetam Actavis Group Rx F oral lösning 100mg/ml 300 ml med 1-, 3- respektive 10 ml doseringsspruta. Indikation: Levetiracetam Actavis och Levetiracetam Actavis Group är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi. Levetiracetam Actavis är indicerat som tillägsbehandling 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 produktesumé daterad 2011-10-03 respektive 2011-12-05. För aktuell prisinformation se [www.TLV.se](http://www.TLV.se)

#### Actavis AB

Strandbergsgatan 61  
SE-112 89 Stockholm

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

@ info@actavis.se  
w [www.actavis.se](http://www.actavis.se)

### Psykisk sjukdom kopplad till för tidig död hos personer med epilepsi

Personer med hjärnsjukdomen epilepsi löper tio gånger högre risk att dö i förtid än genomsnittsbefolkningen. Det visar en studie gjord i Sverige av bland annat forskare vid Karolinska institutet. Resultaten, som publiceras i The Lancet, visar att 40 procent av personerna med epilepsi också fick en psykiatrisk diagnos någon gång i livet jämfört med 10 procent i genomsnittsbefolkningen. Skillnaden är mycket större än forskarna tidigare trott och kan komma att påverka hur epilepsi behandlas.

Forskarna studerade 69 995 personer med epilepsi födda i Sverige mellan 1954 och 2009. Dödlighet och dödsorsaker jämfördes mellan personerna med epilepsi och 660 869 kontrollpersoner ur genomsnittsbefolkningen utan epilepsi men som matchats på kön och ålder. Försökspersonerna följdes under 41 år, mellan 1969 och 2009. Under studieperioden dog 8,8 procent av epilepsipatienterna jämfört med 0,7 procent i den matchade gruppen från genomsnittsbefolkningen.

Efter de dödsorsaker som hade ett klart samband med grundsjukdomen i hjärnan var olyckor och självmord de vanligaste dödsorsakerna hos personer med epilepsi. De orsakade 16 procent av dödsfallen i gruppen och tre fjärdedelar av dessa skedde bland patienter som utöver epilepsi också hade en psykiatrisk diagnos. Risken för att en person med epilepsi skulle begå självmord var fyra gånger högre än i genomsnittsbefolkningen.

– Det här är den hittills största studien av sambandet mellan epilepsi och psykisk sjukdom och hur detta bidrar till ökad risk att dö i förtid, säger Niklas Långström, en av författarna och professor på Karolinska institutet.

Resultaten visar att det kan behövas bättre förebyggande vård och riktad behandling för epilepsipatienter för att minska risken för självmord. (Källa: KI)

### Neurologin förstärks med nya Neuroförbundet

Neurologiskt handikappades riksförbund byter namn till Neuroförbundet och antar ett nytt handlingsprogram. Ett centralt mål för Neuroförbundet är en tillgänglig och modern neurologi för alla.

– Neurologisk forskning inom behandling och rehabilitering har gjort stora framsteg de senaste decennierna. Neuroförbundets uppgift är nu att se till att denna utveckling så snabbt som möjligt kommer alla medlemmar till del. Det är endast möjligt genom en stärkt patientmakt som utgår från medlemmarnas kunskap och engagemang, säger Lise Lidbäck ordförande för Neuroförbundet.

Neuroförbundets handlingsprogram är indelat i fyra områden: Fokus neurologi, Rättigheter, Arbete och Framtidens neuroförbund. Alla områden syftar till att tillsammans stärka medlemmens möjligheter att påverka sin framtid. Genom att utgå från medlemmens perspektiv kring vad neurologin bör fokusera på i dag och hur den ska utformas i framtiden kommer Neuroförbundet att bidra med nödvändig kunskap till hälso- och sjukvården. (Källa: Neuroförbundet)



### Därför får inte alla Alzheimers sjukdom

En ny förklaring till varför de flesta av oss håller oss friska kan komma att hjälpa alla dem som är sjuka. Till skillnad från vad man kanske kan tro verkar ingredienserna för Alzheimers sjukdom finnas hos oss alla, men vi som är friska tycks ha ett skyddsnät som ser till att de inte reagerar med varandra.

– Man kan säga att friska människor håller tändstickan och krutet på säkert avstånd från varandra, för att undvika den explosion som sätter igång sjukdomsförloppet, säger Subhojit Roy, en av forskarna vid University of California som ligger bakom studien.

Tändstickan i det här fallet är ett enzym som heter BACE-1, som delar upp proteinet APP ("krutet") i mindre delar. Dessa delar bildar sedan ämnet betaamyloid som ansamlas på nervcellerna och som anses spela en stor roll i nervcellernas död hos drabbade. Vad forskarna nu upptäckt är att trots att både BACE-1 och APP är vanligt förekommande i hjärnan – och har viktiga funktioner på var sitt håll – så finns en mekanism som får friska celler att hålla dessa ämnen åtskilda redan från den stund de bildas.

– Nu när vi vet hur tändstickan och krutet hålls isär kan vi börja leta helt nya sätt att stoppa sjukdomen, säger Subhojit Roy. (Källa: SVT Vetenskap/UC San Diego)

### Aubagio godkänt

Den europeiska kommissionen har godkänt Aubagio (teriflunomid) 14 mg, ett oralt läkemedel som ska tas en gång om dagen, för behandling av skovvis multipel skleros.

– Det är glädjande att ett nytt läkemedel i tablettform tillkommit i behandlingen av MS. Aubagio har relativt lindriga biverkningar och kommer att vara ett utmärkt terapival för många patienter, säger professor Lou Brundin, överläkare vid Neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

EU-godkännandet för Aubagio baserades på data från fas III-studierna TEMSO och TOWER. I dessa studier sänkte Aubagio signifikant det årliga antalet skov och förlängde tiden till ökad funktionsnedsättning under studiens två år jämfört med placebo. (Källa: Genzyme)



## Livet med MS kan handla om hjärnatrofi och om förväntningar och framtidstro.

GILENYA erbjuder den enda behandlingen som konsekvent har visat minskad förlust av hjärnvolym – signifikant effekt efter sex månader och ihållande över fyra år jämfört med placebo.\*

En  om dagen

GILENYA (fingolimod) 0,5 mg, hårda kapslar, tillhör läkemedelsgrupp ATC-kod L04AA27, Rx. **Indikation:** Sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros för följande vuxna **patientgrupper:** Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av GILENYA är 0,5 mg kapsel peroralt en gång om dagen. Behandling med GILENYA ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling vid multipel skleros. **Varning/försiktighet:** Vid första dos ska ett 12-avlednings-EKG tas före och efter 6 timmarsperioden och 6 timmars kontinuerlig EKG-övervakning i realtid rekommenderas. Puls samt blodtryck ska tas varje timme. Vid behandlingsavbrott kan denna övervakning behöva göras om, för detaljerad information se produktresumé på [www.fass.se](http://www.fass.se). Fortsatt övervakning beroende på status eller EKG-fynd kan bli aktuell. Kontrollera blodstatus och perifer lymfocyter innan och under behandling. Fullständig oftalmologisk undersökning ska göras tre-fyra månader efter behandlingsstart, p.g.a. risk för makulaödem. Leverfunktionstest ska göras innan behandlingsstart och följas upp under behandlingen. Särskilda rekommendationer gäller beträffande vaccinering av patienter eller särskilda riskgrupper. Patienter som inte har haft vattkoppor eller vaccinerats mot varicella-zoster (VZV), ska testas för antikroppar mot VZV innan behandling. Vid allvarliga infektioner ska uppskov med

behandlingen övervägas. Kvinnor i fertil ålder ska uppvisa negativt graviditetstest och använda effektiv preventivmetod, ej heller amma under pågående GILENYA behandling och minst två månader efter avslutad behandling. GILENYA rekommenderas inte till patienter med känd hjärtsjukdom, okontrollerad hyperton, 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](http://www.fass.se). **Förpackningar:** GILENYA 0,5 mg, 7 och 28 förpackning. Läkemedelsförmån och **pris:** (F) [www.fass.se](http://www.fass.se). **Produktresumé uppdaterad:** GILENYA 2013-04-25, [www.fass.se](http://www.fass.se).

\* 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 placebocontrolled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362:387-401.

Chin PS, Calabresi PA, Zhang Y, von Rosensteil P, Kappos L. Early effect of fingolimod on clinical and MRI related outcomes in relapsing multiple sclerosis. Poster presented at: 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10-13, 2012; Lyon, France. Abstract P459.

Produktresumé 2013-04-25.



Novartis Sverige AB  
Box 1150, 183 11 TÄBY

SE1308126978





### Risken för stroke ökar bland yngre

Antalet fall av stroke bland yngre personer ökar i Sverige och troligen är det livsstilsfaktorer som ligger bakom. Samtidigt visar forskningen på en stadigt nedåtgående kurva för personer över 65 år och dödligheten i stroke har minskat kraftigt för samtliga åldersgrupper. Undersökningen visar att antalet fall i gruppen 65–84 år har minskat markant sedan slutet av nittiotalet, liksom en viss minskning i gruppen 44–65 år.

För den yngsta gruppen, 18–44 år, ser man i stället en ökning av fallen med omkring 1,5 procent per år. Det är inte helt klarlagt vad ökningen beror på. Ny och bättre teknik kan spela in, där man lättare upptäcker även en mindre stroke, men troligen har även livsstilsförändringar och ökad andel yngre personer med fetma en inverkan. (Källa: Sahlgrenska akademien)

### Inflammation kopplas till tankeförmåga och depression vid Parkinson

Symtom som depression, trötthet och nedsatt tankeförmåga är växande måltavlor inom parkinsonforskningen. Aktuella forskningsresultat visar att dessa så kallade icke-motoriska besvär påverkar livskvaliteten i samma utsträckning som de karaktäristiska rörelseproblemen. Genom att studera ryggvätskan hos parkinsonpatienter har forskare vid Lunds universitet nu för första gången kunnat visa på en stark koppling mellan inflammation i hjärnan och icke-motoriska symtom. Resultaten visade att den högsta inflammatoriska aktiviteten fanns hos just de patienter som led av de mest allvarliga depressiva och kognitiva symtomen.

– Vi har nu kunnat fastslå att höga nivåer av inflammatoriska ämnen i ryggvätskan är kopplat till mer uttalade symtom på depression, trötthet och kognitiv nedsättning hos patienter med Parkinsons sjukdom. Detta innebär att vi nu kan gå vidare med att mer i detalj studera orsakssambanden mellan inflammation och särskilda symtom, säger försteförfattaren till studien, Daniel Lindqvist, post doc vid Lunds universitet och ST-läkare i psykiatri. (Lunds Universitet)

### Hur hjärnans mikrokretsar integrerar information från våra olika sinnen

En ny publikation i topprankade tidskriften *Neuron* kastar nytt ljus på de processer som ligger bakom hjärnans integrering av information från olika sinnen i de komplexa kretsar som bildas av molekylärt olika typer av nervceller. En av de största utmaningarna inom neurovetenskapen är att förstå hur hjärnbarken i hjärnan bearbetar och integrerar information från de olika sinnena (som syn, hörsel och känsel) för att till exempel styra att vi kan svara på en händelse i miljön med exakta kroppsrörelser.

Hjärnbarken består av morfologiskt och funktionellt olika nervceller, till exempel excitatoriska (pådrivande) och inhibitoriska (bromsande), som kopplar samman på ett mycket exakt sätt. Paolo Medini, ny lektor vid Umeå universitet, och hans medarbetare visar att integrationen av information från de olika sinnena sker på olika sätt i excitatoriska och inhibitoriska celler, liksom i de ytliga och djupa lagren av hjärnbarken. De senare är de som skickar elektriska signaler ut från cortex till andra strukturer i hjärnan.

– Genom att kombinera avancerad teknik för att visualisera den funktionella aktiviteten av många nervceller i hjärnan och nya molekylärgenetiska tekniker, som gör att vi kan ändra den elektriska aktiviteten i olika celltyper, kan vi för första gången förstå hur de olika nervceller som utgör en hjärnkrets kommunicerar med varandra.

Den nya kunskapen är av avgörande vikt för att utforma välbehövliga framtida strategier för att stimulera hjärnans förmåga till reparation. Det är inte tillräckligt att transplantera nervceller till ett skadeområde utan den största utmaningen är att återskapa eller återaktivera korrekt fungerande kretsar av nervceller. (Umeå universitet)





**octagam®**

Intravenöst immunglobulin

## MER VARDAG

En 10-årig observationsstudie visar att biverkningar från octagam® (IVIg) endast förekommer vid 0,35 % av alla behandlingar.<sup>1</sup> Det innebär att din patient får fler alldeles vanliga dagar.

Referens: 1. octagam® tolererades väl i en 10-årig prospektiv observationsstudie av 6 357 patienter som fick totalt 92 958 infusioner. Biverkningar relaterade till octagam® observerades vid endast 0,35 % av infusionerna. Debes A et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 Sep; 16(9):1038-47. octagam® (humant normalt immunglobulin, IVIg), infusionsvätska, lösning. Indikationer: Immunmodulering: Guillain-Barrés syndrom. Primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos barn eller vuxna med hög blödningsrisk eller före kirurgi för att korrigera antalet trombocyter. Kawasaki sjukdom. Substitutionsbehandling: Primära immunbristsyndrom. Myelom eller kronisk lymfatisk leukemi med allvarlig sekundär hypogammaglobulinemi och upprepade infektioner. Barn med medfödd AIDS och upprepade infektioner. Allogen benmärgstransplantation. Förpackningar: octagam® 50 mg/ml finns i flaskor om 50, 100, 200 ml. octagam® 100 mg/ml finns i flaskor om 20, 50, 100, 200 ml. Rx. Ej förmån. ATC-kod: J06BA02. Produktresuméer uppdaterade: 2010-07-09, 2007-06-21. För fullständig information, se [www.fass.se](http://www.fass.se)





## Hopp om stopp för Skelleftesjukan

I en studie visar forskare vid bland annat Umeå universitet att det med hjälp av genterapi är möjligt att bromsa eller rent av stoppa sjukdomsutvecklingen vid familjär amyloidos med polyneuropati (FAP), också kallad Skelleftesjukan.

Vid Skelleftesjukan bildar äggviteämnet transthyretin efter felveckning så kallade fibriller (amyloid), som inlagras i olika organ, vilket leder till obotliga organskador. När denna process har börjat har det visat sig vara svårt att hejda sjukdomsutvecklingen. Behandling i olika former, inklusive levertransplantation, har prövats. Men även om man har visat viss effekt på sjukdomsförloppet, så har hittills ingen behandling visat sig vara tillräckligt effektiv för att stoppa sjukdomsutvecklingen.

Även om mutationer i den så kallade transthyretinogenen ökar risken för att sjukdomsprocessen startar, så kan även normalt icke-muterat transthyretin bilda amyloid. Därför vore det önskvärt att kunna stoppa produktionen av transthyretin och därmed förhindra fortsatt amyloidbildning. I djurexperiment har man visat att försöksdjur som saknar cirkulerande transthyretin inte utvecklar några tecken till sjukdom.

I en fas I-studie med ett läkemedel som är utvecklad av Alnylam Pharmaceuticals, Boston, USA, och med deltagande av läkare från amyloidosteamet vid Norrlands universitetssjukhus, och från andra amyloidoscenter i Europa, har man lyckats radikalt sänka halten av transthyretin med så kallad silencingRNA. Det är en kort gensekvens som förhindrar transkriptionen av budbärar-RNA i levercellen och på så sätt syntesen av transthyretin. Med en speciell nanofettpartikel som bärarsubstans för läkemedlet, kunde man signifikant sänka blodkoncentrationen av transthyretin både hos patienter med Skelleftesjukan och hos friska frivilliga försökspersoner.

Eftersom cirkulerande transthyretin nästan enbart bildas i levern är det en fördel att läkemedlet enbart absorberas i levern, och med en senare utvecklad nanofettpartikel har man lyckats minska transthyretinkoncentrationen i blodet med över 80 procent. Med en så radikal sänkning av koncentrationen verkar det troligt att man helt kan förhindra amyloidbildning, och på så sätt effektivt förhindra fortsatt sjukdomsutveckling.

– De lovande resultaten har gjort att vi nu fortsätter prövningen av läkemedlet i nya kliniska studier. Att man har lyckats minska halten av ett sjukdomsframkallande äggviteämne med hjälp av så kallad "gene silencing" är av intresse inte enbart för patienter med Skelleftesjukan utan också för patienter med andra sjukdomar där ett kroppseget äggviteämne framkallar sjukdom, säger Ole Suhr, adjungerad professor vid institutionen för folkhälsa och klinisk medicin och överläkare vid medicinkliniken, Norrlands universitetssjukhus i Umeå. (Umeå Universitet)

## Ny metod kan på sikt rädda fler nyfödda från hjärnskada

Förlossningsasfyxi är en direkt orsak till hjärnskador hos nyfödda. Tillståndet behandlas genom nedkylning – men kylmetoden hjälper bara ett av åtta barn. Forskare vid Sahlgrenska akademien har nu i försök på möss testat ett ämne som skulle kunna rädda fler nyfödda barn från bestående hjärnskador.

Förlossningsasfyxi innebär att barnet i samband med födseln drabbas av en kombination av syrebrist och nedsatt blodförsörjning. Om asfyxin är allvarlig kan barnet utveckla symtom på hjärnskada, så kallad hypoxisk ischemisk encefalopati. Hos några är skadan så allvarlig att barnet avlider, bland dem som överlever är risken hög för att utveckla neurologiska handikapp som cerebral pares, epilepsi och utvecklingsstörning.

Som ett komplement till annan symtomlindring behandlas asfyxi genom att barnets kroppstemperatur sänks till 33–35 grader under upp till 72 timmar, antingen genom kylning av huvudet eller av hela kroppen. Det är dock bara ett av åtta barn som kylbehandlas som klarar sig från långsiktiga hjärnskador.

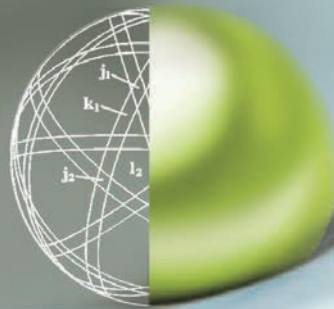
Under ledning av docent Marcela Pekna har forskare vid Sahlgrenska akademien, Göteborg, nu utfört försök på möss där de injicerat en särskilt molekyl, en peptid kallad C3a, en timma efter asfyxi. Försöken visar att möss som fick injektionen i färre fall uppvisade inlärningsproblem när de testades en månad senare, än de möss som inte fick C3a-peptiden.

– Molekylen hör till en särskild del av kroppens medfödda immunförsvar kallad komplementsystemet, som skyddar oss mot sjukdomsframkallande bakterier. Vår studie visar att systemet också medverkar i skyddet av den växande hjärnan, vilket gör det till ett högtintressant mål för behandling av förlossningsasfyxi, säger Marcela Pekna. (Källa: Sahlgrenska akademien)





## Ny indikation



# Nu har Privigen® fått indikationen CIDP

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

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

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

  
**privigen®**  
Humant normalt immunglobulin (IVIg) 10% lösning

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

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

AF-006-130502

CSL Behring AB  
Box 712  
182 17 Danderyd  
Tel: 08 544 966 70  
Fax: 08 622 68 38  
Mail: [info@cslbehring.se](mailto:info@cslbehring.se)  
[www.cslbehring.se](http://www.cslbehring.se)



# Polyneuropati kan ha

Polyneuropati utgörs av en skada eller funktionsnedsättning som drabbar ett flertal nerver i det perifera nervsystemet. Det handlar om påverkan på sensoriska, motoriska eller autonoma nerver som obehandlat kan leda till stort lidande med konsekvenser som gångsvårigheter, falltendens, sömnsvårigheter mm. För att kunna behandla polyneuropati effektivt måste man kartlägga den bakomliggande etiologin i det enskilda fallet. Här ger överläkare **Rayomand Press**, Neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, en översikt över området.



**Det perifera nervsystemet (PNS)** är det viktigaste gränssnittet mellan oss och vår miljö. PNS är den del av nervsystemet som kan sägas förbinda det centrala nervsystemet med resten av kroppen, inklusive med sinnesorganen. PNS består av högt specialiserade sensoriska, motoriska och autonoma nerver, i spinala och kraniella områden.

Polyneuropati (PNP) är ett begrepp som används för att beskriva tillstånd då ett flertal perifera nerver har drabbats av funktionsnedsättning eller skada. Obehandlat kan polyneuropati leda till lidande på grund av sekundära konsekvenser som gångsvårigheter, falltendens, sömnsvårigheter, nedsatt livskvalitet på grund av smärta etc, vilket i sin tur kan leda till påverkan på förmågan att sköta ens vardagliga aktiviteter och på arbetsförmågan.

De bakomliggande orsakerna till polyneuropati kan vara högst varierande och det är inte förrän man lyckats identifiera den bakomliggande etiologin i det enskilda fallet som man kan diskutera möjligheten till en effektiv behandling.

ta fall symmetrisk och följer längdprincipen, det vill säga de längsta perifera neuronerna drabbas först. Däremot kan fintrådsneuropatier och sensoriska neuropatier till skillnad från grovtrådsneuropatier, ha en icke-längdberoende utbredning och drabba till exempel ansiktet, tungan, eller fläckar i proximala delar av extremiteterna. En kraftig asymmetri av sensorimotoriska symptom kan ses vid inflammatoriska neuropatier, diabetes och hereditär tryckkänslig neuropati (HNPP).

#### *Sensoriska symptom*

Sensoriska symptom delas upp i positiva (parestesi, dysestesi och allodyni) och negativa symptom (hypoestesi). Parestesier är inte alltid ett tecken på nervskada, utan kan ibland även uppträda under restitution av en perifer nervskada och kan då tala för reinnervation. Vid påverkan på grovkalibriga proprioceptiva nerver i benen uppstår sensorisk ataxi. Vid fintrådsneuropati förekommer snarast brännande och svidande smärta, allodyni och spontan värme- eller köld-

## varierande orsaker

#### **UPPDELNING OCH SYMTOM**

Polyneuropatier uppdelas enligt etiologiska eller funktionella principer: hereditära eller förvärvade; övervägande sensoriska, motoriska eller autonoma; grov- eller fintrådsneuropati samt i demyeliniserande eller axonala polyneuropatier.

Utbredning av de sensorimotoriska symptomen vid polyneuropati är i de fles-

känsla oftast distalt i extremiteterna, men ibland även proximalt.

#### *Motoriska symptom*

Distal muskelsvaghet och atrofi i fötter och underben är vanlig, men dominerar sällan bilden. Ibland ses droppfot. Proximal muskelsvaghet är ovanlig, men kan ses vid inflammatoriska och hereditära polyneuropatier.



## Autonoma symtom

Systemisk, eller fokal påverkan på sympatiska eller parasympatiska nerver är vanliga, men oftast förbisedda. De systemiska symtomen inkluderar asympatikoton ortostatism, koncentrationssvårigheter i stående ställning, hjärt-rytmstörning, erektionssvårigheter, dysuri/nykturi, muntorrhet, illamående, förstopning samt hyperperspiration. Fokala autonoma symtom består av torr och glänsande hud, oftast i fötterna. Autonom dysfunktion bidrar i vissa fall till mortalitet vid polyneuropati, som allvarliga arytmier vid Guillain-Barrés syndrom och amyloidneuropati samt plötsligt hjärtdöd vid autonom diabetesneuropati. En fokal sympatikusdysfunktion i fötterna är inte ovanlig vid fintrådsneuropati och brukar manifestera sig i form av ödem, blå-röd missfärgning och värmeökning av fötter eller händer (erytromelalgi).

## EPIDEMIOLOGI

Enbart fåtalet epidemiologiska studier är tillgängliga. En välgjord norsk studie visar en prevalens på 123 fall av polyneuropati per 100 000 invånare i Norge<sup>1</sup>. Polyneuropati drabbar bägge könen, men idiopatisk polyneuropati som oftast drabbar personer över 50, är något vanligare bland män. Det uppskattas att cirka 25–54 procent av diabetiker lider av perifer neuropati<sup>2</sup>.

## ETIOLOGI OCH PATOGENES

Ur etiologisk synvinkel delas polyneuropatier upp i de ärftliga och de förvärvade (tabell 1). De polyneuropatier vars etiologi inte går att identifiera benämnes idiopatiska. De idiopatiska polyneuropatierna är troligtvis orsakade av hittills okända neurodegenerativa, genetiska och mitokondriella faktorer. Trots fokuserad polyneuropatiutredning på tertiära utredningscenter, förblir cirka 25 procent av polyneuropatierna i dagsläget idiopatiska<sup>3</sup>.

## UTREDNINGSPLAN

Utredning av polyneuropatier försvåras av heterogeniteten av den kliniska bilden och de bakomliggande etiologiska faktorerna. En väsentlig del av en strukturerad polyneuropatiutredning bör utgöras av ett försök att på en individuell basis bestämma den subtyp av polyne-

## ETIOLOGISK UPPDELNING AV POLYNEUROPATIER

### 1. HEREDITÄRA

#### a) Polyneuropati är huvudsymtom.

- i) Hereditär sensorisk och motorisk neurti = Charcot-Marie-Tooths sjukdom (CMT):
  - Demyeliniserande: CMT1, HNPP, CMT3 (Dejerine-Sottas), CMT4 och CMT-X.
  - Axonal: CMT2, CMT5 och CMT6.

Var och en av dessa CMT-typer har i sin tur flera undergrupper.

- ii) Hereditär sensorisk (och autonom) neuropati = HS(A)N.

Uppdelas i HSN I-VI, som skiljer sig sinsemellan beträffande ärftlighetsgång debutålder, förekomst av autonoma symtom såsom anhydros mm.

- iii) Hereditär distal Motorisk Neuropati (HNP).

Uppdelas i HSN I-VII, HNP-X samt HNP + pyramidbanesyntom.

#### b) Polyneuropati ingår som delsymtom.

- i. Familjär amyloid neuropati (FAP) = "Skellefteåsjukan".

- ii. Rubbningar av lipidmetabolism (leukodystrofier).

- iii. Mitokondriella sjukdomar: Fredreichs ataxi (FRA), Neuropati-Ataxi-Retinitis Pigmentosa (NARP) och mitokondriell neurogastrointestinal encefalomyopati (MNGIE).

- iv. Spinocerebellära ataxier (SCA).

- v. Fragil-X-associerad tremor och ataxi syndrom (FXTAS).

### 2. FÖRVÄRVADE

- i. Systemsjukdomar: diabetes mellitus, uremi, porfyri, tyroidearubbningar mfl.

- ii. Nutritionella: Vitamin B1, B6, B12, folat, E-brist.

- iii. Toxiska: alkohol, läkemedel, tungmetaller (bly, kvicksilver, arsenik, tallium), lösningsmedel/lim.

Läkemedel som kan orsaka polyneuropati:

- Övervägande demyeliniserande: Amiodaron, tacrolimus, TNF- $\alpha$ -blockerande läkemedel.
- Övervägande axonal: Fenytoin, cytostatika\*, disulfiram, dapsoson, anti-HIV-medel, isoniazid, nitrofurantoin, metronidazol, fenantoin,  $\alpha$ -interferon, pyridoxin, zink, statiner, L-Dopa.
- Övervägande motorisk: Amiodaron.
- Övervägande sensorisk: Cisplatin, metronidazol, pyridoxin, talidomid, ciprofloxacin, statiner, isoniazid, zink, nitrofurantoin, anti-HIV-medel, fenantoin,  $\alpha$ -interferon.
- Akut debut (GBS-liknande): Amiodaron, nitrofurantoin, vinkristin.

- iv. Inflammatoriska:

- a) Primära: Guillain-Barré syndrom (GBS), kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP), multifokal motorisk neuropati (MMN).

- b) Sekundära: bindvävssjukdomar, hematologiska sjukdomar (IgM MGUS, lymfom, myelom), paramalignitet.

- v. Infektioner: HIV, lepra, difteri, lues.

Tabell 1. Förklaring: \* Neurotoxiska cellgifter: cisplatin, vinkristin, doxorubicin, karboplatin, oxaliplatin, paklitaxel, docetaxel, ifosfamid och talidomid.

ropati patienten lider av. Patienter som har likartade kliniska symtom och förlopp anses kunna tillhöra en och samma polyneuropati-kategori (se nedan och tabell 2), varför de kan utredas på ett relativt likartat sätt.

Uppdelning av polyneuropatier i nedanstående sju kategorier baseras på rent kliniska parametrar, det vill säga om polyneuropatin övervägande är motorisk eller sensorisk, om progresstakten är snabb eller långsam, huruvida are-

FOKUSERAD POLYNEUROPATIUTREDNING ENLIGT FENOTYPISK KATEGORI

| PNP-kategori | Vanligaste orsak                                              | Förlopp/progress            | Sensorisk/motorisk/autonom                                               | Utbredning                          | Neurofys. fynd                                                                 | Utredningsförslag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | idiopatisk                                                    | mycket långsamt             | mycket mer sensorisk än motorisk                                         | Distal                              | lätt axonal                                                                    | Basala prover<br>ENeG/EMG utom hos äldre-<br>äldre.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 2            | Varierande:<br>idiopatisk,<br>systemisk<br>sjukdom/<br>CMT mm | långsamt                    | mer sensorisk<br>eller lika senso-<br>risk som moto-<br>risk; ev autonom | mycket mer<br>distal än<br>proximal | axonal eller<br>axonal + demy-<br>elini-serande<br>(ren demyelini-<br>serande) | Basala prover<br>ENeG/EMG + ev. KST och/eller<br>autonoma tester Ev. genetisk<br>utredning (CMT)<br><b>Yngre pat + snabb<br/>progress även:</b><br>Vaskulitprover (se kategori 5!)<br>Paramalignitetsutredning (se<br>kategori 5!)<br>Fettbiopsi (amyloid?)<br>U-elfores<br>Antigangliosid antikroppar (ak)<br>i serum<br>Muskel, och ev. även nervbiopsi<br>(vaskulit? amyloidos?)                   |
| 3            | immunolo-<br>gisk<br>GBS/ CIDP                                | akut<br>subakut             | mer motorisk<br>eller lika moto-<br>risk som senso-<br>risk; ev autonom  | mer distal än<br>proximal           | demyelinise-<br>rande eller<br>demyeliniseran-<br>de + axonal                  | Basala prover<br>ENeG/EMG<br>LP<br>Ev. MRT rygg + kontrast<br>Ev. MAG antikroppar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 4            | immunolo-<br>gisk<br>MMN                                      | subakut<br>långsamt         | motorisk                                                                 | mer distal än<br>proximal           | demyelinise-<br>rande eller<br>demyeliniseran-<br>de + axonal                  | Basala prover, ENeG/EMG<br>LP<br>Anti-gangliosid ak i serum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 5            | bindvävs-<br>sjukdom/<br>paramalig-<br>nitet                  | subakut<br>långsamt         | sensorisk                                                                | mer distal än<br>proximal           | axonal                                                                         | Basala prover<br>ENeG/EMG<br><u>Vaskulitprover:</u> ANA, SSA/<br>SSB, ANCA, (CCP); B-celler;<br>komplement; kryoglobulin-anti-<br>kroppar; Hepatit C, HIV.<br>Ev. läppslemhinnebiopsi: _<br>(Sjögren?)<br><u>Paramalignitet:</u><br>Malignitetsutredn.<br>Paraneoplastiska ak.<br>Muskel, och ev. nervbiopsi<br>(vaskulit?)                                                                           |
| 6            | Varierande:<br>fintråds-<br>neuropati                         | subakut<br>långsamt         | sensorisk;<br>ev autonom                                                 | Distal                              | fintrådspåver-<br>kan                                                          | Basala prover<br>ENeG/EMG inklusive KST & ev.<br>autonoma tester.<br><u>Vaskulitprover</u> (se kategori 5);<br>Peroral glukosbelastning<br><br>Prog. måttligt-uttalade sym-<br>tom även:<br>Fettbiopsi (amyloidos)<br>Ev. DNA-analys för FAP<br><u>Celiakiutredning</u> (transgluta-<br>minas ak, px duodenum)<br><u>Ev. Fabryutredning:</u> serum<br>$\alpha$ -galaktosidase ♂ / u-trihex-<br>osid ♀ |
| 7            | vaskulit,<br>HNPP<br>mononeuritis<br>multiplex                | akut<br>subakut<br>långsamt | mer sensorisk<br>eller lika senso-<br>risk som moto-<br>risk             | Distal                              | Axonal eller<br>Axonal + demy-<br>elin.                                        | Basala prover,<br>ENeG/EMG<br>LP<br>Vaskulitprover (se kategori 5)<br>Ev. DNA analys-HNPP<br>Muskel, och ev. även nervbi-<br>opsi (vaskulit?)                                                                                                                                                                                                                                                         |

Tabell 2. Tid för debut av symtom till maximal-symtomnivå: Akut = under 4 veckor; Subakut = cirka 2 månader–1 år (3 år); Långsamt = cirka 3–5 år; Mycket långsamt = cirka 6–15 år. ENeG = elektroneurografi; EMG = elektromyografi; KST = kvantitativ sensorisk mätning-temperatur (=termotest); MAG = myelin-associerad glykoprotein

flexi förekommer samt om de motoriska symtomen är enbart distalt utbredda i benen, eller även proximalt (tabell 2).

