

Neurologi

nr 1-2016

I SVERIGE



Mångfaldiga
internationella
perspektiv på
strokevård

ECTRIMS 2015.

Stor bredd, stort djup
och många toppar

Vägen till
standardiserade
Alzheimermarkörer

NEUROLOGISEKTIONEN CENTRALSJUKHUSET KRISTIANSTAD:

Teamarbetet ger tryggare patienter

COPAXONE® (glatirameracetat)

40 mg/ml 3 gånger i veckan



NYHET!
Appen MS-kompassen



IDAG VAR EN BRA DAG



COPAXONE® (glatirameracetat) 40 mg/ml är indicerat för behandling av skovvis förlöpande former av multipel skleros (MS) (se SPC avsnitt 5.1 för viktig information om den population för vilken effekt har fastställts). Copaxone är inte indicerat vid primär eller sekundär progressiv MS. Rekommenderad dosering för vuxna är 40 mg Copaxone (en förfylld spruta) administrerad som en subkutan injektion tre gånger per vecka med minst 48 timmars mellanrum. Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel, immunstimulerande medel. Förpackning: Copaxone 40 mg/ml finns tillgängligt i förpackning med 12 styck förfyllda sprutor med 1 ml injektionsvätska. Datum för senaste översyn av SPC 2015-01-22. **Rx, (F) Begränsning, vid nyinsättning subventioneras läkemedlet endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon β -preparat, eller när behandling med interferon β -preparat inte är ett lämpligt alternativ.** COPAXONE® tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg. www.teva.se. För ytterligare information och pris se fass.se.

TEVA

Neuroscience

Teva Sweden AB

Järnvägsgatan 11 | Box 1070 | 251 10 Helsingborg

Tel: 042 12 11 00 | Fax: 042 12 11 08 | info@teva.se | www.copaxone.se



Teamwork och kunskap...

När det första numret av Neurologi i Sverige kom ut för fem år sedan nämnde jag att en av våra målsättningar var att vi skulle bidra till kunskapsöverföring mellan regioner, kliniker och kollegor. Om vi har lyckats hittills får ni som läsare bedöma.

Ett exempel på ovanstående är reportaget från Neurologisektionen på Centralsjukhuset Kristianstad i detta nummer. Där har man sedan 2002 jobbat i ett parkinsonsteam där man tagit teamtanken på allvar. Alla i teamet träffar patienten vid nybesök vilket bland annat har resulterat i trygga patienter. Och man bokar in patienten i varandras kalender utan remiss-skrivande. Förutom att patienterna är nöjda, sparar arbetssättet pengar åt regionen genom minskade slutenvårdskostnader. Kanske något att fundera på under någon kafferast framöver.

Förutom detta hittar ni fylliga referat från ECTRIMS 2015 och Nordic Congress on Cerebrovascular Diseases, artiklar om möjligheter med stamcellsbaserad behandling av ryggmärgsskada, tidig prediktion av spasticitet efter stroke och en referensmetod för standardiserade mätningar av Alzheimermarkörer. Och lite till.

Ni som läst mina rader på den här sidan genom åren minns kanske att jag uppmuntrat till att höra av er om ni åker på kongress och kan tänka er att skriva. Jag envisas vidare och vill gärna att ni hör av er även framöver.

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
Överläkare, Professor
Institutionen för Samhällsmedicin
och rehabilitering
Umeå Universitet

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
Redigering: Ingela Andersson
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.neurologiisverige.se

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



Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8 000 exemplar



Ett avgörande vägval

Hos personer med aktiv skovvis förlöpande MS kan sjukdomen ha ett mycket snabbt förlopp. En effektiv behandling i tidigt skede kan skydda nervvävnaden och förhindra att skadorna blir bestående. Därmed kan man även minska risken för bestående funktionsnedsättning.¹

Lemtrada (alemtuzumab) minskar nivån av cirkulerande B- och T-celler och den efterföljande återbildningen ger ett immunsystem med minskad autoreaktivitet mot hjärna och ryggmärg. Behandlingen minskar signifikant utvecklingen av hjärnatrofi jämfört med SC IFN β -1a. Samtidigt visar kliniska data att Lemtrada stabiliserar eller till och med förbättrar funktionsförmågan hos många patienter.²

LEMTRADA®
alemtuzumab^{12mg}_{iv}

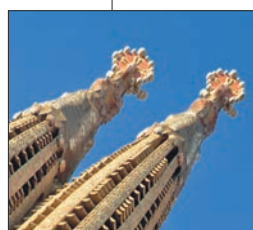
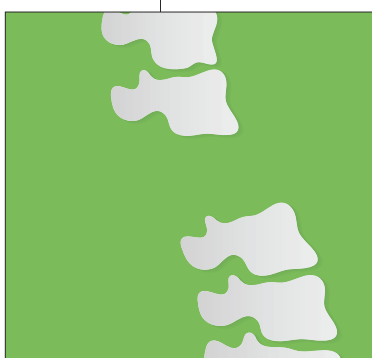
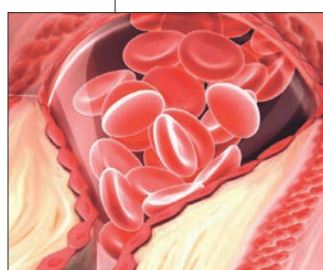
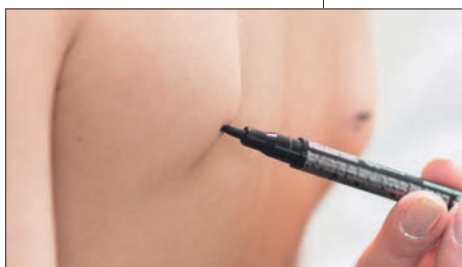
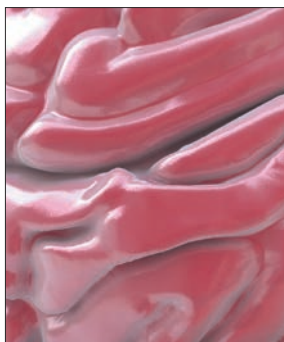
Ref. 1. Freedman M. et al. Can J Neurol Sci. 2013;40:307-323. 2. LEMTRADA SPC.

LEMTRADA® (alemtuzumab) 12 mg IV, Rx, EF, L04AA34, är en humaniserad 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. Förpackning: Koncentrat till infusionsvätska, lösning. 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 om biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för senaste översyn av SPC: 12/2013. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Sanofi Genzyme, Lindhagensgatan 120, 104 25 Stockholm. Tel. 08-634 50 00. www.genzyme.se

SANOFI GENZYME 

innehåll



Epilepsi

Fynd i levande human
hjärnvävnad kan leda till nya
behandlingar av epilepsi

My Anderson och Mérab Kokaia

14

Recension

Ny lärobok som fyller ett
stort tomrum

Jan Malm

18

Ryggmärg

Stamcellsbehandling av
ryggmärgsskada

Elena Kozlova

20

Kliniken i fokus

Neurologisektionen Central-
sjukhuset Kristianstad
Teamarbetet ger tryggare
patienter

Lisa Kirsebom

26

Referat

ECTRIMS 2015. Stor bredd,
stort djup och många toppar

Magnild Sandberg-Wollheim

36

CP

Tidig upptäckt och
behandling av barn med CP
ger bättre livskvalitet

Elisabet Rodby Bousquet

44

Spasticitet

Tidig prediktion av
spasticitet i övre extremitet
efter stroke

*Arve Opheim, Hanna Persson,
Anna Danielsson, Margit Alt Murphy
och Katarina Stibrant Sunnerhagen*

52

Stroke

Nordic Congress on
Cerebrovascular Diseases.
Mångfaldiga internationella
perspektiv på strokevård

Ann-Cathrin Jönsson

60

Alzheimer

Vägen till standardiserade
Alzheimermarkörer

Henrik Zetterberg

68

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8



Orion Pharma har utökat sin portfölj av icke-utbytbara generiska läkemedel med ännu ett preparat:

Pregabalin Orion

25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 225 mg och 300 mg hårda kapslar.

Välj Pregabalin Orion i receptförskrivningssystemet

Välj Pregabalin Orion på receptet eftersom det inte sker ett automatiskt utbyte på apotek.

Liksom för övriga generiska preparat från Orion ämnar vi erbjuda Pregabalin Orion till konkurrenskraftiga priser.* Pregabalin Orion är indicerat vid epilepsi som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering samt för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Hela Pregabalin Orion-sortimentet kan ordinerars vid dosdispensering.

ORION PHARMA AB • WWW.ORIONPHARMA.SE



* AUP, TLV november 2015.

Pregabalin Orion (pregabalin) antiepileptika [Rx]. (F). Vid epilepsi: som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Subventioneras vid: 1) epilepsi. 2) generellt ångestsyndrom endast för de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Behandling med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Patienter bör därför tillrättas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin. Hårda kapslar 25, 50, 75, 100, 150, 225 och 300 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2015-03-12. För priser och ytterligare information se www.fass.se



Förändringar i hjärnan redan 20 år före alzheimerdebut

Ungefär tjugo år innan de första symtomen på Alzheimers sjukdom uppträder syns inflammatoriska förändringar i hjärnan, enligt en studie från Karolinska Institutet som publiceras i tidskriften *Brain*. Forskarna följt flera sjukliga förändringar i hjärnan och fynden pekar på att aktivering av astrocyter på ett tidigt stadium kan spela en viktig roll för utvecklingen av sjukdomen.

Alzheimers sjukdom kännetecknas av att nervceller i hjärnan förtvinar, särskilt i områden som är viktiga för minnet. Exakt vad som orsakar celldöden är inte klarlagt, men många år innan de första symtomen uppträder sker tidiga, sjukliga förändringar, såsom inlagring av proteinet amyloid i form av amyloidplack, ansamling av tauprotein och inflammatoriska förändringar som slutligen leder till en försämrad koppling mellan nervceller. Exakt hur tidsförloppen ser ut i denna händelsekedja är fortfarande en obesvarad fråga.

Genom att studera personer i familjer med kända alzheimermutationer, med en kraftigt ökad risk att insjukna i sjukdomen, kunde forskarna undersöka förändringar som uppkommer mycket tidigt under sjukdomsutvecklingen. I studien deltog medlemmar från familjer med fyra olika kända alzheimermutationer och en grupp patienter med icke-ärfvlig, s.k. sporadisk Alzheimers sjukdom. Alla deltagare genomgick minnestester och undersökning med PET-kamera.

Hos mutationsbärarna fanns amyloidplack och inflammatoriska förändringar nästan tjugo år innan beräknad debut av minnesproblem. Den ökade mängden astrocyter var högst vid tidpunkten när amyloida plack började ansamlas i hjärnan. Nervcellsfunktionen, i form av glukosmetabolism, började minska ungefär sju år före förväntade minnesbesvär. Individer i familjer med ärftlig Alzheimers sjukdom som inte bar på någon mutation hade inga onormala förändringar i hjärnan.

– Inflammatoriska förändringar i form av ökad mängd astrocyter tycks vara ett mycket tidigt tecken som kan indikera start av sjukdomen. Astrocytaktiveringen är som högst ungefär tjugo år före förväntade symtom och därefter minskar den, till skillnad från ansamlingen av amyloidplack som ökar konstant med tiden, säger forskningsledare Agneta Nordberg, professor vid institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet och överläkare vid Geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.

Studien visar att sjukdomsprocesser bakom Alzheimers sjukdom startar många år innan sjukdomssymtomen märks och att det bör vara möjligt att sätta in skyddande behandling tidigt. Forskarna bakom studien menar att fynden indikerar att astrocyter kan vara ett möjligt mål för utveckling av nya läkemedel.

Källa: Karolinska Institutet

Förbättrade möjligheter att upptäcka Skelleftesjukan

Den ärftliga Skelleftesjukan är en allvarlig genetisk sjukdom som är relativt vanligt förekommande i norra delen av Sverige. Den i många fall svårdiagnostiserade sjukdomen, som kan drabba hela kroppen och orsakas av en förändring i arvsanlaget för proteinet transtyretin, ger väldigt varierande symtom.

Somliga patienter drabbas främst av besvär från magtarmkanalen och nervpåverkan, medan andra nästan enbart får förtjockad hjärtmuskel och så småningom utvecklar hjärtsvikt.

Studien visar att de varierande symtomen delvis beror på ålder och kön, och att äldre manliga patienter utvecklar en svårare grad av hjärtpåverkan. I Sverige finns mellan 200–300 personer med Skelleftesjukan.

Skelleftesjukan kan upptäckas genom hjärtundersökningar där en förtjockad hjärtmuskulatur kan vara ett tecken på sjukdomen. Problemet är att andra hjärtsjukdomar också kan ge en förtjockad hjärtmuskel, vilket innebär att sjukdomarna kan vara svåra att särskilja vid en ultraljudsundersökning.

– Jag har hittat specifika mått som bättre identifierar ett tjockt hjärta orsakat av Skelleftesjukan. Genom att mäta utslag på EKG och väggjtjockleken i vänster kammare med ultraljud, kan en säkrare misstanke om sjukdomen väckas.

– Vi fann att patienter med Skelleftesjukan hade dämpade utslag på EKG och relativt symmetriskt förtjockade hjärtmuskelväggar, jämfört med patienter som hade tjock hjärtmuskel av annan orsak, säger **Sandra Arvidsson**, doktorand vid Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin och författare till avhandlingen.

EKG och ultraljud är två lättillgängliga och överlag välanvända undersökningsmetoder vid misstanke om hjärtsjukdom. Användningen av dessa två mått kan därför öka sannolikheten att patienter med Skelleftesjukan erhåller korrekt diagnos i ett tidigare skede av sjukdomen.

En annan avgörande faktor för symtombilden vid Skelleftesjukan är att kika på sammansättningen av proteinet transtyretin hos patienten. Tidigare studier har visat att patienter med denna sjukdom haft två olika typer av proteinsammansättning. Många patienter har hela transtyretin-molekyler medan de hos andra patienter är delvis delade.

Studien visar att de patienter som uppvisade delvis delat transtyretin hade förtjockad hjärtmuskel i högre utsträckning och dessutom försämrades i sin hjärtsjukdom efter en levertransplantation.

Källa: Umeå Universitet



Sandra Arvidsson



JAG ÄR MATS

JAG HAR MÅL.
JAG HAR AMBITIONER.
HJÄLP MIG ATT NÅ DEM.

Mats, 57, patient med dystoni

 **XEOMIN®**
Botulinum neurotoxin type A
STRIVING TO PROVIDE MORE GOOD DAYS

XEOMIN® (botulinum neurotoxin typ A) [Rx]. En injektionsflaska innehåller 50 eller 100 enheter, pulver till injektionsvätska, lösning. För symptomatisk 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: 2015-05-04. Senaste översyn av produktresumé 50 enheter: 2015-05-04. För ytterligare information se www.fass.se.

Miia Kivipelto får Alzheimerfondens stora forskningspris



Miia Kivipelto. Foto: Erik Cronberg.

Miia Kivipelto, verksam vid sektionen för neurogeriatrik samt vid Aging Research Center, får priset för sina banbrytande insatser om riskfaktorer och preventiva åtgärder mot demens.

– Jag är mycket glad över det här priset. Det innebär att vi snabbare kan gå från forskning till implementering. Förhoppningsvis kan vi redan i år gå ut

med konkreta råd och riktlinjer för hur man genom särskild kosthållning och ökad fysisk aktivitet kan förebygga risken att drabbas av minnesstörningar, säger Miia Kivipelto.

Alzheimerfondens generalsekreterare Liselotte Jansson kommenterar valet av pristagare:

– Antalet demenssjuka beräknas vara dubblerat inom några år och något botemedel finns ännu inte. Med bättre insikt om livsstil och kosthållning kan antalet drabbade reduceras. Därför känns det extra viktigt att stötta Miia Kivipeltos forskning, då den innebär ett nytänk och utgör ett viktigt komplement till övrig akademisk grundforskning.

Källa: Karolinska Institutet

Alzheimerforskning prisas

Professor Kaj Blennow, Sektionen för psykiatri och neurokirurgi vid Göteborgs universitet/Sahlgrenska akademien, får Söderbergskas priset i medicin 2016, för enastående nyskapande forskning om Alzheimers sjukdom. Prissumman är på en miljon kronor.

Kaj Blennow har haft en enorm inverkan på Alzheimerforskningen och har med sin forskning bidragit till att finna och utveckla analyserna av biomarkörer för sjukdomen.

– Det är tack vare hans insatser som dessa numera mycket värdefulla och vanliga tester används såväl inom klinisk medicin, neurologi, geriatrik och psykiatri, som inom läkemedelsutvecklingen i hela världen, säger Kerstin Nilsson, ordförande i prisjuryn.

Kaj Blennow har haft som mål att göra sina forskningsresultat tillgängliga på kliniken, och hans laboratorium var därför först i världen med att introducera dessa analyser i diagnostisk rutin. Ett stort antal europeiska länder har därefter följt i hans fotspår och analysmetoderna används idag även i USA, Australien, Sydamerika och Japan.

Källa: Svenska Läkaresällskapet



Kaj Blennow

Träning vid demens gav bättre balans och minskat hjälpbehov

Regelbunden träning stärker balansen hos personer med demens och leder till minskat hjälpbehov. Detta visar ny forskning kring friskvård och hälsa för personer med demens som är gjord vid Umeå universitet och som publiceras i forskningstidskriften JAGS.

I studien med personer med demens på äldreboenden har Umeåforskare kommit fram till att regelbunden träning i form av övningar, som liknar vardagliga rörelsemoment och utförs med hög intensitet, kan förbättra balans och minska vardagliga hjälpbehov som exempelvis att förflytta sig och vid toalettbesök. Träningspass på 45 minuter, två till tre dagar i veckan, kan bidra till förbättrad livskvalitet för personer med demenssjukdom.

2012 fanns det enligt Socialstyrelsen 150.000 personer med demens i Sverige, en siffra som väntas öka till minst 250.000 år 2050, i takt med att andelen äldre bland befolkningen ökar. För närvarande kostar demenssjukdom samhället ungefär 60 miljarder kronor per år, enligt Socialstyrelsen.

– Regelbunden träning har en positiv effekt för personer med demens och borde därför vara en del av vården på äldreboenden. Studier som den här är ovanliga, men ger oss viktiga insikter att bygga vidare på för att utveckla en demensvård som på ett kostnadseffektivt sätt möter framtidens utmaningar och gör att personerna kan förbli självständiga längre, säger Annika Toots, doktorand vid Institutionen för samhällsmedicin och rehabilitering vid Umeå universitet och förste författare av artikeln.

Källa: Umeå universitet

Hög risk för fallolyckor kan vara ett tidigt tecken på Parkinsons sjukdom

Parkinsonpatienter har redan många år innan diagnos större risk för fallskador och höftfrakturer. En ny kohortstudie vid Umeå universitet visar på ett statistiskt samband där Parkinsonpatienter, upp till 26 år innan diagnos, oftare rådde ut för höftfrakturer jämfört med en kontrollgrupp. Patientgruppens högre andel fallolyckor kan bero på en gradvis försämrad balans, vilket i så fall kunna vara ett betydande sjukdomstecken i ett tidigt skede.

– Vi ställde oss frågan om fallskador i yngre ålder kan vara ett varningstecken på den försämrade balansförmåga som är utmärkande för Parkinsons sjukdom, säger Helena Nyström, som är doktorand vid Institutionen för samhällsmedicin och rehabilitering och medförfattare av artikeln.

– Genom att undersöka hälsodata ur register kunde vi se ett samband där personer som senare fick diagnosen Parkinsons oftare var inblandade i fallolyckor och att den högre risken för höftfrakturer kunde uppmätas mer än två decennier innan själva diagnosen.

Studien undersökte hälsodata från alla personer i Sverige som var minst 50 år 2005 (N=3,3 miljoner). Av dem fick 24.412 en parkinsonsdiagnos under perioden 1988–2012, och dessa personer matchades mot 10 kontroller vardera. Forskarna fann att 18 procent av parkinsonpatienterna (innan sin diagnos) och 11,5 procent av patienterna i kontrollgruppen hade varit med om åtminstone en skadlig fallolycka.

Källa: Umeå universitet

Stipendium för forskning inom multipel skleros

Sanofi Genzyme utlyser härmed ett stipendium för MS-forskning om *200 000 kronor* riktat till seniora forskare aktiva inom alla forskningsområden som berör MS.

Stipendiesumman skall användas för forskning inom MS och skall förvaltas av respektive universitet eller sjukvårdshuvudman.

Nomineringar, inklusive CV och publikationslista för den nominerade, skrivna på svenska eller engelska skickas till catrin.sundgren@sanofi.com senast 2016-05-30 och kommer att granskas av den vetenskapliga bedömningskommittén avseende genomförd forskning, pågående forskning och dess genomförbarhet, vetenskapliga kvalitet samt patientnytta.

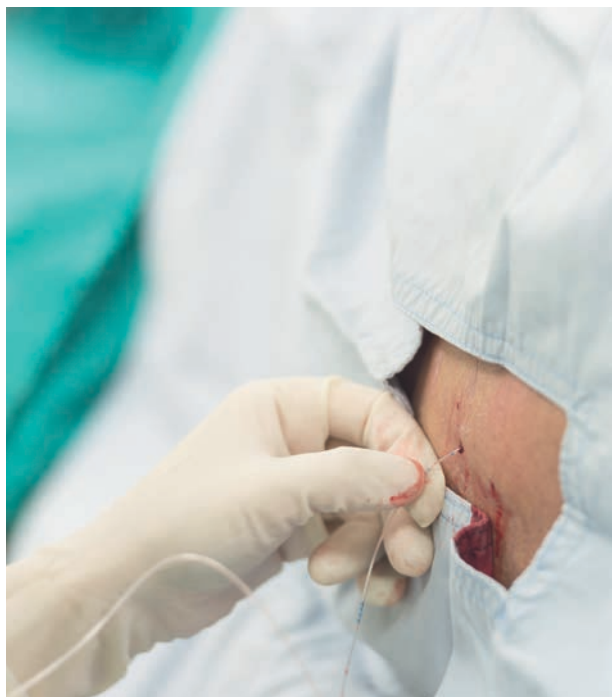
Även viktiga pedagogiska meriter och insatser för vården av MS-patienter som inte är direkt relaterade till forskning kan åberopas och kommer att beaktas.

Pristagaren kommer att tillkännages under hösten 2016.

Vetenskaplig bedömningskommitté:

Sten Fredrikson, Stockholm (sammankallande), Charlotte Dahle, Linköping, Kristina Gottberg, Stockholm, Jan Lycke, Göteborg, Kjell-Morten Myhr, Bergen





Markörer för att upptäcka neurodegenerativa sjukdomar

Proteiner från det lysosomala nätverket kan bli en hjälp att utveckla nya diagnos- och behandlingsmetoder för neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers och Parkinsons. Biomarkörer är ämnen som avspeglar biologiska processer i kroppen, och som kan ge information om en patients hälsotillstånd. Vid neurologiska sjukdomar är många proteiner förändrade i ryggmärgsvätskan som omger hjärnan, vilket beror på sjukdomsprocessen i hjärnan.

I sin avhandling har Andrea Boman undersökt om det går att använda proteiner från det lysosomala nätverket för diagnos, samt för utveckling av nya behandlingsmetoder mot neurodegenerativa sjukdomar.

– Vi visar att nivåerna av några specifika proteiner från det lysosomala nätverket är förändrade i ryggmärgsvätska från patienter med Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom, kortikobasal degeneration samt progressiv supranukleär pares. Sjukdomarna har olika profiler av dessa proteiner i ryggmärgsvätska, en upptäckt som gör att de skulle kunna användas som tidiga och specifika biomarkörer, säger Andrea Boman.

Studien visar att lysozym hade en skyddande effekt i både cell- och djurmodeller av Alzheimers sjukdom, och verkade genom att hindra hopklumpning av det giftiga protein som finns i senila plack.

– Resultaten visar att lysozymnivåerna stiger vid Alzheimers sjukdom som en försvarsmekanism. De förhöjda nivåerna av LAMP-2 verkar också vara en försvarsmekanism vid Alzheimers sjukdom, då våra studier visar att LAMP-2 påverkar tillverkningen av det giftiga protein som hittas i de senila placken vid Alzheimers sjukdom, säger Andrea Boman.

Båda proteinerna ser därför ut att kunna användas vid utveckling av nya behandlingsmetoder.

Källa: Linköpings universitet

Nya riktlinjer för MS och Parkinson

Socialstyrelsen har tagit fram de första nationella riktlinjerna för MS och Parkinsons sjukdom. Rekommendationerna ger fler kroniskt sjuka patienter tillgång till personal med stor erfarenhet av sjukdomarna och avancerad behandling.

– Stora framsteg har gjorts i vården vid två av våra vanligaste neurologiska sjukdomar MS och Parkinson. De nya riktlinjerna innebär ytterligare en ambitionshöjning och bidrar till att skapa en mer jämlik vård för nära 40.000 patienter, säger Socialstyrelsens projektledare Per-Henrik Zingmark.

Grunden för en god vård och omsorg vid både MS och Parkinson är en kontinuerlig uppföljning av sjukdomarnas utveckling och effekten av de behandlingar som har satts in. Centrala rekommendationer är därför återkommande kontroller med undersökning hos en läkare med betydande erfarenhet av sjukdomen minst en gång om året vid MS, och minst två gånger om året vid Parkinson.

Både MS och Parkinson kan påverka livet på många olika sätt och exempelvis medföra svårigheter att arbeta och utöva fritidsintressen. Därför är ett multidisciplinärt omhändertagande med team som planerar mål och åtgärder utifrån patientens behov viktigt.

Socialstyrelsen rekommenderar att det i teamen förutom läkare och sjuksköterska finns minst två andra professioner representerade: fysioterapeut, arbetsterapeut, kurator, psykolog, logoped, dietist, uroterapeut eller annan specialistläkare.

Källa: Socialstyrelsen

SUS ställer MS-diagnos på en dag

Bättre samordning och planering gör att en MS-utredning nu bara tar en dag vid SUS i Lund. Tidigare fick patienter som utreddes för MS oftast vänta på besked i flera månader. Nu görs samma utredning på en enda dag, tack vare bättre planering och samarbete mellan olika delar av Skånes universitetssjukhus i Lund.

Varje månad görs nu fyra utredningar på detta sätt. Under våren ska det nya arbetssättet utvärderas, och förhoppningen är att samma rutiner ska kunna införas också vid SUS i Malmö.

Det är oftast på vårdcentralen eller hos en ögonläkare som misstankarna väcks om MS. Men i stället för att genomgå en lång process med olika undersökningar och återbesök, blir patienten numera kallad till sjukhuset för ett enda utredningsbesök, då alla nödvändiga undersökningar görs enligt ett samlat schema.

– Det är en stor vinst att våra patienter slipper gå och oro sig under lång tid, särskilt om det slutligen visar sig att de inte har MS, säger Karin Lennartsson, sjuksköterska i MS-teamet i Lund.

En praktisk fördel är patienten slipper ta ledigt från jobbet vid mer än ett tillfälle.

– MS-behandlingen är mest effektiv i det tidigaste skedet, så även medicinskt finns klara fördelar med en snabb utredning och tidig diagnos, menar Petra Nilsson, överläkare och chef för MS-teamet på Skånes universitetssjukhus.

Källa: Skånes universitetssjukhus Lund



Dysport® (abobotulinumtoxinA)

What's your next move?

Dysport® (Clostridium botulinum toxin typ A hemagglutinin komplex) 300 resp 500 enheter (E), pulver till injektionsvätska, lösning är ett perifert verkande muskelavslappnande medel (ATC-kod: M03A X01). Indikationer för insättning av Dysport är symtomatisk behandling av fokal spasticitet i övre extremiteterna hos vuxna, spetsfot till följd av spastisk cerebral pares hos ambulanta pediatrika patienter över 2 års ålder, spastisk torticollis hos vuxna, blefarospasm hos vuxna, facialis hemispasm hos vuxna samt vid ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter och som är resistent mot lokalbehandling. De angivna enheterna för Dysport är specifika och är ej utbytbara med andra produkter av botulinumtoxin. Dysport får endast administreras av läkare som har genomgått särskild utbildning. Biverkningar som beror på att toxinets effekter har spridits till ställen som ligger långt från administreringsstället har rapporterats. Dysport ska injiceras med försiktighet till patienter med sväljnings- eller andningssvårigheter, eftersom dessa problem kan förvärras vid spridning av effekten av toxinet till de relevanta musklerna. Dysport är receptbelagd och förpackas i injektionsflaskor om 300 E resp 500 E. Dysport är subventionerad. Texten är baserad på produktresuméer daterade: 2015-11-12 resp 2015-11-19. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se

DYS-SE-000004

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



Ipsen är ett franskt specialist-läkemedelsföretag som är representerat i över 110 länder. Tre områden är i fokus: onkologi, neuromuskulära sjukdomar och endokrinologi. Ipsen är ett forskningsintensivt bolag där mer än 20% av omsättningen investeras i ny forskning. I Norden är vi 35 personer och huvudkontoret ligger i Stockholm.



