

Neurologi

nr 1-2017

I SVERIGE

**ÄR VASKULÄR SJUKDOM
ORSAKEN TILL** idiopatisk
normaltryckshydrocefalus?

SÅ UPPTÄCKTES
pannlobsdemens

**Faktorer som påverkar
överlevnad efter stroke**

**Neurologin i Halmstad
vilar på samarbete**
– inom och utom sjukhusets väggar

Tecfidera, Sveriges mest förskrivna MS-läkemedel för RRMS¹



- Skovreduktion upp till 50 %* vid skovvis förloppande MS²
- Biverkningsprofil där de vanligaste biverkningarna är hudrodnad och mag-tarmbesvär²
- Stor klinisk erfarenhet med över 215 000 behandlade patienter världen över³



EN FÖRSTA LINJENS BEHANDLING VID SKOVVIS FÖRLÖPANDE MS

***DEFINE 53 %** (absolut skovreduktion Tecfidera 0,17 skov/år vs placebo 0,36 skov/år) **CONFIRM 44 %** (absolut skovreduktion Tecfidera 0,22 skov/år vs placebo 0,40 skov/år) **Ref:** 1. Reveal AB, 31 januari 2016. 2. Tecfidera produktresumé. 3. Data on file.

TECFIDERA®, Rx (F), (dimetylfumarat), N07XX09, SPC november 2016.

Indikation: Tecfidera är indicerat för behandlingen av vuxna patienter med skovvis förloppande multipel skleros. **Dosering:** Startdosen är 120 mg två gånger dagligen. Efter 7 dagar ökas dosen till den rekommenderade dosen 240 mg två gånger dagligen. **Biverkningar:** Vanliga biverkningar under inledningsskedet av behandlingen är mag-, och tarmbiverkningar och hudrodnad. **Varningar & försiktighet:** Sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har förekommit vid behandling med Tecfidera. Tecfidera rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel.

Beslutsunderlag: Före start av behandling med Tecfidera måste en differentialräkning (inklusive lymfocyter) utföras samt följas var 3:e månad under behandlingstiden. En nyligen genomförd undersökning med magnetresonanstomografi (MRT) måste finnas tillgänglig som referens. För ytterligare information om förpackningar, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, var vänlig se www.fass.se.



Välkomna vårtecken!

Nu börjar snödroppar och vintergäck sticka upp i rabatterna – de första spirande tecknen på att vintern är över för denna gång. Och vad passar bättre än att kasta sig över en sprillans färsk utgåva av Neurologi i Sverige?

I detta nummer har vi besökt neurologisektionen vid Hallands sjukhus i Halmstad. Här behöver man ständigt ha blickarna riktade utåt, eftersom man inte bara samarbetar med två universitets-sjukhus, Sahlgrenska i norr och Skånes i söder. Halland delas dessutom mitt itu av Södra och Västra sjukvårdsregionen. Det krävs en hel del lyhördhet och flexibilitet.

Forskningen om stamceller har pågått under många år och med större kunskap om hur man odlar och specialiserar stamceller ökar optimismen om att snart kunna inleda kliniska studier kring stam-cellsterapi vid Parkinsons sjukdom. Läs artikeln och uppdatera dig om det senaste från stamcells-forskarna i Lund.

Multipel skleros är en komplex sjukdom med ett förlopp som varierar mycket från individ till individ. Nyligen har en kombination av proteiner identifierats som tycks kunna fungera som en biomarkör för att tidigt förutsäga framtida sjukdomsaktivitet. Därmed skulle möjligheten öka att i ett tidigt skede välja rätt behandling för rätt patient.

Det är få förunnat att lyckas upptäcka en helt okänd sjukdom och göra sig ett namn i historie-böckerna. En som gjort detta är Arne Brun, då professor i neuropatologi, som med hjälp av sitt mikroskop upptäckte pannlobsdemensen. Han skriver själv om sitt pionjärbete i en intressant artikel i detta nummer.

Vi bjuder även på ett fylligt referat från en internationell konferens om trombos och embolism, som arrangerades i Stockholm i mitten av november. Och mycket annat från neurologins fascinerande värld.

Trevlig läsning!

Ingela Andersson
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, Adjungerad professor
Neurorehabilitering,
Rehabiliteringsmedicinska kliniken,
Universitetssjukhuset Linköping

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
Chefredaktör: 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 8 200 exemplar

NYHET!
FULL SUBVENTION

Bromsa MS

*med en tablett
en gång om dagen¹*



AUBAGIO (teriflunomid) kan nu förskrivas inom läkemedelsförmånen med full subvention till vuxna patienter med skovvis förlöpande MS enligt indikation.²

AUBAGIO har i två kliniska studier visat en signifikant effekt på skovfrekvens och funktionsnedsättning jämfört med placebo.¹

Säkerhetsprofilen var densamma genom fyra kliniska studier med upp till nio års uppföljning.^{1,3-5}

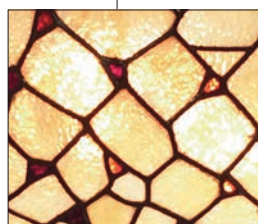
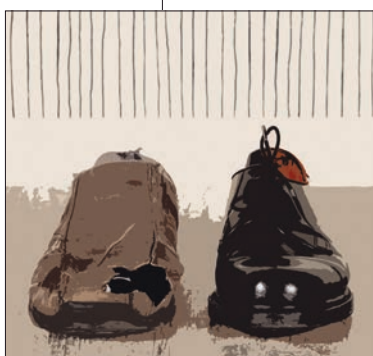
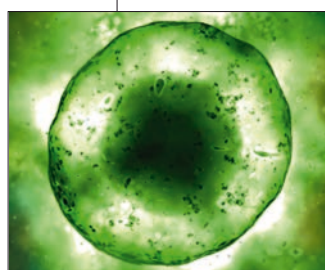
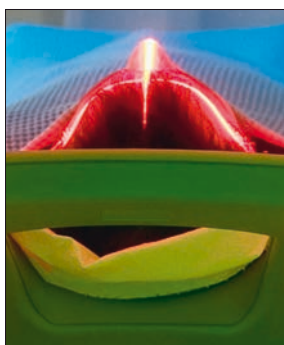
AUBAGIO är en tablett som tas en gång om dagen, med eller utan mat.¹

Läs mer på www.aubagio.se

Referenser: 1. AUBAGIO SPC. 2. www.tlv.se 2016.08.09. 3. Vermesch P, et al. Mult Scler 2014 20(6):705-16. 4. Freedman M, et al. Poster P3.150, AAN 2014. 5. Miller et al. Lancet Neurol 2014;13:977-86.

AUBAGIO® (teriflunomid) F, Rx, L04AA31, är en filmdragerad tablett för peroral användning. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS). **Dosering:** Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. **Kontraindikation:** Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Gravida kvinnor eller kvinnor i fertil ålder som inte använder ett tillförlitligt preventivmedel. Ammande kvinnor. Patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats. För ytterligare information se www.fass.se. **Varning och försiktighet:** För information se www.fass.se. Datum för senaste översynen av SPC: Oktober 2015. ▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.** För ytterligare information om pris och förpackning se www.fass.se. Kontaktuppgifter: AUBAGIO tillhandahålls av Sanofi AB, telefon +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com.

innehåll



Kliniken i fokus

Neurologin i Halmstad vilar på samarbete – inom och utom sjukhusets väggar 14
Lisa Kirsebom

Referat

International conference on Thrombosis and Embolism, 17-18 november Stockholm 22
Anna Stenborg

INPH

Är vaskulär sjukdom orsaken till idiopatisk normaltryckshydrocefalus? 30
Hanna Israelsson Larsen

Alzheimer

Tau-PET – en framtida diagnosmetod? 36
Ruben Smith

Parkinsons

Nya stamcellsbehandlingar för Parkinsons sjukdom 42
Malin Parmar

Rädsla för att falla hos personer med Parkinsons sjukdom 54
Stina Jonasson

Stroke

Faktorer som påverkar överlevnad efter stroke 46
Anita Lindmark

MS

Nya verktyg för att förutsäga sjukdomsaktivitet vid MS 50
Sandra Hellberg

Diagnostik

Stråldosen kan sänkas vid FDG-PET 58
David Fällmar

Demens

Så upptäcktes pannlobsdemens 62
Arne Brun

Redaktörens rader

Redaktionsråd

Notiser

3

4

8

JAG ÄR XEOMIN®

Botulinum neurotoxin typ A

**NU ÄVEN
200 E**



*Förmånsberättigad
och upphandlad***

JAG ÄR ETT RENT NEUROTOXIN

XEOMIN® är det enda neurotoxinet (150 kD) som är fritt från komplexbildande proteiner.^{1/*}

JAG ÄR VÄLBEPÖVAD

XEOMIN® har använts mer än 1,2 miljoner patientår över hela världen.²

JAG KAN FÖRVARAS I RUMSTEMPERATUR

Obruten injektionsflaska kan förvaras i rumstemperatur.¹

XEOMIN® för symptomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni och av spasticitet i övre extremiteter efter stroke.