**Kategori 1: Mer sensorisk än motorisk symmetrisk polyneuropati med distal utbredning och mycket långsam progress.**

*Klinisk bild:* Debut oftast över 60 år med en mycket långsam progress. Symtomen som sällan brukar orsaka något omfattande handikapp, består av distala parestesier i benen samt eventuellt i händerna. En lättare sensorisk ataxi är vanlig och svaghet och snubblighet i fötterna kan förekomma.

*Trolig etiologi:* Axonal degeneration som oftast är idiopatisk eller åldersrelaterad, men som ibland kan vara hereditär, sekundär till diabetes, B-vitaminbrist, alkohol eller toxiska faktorer.

**Kategori 2: Sensorisk och motorisk polyneuropati med mer distal än proximal utbredning och relativt långsam progress.**

*Klinisk bild:* Denna polyneuropatiform debuterar oftast i medelåldern, men debut både i barndomen och senare i livet kan förekomma. Progresstakten är ofta långsam. Det som framförallt skiljer kategori 2 från kategori 1 är att patienter i denna polyneuropati-kategori med tid när en relativt omfattande handikappnivå.

Sensoriska symtom inklusive neurogen smärta och sensorisk ataxi dominerar även här, men graden av svaghet och muskelatrofi i benen är större än patienter tillhörande kategori 1, ibland klart omfattande. Dessutom är det vanligt med viss påverkan på proximal muskulatur i benen. En tydlig asymmetri av statusfynd kan ibland förekomma, vilket i så fall talar för bakomliggande vaskulit.

*Troliga etiologier:* Axonal degeneration med sekundär myelinskada, alternativt primär demyelinisering med/utan sekundär axonal skada. Trots att etiologin oftast inte går att fastställa (inte ovanligt med slutdiagnos "idiopatisk neuropati"), kan man ibland med hjälp av en utvidgad utredning identifiera en rad specifika etiologiska faktorer. Dessa inkluderar Charcot-Marie-Tooths sjukdom (CMT), familjär amyloid neuropati (FAP), toxiska faktorer, systemisk- eller isolerad PNP-vaskulit, IgM paraproteinemi, polyneuropati se-

kundärt till lymfom, samt senstadium av kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP) där sekundär axonal degeneration överväger.

**Kategori 3: Mer motorisk än sensorisk polyneuropati med distal och proximal utbredning och relativt snabbt förlopp.**

*Klinisk bild:* Debut i alla åldrar, inklusive barn, med en akut eller subakut debut/progress. Symtomen består av svaghet i såväl distala som proximala benmuskler samt oftast även i underarmarna. Muskelatrofi kan uppträda efter långvarig sjukdom. Smärtor, parestesier och viss grad av ataxi kan förekomma i benen och i mindre grad även i händerna, men är mildare i förhållande till de motoriska symtomen. Kranialnervpareser, respiratorisk påverkan och autonoma symtom kan förekomma.

*Etiologi:* Immunmedierat/ inflammatoriskt angrepp av myelin i PNS (Guillain-Barrés syndrom och CIDP).

**Kategori 4: Rent motorisk polyneuropati.**

*Klinisk bild:* Denna kategori består av patienter med övervägande motoriska symtom och som neurofysiologiskt har engagemang enbart av motoriska nerver. Debut över 30 år, med ett subakut eller långsamt tilltagande förlopp. Symtomen består av svaghet (som oftast är asymmetrisk) och startar vanligen först distalt. Hos 80 procent av patienterna börjar svagheten distalt i ena armen, hos 5 procent börjar svagheten proximalt och hos 10 procent börjar symtomen först i benen. Cirka 20 procent av patienterna upplever även lättare subjektiva sensoriska symtom.

*Etiologi:* Immunmedierat/ inflammatoriskt angrepp av myelin på motoriska nerver i PNS, det vill säga multifokal motorisk neuropati (MMN).

**Kategori 5: Rent sensoriskt polyneuropati med areflexi i benen.**

*Klinisk bild:* Debut i alla åldrar, med ett subakut eller långsamt tilltagande förlopp. Symtomen består av parestesier och hypoestesi distalt i benen och armarna, tidvis även proximalt, över bälten och ansiktet. Sensorisk ataxi är mycket vanlig och kan vara uttalad. Motoriska symtom saknas.

*Etiologi:* Immunangrepp som leder till axonal degeneration i grova sensoriska nervfibrer inklusive proprioceptiva banor eller i dorsalsrotsganglier (neuronopati). Bakomliggande orsaker är bindvävssjukdom (oftast Sjögren) och paramalignitet.

**Kategori 6: Rent sensorisk polyneuropati utan areflexi i benen- det vill säga fintrådsneuropati.**

*Klinisk bild:* Debut i alla åldrar, med ett subakut eller långsamt tilltagande förlopp. En subakut debut brukar kunna vara associerad med en inflammatorisk genes. Vanligaste symtom är brännande/ huggande smärta, hyperestesi, allodyni och erytromelalgi. De sensoriska symtomen har ofta en symmetrisk och distal utbredning i extremiteterna, men kan ibland sitta fläckvis över hela kroppen, inklusive proximala regioner, i ansiktet och hårbotten, samt i munhålan (burning mouth syndrome). Motoriska symtom saknas men autonoma symtom är relativt vanliga.

*Trolig etiologi:* Degeneration av de småkalibriga kutana sensoriska och autonoma C-fibrerna. I de flesta fall är fintrådsneuropatin idiopatisk. Identifierbara orsaker är metabola störningar som nedsatt glukostolerans, diabetes mellitus, Fabrys sjukdom och Tangiers sjukdom; hereditära orsaker (HSAN I, IV och V) och familjär amyloidos med polyneuropati (FAP); HIV samt immunologiska orsaker (Sjögrens syndrom, SLE, vaskulit, amyloidos och celiaki).

**Kategori 7 Multipla mononeuriter.**

*Klinisk bild:* Debut i alla åldrar med ett akut, subakut eller långsamt förlopp. Symtomen består av parestesier, neuralgisk smärta och lätt till måttlig svaghet i utbredning av 2–3 enskilda perifera nerver oftast i armarna. Oftast är distributionen av symtom påtagligt asymmetrisk. Vid neurofysiologisk undersökning ses oftast en diffus polyneuropati med pålagrade multipla mononeuriter.

*Trolig etiologi:* Axonal skada sekundärt till bindvävssjukdom, vaskulit, Hepatit C infektion med kryoglobulinemi, diabetes samt myelinskada på hereditär basis (HNPP).

**UTREDNING**

En syntes av anamnestiska, statusmässiga och neurofysiologiska parametrar



# Xarelto® (rivaroxaban) – en tablett om dagen<sup>1</sup>

- ◆ Förebygger stroke och systemisk embolism minst lika effektivt som warfarin<sup>2</sup>
- ◆ Ingen ökad risk för allvarliga blödningar men signifikant färre ICH och fatala blödningar jämfört med VKA<sup>2</sup>
- ◆ Bättre kardiovaskulär säkerhetsprofil än warfarin<sup>2</sup>

Xarelto  
ingår nu i  
läkemedels-  
förmånen\*

First in ORAL, Direct Factor Xa Inhibition

**Xarelto®**  
rivaroxaban

**Referenser:** \* Subventionsbeslut för Xarelto, Tandvårds- och läkemedels-förmånsverket, TLV.

1. Produktresumé Xarelto. 2. Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365:883-89 Supplementary appendix.

**Xarelto** (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, R (B01 AF01). Tabletter 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg. **Indikationer:** 2,5 mg: Xarelto, i kombination med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och klopido­gre­l eller tiklopidin, är avsett för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter efter ett akut koronarsyndrom (AKS) med förhöjda hjärtmarkörer. 10 mg: Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik (Ff). 15 mg och 20 mg: Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (F). Behandling av djup ventrombos (DVT) och behandling av lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och lungemboli (LE) efter en akut DVT hos vuxna (F). **Dosering:** Xarelto, i kombination med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och klopido­gre­l eller tiklopidin, är avsett för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter efter ett akut koronarsyndrom (AKS) med förhöjda hjärtmarkörer: rekommenderad dos är 2,5 mg två gånger dagligen. Patienterna ska också ta en daglig dos om 75–100 mg acetylsalicylsyra eller en daglig dos om 75–100 mg acetylsalicylsyra i tillägg till antingen en daglig dos om 75 mg klopido­gre­l eller en vanlig daglig dos av tiklopidin. Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik: rekommenderad dos är 10 mg som tas oralt en gång dagligen. Den inledande dosen ska tas 6 till 10 timmar efter operationen, förutsatt att hemostas har etablerats. Förebyggande av stroke och systemisk embolism: rekommenderad dos är 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen. Behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE. Särskilda patientpopulationer: för patienter med måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion gäller följande doseringsrekomen-

ationer: vid förebyggande av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter efter ett akut koronarsyndrom (AKS) med förhöjda hjärtmarkörer behövs ingen dosjustering hos patienter med måttlig nedsatt njurfunktion. Vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. Vid behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6. Aktiv, kliniskt signifikant blödning. Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysmer eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar. Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc.), förutom vid byte av behandling till eller från rivaroxaban eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen. Samtidig behandling av AKS i kombination med trombocytaggregationshämmande behandling hos patienter med tidigare stroke eller en transitorisk ischemisk attack (TIA). Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrhotiska patienter med Child Pugh B och C. Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Xarelto ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min. Användning av Xarelto hos patienter med kreatininclearance < 15 ml/min rekommenderas inte. Hos flera undergrupper av patienter föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken på blödningskomplikationer efter att behandlingen inlemts. För fullständig information om varningar och försiktighet var god se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Förpackningar och förmån:** 2,5 mg: 56 tabl. (EF), 100 tabl. (EF), 168 tabl. (EF). 10 mg: 10 tabl. (F), 30 tabl. (F), 100 tabl. (EF). 15 mg: 28 tabl. (F), 42 tabl. (F), 98 tabl. (F), 100 tabl. (F). 20 mg: 28 tabl. (F), 98 tabl. (F), 100 tabl. (F). För ytterligare information och prisuppgift var god se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för senaste översynen av produktresumén juni 2013. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.



Bayer HealthCare

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

leder till val av en PNP-kategori för varje enskild patient. Samtliga patienter med PNP bör genomgå en basal laboratorieutredning och neurofysiologisk undersökning. Undantaget är äldre-äldre patienter (äldre än 85 år) med en kategori 1-fenotyp, som i många fall kan handläggas utan behov av en neurofysiologisk undersökning. Beroende på PNP-kategori, sker sedan en riktad utvidgad utredning.

## VILKA POLYNEUROPATIKATEGORIER SKALL INTE EXTENSIVT UTREDAS?

Om etiologin inte avslöjats efter en basal PNP-provtagning hos patienter i kategori 1, brukar remittering till neurolog-specialist för en utvidgad PNP-utredning sällan löna sig. De flesta patienter i denna kategori bör ofta kunna få diagnosen idiopatisk PNP efter en basal utredning på primärvårdsnivå. Sannolikheten att kunna komma fram till en etiologi är högst för patienter i kategorierna 3–7.

## SPECIFIK BEHANDLING

Vid en rad förvärvade polyneuropatier samt enstaka hereditära polyneuropatier kan specifik behandling erbjudas (tabell 3).

## SYMtomATISK BEHANDLING AV NEUROPATISK SMÄRTA

Avsaknaden av effektiv specifik behandling hos många patienter med polyneuropati ökar kravet på ett effektivt

utnyttjande av tillgängliga symtomatiska behandlingsalternativ. Dessa preparat bör användas i följande ordning enligt rekommendationer från EFNS (European federation of neurological sciences) konsensus år 2010<sup>4</sup>.

- **Förstahandsmedel:** Amytriptylin, gabapentin, pregabalin, duloxetin, venlafloxin.
- **Andrahandsmedel:** Tramadol, opiater.
- **Sistahandsmedel:** Karbamazepin, fenatoin, topiramat, capsinapläster, lidokainplåster, mexiletin, dextrometorfan och memantin.

Baksträngsstimulator-behandling kan prövas i extremt terapieresistenta fall

## ÖVRIGA BEHANDLINGSINSATSER

Patienter med handikapp bör erbjudas rehabilitering, bostadsanpassning och assistans med hjälpmedel via arbetsterapeut, ortoser i förekommande fall samt tillgång till samhällstjänster som färdtjänst och parkeringstillstånd.

## SLUTSATS

Många patienter med polyneuropati kan numera erbjudas en riktad behandling mot den bakomliggande etiologin. I den behandlingsbara gruppen utmärker sig inte enbart de inflammatoriska polyneuropatierna, utan en rad andra PNP-typer. En fokuserad polyneuropatiutredning som föregås av subtypning av polyneuropati i en specifik fenotyp ökar chanserna till identifiering av etiologin.

Den pågående snabba utvecklingen av genetiska analysmetoder gör att mutationen bakom ännu fler ärftliga neuropatier i dag är möjlig till en acceptabel kostnad. Utmaningen med polyneuropatiutredning är att se till att ännu färre patienter i slutändan sorteras in i den idiopatiska gruppen. Den höga prevalensen av idiopatisk polyneuropati talar för behov av ännu mer forskningssatsningar inom fältet.

## REFERENSER

1. Mygland AE, Monstad P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *European Journal of Neurology* 2001;8:157-165.
2. Zochodne DW. Diabetes Mellitus and the peripheral nervous system: Manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve* 2007;36: 144–166.
3. Brannagan TH. Current issues in peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17,Suppl 2:1-3.
4. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17:1113-e88.



**RAYOMAND PRESS**  
överläkare, Neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, Stockholm  
rayomand.press@karolinska.se

## BEHANDLINGSMÖJLIGHETER VID POLYNEUROPATI MED KÄND ETIOLOGI

| Polyneuropatityper enligt etiologi                                    | Behandlingsalternativ                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Familjär amyloid polyneuropati (FAP) sekundärt till ValMet-mutationen | Levertransplantation                                                                                                                              |
| Hereditära metabola syndrom                                           | Kost- eller enzymterapi kan erbjudas i vissa fall (ex. Fabrys sjukdom)                                                                            |
| Diabetes mellitus                                                     | Optimal metabol reglering av blodsockret. Pankreastransplantation i extrema fall.                                                                 |
| Uremi                                                                 | Njurtransplantation                                                                                                                               |
| Celiaki                                                               | Glutenfri kost, ev immunomodulerande behandling                                                                                                   |
| Virala infektioner                                                    | Antiviral behandling, notera dock att dessa farmaka (ffa mot HIV) kan ibland själva utlösa en toxisk neuropati                                    |
| Immunopatier                                                          | Kortison, högdos intravenös immunoglobulin (IVIg), plasmaferes, cyklosporin, cyklofosfamid eller autolog hematopoietisk stamcells transplantation |
| Paramalignitet                                                        | Effektiv behandling av primärtumören                                                                                                              |

Tabell 3.

# XEOMIN®

## Botulinum neurotoxin typ A

**För symtomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni och av spasticitet i övre extremiteterna efter stroke.**

- Rent neurotoxin.\*
- Fritt från komplexbildande proteiner.\*
- Obruten injektionsflaska kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 25 °C).\*
- Finns både med 50 och 100 enheter/injektionsflaska.
- Båda styrkorna i 1 styck förpackning omfattas av läkemedelsförmånen.

\*XEOMIN® produktresumé.



XEOMIN® (botulinum neurotoxin typ A) [Rx]. En injektionsflaska innehåller 50 eller 100 enheter, pulver till injektionsvätska, lösning. För symtomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni av övervägande rotatorisk typ (spastisk torticollis) och av spasticitet i övre extremiteter efter stroke vilket kliniskt yttrar sig som böjd handled och knuten näve hos vuxna. Injektionsflaska 1 styck (omfattas av förmånssystemet). För 100 enheter även 6 x 1 styck (omfattas ej av förmånssystemet). Senaste översyn av produktresumé 100 enheter: 2013-07-30. Senaste översyn av produktresumé 50 enheter: 2013-06-26. För ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se).





# Metaller vid ALS



Amyotrofisk lateral skleros (ALS) utgör tillsammans med Alzheimers demens och Parkinsons sjukdom de så kallade neurodegenerativa sjukdomarna. De karaktäriseras av nervcellsdöd och ett långsamt förlopp, vanligtvis hos äldre. Det är oklart vad som orsakar dessa sjukdomar. I sin avhandling har biokemisten och medicine doktor **Per M Roos**, Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, undersökt förekomsten av metaller i ryggmärgsvätska och blod hos patienter med ALS och kontroller. Signifikant högre koncentrationer av mangan, aluminium, kadmium, kobolt, koppar, zink, bly, vanadin och uran noterades bland fallen.

**“There is a species of paralysis frequently attacking the superior extremities. Of the actual cause of this affection, as of the proper means of treatment, I can, I fear, add little...”**

Så beskriver läkaren John Darwall år 1831 en dittills okänd förlamning. Han kan inte erbjuda någon behandling<sup>1</sup>. Några år senare noterar den franske neurologen Aran att förlamningen inte drabbar en hel arm utan snarare vissa muskler samtidigt som andra muskler är opåverkade. Några av Arans förlamade patienter hade varit exponerade för bly.

#### AMYOTROFISK LATERAL SKLEROS

Sjukdomar som leder till långsam död av nervceller brukar klassificeras som neurodegenerativa. En långsam men stabil ökning av förekomsten av neurodegenerativa sjukdomar i världen har noterats sedan femtiotalet. Degeneration av nervceller förekommer vid Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom och motorneuronsjukdom.

Amyotrofisk lateral skleros (ALS) är den vanligaste motorneuronsjukdomen och betecknas ofta som modellsjukdom för neurodegeneration. Tidiga symtom vid ALS är muskelsvaghet som oftast startar i de små handmuskulerna eller i

muskulatur som kontrollerar tal och sväljfunktioner. På muskelsvagheten följer muskelatrofier och en långsamt framskridande förlamning sprider sig efter några år till andningsmuskulaturen och leder till död i andningssvikt.

Neurofysiologisk diagnostik är nödvändig för säker diagnostik av ALS och för att utesluta andra behandlingsbara diagnostiska alternativ som myopatier eller motorisk polyneuropati. Då ALS är en alltid dödlig sjukdom är korrekt diagnostik viktig. Många teorier har genom åren presenterats om vad som orsakar ALS. Man har misstänkt virus i nervsystemet, störningar i immunsystemet, ärftliga mekanismer, oxidations-skador eller inflammationer i nervsystemet och man har misstänkt skador från många olika kemikalier.

Mer än 150 kliniska studier har prövat olika substanser för att behandla ALS, utan framgång.

#### POPULATIONSSSTUDIER

Amyotrofisk lateral skleros är en sjukdom främst hos äldre. Medelåldern vid diagnos är cirka 65 år och sjukdomen är vanligare hos män. ALS är fortfarande en ovanlig sjukdom med en incidens av cirka 3/100 000. Från Finland och Norge rapporteras ökande mortalitet i ALS och en detaljerad svensk studie beskriver en årlig ökning om cirka 2 procent

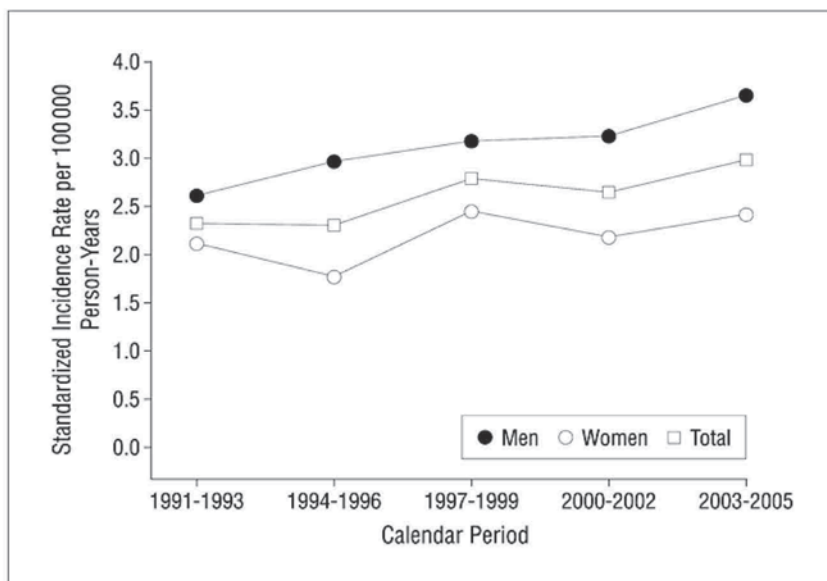
mellan åren 1991 och 2005<sup>2</sup> (figur 1). En tidigare svensk studie visade dubblad mortalitet i ALS mellan 1961 och 1985<sup>3</sup>.

ALS är vanligare inom en del yrken. Flera studier har visat på statistiska samband mellan förekomst av ALS och så varierande yrken som jordbruksarbetare, atleter, arbete i cockpit på flygplan, elektriker, hårfrisörskor, laboratorietekniker, läderarbetare, maskinmontörer, medicinsk personal, militärer, elkraftverksarbetare, programmerare, gummiarbetare, tobaksodlare och svetsare (tabell 1). Vad har dessa yrkesgrupper gemensamt?

Den geografiska fördelningen av ALS är ojäm. Anhopningar av sjukdom, så kallade kluster, kan återfinnas inom bestämda regioner, ibland med gruvdrift, ibland med speciella odlingsmönster eller med närhet till toxiskt belastade sjöar<sup>4</sup>. Samlade data om geografiska kluster av ALS pekar mot miljömässiga orsaker till sjukdomen. En del fallrapporter beskriver metallexponering som föregår insjuknandet i ALS.

Geografiska förhållanden påverkar också djurlivet och ALS eller ALS-liknande tillstånd har noterats hos olika djur. Speciellt hästar får en egen equin variant av ALS (EqALS) som i olika experiment har kopplats till metallexponering. Andra djur som efter exponering för olika metaller såsom bly eller alumi-

## ÅLDERSJUSTERAD INCIDENS FÖR ALS I SVERIGE



Figur 1. Åldersjusterad incidens för ALS i Sverige. Korrigerad för Sveriges population år 1991. En långsam ökning kan noteras. Reproducerad från Fang 2009.

**"Amyotrofisk lateral skleros (ALS) är den vanligaste motorneuronsjukdomen och betecknas ofta som modellsjukdom för neurodegeneration."**

nium utvecklat ALS-liknande förlamningar är kycklingar, kaniner och apor.

#### ETIOLOGI

En alltid dödlig sjukdom med okänd orsak väcker många tankar och teorier om etiologi. Genetiska orsaker har studerats noga och den mest kända mutationen som hittats hos ALS-patienter kodar för superoxiddismutas, ett enzym med koppar och zink som kofaktorer. Denna mutation kan återfinnas hos cirka en tiondel av patienterna.

En subgrupp patienter med samtidig frontallobsdemens har på senare tid kopplats till mutationen C9orf72. En nyligen genomförd mycket stor metaanalys av hela genomet vid ALS lyckades inte övertygande identifiera några tydliga riskgener vid sporadisk ALS. Det genetiska bidraget till sporadisk ALS kan beskrivas som svagt<sup>3</sup>.

Av toxiska faktorer som kan tänkas orsaka ALS har särskilt studerats insektsgifter och substanser som rotenon och därutöver inverkan av elektriska fält. ALS är vanligare hos rökare. Lösningemedel, däribland formaldehyd, har också kopplats till ALS. Alkohol däremot verkar reducera risken. En detaljerad översikt över toxiska faktorer lyfter fram toxiska metaller som möjlig orsak till ALS<sup>6</sup>.

#### METALLEXPONERING

Effekterna av akut metallexponering finns noga beskrivna för många olika metaller<sup>7</sup>. Långtidseffekter är emellertid mindre väl kända och speciellt upprepade lågdosexponering över mycket lång tid är sällan studerat. Ansamling i nervvävnad kan uppstå efter sådan låggradig långtidsexponering då kapaciteten hos de mekanismer som transporterar me-

taller ut ur cellen överskrids. En del metaller orsakar fascikulationer, kardinalsymtom vid ALS, och både muskelsvaghet och muskelatrofi har beskrivits efter experimentell metallexponering.

Hos människa kan metaller få tillträde till nervsystemet via respiratorisk exponering för metallånga eller metalldamm. Den vanligaste upptagsvägen för metaller är emellertid via dricksvattnet och den välkända arsenikkatastrofen i Bangladesh har exponerat miljontals människor för toxisk metall via dricksvattnet.

Det bör noteras att både muskelatrofi och fascikulationer har rapporterats vid dessa arsenikintoxikationer. Andra möjliga exponeringsvägar är via huden eller uppåttigande exponering via motoriska nerver, så kallad retrograd axonal transport<sup>8</sup>. Ett flertal exponeringsstudier på djur visar att sådan axonal transport leder till ansamling av toxisk metall i framhorncellerna i ryggmärgen, de celler som först degenererar vid ALS.

Detta har visats för bly (Pb), aluminium (Al), mangan (Mn), kadmium (Cd) och kvicksilver (Hg). För just Hg har ansamlingar i framhorncellernas cytoplasma, men inte i kärnan, visats i flera studier på råttor och mus. Inhalerat Hg återfinns som ackumulerat Hg i motoriska kärnor och ryggmärg hos en primat<sup>9</sup>.

Flera tidigare studier har uppmätt signifikant högre koncentrationer av olika toxiska metaller i ryggmärg från ALS-patienter jämfört med kontroller. Därutöver har förhöjda koncentrationer av olika metaller återfunnits i njure och lever från ALS-patienter liksom i blod och plasma i olika studier. En del metaller kan skada barriärerna mellan ryggmärgsvätska (CSF) och blod.

Det förefaller finnas goda skäl att noga studera förekomsten av metaller vid ALS. Den studie som här presenteras är genomförd som ett avhandlingsarbete vid Institutionen för miljömedicin vid Karolinska institutet i Stockholm, i samarbete med Oslo universitetssjukhus på ett där insamlat material.

#### METALLER VID ALS

Syftet med studien var att karaktärisera relationen mellan metallexponering och ALS-patogenes, med fokus på metallkoncentrationer i kroppsvätskor och



# YRKEN MED ÖKAD RISK ATT UTVECKLA ALS

| Population                          | Studie | Observationer i sammandrag                                                                                                   | Referenser            |
|-------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| ALS (n=105)<br>Kontroller (n=164)   | C/C    | Yrkesexponering för As, Mn, Hg eller andra metaller signifikant ökad vid ALS                                                 | Roelofs et al 1984    |
| ALS (n=66)<br>Kontroller (n=66)     | C/C    | Frågeformulär visade ingen koppling mellan metallexponering och ALS                                                          | Gresham et al 1986    |
| ALS (n=1961)<br>Kontroller (n=2245) | C/C    | Anhopning av män med ALS bland jordbrukare. Fler kvinnor med ALS än förväntat arbetade inom sjukvård                         | Gunnarsson et al 1992 |
| ALS (n=25)<br>Kontroller (n=50)     | C/C    | Svetsning och lödning kopplat till ALS                                                                                       | Strickland et al 1996 |
| ALS (n=174)<br>Kontroller (n=348)   | C/C    | ALS kopplat till:<br>-Jordbrukskemikalier hos män<br>-Mangan hos män och kvinnor                                             | McGuire et al 1997    |
| ALS (n=108)<br>Kontroller (n=302)   | C/C    | Signifikant högre ALS-förekomst hos industriarbetare än hos manschettarbetare                                                | Kihira et al 2007     |
| ALS (n=335)                         | Pop    | Fler döda i ALS bland jordbrukare                                                                                            | Bale et al 1975       |
| ALS                                 | Pop    | Högre dödlighet i ALS bland läderarbetare 1959-1963                                                                          | Hawkes et al 1981     |
| ALS (n=563)                         | Pop    | Ökad dödlighet i ALS hos läderarbetare 1970-1975                                                                             | Buckley et al 1983    |
| ALS (n=161)                         | Pop    | Fler ALS-fall bland elektriker, tobaksarbetare och gummiarbetare                                                             | Holloway et al 1986   |
| ALS                                 | Pop    | Signifikant ökad risk bland jordbruksarbetare                                                                                | Rosati et al 1997     |
| ALS (n=8)                           | Pop    | Arbete i cockpit på flygplan kopplat till signifikant ökad ALS-mortalitet                                                    | Nicholas et al 1998   |
| ALS (n=143)                         | Pop    | Ökad ALS-förekomst i bergstrakter. Signifikant högre risk hos jordbruksarbetare                                              | Mandrioli et al 2003  |
| ALS (n=20)                          | Pop    | Ökad ALS-incidens hos krigsveteraner                                                                                         | Haley et al 2003      |
| ALS (n=91)                          | Pop    | Antalet fall vid jordbruksarbete översteg det förväntade antalet                                                             | Govoni et al 2005     |
| ALS (n=937)                         | Pop    | Ökad dödlighet i ALS hos programmerare, medicinska analytiker och maskinmontörer                                             | Weisskopf et al 2005  |
| Litteraturoversikt                  | Meta   | Yrkesexponering för metaller ses vid ALS                                                                                     | Matias et al 2008     |
| Tretton relevanta studier           | Meta   | Genomgående evidens kopplar yrken som involverar elektricitet till ökad risk för ALS                                         | Kheifets et al 2009   |
| Tjugo relevanta studier             | Meta   | Ökad ALS-risk hos veterinärer, atleter, hårfrisörskor, kraftverksarbetare, yrken som involverar elektricitet och mil-itärer. | Sutedja et al 2009    |

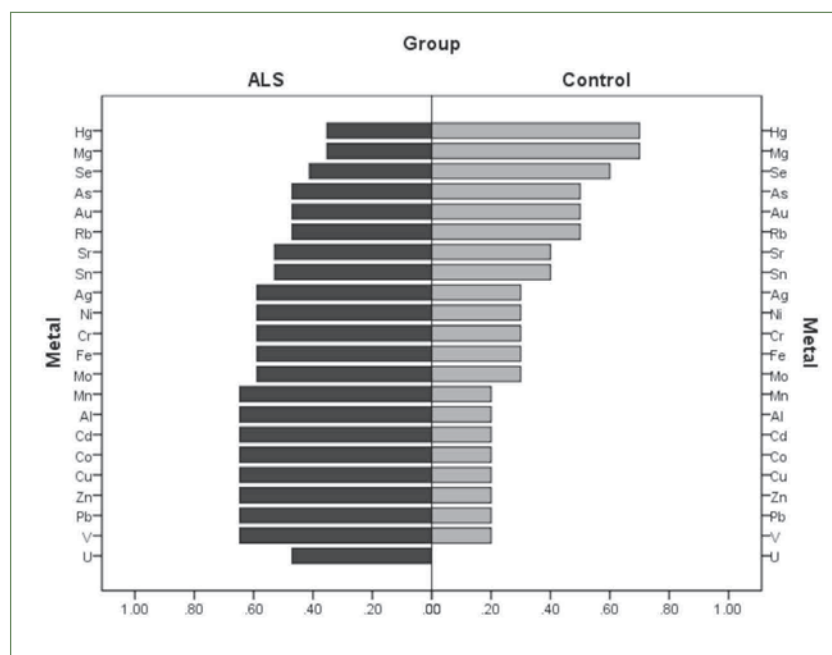
Tabell1. Sammanställning av studier som redovisar yrken med ökad risk att utveckla ALS. Olika statistiska metoder har använts vilket delvis försvårar jämförelser mellan studier. För detaljer se det engelska originalet: <http://publications.ki.se/xmlui/handle/10616/41419>  
Typer av studier: C/C = case control studier; Pop = populationsstudier; Meta = metaanalyser.

barriäregenskaper för metaller. Den hypotes jag testat är att neurotoxiska metaller signifikant bidrar till uppkomsten av ALS.