**Fynd i levande human
hjärnvävnad kan leda till
nya behandlingar av
epilepsi**

Att hitta nya behandlingsstrategier för neurologiska sjukdomar som i dag inte har någon bot är en av neurologins stora utmaningar. En av svårigheterna är att många nya behandlingsalternativ tar sig ända fram till kostsamma, kliniska prövningar och misslyckas. Knappt en av tio kommer ut som godkänd behandling av de som går till klinisk prövning.

Ett nedslående resultat som gjort att många läkemedelsföretag inte väljer att satsa på utveckling av läkemedel eller behandlingar för neurologiska sjukdomar och CNS-sjukdomar i synnerhet. Nya angreppssätt behövs för att öka underlaget inför valet av relevant behandlingsstrategi att gå vidare med, med förhoppning om att denna ska vara lika effektiv i människa som i djur. I denna artikel beskriver **My Andersson**, med dr, och **Mérab Kokaia**, professor, Epilepsicentrum, Lunds universitet, sin studie vars resultat på sikt kan få betydelse för personer med läkemedelsresistent epilepsi.

Vid fokal läkemedelsrefraktär epilepsi, och då speciellt temporallobsepilepsi (TLE), kan patienten som ett sista behandlingsalternativ få den anfallsgenererande regionen bortopererad. Denna vävnad kan sedan hållas vid liv som akut-snittade skivor. Detta ger en unik möjlighet att testa nya behandlingsstrategier direkt i anfallsgenererande patientvävnad.

Ett exempel på en lovande behandlingsstrategi utarbetad i djurmodeller är genterapi. Gener kan levereras med hjälp av bland annat modifierade virusvektorer, som till exempel adeno-associerade virusvektorer (AAV), och styras till uttryck i olika cellpopulationer. För TLE har AAV-medierat övertryck av de endogena neuropeptiderna galanin och neuropeptid Y (NPY) visat sig vara mycket effektiva i att dämpa anfall i djurmodeller av sjukdomen.^{1,2} TLE är en svår form av epilepsi där så många som en dryg tredjedel av patienterna är läkemedelsrefraktära³ och behovet att utveckla nya behandlingsalternativ är stort.

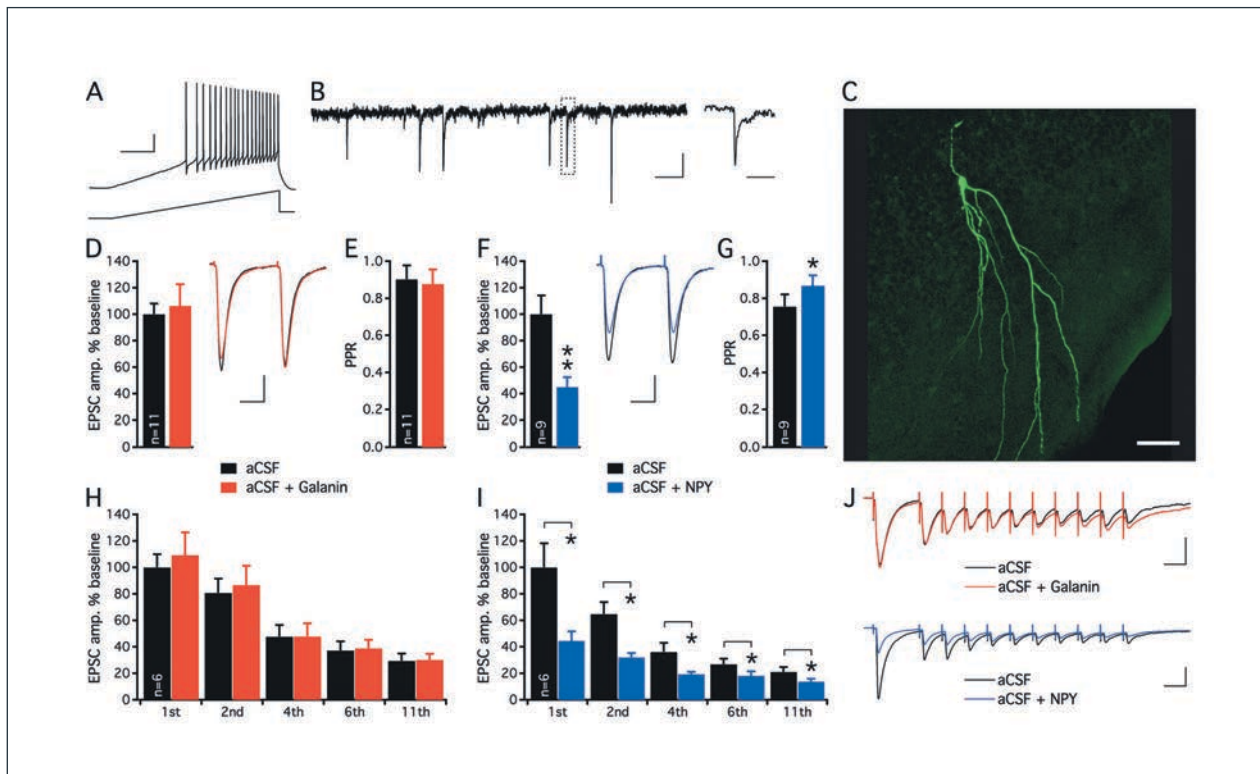
NPY OCH GALANIN I DJURMODELLER

NPY uttrycks hos både människa och gnagare i specifika populationer av hämmande GABAerga interneuron över hela hjärnan och även då temporalloberna och hippocampus. Galanin har en mer utspridd distribution, men hittas i nervceller och nervtrådar i flera hjärnregioner hos människor och gnagare, hippocampus inkluderat.

Båda neuropeptiderna har visats sig verka hämmande på retbarheten hos nerver, både vid fysiologisk nervaktivitet hos gnagare och vid olika former av akuta och kroniska djurmodeller av TLE.⁴ Det är däremot inte känt om någon av dessa peptider har en effekt i human epileptisk vävnad. Vi har undersökt detta i akuta hjärnskivor från hippocampusresektat från läkemedelsrefraktära TLE-patienter och har kunnat

"Gener kan levereras med hjälp av bland annat modifierade virusvektorer, som till exempel adeno-associerade virusvektorer (AAV), och styras till uttryck i olika cellpopulationer."

EXCITATORISK SYNAPTISK TRANSMISSION I GYRUS DENTATUS FRÅN HUMAN EPILEPTISK VÄVNAD HÄMMAS AV NPY-APPLIKATION MEN INTE AV GALANIN.



Figur 1. A) Exempelsvep från en hel-cells patch-clamp-inspelning av en korncell i hippocampusskiva, gyrus dentatus från en TLE-patient. Cellen uppvisar snabba repetitiva aktionspotentialer när cellen depolariseras med en 300 pA strömapplikation. Kalibrering: 20 mV och 200 ms. B) Spontana postsynaptiska strömmar inspelade i en korncell vid -70 mV. Det markerade område är förstort för att visa detaljer. Kalibrering: 10 pA, 200 och 20 ms. C) Exempel av en cell identifierad efter inspelning av en korncell med hjälp av immunohistokemi (Alexa 488-conjugerad streptavidin märker in intracellulär biocytin). Kalibrering: 50 μ m. D) Galanin påverkar inte amplituden av excitatoriska postsynaptiska strömmar (EPSC). Inset, representativa svep av EPSC utan (svart) och med galaninapplikation (rött). Kalibrering: 50 pA och 20 ms. E) Förhållandet mellan första och andra EPSC:en (paired-pulse ratio, PPR) är oförändrad vid galaninapplikation. F) NPY-applikation minskar amplituden av EPSC. Inset, representativa svep av EPSC utan (svart) och vid NPY-applikation (blått). Kalibrering: 50 pA och 20 ms. G) NPY-applikation ökar PPR vilket tyder på att NPY minskar frisättningssannolikheten av glutamat. H, I) NPY-applikation hämmar amplituden hos EPSC:er genom hela stimuleringsstället (40 Hz). J) Exempelsvep av två av EPSC:er, utan (svart), med galanin- (rött) respektive NPY-applikation (blått). Kalibrering: 25 ms, 100 pA; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

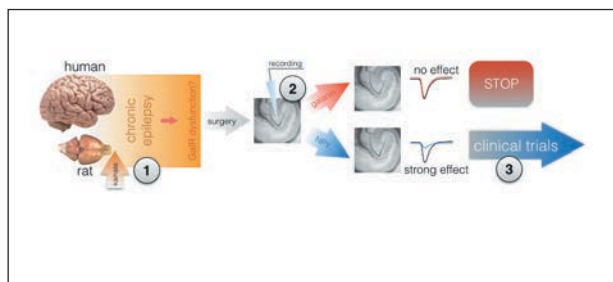
konstatera att NPY, men inte galanin, minskar excitatorisk synaptisk aktivitet på principalceller i epileptisk hippocampus.

STUDIENS GENOMFÖRANDE

Studien inkluderade vävnad från 13 patienter med en medicinsk historia av frekventa återkommande anfall, vilka inte hade anfallskontroll trots behandling med två eller fler anti-epileptiska läkemedel. Av dessa uppvisade 11 uttalad skleros av hippocampus vid patologisk undersökning av vävnaden. För att bedöma viabiliteten av skivorna började vi våra försök med att mäta elektrofysiologiska egenskaper hos enskilda principala celler i hel-cells patch-clamp. Alla registrerade celler uppvisade snabba aktionspotentialer vid depolarisering (Figur 1A). Dessa och andra elektrofysiologiska membranegenskaper som input-resistans samt postsynaptiska strömmar (Figur 1B) skiljde sig inte åt mellan patienter. Vi kunde bekräfta cellens identitet morfologiskt post hoc genom att fylla cellen med biocytin via patch-pipetten och efter para-

”Vi har undersökt detta i akuta hjärn-skivor från hippocampusresektat från läkemedelsrefraktära TLE-patienter och har kunnat konstatera att NPY, men inte galanin, minskar excitatorisk synaptisk aktivitet på principalceller i epileptisk hippocampus.”

FLÖDESSCHEMA FÖR GENTERAPI MOT EPILEPSI.



Figur 2. Schematisk ritning för att illustrera vikten av att validera resultat från djurstudier i human epileptisk vävnad. Vi behöver ta hänsyn till tre viktiga aspekter då vi överväger nya behandlingsmål för läkemedelsresistent epilepsi. Potentiella antiepileptika måste testas i epileptiska djur med återkommande anfall då effekten av dessa preparat eller strategier kan skilja sig markant från effekten på anfall i naiva djur (1). Verkningsseffekt måste valideras i humanvävnad då denna kan skilja sig från gnagare (2). Beslutet att fortsätta till kliniska prövningar måste baseras på resultat från både djur och humanvävnad för att minimera risken för negativ utgång av den kliniska prövningen (3).

formaldehydfixering låta biocytin reagera med streptavidin bundet till fluorofor (Alexa 488, Figur 1C). I vårt första försök undersökte vi om galanin eller NPY kunde hämma stimuleringsutlöst synaptisk transmission i synapsen mellan mediala perforantbanan (medial perforant path, MPP) och korncells-synapsen. När vi mätte medelamplituden av excitatoriska postsynaptiska strömmar (EPSCs) var den opåverkad av galaninapplikation (Figur 1D), medan NPY hade en markant effekt (Figur 1F). NPY hade också en tydlig effekt på kvoten mellan två efter varandra påföljande utlösta EPSCs (Figur 1G), vilket tyder på att NPY hämmar frisättningen av glutamat i synapsen. Galanin hade inte heller någon effekt vid högfrekvent stimulering (Figur 1H och 1J) medan NPY hade en tydlig hämmande effekt genom hela stimuleringståget (Figur 1I och 1J).

För att bekräfta våra resultat upprepade vi försöket i extracellulära fältregistreringar, där vi kan mäta svaret i stora populationer av synapser från många celler på samma gång. Konsistent med hel-cellsmätningarna såg vi en dramatisk effekt av NPY-applikation på fältsvaret med en tredjedel. För att undersöka om skillnaden i effekt mellan galanin och NPY var begränsad till gyrus dentatus, upprepade vi fältregistreringarna i CA1. Galanin hade fortfarande ingen effekt på synaptisk transmission, medan NPY reducerade fältsvaret till hälften.

Från studier i gnagare vet vi att NPY utövar sin hämmande effekt på hippocampal excitatorisk transmission via presynaptiska Y2-receptorer.⁵ För att ta reda på om så också är fallet i human epileptisk vävnad, upprepade vi försöken i närvaro av en specifik Y2-receptorantagonist (BIIE0246). Under dessa förhållanden hade NPY ingen effekt på fältsvaret i CA1 eller gyrus dentatus, vilket är en tydlig indikation på att det är via Y2-receptorn som NPY hämmar presynaptisk glutamatfrisättning också i human epileptisk hippocampus.

DISKUSSION OCH SLUTSATS

Men vad var då anledningen till att galanin inte hade någon effekt? Vi funderade om avsaknaden av effekt vid galaninapplikation berodde på att signalering via galaninreceptorer saknades. Inbindning av radioaktivt galanin visade att receptorn fanns uttryckt. Genom ett funktionellt bindningstest kunde vi se att även om receptorn fanns där, utlöstes ingen signal nedströms om receptorn vid applikation av galanin. Samma test för NPY visade att Y2-receptorn för NPY var både uttryckt och fungerande i human epileptisk hippocampus.

Sammantaget kan vi dra slutsatsen att NPY är en övertygande kandidat för utvecklandet av framtida behandlingsstrategier för TLE, medan funktionen av galaninreceptorn är nedreglerad i human epileptisk hippocampus.

I vår studie kunde vi även visa att hippocampal vävnad från TLE-patienter kan ge oss en unik möjlighet att validera nya behandlingsstrategier, utvecklade i djurmodeller, direkt i relevant patientvävnad. Då kliniska prövningar är väldigt kostsamma, skulle en utvärdering av go/no-go baserat på studier i human vävnad signifikant öka chanserna för ett fördelaktigt utfall (exempel på flödesschema, Figur 2).

Ledri M, Sørensen AT, Madsen MG, Christiansen SH, Ledri LN, Cifra A, Bengzon J, Lindberg E, Pinborg LH, Jespersen B, Göttsche CR, Woldbye DP, Andersson M, Kokaia M. Differential Effect of Neuropeptides on Excitatory Synaptic Transmission in Human Epileptic Tissue. *J Neurosci* 2015; 35(26):9622-9631.



MY ANDERSSON
Med. Dr. Epilepsicentrum, Lunds universitet
my.andersson@med.lu.se



MÉRAB KOKAIA
Professor, Epilepsicentrum, Lunds universitet
merab.kokaia@med.lu.se

REFERENSER

1. Vezzani A, Sperk G and Colmers WF. Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. *Trends Neurosci* 1999; 22(1):25-30.
2. Mazarati A, Langel U and Bartfai T. Galanin: an endogenous anticonvulsant? *Neuroscientist* 2001; 7(6):506-517.
3. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM and Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet* 2006; 367(9516):1087-1100.
4. Kokaia M, Holmberg K, Nanobashvili A, Xu ZQ, Kokaia Z, Lendahl U, Hilke S, Theodorsson E, Kahl U, Bartfai T, Lindvall O and Hokfelt T. Suppressed kindling epileptogenesis in mice with ectopic overexpression of galanin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(24):14006-14011.
5. El Bahh B, Balosso S, Hamilton T, Herzog H, Beck-Sickingler AG, Sperk G, Gehlert DR, Vezzani A and Colmers WF. The anti-epileptic actions of neuropeptide Y in the hippocampus are mediated by Y and not Y receptors. *Eur J Neurosci* 2005; 22(6):1417-1430.

Ny lärobok som fyller

KLINISK NEUROVETENSKAP

224 sidor

FÖRFATTARE: Bo Norrving, Håkan Aldskogius, Christina Brogårdh, Birgitta Jakobsson Larsson, Jerry Larsson, Katharina Stibrant Sunnerhagen, Kerstin Tham, Per Östberg

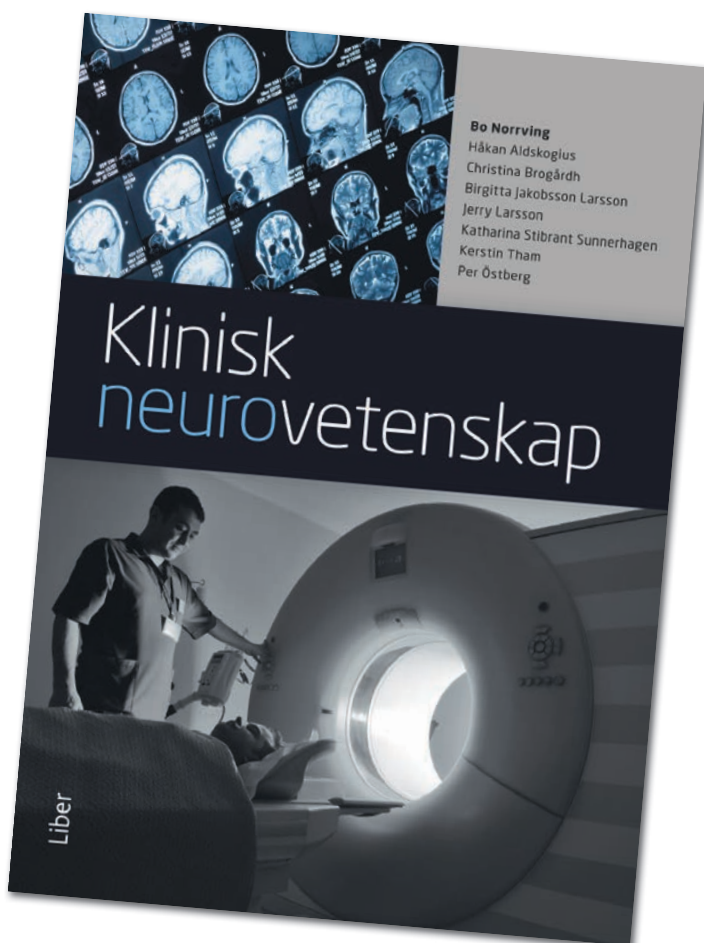
FÖRLAG: Liber 2015

ISBN 978-91-47-09968-9

”**Klinisk neurovetenskap**” är en lärobok i det lilla formatet (224 sidor) som nyss kommit ut på Liber förlag med professor Bo Norrving, Lunds universitet, som redaktör. Boken kostar 458 kronor på www.bokus.com. Bokens författare har omfattande klinisk och akademisk erfarenhet och motsvarar de yrkesgrupper den neurologiskt sjuke kan möta: läkare i neurologi och rehabiliteringsmedicin, fysioterapeut, sjuksköterska, neuropsykolog, arbetsterapeut och logoped.

Bokens målgrupp är medellånga vårdutbildningar, till exempel inom omvårdnad, fysioterapi, arbetsterapi och logopedi. En lärobok har saknats för dessa utbildningar och därför fyller den här boken ett stort tomrum. Tyvärr är inte neurologi ett ämne som omfattar särskilt många poäng på dessa utbildningar, så tiden att hinna läsa en lärobok kan säkert bli knapp för studenten. Man ska nog uppmana studenterna att köpa boken tidigt i utbildningen, så att de kan använda den på flera olika kurser och dessutom ha som uppslagsbok under hela utbildningstiden.

Boken innehåller fem kapitel: en inledande sammanfattning av nervsystemets anatomi och fysiologi (ca 46 procent av bokens innehåll), följt av kapitel om symtom/diagnos (ca 22 procent), undersökningsmetoder (ca 3 procent), sjukdomslära (ca 14 procent) och slutligen ett kapitel om teamarbete och yrkesspecifika insatser (ca 15 procent).



ett stort tomrum

”Man ska nog uppmana studenterna att köpa boken tidigt i utbildningen, så att de kan använda den på flera olika kurser och dessutom ha som uppslagsbok under hela utbildningstiden.”

Första kapitlet om nervsystemets struktur och funktion är omfattande och innehåller färgillustrationer i stort antal, vilket underlättar läsandet och förståelsen. Förutom anatomi diskuteras neurofysiologi, utvecklingslära samt sensoriska, autonoma och motoriska system liksom sinnesorganen. Förtjänstfullt innehåller kapitlet också en rejäl beskrivning av kognitiva funktioner. Kapitlet är väl skrivet och lättläst, men jag tror att författarna överskattat målgruppens kunskapsnivå — det här är nog mer anpassat för läkarstudenter och läkare under utbildning.

Kapitlet om symtom och diagnostik innehåller lite smått och gott för varje yrkeskategori. Ett neuropsykologiskt avsnitt följs av språk och tal, motorik samt sväljning/autonoma funktioner. Författarna försöker kortfattat täcka ett stort kunskapsfält. Ibland kanske man blir lite för ambitiös; till exempel tror jag inte bokens målgrupper är intresserade av en bild hur Dix-Hallpikes manöver utförs eller detaljerad information om hur man slår brakioradialisreflexen.

Avbildningstekniker och andra undersökningsmetoder är viktiga inom ämnet neurologi. Boken beskriver enkelt och kortfattat de viktigaste röntgenteknikerna, EMG, EEG och lumbalpunktion. Fina illustrationer lättar upp texten. Tyvärr

saknas bilder på patologi, vilket jag tror läsarna hade uppskattat.

I sjukdomskapitlet är beskrivningarna utmärkta och ofta kortfattade. I modern neurologi kan akut neurologi allt tydligare särskiljas från kronisk neurologi, vilket författarna tagit fasta på. Man utgår från epidemiologi och beskriver de viktigaste tillstånden på ett förtjänstfullt sätt. Precis vad bokens målgrupp vill läsa och lära sig.

Som bokens författare tydligt markerar, är teamarbete nyckeln till en lyckad neurologisk rehabilitering. Bokens sista kapitel beskriver de olika yrkesgruppernas specifika roll i teamarbetet. Tyvärr har också en ganska ingående beskrivning och diskussion av ICF (international classification of functioning, disability and health) smugit sig in. Även om detta är grunden i rehabiliteringsarbetet, är jag mer tveksam till om bokens tänkta läsare kommer att uppskatta och förstå värdet i detta.

Sammanfattningsvis har Bo Norrving och medförfattare lyckats skapa den första läroboken i neurologi för medellånga vårdutbildningar. Boken är skriven med ett lättläst språk och innehåller många och trevliga illustrationer. Självklart ska vi använda denna bok i Umeå. En stor del av boken är mitt i prick för vad studenten behöver. En del är överkurs, men då fungerar boken bra som uppslagsbok. Bokens första del kan med fördel läsas av läkarstuderanden. Möjligen skulle också boken i sin helhet kunna användas av läkarstuderande som en introduktion i neurologi. Detta då man under de första terminerna, innan klinik, på många utbildningsorter infört ”kliniska strimor”.



JAN MALM

Professor, överläkare, stf prefekt vid Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet
jan.malm@neuro.umu.se



Stamcellsbaserad behandling

"Den vanligaste orsaken till avulsion av plexus brachialis är trafikolyckor, framför allt med motorcykel, men även till exempel fall från hög höjd och svår förlossning då barnet behöver dras ut kan orsaka skada på plexus brachialis."



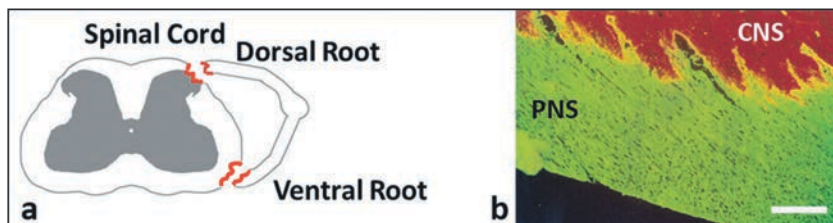
Att återskapa förlorade funktioner efter en skada på ryggmärgen är en stor utmaning för vården. Många bär förhoppningen att transplantation av stamceller ska kunna vara en behandlingsmöjlighet. I denna artikel beskriver **Elena Kozlova**, docent vid Uppsala universitet, hur hennes forskargrupp lyckats uppnå en återkomst av sensoriska funktioner med stamcellstransplantation i djurmodeller.

av ryggmärgsskada

Förbättrat medicinskt omhändertagande och förbättrad rehabilitering har lett till en ökad livslängd och bättre livskvalitet hos patienter med ryggmärgsskada, men återskapande av förlorade sensomotoriska funktioner är alltjämt en stor utmaning. Transplantation av stamceller ses av många som en lovande möjlighet att återge förlorade funktioner efter ryggmärgsskada och begränsade inledande kliniska försök med sådan behandling pågår.¹ I denna artikel diskuteras möjligheter med stamcellsbaserad behandling av ryggmärgsskada i en experimentell modell av avulsion av ryggmärgens sensoriska bakrötter, en modell som är kliniskt relevant då den motsvarar den sensoriska komponenten i spinal rotavulsion. Vi har i våra experiment uppnått långsiktig partiell återkomst av sensoriska funktioner i denna modell av bakrotsavulsion efter transplantation av neurala progenitorer (förstadier) producerade från humana embryonala stamceller.

SPINAL ROTAVULSION

Spinal rotavulsion innebär avslitning av en eller flera nervrötter från ryggmärgen (Figur 1a), oftast drabbas plexus brachialis. Eftersom skadan inte bara drabbar de avslitna rötterna utan också angränsande områden i ryggmärgen, betraktas rotavulsion som en longitudinell ryggmärgsskada.² Studier av patofysiologiska mekanismer och behandlingsmöjligheter vid spinal rotavulsion har därför direkt relevans för ryggmärgsskada i allmänhet. Den vanligaste orsaken till avulsion av plexus brachialis är trafikolyckor, framför allt med motorcykel, men även till exempel fall från hög höjd och svår förlossning då barnet behöver dras ut kan orsaka skada på plexus brachialis. Symtomen och deras omfattning beror på vilka rötter och hur många rötter som slitits av. Vid avulsion av plexus brachialis drabbas patienten av förlamning i hela eller delar av övre extremitetens muskler, känselbortfall inom motsvarande områden och oftast svårbehandlad kronisk smärta av neuropatisk karaktär.



Figur 1. Bakrotens övergångszon. Infärgning med antikroppar mot GFAP (röd) och laminin (grön) visar övergångszonen ("dorsal root transitional zone", DRTZ) mellan den perifera och centralnervösa delen av bakroten. Centralnervös vävnad skjuter ut perifert i form av "central tissue projections" (CTP). Bild b tidigare publicerad i Brain Research Reviews.¹⁰ Skallstreck=50 µm.

gen (Figur 1a), oftast drabbas plexus brachialis. Eftersom skadan inte bara drabbar de avslitna rötterna utan också angränsande områden i ryggmärgen, betraktas rotavulsion som en longitudinell ryggmärgsskada.² Studier av patofysiologiska mekanismer och behandlingsmöjligheter vid spinal rotavulsion har därför direkt relevans för ryggmärgsskada i allmänhet. Den vanligaste orsaken till avulsion av plexus brachialis är trafikolyckor, framför allt med mo-

torcykel, men även till exempel fall från hög höjd och svår förlossning då barnet behöver dras ut kan orsaka skada på plexus brachialis. Symtomen och deras omfattning beror på vilka rötter och hur många rötter som slitits av. Vid avulsion av plexus brachialis drabbas patienten av förlamning i hela eller delar av övre extremitetens muskler, känselbortfall inom motsvarande områden och oftast svårbehandlad kronisk smärta av neuropatisk karaktär.

REPARATION AV AVSLITNA FRAMRÖTTER

Förutsättningarna för att återge motoriska och sensoriska funktioner efter rotavulsion är fundamentalt olika. Att återskapa motoriska funktioner innebär framför allt att skydda de skadade motorneuronen från att degenerera och dö, samt att få deras axoner exponerade för den nervtillväxtstimulerande miljö som finns i framrotens perifera nervmiljö. Detta sker dock inte spontant. Kirurgisk implantation i ryggmärgen av de proximala avslitna framrotsstumparna kan emellertid göra det möjligt för skadade motoriska axoner i ryggmärgen att finna en väg in i den implanterade vävnaden och inleda sin regeneration distalt mot denerverade muskler – en process som då är identisk med den som sker efter en perifer nervskada. Denna kirurgiska procedur överfördes från omfattande experimentella studier till klinisk tillämpning av den svenske kirurgen Tomas Carlstedt.² Ingreppet är emellertid begränsat till vissa fall: Återkomst av muskelfunktion är med få undantag begränsad till skulder- och armbågsmuskulatur och återskapande av känsel-funktioner är alltså ett olöst problem.

BAKROTENS ÖVERGÅNGSZON

Till skillnad från skadade motorneuron, vars axoner har möjlighet att växa ut från ryggmärgens nervväxthämmande omgivning till den nervväxtstimulerande miljön i perifera nervsystemet, måste avslitna sensoriska axoner i bakroten växa i motsatt riktning. De behöver med andra ord ta sig förbi den nervväxthämmande miljö som snabbt utvecklas efter bakrotsavulsion i övergången mellan perifer och centrala nervsystemet och därefter fortsätta sin tillväxt i ryggmärgens nervväxthämmande miljö. Tidigt under individens utveckling etableras i ryggmärgens rötter en väldefinierad gräns mellan perifera och centrala nervsystemet, bakrotens övergångszon ("dorsal root transitional zone", DRTZ). Dess proximala del innehåller centralnervös vävnad, som skjuter ut i bakroten i form av centrala vävnadsutskott ("central tissue projections") (Figur 1b). Dessa möter de Schwannska cellerna och deras basalmembran i den perifera delen av bakroten. Gränsen mellan perifer och central nervvävnad kan tydligt

demonstreras genom infärgning med antikroppar mot det astrocytspecifika intermediärfilamentprotein GFAP ("glial fibrillary acidic protein") och basalmembranets laminin (Figur 1b). Myeliniserade axoner som löper från bakroten in i ryggmärgen har en Ranviersk nod vid DRTZ ("övergångsnoden"); myelinet bildas av Schwannska celler perifert och av oligodendrocyter centralt om denna nod.