*Komplexbildande proteiner kan öka risken för antikroppsbildning.³⁻⁴

**Se ditt respektive landstings avtal, upphandlingar kan vara pågående.

XEOMIN®
Botulinum neurotoxin typ A
STRIVING TO PROVIDE MORE GOOD DAYS

Referenser: 1. XEOMIN® produktresumé 2. XEO-DOF-2010-11-001 Aug 2015. 3. Benecke R. Clinical relevance of botulinum toxin immunogenicity. Biodrugs 2012;26:e1-e9. 4. Jimenez-Shahed J. A new treatment for focal dystonias: incobotulinumtoxin A (Xeomin), a botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins. Neuropsychiatr Dis Treat 2012;8:13-25. XEOMIN® (botulinum neurotoxin typ A) [Rx] [Ff]. En injektionsflaska innehåller 50, 100 eller 200 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 (förmån). För 100 enheter även 6 x 1 styck (ej förmån). Senaste översyn av produktresumé 50 och 100 enheter: 2016-06-10. Senaste översyn av produktresumé 200 enheter: 2016-05-19. För ytterligare information se www.fass.se. Enheterna av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. På grund av skillnader i bestämningen av styrka är doserna för XEOMIN inte utbytbara mot andra beredningar med botulinumtoxin.

Orion Pharma AB | www.orionpharma.se



Både gas och broms behövs för våra rörelser

För att köra bil behöver man en bra balans mellan gas och broms. Likadant är det i den del av hjärnan, striatum, som har kontroll över våra rörelser. Forskning vid Lunds universitet har gett nya rön om samverkan mellan "gasen" och "bromsen" i striatum, som på sikt kan underlätta utvecklingen av läkemedel mot framför allt Parkinsons sjukdom.

I det första stadiet av Parkinsons sjukdom har patienterna stela och långsamma rörelser. Detta kan åtgärdas med medicinen L-dopa, men efter några års behandling får patienterna i stället problem med okontrollerade ryckiga rörelser som kallas dyskinesier. Det finns också andra sjukdomar, som Huntingtons sjukdom och olika medfödda störningar, som är förknippade med rörelserubbningar av detta slag.

– Vi vet att striatum spelar en viktig roll för rörelsekontrollen. Men det har varit en het debatt om vilka nervbanor i striatum som är de viktigaste, säger parkinsonforskaren Angela Cenci Nilsson i Lund.

Striatum har i huvudsak två celltyper som ger upphov till var sin nervbana, "den direkta banan" och "den indirekta banan". Med hjälp av ett ofarligt virus har Lundaforskarna fört in en ny gen i arvsmassan på den ena eller andra typen av striatum-celler i försöksmöss. Genen kodar för tillverkningen av ett receptorprotein som aktiverar den aktuella nervbanan. Receptorn stimuleras dock först när djuren behandlas med en viss substans vars effekt varar ett par timmar.

Med denna metod kunde forskarna styra aktiviteten hos den direkta respektive den indirekta banans celler och samtidigt studera mössens beteende. Studierna genomfördes både på normala möss och djur med en parkinsonliknande skada, och både med och utan L-dopa.

Resultaten visade att samtliga rörelser kontrollerades av båda banorna, som fungerar som "gas" (den direkta banan) respektive "broms" (den indirekta banan). Hos parkinsonsmöss som fått L-dopa gav den direkta banans aktivering snabbare rörelser men också dyskinesier, alltså både fördelarna och nackdelarna av en parkinsonbehandling. Aktivering av den indirekta banan gav däremot långsammare rörelser men också lindring av de L-dopaframkallade dyskinesierna.

Källa: Lunds Universitet

Transplanterade nervceller byggs in i strokeskadad råtthjärna

Stroke leder i dag oftast till en varaktig funktionsnedsättning – men den strokeskadade hjärnan kan kanske i framtiden repareras genom att döda celler ersätts med nya friska nervceller med hjälp av transplantation. Forskare vid Lunds universitet har tagit ett steg på vägen genom att visa att vissa nervceller som transplanterats till hjärnan på stroke-skadade råttor byggs in och svarar på rätt sätt när rättans nos och tassar blivit berörda.

De celler man använt i studien, som publicerats i den ansedda tidskriften Brain, är mänskliga hudceller. Dessa har omprogrammerats till stamcellsstadiet och sedan utmognats till den typ av nervceller som normalt finns i hjärnbarken.

Forskargruppen vid Stamcellscentrum i Lund visade redan för ett par år sedan att transplantation av sådana celler till hjärnbarken fick strokeskadade råttor att röra sig bättre. Då var det dock oklart om värdhjärnan verkligen bildat fungerande förbindelser med de transplanterade nervcellerna. Nu har man visat att så är fallet.

Resultaten visar att olika delar av värdhjärnan bildar normala, fungerade förbindelser med de transplanterade nervcellerna och att dessa förändrar sin aktivitet vid beröring av djurens nos och tassar.

Källa: Lunds universitet

Läkemedelsbehandling mot reumatism provas på hjärnskador

Traumatisk hjärnskada är den vanligaste dödsorsaken för människor under 44 år. Det är skador som uppstår efter yttre våld mot huvudet vid till exempel fall eller trafikskador. Eric Thelin, forskare vid Karolinska Institutet, är en av årets stipendiater som med hjälp av Hjärnfondens stöd ska ta reda på om anti-inflammatorisk behandling som används mot ledgångsreumatism även kan behandla hjärnskador.

Läkemedlet Kineret används i dag för behandling av ledgångsreumatism. Vid tidigare pilotstudie har man sett att svårt hjärnskadade patienter som behandlats av läkemedlet har fått en minskad inflammatorisk aktivitet. Eric Thelin kommer tillsammans med sin forskargrupp i Cambridge genomföra en större behandlingsstudie där olika behandlingsgrupper får testa olika doser av läkemedlet och se hur det påverkar hjärnan och den inflammatoriska processen som uppstår efter skada. Denna process resulterar i att hjärnceller runt det skadade området får mindre näring och syre vilket resulterar i fortsatt celldöd.

– Det har forskats alldeles för lite på traumatiska hjärnskador med tanke på hur många som drabbas. Läkning och rehabilitering av en skadad hjärna är en komplicerad och långvarig process, som kan pågå hela livet, säger Eric Thelin forskare vid Karolinska Institutet.

Källa: Hjärnfonden

GRUNENTHAL— DIN PARTNER VID PARKINSON- BEHANDLING

Vi har glädjen att meddela
att Grunenthal, från den
26 november 2016, erbjuder
APO-go® Pumpfill 5 mg/ml
infusionsvätska, lösning i förfylld
spruta och APO-go® PEN 10 mg/ml
injektionsvätska, lösning i Sverige.

APO-go® är godkänt för behandling av motoriska svängningar ("on-off" fenomen) hos patienter med Parkinsons sjukdom där orala anti-Parkinsonläkemedel inte ger fullgod kontroll.

APO  **go**®
apomorphinhydrochlorid



Hjärnfondens stipendium för forskning om det åldrande minnet

En ny större studie ska titta på sambandet mellan hjärna, kognition och gener för att se vilken roll det spelar vid kognitiv försämring. Nina Karalija, forskare vid Umeå universitet, som är en av årets stipendiater ska med Hjärnfondens stöd ta reda på vilka biologiska processer och vilken roll dopaminsystemet har, vid försämrade minnesförmåga.