Patienter remitterade för neurofysiologisk undersökning med misstanke om ALS rekryterades och deras vänner och arbetskamrater fungerade som kontrol-

ler. Varje patient följdes i två år och samtliga uppfyllde diagnoskriterier för ALS definierade av World Federation of Neurology.

## FÖRDELNING AV METALLKONCENTRATIONER



Figur 2. Andelen metallkoncentrationer i ryggmärgsvätskan som överstiger det kombinerade medianvärdet (overall median) för ALS-värden respektive kontrollvärden (för detaljer se länk till avhandling). Metallerna redovisas uppifrån och ner med stigande förmåga att skilja de två grupperna från varandra. Stapelns längd i procentenheter med 100 procent som maximum. Höga koncentrationer uran förekommer endast hos ALS-fall och inte hos någon kontroll. Mangan, Aluminium, Kadmium, Koppar, Zink, Bly och Vanadin skiljer på en signifikant nivå ALS-fall från kontroller.

Studien var organiserad som fall/kontrollstudie och genomfördes vid neurologikliniken Oslo universitetssjukhus. Metallkoncentrationer mättes via Norges teknisknaturvetenskapliga universitet (NTNU) och statistisk bearbetning och publicering förmedlades via Karolinska institutet. Sjutton patienter och tio kontroller rekryterades. Etiskt tillstånd erhöles i Sverige och i Norge.

Ryggmärgsvätska och blodplasma samlades in från varje individ och metallkoncentrationer analyserades med "high resolution inductive coupled plasma mass spectrometry" (HR-ICP-MS), som är en mycket känslig metod för att mäta låga metallkoncentrationer i vätskor. Tjugotvå metaller undersöktes: Cd, Mo, Sn, Au, Hg, Pb, U, Mg, Al, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Rb, Sr, Ag, As och Se. Statistisk bearbetning med median test genomfördes för att beräkna skillnader mellan fall och kontroller.

## NEUROTOXISKA METALLER I ALS CSF

Högre koncentrationer noterades för metallisotoperna mangan (Mn<sup>55</sup>), alumi-

nium (Al<sup>27</sup>), kadmium (Cd<sup>111</sup>), kobolt (Co<sup>59</sup>), koppar (Cu<sup>63</sup>), zink (Zn<sup>66</sup>), bly (Pb<sup>208</sup>), vanadin (V<sup>51</sup>) och uran (U<sup>238</sup>) i ryggmärgsvätskan från patienter med ALS jämfört med kontroller. Med non-parametrisk statistik kunde vi visa att dessa nio metaller förekom i statistiskt signifikant förhöjda koncentrationer (figur 2). De flesta av dem, men inte alla, är kända neurotoxikanter.

Det tydligaste utfallet visade Mn där signifikant högre koncentrationer uppmättes i ALS CSF (median 5,67 µg/l) än i CSF från kontroller (median 2,08 µg/l) (figur 3). ALS CSF Mn-koncentrationer var också högre än ALS plasmakoncentrationer vilket indikerar transport av Mn in i centrala nervsystemet. Uran visade genomgående låga koncentrationer men en övertygande statistik där alla högre värden återfanns bland ALS-fallen och inga höga värden hos någon av kontrollerna.

De ALS-fall som visade de högsta CSF-koncentrationerna av en metall med neurotoxiska egenskaper visade också samtidigt höga koncentrationer av

andra neurotoxiska metaller (tabell 2). Synergier kan ha sin betydelse för uppkomsten av ALS. Framhornceller i ryggmärgen förefaller vara extra känsliga för denna typ av toxicitet.

## EN MODELL FÖR ALS PATOGENES

Mot bakgrund av dessa fynd av metaller med neurotoxiska egenskaper i ALS CSF och med hänsyn tagen till de många fallbeskrivningar, systematiska studier och djurexperimentella resultat som länkar metallexponering till ALS kan följande modell för sjukdomens uppkomst föreslås:

**A. Exponering.** En varierad och komplex lågdosexponering under lång tid för flera neurotoxiska metaller via olika exponeringsvägar.

**B. Spridning.** En ojämn fördelning via blodbanan till flera organ inklusive ryggmärg och hjärna. Aktiv inåtriktad transport av metaller över barriärer.

**C. Selektiv känslighet.** Framhornceller i ryggmärgen saknar de proteiner som skyddar mot metallintoxikering.

**D. Fördröjd degenerering** av nervceller via direkt toxisk effekt inklusive synergistiska effekter. Långsam degenerering av framhornceller leder till muskelsvaghet och muskelatrofi.

Denna modell, som liknar den generella principen för toxicitet uppdelad på adsorption, distribution, metabolism och exkretion (ADME)<sup>10</sup> kan tillämpas på samma sätt på människor och djur, och förekomsten av EqALS är ett starkt argument till stöd för en metalltoxikologisk modell för ALS patogenes. Fallrapporter om metallexponering som föregår insjuknande i ALS liksom förekomsten av geografiska kluster i regioner med ökad metallförekomst ger ytterligare stöd till denna tanke.

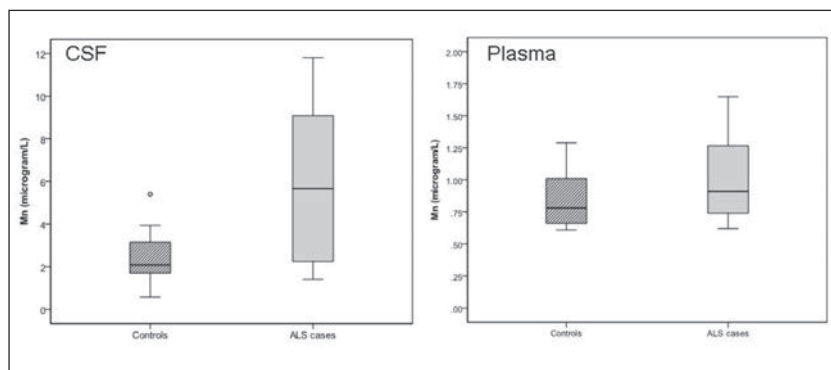
Sådana fall av ALS med känd eller misstänkt metallexponering tas emot av författaren för sammanställning och framtida publicering.

## LÄS MER

Avhandlingen är publicerad av Karolinska institutet publications och kan läsas i sin helhet på engelska via denna nätsida: <http://publications.ki.se/xmlui/handle/10616/41419>



## MEDIANKONCENTRATION AV MANGAN HOS ALS-PATIENTER OCH KONTROLLER



Figur 3. Boxplots som visar mediankoncentrationen av mangan i ryggmärgsvätska (CSF) och blodplasma från ALS-patienter och kontroller. ALS-fallen visar högre (5,67 mikrogram per liter) mediankoncentration än kontrollererna (2,08 mikrogram per liter).

## NEUROTOXISKA METALLER HOS ALS-PATIENTER OCH KONTROLLER

| Identitet | Metall |   |    |    |    |    |    |    |   |
|-----------|--------|---|----|----|----|----|----|----|---|
|           | Al     | V | Mn | Co | Cu | Zn | Cd | Pb | U |
| ALS 173   |        |   |    |    |    |    |    |    |   |
| ALS 200   | ▼      |   | ▼  | ○  |    |    | ▼  | ▼  | ▼ |
| ALS 202   |        |   |    |    |    |    |    |    |   |
| ALS 204   |        |   |    |    |    |    |    |    |   |
| ALS 208   | ▼      |   |    |    |    |    |    |    |   |
| ALS 209   |        |   |    |    |    |    |    |    | ▼ |
| ALS 386   | ▼      |   |    |    | ○  |    |    |    | ▼ |
| ALS 422   | ▼      | ○ | ▼  | ○  | ○  | ○  | ▼  | ▼  | ▼ |
| ALS 485   |        |   |    |    |    |    |    | ▼  |   |
| ALS 554   |        |   |    |    |    |    |    |    |   |
| ALS 644   |        |   |    |    |    |    |    |    | ▼ |
| ALS 648   |        |   |    |    |    |    |    | ▼  | ▼ |
| ALS 649   |        |   |    |    | ○  | ○  | ▼  | ▼  | ▼ |
| ALS 734   | ▼      | ○ | ▼  | ○  | ○  | ○  | ▼  | ▼  | ▼ |
| ALS 871   |        |   | ▼  |    |    | ○  | ▼  |    | ▼ |
| ALS 926   |        |   | ▼  |    | ○  |    | ▼  |    |   |
| ALS 977   |        |   |    |    |    |    |    |    |   |
| Ctrl 233  |        |   |    |    |    |    |    |    |   |
| Ctrl 242  |        |   |    |    |    |    |    |    |   |
| Ctrl 407  |        |   |    |    |    |    |    |    |   |
| Ctrl 504  |        |   |    |    |    |    |    |    |   |
| Ctrl 603  |        |   |    |    |    |    |    |    |   |
| Ctrl 661  |        |   |    |    |    |    |    |    |   |
| Ctrl 792  |        |   |    |    |    |    |    |    |   |
| Ctrl 793  |        |   |    |    |    |    |    |    |   |
| Ctrl 852  |        |   |    |    |    | ○  |    | ▼  |   |
| Ctrl 948  |        |   |    |    |    |    |    |    |   |

Tabell 2. Sammanfattning av metaller i ryggmärgsvätska från patienter med ALS detekterade i statistiskt signifikant förhöjda koncentrationer jämfört med kontroller. Metaller som detekterats i koncentrationer en standardavvikelse eller mer över medelvärde för de kombinerade fallen och kontrollererna är markerade med en liten cirkel (○). Metaller med kända neurotoxiska egenskaper, också detekterade i koncentrationer vid eller över en standardavvikelse, är markerade med en stor triangel (▼).

## REFERENSER

1. Darwall, J., Cases of a peculiar species of paralysis. London Medical Gazette, 1831. 7: p. 231-3.
2. Fang, F., et al., Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991-2005. Arch Neurol, 2009. 66(4): p. 515-9.
3. Gunnarsson, L.G., et al., The mortality of motor neuron disease in Sweden. Arch Neurol, 1990. 47(1): p. 42-6.
4. Caller, T.A., et al., Spatial clustering of amyotrophic lateral sclerosis and the potential role of BMAA. Amyotroph Lateral Scler, 2012. 13(1): p. 25-32.
5. ALSGEN, Age of onset of amyotrophic lateral sclerosis is modulated by a locus on 1p34.1. Neurobiol Aging, 2012. 34(1): p. 357 e7-357 e19.
6. Roos, P.M., O. Vesterberg, and M. Nordberg, Metals in motor neuron diseases. Exp Biol Med (Maywood), 2006. 231(9): p. 1481-7.
7. Nordberg, G.F., et al., Handbook on the Toxicology of Metals. 2007, Elsevier. p. 1-992.
8. Arvidson, B., A review of axonal transport of metals. Toxicology, 1994. 88(1-3): p. 1-14.

9. Roos, P.M. and L. Dencker, Mercury in the spinal cord after inhalation of mercury. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2012. 111(2): p. 126-132.

10. Exley, C., et al., Aluminum toxicokinetics. J Toxicol Environ Health, 1996. 48(6): p. 569-84.



PER M ROOS  
medicine doktor, Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Solna  
överläkare, klinisk neurofysiologi, Neurologikliniken, Universitetssjukhuset, Oslo  
per.roos@ki.se

# Metaller

HDLS är en autosomalt dominant ärftlig sjukdom i hjärnans vita substans. Sjukdomen visar sig initialt med svåra frontallobsymtom som personlighetsförändringar, minnes- och rörelseproblem. Medicine doktor **Christina Sundal**, Neurologen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, har studerat den första publicerade HDLS-släkten från Sverige och fjorton HDLS-släkter i USA. I den här översiktsartikeln beskriver hon sjukdomens orsak, symtom, diagnostik och ger en förklaring till varför det är viktigt att studera neurodegenerativa sjukdomar som HDLS.

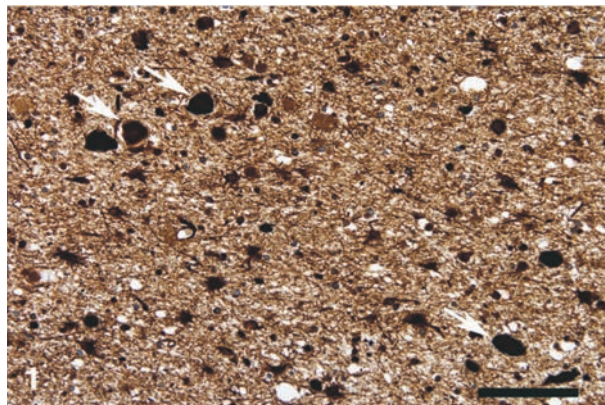
**Medvetenheten om sjukdomar** i hjärnans vita substans, leukoencefalopater, vilka både kan vara ärftliga och förvärvade, har ökat kraftigt under de senaste åren<sup>1,2</sup>. Detta har blivit ett viktigt kliniskt område med nya differentialdiagnostiska utmaningar.

En av dessa sjukdomar, HDLS (Hereditary Diffuse Leukoencephalopathy with Spheroids), är en autosomalt dominant ärftlig, dödlig sjukdom som debuterar hos personer i vuxen ålder<sup>3,4</sup>. Sjukdomen beskrevs första gången 1984 i en västsvensk släkt av en forskargrupp i Göteborg under ledning av professor Oluf Andersen. Symtomdebut är vanligast i 35–40-årsåldern och den genomsnittliga överlevnaden är mellan 6–10 år<sup>2</sup>.

De kliniska symtomen karaktäriseras initialt av svåra frontallobsymtom med personlighetsförändringar, exekutiv dysfunktion, och minnesproblem. Relativt snabbt progredierar sjukdomen med en kombination av fynd från de många bansystemen i hjärnan och patienten försämras till en vegetativ nivå<sup>5</sup>. Vid neuropatologisk undersökning ses uttalade förändringar i den vita substansen med karaktäristiska ballongliknande förändringar, sferoider, på nervtrådarna som tecken på neurodegeneration (figur 1)<sup>2,6</sup>. Det är fortfarande en olöst fråga om den primära skadan är i myelinet, eller om det är en primär skada på axonet med sekundär skada i myelinet.

Den ursprungliga svenska HDLS-släkten blev undersökt på nytt år 2011 och består i dag av 166 individer varav 15 har fått diagnosen HDLS<sup>7</sup>. I samarbete med professor Zbigniew Wszolek, Mayokliniken, Jacksonville, USA, har vi studerat 14 HDLS-släkter från USA<sup>3,8</sup>. Dessa patienter hade en identisk neuropatologi med den första beskrivna svenska HDLS-

#### AXONALA SFEROIDER



Figur 1. Rikligt med axonala sferoider (pil) i demyeliniserad vit substans (antineurofilament + haematoxylin).

släkten. Det framkom i en av våra studier att familjeträdet inte alltid indikerar en ärftlig sjukdom, och således kan HDLS misstolkas som en sporadisk sjukdom<sup>3</sup>. Alla inkluderade fall från USA och Sverige hade ursprungligen diagnoser som andra neurologiska eller psykiatriska sjukdomar<sup>8</sup>.

#### ORSAK TILL HDLS

Mutationer i genen för *CSF1R* (colony stimulating factor 1-receptorn), som finns på kromosom 5 (5q34), är orsak till HDLS<sup>8</sup>. Bara senaste året har fem artiklar publicerats som beskriver HDLS-patienter med denna genmutation. *CSF1R*-



# HDLS

## – en differentialdiagnostisk **utmaning**

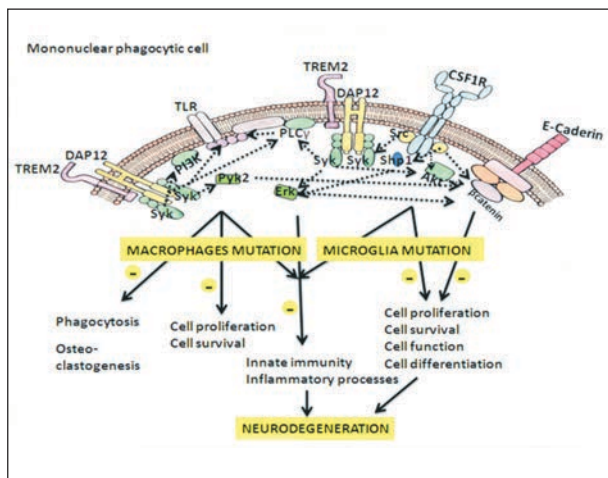
mutation kunde dock inte påvisas hos de ursprungliga svenska HDLS-patienterna, vilket betyder att det finns genetisk heterogenitet med minst två olika genmutationer som orsakar varianter av HDLS. Denna variant av sjukdomen kallar vi nu HDLS typ 1, och mutationen i *CSF1R* kallas HDLS typ 2.

*CSF1R* kodar för ett receptorprotein som är lokaliserat på makrofager/mikroglia-celler. Denna gen tillhör en grupp av

tyrosinkinasreceptorer som kallas RTK class III (PDGFR-familjen). Dessa gener är viktiga i cellsignalerings för utveckling, tillväxt, överlevnad och funktion av den monocytära cellinjen som utvecklas till makrofager och mikroglia i hjärnan<sup>9</sup>. Det är fortfarande oklart hur mutationen i *CSF1R* påverkar proteinets funktion, och det pågår flera olika studier för att undersöka detta. En möjlig interaktion med CSF1R-receptorn och de cellreaktioner som sker visas i figur 2.



## MEKANISMERNA SOM LEDER TILL NEURODEGENERATION VID CSF1R-MUTATION



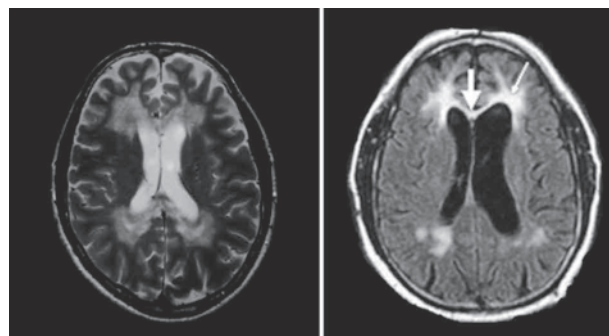
Figur 2: Demonstration av hur en CSF1R-mutation kan påverka CSF1R-receptorn och leda till neurodegeneration. Bindning av CSF-1 till CSF1R leder till autofosforylering av flera tyrosinproteiner samt fosforylering av andra proteiner som olika kinaser (Src, PLCγ, PI3K, Akt and Erk) och Shp-1 fosfataser i cytoplasma. Aktivering av dessa proteiner är viktiga för reglering av överlevnad, växt och mognad av den myeloida cellinjen. Bindning till receptorn leder också till utsläpp av proinflammatoriska cytokiner som är viktiga för immunsystemet (medfödda) och inflammatoriska processer. I hjärnan finns framförallt CSF1R på mikroglia och vid mutationer i CSF1R antar man att autofosforyleringen inte fungerar vilket leder till defekta mikroglia-celler. Detta medför slutligen neurodegeneration. Nasu-Hakola sjukdom (NHD) är förorsakad av mutationer i DAP12-TREM2-proteinkomplexet. Det har nyligen blivit visat en interaktion mellan CSF1R och DAP12. Hypotesen är att en mutation i enbart ett allel resulterar i defekta mikroglia-celler i hjärnan och därmed neurodegeneration utan bencystor. Om det är en mutation i både allelerna blir det ett fullständigt bortfall av CSF1R-DAP12-signalkomplexet. Detta påverkar både mikroglia och makrofager, vilka slutligen resulterar i neurodegeneration med bencystor som vid NHD. Den exakta signalmekanismen mellan CSF1R och DAP12-TREM2-komplexet är inte känd, men består troligen av både aktiverande och hämmande signaler som är mycket noggrant reglerade.

## SYMPTOMEN

Vid HDLS startar symtomen smygande, oftast kring 40-årsåldern. Sjukdomen har därefter ett fortskridande och dödligt förlopp under i genomsnitt sex till tio år efter att de första symtomen visat sig. Både snabbare och mer långsamma förlopp förekommer. De vanligaste första symtomen är personlighetsförändringar, beteendeförändringar, minnesproblem, insiktslöshet och svårigheter att planera och utföra arbetsuppgifter (exekutiva svårigheter). Symtomen leder till ett ökande behov av hjälp och stöd med aktiviteter i det dagliga livet (ADL).

Gradvis visar sig sedan olika neurologiska symtom med nedsatt djupkänsl, koordinationsstörning, olika apraxityper och motoriska störningar som stelhet, långsamhet, gång- och balansproblem, tremor och andra ofrivilliga rörelser. Synstörningar kan förekomma, liksom störningar av funktionen i blåsa och tarm. Några får också epileptiska anfall. Vid ett

## MAGNETKAMERAFYND VID HDLS



Figur 3. MRI vid HDLS. FLAIR-bilden (vänster) visar en svensk HDLS-patient med konfluerande frontoparietala vitsubstanslesioner periventrikulärt, djupt och subkortikalt. Både de främre och bakre delarna av corpus callosum är involverade men de subkortikala U-fibrerna är normala. Axial T2-bilden (höger) visar en HDLS-patient med CSF1R-mutation där vitsubstanslesionerna är mer asymmetriska och de djupa regionerna är mer involverade än de periventrikulära i initialstadiet. Vitsubstanslesionerna ses i främre del av corpus callosum (stor pil) och utbreder sig subcortikalt (liten pil) men involverar inte U-fibrerna.

*”Någon botande behandling finns ännu inte. Insatserna inriktas i stället på att lindra symtomen.”*

mer kroniskt förlopp kan de psykiatriska symtomen dominera i flera år. Sjukdomen fortskrider med tilltagande centrala pareser, muskelstelhet, dysfagi- och dysfasiproblem. I slutet av sjukdomsförloppet blir patienterna totalt beroende av hjälp med ADL och dör som regel av olika banala infektioner.

## DIAGNOSTIK

Kombinationen av symtom, resultat av magnetkameraundersökning och familjehistoria med autosomal dominant ärflighet ger misstanke om diagnosen. Eftersom det också kan uppstå nymutationer, *de novo*-mutationer, är inte förekomsten av flera personer med sjukdomen i samma familj ett strikt diagnoskriterium.

Magnetkameraundersökning (MR) av hjärnan visar omfattande skador på den vita substansen i storhjärnan. Till att börja med påverkas främre delen av hjärnan, och förändringarna sprider sig sedan till de bakre delarna (figur 3). Corpus callosum, är vanligtvis påverkad, och senare i sjukdomsförloppet skadas också de kortikospinala banorna.

## DE MEST AKTUELLA DIFFERENTIALDIAGNOSERNA TILL HDLS MED SYMPTOMDEBUT I VUXEN ÅLDER

| Sjukdom                                                                                                                      | Ärftlighet                                           | Genlokus                                                                                                                                                                                                                                                     | Ålder vid symptom debut         | Karaktäristiska kliniska symtom                                                                                                                                                        | MRI                                                                                                                                                           | Hjälpande diagnostiska test                                                                                                                                                    | Neuropatologi                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Nasu-Hakola Sjukdom/<br>Polycystic lipo-membranous osteodysplasia with sclerosing leuko-encephalopathy (PLOSL) <sup>13</sup> | AR                                                   | <i>TYROBP</i> (DAP12), kromosom 19q13.1<br><br><i>TREM2</i> , kromosom 6p21.2                                                                                                                                                                                | Typisk 40-50 års ålder.         | Typisk smärta och patologiska frakturer initialt. Därefter personlighetsförändringar, demens, och progredierande neurologiska symtom.                                                  | Skleroserande leukoencefalopati med atrofi. Vitsubstanslesioner är ofta mer diffusa, men med frontal dominans. Kalcifikationer och atrofi av basala ganglier. | Radiologi av ben såsom fot och hand med patologiska cystor och frakturer.                                                                                                      | Axonala sferoider                                                         |
| Metakromatisk leukodystrofi (MLD) <sup>14</sup>                                                                              | AR                                                   | <i>ARSA</i> , kromosom 22q13.31.<br><br><i>PSAP</i> , kromosom 10q22.1                                                                                                                                                                                       | Vuxen form.                     | Ofta psykiatriska symtom, personlighetsförändring och demens före de motoriska symtomen med spasticitet och tilltagande störning av koordinationsförmågan.                             | Diffusa vitsubstanslesioner med oftast bevarade U-fiber.                                                                                                      | Halten av enzymet arylsulfatas A i blodet är låg. Förhöjda nivåer av sulfatid i urin och cerebrospinalvätskan.                                                                 | När nedbrytningen inte fungerar lagras sulfatid inuti cellerna och organ. |
| Frontotemporal demens <sup>15</sup>                                                                                          | 25-50% AD/<br>Sporadisk                              | <i>MAPT</i> , kromosom 17q21.1<br><i>GRN</i> , kromosom 17q21.32<br><br><i>VCP</i> , kromosom 9p13.3<br><br><i>TARBP</i> , kromosom 1p36.22<br><br><i>FUS</i> , kromosom 16p11.2<br><br><i>C9orf72</i> , kromosom 9p21.2<br><br>Samt flera okända mutationer | Vuxen, vanligen i 50-årsåldern. | Personlighetsförändringar med utveckling av olika neurologiska symtom.                                                                                                                 | MRI med mer uttalad kortikal frontotemporal atrofi. Vitsubstanslesioner är mindre uttalade än vid HDLS.                                                       | Genetisk testning/ klinisk diagnos. Mätning av hjärnblodflöde och metabolism med SPECT eller PET kan påvisa frontotemporal patologi innan atrofi i samma område blir uppenbar. | Patologiskt tauprotein och de som är taunegativa.                         |
| Tidig debut av Alzheimers sjukdom (early onset AD) <sup>16</sup>                                                             | AD (flesta fall av Alzheimers sjukdom är sporadiska) | <i>APP</i> , kromosom 21q21.3<br><br><i>PSEN1</i> , kromosom 14q24.3<br><br><i>PSEN2</i> , kromosom 1q31-q42                                                                                                                                                 | Vuxen                           | Minnesfunktionen störs samtidigt som man får nedsatt uppmärksamhetsförmåga, språkförståelse och personlighetsförändringar där eventuella neurologiska symtom utvecklas i senare skede. | MRI kan vara normal eller med mer uttalad kortikal/hippo-kampus atrofi. Vitsubstanslesioner mindre uttalade än vid HDLS.                                      | Cerebrospinalvätskan ofta med typiska alzheimermarkörer (total tau, fosfotau och den 42 aminosyror långa isoformen av amyloid $\beta$ , A $\beta$ 42)                          | Alzheimerspatologi.                                                       |

| Sjukdom                                                                                     | Ärflighet                                   | Genlokus                                                                                                                                                                           | Ålder vid symptom debut                                                                                                                     | Karaktäristiska kliniska symtom                                                                                                                                                                                                                           | MRI                                                                                                                                           | Hjälpande diagnostiska test                                                     | Neuropatologi                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lewykroppsdemens <sup>16</sup>                                                              | Sporadisk                                   | Inga kända                                                                                                                                                                         | Vuxen, oftast personer äldre än 65 år                                                                                                       | Triad med synhallucinationer, parkinsonism, och fluktuationer i uppmärksamhet och vakenhet.                                                                                                                                                               | Ofta vitsubstanslesioner som är lokaliserade parietooccipitalt. Vitsubstanslesioner mindre uttalade än vid HDLS.                              | Mäta dopamintransporten i hjärnan med DAT scan.                                 | Små proteinstrukturer (Lewy-kroppar) i nervcellerna i hjärnstammen och hjärnbarken.                          |
| Adrenoleukodystrofi (X-ALD) <sup>17</sup>                                                   | XR                                          | <i>ABCD1</i> , kromosom Xq28                                                                                                                                                       | Vuxen form. Kvinnliga bärare är mestadels friska. Efter 35 års ålder kan det dock förekomma lindriga neurologiska symtom hos 15–20 procent. | Adrenomyeloneuropati med gångsvårigheter, spasticitet, nedsatt djup känsel i benen, svårigheter att hålla urin och avföring samt impotens. Ibland påverkas också beteendet. 5–10 procent får den svåra cerebrala formen med multipla neurologiska symtom. | Kan drabba både centrala och perifera nervsystemet. Demyelinisering och ökad kontrastupptag som tecken på en inflammatorisk reaktion.         | <i>ABCD1</i> -gentest. Förhöjd halt av långa fettsyrekedjor (VLCFA) i blodprov. | Upplagring av långa fettsyrekedjor som gör att myelinnet får en annan sammansättning och blir mer instabilt. |
| Alexanders sjukdom <sup>18</sup>                                                            | AD (De flesta fall är ny-mutation, de novo) | <i>GFAP</i> , kromosom 17q21                                                                                                                                                       | Vuxenformen skiljer sig från småbarns- och juvenila former.                                                                                 | Bulbära och pyramidala symtom.                                                                                                                                                                                                                            | Atrofi av hjärnstammen och spinal medulla.                                                                                                    | GFAP-analys i blodprov och i cerebrospinal vätskan.                             | Rosenthal-fibrer.                                                                                            |
| Vanishing White Matter sjukdom (VWM) <sup>19</sup>                                          | AR                                          | <i>EIF2B1</i> , kromosom 12q24.31.<br><i>EIF2B2</i> , kromosom 14q24.3.<br><i>EIF2B3</i> , kromosom 1p34.1.<br><i>EIF2B4</i> , kromosom 2p23.3.<br><i>EIF2B5</i> , kromosom 3q27.1 | Vuxen form                                                                                                                                  | Nedsatt kognitiv funktion, demens, pyramidala och cerebellära symtom.                                                                                                                                                                                     | Symmetrisk och diffus demyelinisering med cystor och kavitationer. U-fiberna är oftast affisierade och där finns en generell cerebral atrofi. | Mutation i en av de fem <i>EIF2B</i> -generna.                                  | Nedbrytning av myelin med cystor och kavitationer och relativt besparade axoner.                             |
| Krabbes sjukdom <sup>20</sup>                                                               | AR                                          | <i>GALC</i> , kromosom 14q31                                                                                                                                                       | Vuxenform                                                                                                                                   | Dominerande symtom från benen med svaghet och spasticitet. Tilltagande utveckling av en långsam, ostadig, stel och bredbent gång. Behöver inte påverka intellektuell förmåga.                                                                             | Vit substans lesioner lokaliserade parietooccipitalt och ofta unilateralt diffust. Kortikospinala banor är ofta tidigt involverade.           | Brist på <i>GALC</i> -enzymet påvisas genom blodprov av Galactocerebrosidase.   | "Globoid-celler".                                                                                            |
| Adult-onset autosomal dominant leuko-dystrophy with autonomic symptoms (ADLD) <sup>21</sup> | AD                                          | <i>LMNB1</i> , kromosom 5q23.3-q31.1                                                                                                                                               | Typisk i 40–50-årsåldern                                                                                                                    | Cerebellära, pyramidala och autonoma symtom. "Multipel skleros-liknande".                                                                                                                                                                                 | Diffus, symmetrisk demyelinisering med en bevarad periventrikulär del. Atrofi av hjärnstammen och spinal medulla.                             | <i>LMNB1</i> -gentest.                                                          | Förlust av myelin i cerebri och cerebellum utan tecken på inflammation.                                      |



| Sjukdom                                          | Ärftlighet | Genlokus   | Ålder vid symptom debut | Karaktäristiska kliniska symtom                                                   | MRI                                                                 | Hjälpande diagnostiska test                 | Neuropatologi      |
|--------------------------------------------------|------------|------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|
| Primär progressiv multipel skleros <sup>22</sup> | Sporadisk  | Inga kända | Vuxen                   | Kognitiv svikt och centrala pareser. Internukleär oftalmoplegi och optikusneurit. | Polman et al diagnostiska kriterium. Typiska "right angle lesions". | Typisk inflammation i cerebrospinalvätskan. | Axonala sferoider. |

Tabell 1. Förkortningar: AD = Autosomt dominant; AR = Autosomt recessivt; XR = X-linked recessivt.