"Till skillnad från skadade motorneuron, vars axoner har möjlighet att växa ut från ryggmärgens nervväxthämmande omgivning till den nervväxtstimulerande miljön i perifera nervsystemet, måste avslitna sensoriska axoner i bakroten växa i motsatt riktning."

CELLREAKTIONER EFTER BAKROTS-AVULSION

Avulsionsskadan och den Wallerska degenerationen av de avbrutna axonerna leder till omfattande reaktiva och degenerativa cellulära effekter i de skadade bakrötterna och angränsande del av ryggmärgen. Astrocyter i DRTZ och i ryggmärgen prolifererar, hypertrofierar och bildar tillsammans med så kallade NG2-gliaceller nervväxthämmande proteoglykaner³ och det kalciumbindande proteinet S100A4,⁴ som medverkar i bildandet av ett gliaärr. Molekyler i CNS-myein, såsom Nogo, myelin-associerat glykoprotein (MAG) och oligodendrocytmyelin glykoprotein (OMGP), bidrar ytterligare till den nervväxthämmande miljön i DRTZ och ryggmärgen.³ Mikrogliaceller prolifererar kraftigt och frisätter cytokiner som stimule-

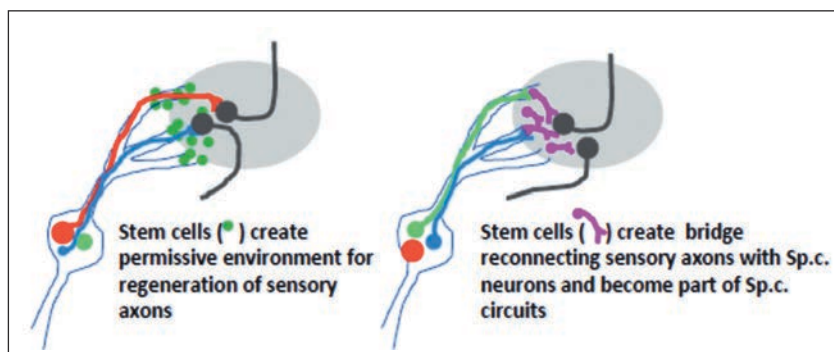
rar astrocythypertrofi och skapar, tillsammans med invaderande hematogena celler, en inflammatorisk miljö som negativt påverkar axonväxt, plasticitet och neuronöverlevnad.⁵ Experimentella studier har visat på omfattande bortfall av nervceller i bak- och framhorn efter rotavulsion,⁶ något som ytterligare försvårar förutsättningarna för återskapande av känselfunktioner och kan leda till dysfunktionell plasticitet med uppkomst av kronisk neuropatisk smärta.

REGENERATION AV BAKROTSAXONER

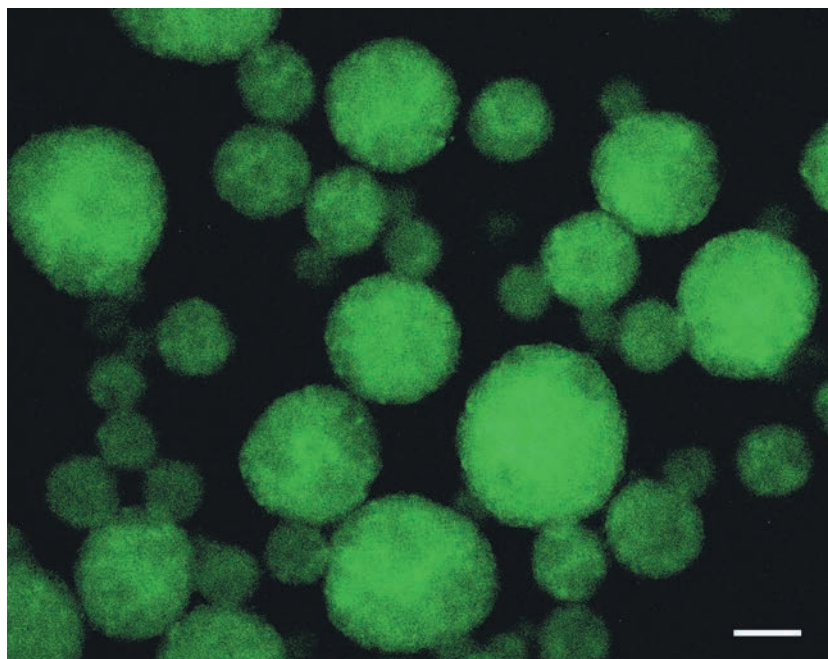
Tidigare studier har undersökt olika möjligheter att åstadkomma regeneration av skadade bakrotsaxoner in i ryggmärgen. Enzymatisk nedbrytning av proteoglykaner,³ intratekal eller systemisk administration av tillväxtfaktorer,⁷ eller implantation av nervväxstödande gliaceller från luktslemhinnan⁸ har visats bidra till växt av skadade sensoriska axoner in i ryggmärgen. Dessa studier har emellertid utförts i djurmodeller där bakrötter klämts eller klippts av utanför ryggmärgen, det vill säga på ett sätt som inte avspeglar den omfattande skada som drabbar ryggmärgen vid rotavulsion. I våra studier har vi därför använt en nyligen utvecklad experimentell modell där bakrötter slits från ryggmärgen,⁶ liknande den situation som sker vid klinisk rotavulsion.

STAMCELLER FÖR RYGGMÄRGSSKADA

Stamceller för transplantation till nervsystemet kan tjäna flera syften: i) minska cell- och vävnadsskada genom att motverka frisättning av skadliga ämnen; ii) understödja axonväxt och plasticitet genom frisättning av tillväxtfaktorer och/eller genom att skapa ett axonväxstödande substrat; iii) ersätta förlorade neurala celler och därigenom återskapa funktionalitet, till exempel remyelinisera demyeliniserade axoner eller reparera skadade neurala nätverk. För att återskapa funktion efter bakrotsavulsion med stamceller kan dessa tänkas fungera som en "brygga" som möjliggör för mottagarens bakrotsaxoner att växa in i ryggmärgen. Alternativt kan stamceller som differentierat till neuron i transplanterat sända axoner in i ryggmärgen och själva fungera som relä för information från kontaktande sensoriska axoner i mottagarens bakrot (Figur 2).



Figur 2. Möjligheter för transplanterade stamceller att bidra till funktionsåterkomst efter bakrotsavulsion. Vänstra bilden: Stamceller (mörkgröna) fungerar som guide för regenererande sensoriska axoner (blå, röda, ljusgröna). Högra bilden: Stamceller (rosa) fungerar som synaptiskt relä mellan regenererande sensoriska axoner och neuron i ryggmärgen och/eller som ersättning för förlorade neuron i ryggmärgen.



Figur 3. Sfärer av humana embryonala stamceller ("embryoid bodies"=neurosfärer) som uttrycker grönt fluorescerande protein (GFP) och predifferentierats till spinala neurala progenitorer (förstadier). Sfärerna transplanteras till avslitna bakrötter på "nakna" möss och kan lätt identifieras in vivo tack vare förekomsten av GFP. Skallstreck=200 µm.

Ett flertal källor för stamceller kan, beroende på syfte, komma ifråga för transplantation vid ryggmärgsskada. I våra nyligen genomförda studier har vi undersökt möjligheterna att utnyttja humana embryonala stamceller (ES-celler) för att reparera avslitna bakrötter.⁹ Dessa celler kan ge upphov till alla typer av neurala celler och kan också vara en källa för produktion av molekyler som skydd av skadad vävnad och axonregeneration. Dessutom uttrycker

dessa neurala progenitorer grönt fluorescerande protein, vilket gör det möjligt att lätt identifiera dem efter transplantation. Eftersom transplantation av odifferentierade ES-celler medför avsevärd risk för teratomutveckling, differentieras ES-cellerna därför till neurala progenitorer (förstadier till mogna neuron) i odling före transplantation. Under odlingsproceduren bildar differentierande ES-celler så kallade neurosfärer, några hundra mikrometer stora sam-

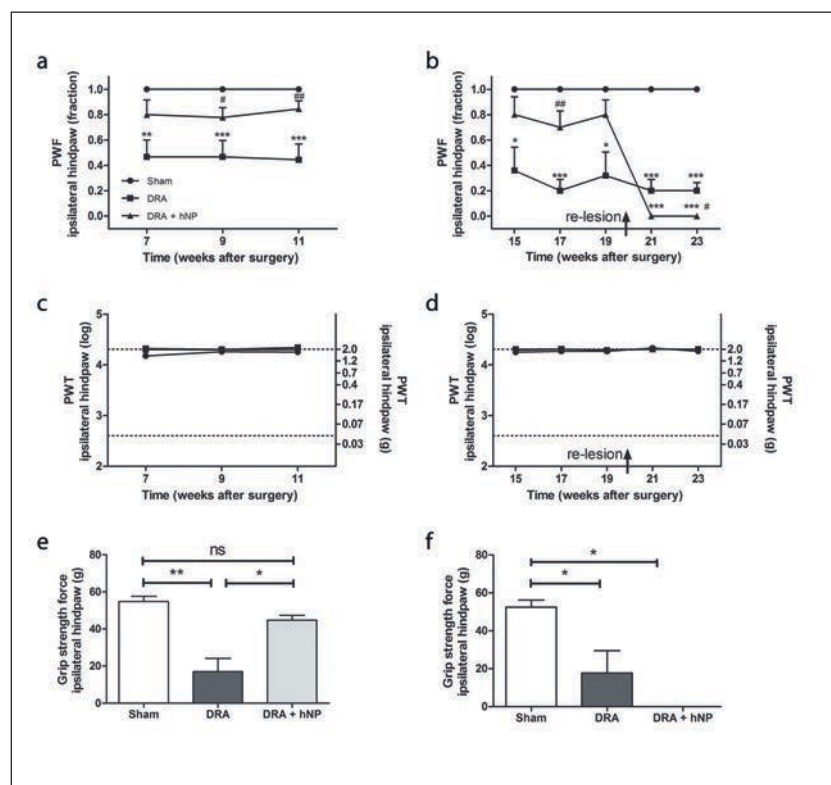
lingar av ett stort antal humana neurala progenitorer (hNPs) (Figur 3).

STAMCELLSTRANSPLANTAT FÖRMEDLAR FUNKTIONELL ÅTERKOMST

Våra djurförsök utfördes på så kallade nakna möss som saknar kompetenta T-celler och därför inte stöter bort främmande transplantat. Dorsalrötter på ena sidan i nedre ländryggmärgen (källor till ischiasnerven) exponerades och rycktes bort från ryggmärgen, neurosfärer med hNP placerades på avslitningsplatserna, varefter de avslitna rötterna placerades ovanpå neurosfärerna och adapterades till ryggmärgens yta. Djuren undersöktes före operation och regelbundet därefter med avseende på sensoriska och motoriska funktioner i upp till fem månader. Dessa undersökningar visade att möss som fått transplantat återfick avsevärd mekanisk smärtskänslighet och gripkraft i baktassen på den opererade sidan, vilket innebär att transplantaten förmedlade partiell återkomst av sensomotoriska funktioner (Figur 4). Viktigt att notera att detta skedde utan några tecken på hypersensitivitet eller allodyni, vilket tyder på att transplantaten inte åstadkom onormal neural kommunikation som skulle kunna leda till symtom hos försöksdjuren som brukar tolkas som tecken på neuropatisk smärta.

STAMCELLSTRANSPLANTAT FUNGERAR SOM BRYGGA

För att utreda underlaget för de positiva funktionella effekterna av transplantationerna "märktes" mottagardjurens sensoriska axoner med hjälp av kolera-toxinets bindande subenhet (CTB) före försökens avslutande. En liten mängd CTB injicerades i ischiasnerven på den opererade sidan. Under de följande dagarna transporterades CTB i retrograd riktning i ischiasnervens axoner till de nedre lumbala bakrotsganglierna, och därifrån i anterograd riktning i bakrötternas axoner mot ryggmärgen. Dessa försök visade rikligt med CTB-färgning i ipsilaterala bakhornet endast hos djur som fått hNP-transplantat, tydande på att sensoriska axoner i mottagardjuret växt in i ryggmärgen och där etablerat funktionella kontakter (Figur 5). Denna slutsats verifierades i parallella försök som resulterade i fullständig



Figur 4. Transplantat av humana neurala progenitorer (hNP) förmedlar partiell återkomst av sensomotoriska funktioner hos möss med bakrotsavulsion.

(a) Bakrotsavulsion (DRA) leder till kraftigt nedsatt smärtekänslighet i ipsilaterala baktassen som påtagligt förbättras efter hNP-transplantation. (b) Förnyad skada på de reparerade bakrötterna fem månader efter transplantation eliminerade den återkomna smärtekänsligheten fullständigt. * = signifikant skillnad jämfört med skenoperation (sham), # = signifikant skillnad jämfört med DRA. (c+d) Varken obehandlad DRA eller hNP-behandlad DRA uppvisade mekanisk allodyni. (e) Före förnyad skada på reparerade bakrötter, uppvisade transplanterade försöksdjur signifikant förbättring av greppstyrka i ipsilaterala baktassen jämfört med icke-transplanterade (DRA) individer. (f) Efter förnyad skada på reparerade bakrötter har den förbättrade greppstyrkan fullständigt eliminerats. PWF = "paw withdrawal frequency"; PWT = "paw withdrawal threshold". Data i a-f är medelvärden+SEM. Asterisker markerar statistisk signifikansnivå enligt analys med envägs-ANOVA och Tukey's multipla jämförelser (*, *p<0.05, **, **p<0.01, ***, **p<0.001). Tidigare publicerad i Scientific Reports.⁹

elimination av återkomna funktioner efter avklippning av de reparerade bakrötterna intill ryggmärgen. Dessutom förelåg inga tecken på växt av axoner från transplantaten in i ryggmärgen. Sammantaget stöder dessa observationer slutsatsen att hNP-transplantat skapat en "brygga" som möjliggör för mottagardjurets sensoriska axoner att ta sig igenom den nervväxthämmande miljön i övergångszonen och återbilda en väg för känselinformation från periferin till ryggmärgen.

STAMCELLER ÖPPNAR EN "GRIND" IN TILL RYGGMÄRGEN

Transplantaten överlevde framgångsrikt och integrerades i mottagardjuret i alla

försök. Våra undersökningar av transplantaten efter avslutade försök visade att vissa neurala progenitorer differentierats till astrocyter och vissa till neuron (huvudsakligen med inhibitorisk fenotyp), medan en betydande andel förblev i ett omoget stadium. Noggranna analyser visade inga tecken på förekomst av tumorigena celler, tydande på att neurala progenitorer som producerats från humana ES-cell utgör en säker källa för celltransplantation med avseende på risk för teratombildning eller annan aberrant växt.

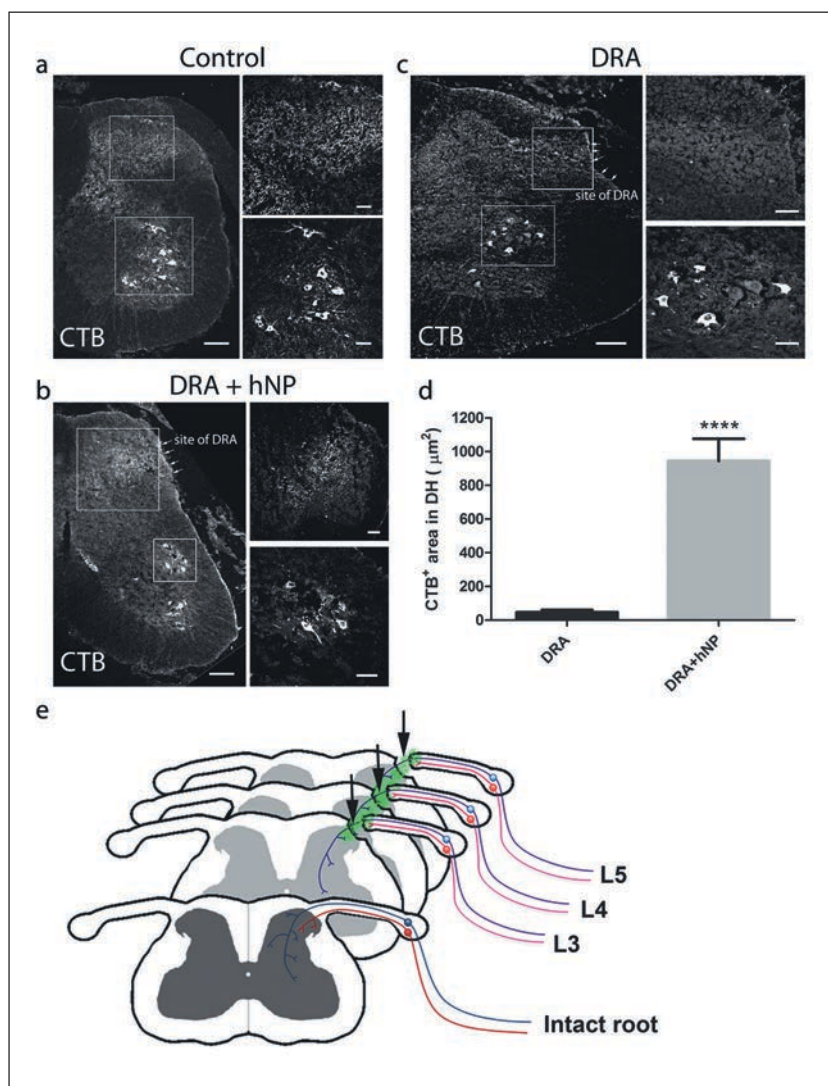
Transplantaten uppvisade högst intressanta egenskaper i interaktionen med mottagardjurets celler. Axoner hos mottagardjuret föreföll växa längs hNP-

celler och i gränsområdet mellan perifer och central nervvävnad upptog sådana celler områden där det nästan helt saknades GFAP- och NG2-positiva celler, det vill säga de komponenter som framför allt anses ligga bakom barriären som hindrar skadade sensoriska axoner att växa in i ryggmärgen. Denna observation tyder på att transplanterade hNP-celler öppnar en "grind" in i ryggmärgen för mottagardjurets sensoriska axoner.

"Ytterligare forskning på denna försöksmodell kan också bidra till att överföra stamcellsbase-rad behandling till det bredare ryggmärgsskadeområdet."

FRAMTIDSPERSPEKTIV

Resultaten av våra studier visar att stamcellsbase-rad intervention kan vara en lovande väg för förbättrad läkning vid vissa ryggmärgsskador. Även om rotavulsion inte är en vanlig skada, kan den orsaka allvarlig funktionsnedsättning och betydande försämring av livskvalitet hos de oftast unga patienterna. Bakrotsavulsion kan anses ha vissa fördelaktiga aspekter för stamcellstransplantation ur experimentell och translationell synvinkel, genom de relativt väldefinierade anatomiska skadeförhållandena och funktionsrubbningarna, den förhållandevis lättillgängliga transplantationsplatsen och möjligheterna för detaljerade funktionsanalyser efter ingreppet. Ytterligare forskning på denna försöksmodell kan också bidra till att överföra stamcellsbase-rad behandling till det bredare ryggmärgsskadeområdet. Denna forskning behöver innefatta utveckling av pre- och posttransplanteriska protokoll för optimering av överlevnad av transplanterade celler och deras axonväxtstödande egenskaper, och kan leda till identifiering av stamcells-fakto-



Figur 5. Spårning av axoner med koleratoxinets bindande fragment (CTB). (a) CTB injicerat i ischiasnerven i kontrolldjur transporteras via mottagardjurets sensoriska axoner in i ryggmärgens bakhorn (DH) och in i motorneurongrupperna i framhornet. (b) Försöksdjur som fått hNP-transplantat till platsen för bakrotsavulsion (DRA) uppvisar CTB-märkta sensoriska axoner i bakhornet (DH). (c) Försöksdjur med bakrotsavulsion och utan hNP-transplantat uppvisar ingen CTB-märkning i bakhornet (DH), men väl märkta motorneuron i framhornet. Skalstreck = 100 µm i bilder som visar den ipsilaterala sidan av ryggmärgen; 50 µm för konfokalbilder av områden i fram- och bakhorn. (d) CTB-märkning i ipsilaterala bakhornet (DH) observerades efter bakrotsavulsion endast hos försöksdjur som fått hNP-transplantat. Y-axeln visar area av CTB+ i ipsilaterala bakhornet DH (medelvärden ± SEM från tre försöksdjur/experimentgrupp); asterisker visar statistisk signifikansnivå enligt Student's t-test (**** $p < 0.0001$). (e) Lokalisation av hNP-transplantat och förlopp av sensoriska axoner i avulsionsområdet i olika experimentgrupper. I den intakta roten löper myeliniserade (blå) och omyeliniserade (röd) sensoriska axoner från bakrotsganglier via bakrötterna in i ryggmärgens bakhorn. Efter hNP-transplantation (grön; pilar) passerar myeliniserade axoner transplantaten och in i ryggmärgens ytliga och djupa delar, medan omyeliniserade axoner växer in i transplantatet och stannar där. Tidigare publicerade i Scientific Reports.⁹

rer som i slutändan kan utnyttjas kliniskt utan behov av stamcellerna själva.

Vår pågående forskning inriktas dels på att klargöra mekanismer som ligger till grund för de positiva effekterna av stamcellstransplantat vid rotavulsion,

dels på att utveckla möjligheter till behandling av dessa skador med fördröjd transplantation. Båda dessa aspekter kan bidra till utveckling av förbättrad behandling av kliniska rotavulsionsskador.

REFERENSER

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=spinal+cord+injury+AND+stem+cell&search=Search>
2. Carlstedt T, Havton L. The longitudinal spinal cord injury: lessons from intraspinal plexus, cauda equina and medullary conus lesions. *Handbook Clin Neurol* 2012; 109:337-54. doi:10.1016/B978-0-444-52137-8.00021-8. Review.
3. Fawcett JW, Schwab ME, Montani L, Brazda N, Müller HW. Defeating inhibition of regeneration by scar and myelin components. *Handbook Clin Neurol* 2012; 109:503-22. doi:10.1016/B978-0-444-52137-8.00031-0. Review.
4. Fang Z, Forslund N, Takenaga K, Lukanidin E, Kozlova EN. Sensory neurite outgrowth on white matter astrocytes is influenced by intracellular and extracellular S100A4 protein. *J Neurosci Res* 2006; 83(4):619-26.
5. Aldskogius H, Kozlova EN. Dorsal root injury for the study of spinal cord injury repair. In: *Animal Models of Spinal Cord Repair*. Springer Protocols, Neuromethods, vol. 76; 2012, pp. 109-129. DOI: 10.1007/978-1-62703-197-4_5
6. Chew DJ, Carlstedt T, Shortland PJ. A comparative histological analysis of two models of nerve root avulsion injury in the adult rat. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37(6):613-32. doi: 10.1111/j.1365-2990.2011.01176.x.
7. Smith GM, Falone AE, Frank E. Sensory axon regeneration: rebuilding functional connections in the spinal cord. *Trends Neurosci* 2012; 35(3):156-63. doi: 10.1016/j.tins.2011.10.006. Epub 2011 Nov 30. Review.
8. Kachramanoglou C, Li D, Andrews P, East C, Carlstedt T, Raisman G, Choi D. Novel strategies in brachial plexus repair after traumatic avulsion. *Br J Neurosurg* 2011; 25(1):16-27. doi: 10.3109/02688697.2010.522744. Epub 2010 Oct 27. Review.
9. Hoeber J, Trolle C, König N, Du Z, Gallo A, Hermans E, Aldskogius H, Shortland P, Zhang SC, Deumens R, Kozlova EN. Human embryonic stem cell-derived progenitors assist functional sensory axon regeneration after dorsal root avulsion injury. *Sci Rep* 2015; 5:10666. doi:10.1038/srep10666.
10. Aldskogius H, Kozlova EN. Strategies for repair of the deafferented spinal cord. *Brain Res Brain Res Rev* 2002; 40(1-3):301-8. Review.



ELENA N. KOZLOVA
Docent, Institutionen för neurovetenskap, Regenerativ neurobiologi, Biomedicinsk centrum, Uppsala universitet
elena.kozlova@neuro.uu.se

NEUROLOGISEKTIONEN CENTRALSJUKHUSET KRISTIANSTAD

Teamarbetet ger tryggare PATIENTER

Neurologisektionen vid Centralsjukhuset Kristianstad har vuxit snabbt de senaste åren. Parkinsonteamet har gått från klarhet till klarhet i mer än ett decennium, och även strokevården utvecklas starkt – men på strokemottagningen lades teamet ner. Personalen hoppas på ett nytt, och bättre kontakt med kommun och primärvård.

Det är en kall dag, med isgata och sagolikt vackra snöpenslade träd. Vintersolen faller lågt in genom fönstret i mötesrummet på Centralsjukhuset Kristianstad där "Team Parkinson" börjar sitt veckomöte. Alla hälsar glatt på varandra, kaffe portioneras ut i plastmuggar, termosen i 70-talsfärger måste fyllas på nytt. I dag är en i teamet sjuk, annars är alla på plats – ingen brukar utebli utan starka skäl. Mötet känns för viktigt för det. Här brukar kollegorna gå igenom utmaningar från veckan som gått, prata om arbetssätt och patientfall.

– Att arbeta så här ger en stor säkerhet. Man kan stämma av med varandra, och det finns alltid någon i teamet som har sett samma sak som man själv. Att jobba ensam som doktor föreställer jag mig blir väldigt belastande, säger *Caroline Marktorp*, specialist i geriatrik.

I teamet finns också sjuksköterska, sjukgymnast, arbetsterapeut och medicinsk sekreterare. Knutna till gruppen är också dietist, uroterapeut, tandhygienist, neuropsykolog – och så logoped och kurator, som båda är med på mötet i dag.

Arbetsterapeuten *Maria Persson* var med från början 2002, när parkinsonteamet startade som ett projekt med finansiering från Nationella handlingsplanen. Hon är tydligt stolt över arbetet.

– Ser man det ur ett patientperspektiv är det här en optimal vård. Det är tydligt strukturerat och vi får ofta höra att patienterna känner sig trygga. Vid nybesök får de träffa oss alla, så att de har namn och ansikte på oss. Många sjukhus säger att de har ett team, men så visar det sig att patienten vid nybesök får träffa bara läkare och sköterska – och kanske inte ens på samma dag. Då är det ju inte ett team, säger Maria Persson.

Marie Andersson, sjuksköterska,
i samtal med sektionschef Jon Eliasson.



"Sedan några år tillbaka finns en trombolysjour; en neurolog kallas till akuten vid varje stroke-larm på dagtid och fungerar som ett besluts-stöd för akutläkaren."



Från vänster: Maria Persson, arbetsterapeut, Caroline Marktorp, läkare, och Susanne Lindskov, sjuksköterska.

TRYGGA PATIENTER FÅR RÅD PER TELEFON

Sjuksköterskan *Susanne Lindskov* kan också vittna om de trygga patienterna. Hon har telefonkontakt med dem alla, och kan berätta om personer som känner sig så hemma med sin vårdpersonal att de inte ens presenterar sig med namn när de ringer. De säger bara: "Ja hej, det är jag ..."

Susanne Lindskov forskar sedan några år tillbaka om ofrivillig viktnedgång vid Parkinsons sjukdom vid Högscholan Kristianstad (Lunds universitet). När hon kommer tillbaka till sjukhuset efter forskningsperioder möts hon av glada röster i telefonen – "så roligt att du är tillbaka!".

– Mycket av det patienterna ringer om är inte så vårdkrävande. De kan ha fått en ny medicin som krockar med en befintlig, eller en infektion som kräver att man ändrar doseringen. Då kan jag ge råd, eller sätta dem i kontakt med den i teamet som kan ge hjälp. Vi har korta kontaktvägar här, det är bara att lyfta luren och höra om någon är ledig, säger Susanne Lindskov.

Inom teamet skickas inga remisser, de bara bokar tid hos varandra. Det är väldigt skönt tycker Maria Persson, och runt bordet nickas det instämmande.

"Arbetsättet sparar rejält med pengar åt regionen – redan för drygt tio år sedan handlade det om uppåt en miljon om året i minskade slutenvårdskostnader."

Men teamarbetet kräver ändå mycket administration, konstaterar Susanne Lindskov. Hon tillbringar massor av tid i telefon och skulle gärna ha en sjuksköterska till på plats som kunde avlasta henne.

Susanne Lindskov omgiven av Caroline Marktorp till vänster och Caroline TENGHAGEN MOBERG, logoped, till höger.