Med åldern förlorar vi både nervceller som producerar dopamin och de receptorer, eller mottagare, som dopamin fäster på. Nina Karalija och hennes forskarteam ska ta reda på hur olika genvarianter och ett av hjärnans signalsystem, dopaminsystemet, är kopplat till vår minnesförmåga. Studien omfattar en databas med information om dopaminsystemet och kognitiv prestation från 181 friska personer i åldrarna 64-68 år. Jämförelser kommer göras mellan individer med olika respektive liknande genvarianter samt livsstil och hur det kan påverka den kognitiva förmågan.

– Vi har stora förhoppningar om att få reda på hur olika faktorer påverkar hjärnan och har betydelse för vårt åldrande minne. Projektet är unikt då vi får möjlighet att utvärdera flera variabler. Tack vare Hjärnfondens stöd kan jag genomföra projektet, vilket förhoppningsvis kommer generera viktig kunskap om den åldrande hjärnan, säger Nina Karalija, vid Umeå universitet.

Källa: Hjärnfonden

Första arkivet med iPS-celler från Parkinsonpatienter

Stamcellslaboratoriet för sjukdomsmodellering i det centrala nervsystemet (CSC) i Lund har skapat en av de största biobankerna med inducerade pluripotenta stamceller (iPS-celler) från patienter som diagnostiserats för sekundär eller idiopatisk parkinsonism och andra synukleinopatier. iPS-celler utvinns genom att omprogrammera patientens kroppsegna celler till att bli pluripotenta stamceller.

I studien som publicerats av nyligen disputerade Staffan Holmqvist sammanfattar gruppen sitt arbete med att skapa verktyg för en bättre förståelse för Parkinson. De nya verktygen används nu i flera studier i samarbete med andra forskargrupper vid CSC-laboratoriet och har till syfte att identifiera tidiga sjukdomsmekanismer och nya behandlingsmål samt att upptäcka nya nervcellsskyddande läkemedel som kan förebygga att dopaminproducerande nervceller dör.

De nya modellerna som utvecklats vid CSC-laboratoriet är unika i Sverige och placerar gruppen vid forskningsfronten vad gäller Parkinson. Gruppledaren, docent Laurent Roybon, erhöll nyligen ett prestigefyllt forskningsanslag från Michael J. Fox Foundation för ett projekt att använda iPS-celler för att undersöka förhållandet mellan det sjukdomsframkallande proteinet alfasynuklein och inflammation som en möjlig utlösningmekanism för Parkinson.

Källa: Lunds universitet



Samarbete över specialistgränser ger snabbare strokedagnos

Strokepatienter som kommer till SUS i Malmö behandlas sedan i höstas via ultrasnabbspåret. Det är ett samarbete över specialitetsgränserna som ger strokepatienter möjlighet till snabbare diagnos och behandling och har gjort strokevården vid SUS i Malmö till en av världens snabbaste.

Medan det nationella målet i Sverige är att strokepatienter ska få proppupplösande behandling senast 40 minuter efter ankomst till sjukhus, har SUS i Malmö lyckats komma ned i åtta minuter. Målet för strokepatienter vid SUS är att behandling startar inom tio minuter.

Ultrasnabbspåret är ett samarbete mellan akuten, röntgen, den neurologiska enheten och ambulanssjukvården där tiden nyttjas maximalt från det att patienten kommer till akutmottagningen. Arbetsformen har testats under några år vid SUS och införs nu permanent.

– För att minimera skadorna vid en stroke är det oerhört viktigt att snabbt få rätt behandling. Det är inte enbart en stor vinst för den enskilde individen. Det innebär också lägre vårdkostnad, säger Jesper Petersson, verksamhetschef VO neurologi och rehabiliteringsmedicin.

Vid inkommande strockelarm från ambulansen samlas teamet och förbereder mottagandet av den misstänkta strokepatienten. Vagg i vagg med akutintaget finns i dag en skikt-röntgen dit patienten förs direkt från ambulansen. Där kan man snabbt konstatera om patienten fått en stroke och om den beror på en blödning eller propp.

I en speciell läkemedelsvagn finns propplösare, trombolys. Den kan ges omedelbart om röntgen visar att patienten har en blodpropp. Om skiktröntgen visar att proppen behöver tas bort kirurgiskt ska ambulansen ta patienten direkt till Lund för trombektomi.

I Malmö kommer cirka 1500 patienter varje år till akuten med misstänkt stroke, av dessa har cirka 800 stroke varav 85 procent är orsakade av propp och 15 procent av hjärnblödning. Cirka 200 har så kallad TIA, strokesymtom som går tillbaka av sig själv. Resterande patienter har andra sjukdomar.

Källa: Region Skåne

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] [Ff]. En injektionsflaska innehåller 50, 100 eller 200 enheter, pulver till injektionsvätska, lösning. För symtomatisk behandling av blefarospasm, cervikal dystoni av övervägande rotatorisk typ (spastisk torticollis) och av spasticitet i övre extremiteter efter stroke vilket kliniskt yttrar sig som böjd handled och knuten näve hos vuxna. Injektionsflaska 1 styck (förmån). För 100 enheter även 6 x 1 styck (ej förmån). Senaste översyn av produktresumé 50 och 100 enheter: 2016-06-10. Senaste översyn av produktresumé 200 enheter: 2016-05-19. För ytterligare information se www.fass.se. Enheterna av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. På grund av skillnader i bestämningen av styrka är doserna för XEOMIN inte utbytbara mot andra beredningar med botulinumtoxin.

22 Stockholmsforskare får 6,3 miljoner kronor

Alzheimerfonden har beviljat anslag på 6 300 000 kronor till 22 forskare vid Karolinska Institutet, Kungliga Tekniska Högskolan och Stockholms universitet. Alzheimerfondens stöd ges till projekt som syftar till att stoppa sjukdomsförloppet vid Alzheimers sjukdom, diagnostisera demenssjukdomar i ett tidigt skede samt till att utveckla metoder för behandling och rehabilitering.

Den forskare i Stockholm som tilldelas störst anslag är professor Caroline Graff, en av Sveriges främsta expert på ärftlighetsfrågor när det gäller demenssjukdomar. Hon får 800 000 kronor.

Graff kommenterar anslaget:

– Då det helt saknas effektiv behandling mot demenssjukdomar som Alzheimers sjukdom och frontallobsdemens behöver vi forskare både samarbeta och genomföra långsiktig forskning. Alzheimerfondens generösa anslag till vår kliniska forskning innebär att vi kan forska med kontinuitet och vara en stark medspelare i internationella forskningsprojekt. Våra projekt är långsiktiga eftersom vi följer och forskar på personer genom hela deras sjukdomsprocess från att de fortfarande är friska till första symtom och under sjukdomens alla faser fram till att vi studerar den avlidnes hjärna efter döden. Projektet är även kostsamt eftersom vår forskning utgår ifrån olika tekniskt avancerade undersökningar och prover på människor.

Källa: Alzheimerfonden

Så kan Parkinsonsjuka få koll med mobilen

Mevludin Memedi och hans kollegor Isabella Scandurra och Gunnar Klein på Handelshögskolan vid Örebro universitet har beviljats 3,6 miljoner kronor till sin studie "Monitorering av Parkinsons sjukdom på distans – stärkande av patienternas delaktighet och förbättrad behandling med IKT-verktyg" (EMPARK).

Studien ska pågå i tre år och är ett samarbete mellan Örebro universitet, Högskolan i Dalarna, Universitetssjukhuset Örebro och Akademiska sjukhuset, Uppsala. Även de tre företagen Sensidose, Cenvigo och Nethouse Örebro är involverade.

I studien ska man titta på hur personligt utformad behandling av Parkinsons sjukdom som stöds av ett system baserat på smarta telefoner fungerar. Användbarhet och möjlighet att förändra brukarens beteende kommer att mätas. Symptom och doseringsanvisningar av medicin ska registreras och kombineras med tidigare feedback.

Förhoppningsvis ska resultatet av patientutvärderingen från personer med Parkinson kunna användas inom äldreomsorgen. För de deltagande företagen är målet att de ska förbättra sin kunskap på området för att på sikt kunna vidareutveckla konkurrenskraftiga produkter.