*"Man bör misstänka HDLS hos en tidigare frisk person som utvecklar frontala symtom och där magnetröntgen demonstrerar vitsubstanslesioner."*

Förändringarna vid HDLS typ 1 startar periventrikulärt fokalt, blir efterhand konfluerande och sprider sig symmetriskt till djupa och subkortikala regioner i den vita substansen. Avancerade radiologiska metoder har påvisat tre olika stadier i sjukdomsutvecklingen vid HDLS typ 1 relaterade till en spridningsmekanism som kan vara ett karaktäristiskt fynd vid HDLS<sup>11</sup>.

Vid HDLS typ 2 har skadorna en mer asymmetrisk utbredning, där de djupa delarna av den vita substansen är mer involverade och förlusten av hjärnbarken är mer uttalad<sup>5</sup>.

Undersökningar av cerebrospinalvätskan vid HDLS typ 1 har visat höga halter av neurofilament som är en markör för axonsönderfall. Markörer för Alzheimers sjukdom med betaamyloid och fosfotau är däremot normala. Proteinnivån är normal och således är blod-hjärnbarriären inte skadad. Antalet celler är normalt, och immunglobuliner finns i normal omfattning. Analys av ryggvätskan visar alltså inga tecken på inflammation<sup>7</sup>. Hittills finns inga publicerade data om cerebrospinalvätskeanalyser vid HDLS typ 2.

Diagnosen HDLS typ 2 ställs genom att påvisa mutation i *CSFIR*. Både punktmutationer och deletioner förekommer.

Det pågår för tillfället en stor genetisk analys av HDLS typ 1, som fortfarande saknar en påvisad genmutation. Neuropatologin är därför viktig vid misstanke om HDLS och vid negativ *CSFIR*-genmutationsanalys.

#### BEHANDLING/ÅTGÄRDER

Någon botande behandling finns ännu inte. Insatserna inriktas i stället på att lindra symtomen, motverka och kompensera för funktionsnedsättningar samt ge stöd och god omvårdnad. Sjukdomen får stora konsekvenser för familjen. Det är inte bara den som är sjuk som lider utan de närstående påverkas i hög grad.

#### DIFFERENTIALDIAGNOSER

Det finns inga kliniska symtom som är helt patognomont för HDLS men man bör misstänka HDLS hos en tidigare frisk person som utvecklar frontala symtom och där magnetröntgen demonstrerar vitsubstanslesioner med frontal dominans. Akuta stroke-liknande symtom är inte förenligt med HDLS. Tabell 1 visar de mest aktuella differentialdiagnoserna till HDLS.

#### VARFÖR STUDERA HDLS?

HDLS är en distinkt sjukdomsentitet med både subakuta och kroniska förloppstyper. I initialfasen kan det vara svårt att diagnostisera HDLS men i ett senare stadium får patienter symtom från de olika bansystemen och konfluerande frontoparietala vitsubstanslesioner på magnetröntgen, vilket ger viktiga ledtrådar till diagnosen. Studier på HDLS, som är en sjukdom med svåra skador i nervtrådar, ger möjlighet att få en bättre förståelse av sjukdomsmekanismen bakom neurodegenerationer i allmänhet.

Neurodegeneration kan vara ett primärt eller ett sekundärt fenomen vid andra neurologiska sjukdomar som till exempel MS. För de absolut flesta neurodegenerativa sjukdomarna såsom Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom och progressiva former av MS, som utgör stora sjukdomsgrupper i befolkningen, saknar vi fortfarande behandling.

På sikt tror vi att analyser av sjukdomsgrupper med neurodegeneration och kända genmutationer, såsom HDLS, kan bidra till att behandlingsmöjligheter kan utvecklas. Det har också nyligen publicerats en interaktion mellan *CSFIR*- och *TREM2*-generna vilket är en riskfaktor för utveckling av Alzheimers sjukdom<sup>12</sup>. Användning av molekylär klassifikation av neurodegenerativa sjukdomar kommer att bli viktigt för framtidens diagnostik samt satsning på utveckling av behandling för dessa stora sjukdomsgrupper.



**CHRISTINA SUNDAL**  
medicine doktor, ST-läkare Neurologen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg  
christina.sundal@vgregion.se

# REFERENSER

1. van der Knaap M, Valk J, Barkhof F. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders: Birkhäuser; 2005.
2. Axelsson R, Roytta M, Sourander P, Akesson HO, Andersen O. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1984;314:1-65.
3. Sundal C, Lash J, Aasly J, Oygarden S, Roeber S, Kretschman H, Garbern JY, Tselis A, Rademakers R, Dickson DW, Broderick D, Wszolek ZK. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLs): a misdiagnosed disease entity. *J Neurol Sci.* 2012;314:130-7.
4. Sundal C, Wszolek Z. CSF1R-Related Hereditary Diffuse Leukoencephalopathy with Spheroids. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, eds. *GeneReviews.* Seattle (WA); 1993.
5. Sundal C, Van Gerpen JA, Nicholson AM, Wider C, Shuster EA, Aasly J, Spina S, Ghetti B, Roeber S, Garbern J, Borjesson-Hanson A, Tselis A, Swerdlow RH, Miller BB, Fujioka S, Heckman MG, Uitti RJ, Josephs KA, Baker M, Andersen O, Rademakers R, Dickson DW, Broderick D, Wszolek ZK. MRI characteristics and scoring in HDLS due to CSF1R gene mutations. *Neurology.* 2012;79:566-74.
6. Lin WL, Wszolek ZK, Dickson DW. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids: ultrastructural and immunoelectron microscopic studies. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;3:665-74.
7. Sundal C, Ekholm S, Nordborg C, Jonsson L, Borjesson-Hanson A, Linden T, Zetterberg H, Viitanen M, Andersen O. Update of the original HDLS kindred: divergent clinical courses. *Acta Neurol Scand.* 2012;126:67-75.
8. Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, Rutherford NJ, Finch N, Soto-Ortolaza A, Lash J, Wider C, Wojtas A, DeJesus-Hernandez M, Adamson J, Kouri N, Sundal C, Shuster EA, Aasly J, MacKenzie J, Roeber S, Kretschmar HA, Boeve BF, Knopman DS, Petersen RC, Cairns NJ, Ghetti B, Spina S, Garbern J, Tselis AC, Uitti R, Das P, Van Gerpen JA, Meschia JF, Levy S, Broderick DF, Graff-Radford N, Ross OA, Miller BB, Swerdlow RH, Dickson DW, Wszolek ZK. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet.* 2012;44:200-5.
9. Otero K, Turnbull IR, Poliani PL, Vermi W, Cerutti E, Aoshi T, Tassi I, Takai T, Stanley SL, Miller M, Shaw AS, Colonna M. Macrophage colony-stimulating factor induces the proliferation and survival of macrophages via a pathway involving DAP12 and beta-catenin. *Nature immunology.* 2009;10:734-43.
10. Zelante T, Ricciardi-Castagnoli P. The yin-yang nature of CSF1R-binding cytokines. *Nature immunology.* 2012;13:717-9.
11. Sundal C, Jonsson L, Ljungberg M, Zhong J, Tian W, Zhu T, Linden T, Borjesson-Hanson A, Andersen O, Ekholm S. Different Stages of White Matter Changes in the Original HDLS Family Revealed by Advanced MRI Techniques. *J Neuroimaging.* 2013.
12. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, Bjornsson S, Huttenlocher J, Levey AI, Lah JJ, Rujescu D, Hampel H, Giegling I, Andreassen OA, Engedal K, Ulstein I, Djurovic S, Ibrahim-Verbaas C, Hofman A, Ikram MA, van Duijn CM, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013;368:107-16.
13. Paloneva J, Autti T, Hakola P, Haltia MJ. Polycystic Lipomembranous Osteodysplasia with Sclerosing Leukoencephalopathy (PLOS). In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, eds. *GeneReviews.* Seattle (WA); 1993.
14. Fluharty AL. Arylsulfatase A Deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, eds. *GeneReviews.* Seattle (WA); 1993.
15. Rademakers R, Neumann M, Mackenzie IR. Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:423-34.
16. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, Nacmias B, Pasquier F, Popescu BO, Rektorova I, Religa D, Rusina R, Rossor M, Schmidt R, Stefanova E, Warren JD, Scheltens P, Dementia ESPo, Cognitive N. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol.* 2012;19:1159-79.
17. Steinberg SJ, Moser AB, Raymond GV. X-Linked Adrenoleukodystrophy. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, eds. *GeneReviews.* Seattle (WA); 1993.
18. Gorospe JR. Alexander Disease. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, eds. *GeneReviews.* Seattle (WA); 1993.
19. Schiffmann R, Fogli A, Van der Knaap MS, Boespflug-Tanguy O. Childhood Ataxia with Central Nervous System Hypomyelination/Vanishing White Matter. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, eds. *GeneReviews.* Seattle (WA); 1993.
20. Wenger DA. Krabbe Disease. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, eds. *GeneReviews.* Seattle (WA); 1993.
21. Sundblom J, Melberg A, Kalimo H, Smits A, Raininko R. MR imaging characteristics and neuropathology of the spinal cord in adult-onset autosomal dominant leukodystrophy with autonomic symptoms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:328-35.
22. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292-302.

**Nyhet! LEMTRADA (alemtuzumab)**



## Nytt behandlingsalternativ vid aktiv skovvis förlöpande MS!

- Bevisat bättre skovreducerande effekt än IFN $\beta$ -1a SC i 3 kliniska studier<sup>1</sup>
- Minskar funktionsnedsättning bevisat bättre än IFN $\beta$ -1a SC hos tidigare behandlade patienter<sup>1</sup>
- Reglerar immunsystemet för att reducera MS-aktiviteten<sup>1</sup>
- Säkerhetsprofilen var densamma genom 3 kliniska prövningar<sup>1</sup>

Referens: 1. LEMTRADA SPC.

**LEMTRADA**® (alemtuzumab) 12 mg IV, Rx, EF, är en immunmodulerande monoklonal antikropp som ges intravenöst (IV). **Indikation:** LEMTRADA är indicerat för vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av LEMTRADA är 12 mg/dag, administrerat genom i.v. infusion under två behandlingsomgångar. *Initial behandlingsomgång:* 12 mg/dag under fem på varandra följande dagar (total dos 60 mg). *Andra behandlingsomgången:* 12 mg/dag under tre på varandra följande dagar (total dos 36 mg), administrerat 12 månader efter den initiala behandlingsomgången. **Kontraindikation:** HIV. **Varningar och försiktighet:** Patienter som behandlas med LEMTRADA måste få bipacksedeln, patientvarningskortet och patient-guiden. Före behandlingen måste patienterna få information om risker och nytta samt det nödvändiga behovet av att genomföra 48 månaders uppföljning efter den sista infusionen av LEMTRADA. **Styrkor och förpackningar:** LEMTRADA levereras i en 2 ml klar injektionsflaska, för spädning med 100 ml NaCl 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) infusionsvätska, lösning. För ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för senaste översyn av SPC: 2013-09-16.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

genzyme  
A SANOFI COMPANY

Tel 08-634 50 00, [www.genzyme.se](http://www.genzyme.se)

**LEMTRADA**®  
alemtuzumab<sup>12mg</sup><sub>IV</sub>





# Risken för hjärtkärlsjukdom förhöjd hos **MS-patienter**



” Så vitt vi vet är vår studie den första att undersöka risken för viktiga underkategorier av hjärtsjukdomar för manliga och kvinnliga MS-patienter var för sig och hos invandrare.”

Risken för hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt är betydande förhöjd bland MS-patienter jämfört med matchade kontroller. Däremot är risken för förmaksflimmer eller fladder lägre. Det framgår av en studie som letts av **Tahereh Moradi**, docent vid institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Solna. Slutsatsen av studien är att en noggrann övervakning och förebyggande åtgärder är motiverade bland MS-patienter. Dessutom bör ytterligare forskning genomföras för att undersöka etiologin för MS och orsaken till det observerade sambandet mellan MS och hjärtsjukdom.

**Studier för att undersöka** risken för hjärtsjukdomar hos personer med multipel skleros (MS) har viktiga kliniska och folkhälsoimplikationer. Sådana studier skulle kunna öka förståelsen för etiologin för MS och avgöra om de bakomliggande orsakerna liknar orsakerna till hjärtsjukdomar. Resultaten kan leda till förebyggande åtgärder för dessa sjukdomar och till prognostiska och behandlingsstrategier för MS-patienter. Trots detta har få studier gjorts och resultaten har inte varit entydiga<sup>1-4</sup>. Dessutom har ingen studie undersökt risken för hjärtsjukdomar hos manliga och kvinnliga MS-patienter var för sig, trots att män och kvinnor påverkas i olika grad av MS och hjärtsjukdomar, där MS mest drabbar unga kvinnor<sup>5</sup> men den vanligaste hjärtsjukdomen, hjärtinfarkt, oftast drabbar män<sup>6</sup>.

Vidare saknas, trots en stor variation i incidens och prevalens mellan länder, regioner och olika etniska grupper för MS<sup>7-10</sup> och för hjärtsjukdomar<sup>6,11-13</sup>, uppgifter om risken för hjärtsjukdomar hos invandrade MS-patienter.

I denna stora kohortstudie har vi uppskattat risken för förstagångs hjärtinfarkt, stroke, hjärtsvikt och förmaksflimmer/fladder hos alla MS-patienter i en demografiskt och etniskt blandad befolkning i Sverige.

#### MATERIAL OCH METODER

Vi använde databasen ”Migration och hälsa kohort” som skapades år 2005 och som är uppbyggd av ett tiotal nationella register och utformad för att studera olika sjukdomar hos socialt missgynnade grupper samt invandrare och deras barn i Sverige.

Tre register inom Migration och hälsa-databasen användes i denna studie:

1. Det svenska nationella Slutenvårdsregistret som innehåller kliniska data för inlagda patienter där vi hämtade data för patienter med diagnosen MS, hjärtsjukdom och samsjuklighet, enligt ICD:s (International classification of disease) koder. Slutenvårdsregistret grundades 1964 och blev rikstäckande år 1987<sup>14</sup>.

2. Registret över totalbefolkningen, som innehåller demografisk information, födelseland och uppgifter om invandring och utvandring<sup>15</sup>.

3. Dödsorsaksregistret, som innehåller dödsdatum samt underliggande och bidragande orsak till dödsfall sedan 1961<sup>16</sup>.

Studien godkändes av Stockholms regionala etiska kommitté.

#### STUDIEPOPULATIONEN

I denna populationsbaserade jämförande kohortstudie identifierade vi samtliga 8 281 förstagångsfall med diagnosen MS enligt ICD mellan 1 januari 1987 och 31 december 2009. Vi exkluderade 23 personer med felaktigt diagnosdatum och 594 MS-patienter med en historia av hjärtsjukdom före deras första registrerade MS-diagnos.

För varje fall valde vi slumpmässigt tio köns- och åldersmatchade kontrollindivider från registret över totalbefolkningen, vilka saknade diagnosen MS vid tidpunkten för MS-diagnos hos deras matchade fall. Totalt 76 640 personer ingick därmed i jämförelsegruppen. Starten på uppföljningen för de 10 kontrollpersonerna definierades som datumet för första MS-diagnos för varje fall. Totalt 3 198 kontrollpersoner med någon diagnos av hjärtsjukdom före diagnosdatum för deras matchade fall exkluderades från studien.

Vi exkluderade ytterligare 7 227 personer med ofullständiga uppgifter om datum för död eller utvandring. Den slutliga kohorten utgjorde 7 664 MS-patienter och 66 215 kontrollpersoner utan MS.

#### UPPFÖLJNING

För MS-patienter sträckte sig uppföljningen från och med dagen för MS-diagnos fram till dagen för första hjärtinfarkten, hjärtsvikten, förmaksflimret/fladdret, stroke (definierad som subaraknoidal blödning, intracerebral blödning och cerebral infarkt), eller fram till död, första utvandringen eller slutet av studien (december 2009), beroende på vad som kom först. Vi följde kontrollgruppen från det matchade fallets diagnosdatum för MS fram till diagnos för hjärtinfarkt, hjärtsvikt, förmaksflim-

#### GRUNDLÄGGANDE INFORMATION OCH SAMSJUKLIGHET, MS OCH KONTROLLER

|                      | Patienter med MS n (%) | Kontroller n (%) |
|----------------------|------------------------|------------------|
| <b>Kön</b>           |                        |                  |
| Kvinna               | 5 215 (68,05)          | 45 602 (68,87)   |
| Man                  | 2 449 (31,96)          | 20 612 (31,13)   |
| <b>Ålder</b>         |                        |                  |
| ≤ 60 år              | 6 622 (88,40)          | 58 862 (88,90)   |
| > 60 år              | 1 042 (13,60)          | 7 352 (11,10)    |
| <b>Födelseland</b>   |                        |                  |
| Sverige              | 6 906 (90,11)          | 55 103 (83,22)   |
| utanför Sverige      | 758 (9,89)             | 11 111 (16,78)   |
| <b>Samsjuklighet</b> |                        |                  |
| diabetes             | 105 (1,37)             | 689 (1,04)       |
| hypertoni            | 32 (0,42)              | 447 (0,68)       |
| KOL <sup>a</sup>     | 59 (0,77)              | 425 (0,64)       |
| DVT/PE <sup>b</sup>  | 181 (2,36)             | 590 (0,89)       |
| njursvikt            | 27 (0,35)              | 242 (0,37)       |
| leversjukdomar       | 41 (0,54)              | 293 (0,44)       |
| hjärtklaffsjukdom    | 11 (0,14)              | 182 (0,27)       |
| <b>Total</b>         | <b>7 664</b>           | <b>66 214</b>    |

<sup>a</sup> kronisk obstruktiv lungsjukdom

<sup>b</sup> djup ventrombos/lungemboli

Tabell 1. Grundläggande information för MS-patienter och köns- och åldersmatchade kontroller utan MS.

mer/fladder eller stroke, det matchade fallets datum för censoring (diagnos för hjärtinfarkt, hjärtsvikt, förmaksflimret/fladder, stroke, död eller utvandring), kontrollens diagnosdatum för MS, död, utvandring eller slutet av studien (december 2009), beroende på vad som kom först.

#### STATISTISKA METODER

Vi använde först Poissonregression som skattade den relativa risken (IRRs) med hjälp av maximum likelihood-metoden och dess 95% konfidensintervall för hjärtinfarkt, stroke, hjärtsvikt och förmaksflimret/fladder hos MS-patienter i kohorten jämfört med de matchade kontrollpersonerna. Vi utförde även stratifierade analyser efter kön, ålder vid uppföljningen (60 år eller yngre och

över 60 år) och födelseland (Sverige och utanför Sverige).

Samtliga analyser justerades för ålder i slutet av uppföljningen i femårskategorier och kalenderperiod (1987–1998 och 1998–2009). Vi justerade också för kön och födelseland (inom/utanför Sverige) när det behövdes.

Eftersom förekomsten av vissa andra sjukdomar, som hjärtklaffsjukdom, diabetes mellitus, djup ventrombos/lungemboli, kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), högt blodtryck, njursvikt och leversjukdomar kan påverka risken för hjärtsjukdom utförde vi ytterligare justering för dessa störningar. Dessa justeringar hade inte ändrat riskestimaten (förändring i IRR mindre än 10 procent) och de togs därför inte med i den slutliga modellen.



**RELATIV RISK (IRR) FÖR HJÄRTKÄRLSJUKDOMARS SUBKATEGORIER HOS MS-PATIENTER JÄMFÖRT MED KONTROLLER**

|             | Utfall          | MS<br>(ja/nej) | IRR <sup>a</sup> (95% CI) |                 |
|-------------|-----------------|----------------|---------------------------|-----------------|
| Alla        | hjärtinfarkt    | 211/880        | 1,85 (1,5–2,16)           |                 |
|             | stroke          | 194/728        | 1,72 (1,47–2,01)          |                 |
|             | hjärtsvikt      | 68/269         | 1,98 (1,52–2,56)          |                 |
|             | FF/fladder      | 42/501         | 0,64 (0,47–0,88)          |                 |
| Kön         | Män             | hjärtinfarkt   | 102/452                   | 1,61(1,30–2,00) |
|             |                 | stroke         | 71/300                    | 1,63(1,26–2,12) |
|             |                 | hjärtsvikt     | 26/112                    | 1,42(0,92–2,20) |
|             |                 | FF/fladder     | 19/220                    | 0,60(0,37–0,95) |
|             | Kvinnor         | hjärtinfarkt   | 109/428                   | 2,01(1,63–2,49) |
|             |                 | stroke         | 123/550                   | 1,74(1,43–2,12) |
|             |                 | hjärtsvikt     | 49/157                    | 2,34(1,69–3,24) |
|             |                 | FF/fladder     | 23/281                    | 0,65(0,42–0,99) |
| Ålder       | ≤60 år          | hjärtinfarkt   | 129/566                   | 1,87(1,55–2,27) |
|             |                 | stroke         | 108/545                   | 1,65(1,34–2,02) |
|             |                 | hjärtsvikt     | 20/131                    | 1,27(0,79–2,03) |
|             |                 | FF/fladder     | 26/340                    | 0,62(0,42–0,93) |
|             | >60 år          | hjärtinfarkt   | 82/314                    | 1,67(1,31–2,14) |
|             |                 | stroke         | 86/305                    | 1,78(1,40–2,27) |
|             |                 | hjärtsvikt     | 55/138                    | 2,43(1,76–3,34) |
|             |                 | FF/fladder     | 16/161                    | 0,63(0,37–1,05) |
| Födelseland | Sverige         | hjärtinfarkt   | 193/748                   | 1,84(1,57–2,15) |
|             |                 | stroke         | 176/738                   | 1,68(1,43–1,99) |
|             |                 | hjärtsvikt     | 70/237                    | 1,91(1,46–2,51) |
|             |                 | FF/fladder     | 41/440                    | 0,66(0,48–0,91) |
|             | Utanför sverige | hjärtinfarkt   | 18/132                    | 1,57(0,95–2,57) |
|             |                 | stroke         | 18/112                    | 1,93(1,16–3,19) |
|             |                 | hjärtsvikt     | 5/32                      | 2,01(0,77–5,22) |
|             |                 | FF/fladder     | 1/61                      | -               |

<sup>a</sup> kontrollerad för ålder och kalenderperiod

Tabell 2: Relativ risk (IRR) för hjärtinfarkt, stroke, hjärtsvikt, och förmaksflimmer(FF)/fladder bland MS-patienter jämfört med matchade kontroller utan MS.

**RESULTAT**

Grundläggande information för MS-patienter och deras matchade kontroller visas i tabell 1. Majoriteten av MS-patienterna var kvinnor (68,1 procent), yngre än 60 år (88,4 procent) och var födda i Sverige (90,1 procent). Det var ingen större skillnad på förekomsten av annan sjuklighet mellan individer med och utan MS, med undantag av djup ventrombos/lungemboli vilket var något vanligare hos MS-patienter (2,4 procent) jämfört med kontrollgruppen (0,9 procent).

Medelåldern vid diagnos(±-standardavvikelse) var 68,1 (±11,9) för hjärtinfarkt, 68,8 (±12,8) för stroke, 74,0 (±11,5) för hjärtsvikt och 68,4 (±11,9) år för förmaksflimmer/fladder.

Det var 522 hjärtkärtsjukdomshändelser bland MS-patienter under totalt 71 695 år av uppföljning och 2 500 hjärtkärtsjukdomshändelser bland kontrollpersonerna under totalt 636 744 års uppföljning.

Vi observerade en ökad risk för hjärtinfarkt (IRR 1,85; 95% CI 1,59–2,15), stroke (IRR 1,71; 95% CI 1,46–2,00) och hjärtsvikt (IRR 1,97; 95% CI 1,52–2,56) bland MS-patienter jämfört med deras matchade kontroller efter justering för ålder, kalenderperiod och födelseland (tabell 2). Däremot var risken för förmaksflimmer/fladder minskad hos MS-patienter jämfört med individer utan MS-diagnos (IRR 0,63; 95% CI 0,46–0,87). Resultaten kvarstod efter stratifiering för kön, ålder vid uppföljning och födelseland, men blev starkare bland kvinnliga patienter.

Dessutom var den relativa risken för hjärtinfarkt mer uttalad bland yngre MS-patienter, medan den ökade risken för stroke och hjärtsvikt blev starkare hos äldre jämfört med yngre MS-patienter. Dessutom observerade vi en något mer uttalad risk för hjärtinfarkt men lägre risk för stroke och hjärtsvikt bland Sverigefödda jämfört med utlandsfödda patienter (tabell 2).

**DISKUSSION**

I denna rikstäckande kohortstudie av över 8 000 MS-patienter, fann vi att MS ökar risken för hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt och minskar risken för förmaksflimmer/fladder jämfört med personer utan MS. Dessa observationer var

## ”Vi fann att MS ökar risken för hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt och minskar risken för förmaksflimmer/fladder jämfört med personer utan MS.”

entydiga hos män och kvinnor, yngre och äldre patienter och patienter födda inom och utanför Sverige. De ökade riskerna var dock mer förhöjda bland kvinnor än män. Så vitt vi vet är vår studie den första att undersöka risken för viktiga underkategorier av hjärtsjukdomar för manliga och kvinnliga MS-patienter var för sig och hos invandrare.

Den observerade ökade risken för hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt bland MS-patienter i vår studie och märkbart ökade risken hos kvinnliga MS-patienter jämfört med manliga patienter kan delvis bero på en högre prevalens av flera icke mätta men delade riskfaktorer för hjärtsjukdom som fysisk inaktivitet, alkohol och illegala droger, rökning, överdrivet fettintag, depression och ångest hos MS-patienter och särskilt bland kvinnor jämfört med personer utan MS respektive manliga MS-patienter<sup>17-21</sup>.

Gemensamma etiologiska faktorer hos MS och hjärtsjukdom som dysfunktion i immunförsvaret och inflammation kan i viss mån förklara våra resultat<sup>22</sup>. Identifiering av flera kliniska riskfaktorer för hjärtsjukdom hos patienter med MS, som högre plasmavärden av homocystein<sup>23, 24</sup>, förändrade trombogena faktorer<sup>23</sup>, endoteldysfunktion<sup>24</sup>, kardiovaskulär autonom dysfunktion<sup>25</sup>, och lägre arteriell följsamhet<sup>26</sup>, stöder observerade överrisker för hjärtsjukdom bland MS-patienter i vår studie.

Studier har visat att inflammation, oxidativ stress och förhöjda nivåer av homocystein i MS leder till endoteldysfunktion som utgör ett tidigt steg mot ateroskleros. Dessutom kan cerebral hypoperfusion<sup>27</sup> främja risken för ischemisk stroke hos MS-patienter. Men de minskade urinsyrannivåerna i serum hos patienter med MS jämfört med den all-

männa befolkningen<sup>28-30</sup> strider mot vårt resultat av högre risk för hjärt- och kärlsjukdom hos MS-patienter.

En ökad risk för hjärtsjukdom kan också vara en följd av behandling av MS. Terapeutisk användning av glukokortikoider och mitoxantron för MS har visats vara associerad med ökad risk för hjärtsjukdom<sup>31, 32</sup>. Effekten av nya MS-läkemedel som fingolimod på risken för hjärtsjukdom har ännu inte utforskats.

Den observerade ökade risken för hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt och minskad risk för förmaksflimmer hos MS-patienter i vår studie är i linje med resultaten från den enda rapporterade kohortstudien<sup>1</sup> och även jämförbara med resultaten från en liten fallkontrollstudie i Taiwan<sup>3</sup>. Våra resultat stämmer dock inte med resultaten av både en tvärsnittsstudie och en sjukhusbaserad studie i USA<sup>2, 4</sup>.