Arbetsättet sparar rejält med pengar åt regionen – redan för drygt tio år sedan handlade det om uppåt en miljon om året i minskade slutenvårdskostnader. Patienter som annars skulle sökt akut och blivit inlagda, ringer istället till Susanne och får hjälp per telefon, en tid hos primärvården, eller bara några lugnande ord om det är vad som behövs.

Att det stärker ekonomin är inte överraskande, konstaterar Caroline Marktorp:

– Ett vårddygn kostar ju mycket mer än ett besök hos oss. Patienternas sjukdom påverkas dessutom av stress, och i akutmiljön kan man lätt bli stressad.

Medan patienten är inlagd kan det även bli felaktigheter i läkemedelsutdelningen, vilket gör det svårt att utvärdera behandlingen.

KOMPLEX SJUKDOM KRÄVER MYCKET INFORMATION

Parkinsons sjukdom är komplex. Symtomen är många och varierande, och funktionsgraden kan ändras snabbt. Mediciner måste tas på exakta klockslag och vissa ska absolut inte tas med mjölk eller mat. Medlemmarna i parkinsonsteamet har förståelse för att det kan vara svårt att få allting rätt på akuten och vårdavdelningarna. Därför är en av teamets funktioner att ge råd till de egna kollegorna på sjukhuset, men också till personal i primärvården och på vårdboenden. Susanne Lindskov har skapat ett parkinsonnätverk för kommunens sjuksköterskor. Teamet får frågor om alltifrån biverkningar och viktning till skattningar av rörelseproblem, eller vilka hjälpmedel som kan fungera.

– I primärvården har man kanske bara en eller två parkinsonpatienter i sitt upptagningsområde. Vi träffar så väldigt







Till vänster: Någon av klinikens neurologer har alltid strokejour för att fungera som beslutsstöd åt läkarna på akutavdelningen. Jon Eliasson är sektionschef och läkare på kliniken. Ovan: Marie Andersson, sjuksköterska.

många genom åren och har samlat på oss stor erfarenhet, säger Maria Persson.

Även vårdtagare och anhöriga utbildas, i en "parkinsonskola" som teamet organiserar.

SATSNINGAR TOG NEUROLOGIN TILL NORMAL NIVÅ

Parkinsonsteamet är del av Centralsjukhuset Kristianstads neurologisektion, som leds av *Jon Eliasson*. Sammantaget görs omkring 3 100 läkarbesök om året på sjukhusets olika mottagningar inom neurologi.

– Det finns inte några privatpraktiserande neurologer i vårt upptagningsområde, vilket är ovanligt. Vi har alltså hand om alla patienter med neurologiska sjukdomar. Det tycker jag ger oss bra överblick, och det blir lättare att organisera arbetet, säger Jon Eliasson.

Utöver parkinsonmottagningen finns i Kristianstad neurolog- och strokemottagning och två akutavdelningar. 2010 var bara tre neurologer anställda här; i dag har sjukhuset sju specialister i neurologi och tre i geriatrik. De senaste fem åren har man satsat ordentligt på sektionen, som Jon Eliasson konstaterar var underutvecklad. Han menar att sjukhuset i dag nått en normal nivå, så att man rätt kan utnyttja de medicinska framsteg som görs inom neurologin – exempelvis finns fler behandlingsalternativ för MS-sjuka i dag. Utvidgningen i Kristianstad har ökat tillgängligheten för patienterna.

Sjuksköterskan *Marie Andersson* visar upp dagrummet där patienterna får sina infusioner. Det är trivsamt inrett med tidningar, tavlor med naturmotiv, och bord med kaffe och kakor. För tillfället är en patient på plats för behandling. När vi kliver in pausar hon ljudanläggningen för att inte missa något i den ljudbok hon just lyssnar på.

– Tidigare satt patienterna i korridoren när de behandlades, det här rummet fick vi jobba för, säger Marie Andersson som är nöjd med utvecklingen.

Hon trivs med att arbeta heltid på mottagningen, snarare än att dela sin tid mellan mottagning och avdelning. Arbetsbördan är inget problem.

– Jag tycker vi hinner med även om vi fått mer jobb, till exempel med de nya MS-läkemedlen. Men jag gillar ju att ha att göra, säger Marie Andersson och skrattar lite.

BÄTTRE BEHANDLING, MEN SÄMRE KONTAKTER

Även strokebehandlingen har förbättrats när neurologisektionen utvidgades. Sedan några år tillbaka finns en trombolysjour; en neurolog kallas till akuten vid varje strolarm på dagtid och fungerar som ett beslutsstöd för akutläkaren. Dessutom har varje pass en trombolysansvarig sjuksköterska och undersköterska. Det här har bidragit till att tiden från det att patienten kommer in till påbörjad trombolys har minskat från 75 till 42 minuter i genomsnitt under de senaste

te fem åren. Mediantiden är 36 minuter – inte långt från klinikens mål på 30 minuter.

Men något stroke-team, liknande parkinson-teamet, finns inte i Kristianstad. 2003 började sjukhuset ett aktivt arbete med att utveckla sin strokevård, och med start 2008 fanns en tid ett strokeprocess-team. Man utbytte erfarenheter med andra strokeenheter i Skåne, samarbetade med närliggande kommuner och med primärvården för att strokedrabbade skulle få bra långsiktigt stöd. Vården på sjukhuset har gjort stora framsteg sedan dess, men samverkan har varit svår att upprätthålla, berättar stroke-sjuksköterskan **Lena Eriksson**.

– Stroke-teamet hade regelbundna träffar, vilket gav ökad kunskap. Men teamet har splittrats, och samarbetet med kommuner och primärvård har vi problem med. Kanske inser inte kommunerna hur mycket de har att vinna på bra vård och rehabilitering av strokepatienter. Det krävs eldsjäl för att driva sådana processer, tror jag, säger Lena Eriksson.

Medan parkinson-teamet hade stöd av en stark patientförening i regionen, fanns ingen sådan för strokepatienter i Kristianstad.

– Men nu har vi hjälpt dem att starta en patientförening, säger Lena Eriksson belåtet.

SYSTEMATISKA UTVÄRDERINGAR GER FÖRÄNDRING

Precis som parkinson-teamet, arbetar Kristianstads strokepersonal mycket med informationsträffar för att öka kunskaperna om stroke i samhället. På avdelningen utvärderar man dagligen vilka patienter som är redo att flyttas för att lämna plats åt andra, så att så många som möjligt med stroke ska få specialanpassad vård. I framtiden skulle Lena Eriksson och hennes kollegor önska större satsningar på rehabiliteringen och fler hembesök hos de patienter som lämnat sjukhuset. Och kanske blir det så. Utvecklingsarbetet som började 2008 har lett till en mer systematisk utvärdering av strokevården. Årligen levereras data till Riksstroke, det nationella registret. 2014 presterade Kristianstad lika eller bättre än sjukhusen i Lund och Malmö på alla parametrar. Och även om en del gamla samarbeten har lagts ner, består ett av dem: Region Skånes strokeexpertråd. Rådet ska fungera som en länk mellan verksamhet och beslutsfattare, och består av tio personer som representerar såväl vård som vårdpolitik. Hit redovisar sjukhuset resultatsiffror månadsvis. Rådet arbetar bland annat för att minska olikheter i stroke- och TIA-vården i Skåne, sprida vårdrutiner och sätta upp mål för uppföljningar.

– Den gruppen finns tack vare eldsjälarna som inte ger sig, konstaterar Lena Eriksson.

KOLLEGORNAS STÖD GÖR ARBETET LÄTTARE

På bordet mellan parkinson-teamets medlemmar står småkorna orörda. Man får en känsla av att ingen har tid att tugga på något – det finns för mycket att prata om.

– Visst kan det bli tungt ibland. Det enda vi säkert vet om våra patienter är att de kommer att bli sämre. När de och deras anhöriga visar frustration och till och med ångest, eller aggression, då är det skönt att ha stödet från sina kollegor, säger Susanne Lindskov.

Maria Persson håller med, men konstaterar att det också är ett intressant arbete. Hon berömmar Caroline Marktorp

för att i många år ha undervisat teamet och gjort det möjligt för dem att hela tiden känna sig pålästa. Övriga i rummet instämmer.

– Att arbeta med det här teamet är en stor fördel för mig som egentligen har ett ensamarbete, säger kurator **Petra Brandt Friström**.

– Jag snappar upp information som jag kan tipsa mina patienter om, men är noga med att inte ge medicinska råd. Erfarenheterna härifrån gör mig tryggare. Och även om alla patienter gradvis blir sämre, finns det något positivt i nästan varje besök. Det ger så mycket att se patienterna hitta egna strategier. Våga gå till affären själv. Eller komma på ett sätt att hålla det lilla barnbarnet. Det gör att de får bra livskvalitet, precis där och då.



LISA KIRSEBOM
Frilansjournalist
Foto: PONTUS TIDEMAN



NEUROLOGISEKTIONEN CENTRALSJUKHUSET KRISTIANSTAD

Personal: 10 specialister, varav 7 neurologer, 3 geriatriker.

Patientbesök 2015: I öppenvården ca 3 500, varav 750 strokepatienter och 400 parkinsonpatienter. Dessutom 800 kvalificerade telefonsamtal med parkinson-sjuksköterska.

Vårdplatser: Två akutavdelningar med 24 vårdplatser för stroke, TIA och andra neurologiska sjukdomar. Patienter i behov av neurokirurgi, exempelvis tromboektomi, eller operation av hjärntumör, skickas till Skånes universitetssjukhus i Lund.

Lena Eriksson, sjuksköterska, tar blodtrycket på en patient.





Måndag 16 maj

Idiopatisk normaltryckshydrocefalus

Efterutbildning för ST-läkare i neurologi och neurokirurgi

- 9.30-10.00 Kaffe, samling
10.00-10.10 Introduktion/Välkomna, *Mats Tullberg Jan Malm*
10.10-10.30 Epidemiologi/cost-benefit, *Mats Tullberg*
10.30-10.50 INPH guidelines, definition, *Jan Malm*
10.50-11.20 Typiska typfall (klinik), *Carsten Wikkelsö*
11.20-11.40 Patofysiologi I, vaskulärt, *Mats Tullberg*
11.40-12.00 Patofysiologi II, CSF dynamics, *Anders Eklund*
12.00-13.00 Lunch
13.00-13.30 MRI, *Elna-Maria Larson*
13.30-14.00 Prediktiva test, *Jan Malm och Anders Eklund*
14.00-14.30 Shuntkirurgi, *Lars Owe Koskinen*
14.30-15.00 Kaffe
15.00-15.20 Svenska kvalitetsregistret, *Nina Sundström*
15.20-15.40 Vaskulära riskfaktorer, *Hanna Israelsson*
15.40-16.00 Långtidsprognos, *Kerstin Andrén*
16.00-16.20 Kvantitativ MRI, *Johan Virhammar*
16.20-17.00 Continuum Neurology, *Mike Williams*

- 17.00 Möte för ST-läkarna med ST-utskottet
ST-pub

Tisdag 17 maj

SNEMA, Tema Myopatier

- 8.30-8.35 Introduktion, *Rayomand Press*
8.35-9.20 Algoritm för utredning av den muskelsvaga patienten, *Hasan Balcin*
9.20-10.00 Prevalenta hereditära myopatier i Norden, *Björn Lindvall*
10.00-10.30 Kaffe
10.30-11.15 Behandlingsbara myopatier, *Göran Solders*
11.15-12.00 Fallgropar i diagnostik av myopatier, *Christopher Lindberg*
12.00-13.00 Lunch

Svenska Migrärsällskapet

- 13.00-13.45 Svår huvudvärk på akuten – handläggning och behandling, *Ingela Nilsson Remahl*
13.45-14.30 Huvudvärksfall att lära av! *Maria Lantz och Anna Sundholm*
14.30-15.00 Kaffe
15.00-15.45 Centralt och perifert om trigeminusneuralgi, *Katarina Laurell*
15.45-16.30 Huvudvärksbehandling efter akuten – vad kan fysioterapeuten hjälpa till med? *Emma Varkey*

- 17.30 Välkomstmottagning på Elite Stora Hotellet

Onsdag 18 maj

Akut Neurologi i Sverige - ANS

- 8.30-9.00 Hjärnans funktionella och strukturella nätverk i relation till medvetande, *Peter Fransson*
9.00-10.00 T B A
10.00-10.30 Kaffe
10.30-11.15 Koma i praktiken, *Marco Brizzi*
11.15-12.00 Fallgenomgångar, *Christina Sjöstrand*
12.00-13.00 Lunch

Program av Neurokliniken i Örebro

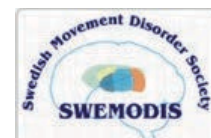
- 13.00-13.45 Funktionella teamet: 10 års erfarenhet av funktionellt team vid USÖ
13.45-14.30 Neuromuskulär verksamhet vid USÖ, *Björn Lindvall*
14.30-15.00 Kaffe
15.00-16.30 Sömnheten 1. Andningsrelaterade sömnstörningar vid stroke 2. Sömnstörningar vid neurologiska sjukdomar 3. Narkolepsi, *Lena Leissner*

- 17.00 Svenska Neurologiföreningens årsmöte och strategiska frågor

Akut Neurologi i Sverige



SVENSKA MS-SÄLLSKAPET
THE SWEDISH MS-ASSOCIATION



Torsdag 19 maj

Parallellt program

SweModis – Tema Dystoni

- 9.00-9.20 Introduktion SweModis. Information Nationella riktlinjer Parkinson, *Håkan Widner*
- 9.20-9.50 Dystoni – Nytt om klassifikation och genetik, *Andreas Puschmann*
- 9.50-10.00 Är det dystoni – posttraumatisk dystoni, *Håkan Widner*
- 10.00-10.30 Kaffe
- 10.30-11.00 Fokal behandling. Frågeställningar kring botulinum toxinbehandlingar, *Susanne Gedin*
- 11.00-11.30 Läkemedelsbehandling av dystoni, *Radu Constantinescu*
- 11.30-12.00 Neurokirurgisk behandling av dystoni, *Göran Lind*
- 12.00-13.00 Lunch
- 12.05-12.55 Årsmöte SweModis

Svenska Epilepsisällskapet

Rätt läkemedel till din patient med epilepsi -en uppdatering om läkemedelsbehandling av epilepsi

- 13.00-14.30 Intro/Att välja och pröva antiepileptiska läkemedel, *Johan Zelano*
Nya antiepileptika: genomgång av effekt & evidens, *Elinor Ben-Menachem*
Aktuellt om antiepileptika före, under och efter graviditet, *Torbjörn Tomson*
- 14.30-15.00 Kaffe
- 15.00-15.30 Att tänka på vid särskilda komorbiditeter; utvecklingsstörning, hjärntumör & demens, *Ulla Lindbom*
- 15.30-16.15 Biverkningar vid läkemedelsbehandling, *Eva Kumlien*
- 16.15-16.45 Status epilepticus – en uppdatering, *Maria Strandberg*
- 16.45-17.00 Avslutande diskussion

19.00 Middag på Örebro Slott

Torsdag 19 maj

Parallellt program

Neuroteamen USÖ

- 8.30-10.00 IVO och Patientnämnden, *Markus Filipsson och Peder Karlsson*
- 10.00-10.30 Kaffe
- 10.30-12.00 Neurologisk sexologi. Sexuell påverkan och sexuella problem hos patienter med neurologisk sjukdom eller skada, *Malin Swartling*
- 12.00-13.00 Lunch
- 13.00-14.30 Kognitiv rehabilitering, *Katarina Nordin*
- 14.30-15.00 Kaffe
- 15.00-16.30 Fall vid MS, *Ylva Nilsagård och Cecilia Berg*

Fredag 20 maj

Svenska MS-sällskapet – Regionala skillnader i svensk MS-vård – varför finns de och hur ser de ut?

- 8.30-9.00 Inledning och lägesbeskrivning, *Joachim Burman*
- 9.00-9.45 Paneldebatt och diskussion: Skovvis förlöpande MS, *Joachim Burman moderator. I panelen: Jan Fagius, Jan Lycke och Anders Svenningsson*
- 9.45-10.00 Sammanfattning
- 10.00-10.30 Kaffe
- 10.30-11.00 Paneldebatt och diskussion: Progressiv MS, *Joachim Burman moderator. I panelen: Fredrik Piehl, Magnus Vrethem*
- 11.00-12.00 Är tiden mogen för att rekommendera Mabthera som en MS-behandling i rutinsjukvård? *Joachim Burman, Fredrik Piehl och Anders Svenningsson*
- 12.00 Avslutning.
Lunchpåse att ta med

Anmälan &
hotellbokning är
nu möjlig!
neurologforeningen.org

Referat

ECTRIMS 2015, Barcelona 7-10 oktober 2015

Stor bredd, stort djup



och många toppar

I mitten av 1980-talet initierades det som skulle komma att bli världens största kongress om MS, ECTRIMS. **Magnhild Sandberg-Wollheim**, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, har varit med redan från begynnelsen. Här bjuder hon på ett referat från den senaste 31:a ECTRIMS-kongressen i Barcelona, vilket inleds med en tillbakablick.

1985 var vi ett drygt 100-tal kollegor, som på Otto Hommes' initiativ samlades i Nijmegen för att diskutera möjligheterna att samla kliniker och forskare med särskilt intresse för multipel skleros (MS) till en organisation med det uttalade målet att stärka MS-forskningen i Europa och att förmå EU att bidra ekonomiskt till europeisk MS-forskning. För detta ändamål enades man om att utse professor Ian McDonald, verksam vid Queen Square, att uppvakta EU, vilket blev en stor framgång. Många kollegor, också här i Sverige, har deltagit i stora gemensamma europeiska projekt som har finansierats genom EU-anslag.

Mötet i Nijmegen var den modesta början på vad som har utvecklats till den största internationella kongressen om MS, ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis). Den senaste upplagan, ECTRIMS 2015 i Barcelona, samlade mer än 8.000 kollegor från världens alla hörn. ECTRIMS har fått efterföljare i andra världsdelar och det finns nu ACTRIMS i Nordamerika, LACTRIMS i Latinamerika, PACTRIMS i Asien-Stillahavsområdet. Vart tredje år har ECTRIMS och ACTRIMS ett gemensamt möte, vilket hölls i Boston 2014 och kommer att äga rum i Paris 2017.

Det finns naturligtvis både fördelar och nackdelar med att mötet har blivit så stort. Fördelarna är att presentationerna har stor bredd, stort djup, många toppar. Men det blir stor trängsel, det blir många parallella sessioner, det blir för litet tid för posters. Alla önskade att

de hade kunnat klona sig, för man gick miste om mycket. Mötet skulle vinna på att man förlängde det med en dag, att man startade tidigare på morgonen och höll på litet längre framåt kvällen, samt att man förlängde tiden för granskning av posters.

"Han började med att påpeka att det finns 2,3 miljoner människor som har MS och att 60 procent av dessa har progressiv MS."

TJUVSTART DAGEN INNAN

Dagen före det egentliga mötet tjuvstartade man med en rad "teaching courses", i år fjorton till antalet. Eftersom alla ägde rum på en och samma dag, innebar det att fyra–fem teaching courses pågick samtidigt. Det betyder naturligtvis att det uttalade syftet – att öka kunskapen om MS – delvis går förlorat när man tvingas till svåra val. På lunchen samma dag, och samtidigt med fyra teaching courses, var European Charcot Foundation värd för ett sympo-

sium som handlade om mycket aktuella ämnen, nämligen myelinreparation och mikrobiota. Samma dags eftermiddag avhölls "Young Scientific Investigators' Session", där unga medarbetare fick tillfälle att rapportera sina arbeten. Det är dock påfallande att bakom varje "young investigator" står det en rad medförfattare som är mycket väletablerade och inte längre så unga!

Egentliga ECTRIMS började torsdagen den 8 oktober med en originell och mycket uppskattad katalansk tradition, där ett antal personer bygger mänskliga torn ("castell") genom att klättra upp på varandras axlar i flera våningar. Här byggde man två torn som avslutades med att en ensam ung katalansk pojke eller flicka (med hjälm på huvudet, som väl var!) klättrade upp allra överst på var sitt castell och vecklade ut sin banderoll, som välkomnade delegaterna till Barcelona.

ECTRIMS LECTURE – "PROGRESSIVE MS – HOW DO WE MEET THE THERAPEUTIC CHALLENGE?"

Efter öppningsceremonin höll professor Alan Thompson från Queen Square årets "ECTRIMS Lecture". Han började med att påpeka att det finns 2,3 miljoner människor som har MS och att 60 procent av dessa har progressiv MS. För individen betyder det tilltagande symptom och ökande hjälpbehov, ofta förlust av sitt oberoende. För samhället betyder det höga kostnader. Det har emellertid under de senaste 20–25 åren gjorts framsteg: tidig MS-diagnos tack vare nya diagnostiska kriterier, sjukdomsmodifierande behandlingar och monitorering

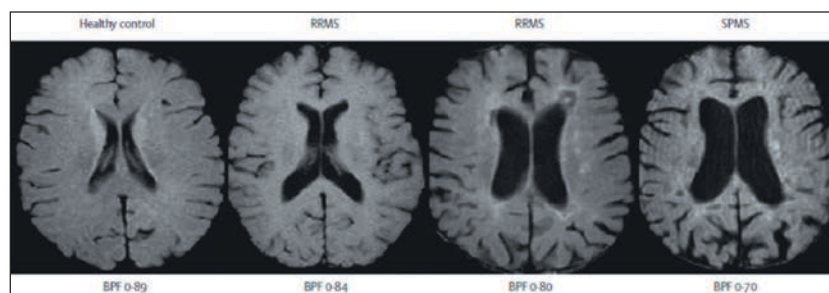


Bild 1. Hjärnatrofi kan ses hos en del CIS-patienter, fortskrider under den skovvisa fasen och kan bli uttalad vid sekundärprogressiv MS. MR-bilder av fyra individer, cirka 55 år. Från vänster: Frisk kontroll; MS i 5 år (EDSS 1,5); MS i 10 år (EDSS 4,0); MS i 18 år (EDSS 6,5). Bermel RA & Bakshi R. *Lancet Neurol* 2006;5(2):158-170.

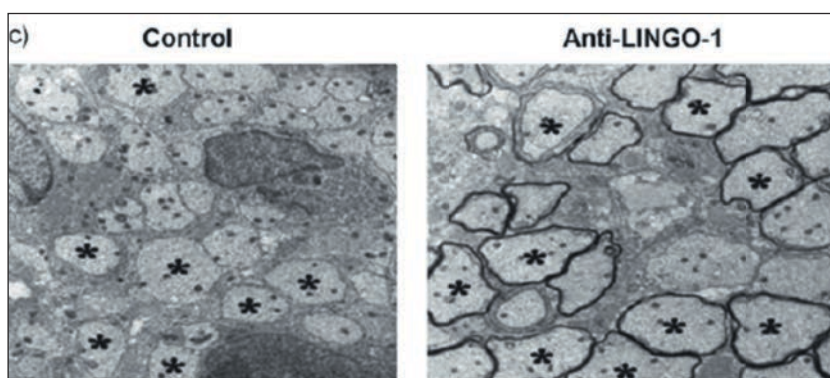


Bild 2. Djur med EAE behandlade med monoklonala antikroppen anti-LINGO-1 visar tecken på remyelinisering av axon. Mi S, et al. *Nature Neuroscience* 2004;7(3):221-228.

av behandlingseffekten, samt inte minst tillgång till ett tiotal olika terapier som dämpar inflammationen och reducerar antalet skov. Men till våra utmaningar idag hör att öka vår kunskap om mekanismerna bakom den progressiva fasen, att definiera progression och finna nya former av studier med nya effektmått.

Dr Thompson underströk att förlusten av hjärnvävnad startar tidigt, redan vid sjukdomens debut (Bild 1).¹ Även om MS börjar med lesioner i den vita substansen, ser man ofta engagemang av både kortikala och subkortikala strukturer. Han påpekade att en rad studier har visat att MR-undersökningar har prediktivt värde, till exempel corpus callosum-atrofi², lesionsbörda³ och skador i den gråa substansen⁴. Nya MR-metoder, som magnetization transfer ratio (MTR) och optisk koherenstomografi (OCT), är också värdefulla. Bland biomarkörer nämnde han särskilt neurofilament, som våra kollegor i Göteborg studerat under många år⁵. Mot slutet av sin föreläsning, nämnde Dr Thompson att vissa framsteg nåtts; ex-

empelvis visade en brittisk studie att statiner kunde ge en signifikant uppbromsning av hjärnatrofi vid sekundär progressiv MS.⁶ Inom neuroprotektion har lamotrigin visat effekt på neurofilament och gångtid vid sekundär progressiv MS, och fenytoin har visat effekt på retinala nervfiberlagret vid akut synnervsinflammation. Under kongressen skulle vi för första gången komma att få ta del av data från en studie på primär progressiv MS, där "primary endpoint" uppnåtts. Allra sist pekade Dr Thompson på "Progressive MS Alliance", en internationell sammanslutning av ett antal MS-organisationer med det uttalade målet att påskynda forskning om och framtagande av läkemedel för progressiv MS.

REPAIR AND REMYELINATION

Professor Catherine Lubetzki från Paris har arbetat med "repair and remyelination" under många år och är välkänd för sina excellenta föreläsningar. Hon ledde en teaching course, "Myelin regeneration and neuroprotection", och höll

också en föreläsning med titeln "Targets to promote remyelination". Hon nämnde olika experimentella modeller, som har ökat vår insikt om de cellulära och axo-gliala mekanismer som svarar mot olika steg i reparationsprocessen. Ett högaktuellt forskningsområde som hon berörde var iPSCs (induced pluripotent stem cells). Shinya Yamanaka från Kyoto visade 2006 (och fick Nobelpris för detta 2012) att man kan programmera om hudceller från vuxna individer till pluripotenta stamceller eller iPSCs.⁷ Dessa kan sedan manipuleras och utvecklas i olika riktningar till olika sorters celler, bland annat oligodendrocyter som kan transplanteras till ett demyeliniserat område, där de leder till remyelinisering. Dr Lubetzki beskrev också en metod som utvecklats för screening av "pro-myelinating activity". Man har identifierat sju molekyler som i nanomolar koncentration kan stimulera bildning av vuxna oligodendrocyter.⁸ Två av dessa molekyler kan påverka bildning av myelin i kulturer av cerebellära vävnadsbitar. I *in vivo*-modeller har man kunnat påvisa remyelinisering i både möss och icke-humana primater.

LINGO-1 och anti-LINGO-1

Det har tidigare beskrivits att avklippta axoner i perifera nervsystemet bildar så kallade "growth cones" från vilka axoner växer ut långsamt och återknyter till sitt målorgan. Avklippta axoner i det centrala nervsystemet (CNS) bildar också "growth cones", men detta resulterar inte i tillväxt, vilket man har tolkat som att någonting i CNS-miljön hindrar tillväxten.⁹ En sådan faktor som beskrivits av *Sha Mi* kallas LINGO-1. När jag samtalade med Sha Mi, berättade hon, att hennes far var en aktad professor vid en akademi i Peking, som under kulturrevolutionen blev fråntagen sin akademiska position och skickad ut på landet som jordbrukare. "That is when I left China", förklarade Sha Mi. LINGO-1 är en praktisk förkortning av det mera mödosamma "Leucine-rich repeat and Immunoglobulin domain-containing Nogo receptor-interacting protein-1". Uppreglering av LINGO-1 har påvisats vid MS, Parkinsons sjukdom, glaukom och ryggmärgsskada, vilket tyder på att LINGO-1 fungerar som en bromskloss som motverkar reparationen av de pato-

Endpoint	ITT	PP
Mean change in optic nerve latency (FF-VEP)^a; affected eye at Week 24 vs. Baseline fellow eye		
Placebo	20.83 ms	22.24 ms
Anti-LINGO-1	17.34 ms	14.69 ms
Treatment difference at Week 24 vs. placebo ^a (95% CI)	-3.48 ms (-10.61 to 3.65)	-7.55 (-15.12 to 0.01)
P value	.33	.05
Mean percentage change in RNFL thickness (SD-OCT)^b; affected eye at Week 24 vs. Baseline fellow eye		
Placebo	-11.77%	-12.22%
Anti-LINGO-1	-15.66%	-16.98%
Treatment difference at Week 24 vs. placebo ^b (95% CI)	-3.89% (-9.70 to 1.92)	-4.76% (-11.26 to 1.74)
P value	.19	.15
Mean change in RGCL/IPL thickness^b; affected eye at Week 24 vs. Baseline fellow eye		
Placebo	-9.90 μ m	-10.17 μ m
Anti-LINGO-1	-11.05 μ m	-11.93 μ m
Treatment difference at Week 24 vs. placebo ^b (95% CI)	-1.15 μ m (-4.51 to 2.21)	-1.76 μ m (-5.50 to 1.98)
P value	.50	.35
Change in LCLA, 1.25% Sloan chart^c; affected eye at Week 24 vs. Baseline		
Placebo	8.1	7.2
Anti-LINGO-1	6.5	6.0
Treatment difference at Week 24 vs. placebo ^c (95% CI)	-1.6 (-6.9 to 3.6)	-1.2 (-6.6 to 4.3)
P value	.54	.66
Change in LCLA, 2.5% Sloan chart^c; affected eye at Week 24 vs. Baseline		
Placebo	11.9	11.6
Anti-LINGO-1	11.0	10.8
Treatment difference at Week 24 vs. placebo ^c (95% CI)	-0.8 (-6.5 to 4.9)	-0.8 (6.7 to 5.2)
P value	.77	.80

CI = confidence interval. a) A decrease in latency (negative value) represents recovery; a negative difference vs. placebo indicates improved latency and therefore some treatment effect. b) A decrease (negative value) represents loss of retinal layers; as retinal thinning occurred very rapidly ($\geq$ half before the first dose and all by the second dose), the difference vs. placebo represents the more severe AON evident in the anti-LINGO-1 treatment group. c) An increase in LCLA from Baseline represents recovery; a negative difference vs. placebo indicates a lack of treatment effect.