Källa: Örebro universitet



Bristande kunskaper om demens inom dagligvaruhandeln

Stressigt, för mycket intryck, svårt att hitta. Många personer med demens upplever stora svårigheter när de handlar mat och många är beroende av stöd från anhöriga. Dagligvaruhandeln har inte tillräckligt med kunskap om hur de kan underlätta för personer med demenssjukdomar. Det visar en rikstäckande undersökning av Myndigheten för delaktighet som bygger på svar från 302 personer som arbetar inom dagligvaruhandeln.

Nästan sex av tio anställda inom dagligvaruhandeln uppger att de varje vecka i sin butik möter en person som de upplever kan ha demens. Samtidigt anser nästan varannan anställd sig ha låg eller ingen kunskap kring hur man bör bemöta dessa personer.

Tydlig skyltning, raka och breda gångar gör det lättare att ta sig fram och att orientera sig i butiker. Lägre varuhyllor ger en bättre överblick. Men endast fem av 302 anställda uppger i undersökningen att det i butiken genomförs förändringar för att underlätta för personer med demens eller andra kognitiva nedsättningar.

Demens syns inte utanpå. Minnet och förmågan att planera försämras ofta. Språk, tidsuppfattning och orienteringsförmåga är andra kognitiva förmågor som påverkas.

Idag finns det närmare 160 000 personer i Sverige som har någon demenssjukdom. Till detta kan man lägga till personer med andra funktionsnedsättningar som medför kognitiva svårigheter, till exempel utvecklingsstörning och neuropsykiatriska diagnoser som ADHD.

Ofta kan små insatser från dagligvaruhandeln leda till stora förbättringar för många. Inom ramen för ett regeringsuppdrag har Myndigheten för delaktighet tagit fram ett kunskapsstöd med en film och kompletterande fördjupningsmaterial för dagligvaruhandeln. Detta i samverkan med Demensförbundet, Svenskt Demenscentrum, Anhörigas Riksförbund och Alzheimer Sverige.

Källa: Myndigheten för delaktighet

Dysport®

– Tänk längre än 12 veckors responsduration^{1, 2, 3, 4}



UTVIDGAD INDIKATION

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

Symtomatisk behandling
av fokal spasticitet i nedre
extremiteterna hos vuxna med
spetsfot

Hemifascialispasm
hos vuxna

Blefarospasm
hos vuxna

Primär hyperhidros
Ständiga besvär av svår primär
hyperhidros i axillerna, som för-
svårar dagliga aktiviteter och
som är resistent mot lokal
behandling

1. Dysport Produktresumé www.fass.se, uppdaterad 2017-01-23. **2.** Durson N et al. Time to retreatment after abobotulinum toxin A (Dysport®) injections in children with dynamic equinus foot deformity. Poster presented at Toxins 2017, Madrid. **3.** Gracies JM et al. Duration of effect of abobotulinum toxin A (Dysport®) in adult patients with upper limb spasticity post-stroke or traumatic brain injury. Poster presented at Toxins 2017, Madrid. **4.** Gracies JM et al. Duration of effect of abobotulinum toxin A (Dysport®) in adult patients with lower limb spasticity post-stroke or traumatic brain injury. Poster presented at Toxins 2017, Madrid



Neurologin i Halmstad *vilar på samarbete – inom och utom sjukhusets väggar*

Neurologin i Halmstad behöver ständigt ha blicken riktad utåt. Kollegor finns i Varberg och Kungsbacka, eftersom Hallands sjukhus finns i alla tre städerna. Dessutom skickas patienter till såväl Lund som Göteborg, och så tillhör Halland två olika sjukvårdsregioner. Resultatet blir mängder av samarbeten, och en och annan utmaning.

Neurologimottagningen i Halmstad håller på att växa ur kostymen. Överläkare Peter Thomasson Sommer pekar på en vägg med fotografier: På det äldsta fotot en enda man, sjukhusets första neurolog, på sin tid ensam på avdelningen. På det nyaste fotot mer än ett dussin anställda – och då är det ändå åtta år gammalt. Sedan dess har personalen vuxit ännu mer.

"Ibland är trycket väldigt högt, med många strokepatienter som ligger inne," säger strokesjuksköterska Lisa Backsten. "Målet är att de inte hamnar på andra avdelningar utan att vi får hit alla, så att de får vård enligt de checklistor vi har."

På Hallands sjukhus i Halmstad gör ett neurorehabiliteringsteam en bedömning av varje strokepatients rehabiliteringsbehov. På bilden fysioterapeut Sara Sturesson och arbetsterapeut Ulla Andersson.

*"Totalt gjordes förra året 640
dagvårdsbehandlingar på neurologi-
mottagningen i Halmstad."*

Sedan neurologimottagningen fick sina nuvarande lokaler i samband med en renovering 1989, har dessutom behoven förändrats radikalt. Framför allt har dagvårdsbehandlingarna tillkommit. Snart kommer mottagningen att byta våning med en annan avdelning, för att få mer plats.

– Förr fanns det inte så mycket att göra åt neurologiska sjukdomar. Neurologi var en diagnostisk specialitet. Numera har det blivit en mer terapeutisk. I dag kan vi till exempel nästintill bota många MS-patienter, säger överläkaren innan



Överläkare Peter Thomasson Sommer har varit länge i Halmstad, men har också arbetat i Kronoberg och Skåne. "Man tar fasta på det som varit bra och försöker driva det här också. Bland annat gäller det en del av parkinson-teamets arbetssätt."

han visar vägen till personalmatsalen där det serveras ärtsoppa och pannkakor, eftersom det är torsdag.

Totalt gjordes förra året 640 dagvårdsbehandlingar på neurologimottagningen i Halmstad. Utöver MS-vården finns det bland annat ett team för motorneuronsjukdomar som ALS, och ett team för vården av parkinsonpatienter. Grunden i parkinsonsteamet utgörs av en patientansvarig neurolog och en specialiserad sjuksköterska, som oftast träffar patienten gemensamt. Därefter följer sjuksköterskan upp och ger råd angående det som beslutats vid besöket. Patienten får också träffa fysioterapeut och arbetsterapeut, och remitteras vidare till logoped, kurator eller psykolog vid behov.

De sköterskor som ingår i teamen vittnar om att patienterna uppskattar systemet. De känner sig trygga, de behöver inte berätta sin sjukdomshistoria om och om igen, utan vet att hela teamet har kunskap om just deras sjukdom. Om problem eller frågor uppstår kan patienter eller anhöriga vända sig till vem som helst i teamet, så får de rätt hjälp.

KLINIKERNA HJÄLPS ÅT MED BEMANNING OCH EFFEKTIVISERING

Vi är i andra halvan av januari, men på neurologisektionens vårdavdelning står en jultomte och ser glad ut på en hylla. Peter Thomasson Sommer konstaterar att det inte riktigt funnits tid på sistone för sådant som att städa bort pynt. Trycket har varit ovanligt hårt på avdelningen. Varför? Svårt att veta. Sjukhus brukar vara hårt pressade under influensatiden, konstaterar han, men i övrigt är det nog mest slump. Ibland behövs plötsligt varenda säng.

Här på avdelningen är det också teamarbete som dominerar. Det finns ett team för patienter med elakartad hjärntumör, med en kontaktsjuksköterska i centrum, och ett annat för patienter med stroke. De senaste åren har man i Halmstad lyckats minska sin så kallade dörr-till-nål-tid – tiden från att en strokepatient kommer till sjukhuset tills propplösande behandling inleds – från 70 minuter, till en mediantid på 33 minuter.

– Det har varit helt fantastiskt att vi faktiskt har kunnat halvera tiden, både här och i Varberg. Vi har samarbetat för att vårdkedjan ska se likadan ut på båda ställena, säger avdelningschefen Berit Pettersson som basar över klinikens 50 sköterskor.

Sjukhusen i Halmstad, Varberg och Kungsbacka är rent administrativt ett och samma: Hallands sjukhus, med en gemensam sjukhuschef. I Kungsbacka finns öppenvård, i Varberg och Halmstad både slut- och öppenvård. Vid båda sjukhusen drivs neurologin inom medicinklinikerna, som har en övergripande ledning.