Den observerade högre prevalensen av djup ventrombos/lungemboli hos patienter med MS i vår studie har iakttagits tidigare<sup>1, 33</sup>. Medan vi inte kunde identifiera en stor variation i förekomsten av diabetes mellitus, KOL, eller hypertoni mellan MS-patienter och individer utan MS, har vissa tidigare studier visat att MS-patienter var mindre benägna att få diagnoser av KOL och hypertoni<sup>1, 2</sup> men en ökad risk för diabetes typ II<sup>2, 3</sup>.

Vår studie har flera viktiga fördelar. Den är stor och innehåller alla patienter som någonsin har haft diagnosen MS och hjärtsjukdom registrerad i patientregistret med en lång och nästan komplett uppföljning och information om viktiga samsjukligheter.

Vissa begränsningar hos denna studie bör övervägas. Vi exkluderade från våra analyser alla patienter med diagnosen hjärtsjukdom före MS-diagnos. Men vi har inte någon information om

tidigare diagnoser av hjärtsjukdom, eller annan information, för utlandsfödda personer före invandringen till Sverige och kan därmed ha överskattat den verkliga risken hos individer födda utanför Sverige. Dessutom saknade vi information om några riskfaktorer för hjärtsjukdom som rökning och alkoholkonsumtion, fetma, hyperlipidemi och hereditet för hjärtsjukdom, men justering för samsjukligheter som diabetes mellitus, djup ventrombos/lungemboli, KOL och högt blodtryck, som kan relateras till dessa riskfaktorer påverkade inte våra riskuppskattningar.

### SLUTSATS

Den observerade betydande förhöjda risken för hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt samt minskad risk för förmaksflimmer/fladder hos patienter med MS jämfört med matchade kontrollpersoner tyder på att noggrann övervakning och förebyggande åtgärder är motiverade bland MS-patienter. Dessutom bör ytterligare forskning genomföras för att undersöka etiologin för MS och orsaken till det observerade sambandet mellan MS och hjärtsjukdom. Den kraftigare ökade risken för hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt hos kvinnor och den större risken för stroke bland utrikes födda MS-patienter tyder på att förebyggande åtgärder är särskilt viktiga för dessa undergrupper av MS-patienter.



**TAHEREH MORADI**

Docent, institutionen för miljömedicin, Karolinska institutet, Solna  
tahereh.moradi@ki.se

### REFERENSER

- Christiansen CF, Christensen S, Farkas DK, Miret M, Sorensen HT, Pedersen L. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*. 2010;35(4):267-274.

2. Fleming ST, Blake RL, Jr. Patterns of comorbidity in elderly patients with multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol*. Oct 1994;47(10):1127-1132.
3. Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study. *Eur J Neurol*. Sep 2010;17(9):1215-1219.
4. Allen NB, Lichtman JH, Cohen HW, Fang J, Brass LM, Alderman MH. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients. *Neuroepidemiology*. 2008;30(4):234-238.
5. Voskuhl RR, Gold SM. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat Rev Neurol*. Mar 27 2012.
6. Yang D, Dzayee DA, Beiki O, de Faire U, Alfredsson L, Moradi T. Incidence and case fatality after day 28 of first time myocardial infarction in Sweden 1987-2008. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. Nov 7 2011.
7. Li X, Hemminki K, Sundquist K. Regional, socioeconomic and occupational groups and risk of hospital admission for multiple sclerosis: a cohort study in Sweden. *Mult Scler*. May 2008;14(4):522-529.
8. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*. Nov-Dec 1995;47(4-5):425-448.
9. Ahlgren C, Lycke J, Oden A, Andersen O. High risk of MS in Iranian immigrants in Gothenburg, Sweden. *Mult Scler*. Sep 2010;16(9):1079-1082.
10. Bostrom I, Callander M, Kurtzke JF, Landtblom AM. High prevalence of multiple sclerosis in the Swedish county of Värmland. *Mult Scler*. Nov 2009;15(11):1253-1262.
11. Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am*. Jul 2007;91(4):537-552; ix.
12. Manrique-Garcia E, Sidorchuk A, Hallqvist J, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. Apr 2011;65(4):301-309.
13. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. Jan 29 2008;117(4):e25-146.
14. Ludvigsson JF, Andersson E, Ekbom A, et al. External review and validation of the Swedish national inpatient register. *BMC Public Health*. 2011;11:450.
15. Johannesson I. The total population register of statistics sweden. New possibilities and better quality. *Statistics sweden: Örebro*. 2002.
16. Socialstyrelsen. Cause of Death 2008. 2008; [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se). Accessed 08-11, 2010.
17. Quesnel S, Feinstein A. Multiple sclerosis and alcohol: a study of problem drinking. *Mult Scler*. Apr 2004;10(2):197-201.
18. Slawta JN, Wilcox AR, McCubbin JA, Nalle DJ, Fox SD, Anderson G. Health behaviors, body composition, and coronary heart disease risk in women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. Dec 2003;84(12):1823-1830.
19. Nortvedt MW, Riise T, Maeland JG. Multiple sclerosis and lifestyle factors: the Hordaland Health Study. *Neurol Sci*. Dec 2005;26(5):334-339.
20. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*. Nov 2011;17(11):1276-1281.
21. Bombardier CH, Blake KD, Ehde DM, Gibbons LE, Moore D, Kraft GH. Alcohol and drug abuse among persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. Feb 2004;10(1):35-40.
22. Cheng X, Yu X, Ding YJ, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol*. Apr 2008;127(1):89-97.
23. Sheremata WA, Jy W, Horstman LL, Ahn YS, Alexander JS, Minagar A. Evidence of platelet activation in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2008;5:27.
24. Minagar A, Jy W, Jimenez JJ, et al. Elevated plasma endothelial microparticles in multiple sclerosis. *Neurology*. May 22 2001;56(10):1319-1324.
25. Acevedo AR, Nava C, Arriada N, Violante A, Corona T. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. Feb 2000;101(2):85-88.
26. Fjeldstad C, Frederiksen C, Fjeldstad AS, Bembem M, Pardo G. Arterial compliance in multiple sclerosis: a pilot study. *Angiology*. Feb-Mar 2010;61(1):31-36.
27. Speciale L, Sarasella M, Ruzzante S, et al. Endothelin and nitric oxide levels in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neurovirol*. May 2000;6 Suppl 2:S62-66.
28. Toncev G, Milicic B, Toncev S, Samardzic G. Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients correlate with activity of disease and blood-brain barrier dysfunction. *Eur J Neurol*. May 2002;9(3):221-226.
29. Amorini AM, Petzold A, Tavazzi B, et al. Increase of uric acid and purine compounds in biological fluids of multiple sclerosis patients. *Clin Biochem*. Jul 2009;42(10-11):1001-1006.
30. Rentzos M, Nikolaou C, Anagnostouli M, et al. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. Sep 2006;108(6):527-531.
31. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. Nov 16 2004;141(10):764-770.
32. Murray TJ. The cardiac effects of mitoxantrone: do the benefits in multiple sclerosis outweigh the risks? *Expert Opin Drug Saf*. Mar 2006;5(2):265-274.
33. Christensen S, Farkas DK, Pedersen L, Miret M, Christiansen CF, Sorensen HT. Multiple sclerosis and risk of venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*. 2012;38(2):76-83.





# Celler i hjärnan *kan programmeras om till att ersätta sjuka celler*

Hjärnans reparationsförmåga efter skador och neurodegenerativa sjukdomar är liten. Samtidigt har möjligheten att använda embryonala stamceller för att nybilda nervceller hittills begränsats av bland annat tillgången på material. Men sedan forskare har lyckats omvandla hudceller till stamceller har potentialen att ersätta döda eller skadade celler ökat. I Malin Parmars forskarteam på Institutionen för experimentiell forskning vid Lunds universitet forskar de på att programmera om celler direkt till nervceller med förhoppningen att dessa ska utgöra möjliga kandidater för cellterapi till sjukdomar som Parkinsons sjukdom. Här beskriver doktoranden **Olof Torper** deras senaste studie.

**Hjärnans förmåga till reparation** och att bilda nya nervceller efter skada eller neurodegenerativa sjukdomar som stroke och Parkinsons sjukdom är liten. Parkinsons sjukdom är en neurodegenerativ sjukdom där de dopaminproducerande nervcellerna i substantia nigra degenererar, vilket leder till en rubbning i de motoriska signalvägarna som gör att medvetna rörelser blir svåra att utföra.

I dag behandlas dessa patienter oftast med levodopa, för att ersätta den förlorade signalsubstansen dopamin. Sjukdomsförloppet hindras dock inte och med tiden har medicinen sämre verkan och fler bieffekter. Många neurodegenerativa sjukdomar saknar i dag effektiva, beständiga behandlingar.

## KLINISKA FÖRSÖK MED FETAL VÄVNAD

En alternativ strategi som det forskats mycket kring är möjligheten att transplantera nya celler till den skadade hjärnan med förhoppningen om att de ska kunna ersätta funktionen av de döda och på så vis återställa patienten. Kliniska transplantationsförsök påbörjades bland annat i Lund i slutet av

åttiotalet<sup>1</sup> där human fetal vävnad transplanterades till patienter med Parkinsons sjukdom. Försöken har gett blandade resultat. I vissa individer har man sett mycket god effekt av de transplanterade cellerna, men i andra ingen eller måttliga effekter.

Mycket forskning har gjorts sedan dess för att optimera denna behandling och nya kliniska försök med dessa studier i ryggen är på intåg. Ett stort hinder är dock begränsningen av tillgång på human fetal vävnad och svårigheter med att etablera standardiserade cellpreparationer.

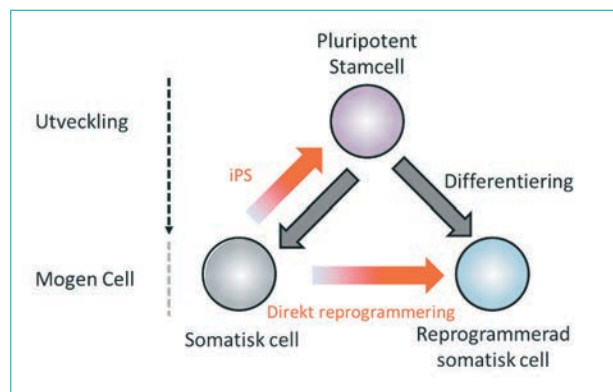
En alternativ cellkälla är därför högst önskvärd och mycket uppmärksamhet har riktats mot möjligheten att använda stamceller från mycket tidiga embryon, så kallade embryonala stamceller. Dessa celler har förmågan att bilda alla celltyper i den mänskliga kroppen. Cellerna kan odlas och expanderas med standardiserade, definierade protokoll i laboratorier med relativt enkel utrustning för cellkultur. Även om potentialen i användandet av denna celltyp är stor finns det i dag andra intressanta typer av celler som på sikt skulle kunna ersätta embryonala stamceller.



*"Experimentet visade  
att det är fullt möjligt att  
konvertera en celltyp till  
en annan på plats i hjär-  
nan då rätt kombination  
av transkriptionsfaktorer  
uttrycks."*



# STAMCELLENS NORMALA UTVECKLING OCH HUR DEN KAN STYRAS



Figur 1. Schematisk bild som visar cellens normala utveckling från stamcell till somatisk cell och hur man kan styra den specialiserade cellen att återgå till ett tidigare stamcellsstadium eller direkt till en annan typ av specialiserad cell.

## CELLULÄR OMPROGRAMMERING

Celler som upprätthåller en funktion i kroppen, som exempelvis insulinproducerande celler eller våra fullt utvecklade hjärnceller, slutar i regel att dela sig vid sitt fullvuxna stadium. Tidigare råde uppfattningen att när en cell utvecklats till en mogen cell var den förpliktad att förbli den typen av cell tills den antingen dog eller genomgick apoptos, programmerad celledöd. Det var således inte möjligt för till exempel en lungcell att utvecklas till en hjärtcell eller för en nervcell att återgå till ett tidigare, omoget, stamcellsstadium och sedan utvecklas till en blodcell i stället.

2005 publicerade Shinya Yamanakas team vid universitetet i Kyoto, Japan, en studie där man tagit kroppsegna hudceller och på ett relativt enkelt sätt omprogrammerat dem till stamceller, som fått namnet induced pluripotent stem cells (iPS-celler)<sup>2</sup>. Fyra transkriptionsfaktorer identifierades, Oct-3/4, Sox2, c-Myc och Klf4, alla involverade i det tidiga befruktade äggets utveckling. Genom att överuttrycka dessa i hudceller kunde celler med liknande egenskaper som embryonala stamceller isoleras. Dessa kunde sedan expanderas i labbet eller på olika sätt odlas i definierade medium för att rikta deras utveckling mot olika specialiserade celler.

En stor fördel med iPS-celler är att kroppsegna, immunmatchade celler kan utnyttjas, vilket eliminerar problem med bortstötning vid potentiella kliniska applikationer, liksom att de precis som embryonala stamceller kan odlas obegränsat i laboratoriet. Dock återstår risken med tumörbildning efter transplantation då oönskad, aktivt delande stamceller kan följa med och fortsätta dela sig på plats i hjärnan.

## DIREKT FRÅN HUD- TILL HJÄRNCELL

Några efter år efter Shinya Yamanakas revolutionerande fynd att celler inte alls nödvändigtvis är bundna till sitt förutbestämda öde publicerades en artikel vid Stanfords universitet i San Francisco, USA, där Marius Wernig med kollegor visade att det var möjligt att omprogrammera hudceller från

möss direkt till hjärnceller med tre transkriptionsfaktorer, Ascl1, Brn2 och Myt1L, som normalt är involverade i utvecklingen av hjärnan<sup>3</sup>.

Dessa omprogrammerade nervceller kallade man induced neurons (iN) och de utmärkte sig genom att de kringgick ett proliferativt stamcellsstadium (figur 1). Teoretiskt eliminerar detta risken för uppkomst av tumörer vid transplantation, eftersom denna process inte kräver aktivt delande celler. Denna första publicering följdes upp av flertalet andra från olika grupper över världen som vidare visade att genom att överuttrycka andra faktorer och kombinationer vid omprogrammeringen kunde typspecifika nervceller skapas.

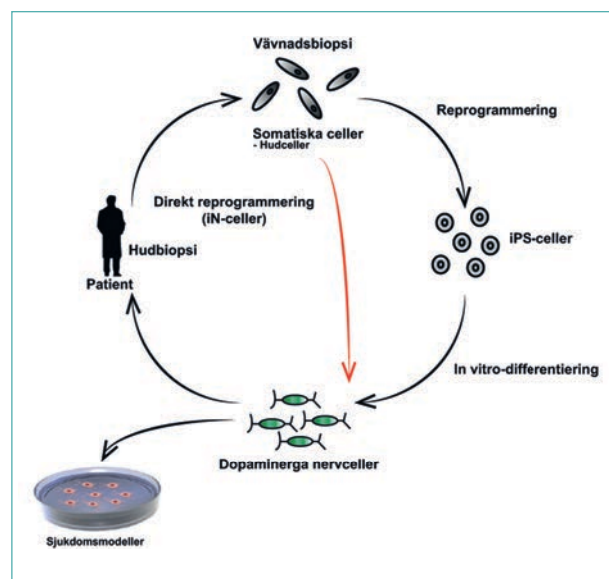
I vår grupp i Lund var vi först med att visa möjligheten att göra om inte bara mus-, utan även mänskliga hudceller till nervceller och genom att tillföra transkriptionsfaktorerna Foxa2 och Lmx1a kunde dopaminproducerande nervceller bildas<sup>4</sup>. Dessa är intressanta ur ett medicinskt perspektiv eftersom det är just dessa celler som dör i Parkinsons sjukdom, vilket gör dem till potentiella kandidater vid celltransplantationsterapier (figur 2).

## OMPROGRAMMERING AV CELLER IN VIVO

Då all transplantation innebär en viss risk hade det varit önskvärt om man i stället kunde omprogrammera andra typer av celler, som astrocyter som redan finns i hjärnan och göra om dessa till nervceller på plats. Astrocyter är rikligt förekommande i hjärnan och fungerar som stödceller till kringliggande nervceller genom att avlägsna metaboliter och förse dem med näring.

Tidigare studier har visat att omprogrammering av celler på plats i den levande organismen är fullt möjlig att utföra i andra delar av kroppen, som i bukspottskörteln och hjärta men har aldrig tidigare visats i hjärnan<sup>5,6</sup>. I ett första steg för

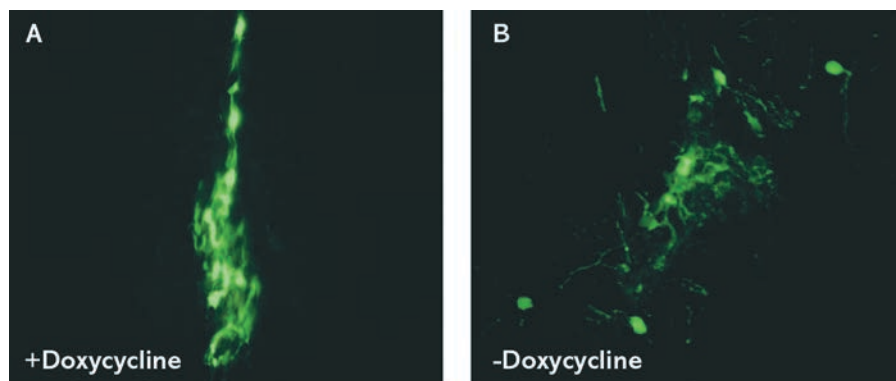
## IPS- OCH IN-CELLERS MÖJLIGA ANVÄNDNINGSMÖJLIGHETER



Figur 2. Schematisk bild som visar hur iPS- och iN-celler kan användas i sjukdomsmodeller och framtida cellterapi.



## TRANSPLANTAT AV HUDCELLER I HJÄRNAN



Figur 3. Transplantat av hudceller i hjärnan (A) utan att transkriptionsfaktorer har aktiverats av doxycyklin och cellerna fortfarande uppvisar en typisk hudcellsmorfologi och (B) där vissa har ombildats till nervceller med rundade cellkroppar och tydliga nervutskott efter aktivering av doxycyklin.

att undersöka möjligheten att göra om celler i hjärnan till nervceller använde vi oss av ett modifierat virus med förmågan att överföra genetiskt material till målcellen. Dessa virus kan vi ladda med transkriptionsfaktorer som sedan överförs till målcellen och på så vis ändra deras normala genuttryck.

Vi valde de tidigare identifierade transkriptionsfaktorerna Ascl1, Brn2 och Myt1L och modifierade dem så att vi kunde styra deras uttryck genom att tillföra ett antibiotikum, doxycyklin. I närvaro av doxycyklin transkriberas de tillförda

transkriptionsfaktorerna, medan de förblir inaktiva i frånvaro av doxycyklin. Vi antog att om hudceller som mottagit våra transkriptionsfaktorer, men ännu inte aktiverats, kunde transplanteras till hjärnan och sedan aktiveras genom tillförelse av doxycyklin och bilda nervceller på plats så skulle det vara fullt möjligt att använda samma strategi på värdjurets hjärnceller.

Mänskliga hudceller, märktes med green fluorescent protein (GFP) så att vi kunde spåra våra transplanterade celler i



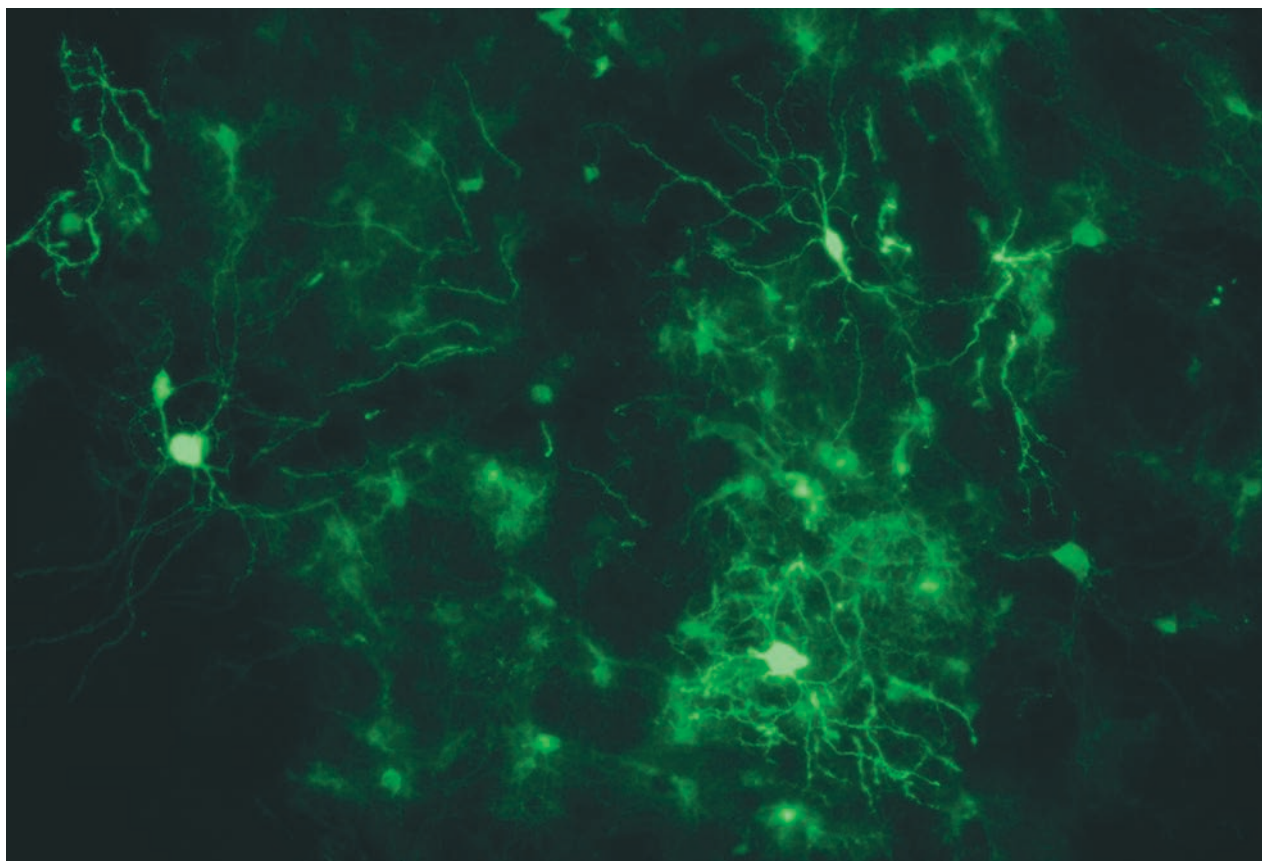
En del av dina patienter kan inte planera för någonting annat än kronisk migrän

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



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

## NERVCELLER OMBILDADE FRÅN HJÄRNANS EGNA ASTROCYTER



Figur 4. Nervceller som ombildats från astrocyter i mushjärna sex veckor efter att virus som innehåller transkriptionsfaktorer injicerats i hjärnan. Virus och musen är genetiskt modifierade så att enbart astrocyter som infekterats blir gröna och på så vis kan gröna celler med typisk nervcellsmorfologi identifieras med ett ursprung som astrocyter.

hjärnan. Dessa infekterades sedan med viruset och transplanterades i hjärnan på vuxna råttor, indelade i två grupper. Den ena gruppen fick doxycyklin i dricksvattnet medan den andra fick vanligt vatten. Således, i de djur som fått doxycyklin i dricksvattnet aktiverades inte generna förrän cellerna var på plats i hjärnan och hela ombildningen av hudcell till nervcell skedde inuti hjärnan.

Fyra veckor senare undersöktes hjärnorna efter gröna nervceller. I samtliga djur som fått doxycyklin påträffades GFP-märkta nervceller som också var positiva för olika hjärncellsmarkörer. Inga nervceller ombildade i hjärnan påträffades i de djur som aldrig fått doxycyklin och därför inte heller aktiverat transkriptionsfaktorerna (figur 3). Även i råttor som enbart transplanterats med GFP-märkta fibroblaster och alltså inte innehöll några transkriptionsfaktorer hittades det aldrig några nervceller vilket visar på nödvändigheten att transkriptionsfaktorerna uttrycks och att ombildningen inte är ett resultat av att cellerna placeras i en miljö som styr deras öde till att bli en nervcell.

Sammantaget visade detta experimentet att det är fullt möjligt att konvertera en celltyp till en annan på plats i hjärnan då rätt kombination av transkriptionsfaktorer uttrycks.

### FRÅN ASTROCYT TILL HJÄRNCELL

För att undersöka om även hjärnspecifika celler kunde konverteras i hjärnan använde vi oss av astrocyter som utgångsmaterial och även i dessa djur påträffades nervceller som konverterats i hjärnan. Med detta som stöd använde vi en musmodell där enbart musens astrocyter och inga andra celler i hjärnan blir gröna då de infekteras av våra virus och kan på så vis identifieras.

Viruset som innehöll våra transkriptionsfaktorer injicerades direkt in i hjärnan och analyserades sedan två och sex veckor senare. Redan två veckor efter injiceringen påträffades ett fåtal astrocyter som ombildats till hjärnceller och efter sex veckor kunde upp till hundratalet hittas i varje djur (figur 4). Dessa experiment visade för första gången att det är fullt möjligt att göra om hjärnspecifika celler till nervceller på plats i hjärnan om rätt transkriptionsfaktorer tillförs.

Detta öppnar upp nya möjliga strategier för behandlingar av neurodegenerativa sjukdomar även om mycket arbete återstår innan något liknande skulle kunna prövas på människor. Det är fortfarande oklart vad för typ av nervcell som faktiskt bildas. Det är därför viktigt att fastställa vilka transkriptionsfaktorer och kombinationer av dessa som faktiskt ger nervceller som motsvarar den sortens nervcell man önskar.

Detta kan undersökas med arrays för vilka gener cellerna uttrycker och sedan jämföras med "äta" nervceller i hjärnan. Vidare måste funktionaliteten av cellerna undersökas, att rätt typ av neurotransmitter utsöndras och att cellerna som bildas kan kommunicera och bilda nätverk i den miljö de ska interagera i.

Även vilken celltyp man ska utgå från är av vikt att undersöka. Det kan till exempel vara så att den minskade mängden astrocyter till följd av att en del av dem byter identitet till nervceller medför komplikationer. Kanske finns det andra celltyper i hjärnan som lämpar sig bättre?

Då det inte heller är önskvärt att injicera virus i hjärnan som dessutom modifierar värdgenomet är det även önskvärt med bättre metoder hur transkriptionsfaktorerna levereras till hjärnan och sen ombildar cellen. Detta är ett forskningsområde som rör sig framåt i raketfart och vi följer utvecklingen med spänning.



OLOF TORPER

doktorand i neurobiologi, Institutionen för experimentell forskning, Lunds universitet  
olof.torper@med.lu.se

#### REFERENSER

1. Lindvall, O. and A. Björklund, Cell therapeutics in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, 2011. 8(4): p. 539-48.
2. Takahashi, K. and S. Yamanaka, Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006. 126(4): p. 663-76.
3. Vierbuchen, T., et al., Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature*, 2010. 463(7284): p. 1035-41.
4. Pfisterer, U., et al., Direct conversion of human fibroblasts to dopaminergic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(25): p. 10343-8.
5. Zhou, Q., et al., In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature*, 2008. 455(7213): p. 627-32.
6. Qian, L., et al., In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature*, 2012. 485(7400): p. 593-8.
7. Torper, O., et al., Generation of induced neurons via direct conversion in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110(17): p. 7038-43.



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



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





*22 European Stroke Conference, London, 28–31 maj 2013*

# Ny standard för vitsubstansförändringar publicerad

Årets ESC-konferens i London var liksom tidigare år fylld av intressanta föredrag, symposier och abstrakter. Antalet deltagare var cirka 3 600 personer, vilket är högre än förra året, och det gavs sammanlagt 1 417 presentationer. Bland annat presenterades en ny standard för klassificering av neuroradiologiska fynd vid vitsubstansförändringar och cerebral småkärlssjukdom. Och i Berlin har man i ett försök med en ambulans utrustad med CT fått ner tid till trombolys med i genomsnitt 25 minuter. Här refererar professor **Arne Lindgren**, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund ett urval av presentationerna.

**Den tjugoandra europeiska** strokekonferensen ESC ägde rum i London. Än en gång kan man konstatera att dessa europeiska strokemöten håller en mycket hög klass och har mycket intressant information inom ett stort antal områden som berör stroke. I år omfattade konferensen 1 417 presentationer, varav 272 var muntliga, 125 var e-posters med speciella möjligheter till diskussioner och 1 020 traditionella posters.

Resultaten från flera viktiga behandlingsstudier presenterades, liksom nya aspekter på etiologi, behandling och rehabilitering efter stroke. Teaching courses på första dagen var

mycket intressanta och välbesökta. Abstrakter från kongressen finns tillgängliga på [www.esc-archive.eu](http://www.esc-archive.eu). Nedan diskuteras några intressanta studier och rapporter, men det fanns ett stort antal ytterligare presentationer som egentligen också borde förtjänat att omnämnas.

## VITSUBSTANSFÖRÄNDRINGAR

Som nämndes i rapporten från förra årets europeiska strokekonferens i Lissabon (Neurologi i Sverige 3/12) pågår en intensiv diskussion om olika typer av cerebrala vitsubstansförändringar och hur dessa skall klassificeras ur neuroradiolo-

gisk synvinkel. Man har konstaterat att det har funnits ett flertal olika klassifikationssystem som gjort det svårt att jämföra studier av vitsubstansförändringar.

Benämningarna på vitsubstansförändringar som ses på neuroradiologiska undersökningar är också många och överlappande. För att komma tillrätta med detta har nu ett flertal personer med specialkunskap kring vitsubstansförändringar och cerebral småkärlssjukdom utarbetat en standard för klassificering av dessa neuroradiologiska fynd.

- Denna standard rapporterades av professor **Martin Dichgans**, Institute for Stroke and Dementia Research, München, Tyskland och professor **Joanna Wardlaw**, Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, Storbritannien. Resultaten har publicerats i *Lancet Neurology*<sup>1</sup> och bland medförfattarna finns även professor Bo Norrving, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet, Lund. Förslag på definitioner för fynd av nyligen inträffad liten subkortikal infarkt, diffusa vitsubstanshyperintensiteter, cerebrala mikrobldningar och lakunära lesioner och hur dessa ter sig på olika typer av MR-sekvenser inklusive diffusionsviktad MR, T2, FLAIR och gradientekotogs upp. I den publicerade artikeln finns schematiska figurer (exempelvis figur 2) som åskådliggör detta på ett bra sätt.

#### DETEKTION AV FÖRMAKSFLIMMER

Fortfarande befärar man att det föreligger en underdiagnostik av förmaksflimmer både bland dem som inte haft stroke och bland dem som haft stroke tidigare. Med tanke på de risker för framtida stroke som förmaksflimmer ofta innebär och att behandling med antikoagulantia ofta avsevärt kan minska denna risk är det mycket angeläget att behandla patienter med förmaksflimmer. Ett av de inledande stegen är då att finna förmaksflimret och bland presentationerna fanns ett flertal kring detektionen av förmaksflimmer.