Tabell. RENEW-studien. Primära och sekundära endpoints vecka 24. Cadavid D, et al. AAN 2015_P7.202.

logiska processerna. I en djurmodell av MS, experimentell allergisk encefalomyelit (EAE), har Sha Mi visat att en monoklonal antikropp mot LINGO-1 (anti-LINGO-1) mildrar symtomen, stabiliserar sjukdomen och leder till ökad remyelinisering (Bild 2).¹⁰

I en av de parallella sessionerna presenterades resultaten av en randomiserad, placebo-kontrollerad studie (RENEW) i tidigare friska personer med akut optikusneurit.¹¹ Totalt 82 personer randomiserades (1:1) och behandlades med intravenösa infusioner av anti-LINGO-1 (100 mg/kg) eller motsvarande placebo var fjärde vecka, sammanlagt 6 infusioner. "Primary endpoint" var "mean change in optic nerve laten-

cy" i det sjuka ögat vecka 24 jämfört med det friska ögat mätt med "full field VEP (visual evoked potential)". "Latency recovery" definierades som att det sjuka ögat var $\leq 10\%$ sämre än det friska ögat vecka 24. Titeln på presentationen var dock missvisande. Behandling med anti-LINGO-1 var *inte* signifikant bättre än placebo i intention-to-treat (ITT)-populationen ($p=0.33$). I per-protocol (PP)-populationen sågs en trend mot förbättring ($p=0.05$). Vecka 32 var motsvarande värden i ITT-populationen $p=0.07$ och i PP-populationen $p=0.01$. Sekundära endpoints, bland annat mätning av retinala nervfibrerlagret med SD-OCT (spectral-domain optical coherence tomography) var inte heller sig-

nifikant bättre i anti-LINGO-1-gruppen (Tabell).¹² Däremot var andelen patienter i ITT-populationen som visade en återhämtning signifikant större i anti-LINGO-1-gruppen (53%) än i placebo-gruppen (26%) ($p=0.0279$). Man bör kanske fundera över om myelinbildningen tar längre tid än man förmodat. För närvarande pågår en studie i MS med anti-LINGO-1.

MICROBIOTA – FRIEND OR FOE?

Mikrobiota (den normala tarmfloran) är ett aktuellt område vid flera autoimmuna sjukdomar. *Professor Reinhard Hohlfeld* från München höll en mycket uppskattad föreläsning på sitt karaktäristiska sätt och lockade till många skratt.

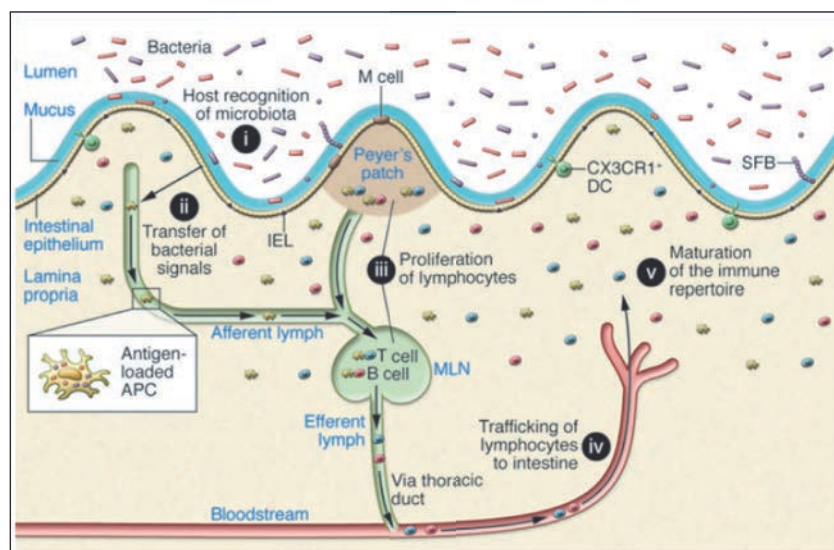


Bild 3. GALT – gut associated lymphatic tissue. Surana NK & Kasper DL. J Clin Invest 2014;124(19):4197-4202.

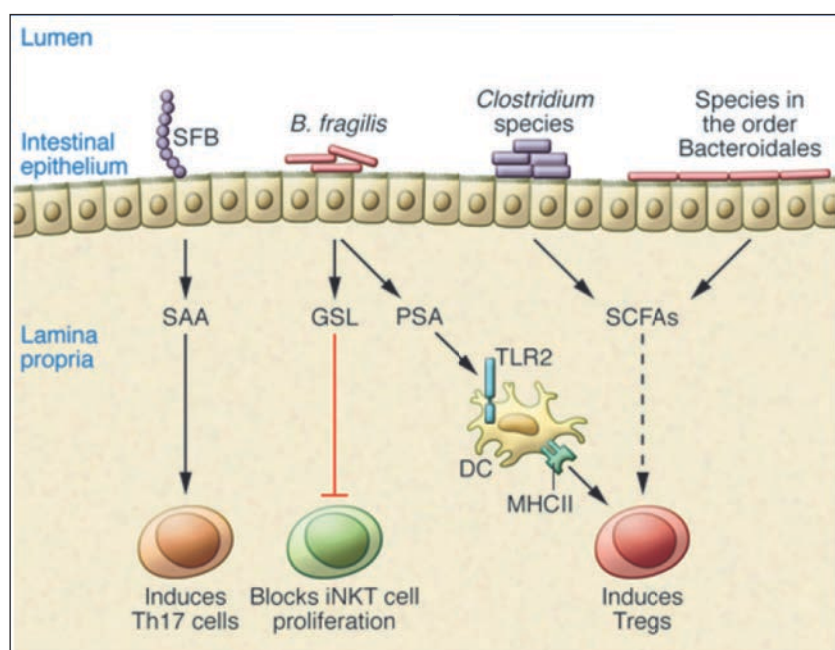


Bild 4. Bakteriefloren modulerar intestinala immunsystemet. SFB=segmented filamentous bacteria; SAA=serum amyloid A; GSL=glycosphingolipid; PSA=polysaccharide A; iNKT=invariant natural killer cells. Surana NK & Kasper DL. J Clin Invest 2014;124(19):4197-4202.

Han nämnde att människans tarm innehåller ”trillions of bacteria, more than 1,000 bacterial species, and they out-number human cells 10- to 100-fold”. Vikten är avsevärd, 1–2 kg! Människan får sin tarmflora vid födseln och kort därefter, och den förblir relativt konstant som ett ”microbial fingerprint”. Människan lever i symbios med sin tarmflora. När balansen blir störd, upp-

står dysbios och autoimmun sjukdom som inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), typ 1-diabetes, reumatoid artrit (RA) och kanske MS kan bli följden. Tarmens lymfatiske vävnad (GALT, gut associated lymphatic tissue) är viktig för vårt normala immunsystem, ett komplext ”defense and tolerance-regulating system”, som involverar specialiserade dendritiska celler (DCs) och intestinala

epitelceller (IECs). Dr Hohlfeld nämnde att mikrobiota bidrar till utvecklingen av immunsystemet och interagerar med GALT, både direkt med DCs och via IECs (Bild 3).¹³ Vissa bakterier har specifika immunmodulerande effekter; som exempel nämndes SFB (segmented filamentous bacteria) som inducerar Th17-parceller (Th17) och *B. fragilis* som inducerar regulatoriska T-celler (Tregs) (Bild 4). Möss i steril miljö (germ-free mice) får inte EAE, men när de flyttas till en normal miljö, utvecklar de EAE. Redan för 100 år sedan föreslog Metchnikoff ”fecal transplants” som behandling för IBD!¹⁴ Idag är det väl dokumenterat att fekal transplantation kan vara livräddande i fall av terapiresistent infektion med *clostridium*. Man har därför diskuterat om ett modifierat mikrobiom skulle kunna påverka prognosen av MS. Dr Hohlfeld avslutade med att föreslå att man i varje behandlingsstudie borde frysa in feces-prover före och efter studien för senare analys.

FUNCTIONAL CONSEQUENCES OF RISK GENES

Vår danske kollega, *Lars Fugger, professor i Oxford* sedan 2004 och en utomordentligt framgångsrik forskare, har fått många internationella utmärkelser och till och med förlänats Danmarks finaste orden, Dannebrogen, av Drottning Margrethe! Han har fokuserat på translationell medicin och studier av funktionella konsekvenser av riskgener.^{15,16} Han började sin föreläsning med att understryka att associationer mellan riskgener och komplexa sjukdomar som MS, inte har något prediktivt värde på grund av de små riskökningar varje polymorfi ger. I stället är det den funktionella konsekvensen av polymorfin som är betydelsefull genom att visa nya patogenesvägar som kan leda till nya ”targets” och ökad förståelse av sjukdomen. Han exemplifierade detta med kartläggningen och den funktionella förståelsen av en genetisk variant av en TNF-receptor.¹⁷

TNF α är en cytokin som är central för uppkomsten av inflammation. En polymorfi (single nucleotide polymorphism, SNP) i *TNFRSF1A*- (Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, Member 1A) genen, som kodar för TNF-receptor 1 (TNFR1), ger en liten riskökning för MS (odds ratio 1.12).

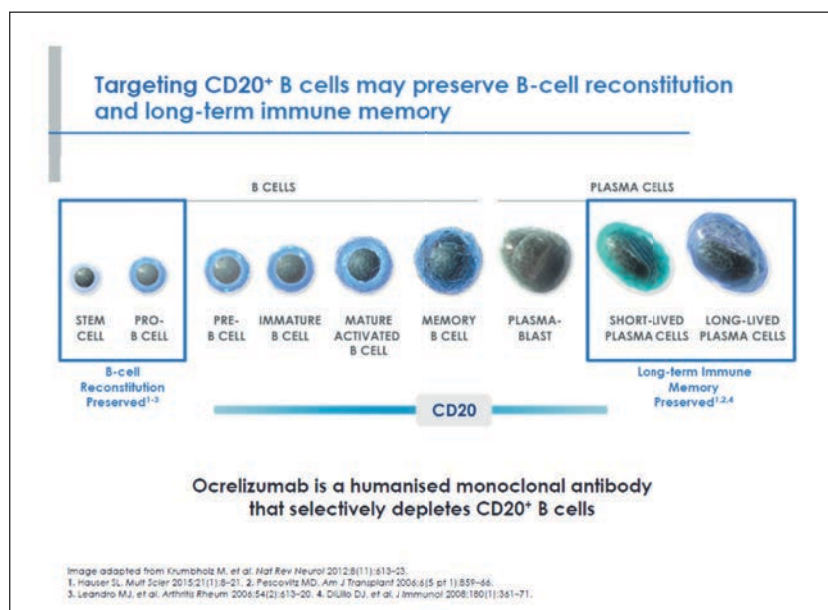


Bild 5. Targeting CD20⁺ B cells may preserve B-cell reconstitution and long-term immune memory. Montalban X, et al. ECTRIMS 2015, Barcelona, ORATORIO_#228.

"Man har identifierat sju molekyler som i nano-molar koncentration kan stimulera bildning av vuxna oligodendrocyter."

Denna polymorfi resulterar i en isoform av TNFR1 som saknar exon 6 och får en TNF-antagonistisk funktion genom att den neutraliserar TNF. Man har visat att TNF paradoxalt nog har betydelse för dämpning av inflammation i nervsystemet i skarp kontrast mot dess roll vid reumatoid artrit. Detta kan förklara varför MS-patienter försämras av anti-TNF-terapi.

Den polymorfi, som orsakar den ökade risken för MS, saknas hos personer med andra autoimmuna sjukdomar som reumatoid artrit, psoriasis och Crohns sjukdom. TNF-hämmare är mycket framgångsrika som behandling av dessa sjukdomar, men en ovanlig biverkan till behandlingen är insjuknande i MS eller optikusneurit. Sannolikt har benägenheten att insjukna i en demyeliniserande sjukdom demaskerats av behandlingen med TNF-hämmare. Detta visar att en naturlig genetisk variant och en behandlingsmetod kan ha samma "target", men storleken på deras effekt skiljer sig åt.

Lars Fugger rapporterade sedan nya data avseende enzymet TYK2, tyrosine kinase 2. En variant av TYK2 finns hos cirka 5 procent av vår befolkning och ger en minskad risk att insjukna i MS och en hel rad av inflammatoriska sjukdomar. Kinaser är enzym som överför en fosfatgrupp från ATP till proteiner i en cell. Fosforylering är viktig för kommunikationen inne i cellen och fungerar som en "on/off"-knapp för många cellulära funktioner. TYK2-signalerings är viktig för pro-inflammatoriska cytokiners effekt i cellen. En japansk patient med autosomal recessiv total brist på TYK2 har beskrivits, TYK2^{-/-}, vilket resulterade i ett karaktäristiskt hyper-IgE-syndrom (HIES): atopisk dermatit, hög nivå av cirkulerande IgE samt recidiverande kutana stafylokockinfektioner.¹⁸ Lars Fugger visade att substitution av en enda aminosyra i TYK2 – prolin till alanin – får betydande funktionella konsekvenser. Knock out-möss (TYK2^{-/-}) är resistent mot EAE, liksom möss där man med Crisp-teknologi fört in

den humana TYK2-varianten (TYK2^{ala/ala}) med substitution av prolin till alanin. Substitutionen medförde en betydligt lägre cytokinsignalerings i cellen. Frågan som han då ställde var, om människor med samma substitution – prolin till alanin – också var resistent mot autoimmun sjukdom. För att svara på detta analyserades ett mycket stort antal prover från en genbank. 124.002 individer hade den normala TYK2^{pro/pro} allelen och autoimmuna sjukdomar i förväntad frekvens. 12.462 personer hade TYK2^{ala/pro} allelen med en substitution och bland dessa personer förekom autoimmuna sjukdomar men risken var lägre än förväntad. Endast 284 individer var homozygota för substitutionen prolin till alanin (TYK2^{ala/ala}) och de uppvisade mycket låg risk för autoimmun sjukdom, analogt med knock out-mössen. Av stort intresse var att den varianten inte medförde ökad infektionskänslighet. Resultatet av arbetet visade således en betydande funktionell konsekvens och skyddande effekt av en substitution av en enda aminosyra. Dessutom innebär resultaten att man skulle kunna nedmodulera TYK2 med exempelvis lågmolekylära farmaka och få en dämpning av inflammatorisk sjukdom som följd, utan att infektionsbenägenheten förändras.

ANTI-CD20 TERAPI MOT PROGRESSIV MS

En av de sista presentationerna – och med stor förväntan emotsedd – gavs av kongressens president, *professor Xavier Montalban* från Barcelona, som informerade om resultaten av en fas 3-studie, ORATORIO, där patienter med primär progressiv MS behandlats med en monoklonal antikropp riktad mot CD20, ocrelizumab (Bild 5).¹⁹ Föregående dag hade *professor Steve Hauser* från San Francisco presenterat positiva data från två andra studier med ocrelizumab, OPERA I och II, i patienter med skovvis förlöpande MS.²⁰ ORATORIO var en dubbelblind, placebo-kontrollerad fas 3-studie med 732 patienter, randomiserade 2:1 till ocrelizumab eller placebo. Behandlingen gavs som två intravenösa infusioner med 14 dagars intervall var 24:e vecka under 96 veckor. Primary endpoint, "12-week confirmed disability progression", visade 24 procents mins-



Invigningen av ECTRIMS 2015 med mänskliga torn – "castell" – en katalansk tradition. Foto: Zoran Karadak.

kad risk för progression med aktiv behandling jämfört med placebo ($p=0.0321$). Även "24-week confirmed disability progression" visade en signifikant skillnad ($p=0.0404$) till förmån för aktiv terapi. Dessutom var minskningen av volymen T2-lesioner och "reduction in the rate of whole brain volume loss" signifikant bättre ($p<0.0001$ och $p=0.0206$) i gruppen som fått behandling med ocrelizumab. Resultaten i alla endpoints var samstämmiga. Bland biverkningarna fanns inga opportunistiska infektioner. I placebo-armen förekom två tumörer (0,8%; en cervixcancer in situ och en basallcellscancer), medan det i ocrelizumab-armen fanns 11 tumörer (2,3%; fyra fall av bröstcancer, en endometrieccancer, ett lymfom, ett histiocytom, en pankreascancer samt tre fall av basallcellscancer). Detta är den första studien i patienter med primär progressiv MS där aktiv behandling genomgående givit signifikant bättre resultat än placebo.

SLUTORD

ECTRIMS 2015 i Barcelona slutade således i en positiv anda och vi kan hoppas att Alan Thompson får rätt i den optimistiska avslutningen i sin ECTRIMS-lecture om progressiv MS: "We can see the light in the tunnel".

Tack till Professor Tomas Olsson som granskat delar av manuskriptet.



MAGNHILD SANDBERG-WOLLHEIM
Docent i neurologi, Lunds universitet, överläkare vid neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund
magnhild.sandberg_wollheim@med.lu.se

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Har erhållit konsultarvoden för föreläsningar och deltagande i expertgrupper och kommittéer från Actelion, Biogen, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Roche, TEVA. Styrelseledamot i Active Biotech.

REFERENSER:

1. Dutta R & Trapp BD. *Progr Neurobiol* 2011; 93(1):1-12.
2. Kalincik T, et al. *PLoS One* 2012; 7(11):e50101.
3. Popescu V, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(10):1082-1091.
4. Filippi M, et al. *Neurology* 2013; 81(20):1759-1767.
5. Gunnarsson M, et al. *Ann Neurol* 2011; 69(1):83-89.
6. Chataway J, et al. *Lancet* 2014; 383(9936):2213-2221.

7. Takahashi K & Yamanaka S. *Cell* 2006; 126(4):663-676.
8. Najm FJ, et al. *Nature* 2015; 522(7555):216-220.
9. Mi S, et al. *Nature Neuroscience* 2004; 7(3):221-228.
10. Mi S, et al. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40(10):1971-1978.
11. Aktas O, et al. Anti-LINGO-1 monoclonal antibody BLB033 improves optic nerve latency in acute optic neuritis: primary efficacy analysis of the RENEW study. *ECTRIMS 2015*; #165.
12. Cadavid D, et al. Efficacy analysis of the anti-LINGO-1 monoclonal antibody BLB033 in acute optic neuritis. *The RENEW trial. AAN* 2015; P7.202.
13. Surana MK & Kasper DL. *J Clin Invest* 2014; 124(10):4197-4203.
14. Metchnikoff E. *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*. New York NY: G.P. Putnam's Sons; 1908.
15. Fugger L, et al. *Nature Rev Immunol* 2009; 9(6):408-417.
16. Fugger L, et al. *New Engl J Med* 2012; 367(25):2370-2371.
17. Gregory AP, et al. *Nature* 2012; 488(7412):508-511.
18. Minegishi Y, et al. *Immunity* 2006; 25(5):745-755.
19. Hauser S, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis; *ECTRIMS 2015*, #190.
20. Montalban X, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis; *ECTRIMS 2015*, #228.

FÖR BEHANDLING AV TRANSTHYRETIN FAMILJÄR
AMYLOID POLYNEUROPATI (TTR-FAP). EN PROGRESSIV,
FATAL NEURODEGENERATIV SJUKDOM.

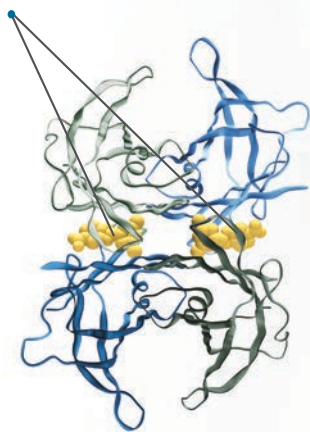


Ett genombrott vid TTR-FAP¹

**Stabiliserar
proteinet².**

**Fördröjer neurologisk
progression².**

VYNDAQEL binder selektivt till
transtyretinkomplexen
och stabiliserar dem^{1,2}.



Referenser:

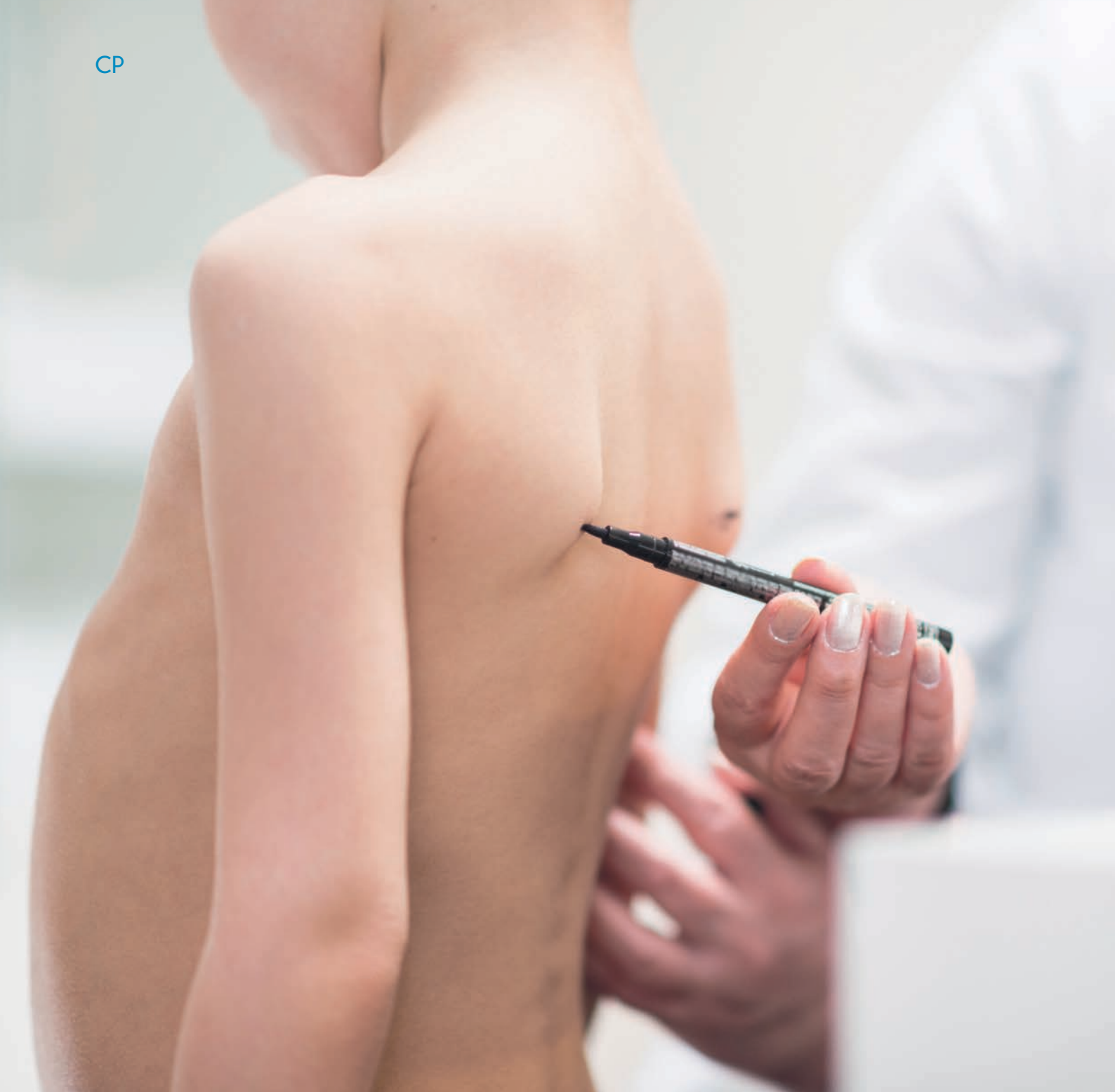
1. Vyndaqel är det första läkemedlet som godkänts för behandling av patienter med TTR-FAP sedan levertransplantation introducerades i Sverige.
Planté-Bordeneuve et al, Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol 2011;10:1086-97
2. Produktresumé Vyndaqel, www.ema.europa.eu eller www.fass.se.

Vyndaqel® (tafamidis meglumin) N07XX08. Rx-läkemedel utanför subventionssystemet. 20 mg mjuka kapslar. **Godkänd indikation:** Vyndaqel är indikerad för behandling av transtyretinamyloidosis (TTR-amyloidosis) hos vuxna med symtomgivande polyneuropati i stadium 1, för att fördröja perifer neurologisk försämring. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Fertila kvinnor ska använda lämplig preventivmetod under behandling med Vyndaqel. Senaste översyn av produktresumén: 2014-09-25. För mer information se www.ema.europa.eu eller www.fass.se.

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Pfizer AB
Vetenskapsvägen 10
191 90 Sollentuna
Tel: 08-550 520 00
Fax: 08-550 520 10
www.pfizer.se





Cerebral pares (CP) är den vanligaste orsaken till rörelsehinder hos barn och ungdomar. CP orsakas av en icke-progressiv hjärnskada som uppkommit före två års ålder och varje år är det omkring 200 barn som får diagnosen i Sverige. Under de senaste 20 åren har man sett en minskad förekomst av komplikationer som skolios och höftluxation. **Elisabet Rodby Bousquet**, sjukgymnast och forskare vid Lunds universitet, ger en bakgrund till CPUP, ett systematiskt uppföljningsprogram av barn och ungdomar med CP.



”Ryggen undersöks upprätt och vid framåtböjning och eventuella deviationer från medellinjen klassificeras som lätt, måttlig eller uttalad skolios.”

Tidig upptäckt och behandling av barn med CP ger bättre livskvalitet

Symtomen vid CP varierar men karaktäriseras av nedsatt rörelseförmåga och balans som kan göra det svårt att bland annat sitta, stå, gå och röra sig koordinerat.¹ Det är vanligt med en muskelobalans kring lederna på grund av växlande eller förhöjd tonus ofta kombinerat med nedsatt kraft. Detta ökar risken att utveckla muskuloskeletala besvär som över tid ger upphov till smärta och ytterligare funktionsnedsättningar. Fenomenet med kontrakturer och felställningar hos barn med spasticitet och muskelsvaghet, orsakad av hjärnskada under småbarnsperioden, beskrevs första gången för drygt 150 år sedan av William Little, ortoped i England.² Han fann dessa felställningar framför allt hos barn som var för tidigt födda eller efter en komplicerad förloss-

ning. Då kallades tillståndet ”Little’s disease”, men detta ändrades senare till cerebral pares.

Över 90 procent av alla barn som fått diagnosen CP lever upp i vuxen ålder och vi vet att nästan åtta av tio vuxna har besvär med kontrakturer, felställningar, smärta och spasticitet som påverkar deras funktion och livskvalitet.³

Utan strukturerad uppföljning och tidiga insatser utvecklar vart fjärde barn med CP skolios. Höfterna glider ur led (höftluxation) hos ca 10–15 procent av barnen och ungefär lika många riskerar att utveckla en felställning i höfterna som kallas ”windswept”, där båda benen faller åt ena sidan i ryggliggande. Alla dessa tillstånd kan vara mycket smärtsamma och påverkar förmågan att sitta, ligga och stå.

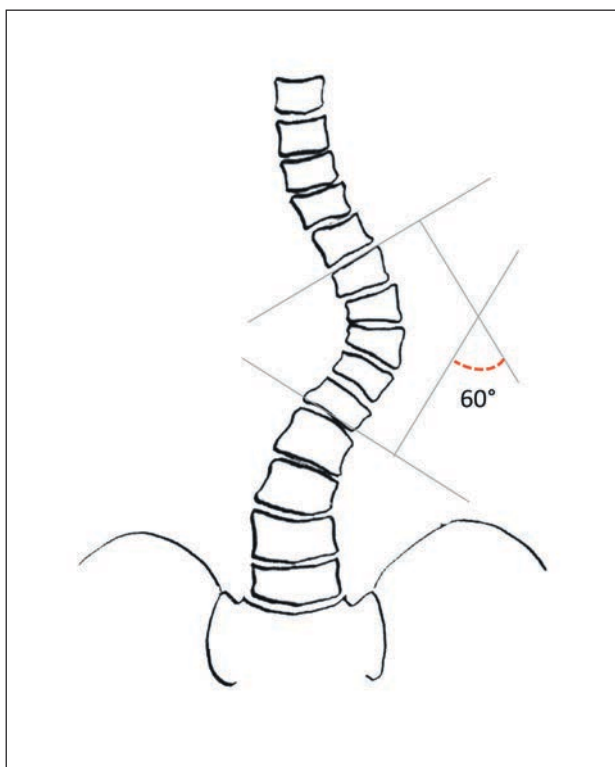


Bild 1. Mätning av kurvstorleken vid skolios med Cobbvinkel.