"Halmstad ligger mittemellan två regioner med universitets-sjukhus åt både norr och söder, Sahlgrenska i Göteborg och Skånes i Lund och Malmö."

– Vi tillämpar flexibla geografiska upptagningsområden. När det är tufft med tillgängligheten på en plats erbjuds patienterna tid på en annan mottagning, eller så åker till och med personalen iväg och arbetar på varandras kliniker. Den typen av samarbeten tror jag kan vara lite unikt för Region Halland, säger Peter Thomasson Sommer.

ARBETET MÅSTE ANPASSAS EFTER GRANNARNAS RIKTLINJER

Halmstad ligger mittemellan två regioner med universitets-sjukhus åt både norr och söder, Sahlgrenska i Göteborg och Skånes i Lund och Malmö. Dessutom delas Halland mitt itu av Södra och Västra sjukvårdsregionen. Det krävs som Peter Thomasson Sommer säger "en bra omvärldsbevakning" för att vårdpersonalen ska uppfylla kraven från alla håll. Stroke- och hjärtsjukvården i Halmstad och Varberg har utvecklat en gemensam checklista för patientarbetet. Kontaktsjuksköterskorna i Halmstads och Lunds tumörteam samarbetar nära för att patienterna ska få bra stöd när de lämnar specialistvården i Lund och flyttar hem till Halmstadstrakten.

Både överläkaren och avdelningschefen talar om ett gott samarbete både norrut och söderut. Men det är inte alltid okomplicerat.

– När vi från Halland behöver skicka akuta strokepatienter vidare för specialiserad regionvård i Göteborg eller Lund, så har inte de två sjukhusen samma riktlinjer. Då gäller det att vi har ett arbetssätt som fungerar i båda riktningarna, säger Berit Pettersson.

Arbetssterapeut Ulla Andersson, som arbetar med rehabilitering av bland annat stroke- och tumörpatienter, vittnar om samma sak.

– Ibland vill de i Skåne ha vissa tester gjorda medan Sahlgrenska vill ha andra, eller inga alls, innan en patient skickas dit. Det gäller att försöka hålla sig à jour, säger Ulla Andersson.

CHECKLISTOR OCH REHABDOKUMENT STÖD FÖR PERSONALEN

Rehabiliteringskliniken i Halmstad samarbetar med den i Varberg och försöker göra arbetssätt och processer så lika som möjligt, eller åtminstone likvärdiga. I Halmstad har

Avdelningschef Berit Pettersson basar över 50 sjuksköterskor och undersköterskor. Själv är hon sjuksköterska och hoppar in ibland när det är mycket att göra. "Det ingår egentligen inte i mina uppgifter, men jag tycker det är väldigt roligt att få tillfälle ibland."





På neurologimottagningen vid Hallands sjukhus i Halmstad gjordes år 2016 närmare 2.300 läkarbesök och mer än dubbelt så många patientsamtal per telefon med sjuksköterska eller medicinsk sekreterare. Från vänster avdelningschef Berit Pettersson, sjuksköterska Anne Sommer, överläkarna Peter Thomasson Sommer och Ulf Andersson.

a



personalen utvecklat en egen metod för bedömningar av strokepatienters rehabiliteringsbehov. Ett neurorehabiliterings-team bestående av fysioterapeut, arbetsterapeut och logoped – ibland kompletterat av kurator, psykolog och dietist – skriver ett enda dokument, där patientens behov beskrivs. Det har krävts tillstånd från såväl chefläkare som Socialstyrelsen för att få jobba på det viset, och de som skriver dokumentet markerar mycket tydligt vem som skriver vad – ibland med signaturer på var och varannan mening. Det färdiga dokumentet kan patienten få själv, och det skickas till kommunen när patienten skrivs ut. Men redan på sjukhuset är det till nytta.

– Jag läser alltid igenom er rehabiliteringsbedömning innan jag pratar med patienten, för då vet jag ungefär vad den har för funktion, säger strokesjuksköterskan Lisa Backsten.

– Javisst, det är ju det som är meningen, konstaterar Ulla Andersson.

Omvärldsbevakning, lagarbete – och checklistor. I ett stort samarbete har neurologisektionerna i Varberg och Halmstad tagit fram bland annat en omfattande lista för vården av strokepatienterna.

– Det är otroligt korta vårdtider i dag, och det är lätt att missa saker. Listan är både för läkare och omvårdnadspersonal, och är en jättebra hjälp för oss när vi ska överväga alla de åtgärder som kan vara aktuella, alltifrån ultraljud av hjärtat till balanstester, säger Berit Pettersson.

– Om man vet vad som ska ingå kan man också hjälpa andra att komma ihåg vad som ska göras. Det blir lättare att lyfta frågan ifall en viss sak är genomförd, om man har en tydlig mall att utgå ifrån, säger Lisa Backsten.

HELGRONDER GER SNABBARE BESLUT OCH KORTAR VÅRDTIDER

Sedan en tid testar Halmstads neurologiavdelning helgronder. I vår genomförs det nya arbetssättet fullt ut: En neurolog ska gå rond varje dag i veckan. Målet är att alla patienter ska bli bedömda så fort som möjligt och inte behöva ligga och vänta på planering eller åtgärder bara för att de råkat läggas in på en fredag.

– Om någon patient har komplexa problem får det annars lätt vänta till efter helgen, då man kan få bedömning av en specialist, säger Berit Pettersson och sköterskorna instämmer.

– Allting stannar upp då och patienterna blir frustrerade. Det är väldigt skönt att ha neurolog på plats varje dag, så att man vågar ta de beslut som behövs och det inte går extra vård dagar i onödan, säger Lisa Backsten.

Ett annat sätt att få arbetet att löpa smidigt är att alla anställda vidareutbildas, så att omvårdnadspersonalen behärskar allt fler av de medicinska bedömningarna och insatserna. Några exempel är att sjuksköterskorna lär sig att sätta sond så att patienten snabbt får näringstillförsel, och de vet i vilken arm de bör sätta droppet när patienten är halvsidesförlamad. De första dygnet spelar stor roll för en strokepatients återhämtning, och då behöver åtgärderna gå fort och bli rätt.

– Det är viktigt att lära av varann och att lära kontinuerligt, säger Ulla Andersson.

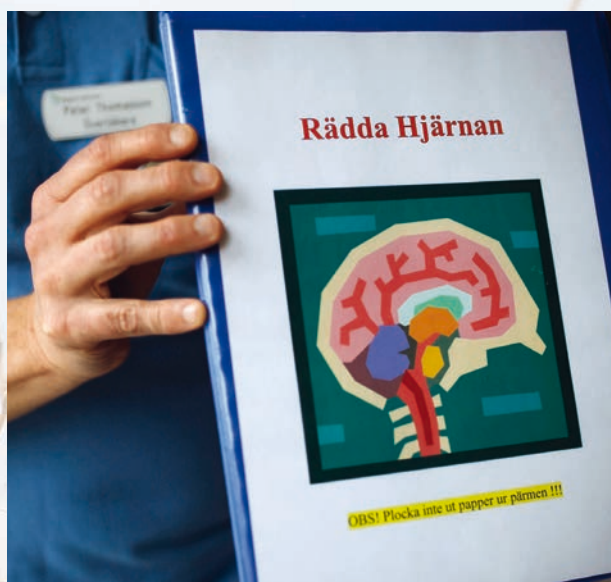
Peter Thomasson Sommer konstaterar att neurologin i Sverige historiskt sett har varit dåligt utbyggd jämfört med andra länder. Han säger att våra grannländer har ungefär

dubbelt så många neurologer per invånare, och påpekar att neurologin på de flesta sjukhus i Sverige organiseras inom medicinklinikerna, även om man inte har så mycket gemensamt med internmedicin som specialitet.

– Det kan vara en utmaning som neurologisk sektion på en internmedicinsk klinik att argumentera för sin verksamhet och få de resurser som behövs. Men i förhållande till många andra sjukhus med liknande storlek är vi ändå välbemannade i Halland. Jag tycker att vi har lyckats få förståelse på kliniken för att vi behöver vara en stark neurologisektion, säger Peter Thomasson Sommer.