- **Louisa M Christensen**, Neurologisk afdelning, Bispebjerg sjukhus, Köpenhamn, rapporterade om Surprisestudien som undersökt 85 personer med ischemisk stroke där man inte hittat någon säker förklaring till insjuknandet. Dessa 85 personer fick en eventrecorder subkutant implanterad, vilken sedan kunde detektera eventuell förekomst av förmaksflimmer under minst sex månader. Hos inte mindre än 14 (16,5 procent) av patienterna noterades därvid nyupptäckt förmaksflimmer. Samtliga av dessa patienter behandlades därefter med antikoagulantia.

- **Emma Svennberg**, Hjärtkliniken, Danderyds sjukhus, Danderyd, presenterade resultat från den stora Strokestop-studien där 4 783 personer i åldern 75–76 år från Stockholm och Halmstad utfört screening intermittent polikliniskt med så kallad tum-EKG under två veckor. Tre procent hade tidigare okänt förmaksflimmer och ytterligare två procent hade i och för sig redan känt förmaksflimmer men utan någon antikoagulantibehandling. En slutsats från författarna var att man med screening kan identifiera en inte helt obetydlig proportion av patienter som kan tänkas ha nytta av antikoagulantibehandling.

#### BLODTRYCKSSÄNKNING VID ICH

- Professor **Craig Anderson**, George Institute for Global Health, University of Sydney, Australien, rapporterade kring den stora INTERACT-2-studien. I studien ingick från början 2 839 patienter med spontan intracerebral blödning (ICH) och ett systoliskt blodtryck på mellan 150 och 220 mmHg där man kunde påbörja blodtrycksbehandling inom sex timmar efter insjuknandet.

Patienterna randomiserades till standardbehandling där målet var ett systoliskt blodtryck under 180 mmHg eller till snabbt insatt intensiv blodtrycksbehandling där målet var under 140 mmHg inom en timme. Den primära utfallsvariabeln var påtaglig funktionsnedsättning eller död registrerat som mRS 3 (modified Rankin scale) eller högre vid 90 dagar efter insjuknandet.

Utvärdering av 2 794 patienter var möjlig och man fann att 56 procent av dem som fick standardbehandling och 52 procent av dem som fick intensivbehandling hade mRS 3 eller högre vid tre månader ( $p=0,06$ ; tolkat som icke signifikant).

När man i stället utförde en prespecifierad analys med mRS som en ordinalskalevariabel fick man ett  $p$ -värde på 0,04. Det verkar således som att intensiv blodtryckssänkning skulle kunna vara tänkbart till dessa patienter i vissa fall. Resultaten är nu publicerade<sup>2</sup>. I en tillhörande editorial i *New England Journal of Medicine*<sup>3</sup> anges att akut blodtryckssänkning till ett systoliskt måltryck på 140 mmHg eller lägre förefaller kunna vara en möjlig behandling för dessa patienter. En liknande nordamerikansk studie, Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage II-trial (ATACH) förväntas ge ytterligare resultat 2016.

#### OPERATION AV HJÄRNBLODNING

- Professor **David Mendelow**, Neurosurgical Trials Unit, Newcastle, Storbritannien, presenterade resultaten från STICH II-studien. I denna studie randomiserades patienter med spontana lobära supratentoriella hjärnbldningar (10–100 ml och utan intraventrikulär blödningskomponent) antingen till tidig operation och bästa medicinska behandling eller till konservativ behandling med enbart bästa medicinska behandling. Den primära utfallsvariabeln var dikotom (kan bara anta två värden): fördelaktigt eller ofördelaktigt utfall vid sex månader, bedömt med Extended Glasgow Outcome Scale med hjälp av frågeformulär som skickades till patienterna.

Bland de patienter som inkluderades i den slutliga analysen hade 174 av 297 patienter (59 procent) i den tidiga operationsgruppen och 178 av 286 patienter (62 procent) i gruppen med initialt konservativ behandling ett ofördelaktigt utfall, en absolut skillnad på 3,7 procent (95% CI -4,3–11,6;  $p=0,367$ ). Anmärkas kan att 62 av patienterna i den konservativa gruppen trots allt fick operation av olika anledningar vilket kan göra resultaten svårtolkade. Studien har nu publicerats<sup>4</sup> och författarna anger att tidig kirurgi för denna patientgrupp inte tycks öka risken för död eller ofördelaktigt utfall vid sex månader.

Sammanfattningsvis kan man anse att det fortfarande är oklart exakt vilka patienter som bör rekommenderas tidig operation i denna situation.

## ”Det har funnits ett flertal olika klassifikationssystem som gjort det svårt att jämföra studier av vitsubstansförändringar.”

### TROMBOLYS REDAN I AMBULANSEN?

• Professor **Heinrich Audebert**, Klinik für Neurologie, Charité universitetssjukhus, Berlin presenterade en studie av möjligheten att ge trombolytisk behandling redan i ambulans, före ankomst till sjukhus. Eftersom ”tid är hjärna” vill man påbörja trombolytisk behandling vid ischemisk stroke så snabbt som möjligt och man har länge diskuterat om intravenös trombolytisk behandling skulle kunna ges redan i ambulansen. Men då man kliniskt inte med tillräcklig säkerhet kan avgöra om patienten har en infarkt eller blödning måste man ha tillgång till datortomografi för att utesluta blödning.

I Berlin har man nu infört en ambulans med CT och möjlighet till enklare blodprovanalys och telemedicin. Ambulansen är benämnd Stroke Emergency Mobile Unit, förkortad STEMO. Med hjälp av STEMO har man genomfört en studie, PHANTOM-S: the Pre-Hospital Acute Neurological Therapy and Optimization of Medical Care in Stroke Patients – Study. I denna studie användes ambulansen STEMO vissa veckor och vanligt omhändertagande andra veckor. Tiden till trombolytisk behandling var i genomsnitt 52 minuter med STEMO och 77 minuter i kontrollgruppen. Man lyckades alltså reducera den genomsnittliga tiden till trombolytisk behandling med 25 minuter på detta sätt.

Fortsatta studier pågår för att påvisa om detta koncept också kan innebära bättre slutresultat för patienterna. Om detta kan visas kan kanske denna typ av avancerade ambulanser i kombination med erfarna strokeläkare och telemedicin vara ett framtida behandlingsalternativ till exempel i glesbygd med lång väg till sjukhus<sup>5</sup>.

### ARTERIOVENÖS MALFORMATION

• Professor **Jay P Mohr**, Stroke Center, The Neurological Institute, Columbia University, New York, USA och professor **Christian Stapf**, Hôpital Lariboisière, Paris, Frankrike, rapporterade om ARUBA-studien (A randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations). Denna studie har undersökt om kirurgisk eller radiologisk eller endovaskulär intervention är att föredra framför konservativ behandling för patienter med icke rupturerade cerebrala kärlmissbildningar (arteriovenös malformation; AVM). Patienterna med dessa icke rupturerade AVM som ingick i studien kunde ibland ha andra symtom till exempel epileptiskt anfall, huvudvärk.

Studien har fått avbrytas i förtid efter inklusion av 224 patienter eftersom risken för stroke eller död var tre gånger större i interventionsgruppen efter i genomsnitt 33 månaders uppföljning. Även om vidare analys av studieresultatet pågår

kan man dra slutsatsen att invasiv intervention kan vara förknippad med ökad risk hos vissa patienter med AVM. Detaljerade resultat finns inte publicerade men en del information finns tillgänglig på den amerikanska hälsovårdsmyndigheten National Institute of Healths webbsida för neurologiska sjukdomar<sup>6</sup>.

• Ett flertal andra intressanta kliniska prövningar presenterades också, till exempel CLOTS 3 som visar att intermittent pneumatisk kompressionsbehandling av båda benen för patienter som är immobiliserade på grund av akut stroke minskar risken för djup ventrombos. Dessa resultat är nu publicerade<sup>7</sup>.

### NÄSTA EUROPEISKA STROKEKONFERENS

Nästa europeiska strokekonferens är i Nice, Frankrike, den 6–9 maj 2014. Denna konferens kan varmt rekommenderas för dem som är intresserade av olika aspekter kring stroke-sjukdomen. Med tanke på den snabba utvecklingen inom strokeområdet kan man se fram emot att ett flertal nya intressanta aspekter kring praktisk klinisk strokehandläggning då kommer att redovisas och diskuteras.

Redan nu kan man inhämta information om konferensen på [www.eurostroke.eu](http://www.eurostroke.eu). För de som vill ha speciell information kring aktuella ämnen kan de teaching courses som brukar ges första dagen varmt rekommenderas.

### REFERENSER

1. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38.
2. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368:2355-65.
3. Frontera JA. Blood pressure in intracerebral hemorrhage--how low should we go? *N Engl J Med* 2013;368:2426-7.
4. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382:397-408.
5. Audebert HJ, Saver JL, Starkman S, Lees KR, Endres M. Prehospital stroke care: New prospects for treatment and clinical research. *Neurology*. 2013;81:501-8.
6. [http://www.ninds.nih.gov/news\\_and\\_events/news\\_articles/ARUBA\\_trial\\_results.htm](http://www.ninds.nih.gov/news_and_events/news_articles/ARUBA_trial_results.htm)
7. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:516-24.



**ARNE LINDGREN**  
professor, överläkare, Neurologiska kliniken,  
Skånes universitetssjukhus, Lund  
[arne.lindgren@med.lu.se](mailto:arne.lindgren@med.lu.se)



# Azilect® (rasagilin) i jämförelse med entakapon\* båda i tillägg till L-dopabehandling

## \* Entakapon ingår idag i två olika läkemedel:

Stalevo® (L-dopa + karbidopa + entakapon)

Comtess® (entakapon) som ges i tillägg till varje dos av L-dopa + karbidopa eller benserazid<sup>3</sup>

|                             |                          |                       |                                           |                                         |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                             |                          |                       |                                           |                                         |
| Symptomtriaden <sup>5</sup> | Ökad on-tid <sup>2</sup> | Freezing <sup>2</sup> | Bättre rörlighet på morgonen <sup>1</sup> | ADL funktion under Off-tid <sup>2</sup> |

● Jämförbar effekt med entakapon

● Bättre effekt än entakapon

- Azilect® ger patienten ökad rörlighet på morgonen<sup>1</sup>
- Azilect® verkningsmekanism ger effekt 24 timmar om dygnet<sup>1</sup>
  - Azilect® har en gynnsam biverkningsprofil<sup>3,4</sup>
  - Azilect® är enkelt att dosera. En gång dagligen<sup>5</sup>



H. Lundbeck AB, Box 23, 250 53 Helsingborg  
Tel. 042-25 43 00, Fax 042-20 17 19, [www.elundbeck.se](http://www.elundbeck.se)

**AZILECT®**  
rasagilin  
– förenar enkelhet och effekt

#### REFERENSER:

1. Stocchi F & Rabey JM. Effect of rasagiline as an adjunct to levodopa on severity of OFF in Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2011, 18: 1373–1378
2. Rascol O et al. for the LARGO study group. Lancet 2005;365:947-54
3. Eur J Neurol 2011; 18: 1373–1378. Eur J Neurol 2011;18: 1373-1378.
4. The Parkinson Study Group (LARGO study). Lancet, 2005; Volume 365 Number 9463: 911–1002.
5. Azilect Produktresumé

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 2011-12

En önskan att förnya, förbättra och förändra präglar arbetet på Neurologkliniken på Universitetssjukhuset i Linköping. Här krävs hög kompetens eftersom man handskas med ett brett spektrum av sjukdomar, syndrom och tillstånd som ofta kännetecknas av att de är svåra att få grepp om. Trots att kliniken är relativt liten har man högst andel disputerade medarbetare på sjukhuset. En viktig del av arbetet är den avancerade diagnostiken.

**Neurologkliniken är ingen** stor enhet inom universitetssjukhuset, dess olika delar är spridda över både sjukhus och universitet. Avdelningarna med inläggande patienter finns ett antal trappor upp i sjukhuskomplexet. Klinikchefen **Patrick Vigren**, neurokirurg och blivande neurolog, har tillsammans med sina läkarkolleger egna rum placerade i en korridor i entréplan. Och sist men inte minst finns laboratoriet som ligger många och långa kulvertar bort i universitetets lokaler. Totalt på hela enheten arbetar cirka etthundrasextio anställda varav ett tjugotal är läkare.



Patrick Vigren



*Neurologkliniken, Universitetssjukhuset i Linköping*

# Hög kompetens på liten klinik

– Trots vår relativa litenhet är det en kompetent skara som jobbar här, konstaterar Patrick Vigren, som är en av två doktorander på avdelningen och som planerar att lägga fram sin avhandling under nästa år.

Han berättar att ungefär hälften av alla patienter som tas om hand på klinikens avdelningar vårdas för stroke.

– Vi har väldigt fina resultat, Östergötland rankades trea av Socialstyrelsen så sent som förra året, berättar han.

”Även om det kan slå om snabbt till akut läge präglas arbetet på kliniken av lugn och planerad verksamhet.”





#### **BÅDE AKUT OCH PLANERAD VÅRD**

Möjligheten till behandling har förbättrats avsevärt under senare år. Upptagningsområdet är stort. Kalmar, Jönköping och Östergötland hör hit. Som universitetssjukhus är man den enhet som ansvarar för den mest avancerade vården inom upptagningsområdet.

– Det händer mycket just nu, säger Patrick Vigren.

Han berättar om den man som dagen före kom in med en akut stroke, beroende på en tromb i basilariskärlet.

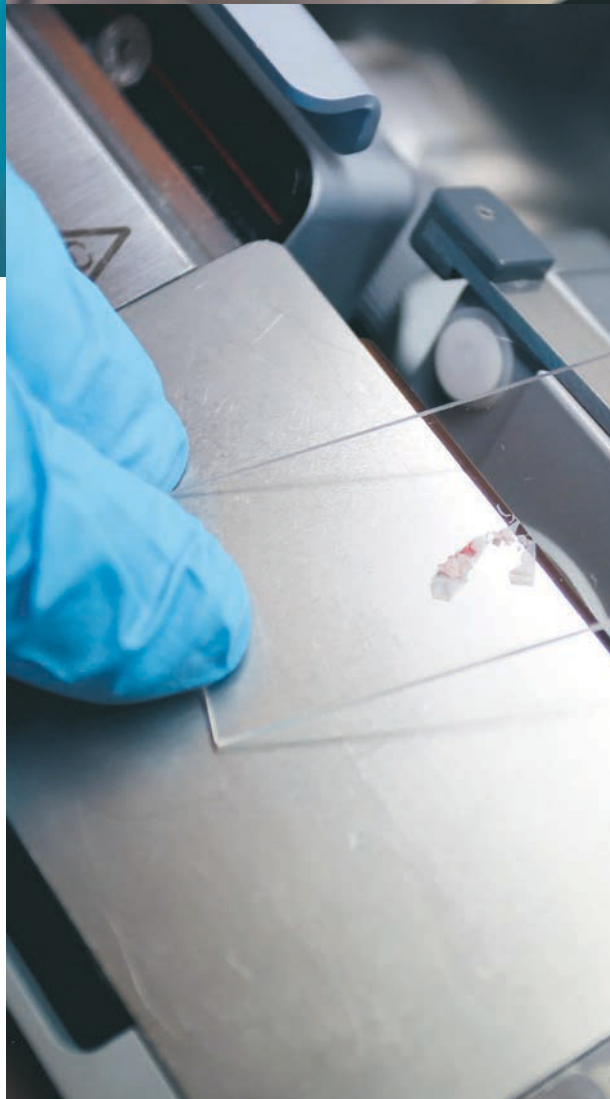
– Vi gjorde ett endovaskulärt ingrepp och hejdade förloppet. Nu ligger han uppe på avdelningen, ser lite i kors men annars mår han ganska bra. Han höll på att dö igår.

Men även om det kan slå om snabbt till akut läge präglas arbetet på kliniken av lugn och planerad verksamhet. Ofta med syfte att ställa diagnos eller förbättra medicinering och behandling. En viktig del i det arbetet är laboratoriet på neuromuskulära enheten.



Olof Danielsson





**Olof Danielsson** är överläkare och ansvarig för enheten, han delar sin tid mellan laboratoriet och det kliniska arbetet. Det blir många och långa promenader genom kulvertarna som förbinder sjukhuset med universitetet.

– Ja, jag får ju bra kondition i alla fall. Och så är det skönt att slippa gå ut när det är vinter och kallt, konstaterar han när han visar vägen tillbaka till sjukhusets huvudingång.

Vi har precis besökt laboratoriet som byggdes upp på sjutiotalet av pionjären KG Henriksson. Det utmärks, trots sitt fysiska läge, än i dag av närheten till patienterna. Här är det kliniker som analyserar den information de två biomedicinska analytikerna **Bo Häggqvist** och **Liv Gröntoft** får fram. Allt är ett hantverk som utförs med stor precision.

– Det kanske inte ser så speciellt ut, men det här är fortfarande ett kliniskt laboratorium, inte ett forskningslabb. Här jobbar neurologer, inte patologer, det gör oss unika, förklarar Patrick Vigren.



Liv Gröntoft

man avtal om att ta emot prover från Norrland, Skåne och Mellansverige. Därutöver kommer förfrågningar om second opinion från andra läkare och laboratorier.

– Vi hjälper gärna till, men vi vill att de som skickar prover hit ringer och pratar med oss först. Då kan vi föra en diskussion med behandlande läkare om vilka utredningar och infärgningar vi ska göra. Det brukar bli bäst så, det är ju inte alla som ska hit, konstaterar Olof Danielsson.

De läkare som specialiserat sig på dessa ovanliga sjukdomar ingår i ett nätverk som sträcker sig långt utanför Sveriges gränser. Man är mån om att hjälpa varandra. Många sjukdomar är underdiagnostiserade, det gör att man kan hitta många patienter, ja rent av en hel släkt, efter att en enda patient har fått sitt syndrom diagnostiserat. Men bara för att det finns ett namn på ett ovanligt syndrom behöver det inte innebära att patienterna är hjälpta.

– Det gäller att hantera sitt eget sökande efter kunskap så att man inte blir en frimärkssamlare av ovanliga diagnoser, påpekar Olof Danielsson.

#### STÄLLER FLERA ANDRA DIAGNOSER

Förutom ovanliga syndrom som upptäcks här ställer man också andra diagnoser. Ungefär hälften av patienterna har inflammatoriska sjukdomar som polymyosit och dermatomyosit, hit hör också olika reumatologiska tillstånd som exempelvis SLE och Sjögrens syndrom.

– Det är ofarligt att ta muskelbiopsi på de här patienterna, det behövs inte många snitt och man har en säker diagnos.

Ett annat sjukdomsområde som diagnostiseras här är mitokondriesjukdomar som kan yttra sig på många olika sätt. Alla är medfödda och leder till svåra och allvarliga tillstånd där skador på lillhjärnan hör till det som drabbar värst. Så kallade vaskuliter, inflammatoriska tillstånd i kroppens blodkärl, är ytterligare en grupp sjukdomar som lämpar sig diagnostisering i laboratoriet.

Olof Danielsson är noga med att patienten som regel behöver få veta hur prognosen ser ut och vilken typ av behandling det kan bli frågan om, snarare än att få ett exakt namn på sin sjukdom.





Bo Häggqvist

– Ringa in problemet, kontrollera det som behöver kontrolleras och behandla där det går att behandla. Det är ofta det viktigaste, säger han.

Många gånger är det funktionen i hjärta och lungor som står i centrum när sjukdomen fortsätter i sin egen takt.

– Är det muskulärt kan vi ofta behandla och i dag börjar vi också förstå hur vi ska kunna ge genetisk behandling. Annars handlar det om symtomatisk behandling. Som så ofta för oss neurologer.

Symtomatisk behandling är också det som kan erbjudas för patienter med Parkinsons sjukdom, en annan grupp patienter som får avancerad diagnostik och behandling på kliniken.

#### TELEMEDICIN FÖR PARKINSON

Docent Nil Dizdar Segrell är universitetsöverläkare och ansvarig för ett nytt projekt med telemedicin för patienter med Parkinsons sjukdom som startade i våras.

Nil Dizdar Segrell







Karimeh Hussein och Niklas Sjörud

Kliniken i Linköping är den andra neurologkliniken i landet, efter Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge, som nu fått möjlighet att använda avancerad övervakning av patienten i hemmet på detta sätt. Hittills har man haft två patienter som startat sin behandling med duodopa på detta sätt.

Över en av datorerna i Nil Dizdar Segrells rum hänger en stor kamera, här finns pekskärmar och teknisk utrustning. Just nu kan hon inte koppla upp sig mot någon patient men i september kommer en tredje person att använda systemet. Hon ser stora fördelar med tekniken. Med den blir det lättare att anpassa doserna av duodopa efter de aktiviteter som medicinen ska matcha.

– Inställningarna blir snyggare, det blir tryggt och lugnt för patienten och dessutom är det svårt att få till samma aktivitetsnivå på en sjukhusavdelning som man kan få till hemma, säger hon.

Nil Dizdar Segrell ser gärna att telemedicinen byggs ut ytterligare. Det skulle passa fler patientgrupper, inte minst de patienter med Parkinson som får apomorfinbehandling. Det skulle också passa de läkare som samarbetar inom upptagningsområdet. Men ofta är det tekniken som fallerar. Nätet måste hålla 4G-kvalitet, sekretessen måste säkerställas, hård- och mjukvaror ska fungera på ett säkert sätt.

– Nu väljer vi patienter utifrån vilken tillgång till nät de har, och det trots att tekniken egentligen har utvecklats jättemycket under senare år, berättar hon.

Telemedicin skulle kunna minska restiden för många patienter. Det skulle också göra det enklare för läkare på de olika sjukhusen att rådgöra med henne som specialist. På så sätt skulle både patientsäkerheten och patientens upplevda trygghet öka.

– Om det är trettio, fyrtio mil till kliniken är det bra om patienten och den behandlande läkaren kan ha kontakt med mig på det här sättet i stället för med vanlig telefon. På det här sättet kan jag se hur patienten rör sig, gör vissa rörelsetester och kan snabbare ställa rätt diagnos.

Med nya sätt att ha kontakt kommer också nya behov. Ett videosamtal måste hanteras som ett fysiskt möte med en patient. Det kräver nya rutiner och nya sätt att arbeta. Nil Dizdar Segrell spår att telefontiderna måste minska till förmån för videosamtalen.

– Annars blir vi överbelastade. Vi måste inse att videosamtal tar tid, det är inget vi kan klämma in mellan allting annat, konstaterar hon.

#### VIDEO ÄVEN INOM KLINIKEN

Övervakning med hjälp av datorer och videokameror är inte enbart en fråga om distansarbete. Även inom kliniken används tekniken och då för att möjliggöra den avancerade diagnosen av patienter med epilepsi. Uppe på avdelningen hittar vi undersköterska **Niklas Sjörud** som vant visar hur utrustningen fungerar. Genom att registrera allt som händer hos patienten blir det möjligt för neurologerna att lägga samman informationen för att förstå hur just den aktuella patientens sjukdomsbild ser ut.

– Det är kameror som täcker hela rummet utom toaletten, sedan har vi kameror i matsalen också så att patienten kan lämna sitt rum då och då, berättar Niklas Sjörud.

Han berättar att det finns mikrofon som gör det möjligt för honom att sitta kvar vid övervakningsenheten och samtidigt tala med patienten. Det kan behövas för att exempelvis kontrollera om patienten har frånvaroattacker. Uppstår anfall då patienten behöver tas om hand sitter alltid någon kvar vid övervakningsenheten medan sjuksköterskor och eventuellt jourhavande läkare tillkallas.

För att inte minst sjuksköterskorna ska känna sig säkrare i sin omvårdnad av patienterna har klinikchefen Patrick Vignen och hans kolleger infört en specialutbildning i tre steg, brons, silver och guld, för sjuksköterskorna. För varje steg är det tänkt att de också ska få en viss förbättring av lönen.

– Ännu har vi bara haft en bronskurs, men vi hoppas att det här kan bli en modell för fler neurologimottagningar i landet, som en ny sorts specialistutbildning, säger han.

Han berättar att man försökt efterlikna läkarnas ST-utbildning, så att sjuksköterskorna ska kunna genomföra utbildningen på betald arbetstid. Handledare har varit de erfarna sjuksköterskor som redan i dag finns på avdelningen.

**Karimeh Hussein** är en av de sjuksköterskor som just genomgått bronsutbildningen. Hon är nöjd och ser fram emot silverkursen liksom mot lite mer i lönekuvertet.

– Vad vi gör beror förstås på patienten, om vi kan hantera situationen då gör vi det, annars kontaktar vi läkaren som har jour. Det är skönt att känna sig lite mer säker, konstaterar hon.



**ELISABET BLOMBERG**  
frilansjournalist

Foto: SÖREN ANDERSSON

#### LÄS MER

Läs också om Neurologikliniken i Linköping och dess arbete med sömnsjukdomar på sid 74 i detta nummer. Artikeln ”Sällsynt diagnos ledde fram till forskargrupp om sömnsjukdomar” är skriven av Anne-Marie Landtblom, adjungerad professor i neurologi, själv verksam vid kliniken.







*Svenska neurologföreningens vårmöte, Falun 29–31 maj 2013*

## **Vidgade vyer i Falun**

"Neurologi i ett bredare perspektiv – möten med angränsande specialiteter" var temat för Svenska neurologiska föreningens vårmöte, som i år arrangerades av personalen vid neurologenheten på Falu lasarett. 220 deltagare från hela landet fick möjlighet att vidga sina vyer med föreläsningar med ingångar som ögon, öron-näsa-hals, klinisk genetik, neurologins diagnostiska gränsspecialiteter och så vidare. Neurologmötet refereras här av överläkare **Pierre de Flon**, Östersund, ST-läkare **Laleh Zarrinkoob**, Umeå och specialistläkaren **Katrin Roos**, Falun.





Neurologi är ett ämne i en mycket dynamisk utvecklingsfas. Inom ämnets egna kärnområden medför förbättrade diagnostiska metoder och utveckling av terapeutiska alternativ nya möjligheter att påverka sjukdomsförlopp och minska symtomutveckling. Vid vårmötet i Falun belystes utvecklingen inom områden i neurologins gränssnitt mot andra specialiteter. Under mötet framkom med önskvärd tydlighet att modern sjukvård är i behov av neurologisk kompetens i långt mer utbyggd omfattning än vad som i dag kan tillhandahållas i många delar av landet.

#### TEACHING COURSES LYCKAD NYHET

Vårmötet smygstartade med en nyhet för året, teaching courses, som riktade sig till ST-läkare men som i mån av plats även välkomnade andra yrkeskategorier. Det blev en välbesökt och uppskattad förmiddag. Föreläsningssalen var fullsatt och extra stolar togs in för icke föranmälda lyssnare. Totalt kom ett drygt 50-tal deltagare till denna session. Kursdeltagande bekräftades med kursintyg.

Eftersom huvudtemat på vårmötet var angränsande specialiteter till neurologi var detta även temat på teaching

courses. Föreläsarna **Bertil Lindblom**, professor i oftalmiatrik, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, **Jan Ygge**, professor i oftalmiatrik, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm och **Mikael Karlberg**, docent, ÖNH-kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, bjöd på nästan tre timmar med föreläsningar om ögon och öron.

- **Bertil Lindblom** gick systematiskt igenom sjukdomar i papillen. Efter en pedagogisk påminnelse om papillens normalanatomi följde en redogörelse av förändringar av papillutseendet av olika

genes, som papillödem, synnervsatrofi och glaukom. Papillödemets olika stadier beskrevs illustrativt, liksom hur papillödem vid till exempel ökat intrakraniellt tryck, inflammation, AION (ischemisk neuropati) eller infiltrativ process (till exempel tumör) särskiljer sig.

Som slutkläm fick vi också en orientering i OCT (optical coherence tomography), och den information som kan utvinnas genom denna metod.

- **Jan Ygge** föreläste om ögonrörelser och lyckades med hisnande visuella exempel få oss att inse att ögats normalmotorik kan vara precis lika fascinerande som patologin. Nästan trollkarlslikt använde han till exempel sina kunskaper om ögats normala rörelser till att i ett enkelt experiment med rullande bilder förleda hela salens syn så att oförvrängda bilder av Hollywoods vackraste stjärnor plötsligt upplevdes som monstruöst amorfa.

Ur denna fördjupade kunskap om det normala kunde han sedan med lätthet guida oss vidare i de sjukliga förändringarnas ursprung och konsekvenser.

- Även hos näste talare spelade ögonmotoriken stor roll, men nu som ett medel att se in i balansorganet. **Mikael Karlberg** följde upp med en föreläsning om det akutneurologiska ämne som får tankarna att snurra på mången jour, nämligen yrsel. Han tydliggjorde hur en väl genomförd klinisk bedömning, inklusive riktat status enligt minnesramsan HINTS (Head Impulse test, Nystagmus, cover test to Test Scew), vid det akuta vestibulära syndromet överträffar datortomografins träffsäkerhet vad gäller att skilja perifer från central yrsel.

Lite humoristiskt framkastades möjligheten att i stället för datortomografi av huvudet i stället införa fotledsrontgen som standardundersökning vid akut vestibulärt syndrom – eftersom ungefär samma mängd användbar diagnostisk information då kan fås till priset av lägre strålning ...

Utifrån kursutvärderingen efteråt var omdömet om såväl innehåll som framförande mycket positivt. Det uttalades en tydlig önskan om fortsatta teaching courses på kommande vårmöten.



Per Åmark

## BARNFRAMGÅNG PÅVERKAR VUXENVÅRD

- Som första del i det ordinarie programmet fick vi ett tydligt exempel på långsiktiga effekter av neurologiska landvinningar från barnneurologin. **Per Åmark**, professor i barnneurologi, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, visade i sin presentation på de utmaningar som vuxenneurologin står inför när frukten av barnneurologiska framgångar ska skördas.

Utvecklingen inom såväl diagnostik som terapi möjliggör för långt fler barn att få uppnå vuxen ålder trots neurologisk sjukdom. Det innebär en växande grupp av unga vuxna, av dr Åmark kallade ”de nya överlevarna”, med behov av ett multidisciplinärt omhändertagande.

Prematurlt födda barn, barn med kvarstående neurologiska symtom efter trauma, infektioner och tumörer, barn med neuromuskulära och mitokondriella sjukdomar och barn som numera överlever svåra encefalopatier genom avancerad intensivvård kommer att, tillsammans med sina initierade och enga-

gerade anhöriga, lämnas över för fortsatt omhändertagande inom vuxenvården.

Kring många av dessa individer behövs ett omfattande nätverk av sjukvårdskontakter där det i dagsläget inte alltid är klart var det samlade vårdansvaret ligger. Att inhämta kunskap om dessa inte sällan ovanliga tillstånd, sätta sig in i aktuella behandlingsmöjligheter, förstå omvårdnadsbehov och skapa en grund för de etiska överväganden som följer med en komplex vårdssituation innebär en växande utmaning för den neurologiska vården. Att möta dessa gruppers behov är en förutsättning för att de ansträngningar som ligger till grund för de barnneurologiska framgångarna ska kunna ge livskvalitet även i vuxen ålder.