Bild 2. Pojke med uttalade asymmetrier och felställningar: höfterna windswept åt höger, vänster höft luxerad (ur led) och en långsträckt C-formad skolios.

SKOLIOS

Skolios är en lateral deviation av ryggraden. Kurvstorleken anges i grader och Cobbvinkeln mäts utifrån röntgenbilder där ovansidan respektive undersidan av de mest vinklade kotorna används som referenspunkter (Bild 1).

Effekten av tyngdkraften påverkar både uppkomst och progress av skolios. När skoliosen uppgår till 45° har kurvan en tendens att öka av sig själv och försämringen kan gå snabbt även i vuxen ålder. Kampen mot tyngdkraften är lika viktig som spasticiteten i sig, för att motverka uppkomsten av felställningar. Skolios kan uppstå hos barn, ungdomar och vuxna. En uttalad skolios påverkar inte bara ryggen, utan har även stor inverkan på livskvalitet, lungfunktion, sittande, smärta, omvårdnadsbehov m.m. Av den anledningen är många behandlingsinsatser inriktade på att förbättra livskvalitet och funktion som till exempel andning och sittförmåga. Skoliosutvecklingen kan påverkas av kombinationen av bristande rörelseförmåga och nedsatt postural kontroll, det vill säga förmågan att röra sig och stabilisera och balansera kroppen mot tyngdkraften. Generellt kan man säga att ju svårare funktionsnedsättning desto större risk för skoliosutveckling.⁴

Det finns även ett tydligt samband mellan asymmetrisk viloställning redan tidigt i livet, oförmåga att ändra ställning och förekomst av skolios och andra felställningar.⁵ Hos unga vuxna med CP har hälften av de personer som inte själv kan byta ställning endast en sovställning, vilket tyder på att de inte heller får hjälp av någon annan att ändra läge på natten.⁶ Det innebär i sin tur många timmar i liggande och sittande ofta utan lägesförändringar. Även hos vuxna finns ett samband mellan oförmåga att ändra ställning, asymmetriska vi-

loställningar och kontrakturer och felställningar, exempelvis är risken för skolios 33 gånger högre vid ett asymmetriskt sittande.⁶

WINDSWEPT

Windswept är en felställning i höfterna som påverkar ställningen i resten av kroppen. Den kan definieras dels som en asymmetrisk ställning som är tydlig i ryggliggande då båda benen faller åt en sida och i olika utsträckning drar med sig bäckenet och roterar bälten, dels som en sidoskillnad i höft rörlighet mellan höger och vänster sida.⁷

Skolios och windswept-ställning kan till exempel uppstå på grund av svårighet att sträcka knät eller höften fullt. I ryggliggande innebär det att benen faller åt ena sidan, så att en höft faller utåt och den andra inåt, detta drar även med sig bäckenet och ger en asymmetri i bälten som ökar risken för felställningar som höftluxation och skolios (Bild 2).

HÖFTLUXATION

Höftluxation betyder att höftkulan glider ur led (Bild 3) vilket är en smärtsam process och ger betydande svårigheter när det gäller sittande, stående, omvårdnad och ADL som hygien och påklädning. Cirka 10–15 procent av alla barn med CP drabbas av höftluxation om ingen förebyggande behandling ges. Luxationen orsakar ofta en svårbehandlad smärta. Smärtan leder till ökad spasticitet som i sin tur leder till ökade kontrakturer och skolios. Dessa komplikationer medför att barnen får problem att hitta en bra sitt- och liggställning, och det försvårar starkt deras möjlighet att stå och gå. Förstadiet till luxation kan ofta bara upptäckas genom röntgenkontroller.

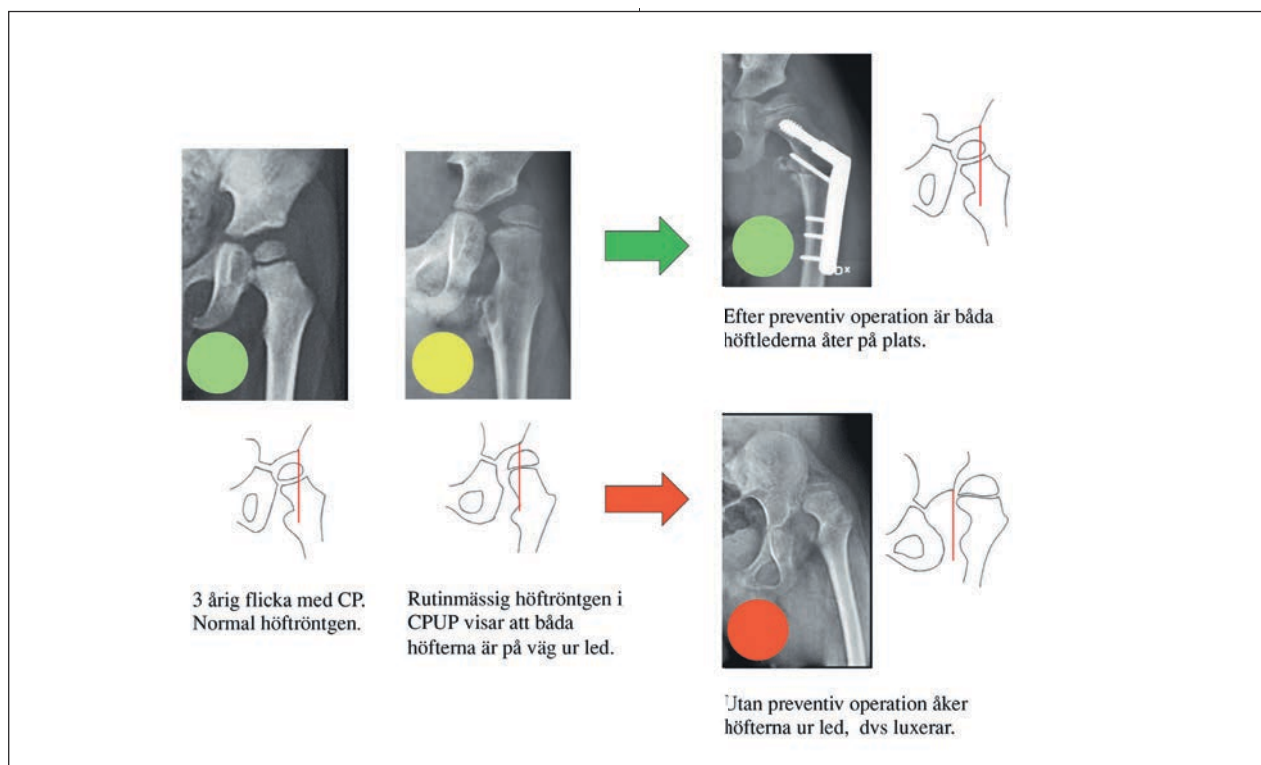


Bild 3. Höftuppföljning med röntgen i CPUP (det nationella kvalitetsregistret och uppföljningsprogrammet vid CP), med larmvärden för migrationsprocent, dvs andel av ledhuvudet som är utanför acetabulum. Grönt <33%, Gult 33-40%, Rött >40%.

Att behandla Hortons kan ge vem som helst huvud**VÄRK**

Tycker du det kan vara svårt att särskilja Hortons huvudvärk (klusterhuvudvärk) från migrän och veta hur du ska behandla? European Headache Federation har tagit fram en interaktiv och CME-ackrediterad utbildningsmodul som ger dig snabb och praktisk genomgång av Hortons huvudvärk och behandlingsalternativ. Modulen, som tar en timme att gå igenom, är utvecklad av de främsta experterna i Europa och erbjuder såväl patientfall som handfast steg-för-steg-vägledning.

Registrera dig på **ehf-org.org** så är du igång direkt!

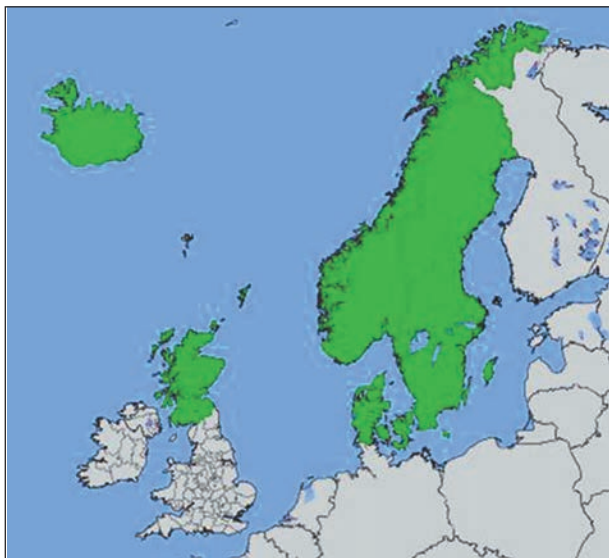


Bild 4. Enhetlig uppföljning av barn med CP i flera länder.

SYSTEMATISK UPPFÖLJNING

CPUP är ett uppföljningsprogram för barn och ungdomar med cerebral pares som startade 1994 med målet att förhindra kontrakturer, höftluxation och felställningar hos unga (www.cpun.se). Sedan 2005 är detta uppföljningsprogram även ett nationellt kvalitetsregister med över 95 procents täckningsgrad och klassificeras nu som kategori 1-register av SKL (Sveriges kommuner och landsting). Syftet med CPUP är att genom strukturerad och systematisk uppföljning tidigt identifiera begynnande funktionsnedsättningar och vid behov kunna sätta in tidiga behandlingsinsatser. För att upptäcka dessa begynnande felställningar i tid genomförs regelbundna kliniska undersökningar och röntgenkontroller i CPUP. Uppföljningsprogrammet har expanderat och omfattar sedan 2009 även vuxna med CP och finns nu också i Norge, Danmark, Island och Skottland (Bild 4).

CPUP är ett multidisciplinärt organiserat samarbete. Sjukgymnast/fysioterapeut och arbetsterapeut undersöker och rapporterar barnets grovmotoriska funktion, handfunktion, ledrörlighet, muskeltonus, ryggstatus och aktuell behandling som till exempel spasticitetsreducerande behandling, operationer, ortoser och träning. Höfter och rygg undersöks regelbundet med röntgen på barnen med risk för dessa komplikationer. Neuropediatriker fastställer CP-diagnosen och rapporterar bakgrundsuppgifter kring graviditet, förlossning, associerade skador och sjukdomar. Alla data är web-baserade och i realtid ser behandlande team barnets utveckling över tid. Som vägledning presenteras resultaten enligt trafikljusprincip, där ett grönt värde inte kräver någon åtgärd, ett gult värde kräver skärpt observans eller behandling och ett rött värde är ett riskvärde som kräver behandling om ingen kontraindikation föreligger. Man kan på så vis tidigt upptäcka en försämring och tidigt sätta in förebyggande behandling (Bild 5).

TIDIG IDENTIFIERING AV PROBLEM

Två kliniska screeningmetoder har nu utvärderats av Måns Persson-Bunke, vid Lunds universitet i doktorsavhandlingen

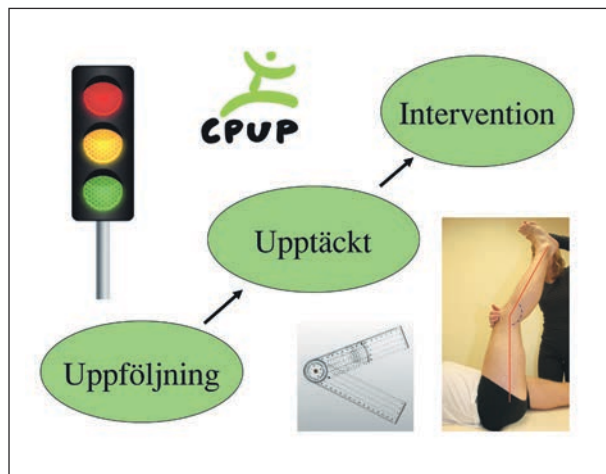


Bild 5. CPUP är ett strukturerat uppföljningsprogram som möjliggör tidig upptäckt och insatser enligt trafikljusprincipen med larmvärden.

”Hip and Spine in cerebral palsy”, vilka kan användas för barn och ungdomar med CP. För att upptäcka skolios genomförs en klinisk ryggundersökning av barnet sittande på brits.⁸ Ryggen undersöks upprätt och vid framåtböjning och eventuella deviationer från medellinjen klassificeras som lätt, måttlig eller uttalad skolios. Klassificeringen är följande:

Lätt skolios - Skolios som endast ses vid framåtböjning med rakt bäcken.

Måttlig skolios - Skolios som är uppenbar både vid framåtböjning och med upprätt rygg.

Uttalad skolios - Skolios som kräver sidostöd vid upprätt sittande eller stående en längre stund.

De barn som bedöms ha en måttlig eller uttalad skolios remitteras vidare till rygg-röntgen. Dessa undersökningar har genomförts av tre olika bedömare, varav en barnortoped och två sjukgymnaster. Överensstämmelsen sinsemellan (interbedömarreliabiliteten) är mycket god. Resultaten från den kliniska ryggundersökningen har även jämförts med resultat från rygg-röntgen och visar sig då vara en bra screeningmetod med hög sensitivitet och specificitet. Barn vars ryggar kliniskt bedöms ha måttlig eller uttalad skolios identifieras i tid, dvs. har en Cobbvinkel på 20° eller mer, medan de barn vars ryggar klassificeras ha lätt eller ingen skolios har en Cobbvinkel under 20° och då krävs inte någon röntgenundersökning eller åtgärd.⁸

En annan screeningmetod som utvärderats är det kliniska bedömningsinstrumentet Posture and Postural Ability Scale (PPAS).⁹ Det kan användas både för att undersöka vilken förmåga individen har att bibehålla och ändra ställning gentemot tyngdkraften och för att identifiera begynnande felställningar och asymmetrier i nacke, bål, bäcken, ben och armar och en ojämn viktfordelning. PPAS är utvärderat både för barn och vuxna med rörelsehinder och har mycket bra mätgenskaper vad gäller interbedömarreliabilitet och validitet.

PRADAXA® (dabigatranetexilat) – den enda NOAK som har en specifik antidot

NYHET:

PRAXBIND® (idarucizumab) – omedelbar, fullständig och ihållande reversering av PRADAXA®¹

Pradaxa®
dabigatranetexilat

Praxbind®
idarucizumab

Referens: 1. Pollack CV et al. N Engl J Med 2015;373(6):511–20.

Pradaxa® (dabigatranetexilat), antikoagulantium, Rx, F. **Indikationer:** Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke valvulärt förmaksflimmer (NVAF), med en eller flera riskfaktorer, såsom tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA); ålder ≥ 75 år; hjärtsvikt (NYHA klass $\geq$ II); diabetes mellitus; hypertension. Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna. Profylax av venös tromboembolisk sjukdom hos patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled. **Styrkor och förpackningar:** 60 x 1 samt multiförpackning 3 x 60 x 1, blister. Kapslar 110 mg resp 150 mg. **Varningar och försiktighet:** Njurfunktionen bör bedömas innan behandling påbörjas. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min). Pågående kliniskt signifikant blödning. Organskador med risk för blödning. Spontan eller farmakologisk nedsättning av hemostasen. Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas påverka överlevnaden. Samtidig systemisk behandling med keto-konazol, ciklosporin, itraconazol och dronedaron. Mekanisk hjärklaffprotes. För senaste prisuppgift samt övrig information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 10/2015.

Praxbind® (idarucizumab), Rx, EF, ATC-kod V03AB. **Indikation:** För vuxna patienter behandlade med Pradaxa® (dabigatranetexilat) när snabb reversering av Pradaxas antikoagulerande effekt krävs: Inför akut kirurgi/brådskande procedurer; Vid livshotande eller okontrollerad blödning. **Styrkor och förpackningar:** 2 injektionsflaskor à 2,5 g/50 ml injektions-/infusionsvätska, lösning. **Varningar och försiktighet:** Känd överkänslighet (t ex anafylaktisk reaktion) mot idarucizumab eller något av hjälpämnena eller ärftlig fruktosintolerans är tillstånd som noga måste vägas mot den potentiella fördelen med behandlingen. Genom att reversera dabigatranbehandlingen utsätts patienterna för den risk för trombos som är knuten till deras underliggande sjukdom. För att minska denna risk skall återinsättning av behandling med blodförtunnande medel övervägas så snart det är medicinskt lämpligt. För fullständig förskrivarinformation se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 11/2015.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



Bild 6. Resultatet av CPUP och den strukturerade screeningen är en kraftig minskning av antalet barn med CP som utvecklar svåra kontrakturer och felställningar i höft och rygg.

Metoden har visat sig kunna identifiera asymmetrier hos barn och vuxna med CP i alla funktionsnivåer.^{9,10} Asymmetrier ger upphov till kontrakturer och felställningar, att identifiera dem är därför viktigt i screening eftersom mycket av detta går att förhindra.

POSITIV UTVECKLING DE SENASTE 20 ÅREN

En nyligen genomförd 20-års uppföljning av de vuxna som följts från tidig ålder visar att antalet höftluxationer reducerats från 10 procent till 0,4 procent.¹¹ Av de 3.400 barn om ingår i CPUP i Sverige idag är det bara 14 som har höftluxation. De flesta av dessa 14 barn har bedömts vara för svårt sjuka för att klara en förebyggande höftoperation. Denna dramatiska minskning har inneburit att CPUP sedan starten bidragit till att rädda höfterna hos drygt 300 barn. Andelen barn som utvecklar skolios och svåra kontrakturer har också minskat, samtidigt som antalet operationer för kontrakturer minskat drastiskt (Bild 6)^{4,7,12} Framgångsreceptet är att kunna sätta in åtgärder tidigt och det förutsätter att man lyckas identifiera problem genom effektiv och regelbunden screening. Obehandlade små problem blir annars svårbehandlade stora problem med omfattande konsekvenser för barnen och deras livskvalitet.

Det är troligen de goda kliniska resultaten vi visat med CPUP som varit den främsta orsaken till denna positiva utveckling. En annan orsak är att vi gemensamt i flera länder över flera yrkesgrupper lyckats bli eniga om hur vi skall följa personer med CP. Med CPUP har vi övergått från att behandla komplikationer av hjärnskadan vid CP, till att i de flesta fall förebygga dem. Detta är möjligt genom en strukturerad uppföljning med effektiva screeningmetoder från tidig ålder och fortsatt upp i vuxenlivet. CPUP är ett exempel på att Nationella kvalitetsregister fungerar bra när de är naturligt integrerade i vården.



ELISABET RODBY BOUSQUET
Sjukgymnast, forskare vid Institutionen för kliniska vetenskaper,
Lunds universitet
elisabet.rodby_bousquet@med.lu.se

REFERENSER

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; 49(Feb 109):8-14.
2. Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Clin Orthop Relat Res* 1966; 46:7-22.
3. Andersson C, Mattsson E. Adults with cerebral palsy: a survey describing problems, needs, and resources, with special emphasis on locomotion. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43(2):76-82.
4. Persson-Bunke M, Hägglund G, Lauge-Pedersen H, Wagner P, Westbom L. Scoliosis in a total population of children with cerebral palsy. *Spine* 2012; 37(12):E708-13.
5. Porter D, Michael S, Kirkwood C. Is there a relationship between preferred posture and positioning in early life and the direction of subsequent asymmetrical postural deformity in non ambulant people with cerebral palsy? *Child Care Health Dev* 2008; 34(5):635-41.
6. Rodby-Bousquet E, Czuba T, Hägglund G, Westbom L. Postural asymmetries in young adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55(11):1009-15.
7. Persson-Bunke M, Hägglund G, Lauge-Pedersen H. Windswept hip deformity in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop B* 2006; 15(5):335-8.
8. Persson-Bunke M, Czuba T, Hägglund G, Rodby-Bousquet E. Psychometric evaluation of spinal assessment methods to screen for scoliosis in children and adolescents with cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16(1):351.
9. Rodby-Bousquet E, Persson-Bunke M, Czuba T. Psychometric evaluation of the Posture and Postural Ability Scale for children with cerebral palsy. *Clin Rehabil* 2015. [Epub ahead of print]
10. Rodby-Bousquet E, Agustsson A, Jonsdottir G, Czuba T, Johansson AC, Hägglund G. Interrater reliability and construct validity of the Posture and Postural Ability Scale in adults with cerebral palsy in supine, prone, sitting and standing positions. *Clin Rehabil* 2014; 28(1):82-90.
11. Hägglund G, Alriksson-Schmidt A, Lauge-Pedersen H, Rodby-Bousquet E, Wagner P, Westbom L. Prevention of dislocation of the hip in children with cerebral palsy: 20-year results of a population-based prevention programme. *Bone Joint J* 2014; 96-B(11):1546-52.
12. Hägglund G, Andersson S, Duppe H, Lauge-Pedersen H, Nordmark E, Westbom L. Prevention of severe contractures might replace multilevel surgery in cerebral palsy: results of a population-based health care programme and new techniques to reduce spasticity. *J Pediatr Orthop B* 2005; 14(4):269-73.

Att kunna se framåt är den största gåvan

Rebif – 20 års erfarenhet vid behandling av MS^{1, 2, 3}

REBIF® (interferon beta-1a), Rx. Farmakoterapeutisk grupp: immunstimulerande medel, interferoner, ATC-kod L03A B07. Injektionsvätska, lösning. För subkutan injektion. Förfyllda sprutor 22 mikrogram, 44 mikrogram och 8,8 mikrogram + 22 mikrogram. Cylinderampull, kassett 22 mikrogram / 0,5 ml, 44 mikrogram / 0,5 ml, och 8,8 mikrogram / 0,1 ml + 22 mikrogram / 0,25 ml. Förfylld injektionspenna, 22 mikrogram, 44 mikrogram och 8,8 mikrogram + 22 mikrogram. Indikation: Patienter med en enda demyeliniseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv multipel skleros. Patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. I kliniska prövningar karakteriserades detta av 2 eller flera akuta skov under närmast föregående 2-årsperiod. Effekt har inte visats på patienter med sekundär progressiv multipel skleros utan pågående skovaktivitet. Ingår i förmånssystemet. För aktuell information se fass.se. Datum för översyn av produktresumén juli 2015. **Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, Tel. 08-562 445 00**

1. PRISMS-2. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504. 2. Kappos L, Kuhle J, Mullanen J, et al. PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;0:1-6. 3. Schwid SR, Panitch HS. *Clin Ther*. 2007;29(9):2031-2048.

Rebif®
(interferon beta-1a)



MERCK

Tidig prediktion av spasticitet i övre extremitet efter stroke

Spasticitet i övre extremitet är vanligt efter stroke och kan innebära funktionsnedsättning, smärta och hjälpbehov. Genom att tidigt förutsäga vilka patienter som befinner sig i riskzonen för spasticitet, kan problemen förebyggas med tätare uppföljningar och relevant behandling.

Arve Opheim, fysioterapeut, PhD; **Hanna C Persson**, leg. fysioterapeut, MSc; **Anna Danielsson**, leg. fysioterapeut, PhD; **Margit Alt Murphy**, leg. fysioterapeut, PhD och **Katharina Stibrant Sunnerhagen**, överläkare, professor, PhD, samtliga vid Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien i Göteborg, presenterar här faktorer som i ett tidigt skede kan förutsäga spasticitet i armen ett år efter stroke.

Spasticitet i övre extremitet efter stroke har visat sig vara associerad med nedsatt motorisk funktion i armen, smärta och hjälpberoende i aktiviteter i dagliga livet (ADL), och kan medföra en fyrdubbling av direkta vårdkostnader under det första året efter stroke.^{1,2} Förekomst av spasticitet efter stroke varierar mellan 17–38 procent.^{3–5} Behov av behandling på grund av spasticitet har i en svensk studie påvisats hos 4–13 procent av patienterna 6–12 månader efter stroke.⁴ Faktorer som inom de 10 första dagarna kan prediktera spasticitet 3–12 månader efter stroke har visat sig vara nedsatt sensomotorisk funktion och styrka, nedsatt ADL-funktion, vänstersidig pares och rökning.^{3,4,6,7} Tidigare studier var relativt små (n=47),⁴ undersökte patienter i senare skede (3, 6 och 9 månader efter stroke),⁶ eller omfattade både övre och nedre extremiteter. Därmed är det fortfarande oklart huruvida tidig undersökning kan förutsäga förekomst av och grad av spasticitet i övre extremiteten 12 månader efter stroke. Bäst tidpunkt för en korrekt tidig prediktion är inte heller identifierad.⁷ Kunskap om detta har hög klinisk relevans, då patienter med spasticitet har en ökad risk för att utveckla funktionsstörningar med komplikationer som smärta och reducerad rörelseförmåga.^{1,8} Syftet med denna studie var att identifiera prediktorer och optimal tidpunkt för prediktion av A) ”någon spasticitet” och B) ”svår spasticitet” i övre extremitet 12 månader efter stroke.

METOD OCH UNDERSÖKNINGSPROCEDUR

Studien är en del av Stroke Arm Longitudinal Study at the University of Gothenburg (SALGOT), med övergripande syfte att studera återhämtning av funk-



tion i övre extremitet inom det första året efter stroke i ett oselektat urval av patienter.⁹ Samtliga patienter med förstagångsstroke som vårdats på strokeenhet vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, inom 3 dagar efter insjuknande, screenades under 2009–2010 (18 månader). Alla inkluderade patienter hade stroke i form av infarkt eller blödning, var över 18 år och hade nedsatt motorisk funktion i övre extremitet dag 3 bedömd med Action Research Arm Test (ARAT) (0–57), där nedsatt funktion definierades som <57 poäng.

I denna studie användes data från undersökningar vid ankomst, 3 dagar, 10 dagar, 4 veckor och 12 månader efter stroke. Undersökningarna genomfördes av tre fysioterapeuter som inte var delaktiga i patienternas övriga behandling, utifrån ett standardiserat protokoll.⁹ Majoriteten av undersökningarna genomfördes i första hand på sjukhuset, och i vissa fall i patientens hem.

VARIABLER:

PREDIKTIVA FAKTORER (OBEROENDE VARIABLER) VID ANKOMST TILL STROKEENHET (DAG 0)

Som möjliga variabler för prediktion i akut skede valdes kliniska karakteristika såsom ålder, kön, stroketyp (infarkt eller blödning), afficerad hemisfär och rökning inom de senaste 3 månaderna. Strokelokalisation klassificerades med Oxfordshire-klassifikation och infarkt-orsak klassificerades enligt Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)-kriterierna. Initial svårighetsgrad av stroke undersöktes med National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (0–42) och grad av armpares med NIHSS delskala för arm (0–4), där högre poäng motsvarar mer uttalad svårighet.

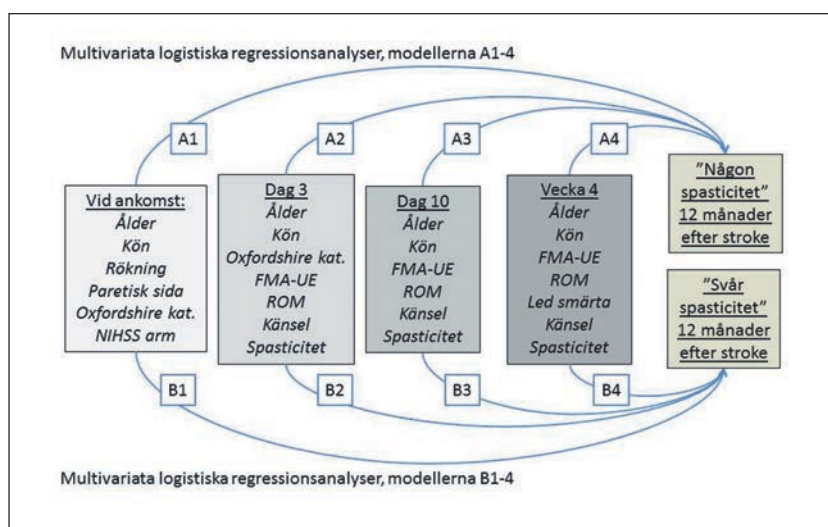
PREDIKTIVA FAKTORER (OBEROENDE VARIABLER) VID 3 OCH 10 DAGAR SAMT 4 VECKOR EFTER STROKE

Kliniska bedömningar av sensomotorisk funktion utförda efter 3 och 10 dagar samt 4 veckor efter stroke valdes som potentiella prediktorer för spasticitet. Sensomotorisk funktion i övre extremitet undersöktes med Fugl-Meyer Assessment för övre extremitet (FMA-UE) som är en skala där högre poäng indikerar bättre funktion (0–66).¹⁰ FMA-UE

Kön, män/kvinnor, %	60/40
Ålder, medelvärde (SD)	67.2 (12.0)
Infarkt/blödning, %	82/18
Strokelokalisation†, TAC/LAC/PAC/POC, %	12/29/51/8
Paretisk arm, höger/vänster, %	43/57
Afficerad hemisfär, höger/vänster/bilateral/cerebellum, %	54/41/4/1/
Infarkt subtyp‡, (n=62), LAA/CE/SAO/OC/UND, %	16/31/29/13/11
NIHSS, arm, median (Q1-Q3)*	2 (1-4)
NIHSS, total, median (Q1-Q3)*	7 (3-12)
Rökning, nej/ja, %*	77/23
Antal dagar vid strokeenhet, medelvärde (SD)	12.4 (7.3)
Utskriven till rehabiliteringsklinik, n	51
Botulinumtoxinbehandling för spasticitet, n	9

Tabell 1. Demografiska och kliniska data för de 76 patienter som undersöktes avseende spasticitet efter ett år och användes i den logistiska regressionsmodellen.