LISA KIRSEBOM
Frilansjournalist
Foto: Emma Larsson



Neurologisektionen i Halmstad har i samarbete med den i Varberg lyckats minska dörr-till-nål-tiden för strokepatienter från 70 minuter till en mediantid på 33 minuter.

NEUROLOGISEKTIONEN HALLANDS SJUKHUS, HALMSTAD

PERSONAL: Sex neurologer plus två som provtjänstgör för eventuell anställning. Två specialister i rehabmedicin med strokeprofil. Fyra specialiserade sjuksköterskor i mottagnings- och öppenvård, tre strokesjuksköterskor, två kontaktsjuksköterskor i tumörteamen. En undersköterska på halvtid, fyra medicinska sekreterare.

PATIENTBESÖK 2016: ca 2 270 läkarbesök på mottagningen, 5 770 samtal till sjuksköterska eller medicinsk sekreterare, 640 dagvårdsbehandlingar. I parkinsonsteamet 350 teambesök och 1 700 rådgivande/uppföljande samtal. I tumörteamets ca 600 rådgivande/uppföljande samtal.

VÅRDPLATSER: 24 för stroke/TIA och neurologi, ytterligare 12 i angränsande lokaler i samarbete med rehabavdelning.



"Ett annat sätt att få arbetet att löpa smidigt är att alla anställda vidareutbildas, så att omvårdnadspersonalen behärskar allt fler av de medicinska bedömningarna och insatserna."



International conference on **Thrombosis** and **Embolism** 17-18 november Stockholm

Berzelius symposium nr 93 International conference on Thrombosis and Embolism arrangerades i Stockholm av Svenska Läkarsällskapet i samarbete med Karolinska institutet. Här är ett referat av **Anna Stenborg**, överläkare internmedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala, samt Stroke Aleris Bollnäs.

Det är inte ofta förunnat att kunna ta en tågrespa på mindre än en timme till en konferens med internationella auktoriteter och ett program som är så värdefullt för klinikens vardag. Och att i kontrast till vardagen, få vistas i Läkarsällskapets vackra lokaler.

ÄRFTLIGHET VID VENÖS TROMBOEMBOLISM

Efter en kort inledning av Md. Shahidul Islam, initiativtagare till konferensen och huvudansvarig, äntrade Bengt Zöller från Lund podiet för att reda ut epidemiologin rörande familjär ansamling

av venös tromboembolism (djup ventrombos och lungemboli). Det visar sig nämligen att även vid grundlig utredning efter venös tromboembolism är det bara 5–10 procent av patienter som har en specifik betydande trombofili. Å andra sidan kan det finnas viktig informa-

tion om patientens ärftliga risk i anamnesen, med andra ord finns sjukdomen i familj/släkt? Denna riskfaktor beskrivs med termen familjär relativ risk och dess ärftlighetsmönstret skiljer sig påtagligt från singel-gen-ärftlighet som ju nedärvs med dominant eller recessivt mönster. Familjär relativ risk är exempelvis större ju fler släktingar som är drabbade och med svårare variant av sjukdomen. Just för venös tromboembolism verkar familjär relativ risk ha stor betydelse. En person som har två helsyskon som drabbats av venös tromboembolism har ca 50 gånger ökad risk att själv drabbas. För bröstcancer är riskökningen "bara" 2,4 gånger för den som har två drabbade helsyskon. Dr Zöller gick även igenom den data som visar att det verkligen rör sig om i huvudsak en genetiskt ärftlig riskökning snarare än miljöorsakad.

STÄNGNING AV VÄNSTER FÖRMAKSÖRA FÖR ATT FÖREBYGGA STROKE

Dr Wade Smith, neurointensivist från Neurovascular Disease and Stroke Center i San Francisco, hade som ämne stängning av vänster förmaksöra för att förebygga stroke. När man tänker på att 40 procent av hjärnans blodflöde kan stängas av med en enda kardiell emboli, blir prevention av kardiell embolisering av högsta prioritet. Till detta ändamål finns effektiva läkemedel, framför allt antikoagulantia. För patienter med förmaksflimmer och låg risk för stroke och som därför inte behandlas med antikoagulantia, föreslår dr Smith att patienterna grundligt undervisas om TIA och om att omedelbart söka vård när en TIA inträffar, inte sova på saken som en del patienter kan få för sig att göra.

Men trots effektiva läkemedel kvarstår många problem, till exempel hur vi ska behandla patienter med kontraindikation för antikoagulantia. Ett annat stort problem är när behandlade patienter behöver kirurgi.

I utredningen vid akut ischemisk stroke ingår på dr Smiths center först en CT från hjärtat och uppåt och ett EKG. Om patienten har sinusrytm och om kärlen ser fina ut och ingen tromb ses i vänster förmaksöra, blir hjärtultraljud nästa steg. Om hjärtultraljud inte visar någon embolikälla, och om hjärtrytmövervakning under patientens inläggande vårdtid inte visar någon förmaksflimmerepisod, får patienten ytterligare 28 dygns hjärtrytmmonitorering efter utskrivning.

Men kanske är inte förmaksflimmer den verkliga bakomliggande orsaken till embolisering och stroke? Kanske är förmaksflimmer bara ett epifenomen till sjukdom i vänster förmak?

I ett sjukligt förändrat förmak ser man avskalat eller förtjockat endotel, fibros i väggen, nedsatt funktion hos muskelceller samt dilatation av

förmaket. Räcker detta för att tromber ska bildas eller krävs även förmaksflimmer?

Tidigare ansåg man att elkonvertering kunde orsaka stroke; när patienter kom in med förmaksflimmer med oklar duration kunde man antingen ge antikoagulation i 6 veckor eller undersöka med hjärtultraljud om det fanns någon tromb och direkt göra elkonvertering om det var trombfritt. Den senare strategin orsakade tyvärr många stroke.

Orsaken till trombbildning var en kombination av långsamt flöde med endoteldysfunktion samt den immobilisering av förmaket som elkonverteringen åstadkom. Stroke i samband med elkonvertering orsakades sålunda i själva verket av proppar som uppkom efter elkonverteringen.

Mer direkta sätt att behandla embolikällan vid ischemisk stroke finns nu i WATCHMAN-metoden, där ingången till förmaksörat stängs av med en paraplyliknande mekanism. En annan populär behandling är LARIAT-proceduren, där förmaksörat snörs av från utsidan med fördelen att slippa lämna främmande material kvar i hjärtat. Allvarliga komplikationer har beskrivits och data från randomiserade studier finns ännu inte.

Ett annat framsteg är ett nytt begrepp "embolisk stroke av oklart ursprung" och det kommer från den ökade användning av MRT vilket har förändrat synen på TIA. Med MRT kan en ischemisk skada ofta påvisas även i de fall då patienten snabbt blev återställd.

Termen embolisk stroke av oklart ursprung, det vill säga patienter där kardiell embolikälla inte kunnat påvisas men misstänks, kan till skillnad från det tidigare begreppet "kryptogen ischemisk stroke" användas i studier för att få behandlingsindikation. Det pågår redan två studier där patienter med embolisk stroke av oklart ursprung randomiseras till dabigatran/ASA i den ena studien och till apixaban/ASA i den andra.

ENDOVASKULÄR BEHANDLING VID AKUT STROKE

Efter kaffepausen fortsatte dr Smith med framgångshistorien för endovaskulär behandling av akut stroke. Intraarteriell trombolys prövades först och med viss framgång. En ca 50 procent hemorragisk omvandling gjorde dock behandlingen mindre populär.

Endovaskulär behandling med Merci-devicen var nästa framsteg och kunde påvisa dramatiska resultat, till exempel för en patient med trombos i basilaris-toppen, helt förlamad och intuberad, som efter trombextraktion redan på röntgenbordet satte sig upp och drog ut sin trakealtub. Då förstår man att det är en bra behandling. Metaanalyser indikerade bra effekt men de första ran-



Raveena Ravikumar, Imperial College i London, föreläste om posttrombotiskt syndrom.

domiserade studierna var inte positiva av olika anledningar. Mr Clean-studien, som hade ett mycket pragmatiskt upplägg, lyckades 2014 visa tydlig effekt och medförde att fyra liknande pågående studier fick avbrytas i förtid. Metaanalys av alla studierna visade att fem patienter måste behandlas för att en ska bli återställd till oberoende.