Flera av dessa unga vuxna har också genomgått sin primära utredning när de diagnostiska möjligheterna var sämre än i dag. Det medför ett behov av vidgad kunskap för vuxenneurologen och förmåga att värdera behovet av eventuell kompletterad diagnostik inom ett spektrum av sjukdomar där man i dag saknar utredningserfarenhet.





Alex Karlsson-Parra

gjort att man nu kan hitta behandlingsbara encefaliter i en större omfattning än tidigare.

I sin presentation tog **Alex Karlsson-Parra**, docent, Akademiska sjukhuset, Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala, oss igenom den serologiska diagnostiken av autoimmuna och paraneoplastiska encefaliter. Vi fick bland annat lära oss att om man enbart analyserar serum och inte ryggmärgsvätskan kan det vara otillräckligt för att kunna ställa diagnos.

Subakut minnesstörning, psykisk störning och epileptiska anfall är triaden som ska få oss att tänka på ovan nämnda tillstånd. Tyvärr handläggs ett flertal av dessa patienter initialt på psykiatriska kliniker på grund av psykos. Sedan väcks misstanken om eventuell encefalopati när patienten progredierar i sina symtom och utvecklar epileptiska anfall.

Tillstånden är ofta kopplade till malignitet. Till exempel är anti-HU-antikroppar relaterade till SCLC (småcellig lungcancer) och anti-Ma-antikroppar till bröstcancer, testiscancer och SCLC. Det absolut vanligaste tillståndet, anti-NMDAR-antikroppsencefalopati är relaterad till teratom och den typiska patienten är en ung kvinna.

Man får heller inte glömma att många patienter med autoimmun encefalopati inte har en underliggande tumör. Till exempel har anti-VGKC-antikroppsencefalopati två undergrupper där anti-LGI1-antikroppar sällan är kopplat till bakomliggande malignitet medan anti-CASPR2-antikroppar är det.

Autoimmun och paraneoplastisk encefalopati har ett flertal differentialdiagnoser och är viktiga att identifiera och diagnostisera tidigt eftersom flertalet av tillstånden är behandlingsbara och prognosen god vid tidig behandling. Förutom tumörresektion, i de fall detta behövs, är förstahandsbehandlingen metylprednisolon och IVIG eller plasmaferes. Rituximab och/eller cyklofosfamid kan ges som andrahandsbehandling.

• Nästa föredrag hölls av **Niklas Dahl**, professor, Institutionen för immunologi,



Niklas Dahl, professor

En annan nyhet som kan följa med in i vuxenvärlden är olika former av kostbehandling som kommit till användning inom såväl epilepsi som vissa av de metabola tillstånden.

• I sessionen "Den fördjupade utredningen" fick vi ta del av utvecklingen och framgångarna inom neuroimmunologi och genetik. Vid misstanke om autoimmun eller paraneoplastisk encefalopati kan vi sedan 2010 analysera ett flertal antikroppar mot ytantigener, som anti-NMDA-receptor-antikroppar och anti-VGKC-antikroppar. Detta har

Albert Hietala

genetik och patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, som diskuterade genetiska aspekter på neurologiska sjukdomar. Han påpekade att många av framstegen i den moderna genetikforskningen drivits fram av andra yrkeskategorier än läkarkåren. För inte länge sedan fick man betala flera miljoner för analys av en persons genom, något som i dag kostar cirka 30 000 kronor.

Med "next generation sequencing" kan man parallellsekvensera en persons genom på betydligt kortare tid än tidigare. Det ger möjligheter men också förväntningar på att kunna få tillgång till genetisk information betydligt snabbare och billigare än vad som hittills varit möjligt. Det går också att välja specifika paket för analys, exempelvis ett "epilepsipaket" för en patient med misstanke om hereditär krampsjukdom. När den tekniska utvecklingen är drivande blir det en utmaning för kliniskt verksamma läkare att hantera möjligheterna på ett kliniskt klokt och relevant sätt.

- **Albert Hietala**, tidigare överläkare i neuroimmunologi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, numera på Karolinska universitetssjukhuset, som var moderator för sessionen avslutade denna med att rita av hjärnan på en whiteboard och pedagogiskt gå igenom parenkymskademarkörerna TAU, GFAP och NFL. Totalt sett en mycket intensiv session med många bokstavskombinationer att hålla reda på.

## MODERN NEUROUTENSIVVÅRD

- I nästa session fortsatte eftermiddagen med en presentation av professor **Per Enblad**, Institutionen för neurovetenskap, Akademiska sjukhuset, Uppsala, om modern neurointensivvård. I inledningen fick vi höra om hur den specialiserade neurointensivvården kommit till och om vikten av olika typer av neuromonitorering hos patienter med akut cerebral sjukdom. Begreppet "talk and die" kom till på 70-talet där till synes relativt välmående skallskadepatienter plötsligt dog på intensivvårdsavdelningen. Det visade sig att dessa patienter ofta dog på grund av hypoxi, hypotension eller för att de kom för sent till operation



Per Enblad

för evakuering av hematom.

Med en god neurointensivvård kan dessa patienter monitoreras och i dag vet man också att en primärskadad hjärna är mycket känsligare för ytterligare påfrestningar. Målet är att förhindra en sekundär hjärnskada.

Per Enblad gick också igenom olika typer av neuromonitorering, bland annat Neurovent-PTO (som kan mäta temperatur), ICP (intrakraniellt tryck),  $P_{aO_2}$  (vävnadsoxygenisering) och mikrodialyskateter (ischemidetektion). En ny svårighet blir att kunna värdera infor-





Fikapaus

mationen i förhållande till den kliniska bilden och inte behandla utifrån värden.

- Utifrån mötets tema (Neurologi i ett bredare perspektiv) lyftes även en av neurologins diagnostiska gränspecialiteter, neurofysiologin, fram i en session. Professor **Roland Flink**, Institutionen för neurovetenskap, Akademiska sjukhuset, Uppsala, tog avstamp i ett citat av Chadwick från 1994 att EEG var "... the most abused investigation in medicine ...", för att sedan visa vart den moderna utvecklingen tagit oss vidare.

Valet av utredningsstrategi har utvecklats. Genom ökat antal elektroder, förbättrad placering och utveckling av möjligheter till längre samplingstid, med bland annat portabla registreringsenheter, har möjligheten till bättre analys av fokuslokalisering ökat. En nyhet inom signalanalys är nya metoder för analys av tidigare bortfiltrerade högfrekventa signaler, så kallade "fast ripples", som visat sig ha en god korrelation med epileptogena områden.

Viktig utveckling pågår också i arbetet med att sammanlänka EEG med avbildande tekniker som till exempel fMRI (funktionell magnetresonansavbildning). Inom intensivvården har

kontinuerlig registrering med reducerat antal elektroder i EEG-monitorn Nervus Monitor förbättrats genom utvecklade trendanalyser med komprimerad tidsbas. Tekniken förutsätter dock tränad tolkare för optimalt utbyte.

- Nestorn i neurofysiologi, professor **Erik Stålberg**, Institutionen för neurovetenskap, Akademiska sjukhuset, Uppsala, redogjorde för värdet av neurofysiologisk utredning vid Guillain-Barrés syndrom (GBS). Det blev en nyttig genomgång i den basala kliniska neurofysiologin. Sammantaget konstaterades att det, om det föreligger en för GBS typisk svaghet, finns anledning att göra en neurofysiologisk undersökning med neurografi för att få stöd för diagnosen. EMG är aktuellt först efter dag 10.

- Som tredje del i denna avdelning belyste **Anna Rostedt-Punga**, Institutionen för neurovetenskap, Akademiska sjukhuset, Uppsala, viktiga aspekter kring diagnostik och behandling av myastenia gravis. För klinisk värdering av muskeluttrötthet nämndes dels istest med två minuters kylning av ögonlock vid ptos, dels möjligheten att ge 60 mg

Mestinon med utvärdering efter 60 min som ett alternativ till Tensilon-test. Som nyheter i den serologiska diagnostiken nämndes nya antikroppar som kan påvisas hos patienter som är negativa för acetylkolinreceptorantikroppar. Utöver anti-MUSK-antikroppar kan man nu också identifiera antikroppar mot rapsyn och Lrp4.

Inom de neurofysiologiska utredningsmöjligheterna lyftes singelfiber-EMG fram som den mest känsliga metoden där graden av blockering korrelerar med graden av svaghet men där störningar kan förekomma även i kliniskt icke-svag muskulatur. Inom behandlingsområdet poängterades speciellt att det även inom myasteni-behandling kan bli aktuellt att överväga D-vitamintillskott.

D-vitaminet har en möjlig roll dels i den autoimmuna sjukdomsprocessen, dels genom att D-vitaminbrist i sig kan bidra till muskelsvaghet. Vi informerades om att nyttan av D-vitaminbehandling vid myasteni kommer att belysas i en behandlingsstudie. Inställningen till tymektomi kommenterades utifrån de stora variationer som anges förkomma i internationella riktlinjer. En större studie pågår i USA.



## SPECIALITETER HELHET TILLSAMMANS

Under torsdagseftermiddagens session om neuroonkologi såg vi ytterligare ett tydliggörande exempel på hur den bästa möjliga vården för patienten nås genom nära samarbete över specialitetsgränserna. Neurologerna **Anja Smits** och **Shala Berntsson**, båda vid Institutionen för neurovetenskap, Akademiska sjukhuset, Uppsala hade då vid sin sida **Sara Kinhult**, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, och neurokirurgen **Maria Zetterling**, också från Institutionen för neurovetenskap, Uppsala. Tillsammans diskuterade de hur faktorer som histologisk diagnos, molekylär diagnos, ålder, allmäntillstånd och befintlig eller hotande kognitiv/neurologisk påverkan avgör vilken behandling som sammanvägt blir den bäst lämpade för den enskilde patienten.

- **Sara Kinhult** inledde med en genomgång av prediktiva markörer vid högmaligna gliom med utgångspunkt från hur dessa kan vägleda behandlingsvalet i den äldre patientpopulationen. Som exempel på detta beskrevs hur en markörgen i tumören, MGMT (en DNA-reparationsgen), kan analyseras. Om MGMT på grund av metylering är inaktiv talar detta för en bättre effekt av temozolomid, varför denna analys öppnar upp för en mer individualiserad behandling, vilket ger en bättre livskvalitet.

Hon fyllde även på med en givande redogörelse för hur beslutsunderlaget för behandling av tumörer med oligodendrogliol differentiering kan förstärkas genom att införskaffa prognostisk information med LOH 1p/19q-analys.

- **Maria Zetterling** gav oss därefter insikter i modern neurokirurgisk behandling av lågmaligna gliom. Hon visade hur pre- och intraoperativ utredning med exempelvis fMRI, DTI-traktografi, neuronavigation, ultraljud, SEP och kortikal stimulering hjälper kirurgen i strävan efter en maximal resektion utan att ge patienten ytterligare deficit.

Även vakenkirurgins vinster och risker återgavs i sådan intresseväckande form att det inte bara handlade om att stimulera patientens cortex – utan även åhörarnas.

- I samma anda berättade **Shala Berntsson** om utvecklingen inom PET och MRI-teknikerna för diagnos och uppföljning av lågmaligna gliom.

- Tillsammans visade föreläsarna hur respektive specialitets bidrag smälte in i en helhetsbedömning och detta tydliggjordes inte minst i de spännande patientfall som moderatorn **Anja Smits** framförde vid sessionens slut. Publiken fick då tillfälle att tillämpa sina nyvunnna kunskaper inom de områden som nyss diskuterats genom omröstning av behandlingsval. Det utgjorde inte bara ett aktiverande och roande inslag utan visade även att föreläsarna tydligt lyckats med att nå fram med sina respektive budskap.

*”De lokala arrangörerna lyckades verkligen förmedla en känsla av att neurologi i Falun är en specialitet med energi och engagemang.”*

## REUMATOLOGI OCH NEUROLOGI

Att reumatologin har kopplingar till neurologin är välkänt och en session på temat välkomnades.

- Docent **Jon Lampa**, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, visade på intressanta aspekter på neuroimmun kommunikation där systemisk inflammation påverkar hjärnan, men hjärnan också kan ha möjligheter att påverka immunsystemet. Vid reumatologisk sjukdom kan nervsystemet påverkas av den aktuella grundsjukdomen i sig men också av behandlingen. Steroider kan framförallt ge psykiatriska biverkningar. Det finns också beskrivet aseptisk meningit av NSAID, huvudvärk och koncentrationsstörningar av metotrexat, demyeliniserande sjukdom av TNF-blockare för att nämna några exempel.

Vid systemisk inflammation förekommer ofta en fatigue av samma slag som vid MS, men inte sällan mer uttalad. En möjlig gemensam nämnare är IL-1beta där man, liksom hos patienter med MS, påvisat förhöjda nivåer i förhållande till friska individer. Man visade då också att nivåerna även är högre än vid MS och att nivåerna korrelerar med graden av fatigue.

När det gäller centrala nervsystemets möjlighet att påverka systemisk inflammation diskuterades vagusnervens möjliga roll utifrån de djurexperimentella landvinningar under 2000-talet som ligger bakom den av KJ Tracey stipulerade ”neuroinflammatoriska reflexen”. Vagusnerven har via omkoppling till adrenerga neuron en möjlig kontakt med mjälten och en efferent aktivitet i vagus har i djurförsök beskrivna effekter på systemiska cytokiner. En mindre studie med eventuell effekt av VNS (vagusnervstimulering) på systemisk inflammation på ett tiotal patienter nämndes.

- **Elisabet Svenungsson**, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, gav en värdefull genomgång av antifosfolipid-syndromet (APS). Till att börja med klargjorde hon att den korrekta benämningen är just så och att tidigare beteckningar, som exempelvis antikardiolipinantikroppssyndrom eller Hughes syndrom inte längre är aktuella. De kliniska symtomen är trombositutveckling, med förekomst av såväl venösa som arteriella trombosor, och graviditetskomplikationer. Utöver tidiga missfall förekommer också senare missfall och preeklampsi. I laboratoriediagnostiken analyseras dels antikardiolipin-antikroppar men också lupus antikoagulan. Den sistnämnda analysen poängterades som viktigast då den har starkast association med risken för symtom.

## VIKTEN AV SAMARBETE INOM STROKE

- Parallellt med reumatologisessionen hölls strokesessionen och det är alltid lika roligt att höra om framgångarna inom detta fält. **Tommy Andersson**, neurointerventionist, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, belyste vikten av samarbete mellan olika specialiteter för att möjliggöra trombektomier på kortast möjliga tid. Detta samarbete är



Middag i gruvan

främst mellan radiolog, neurolog och anestesilog. På Karolinska i Solna är trombektomi i dag tillgängligt dygnet runt.

Generellt kan man säga att trombektomi är aktuellt för patienter som kommer in utanför tidsfönstret för iv-trombolys, som har fått iv-trombolys utan större effekt eller där iv-trombolys inte kan ges av olika skäl. Långa tromber, över 8 mm, brukar inte lösas upp av iv-trombolys och därför kan man redan vid oklusion av ett stort kärl på CT-angio och över 12 på NIHSS-skalan fundera på om patienten är aktuell för trombektomi utifrån ålder, komorbiditet eller om trombektomi är tekniskt möjligt.

Inom upptagningsområdet för Karolinska i Solna kör man enligt "Drip and ship"-modellen som innebär att patienten får påbörja trombolys på sitt hem-sjukhus för att sedan transporteras med pågående trombolys till Solna för eventuell trombektomi.

För att visa hur bra detta är så hade Tommy Andersson bjudit in en patient från Falun som fått en hjärninfarkt med oklusion inom proximala delen av arteria cerebri media på vänster sida. Pa-

tienten hade vid insjuknande afasi och pares, hade fått IV-trombolys i Falun och transporterades till Karolinska för trombektomi.

Patienten har nu inga kvarvarande symtom förutom en besvärande trötthet. Patientens tog del av seminariet och kunde från podiet berätta om hur hon upplevde sitt insjuknande.

- Sessionen fortsatte med att **Elias Johansson**, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, höll en genomgång av sonotrombolys som han har introducerat i den kliniska vardagen i Umeå sedan 2011. Sonotrombolys avser ultraljudförstärkt trombolys som i praktiken startas samtidigt som man ger bolusdosen med Actilyse för att hjälpa till med fibrinolysprocessen. Flödeshindret som graderas från TIBI 0–5 identifieras och monitoreras som behandlingseffekt. Vid TIBI 0 ses inget flöde och vid TIBI 5 har man helt öppet kärl. Blödningsrisk anses inte vara ökad.

- Överläkare **Magnus Forsgren**, Kardiologkliniken, Falu lasarett, Falun, gick igenom olika metoder för att hitta förmaxflimmer, något som är vanligare än

vi tror. Flera mindre screeningstudier och pacemakerstudier har visat att cirka en tredjedel av alla flimmer är tysta. Återinsjuknande i stroke på grund av flimmer är mycket vanligt och det är därför viktigt att hitta dessa patienter och behandla dem med antikoagulantia.

Den konventionella metoden för att hitta flimmer är monitorering med Holter-EKG (långtids-EKG). Studien PROPPSTOPP har jämfört Holter-EKG med tum-EKG och resultatet är att fler flimmer upptäcktes med tum-EKG, som verkar vara en lovande metod. Holter-registrering på 24 timmar som i dag är standard är inte alls en bra metod för att hitta flimmer.

En mera avancerad flimmerdetektion kan man få med olika verktyg som Event recorder och Loop recorder. Dessa är i första hand till för att hitta allvarligare arytmier i samband med till exempel synkopé och är inte aktuell för strokepatienterna. Framtiden verkar bjuda på bland annat olika appar till mobiltelefoner och andra mindre apparater som detekterar flimmer.

- Sista föredraget i sessionen hölls av **Kristina Hambræus**, Kardiologklini-





ken, Falu lasarett, Falun. Det handlade om kardiovaskulär sekundärprevention och nya orala antikoagulantia (NOAC). Behandlingsbara riskfaktorer nämndes och vi fick lära oss att det inte finns någon grund till att rekommendera rödvin längre. Däremot kan vi fortsätta att rekommendera fysisk aktivitet och rökstopp samt hålla lipider, glukos och blodtryck nere.

PREDIMED-studien har visat att stroke risken minskar med en kost som innehåller olivolja eller nötter. Effekten verkar vara antiinflammatorisk med en nedreglering av bland annat CRP och interleukin-6.

I dag finns tre NOAC-preparat på marknaden, Rivaroxaban, Dabigatran och Apixaban. Det finns mycket frågor

och funderingar kring dessa läkemedel. Riktlinjer och råd för användning kan man hitta på Svenska sällskapet för trombos och hemostas (SSTH.se). Vid blödning finns i dag ingen antidot och rekommendationerna är att ge faktor VIIa (NovoSeven) och kontakta koagulationsjouren.

#### ÅLD RANDETS SJUKDOMAR

Efter att med nöje ha fått följa med på en resa från de allra yngsta patienternas särskilda behov via vuxenårens neurologi, nådde vi på vårmötets sista dag slutet på resan i åldrandets sjukdomar. Under moderatorn docent **Christer Nilssons** ledning målades en detaljrik tavla av vår tidigare och nuvarande kunskap om demenstillstånd upp.

- Neuropatologen **Elisabet Englund**, Patologiska och cytologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, gav oss tydliga bilder av demenssjukdomarnas hela spektrum, som sedan hängde kvar på näthinnan inför de fortsatta presentationerna på samma tema. Hennes pedagogiska genomgång av de histologiska förändringarna vid respektive tillstånd knöt väl an till neurologen Christer Nilssons påföljande diskussion om hur entiteterna kliniskt åtskiljer sig.

- Med en väl lagd grund kunde sedan docent **Martin Ingelsson**, Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Akademiska sjukhuset, Uppsala, redogöra för sin forskningsgrupps arbete med att utifrån de i dag gällande teorierna om de olika sjukdomsmekanismerna hitta framtidens bot.

Utan att tappa skärpan i detaljerna lyckades de tre föreläsarna gemensamt täcka ett område som sträckte sig brett från högprevalenta tillstånd som Alzheimer till frontotemporallobsdemensernas undergrupper, från sjukdomarnas ursprungsbeskrivningar till likvornmarkörer, CBF-SPECT och PET i dagens diagnostik och från neuropatologisk förändring till terapimöjlighet. På vägen bjöds vi på en historisk inblick i medicinens attitydskifte mot dessa tillstånd genom åren och sessionen i sin helhet inbjöd till insikten att minnessjukdomar är långt ifrån ett föråldrat område.

#### DET SOCIALA PROGRAMMET

De lokala arrangörerna lyckades verkligen förmedla en känsla av att neurologi i Falun är en specialitet med energi och engagemang. Det aktuella föreläsningsprogrammets genomgående höga och jämna kvalitet inramades av trivsamma kringarrangemang.

Mötets luncher och kaffepauser intogs i Folkets Hus, på sedvanligt sätt samplacerat med mötets sponsorer. Givande mingel och värdefullt informationsutbyte följde med förtäringen. Välkomstmottagningen första kvällen kryddades med guidad tur i Falu koppargruva, ett "sine qua non" (svenska: ofrånkomlig förutsättning), för ett möte i Falun. Minst lika traditionstyngd men i ett mer privat perspektiv var miljön på Carl Larsson-gården i Sundborn där torsdagsmorgonens frukost stod uppdukad på vackra och dignande långbord i trädgården.

Den föregicks av en guidad tur genom konstnärsparets hus. En fascinerande inblick i kreativitet och omsorg om detaljer. De lokala arrangörernas personliga engagemang i aktiviteten med egenhändigt iordningställda frukostläckerheter är i mångt och mycket en parallell till utvecklingen inom neurologin på något mindre sjukhus.

Enskilda personers starka engagemang är i stora delar avgörande för hur och i vilka former specialiteten utvecklas lokalt.

#### PIERRE DE FLON

överläkare, Neurologmottagningen, Centrum för medicinska specialiteter, Östersunds sjukhus

#### LALEH ZARRINKOOB

ST-läkare, Neurologkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

#### KATRIN ROOS

specialistläkare, Neurologkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Falun



# Rapport från Svenska Neurologföreningens årsmöte

Under neurologföreningens interna del av mötet lyftes två viktiga frågor av allmänt intresse.

Den första var information om hur föreningens strategiska arbete har intensifierats under det gångna året. Utvecklingen inom ämnet ger större behov av en samlande strategi i utvecklingsarbetet. Neurologföreningen vill ta på sig en samlande roll och söker samverkan med de olika sällskap som organiserats inom neurologins vittomspännande fält. Förhoppningsvis finns möjligheter att utveckla alternativ till de sedan länge efterfrågade men fortfarande avsaknade nationella riktlinjerna inom neurologi.

Behandlingsrekommendationer utvecklade inom de olika sällskapen kan bli ett modernare verktyg med bättre möjligheter till kontinuerlig uppdatering. Något som många uppfattar som en nödvändighet för att rekommendationerna ska få önskvärd inverkan på vården.

Den andra var att Neurologföreningen söker närma sig de olika register som utvecklas, och är under utveckling. SNF vill att registerhållarna eftersträvar en tidig anpassning av registren till användarnas behov och möjligheter att både föra in och ta ut relevant information för att göra registren så välanvända som möjligt i kliniken.

## MÅNGA ST-LÄKARE

Att 21 ST-läkare deltog på vårmötet var mycket glädjande. Kanske berodde detta på den uttalade ambitionen att öka ST-aktiviteter på vårmötet. Parallellt med sessionen "strategiska frågor" hade ST-läkarna en separat träff där ST-relaterade frågor diskuterades.

ST-representanten i SNFs styrelse, Laleh Zarrikoob, informerade bland annat om studierektorsnätverket, ett nätverk för studierektorer i neurologi för att diskutera utbildning och andra ST-relaterade frågor på en nationell nivå. Studierektorsmöte hålls årligen och i år var fokus på olika inventeringar för att komplettera den nuvarande bristen på specialistkompetenskurser (SK-kurser).

På ST-träffen framkom exempel på olika lokala lösningar. Till exempel träffas ST-läkare från Nyköping, Falun, Västerås, Karlstad, Örebro och Uppsala två dagar på hösten och två dagar på våren och föreläser för varandra och tar del av inbjudna föreläsare. Studierektorerna från Uppsala och Örebro brukar vara med och ett kursintyg delas ut.

Att fortsätta med teaching courses på vårmöten var samtliga positivt inställda till. Neuroonkologi, ett område där en kurs är ett krav men som i dag saknas som SK-kurs, kom upp som förslag på teaching course till nästa vårmöte som ska äga rum i Uppsala.

Förslag att ha en heldag på vårmötet för ST-läkare kom upp men man får se om det går att genomföra praktiskt. Att presentera sitt vetenskapliga arbete i form av en poster var ett annat förslag.

## VIKTIGT MED STUDIEREKTOR PÅ PLATS

Vikten av att ha en studierektor på plats och inte på närmaste universitetssjukhus belystes, men detta betyder att studierektorn inte är neurolog på många sjukhus runt om i landet. Det finns inget krav från socialstyrelsen på detta men från föreningens sida är det önskvärt att en studierektor i neurologi ska vara neurolog.

Detta diskuterades fram och tillbaka under ST-träffen. Det var inte självklart för deltagande ST-läkare att studierektorer nödvändigtvis ska ha samma specialitet. Viktigare var att ha möjlighet att träffa sin studierektor med jämna mellanrum och att denne känner till ens kliniska vardag, något som kräver att studierektorn finns på samma sjukhus.

Sammantaget så var mötet mycket givande med stort engagemang från deltagande ST-läkare. Det blir en spännande utmaning att förbättra och strukturera upp framtida vårmöten med ST-inriktade aktiviteter.

# Optogenetik





# – möjlig framtida bot vid **epilepsi**

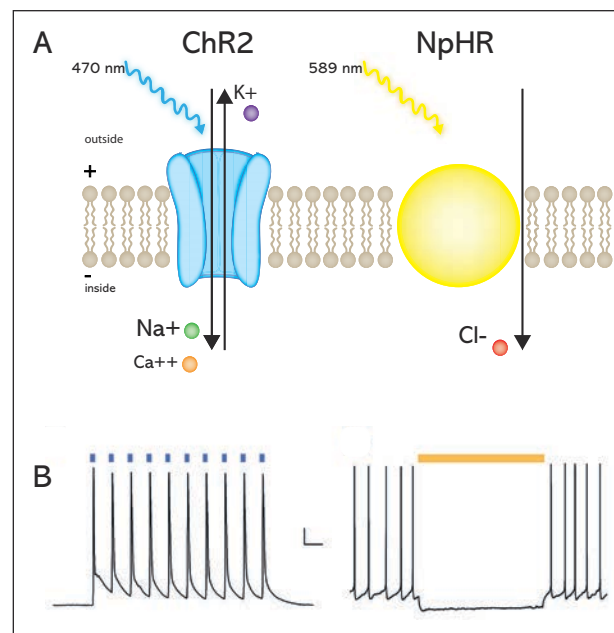
Epilepsi är en vanlig och allvarlig neurologisk sjukdom. De behandlingar som finns medför ofta biverkningar och en stor del av patienterna når inte anfallskontroll med tillgängliga läkemedel. Nya behandlingsstrategier där anfallskontroll kan uppnås utan att påverka den normala funktionen är ett av epilepsiforskningens högsta mål. Forskning visar att i framtiden skulle optogenetik kunna vara en möjlig väg dit, skriver här medicine doktor **My Andersson** och professor **Merab Kokaia**, Epilepsicentrum, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet.

**Optogenetik är det kombinerade** användandet av genetiska och optiska metoder för att styra väldefinierade processer i en specifik cellpopulation med stor temporal exaktighet. Med denna teknik kan aktiviteten i hela neurala nätverk eller specifika populationer av celler kontrolleras, i realtid både i hjärnan och i vävnadspreparationer.

Detta är möjligt tack vare modifierade mikrobiella ljusaktiverade membranproteiner, opsiner, som fungerar som jonkanaler, jonpumpar eller G-proteinkopplade receptorer. Beroende på vilket jonslag och i vilken riktning denna rör sig kommer en ljusaktivering av jonkanalen eller jonpumparna att excitera eller inhibera nervcellen.

Det första opsinet som uttrycktes i däggdjursneuron var channelrhodopsin (ChR2) från den encelliga algen *Chlamydomonas reinhardtii*<sup>1</sup> (figur 1a). Opsinet levererades med hjälp av en lentivirusvektor och konstruktet gjorde nervcellerna känsliga för blått ljus. När cellerna blir belysta öppnar ChR2 och släpper igenom natrium och kalium. Resultatet av detta blir en depolarisering som leder till att cellen fyrar av aktionspotentialer. Att ett membranprotein från en alg kun-

## KONTROLL AV NERVCELLSAKTIVITET MED OPTOGENETIK



Figur 1. A) Till vänster: Channelrhodopsin-2 (ChR2) är en jonkanal som släpper igenom positiva joner och som kan uttryckas i specifika cellpopulationer. Kanalen öppnas av blått ljus, jonerna diffunderar då med sin elektrokemiska gradient och depolariserar cellen. Till höger: Halorhodopsin (NpHR) är en ljusaktiverad kloridpump som hyperpolariserar cellen när den aktiveras med gult ljus.

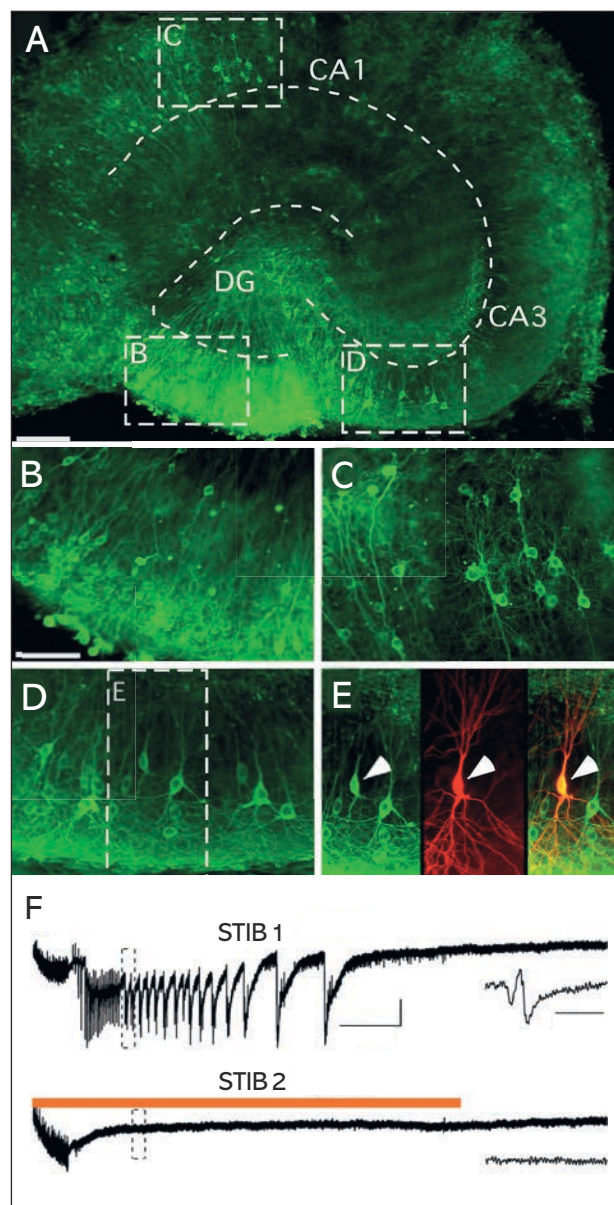
B) Till vänster: Aktivering av ChR2 kan ske med stor temporal exaktighet. Exemplet visar en registrering av aktionspotentialer i en kortikal pyramidcell, med helcells patch clamp-teknik. Aktivering av ChR2 med 10 stycken 1 ms långa pulser av blått inducerade 10 stycken aktionspotentialer (skala: 10 mV och 50 ms). Till höger: I motsats till ChR2 motverkar aktivering av NpHR med gult ljus generering av aktionspotentialer. I exemplet triggas aktionspotentialer genom att depolarisera membranet med en konstant ström i hippocampala pyramidceller som uttrycker NpHR. Cellen slutar fyra aktionspotentialer vid en gul ljuspuls (skala: 10 mV och 50 ms).

de uttryckas utan större problem i en mammaliec cell och aktiveras utan tillförsel av ytterligare substrat var oväntat och efter upptäckten undersöktes flera redan kända opsiner för möjligheten att användas som optogenetiska verktyg.