*Vid ankomst. †Oxfordshire Stroke Classification: TAC=Total Anterior Circulation, LAC=Lacunar, PAC= Partial Anterior Circulation, POC=Posterior Circulation. ‡ TOAST= Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment: LAA=Large Artery Atherosclerosis, CE=Cardio Embolism, SAO=Small Vessel Occlusion, OC=Other Determined Cause, UND=Undetermined Cause. NIHSS=The National Institute of Health Stroke Scale. Q1-Q3=1:a och 3:e kvartil.



Figur 1. De multivariata logistiska regressionsanalysmodellerna. Vid analysen från dag 3 inkluderades Oxfordshire kategori och spasticitet inkluderades endast i modell B2. NIHSS=The National Institute of Health Stroke Scale, FMA-UE=Fugl-Meyer Assessment Övre Extremitet skala, ROM=Rörlighet

användes även för att bedöma sensorik (0–12), smärta och ledrörlighet (0–24). Lägre poäng indikerar sämre funktion. Spasticitet i armbågs- och handledsflexorer och -extensorer undersöktes med sex-gradig modifierad Ashworth skala

(MAS), där högre poäng indikerar svårare spasticitet. MAS dikotomiserades och förekomst av spasticitet definierades som MAS poäng ≥ 1 i någon av nämnda muskelgrupper.

BEROENDE VARIABLER

Vid 12 månader efter stroke, undersöktes spasticitet på nytt. "Någon spasticitet" definierades som MAS ≥ 1 , och "svår spasticitet" som MAS ≥ 2 i någon av de undersökta muskelgrupperna.¹¹

STATISTISK METOD

Univariat logistisk regressionsanalys användes för att skatta sambandet mellan potentiella prediktiva variabler, och de två beroende variablerna. Multivariat logistisk regressionsanalys användes för att prediktera förekomst av A) "någon spasticitet" och B) "svår spasticitet" vid 12 månader efter stroke. Både för A) och B) jämfördes fyra modeller (A1-4 respektive B1-4). De variabler som användes i multivariat logistisk regressionsanalys visas i figur 1. Detaljerad information om statistiska metoder finns i originalartikeln.

RESULTAT

Totalt vårdades 763 patienter på strokeenheten under inklusionsperioden. Av dessa inkluderades 117 patienter i studien och undersöktes dag 3 (SD 1 dag). Vid 12 månader efter stroke undersöktes 76 patienter, vilka inkluderades i den

(A) Någon spasticitet						
	Prediktorer	B	P	OR	95% KI nedre	95% KI övre
Modell A1	NIHSS arm, 0 poäng (ref)		0.001			
	NIHSS arm, 1 poäng	-0.134	0.888	0.88	0.14	5.58
	NIHSS arm, 2 poäng	0.742	0.494	2.10	0.25	17.59
	NIHSS arm, 3 poäng	1.030	0.325	2.80	0.36	21.73
	NIHSS arm, 4 poäng	2.911	0.003	18.4	2.75	122.94
Modell A2	FMA-UE D3	-0.087	<0.001	0.92	0.89	0.95
Modell A3	FMA-UE D10	-0.083	<0.001	0.92	0.89	0.95
Modell A4	FMA-UE V4	-0.092	<0.001	0.91	0.88	0.95
	Ålder	-0.061	0.044	0.94	0.89	0.99
(B) Svår spasticitet						
	Prediktorer	B	P	OR	95% KI nedre	95% KI övre
Modell B1	Oxford kat, TAC (ref.)		0.027			
	Oxford kat, LAC	-3.00	0.003	0.05	0.007	0.37
	Oxford kat, PAC	-1.39	0.077	0.25	0.05	1.16
	Oxford kat, POC	-2.30	0.077	0.10	0.008	1.29
Modell B2	FMA-UE D3	-0.128	0.005	0.88	0.81	0.96
	Känsel D3	-0.164	0.045	0.85	0.72	0.99
Modell B3	FMA-UE D10	-0.164	0.024	0.85	0.74	0.98
Modell B4	FMA-UE V4	-0.111	0.001	0.90	0.84	0.96
	Spasticitet V4	3.42	0.009	30.62	2.34	401.5

Tabell 2. Multivariat regressionsanalys för prediktion av "någon spasticitet (A1-4) och "svår spasticitet (B1-4) 12 månader efter stroke. Förkortningar: B=ostandardiserad koefficient; p=p-värde; OR=odds ratio; D=dag; V=vecka; Oxford kat= Oxfordshire Stroke Classification-kategorier; TAC=Total Anterior Circulation; LAC=Lacunar; PAC=Partial Anterior Circulation; POC=Posterior Circulation; FMA-UE=Fugl-Meyer Assessment-Övre Extremitets-skala. Kön kodad som 0=man, 1=kvinna. Spasticitet kodad som 0=ingen spasticitet, 1=förekomst av spasticitet.

"Bättre sensomotorisk funktion och högre ålder vid insjuknande var associerat med lägre sannolikhet för att utveckla spasticitet."

logistiska regressionsanalysen. Viktigaste orsaker till bortfall (35%) var död (n=14) och att patienten avbröt deltagande (n=7). Bakgrundsdata för de 76 patienterna visas i tabell 1.

Efter 3 och 10 dagar, samt efter 4 veckor, bedömdes 24%, 43% respektive 46% av de 76 patienterna ha "någon spasticitet". Efter 12 månader uppvisade 46% "någon spasticitet" och 29% bedömdes ha "svår spasticitet".

PREDIKTION AV "NÅGON SPASTICITET" 12 MÅNADER EFTER STROKE

Den multivariata logistiska regressionsanalysen visas i tabell 2. I modellerna A2 och A3, var sensomotorisk funktion en signifikant prediktor. I modell A4 var även ålder vid insjuknande i stroke en signifikant prediktor. Bättre sensomotorisk funktion och högre ålder vid insjuknande var associerat med lägre sannolikhet för att utveckla spasticitet.

Den modell som hade det högsta prediktionsvärdet baserat på estimerad sensitivitet och specificitet var A3 (tabell 3). Prediktionsmodell A3 undersöktes också med ett punktdiagram med de predicerade sannolikheterna i relation till FMA-UE-poäng vid dag 10 (figur 2).

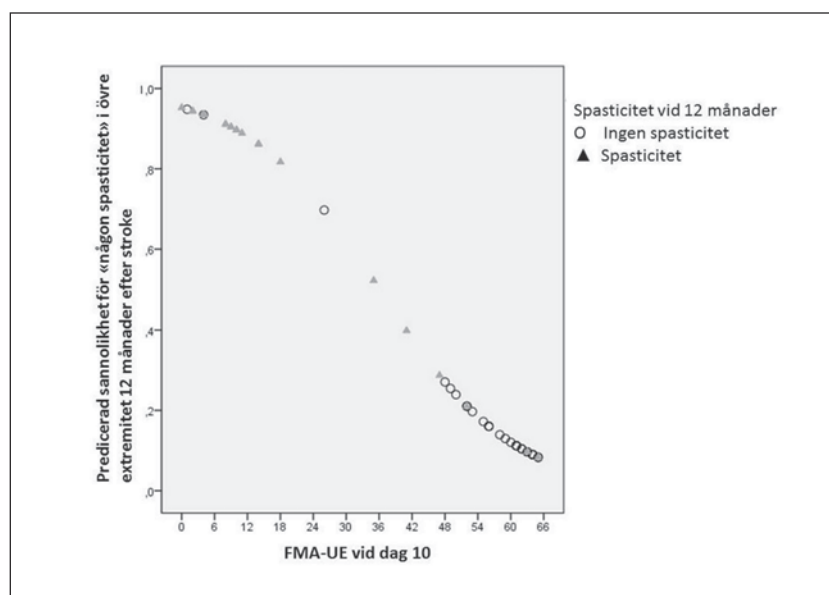
PREDIKTION AV "SVÅR SPASTICITET" 12 MÅNADER EFTER STROKE

Resultat från den multivariata logistiska regressionsanalysen av modellerna B1-B4 visas i tabell 2. Sensomotorisk funktion var en signifikant prediktor i samtliga modeller, med undantag av B1. Sämre sensomotorisk funktion i modellerna B2-4 var associerad med högre sannolikhet för svår spasticitet. I tillägg

	Någon spasticitet			
	Modell A1 Ankomst	Modell A2 Dag 3	Modell A3 Dag 10	Modell A4 Vecka 4
Sensitivitet, % (95% KI)	60.0 (42.1-76.1)	85.7 (69.7-95.1)	84.4 (67.2-94.7)	74.3 (56.7-87.5)
Specificitet, % (95% KI)	90.2 (76.9-97.3)	85.4 (70.8-94.4)	90.6 (75.0-97.9)	90.0 (76.3-97.2)
	Svår spasticitet 12 månader efter stroke			
	Modell B1 Ankomst	Modell B2 Dag 3	Modell B3 Dag 10	Modell B4 Vecka 4
Sensitivitet, % (95% KI)	27.3 (10.7-50.2)	90.5 (69.6-97.9)	94.7 (73.9-99.1)	90.9 (70.8-98.6)
Specificitet, % (95% KI)	94.4 (84.6-98.8)	92.5 (81.8-97.9)	86.7 (73.2-94.9)	92.4 (81.8-97.9)

Tabell 3. Egenskaper hos de olika modellerna för att prediktera "någon spasticitet" och "svår spasticitet" 12 månader efter stroke (n=76).

Förkortningar: KI=Konfidensintervall.



Figur 2. Predikerade sannolikheter för spasticitet 12 månader efter stroke och FMA-UE dag 10. Figuren visar de predikerade sannolikheterna för "någon spasticitet" från modell A3 (10 dagar efter stroke) på Y-axeln, medan sensomotorisk funktion (FMA-UE) dag 10 visas på X-axeln.

"Denna studie visade att förekomst av "någon spasticitet" kunde predikteras bäst med hjälp av bedömning 10 dagar efter stroke, och att "svår spasticitet" bäst kunde predikteras 4 veckor efter stroke."

till sensomotorisk funktion var reducerad känsel (B2) och förekomst av spasticitet 4 veckor efter stroke (B4), signifikanta prediktorer. Modell B4 hade det högsta prediktiva värdet (tabell 3).

DISKUSSION

Denna studie visade att förekomst av "någon spasticitet" bäst kunde predikteras utifrån bedömning 10 dagar efter stroke, och att "svår spasticitet" bäst kunde predikteras 4 veckor efter stroke. Lägre sensomotorisk funktion, bedömt med FMA-UE, var genomgående en signifikant prediktor både för förekomst av "någon spasticitet" och "svår spasticitet" 12 månader efter stroke. Högre ålder vid strokeinsjuknande var associerad med lägre sannolikhet för förekomst av spasticitet, men bara vid undersökningen 4 veckor efter stroke. Förekomst av spasticitet i övre extremitet 4 veckor efter stroke var en signifikant prediktor för svår spasticitet vid 12 månader.

Dessa fynd stödjer tidigare forskning inom området som har rapporterat grad av pares och nedsatt ADL-funktion som signifikanta prediktorer för spasticitet efter stroke.^{3,6,7} Dock har ingen av dessa studier använt FMA-UE för att skatta sensomotorisk funktion, varför direkt jämförelse inte kan göras. Dessutom har ingen av tidigare studier jämfört olika prediktionsmodeller för spasticitet 12 månader efter stroke, baserad på skattningar vid olika tidpunkter, så som gjordes i denna studie. Att i ett tidigt skede efter stroke kunna prediktera spasticitet i övre extremitet med relativt hög noggrannhet har klinisk relevans, för att identifiera patienter med ökad risk för att utveckla spasticitetsrelaterade komplikationer, såsom smärta, nedsatt rörlighet och reducerad aktivitetsförmåga. Då kan patienterna följas regelbundet under första året och relevant terapi sättas in tidigt.

I denna studie fann vi att patienter med högre ålder hade en lägre sannolikhet för att utveckla spasticitet, vilket även har visats tidigare,¹¹ där högre svårighetsgrad av spasticitet konstaterades hos yngre patienter 3 månader efter stroke, men inte 18 månader efter stroke. Aktivering av senreflexer med påföljande generering av muskelkraft har visats vara både långsammare och svagare med stigande ålder. Eftersom toniska

reflexer associeras med spasticitet, kan detta innebära svagare spastisk respons på snabb rörelse hos äldre personer.

I denna studie fann vi inget samband mellan vilken sida som var försvagad efter stroke, eller mellan rökning och spasticitet ett år efter stroke, något som har beskrivits tidigare.⁷ Orsaken till denna diskrepans kan till exempel vara att olika metoder har använts för att skatta spasticitet, eller att spasticitet och muskelsvaghet har skattats i både armar och ben.

Patienter med lakunär stroke hade en lägre sannolikhet för att utveckla "svår spasticitet" än vid annan lokalisation, i modell B1. Det fanns dock inget samband mellan strokelokalisation och spasticitet i modell B2, varför denna variabel inte användes i modellerna B3-4.

Spasticitet i övre extremiteten inom den första månaden efter stroke, var inte en signifikant prediktor för förekomst av "någon spasticitet" 12 månader efter stroke, medan förekomst av spasticitet 4 veckor efter stroke var en signifikant prediktor för "svår spasticitet" efter 12 månader. Det kan finnas både neurologiska och muskulära orsaker till detta, då toniska sträckreflexer kan tillta inom de första 3 månaderna efter stroke och intramuskulära förändringar (kontrakturer, fibersammansättning m.m.) kan ske senare. Således kan spasticitet vara ett "instabilt" fenomen inom de första månaderna, fram till dess att ett mer stabilt och manifest tillstånd etablerats. En nyligen publicerad studie baserad på samma studiepopulation understödjer detta,² då man fann att tillståndet både skiftade från "ingen spasticitet" till "någon spasticitet" och vice versa, inom första månaderna efter stroke.

Figur 2 visar predikterade sannolikheter från modell A3 och sensomotorisk funktion (FMA-UE) dag 10, och indicerar en relativt god överensstämmelse. En perfekt överensstämmelse skulle resultera i en rät, negativ linje, med FMA-UE = 0 lika med den högsta sannolikheten (1.00), och FMA-UE = 66 lika med den lägsta sannolikheten för spasticitet efter 12 månader. De som hade >40 poäng på FMA-UE dag 10 hade mindre än 20% sannolikhet att utveckla spasticitet, medan de som hade <15 poäng hade mer än 80% sannolikhet för spasticitet 12 månader efter stroke. Det

"Patienter som hade mer än 40 poäng på FMA-UE dag 10 hade mindre än 20% sannolikhet att utveckla spasticitet, medan de som hade under 15 poäng hade mer än 80% sannolikhet för spasticitet 12 månader efter stroke."

var relativt få patienter som låg i mellanskiktet (20-40 poäng) på FMA-UE, därför är prediktion av spasticitet mer osäker där.

KLINISKA IMPLIKATIONER

De kliniska implikationerna av denna studie finns huvudsakligen inom två områden. För det första kan skattning av motorisk funktion i tidigt skede efter stroke, antingen med NIHSS eller med FMA-UE, ge en god indikation på sannolikheten för att utveckla spasticitet vid 12 månader. Vid dag 10 hade patienterna som hade över 40 poäng på FMA-UE mindre än 20% sannolikhet, medan de som hade mindre än 15 poäng hade mer än 80% sannolikhet för spasticitet 12 månader efter stroke. Ur ett kliniskt perspektiv är skattningen av sensomotorisk funktion viktig, då den möjliggör identifiering av patienter i riskzonen för att utveckla spasticitet och då särskilt svår spasticitet. Spasticitet har visat sig vara associerad med smärta, reducerad rörlighet och reducerad motorisk funktion, vilket kan begränsa aktivitetsutförandet hos patienten.^{1,2,8} Patienter i riskzonen för att utveckla spasticitet kan följas tättare, och insatser för att reducera funktionsstörning kan sättas in vid behov. Spasticitet kan behandlas både farmakologiskt och icke-farmakologiskt.¹² Det är fortfarande osäkert om tidig behandling av spasticitet reducerar spasticitet i ett långtidsperspektiv. Det är dock väl etablerat att sådan behandling leder till signifikanta förbättringar av spasticitetsrelaterade funktionsstörningar, motorisk funktion och livskvalité hos patienter efter stroke.^{5,12}

Den andra kliniska implikationen kan härledas till fynden att skattning av spasticitet efter 3 eller 10 dagar inte kunde prediktera spasticitet efter ett år. Även om univariat logistisk regression

visade ett signifikant samband mellan spasticitet vid dag 10 och spasticitet 12 månader efter stroke, blev detta samband inte bekräftat i en multivariat logistisk regressionsmodell, då FMA-UE var en mycket starkare prediktor. Endast efter 4 veckor var förekomsten av spasticitet en prediktor, och patienterna med spasticitet hade 30 gånger högre oddskvot för svår spasticitet 12 månader efter stroke, jämfört med patienter utan spasticitet. Vidare var risken att utveckla svår spasticitet efter ett år mycket liten när ingen spasticitet förelåg vid 4 veckor efter stroke. Mellan 10 och 28 dagar efter stroke blev alltså spasticitet en prediktor för svår spasticitet. Detta indikerar att spasticiteten växte fram och blev manifest under denna period. Mot bakgrund av detta kan det kliniska värdet av att skatta spasticitet mycket tidigare än 4 veckor efter stroke för att prediktera senare spasticitet, vara begränsad. Skattning av spasticitet kan dock vara viktigt av andra skäl. Båda dessa kliniska implikationer pekar på ett behov av regelbunden och strukturerad uppföljning av patienter efter stroke, då spasticitet och medföljande spasticitetsrelaterade funktionshinder kan utvecklas över flera månader.

STUDIENS BEGRÄNSNINGAR

Studiens begränsningar är flera. En av dessa är att skattningen av spasticitet är gjord med MAS, som är en ordinal och klinisk välkänd skala, men inte ett kontinuerligt mått på spasticitet. Fördelen med MAS är att den är enkel att använda i klinisk verksamhet, inte kräver utrustning och har en relativt god intrabedömarreliabilitet. I denna studie dikotomiserades MAS både för "någon spasticitet" och för "svår spasticitet", något som inte nödvändigtvis överensstämmer med klinisk relevanta indelningar. En

tidigare studie med samma dikotomisering för "någon spasticitet" fann att patienterna med spasticitet hade sämre sensomotorisk funktion, mer smärta, och reducerat rörelseutslag i armen, än patienter utan spasticitet.²

En annan möjlig begränsning är användandet av totalsumma på ordinalskalan FMA-UE i prediktionsmodellerna. Emellertid har FMA-UE visat sig vara endimensionell och hierarkisk, ha utmärkta psykometriska egenskaper, vara en valid indikator för återhämtning av motorisk funktion och skalan är mycket använd för att visa svårighetsgrad av stroke.

Patienterna i denna studie kan sägas vara relativt representativa för patienter med förstagångsstroke, reducerad armfunktion dag 3 och boende i ett västeuropeiskt land med modern strokebehandling enligt evidensbaserad praxis. Patienterna kan förmodligen inte anses vara representativa för den globala strokepopulationen.

TACK

Tack till patienterna som deltog för deras tid och insats. Tack till Eva-Lena Bustrén för hjälp med datainsamling och inmatning, och till Riksstroke för data om rökning.

Detta är en svensk, förkortad version av originalartikeln publicerad som "open access"-artikel i *Neurology*:

Opheim A, Danielsson A, Alt Murphy M, Persson HC, Sunnerhagen KS. Early prediction of long-term upper limb spasticity after stroke: Part of the SALGOT study. Neurology 2015 Sep 8; 85(10):873-80. doi: 10.1212/WNL.0000000000001908. Epub 2015 Aug 14. PubMed PMID: 26276377; PubMed Central PMCID: PMC4560058.



ARVE OPHEIM

Fysioterapeut, PhD, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Rehabiliteringsmedicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet och Sunnaas sykehus HF, Nesoddtangen, Norge
arve.opheim@neuro.gu.se



HANNA C PERSSON

Leg. fysioterapeut, MSc, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien i Göteborg
hanna.persson@neuro.gu.se



ANNA DANIELSSON

Leg. fysioterapeut, PhD, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien i Göteborg
anna.danielsson@neuro.gu.se



MARGIT ALT MURPHY

Leg. fysioterapeut, PhD, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien i Göteborg
margit.alt-murphy@neuro.gu.se



**KATHARINA STIBRANT
SUNNERHAGEN**

Överläkare, professor, PhD, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien i Göteborg
katharina.sunnerhagen@neuro.gu.se

REFERENSER

1. Brainin M, et al. Poststroke chronic disease management: towards improved identification and interventions for poststroke spasticity-related complications. *International Journal of Stroke* 2011; 6(1):42-6.
2. Opheim A, et al. Upper limb spasticity during the first year after stroke - A longitudinal study at the University of Gothenburg (SALGOT). *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2014; 93(10):884-896.
3. Urban PP, et al. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41(9): 2016-2020.
4. Lundström E, et al. Time-course and determinants of spasticity during the first six months following first-ever stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2010; 42(4):296-301.
5. Wissel J, Manack A, and Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* 2013; 80(Suppl 2):S13-S19.
6. Kong KH, Lee J, and Chua KS. Occurrence and temporal evolution of upper limb spasticity in stroke patients admitted to a rehabilitation unit. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2012; 93(1):143-8.
7. Leathley MJ, et al. Predicting spasticity after stroke in those surviving to 12 months. *Clinical rehabilitation* 2004; 18(4):438-443.
8. Sunnerhagen KS, Olver J, and Francisco GE. Assessing and treating functional impairment in poststroke spasticity. *Neurology* 2013; 80(3 Supplement 2):S35-S44.
9. Alt Murphy M, et al. SALGOT-Stroke Arm Longitudinal Study at the University of Gothenburg, prospective cohort study protocol. *BMC Neurology* 2011; 11:56.
10. Fugl-Meyer AR, et al. The post-stroke hemiplegic patient. 1. A method for evaluation of physical performance. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine* 1975; 7(1):13-31.
11. Welmer AK, Widen Holmqvist L, and Sommerfeld DK. Location and severity of spasticity in the first 1-2 weeks and at 3 and 18 months after stroke. *European Journal of Neurology* 2010; 17(5):720-5.
12. Thibaut A, et al. Spasticity after stroke: Physiology, assessment and treatment. *Brain Injury* 2013; 27(10):1093-1105.



NYHETSBREV
BLÄDDERBAR PDF

Boka dig för vårt nyhetsbrev och Neurologi i Sverige som blädderbar PDF

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.neurologiisverige.se** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till **redaktionen@pharma-industry.se** går det lika bra.



Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se

Nordic Congress on Cerebrovascular Diseases 2015, Malmö 26-28 augusti

Mångfaldiga internationella PERSPEKTIV PÅ STROKEVÅRD

ORGANISATIONSKOMMITTÉN



Arne Lindgren
(ordförande)



Christina Brogårdh



Irina Dragancea



Ann-Cathrin Jönsson



Bo Norrving

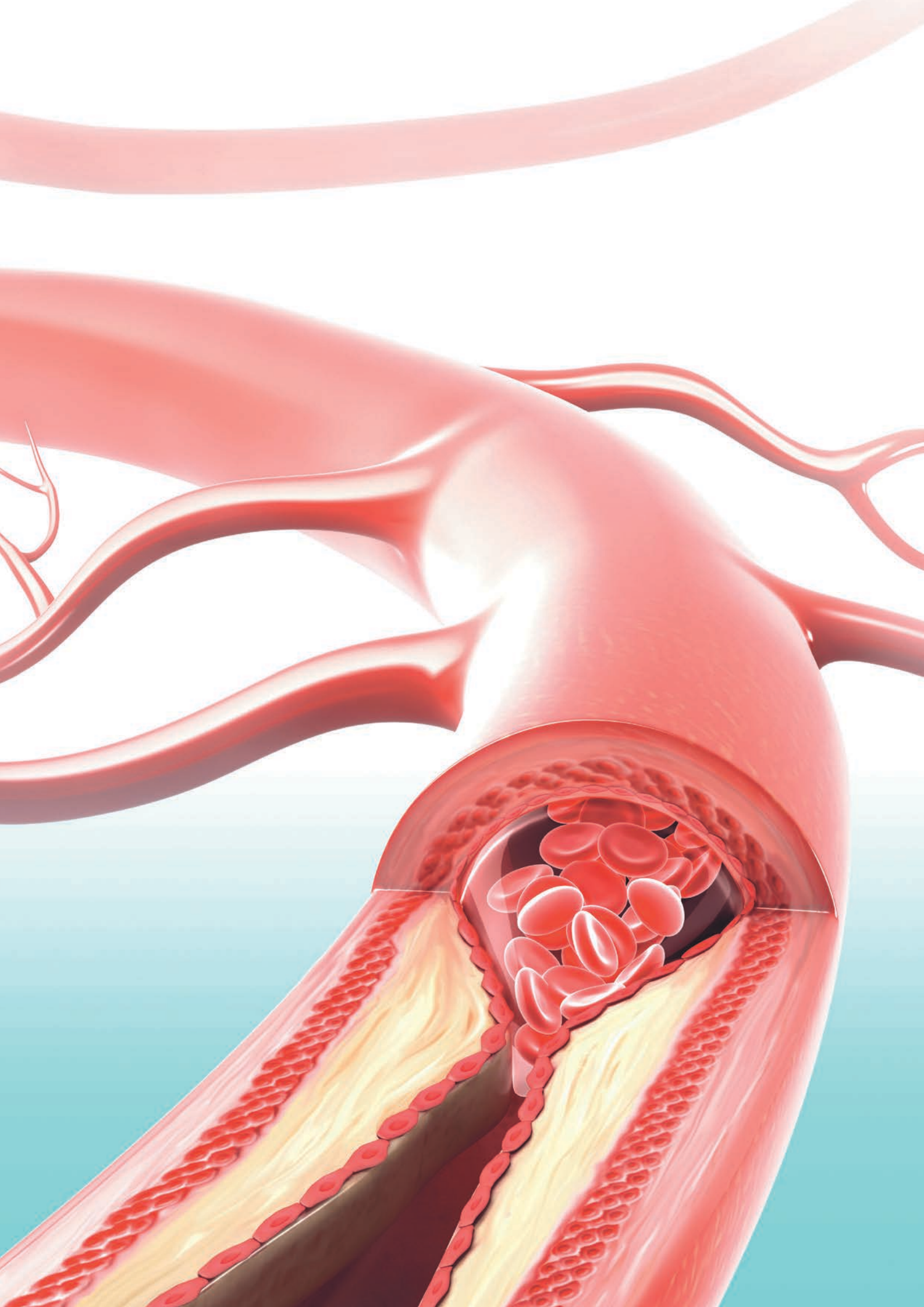


Jesper Petersson

Den 18:e nordiska kongressen arrangerad av Nordic Stroke Society ägde rum i Malmö den 26-28 augusti, 2015. Föreningen som i många år arrangerat nordiska strokekongresser bildades för över 30 år sedan. Denna rapport från årets kongress av **Ann-Cathrin Jönsson**, docent vid Institutionen för hälsovetenskaper, Lunds universitet, inleds med en beskrivning av bakgrunden till Nordic Stroke Society.

Professor Per-Olov (PO) Wester startade den första strokeenheten på Serafimerlasarettet i Stockholm 1975. Det blev inte bara den första strokeenheten i Sverige och Norden, utan i hela Europa. Efter att Serafimerlasarettet lagts ner flyttade PO Wester till Umeå, där han

också startade upp en strokeenhet. Efter som det saknades ett vetenskapligt forum för diskussion och utbyte av erfarenheter för att utveckla strokevården initierade PO organisationen av den första strokekongressen i Umeå 1982 efter kontakt och möten med strokeforskare i





Kongressen inleddes med att ordföranden för organisationskommittén, professor Arne Lindgren, och ordföranden för Nordic Stroke Society, professor Dalius Jatuzis, välkomnade deltagarna.

ORTER DÄR NORDIC STROKE KONGRESSER ARRANGERATS SEDAN STARTEN

1982 Umeå	1999 Snekkersten DK
1984 Helsingör DK	2001 Kuopio FI
1985 Helsingfors FI	2003 Oslo NO
1987 Oslo NO	2005 Göteborg
1989 Lund	2007 Aarhus DK
1991 Odense DK	2009 Helsingfors FI
1993 Jyväskylä FI	2011 Tallin, Estland
1995 Trondheim NO	2013 Vilnius, Litauen
1997 Uppsala	2015 Malmö



Professor PO Wester
Grundare av Nordic Stroke Society

olika nordiska länder – professor Barbro Johansson, Lund; professor Gudrun Boysen, Köpenhamn, och professor Markku Kaste, Helsingfors. I samband med strokekongressen i Umeå bildade dessa fyra nytänkande strokeforskare Scandinavian Society of Cerebrovascular Diseases, med PO Wester som ordförande de första sex åren. Den skandinaviska strokeföreningen visade sig innebära ökande utbyte av kontakt och erfarenhe-

ter inom strokeforskningen mellan de skandinaviska länderna. Senare väcktes tanken att utvidga föreningen till de baltiska länderna vilket mötte starkt stöd. När dessa länder också kom att ingå ledde det till att föreningen bytte namn till Nordic Stroke Society.