Efter många år med strokeforskning är det underbart att få uppleva möjligheten att rädda liv. Kirurger är mer vana vid det, men för en neurolog är det fantastiskt. Till exempel hade vi en 16-årig flicka som kom till behandling 9 timmar efter emboli i basilarisartären. Hon kunde skrivas ut från sjukhuset redan påföljande dag. Detta hände aldrig förut, men händer nu. Eftersom kort tid till behandling ökar chansen till framgångsrik behandling kanske man i framtiden kommer att kunna ta patienten från ambulansen direkt till trombektomilaboratoriet vilket är rutin vid akut kranskärlsocklusion.

”Efter många år med strokeforskning är det underbart att få uppleva möjligheten att rädda liv.”

KAN VI FÅ VI SÄKRARE ANTI-KOAGULANTIA I FRAMTIDEN?

Nästa talare var Thomas Renné, Karolinska Institutet, som berättade om det förnyade intresset för det interna koagulationssystemet. Fram till nu har alla läkemedel som motverkar trombos som biverkning en ökad blödningsrisk – vi pratar om en balans i koagulationen som kan rubbas till blödning eller till trombos, men det tankesättet är på väg att utmanas.

Koagulation aktiveras på två sätt, dels det externa koagulationsfaktorsystemet som startar med tissue factor, dels det interna systemet, även kallat kon-

taktsystemet, som startar med koagulationsfaktor XII. Men brist på faktor XII ger inte upphov till blödning trots att det förlänger APT-tiden. I studier på möss med faktor XII-brist ses på samma sätt förlängd APT-tid utan blödnings-tendens och dessa möss verkar paradoxalt nog vara skyddade från trombos. Även liknande resultat för möss med brist på faktor XI som är ”nedströms”. Kanske skiljer sig hemostas mycket från trombos? Redan för 50 år sedan visade John Griffin att aktiverade trombocyter inte kunde bilda trombos om de blandades med plasma som saknade koagulationsfaktor XII. Polyfosfater som är en

viktig aktiverare av faktor XII utsöndras från såväl cancerceller som aktiverade trombocyter. Djurförsök har visat att även blockering av polyfosfat kan åstadkomma tromboskydd utan ökad blödningsrisk, så för att nå målet att förebygga trombos utan att öka blödningsrisk kan man försöka blockera antingen polyfosfat eller koagulationsfaktor XII. För att komma vidare räcker det inte med studier på möss varför personer med brist på faktor XII efterlystes till ett register som man startar upp.

VILKA PATIENTER PÅ AKUTMOTTAGNINGEN SKA UTREDAS FÖR LUNGEMBOLI?

Efter lunch blev det dags att ta steget in på akutmottagningen och få veta vilka patienter som ska utredas för lungemboli. Poul Henning Madsen, Vejle Sjukhus i Danmark, inledde sin föreläsning med att berätta om en av hans första patienter som praktiserande läkare: en 16-årig flicka med lungemboli som inte överlevde och som startade hans intresse för sjukdomen. Sjukdomen lungemboli visar sig i ett brett spektrum – allt från asymtomatisk till hjärtstopp och de flesta patienter har relativt lindriga symtom. Andfäddhet och bröstsmärta, vanliga symtom vid lungemboli är opraktiskt nog även bland de vanligaste sökorsakerna på varje akutmottagning och alla med dessa sökorsaker kan inte undersökas med CT. Andra undersökningar som EKG och lungröntgen kan visserligen inte påvisa lungemboli men är värdefulla för att identifiera differentialdiagnoser. Med förenklad ultraljudsundersökning av patienter med sökorsak dyspné eller bröstsmärta, patienter där lungemboli kunde vara en differentialdiagnos, visade i en studie att tid till diagnos och behandling blev avsevärt förkortad. Wells score är ytterligare ett viktigt verktyg i lungembolidiagnostik på akutmottagningen.

BEHANDLING AV MASSIV LUNGEMBOLI

Christopher Kabrhel, Harvard University i USA, tog vid för nästa steg i vårdkedjan nämligen behandling av patienter med lungemboli, i synnerhet behandling vid massiv, livshotande lungemboli. Dödligheten vid detta tillstånd närmar sig 50 procent och data indikerar ett stort problem med underbehandling. Ett värdefullt tillskott i den situationen är lungemboli-respons-team som nu finns över hela USA och även börjat sprida sig i Europa. Dels handlar det om att snabbt dra samman läkare med relevant och viktig kunskap, men teamet är extra värdefullt när det gäller att besluta om behandlingar som än så länge saknar stark evidens. Med stöd från ett team av experter kan den läkare som har ansvar för patienten få stöd att fatta viktiga beslut och våga behandla även när behandlingen medför risk för allvarliga

komplikationer. Det gäller behandlingar som systemisk trombolys, kateterburen trombolys, trombaspiration, ECMO men även öppen kirurgi. Intensivvårdsläkare och kardiolog brukar alltid finnas med i teamet, i övrigt varierar det beroende på om det är ett universitetssjukhus eller ett mindre sjukhus och man ser en minskning i 30-dagarsmortaliteten efter införandet av PERT-team.

MER OM BEHANDLING AV MASSIV LUNGEMBOLI

Vi fick även höra om avancerad behandling av massiv lungemboli utifrån svensk erfarenhet: Christian Rylander, vårdnhetsöverläkare på CIVA, Sahlgrenska i Göteborg, gav en inspirerande föreläsning. Man började med kateterintervention för lungemboli 2010 och har beredskap för akut omhändertagande med ECMO för patienter i närområdet med massiv livshotade lungemboli. En sak som dr Rylander betonade extra var att det räcker med att ett blodtryck under 90 mm Hg uppmäts vid ett tillfälle i akutskedet eller att patienten haft synkope för att patienten bör räknas som instabil. Trombolys är förstahandsalternativet och kan användas även vid hjärtstopp när lungemboli misstänks. För patienter med kontraindikation för trombolys kan kateterintervention med exempelvis Angiojet fungera. Angiojet fragmenterar tromben och suger samtidigt ut det fragmenterade trombmaterialet. Trombfragmentering frisätter ett flertal substanser som påverkar såväl hjärta som lungcirkulation vilket gör att endast korta behandlingsepisoder, bara 6–7 sekunder kan ges, sedan paus så att bradykarditendensen ger med sig. Sammanlagd behandlingstid brukar de begränsa till endast 120 sekunder och god vana med metoden krävs för att undvika komplikationer.

LUNGINFARKT

Dr Massimo Miniati, University of Florence, berättade om hur lunginfarkter, en komplikation vid nästan en tredjedel av lungembolier, ofta feldiagnostiseras som pneumoni, lungcancer eller TBC. En viktig förklaring är att man väntar sig att den ska ha en triangulär form inåt, vilket inte alls är det typiska utseendet. Den apikala delen av ett område som drabbas av en embolisering skyddas nämligen av kollateralblodflöde. Den djupt rotade idén om lunginfarkt kommer från hur en lungemboli ser ut vid perfusionsscint och har orsakat mycket feldiagnostik och åtföljande felbehandling. En märklighet är att lunginfarkt vid lungemboli oftare drabbar yngre än äldre, och även risken för att vid lungemboli drabbas av lunginfarkt ökar med ca 5 procent per cm ökad kroppslängd.

UPPDATERING AV BEHANDLING VID VENÖS TROMBOEMBOLISM

Sist på den första konferensdagen, när vi redan var fullmatade med information, skulle vi få uppdateras om behandling vid venös tromboembolism och dr Sam Schulman, McMaster i Canada, hade åtagit sig detta. Han redogjorde för hur behandling vid venös tromboembolism utvecklats och där NOAK nu rekommenderas som förstahandsalternativ i stället för warfarin. En annan viktig fråga vid behandling av venös tromboembolism är vårdnivå och om den förenklade varianten av PESI-score kan lämpligen användas för att se vilka patienter som har låg risk för komplikationer och som därmed kan behandlas polikliniskt. För patienter med massiv lungemboli kan behandling med trombolys minska mortalitet, men behandlingen ökar blödningsrisken vilket innebär man behöver välja rätt patient för den behandlingen, till exempel inte patient med tumör eller metastas i hjärnan. Vid djup ventrombos får de flesta patienter konservativ behandling med antikoagulation endast. Alternativet till konservativ behandling är kateterburen lokal trombolys som minskar risken för posttrombotiskt syndrom med ca 60 procent till priset av dubblad blödningsrisk. Vid beslut om hur länge patienten ska behandlas efter en venös tromboembolism har man att välja mellan kort behandlingstid, som innebär 3–6 månader och tillsvidarebehandling, ett beslut som ska grundas på bedömning av patientens recidivrisk och blödningsrisk.