Nästa opsin ut blev halorhodopsin (*Natromonas pharaonis* halorhodopsin, NpHR), från halobakterien *Natromonas pharaonis*, en kloridpump som vid aktivering av gult ljus pumpar in klorid i cellen och hyperpolariserar den<sup>2</sup> (figur 1b). NpHR behövde flera förändringar i genstruktur för att kunna uttryckas effektivt i nervceller och sedan första publikationen har många olika modifierade opsiner publicerats<sup>3</sup>. Olika egenskaper som till exempel snabb kinetik, ökad ljus-



## EPILEPTIFORM AKTIVITET HÄMMAD AV OPTOGENETIK



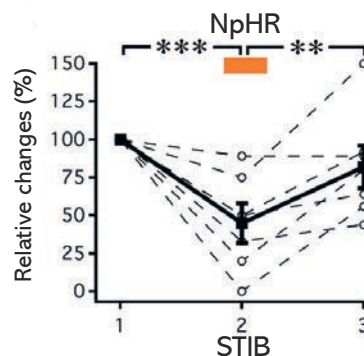
känslighet eller ökad jonkonduktans gör dem lämpliga för olika tillämpningar och tekniken har utan överdrift revolutionerat den neurobiologiska forskningen.

## OPTOGENETIK VID EPILEPSI

Epileptiska anfall tros uppstå på grund av en obalans mellan excitation och inhibition i neurala nätverk. Förlust av inhibitoriska interneuron och GABAerga synapsterminaler är ofta observerat i samband med epilepsi och leder till en minskad hämning och kontroll av exciteriska glutamaterga neuron<sup>4,6</sup>.

I de fall där man vet var anfallsfokus finns, som vid temporallobepilepsi, skulle optogenetiska verktyg kunna användas för att minska nervcellernas retbarhet och stoppa anfallsaktivitet genom att tysta eller aktivera specifika cellpopulationer i området. En strategi skulle vara att uttrycka kloridpumpar i exciteriska neuron och direkt stoppa och förhindra spridning av anfallsaktivitet.

G



Figur 2. Odlade organotypa hippocampala vävnadsskivor, en in vitro-modell för farmakoresistent epileptisk vävnad användes för att utvärdera effekten av NpHR för att hämma epileptisk aktivitet inducerad av elektrisk stimulering (stimulus induced bursting, STIB). NpHR uttrycktes i pyramidceller och kornceller med hjälp av en virusvektor som hade en CaMKII-promotor och ett fluorescerande rapportörprotein (enhanced yellow fluorescent protein, EYFP).

A) Bilden, tagen i epifluorescensmikroskop, visar immunoreaktivitet mot rapportörproteinet EYFP efter transduktion med NpHR-virusvektorn (skala, 200  $\mu$ m). Inramade områden visas förstörade till höger. EYFP-märkt korncell i gyrus dentatus B, och inmärkt pyramidceller i CA1, C, och CA3, D.

E) Celler identifierade efter helcells patch clamp-registrering med hjälp av biocytin levererad via patch-pipetten. Gul färg indikerar dubbelmärkning av EYFP (grön) och biocytin (röd, skala: 100  $\mu$ m för B–E.).

F) Övre: Exempel på fältregistreringar av epileptiform aktivitet inducerad av elektrisk stimulering i CA1, stratum radiatum. Nedre: Elektrisk stimulering i närvaro av gult ljus aktiverar NpHR och hämmar den epileptiforma aktiviteten. Till höger finns förstoringar av epileptiform aktivitet (STIB, skala 0,5 mV och 3 s respektive 40 ms).

G) Relativ STIB-duration i individuella registreringar (prickade linjer och öppna cirklar) och medelvärden (medel  $\pm$  SEM; hel linje och fyrkanter) för NpHR och icke-transducerade organotypa hippocampuskulturer, illustrerar tre konsekutiva STIB. Förklaringar: \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ . Figuren är en ändrad version från Tonnessen et al, 2009, PNAS.

Vi testade detta, in vitro, genom att uttrycka NpHR i exciteriska pyramidceller och kornceller i odlade hippocampuskivor från mus, en modell för hyperexcitabel farmakoresistent epileptisk vävnad<sup>7</sup>. Gult ljus aktiverar NpHR, vilken då pumpar in klorid och hyperpolariserar cellen. Epileptiform aktivitet inducerades genom högfrequent synaptisk aktivering (stimulation train-induced bursting, STIB) och genom att lysa med gult ljus på vävnaden samtidigt reducerades den epileptiska aktiviteten kraftigt och i vissa fall blockerades den helt (figur 2).

Detta har sedan dess upprepats med framgång i olika djurmodeller av epilepsi *in vivo*<sup>8-11</sup>. Forskare vid Stanford University, undersökte om NpHR uttryckt i talamus kunde påverka anfallsaktivitet vid strokeinducerad talamokortikal epilepsi. De skapade ett "closed-loop-system" med EEG-monitorering och en processor som slog på laserljus vid anfallsaktivitet och genom att bara lysa på talamuscellerna kunde de normalisera EEG:t och stoppa anfallen<sup>8</sup>.

Ytterligare en strategi skulle vara att öka på inhibitionen av pyramidcellerna genom att uttrycka ChR2 i interneuron och aktivera dessa vid anfall. Professor Ivan Soltesz' grupp på University of California använde en musmodell av temporallobsepilepsi och uttryckte NpHR i excitatoriska celler och ChR2 i en population av interneuron<sup>10</sup>. Genom att använda olika färger på ljuset, aktiverade de olika opsiner och såg att anfallen reducerades kraftigt både i beteende och på EEG-nivå oavsett om de hämmade pyramidceller eller aktiverade interneuron.

Två studier på väg ut från vår grupp där vi studerat akuta anfallsmodeller *in vivo* och *in vitro* visar samma sak. Aktivering av NpHR uttryckt i excitatoriska celler minskar anfallsfrekvensen medan aktivering av ChR2 uttryckt i interneuron kan blockera anfallsaktiviteten helt.

#### TILLÄMPNING OCH FRAMTID

Sammantaget visar dessa studier på en viktigt "proof of principle" för användandet av optogenetik som en framtida behandlingsterapi för epilepsi men det är en lång väg kvar till tillämpning. Virusvektorer har testats för andra neurologiska sjukdomar och adenoassocierade virusvektorer har visat goda resultat vad gäller säkerhet över tid<sup>12-15</sup>.

Däremot är inget känt om effekterna av att uttrycka och aktivera opsiner över lång tid. Immunreaktivitet mot opsinet eller effekter av opsinerna på nervcellens jonhomeostas när det uttrycks över månader och år behöver undersökas både i normal och epileptisk vävnad. En lämplig ljuskälla behöver testas ut beroende på var anfallen har sitt ursprung, vid kortikal epilepsi skulle LED (light emitting diodes) kunna placeras direkt på cortexytan medan en mer invasiv metod med till exempel implantation av en optisk fiber skulle krävas för att nå djupare strukturer som hippocampus.

Framtiden är ljus vad det gäller användandet av optogenetik för att studera hjärnans olika funktioner, både vid normaltillstånd och vid patologi. De första försöken att använda tekniken för att dämpa anfall är lovande och visar att optogenetik har även potential att fungera vid epilepsier med olika underliggande orsaker, men det är flera utmaningar kvar att möta innan tekniken kan nå patienten.

#### REFERENSER

1. Boyden, E.S., et al., Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*, 2005. 8(9): p. 1263-8.
2. Zhang, F., et al., Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. *Nature*, 2007. 446(7136): p. 633-9.
3. Kokaia, M., M. Andersson, and M. Ledri, An optogenetic approach in epilepsy. *Neur opharmacology*, 2013. 69: p. 89-95.

4. de Lanerolle, N.C., et al., Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res*, 1989. 495(2): p. 387-95.
5. Mathern, G.W., et al., Reactive synaptogenesis and neuron densities for neuropeptide Y, somatostatin, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the epileptogenic human fascia dentata. *J Neurosci*, 1995. 15(5 Pt 2): p. 3990-4004.
6. Williamson, A., P.R. Patrylo, and D.D. Spencer, Decrease in inhibition in dentate granule cells from patients with medial temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 1999. 45(1): p. 92-9.
7. Tonnesen, J., et al., Optogenetic control of epileptiform activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(29): p. 12162-7.
8. Paz, J.T., et al., Closed-loop optogenetic control of thalamus as a tool for interrupting seizures after cortical injury. *Nat Neurosci*, 2013. 16(1): p. 64-70.
9. Wykes, R.C., et al., Optogenetic and potassium channel gene therapy in a rodent model of focal neocortical epilepsy. *Sci Transl Med*, 2012. 4(161): p. 161ra152.
10. Krook-Magnuson, E., et al., On-demand optogenetic control of spontaneous seizures in temporal lobe epilepsy. *Nat Commun*, 2013. 4: p. 1376.
11. Sukhotinsky, I., et al., Optogenetic delay of status epilepticus onset in an in vivo rodent epilepsy model. *PLoS One*, 2013. 8(4): p. e62013.
12. Leone, P., et al., Long-term follow-up after gene therapy for canavan disease. *Sci Transl Med*, 2012. 4(165): p. 165ra163.
13. Xiao, P.J., T.B. Lentz, and R.J. Samulski, Recombinant adeno-associated virus: clinical application and development as a gene-therapy vector. *Ther Deliv*, 2012. 3(7): p. 835-56.
14. Worgall, S., et al., Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. *Hum Gene Ther*, 2008. 19(5): p. 463-74.
15. Marks, W.J., Jr., et al., Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*, 2010. 9(12): p. 1164-72.



**MY ANDERSSON**  
medicine doktor, Epilepsicentrum, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds Universitet, Lund  
my.andersson@med.lu.se



**MERAB KOKAIA**  
professor, Epilepsicentrum, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds Universitet, Lund

*"Efter hand har Neurologikliniken i Linköping tagit emot många patienter med KLS, från hela landet och även från grannländerna."*

På Neurologikliniken vid Universitetssjukhuset i Linköping och Centrum för medicinsk bildvetenskap och visualisering, CMIV, forskar man sedan lång tid på sömnsjukdomar, främst Kleine Levin syndrom, en form av periodisk hypersomni. Det hela började när Anne-Marie Landtblom, professor och överläkare vid neurologenhetererna på Universitetssjukhuset i Linköping och Lasarettet i Motala, som jourhavande på akuten i början av 1990-talet stötte på och kunde diagnostisera en ung man med KLS. Här presenterar **Anne-Marie Landtblom** arbetet med sömnsjukdomar på kliniken, med utgångspunkt i KLS.

**I dag finns vid Neurologikliniken** och på Centrum för medicinsk bildvetenskap och visualisering, CMIV, en forskargrupp som inkluderar neurolog, doktorander, sjuksköterska, neuropsykologer, nuklearmedicinare och fysiker. Forskargruppens imagingprojekt leds av docent Maria Engström. Det började 1992 när en ung man, Mattias, sökt akuten upprepade gånger utan att någon diagnos kunde ställas. Föräldrarna var förtvivlade för en gång i månaden blev Mattias "konstig" och betedde sig osocialt och lite aggressivt. Han hade passerat distriktsläkare, psykiater och medicinare och

allt var "normalt": drog-screening, blodsocker och alla andra vanliga utredningar, inklusive skiktröntgen av hjärnan och samtal hos BUP.

Allt var alltså "utan anmärkning" utom Mattias själv. Emellan perioderna av sjukdom var han frisk och jobbade som matlaggarlärling. Slumpen medförde att det var under tecknad som träffade patienten på neurologjouren, och som så småningom kunde ställa diagnosen Kleine Levin syndrom. Jag hade nämligen samtidigt med det envisa Mattias-fallet råkat få syn på en artikel i Läkartidningen där man







*Ungdomar med störd sömn*

# Sällsynt diagnos ledde fram till forskargrupp om sömnsjukdomar

från norra Sverige rapporterade om ett par unga män med Kleine Levin syndrom, karakteriserat av veckolånga perioder av hypersomni, bulemi och beteendestörning, ibland hypersexualitet.

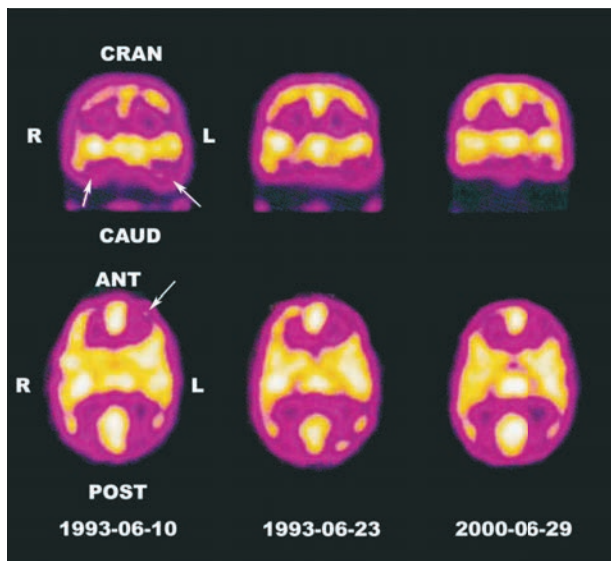
## PERIODICITET TYDDE PÅ KLS

Jag ringde upp föräldrarna för att ställa kompletterande frågor kring aptit och sömn, och fick bekräftat att förutom Mattias tillbakadragenhet och aggressivitet förekom ett ökat sömnbehov och bulemi – han åt allt i form av skräpmat, go-

dis och choklad i sina sjukdomsperioder. Patienten och föräldrarna fick nu retrospektivt skriva ett tidsschema med sjukdomsperioderna inritade – och det visade sig handla om en klar periodicitet: det var oftast symtom 7–10 dagar ungefär en gång/månad. Allt talade alltså för diagnosen Kleine Levin syndrom, KLS.

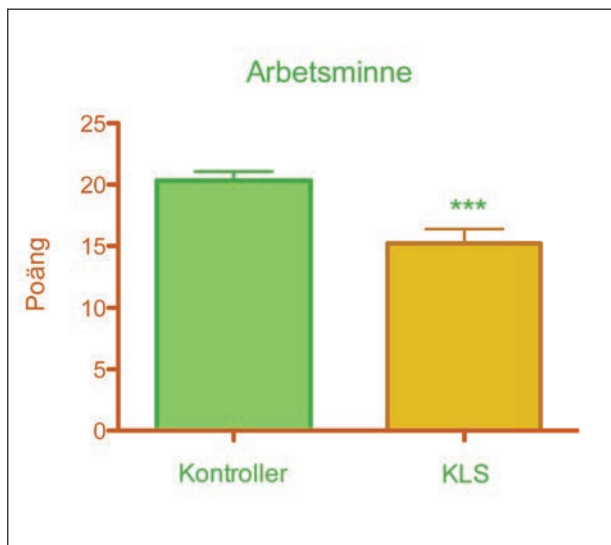
Det var påtagligt hur litet av kärnsymtomen som framkommit i den första anamnesen. När man utredde patienten vidare med neuropsykologiskt testning framkom dessutom en påtaglig störning av arbetsminnet och på undersökningen

#### SPECT MED HYPOPERFUSION TEMPORALT OCH FRONTALT



Figur 1. Hypoperfusion frontalt och temporalt särskilt vänster (L) under hypersomni (930610), efter hypersomnipperiod (930623) samt i viss mån kvarstående efter sju års symtomfrihet (000629)

#### ARBETSMINNET KAN VARA NEDSATT HOS PATIENTER MED KLS

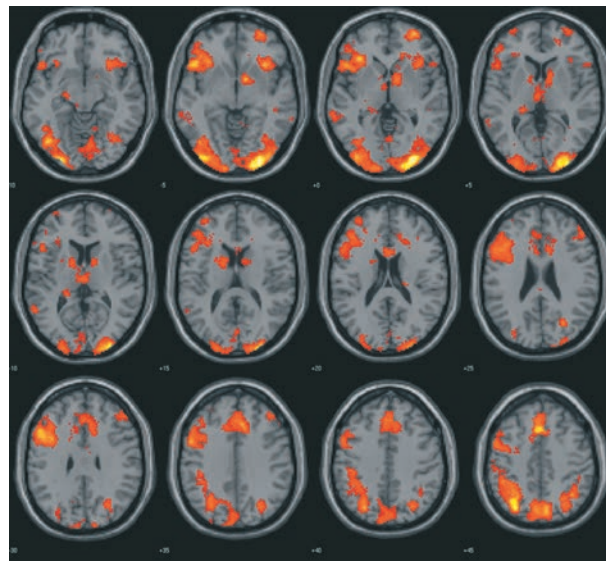


Figur 2. Genomsnittliga resultat (Stanine) vid testing av arbetsminne utanför hypersomnipperiod hos 18 KLS-patienter och 26 friska kontrollpersoner, signifikant skillnad ( $p < 0,001$ ).

av cerebralt blodflöde med SPECT (Ceretec) fanns en tydlig hypoperfusion frontalt och temporalt, både i symtomgivande period och mellan dessa.

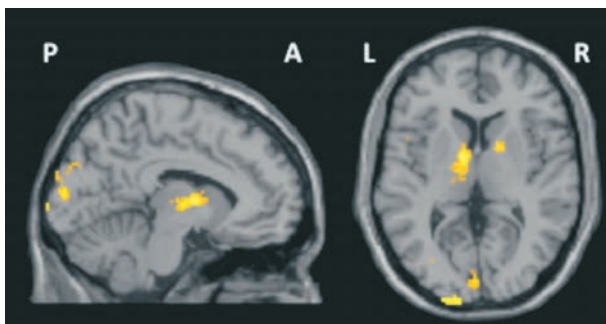
När Mattias efter ganska kort tid tillfrisknat fortsatte kontakten och vi följde upp den kognitiva funktionsstörningen. Efter sju års symtomfrihet hade Mattias fortfarande en minnesstörning och en viss hypoperfusion på SPECT (figur 1). Misstanken uppkom att KLS kanske inte är den självläkande

#### AKTIVERING VID ARBETSMINNESTEST



Figur 3. Typisk aktivering frontoparietalt vid arbetsminnestestning i fMRI.

#### BOLD-AKTIVERING VID FMRI AV KLS-PATIENTER



Figur 4. Patienter med KLS ( $n=18$ ) uppvisade signifikant högre aktivering i talamus, särskilt vänster (L) vid test med kognitivt paradigm (arbetsminnestest) i fMRI jämfört med 18 matchade friska kontroller.

Förklaringar: L = vänster; R = höger; P = posterior; A = anterior.

de sjukdom som ibland beskrivs i litteraturen. Fynden med avvikelser i cerebralt blodflöde och kognitiv prestation kunde upprepas hos fler patienter som utreddes på kliniken.

#### I DAG ETT TRETTIOTAL PATIENTER

Inom några år hade totalt sex patienter med detta ovanliga tillstånd undersökts och resultaten hade publicerats<sup>1,2,3</sup>. I dag har vi ett patientmaterial på cirka 30 patienter. Resultat från

flera av dessa patienter ingår i den stora översiktsartikel som publicerades av professor Isabelle Arnulf i Paris för några år sedan<sup>4</sup>. Här gick hon igenom alla publicerade fall, totalt 186 fall i världslitteraturen, för att lyfta fram karakteristiska symptom och inventera resultat av behandlingsförsök.

Efter hand har Neurologikliniken i Linköping således tagit emot många patienter med KLS, från hela landet och även från grannländerna. Forskningen om sjukdomens presentation, både avseende kognitiva och psykologiska aspekter, fortsätter och de senaste åren har man även inkluderat funktionell MRI av hjärnan i undersökningsarsenalerna<sup>5,6,7,8</sup>.

Förutom undersökningarna som visat påverkan på kognition (arbetsminne) (figur 2) och cerebralt blodflöde hos många patienter, så har även fMRI-studier genomförts med ett kognitivt verbalt paradig (figur 3). Dessa har visat avvikande fMRI-resultat vid tester av arbetsminne, där patienter med KLS aktiverar mer i talamus än kontrollpersoner (figur 4). Dessutom bekräftar fMRI den störning i temporal och frontala områden som tidigare demonstrerats med SPECT.

Sedan drygt tio år driver man i Linköping en patient-anhöriggrupp, med träffar två gånger per år. Här får patienter och anhöriga under en dag träffa personer med samma diagnos och man diskuterar och utvecklar strategier för livet i vardagen samt stöd från skola och kommun. Dessutom finns möjligheter att komma i kontakt med forskare som är involverade i projekt om sjukdomen. Det uppstår på så sätt en mycket fruktbar kommunikation mellan patient/anhörig och forskningsprojektet.

Informationsmaterial har utvecklats inom gruppen och det finns också en hemsida [www.kleinelevinklubben.org](http://www.kleinelevinklubben.org). Många personer med KLS behöver ju ofta förlängd skolgång och stöd i kommunikationen med skola, arbetsplats eller myndigheter och här ger man ofta varandra tips och råd. Gruppen är på så sätt också en egenvårdsgrupp.

*”Det finns tyvärr generellt vad gäller unga och trötthet/sömnighet alltför många exempel på missade och fördröjda diagnoser.”*

#### NARKOLEPSI ÖKADE ANTAL REMISSER

I samband med att unga personer insjuknat med narkolepsi efter Pandemrixvaccination i vårt land, har det ökade intresset för sömnsjukdom hos unga även lett till många remisser till neurologmottagningen i Linköping. Cirka 150–200 personer bedöms ha drabbats av narkolepsi efter vaccination i Sverige, många barn och tonåringar, men även yngre vuxna.

I början frapperades barnläkare av den dramatiska sjukdomsbilden och det fanns tankar om att vaccinationen kan ha utlöst en svårare form av narkolepsi. Efter studier på området har man i dag oftast uppfattningen om att det i stället handlar om att narkolepsi hos barn kan vara mer dramatisk i sin symtompresentation än hos vuxna.

I Östergötland är det 13 barn och ungdomar som fått narkolepsi efter vaccination, en mycket dramatisk ökning. Med utgångspunkt från den erfarenhet av patienter med hypersomni som forskningsgruppen i Linköping besitter, har vi nu utökad vår forskning till att omfatta även narkolepsi. Vi kan utnyttja den modell för cerebral testning som vi använt för KLS-fallen eftersom det visat sig att många unga med narkolepsi också har ett påtagligt försämrat minne. Här lyder forskningsfrågan huruvida försämrat arbetsminne kan hänföras till dagtrötthet och slumringstendens eller om det rör sig om en annan form av kognitiv störning, som i fallet KLS.

#### FÖRSKJUTEN SÖMNFASSYNDROM (DSPS)

I remissflödet framstår intressant nog en dominerande grupp av unga män med förskjuten sömnfassyndrom (DSPS), många med nattligt dataspelande. Det är ett växande samtidspåslag som kan medföra social isolering och försörjningssvårigheter. Forskningen visar att beroendeproblematik kan föreligga, även att depressivitet kan vara kopplat.

Utredning och behandling består i att motivera personen att successivt förskjuta dygnet rätt igen, med hjälp av ordnad fysisk aktivitet, ibland hypnotika eller melatonin, ljusexponering, sömnhygien, sanering av bruk av sociala medier, dataspel etc, således en ordnad dygnsrytmjustering. Kurator och KBT (kognitiv beteendeterapi) kan vara hjälp i detta sammanhang. Psykiskt status med depressionsscreening kan behövas.

Det behövs en skärpt observans på differentialdiagnostik vid sömniga ungdomar!

I tonår och yngre vuxen ålder är det vanligt med ökat sömnbehov och en viss förskjutning av dygnet, men det är givetvis oerhört viktigt att barnläkare, distriktsläkare och skolläkare beaktar möjligheten att ungdomar med sömnighet skulle kunna ha narkolepsi, Kleine Levin syndrom eller svår DSPS. Dessutom kan unga patienter med multipel skleros, MS, lida av MS-fatigue, svår trötthet och uttrötthet, som ett huvudsymtom, ett område som på senare tid lyfts fram och som vår grupp också forskat på<sup>9-12</sup>.

#### MÅNGA MISSADE DIAGNOSER

Det finns tyvärr generellt vad gäller unga och trötthet/sömnighet alltför många exempel på missade och fördröjda diagnoser – det framstår som ytterst viktigt att läkare kan ställa de viktiga diagnostiska frågorna för respektive diagnos.

När det gäller *narkolepsi* måste man kartlägga slumringstendens (helst genom instrumentet ESS, Epworth-skalan),



kataplexi, (det vill säga tonusförlust vid sinnesrörelse, särskilt skratt och skämt, men även vid sport och sex), hypnagoga/hypnapompa hallucinationer, sömnpa-rals (förekommer även normalt men inte så ofta), viktuppgång och störd nattsömn med livliga, oftast otäcka drömmar. Hos unga kan det också handla om pubertas praecox. Labtester som HLA och spinalt orexin ingår ofta i utredningen, liksom neurofysiologiska undersökningar (se nedan).

När det gäller KLS ska man kartlägga eventuell periodicitet för hypersomni, som ibland är mycket regelbunden, till exempel en vecka hypersomni per månad, men även under sjukdomsperiod eventuell bulemi (eller dålig aptit), depersonalisation, derealisationsupplevelse, regression, aggressivitet, kommunikationssvårigheter och subjektiv "yrsel", upplevelse att vara "i en bubbla".

För att utreda dagsömnighet eller hypersomni, och när vi inte kan utesluta narkolepsi, KLS och DSPS, ska man utnyttja möjligheten att göra actigrafi (sömnkartläggning), polysomnografi och/eller multipel sömnlatenstest (MSLT) på neurofysiologiska avdelningar.

När det gäller MS är det viktigt att screena för samtidiga neurologiska bortfall, som dock inte är obligata, vanligast känselstörningar, vattenkastningsproblem, men också värmekänslighet och kognitiva problem.

## FUNKTIONELL BILDDIAGNOSTIK

I detta sammanhang vill vi framhålla möjligheterna med funktionell bilddiagnostik. Patienter med hypersomni eller trötthetssyndrom har sällan morfologiska avvikelser som kan diagnostiseras med traditionella radiologiska metoder. Däremot finns det tydliga tecken på funktionella avvikelser som är kopplade till patienternas symtom, vilket vi har visat i fallet Kleine Levin syndrom.

Funktionell bilddiagnostik är alltså en lovande metod för tidig diagnostik av dessa sömnrelaterade sjukdomar. Det behövs dock mer forskning innan man kan införa dessa bilddiagnostiska metoder i klinisk praxis.

## REFERENSER

1. Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, Säfström P, Granerus G. A case of Kleine-Levin syndrome examined with SPECT and neuropsychological testing. *Acta Neurol Scand* 2002;105:318-321.
2. Landtblom AM. Temporal lobe dysfunction in Kleine-Levin syndrome. *Acta Neurol Scand* 2003;107:306
3. Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, Säfström P, Granerus G. Short term memory dysfunction in Kleine-Levin syndrome. *Acta Neurol Scand*, 2003;108:363-367
4. Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005;128:2763-2776.
5. Engström M, Vigren P, Karlsson T, Landtblom AM. The biology of hypersomnia clarified by working memory deficit in Kleine-Levin syndrome: An fMRI study. *Sleep* 2009;5:681-8.
6. Vigren P, Tisell A; Engström M, Karlsson T, Leinhard Dahlqvist O, Lundberg P, Landtblom AM. Low thalamic NAA concentration corresponds to strong neural activation in working memory in Kleine-Levin syndrome. *PLoS ONE* 2013; 8(2).
7. Engström M. Neuroimaging in Kleine Levin Syndrome. Kapitel i *Neuroimaging of Sleep and Sleep Disorders*, redaktörer Thorpy M, Nofzinger E and Maquet P. (Cambridge University Press, 2012.)
8. Engström M, Landtblom AM, Karlsson T. Brain and effort: brain activation and effort-related working memory in healthy participants and patients with working memory deficits (KLS). *Frontiers*, in press.
9. Landtblom AM, Flensner G, Callander M, Stawiarz L. The Swedish MS registry points out an important clinical problem: physical and psychological fatigue is a main symptom in multiple sclerosis. *Lakartidningen* 2004;44:3456-57
10. Flensner G, Ek A-C, Landtblom AM, Söderhamn O. Fatigue in relation to perceived health: people with multiple sclerosis compared with people in the general population. *Scand J Caring* 2008;3:391-400
11. Flensner G, Ek AC, Söderhamn O, Landtblom AM. Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomatology – an explorative survey. *BMC Neurol* 2011;11:27
12. Flensner G, Landtblom AM, Söderhamn O, Ek AC. Work capacity and health-related quality of life among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: A cross-sectional study. *BMC Public Health* March 2013, open journal, Page 224.



**ANNE-MARIE LANDTBLOM**  
professor och överläkare,  
neurologkliniken, US,  
Linköping  
anne-marie.landtblom@liu.se



# AVONEX<sup>®</sup> (interferon beta-1a) PEN

- ▶ En enkel injektionsprocedur med ett klick
- ▶ Lätt att lära sig
- ▶ En gång i veckan-dosering<sup>1</sup>



**Referens:** 1. Produktresumé för AVONEX<sup>®</sup> (interferon beta-1a)

**AVONEX<sup>®</sup> Rx(F), (interferon beta-1a), L03AB07, SPC 08/2012**

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

**För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och pris se [www.fass.se](http://www.fass.se).**

biogen idec

**AVONEX**  
(interferon beta-1a)

7 ÅR PÅ MARKNADEN <sup>1</sup>

118 000 PATIENTER HAR  
BEHANDLATS MED TYSABRI  
(NATALIZUMAB)<sup>2</sup>

FÖR MS-PATIENTER SOM  
BEHÖVER MER EFFEKT<sup>1</sup>

VAR  
4:E VECKA  
**TYSABRI**  
(natalizumab)

**Referenser:**

<sup>1</sup> TYSABRI SPC 08/2013

<sup>2</sup> Biogen Idec Data on file, June 2013, [www.biogenidec.ch](http://www.biogenidec.ch)

**TYSABRI® Rx(F), (natalizumab), L04AA23, SPC 08/2013**

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