KONGRESSEN I MALMÖ 2015

Strokeforskningen i nordiska länder väcker intresse långt utanför det nord-

iska området. Flera andra europeiska länder var representerade vid 2015 års kongress – Belgien, Irland, Nederländerna, Polen, Rumänien, Schweiz och Storbritannien. Därutöver deltog även utomeuropeiska representanter från Egypten, Irak, Ryssland, USA och inte minst Sydkorea med 11 deltagare.

Kongressen inleddes med att ordföranden för organisationskommittén, professor Arne Lindgren, och ordföran-

Malmö Mässan Conference

gress

Nordic Stroke

Nordic Congress on Cerebrovascular Diseases



”... den tidiga hembaserade rehabiliteringen minskade funktionsnedsättningar och förbättrade livskvaliteten i större utsträckning jämfört med den traditionella inneliggande rehabiliteringen.”

den för Nordic Stroke Society, professor Dalius Jatuzis, välkomnade deltagarna.

Programmet omfattade ett stort antal presentationer i olika sessioner som var inriktade mot specifika ämnesområden och även så kallade ”teaching courses” och ”free communications” som täckte in många olika inriktningar och yrkeskategorier. Plenarsessionerna var framför allt fokuserade på den medicinska utvecklingen i strokevården och även vid ett flertal workshops deltog presentationer som representerade olika yrkeskategorier som ingår i ett interdisciplinärt team, som bidragit till att utveckla strokevården. Utbudet av programpunkter var stort och i detta referat beskrivs ett urval presentationer.

ENDOVASKULÄR BEHANDLING VID AKUT ISCHEMISK STROKE

Moderatorer: Nils Wahlgren, Stockholm; Arne Lindgren, Lund

De nya mycket framgångsrika studierna om endovaskulär behandling vid akut ischemisk stroke diskuterades på den första plenarsessionen på onsdagen. Heinrich Mattle, Bern, gick igenom de

nypublicerade studierna som också finns sammanfattade i *Lancet Neurology* (*Lancet Neurol* 2015; 14: 846–54). Stefan Holmin, neuroradiolog från Stockholm, och Grethe Andersen, neurolog från Århus, redovisade praktiska synpunkter från Sverige respektive Danmark. Nils Wahlgren, Stockholm, tog upp frågan om hur denna nya behandlingsmetod ska kunna erbjudas generellt i Sverige, bland annat utifrån synvinkeln hos Nationella Programrådet för Stroke, där han är ordförande. Perttu Lindberg, Helsingfors, diskuterade den speciella situationen med möjlighet till endovaskulär behandling vid basilarisockklusion, där bara enstaka fall ingått i de randomiserade studier som diskuteras i *Lancet Neurology*-artikeln ovan. Dock är basilarisockklusion ibland ett mycket svårt tillstånd där endovaskulär behandling redan idag ibland övervägs och där tidsfönster och handläggning kan vara annorlunda jämfört med ischemisk stroke i främre cirkulationens område; resultat finns bland annat publicerade från forskare i Bern och Helsingfors.

GEMENSAM SESSION MED KOREAN STROKE SOCIETY OCH NORDIC STROKE SOCIETY KRING INTRACEREBRAL BLÖDNING

Moderatorer: Byung-Chul Lee, Seoul; Mia von Euler, Stockholm

I denna session med utbyte av erfarenheter mellan två världsdelar, framgick det att utmaningen i att ge god, evidensbaserad vård vid hjärnblödning är gemensam. Epidemiologi och riskfaktorer presenterades av Hee-Joon Bae, Seoul, och medicinsk behandling särskilt gällande blodtryckssänkning redovisades av Hyung-Min Kwon, Seoul. Kirurgiska åtgärder genomgicks av Ola G Nilsson, Lund, och Jeong Eun Kim, Seoul. Det framkom vissa skillnader i den kirurgiska behandlingen, men de handlade inte bara om skillnader mellan länder, utan även inom enskilda länder. Mia von Euler, Stockholm, rapporterade att även om forskningen gett ny kunskap, saknas fortfarande mycket innan vi vet hur vi bäst ska utreda och behandla patienter med hjärnblödning och det saknas en god evidensbas om optimal behandling av hjärnblödning att bygga specifika behandlingsriktlinjer på.

REHABILITERING EFTER STROKE

Moderatorer: Christina Brogårdh, Lund; Bent Indredavik, Trondheim

Guna Berzina, Riga, beskrev hur stroke-rehabiliteringen ser ut i Lettland jämfört med Sverige och hur olika utfallsmått skiljer sig åt. Erfarenheter av tidig hembaserad rehabilitering av patienter presenterades av Rune Skovgaard Rasmussen, Köpenhamn, med resultat från en



randomiserad kontrollerad studie i Danmark. Studien visade att den tidiga hem-baserade rehabiliteringen minskade funktionsnedsättningar och förbättrade livskvaliteten i större utsträckning jämfört med den traditionella inläggande rehabiliteringen. Det finns dock olika former av tidig understödd rehabilitering i hemmet (early supported discharge) och Lena von Koch, Stockholm, dis-

kuterade hur teamsammansättningen och organisationen av tidig rehabilitering i hemmet kan se ut inklusive aspekter på kostnadseffektivitet. Ett annat område som belystes av Birgitta Langhammer, Oslo, var betydelsen av att vara fysiskt aktiv lång tid efter insjuknandet i stroke oavsett grad av funktionsnedsättningar. Det är viktigt med tidig individuell och målinriktad träning men

också med återkommande träning, särskilt för personer med måttliga till uttalade funktionsnedsättningar.

STROKE HOS UNGA

Moderatorer: Jukka Putaala, Helsingfors; Halvor Naess, Bergen

Workshopen inleddes med att Jukka Putaala, Helsingfors, gick igenom riskfaktorer och subtyper gällande ische-

**Hur säkerställer du att dina patienter tar sitt
läkemedel på rätt sätt?**

www.medicininstruktioner.se



**Instruktionsfilmer inom mer än 30 terapiområden
– pålitligt stöd 24 timmar om dygnet**

Vill du ha påminnelsekort till dina patienter?
Sänd ett mail till info@medicininstruktioner.se
Vi skickar dem kostnadsfritt till er klinik.



”Eftersom etiologin är komplex gällande unga med hjärninfarkt bör dessa patienter vårdas på strokeenhet med särskild erfarenhet av unga patienter.”

misk stroke hos unga. Katarina Jood, Göteborg, rapporterade att etiologin till strokesjukdomen är varierande bland unga strokepatienter och en del etiologier är mycket ovanliga. Att fastställa diagnos hos unga patienter innebär därför en utmaning, varför det behövs mer forskning inom detta område. En stegvis modell föreslogs som innebär att starta med olika undersökningar för att identifiera de vanligaste orsakerna inklusive cervikal arteriell dissektion. I nästa steg i modellen genomförs klinisk bedömning för att styra valet av vidare utredning. Eftersom etiologin är komplex gällande unga med hjärninfarkt bör dessa patienter vårdas på strokeenhet med särskild erfarenhet av unga patienter. Därefter presenterades aspekter gällande stroke hos unga i ett östasiatiskt perspektiv av Jong Sung Kim, Seoul. Slutligen rapporterade Halvor Naess, Bergen, att vid en femårsuppföljning hade tio procent i en population unga med stroke återinsjuknat i hjärninfarkt och tio procent hade avlidit. Mortaliteten efter fem år var tio gånger högre än i en kontrollgrupp i samma ålder. Antalet riskfaktorer visade sig påverka mortalitet och återinsjuknande i stroke bland de unga med hjärninfarkt.

NULÄGET I AKUT STROKEVÅRD OCH TIA-BEHANDLING I DE NORDISKA LÄNDERNA

Moderatorer: Sören Paaske Johnsen; Århus; Bo Norrving, Lund

Vid denna session presenterade representanter för Danmark, Sören Paaske Johnsen; Finland, Tiina Sairanen; Norge, Bent Indredavik; Sverige, Bo Norrving; och Litauen, Dalius Jatusiz, det aktuella läget i de olika länderna gällande den akuta vården av stroke och TIA. Det finns kvalitetsregister med detaljerade data i Sverige, Norge och Danmark, medan Finlands register baseras

på patientadministrativa data. I de baltiska länderna pågår en utveckling av trombolysbehandling och på enstaka ställen satsas även på utveckling av trombektomi. Strokeregister för att utveckla den vetenskapliga basen och kvaliteten i strokevården saknas dock för närvarande i Litauen.

TEAM-BASERAD STROKEVÅRD

Moderatorer: Ann-Cathrin Jönsson, Lund; Susanne Zielke Schaarup, Köpenhamn

Susanne Zielke Schaarup, Köpenhamn, presenterade faktorer som ingår i övervakningen av strokepatienter i akutskedet för att förebygga och identifiera komplikationer och kunna påbörja mobilisering och rehabilitering så snart patienten är cirkulatoriskt stabil. En systematisk och noggrann bedömning av strokepatienten i akutskedet är nödvändig för att ha kontroll på patientens tillstånd som varierar relaterat till hjärnskadans lokalisering och omfattning. Albert Westergren, Kristianstad, rapporterade att både sväljsvårigheter och förmåga att klara av ätsituationen efter stroke är viktiga faktorer att bedöma, inte endast i akutskedet utan även i ett längre perspektiv, bland annat genom att följa vikten regelbundet. Även munhälsan behöver regelbundet följas upp, eftersom den kan påverkas av nedsatt tuggförmåga. Det är även viktigt att informera närstående om vilka problem som kan uppstå och vad anhöriga kan bidra med för att hjälpa närstående med stroke och för att upptäcka eventuella nya problem. Marie Ursin, Drammen, presenterade en studie som visat att nedsatt balans i akutvården efter stroke var en prediktor för nedsatt kognitiv förmåga ett år senare. Även en multicenterstudie har funnit liknande resultat i ett senare skede, vilket bekräftar betydelsen av att tidigt identifiera de patienter som har risk för kognitiv svikt. Dessa patienter

behöver sedan följas upp genom interdisciplinärt samarbete för att vidta förebyggande åtgärder och främja hälsosamt åldrande. Helena Selander, Göteborg, redovisade att i slutet av den akuta fasen får många strokepatienter ett muntligt körförbud, det vill säga att avvakta med bilkörning i ett antal månader. Få patienter med muntligt körförbud följs upp, vilket innebär att många riskerar att återuppta bilkörning utan bedömning av körförmåga. Idag utförs alltför få körkortsmedicinska utredningar i Sverige och metoderna är mycket varierande. Detta innebär olikheter över landet samt risk att bilförare som är olämpliga av medicinska skäl utsätter sig själva och andra för onödigt risk i trafiken. Sammanfattningsvis behövs bättre riktlinjer, standardiserade testmetoder, forskning och utbildning inom området.

ÅTERHÄMTNING EFTER STROKE OCH PROGNOSE

Moderatorer: Janika Körv, Tartu; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg

Sessionen inleddes med att Janika Körv, Tartu, presenterade läget i Estland och beskrev den förändring som skett inom strokevården och hur det hade påverkat prognosen positivt för patienterna på längre sikt. Tadeusz Wieloch, Lund, höll en inspirerande föreläsning som visade hur man med djurmodeller bättre kan förstå den normala återhämtningen efter stroke och därmed också utvärdera effekter av olika interventioner. Nya rehabiliteringsmetoder presenterades av Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, med fokus på såväl kognition som motorik och hur detta bygger på kunskap från den basala forskningen som presenterades innan. Intressanta exempel som togs upp var spegelterapi samt användning av datorspel. Sessionen avslutades av Janne Kaergaard Mortensen, Århus, som presenterade en studie som visat att SSRI kan ha positiv effekt i återhämtningen efter stroke.

Kongressens sista dag inleddes med en workshop om riskfaktorer och sekundärprevention, parallellt med en session med free communications som visade en interdisciplinär bredd inom forskning om rehabilitering och långtidsuppföljning.

FREE COMMUNICATIONS

Moderatorer: Evija Miglane, Riga; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg
Elisabeth Ekstrand, Malmö, beskrev i sitt föredrag hur ett test (STI-test™) hade utvecklats för att bedöma igenkänning av form och textur (ytlig sensibilitet) efter stroke. Därefter kom ett föredrag av Mialinn Arvidsson Lindvall, Örebro, om en kvalitativ studie som beskrev hur personer med stroke och fysioterapeuter uppfattar träning som bygger på kroppskännedom. Birgitta Langhammer, Oslo, presenterade en norsk multicenterstudie kring träning av förflyttning, gång och trappgång. Marit Kirkevold, Oslo, höll därefter ett föredrag om en modell för att förbättra psykosocialt välbefinnande. Modellen var uppbyggd på att personerna på ett strukturerat sätt hade samtal med en sjuksköterska vid ett antal tillfällen. Sessionen avslutades med att Anna Norlander, Lund, beskrev prediktorer för deltagande i olika aktiviteter (bland annat fritidsaktiviteter) tio år efter insjuknandet i stroke. I denna session framkom olika forskningsmetoder; utvärdering av metodik, interventioner och implementeringsforskning, prediktionsforskning samt kvalitativ metodik. Såväl yngre som seniora presentatörer deltog med bland annat fysioterapeutiska, omvårdnads- och patientperspektiv.

"Få patienter med muntligt körförbud följs upp, vilket innebär att många riskerar att återuppta bilkörning utan bedömning av körförmåga."

RISKFaktorER FÖR ISCHEMISK STROKE OCH SEKUNDÄRPREVENTION

Moderatorer: Eivind Berge, Oslo; Per Wester, Umeå

Under temat sekundärprevention efter ischemisk stroke redovisade Per Wester, Umeå och KI Danderyd, prevalensen samt hur man kan detektera och behandla karotisstenoser. Riina Vibo från Tartu universitet i Östra Estland, visade ett riskfaktormönster för att drabbas av stroke respektive prognos efter stroke som skiljer sig i många avseenden från övriga delar av västvärlden. Eivind Berge, Oslo, presenterade evidensbaserade riktlinjer för sekundärprevention efter stroke. Susanna Melkas, Helsingfors, avslutade sessionen med en intressant uppdatering av stroke relaterat till småkärlssjukdom.

HJÄRTA OCH HJÄRNA; DIAGNOS OCH BEHANDLING

Moderatorer: Hanne Christensen, Köpenhamn; Jesper Petersson, Malmö

Sessionen inleddes med att Hanne Christensen, Köpenhamn, föreläste om diagnostik av hjärtsjukdom och monitorering av hjärtfrekvens. Därefter redovisade Karsten Overgaard, Köpenhamn, sekundärprevention vid kardiella orsaker till stroke. Jesper Petersson, SUS Malmö/Lund, gick igenom akutbehandling av stroke hos patienter behandlade med NOAC (non-vitamin K oral anticoagulants) eller Waran, varefter Karin Klijn, Nijmegen, diskuterade behandling med antikoagulantia till patienter med intrakraniell blödning efter OAC-behandling. Arne Lindgren, Lund, avslutade sessionen med en presentation om kryptogen stroke. Kryptogen stroke kan definieras som stroke av oklar orsak där ingen tydlig sjukdomsmekanism kunnat påvisas. Tillståndet är vanligt och har angetts utgöra ca 20-40 procent av alla ischemiska stroke. Man har spekulerat kring om dolda, ej påvisade embolikällor, exempelvis i hjärta eller stora kärl, ibland kan orsaka kryptogen stroke av icke-lakunär typ och därför diskuteras numera begreppet ESUS – embolic stroke of undetermined source. Behandlingsstudier med antikoagulantia till denna patientgrupp har nu påbörjats.

Kongressen avslutades med Nordic Stroke award lecture av professor Nils

Wahlgren, Stockholm, som utifrån perspektivet *Behandling av akut ischemisk stroke: Vi är – kanske – i slutet på begynnelsen* beskrev utvecklingen av den akuta strokebehandlingen som startade på 1900-talet och fortsatt med en intensiv utveckling under 2000-talet.

Årets kongress i Malmö hade 301 deltagare som inte bara var positiva till de intressanta presentationerna, utan även uppskattade möjligheterna till socialt utbyte och möjlighet att skapa internationella kontakter inom olika forskningsområden med fokus på cerebrovaskulära sjukdomar. Utmärkande för den nordiska strokekongressen var de mångfaldiga och internationella perspektiven på interdisciplinära åtgärder från det akuta insjuknandet och genom processen i den långsiktiga återhämtningen samt sekundärprevention efter stroke.

Kongressen avslutades med välkomnande att delta i nästa Nordic Strokekongress som kommer att äga rum i Århus i Danmark 2017.

Stort tack till alla moderatorer som bidragit med information från de presentationer som sammanfattats i detta referat.



ANN-CATHRIN JÖNSSON
Docent, Lunds Universitet
ann-cathrin.jonsson@med.lu.se



Vägen till standardiserade **ALZHEIMERMARKÖRER**

Forskare vid Göteborgs universitet har utvecklat en referensmetod för standardiserade mätningar som kan diagnostisera Alzheimers sjukdom årtionden innan symtomen visar sig. Metoden kommer nu formellt användas som standard inom Alzheimer-diagnostiken världen över.

Henrik Zetterberg, professor i neurokemi, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet och University College London, beskriver här bakgrunden till metoden.

Alzheimers sjukdom är vår vanligaste demensorsakande sjukdom. Neuropatologiskt ser man extracellulära senila plack bestående av utfällningar av 42 aminosyror långt β -amyloid ($A\beta_{42}$), intraneuronala neurofibriller (nystan) bestående av tau-proteininklusioner och nervcellsförlust. Enligt den så kallade amyloidkaskadhypotesen, som stöds av både genetiska och biokemiska data (även om den inte är helt oomtvistad), är det $A\beta_{42}$ som orsakar Alzheimers sjukdom.¹

Alla människor bildar $A\beta_{42}$ från ett större moderprotein kallat amyloid prekursorprotein (APP). Den normala funktionen av $A\beta_{42}$ är osäker, men data från knockout-möss talar för att proteinet kan ha med trimning av synaptiska nätverk att göra. Inom neurofysiologin talar man om synaptisk homeostas. Synapser måste omsättas, både nybildas och tas bort; $A\beta_{42}$ skulle kunna ha en fysiologisk roll vid reglerad synapsborttagning.

SENILA PLACK BESTÅR AV $A\beta_{42}$

$A\beta_{42}$ -proteinet är klibbigt och självhäftande. Vissa forskare liknar $A\beta_{42}$ vid ett prionprotein, som i oturliga fall kan felveckas och därefter katalysera sin egen felveckning. Detta förstärker i sin tur självhäftningsprocessen så att proteinet bildar oligomerer och till slut fibriller, som utgör huvuddelen av de senila placken. Varför detta sker hos vissa människor men inte hos andra är oklart. Vid familjär Alzheimers sjukdom, som utgör mindre än en promille av alla fall, finns mutationer i APP-genen eller i generna för de enzymer som klyver ut $A\beta_{42}$ från APP; dessa mutationer har som gemensam

nämnare att de ökar $A\beta_{42}$ -ansamlingarna i hjärnan. En del data talar för att människor som utvecklar den vanliga, sporadiska formen av Alzheimers sjukdom har en lätt nedsatt clearance av proteinet från hjärnan ut i likvor och blod, vilket kan initiera en amyloidkaskad på ett koncentrationsberoende sätt.

$A\beta_{42}$ börjar ansamlas i hjärnan i form av senila plack 10-30 år innan de första symtomen på sjukdom uppkommer. Detta är intressant ur en patogenetisk synvinkel. Placken verkar vara atoxiska under många år men till slut initieras en toxisk fas då nervceller börjar skadas. Troligen sammanfaller detta med att placken börjar läcka särskilt giftiga former av $A\beta_{42}$.

VIKTIG BIOMARKÖR FÖR ALZHEIMERS SJUKDOM

Det var i mitten av 1980-talet som två forskare, George Glenner och Colin Masters, oberoende av varandra, lyckades visa att senila plack vid Alzheimers sjukdom består av β -amyloid. George Glenner är död, men Colin Masters är fortfarande en aktiv forskare i Melbourne och en het nobelpriskandidat om β -amyloid-angripande läkemedelskandidater till slut visar sig vara effektiva mot Alzheimers sjukdom. Så snart Glenner och Masters hade publicerat sina fynd började forskare att utveckla metoder att mäta β -amyloid. Det finns flera kortare vattenlösliga former av β -amyloid och de första testerna, som mätte "totalt" β -amyloid i likvor, kunde inte visa på någon tydlig skillnad mellan Alzheimer-patienter och kontroller. Först när specifika metoder för att mäta 42 aminosyror långt

“Placken verkar vara
atoxiska under många
år men till slut initieras
en toxisk fas då nerv-
celler börjar skadas.”



β -amyloid utvecklades uppdagades att detta faktiskt var en lovande biomarkör. Patienter med senila plack i hjärnan har lägre koncentrationer av A β 42 i lumballikvor. Förklaringen till detta är att det A β 42 som ständigt bildas i den normala nervcellsmetabolismen fastnar i hjärnan, utan att komma ut i likvor.

Likvorkoncentrationen av A β 42 kan avgöra om en människa har plackpatologi eller inte med en diagnostisk träffsäkerhet på >90 procent, vilket har verifierats i ett stort antal studier. Om man kombinerar mätning av A β 42 med koncentrationsbestämning av total-tau (en axonskademarkör) och fosfo-tau (en neurofibrillmarkör) i likvor kan man få information, inte bara om patienten har plackpatologi, utan även om denna patologi har börjat skada hjärnan.

Det finns i dagsläget ett tiotal kommersiellt tillgängliga metoder för att mäta likvorkoncentrationen av A β 42. Dessa metoder är inte standardiserade mot varandra och ger olika absolutkoncentrationer, även om den relativa skillnaden mellan Alzheimer-patienter och kontroller är mycket reproducerbar.

”Likvorkoncentrationen av A β 42 kan avgöra om en människa har plackpatologi eller inte med en diagnostisk träffsäkerhet på >90 procent, vilket har verifierats i ett stort antal studier.”

OLIKA MÄTMETODER – SAMMA RESULTAT

För att komma runt problemet med varierande koncentrationer med olika metoder (ett problem som omöjliggör användandet av globalt giltiga referensgränser) har vi initierat ett standardiseringsarbete inom International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Detta arbete består av två delar: dels att utveckla en referensmetod för A β 42,² dels att utveckla ett referensmaterial, som kan användas för att kalibrera de olika A β 42-metoderna.³ Referensmetoden, som vi har utvecklat, bygger på masspektrometrisk bestämning av totalkoncentrationen av A β 42 i likvor, efter denaturering och mobilisering av allt A β 42 i provet så att det kan mätas i masspektrometern. Metoden mäter A β 42 i relation till en ren lösning av A β 42, koncentrationsbestämd genom aminosyraanalys.

Metoden publicerades 2014 i Clinical Chemistry⁴ och har nu granskats och formellt certifierats av Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) som en officiell referensmetod (metodnummer C11RMP9). Detta innebär att vi nu har verktyget att koncentrationsbestämma ett referensmaterial bestående av ett stort antal alikvoter av lik-

vorpooler med låg, mellan och hög koncentration av A β 42, som har tagits fram i samarbete med Institute of Reference Materials and Measurements (IRMM) i Belgien. Referensmaterialet kommer att certifieras och göras tillgängligt för det globala Alzheimer-fältet under 2017 och därefter kommer de olika mätmetoderna att kunna standardiseras gentemot varandra, så att man får samma resultat i Alzheimer-utredningar och kliniska provningar oavsett om patienten undersöks i Göteborg, New York, Tokyo eller Hongkong. Arbetet kan jämföras med andra standardiseringsprojekt, t.ex. den historiska arkivmetern i Paris; för att mätningar av en viss storhet skall ge samma resultat måste de metoder som används vara kalibrerade mot varandra.

SÄKRARE DIAGNOSTIK TIDIGT I FÖRLOPPET

Varför är då detta så viktigt? Alzheimers sjukdom är en svår neurodegenerativ sjukdom. Risken att drabbas ökar med åldern, troligen beroende på att den äldre hjärnan är mindre effektiv på att göra sig av med det A β 42 som normalt bildas. Ett stort antal läkemedelskandidater som är riktade mot A β 42 är för närvarande under prövning i fas III-studier. Det mesta talar för att dessa läkemedel kommer att vara som mest effektiva om behandling sätts in innan man är dement på grund av Alzheimers sjukdom, d.v.s. under fasen när plackpatologin ännu inte har skadat hjärnan för mycket. Denna fas kan upptäckas genom koncentrationsbestämning av A β 42 i likvor. I och med certifieringen av en referensmetod för detta ändamål, är vi ett stort steg närmare att kunna diagnostisera plackpatologi vid Alzheimers sjukdom på ett säkrare sätt över hela världen. Vi är därmed bättre förberedda inför ankomsten av nya läkemedel mot denna vanliga sjukdom.



HENRIK ZETTERBERG

Professor i neurokemi, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet och University College London, och överläkare i klinisk kemi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset
henrik.zetterberg@clinchem.gu.se

REFERENSER:

- Hardy J, Bogdanovic N, Winblad B, Portelius E, Andreassen N, Cedazo-Minguez A, Zetterberg H. Pathways to Alzheimer's disease. J Intern Med 2014; 275(3):296-303.
- Mattsson N, Zegers I, Andreasson U, Bjerke M, Blankenstein MA, Bowser R, Carrillo MC, Gobom J, Heath T, Jenkins R, Jeromin A, Kaplow J, Kidd D, Laterza OF, Lockhart A, Lunn MP, Martone RL, Mills K, Pannee J, Ratcliffe M, Shaw LM, Simon AJ, Soares H, Teunissen CE, Verbeek MM, Umek RM, Vanderstichele H, Zetterberg H, Blennow K, Portelius E. Reference measurement procedures for Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers: definitions and approaches with focus on amyloid β 42. Biomark Med 2012; 6(4):409-17.
- Mattsson N, Zetterberg H. What is a certified reference material? Biomark Med 2012; 6(4):369-70.
- Leinenbach A, Pannee J, Düllfer T, Huber A, Bittner T, Andreasson U, Gobom J, Zetterberg H, Kobold U, Portelius E, Blennow K; IFCC Scientific Division Working Group on CSF proteins. Mass spectrometry-based candidate reference measurement procedure for quantification of amyloid- β in cerebrospinal fluid. Clin Chem 2014; 60(7):987-94.



STROKEPREVENTION VID ICKE-VALVULÄRT FÖRMAKSFLIMMER

Evidens i kliniska studier styrks av resultat från klinisk vardag^{1,2}

Säkerhet och effektivitet

Såväl stroke som allvarliga blödningar hade låg incidens för patienter i klinisk vardag.¹

Dokumenterad över hela CHADS₂-spektrumet

Evidens i en utmanande patientpopulation med medel-CHADS₂ på 3,5 i registreringsstudie. Dokumenterad över hela CHADS₂-spektrumet i klinisk vardag.^{1,2}

Xarelto 15/20 mg – en gång om dagen för antitrombotisk effekt över hela dygnet^{2,3}

Referenser: 1. Camm A.J., Amarencio P., Haas S. et al; European Heart Journal, doi:10.1093/eurheartj/ehv466 2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al; N Engl J Med. 2011;365(10):883–891. 3. Produktresumé Xarelto.

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

 **Xarelto**[®]
rivaroxaban

Xarelto (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, R (B01 AF01). Tabletter 15 mg, 20 mg. **Indikation:** 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). **Dosering:** 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen. **Särskilda patientpopulationer:** För patienter med måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. Patienter med förmaksflimmer som genomgår konvertering: Behandling med Xarelto kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering. **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 nyligen ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyligen hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm 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. Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska 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 inletts. För fullständig information om varningar och försiktighet var god se www.fass.se. **Förpackningar och förmån:** 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. Datum för senaste översynen av produktresumén juli 2015. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

FRI SOM EN



INJEKTION VARANNAN VECKA

PLEGRIDY® Rx (F) (peginterferon beta-1a) L03AB13 SPC 10/2015

Indikation: För vuxna patienter för behandling av skovvis förlöpande MS.
Dosering: Den rekommenderade dosen för behandling är 125 µg (0,5 ml lösning) injicerat subkutant varannan vecka. **Kontraindikation:** Behandling skall inte inledas under graviditet eller hos patienter med depression och självmordstankar. **Biverkningar:** De vanligaste biverkningar är reaktioner vid injektionsstället och influensaliknande symtom. **Förpackningar:** Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna och förfylld spruta (PFS). Startpack (63 µg / 94 µg) och underhållsdos 125 µg. **För mer information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och pris vänligen se www.fass.se**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



**För behandling av skovvis
förlöpande multipel skleros.**

- » En enkel injektion varannan vecka¹
- » Skovreduktion med 36 % (absolut minskning 0,141 skov/år)¹
- » Mindre än 1% utveckling av neutraliserande antikroppar¹

Referenser: 1. SPC 10/2015

 **plegridy**
(peginterferon beta-1a)