FREDAGEN 18/11:

CEREBRAL VENÖS TROMBOS

På gott humör efter gårdagens många utmärkta föredrag satt vi igen i aulan för att lyssna på dr Jonathan Coutinho, universitetet i Amsterdam, angående venös trombos i hjärnans venösa system som är 100 gånger mindre vanligt än djup ventrombos och som även skiljer sig från detta tillstånd genom att mest drabba yngre patienter, majoriteten är mellan 16–44 år och 75 procent är kvinnor, till följd av könsspecifika riskfaktorer som p-piller och graviditet. Trombos av stora cerebrala sinus ger huvudvärk och papilloedem. Trombos i lokala vener kan ge upphov till blödning eller krampfall. Det finns en cancersjukdom som ger ex-

tra ökad risk just för cerebral venös trombos, nämligen akut lymfatisk leukemi och man vet inte varför, möjligen kan det vara behandlingen snarare än sjukdomen i sig. Även lokala orsaker finns i vissa fall, exempelvis skalltrauma, neurokirurgi och lumbalpunktion. Infektionerna otit och sinuit kompliceras i ovanliga fall av cerebral venös trombos.

Huvudvärk är kardinalsymtomet och 90 procent anges ha huvudvärk, men den siffran är troligen för låg med tanke på att en del av de patienter där huvudvärk inte noterats var i koma och sålunda inte kunde klaga över huvudvärk.

För patienter som söker med huvudvärk och fokala symtom är det viktigt att ta reda på vilket som kom först. Om huvudvärk kom först ska cerebral venös misstänkas. D-dimer har hög sensitivitet för cerebral venös trombos utom i subgruppen där den skulle vara användbar: patienter med "bara" huvudvärk. Sensitiviteten är bara 82 procent för den gruppen. CT och MRT är båda användbara i diagnostiken, genom att påvisa kärltrombos, men MRT är bättre på att visualisera skador på själva hjärnvävnaden.

Behandling med antikoagulation kan verka alltför riskfyllt, i synnerhet för de patienter (ca 40 procent) som redan vid diagnos även har blödningsinslag. Den begränsade data som finns tyder dock på att behandling med antikoagulantia är säkert. Det finns även indikationer på en positiv effekt varför antikoagulantia brukar rekommenderas i guidelines. Trombektomistudier pågår med förhoppning att det ska visa sig lika effektivt för cerebral venös trombos som för ischemisk stroke där trombosen finns på artärsidan.

HUR KAN MAN FÖRBYGGA VENÖS TROMBOEMBOLISM VID OPERATION AV HÖGMALIGNA GLIOM?

Enligt neurokirurgen Timothy R Smith, Harvard University, har neurokirurger en tendens till självbeundran och till att alltför mycket lyfta fram framgångsrika kirurgiska ingrepp men inte ägna tid åt venös tromboembolism-prevention, trots att detta är den vanligaste post-operativa komplikationen. Trombosprofilax ger ca 50 procent riskminskning men samtidigt dubblering av blödningsrisk. Redan ett dygn efter

operationen är det säkert att sätta in trombosprofilax. Men behandlingstiden blir ofta för kort i nuläget då patienterna oftast bara behandlas under inneiggande vårdtid.

En ny spännande studie pågår för att så tidigt som möjligt upptäcka utveckling av venös tromboembolism hos polikliniska patienter. Man tar in data kontinuerligt från patienterna, information från GPS, accelerometer, mail, sms, intervjuer med mera och får på det viset in mer än en miljon siffror per patient och dag i 6 månader. Målet är att upptäcka om och när symtomen ändras och kunna ge behandling innan en massiv lungemboli hunnit uppkomma.

Dr Hans Jonsson frågade om patienten efter sin operation undersöks med CT före trombosprofilax startas upp, svar: Nej. Dr Wahlström frågade om användning av vena-cava-filter. Dr Smith menade att han själv är positiv till att hos högriskpatienter sätta in ett temporärt filter, men att det är svårt att övertyga kärlkirurgkollegorna som är de som ska sätta in filtren.

"I studier på möss med faktor XII-brist ses på samma sätt förlängd APT-tid utan blödningstendens och dessa möss verkar paradoxalt nog vara skyddade från trombos."

VENÖS TROMBOEMBOLISM VID KIRURGI FÖR MALIGNA HJÄRNTUMÖRER

David J. Cote, Harvard University, fortsatte på samma tema: patienter som opereras för maligna hjärntumörer. Högmaligna gliom är den cancersjukdom som efter pankreascancer ger störst risk för venös tromboembolism. Men mer specifik kunskap om riskfaktorer för just dessa patienter saknas. Man skulle ju misstänka att längre operatio-

ner ger större risk, men delvis på grund av att det är en ovanlig sjukdom har vi ännu inte sådan viktig information. Vi måste hitta en väg framåt utan tillräcklig information. När randomiserade studier saknas kan metaanalyser och registerdata vara ett alternativ, men har många brister. Exempelvis verkar det som att risken för venös tromboembolism skulle vara lika stor för maligna som benigna tumörer, men tyvärr kan vi inte alltid lita på ICD-kodningen i registren. Riskfaktorerna ålder, övervikt och immobilisering däremot har vi bra underlag för. En metaanalys som vi nyligen publicerade och där 10 randomiserade studier ingick visar god effekt av olika typer av trombosprofylax, såväl mekanisk som medikamentell, riskkvoten (hazard ratio) var 0,6. Risken för mindre allvarliga blödningskomplikationer fördubblades dock.

VENÖS TROMBOEMBOLISM HOS BARN

Vlad C Radulescu, University of Kentucky i USA, var på plats för att prata om venös tromboembolism hos barn. Venös tromboembolism är mycket ovanligt hos barn men i nyföddhetsperioden kan exempelvis kateterrelaterade tromboser, eller trombos kopplat till tumörsjukdom inträffa. Behandling av venös tromboembolism hos barn skiljer sig en hel del från behandling av vuxna patienter. Ett exempel är att nyfödda behöver mycket höga doser vid behandling med lågmolekylära hepariner eftersom de har låga nivåer av antitrombin. Glädjande nog finns redan publicerade studier om dabigatran för pediatriska patienter och flera studier pågår inom detta viktiga område.

POSTTROMBOTISKT SYNDROM OCH HUR DET KAN FÖREBYGGAS

Efter förmiddagens kaffepaus kom Raveena Ravikumar, Imperial College i London, upp på podiet. Hon skulle prata om posttrombotiskt syndrom och hur det kan förebyggas med kateterburen lokal trombolys.

Posttrombotiskt syndrom drabbar 20–80 procent av patienterna efter en djup ventrombos och ger kroniska besvär med svullnad, värk och kan ge bensår. Orsaken till problem med det venösa avflödet från det drabbade benet kan vara att tromben inte lösts upp eller tromben att lösts upp men skadat klaffarna i venen med resulterande reflux och venös hypertension.

Proximala djupa ventromboser (= iliofemoral DVT) ger allra störst risk för posttrombotiskt syndrom eftersom dessa tromboser mycket sällan rekanaliseras med bara sedvanlig behandling. Kateterburen lokal trombolys ger snabb rekanalisering och kan därmed förebygga posttrombotiskt syndrom. En stor fördel med att ge trombolys lo-

kalt direkt i tromben jämfört med att ge trombolysläkemedlet intravenöst är att en mindre dos ges och därmed minskar risk för allvarlig blödning, exempelvis hjärnblödning. Med teknikutveckling har vi även de senaste åren fått möjlighet att ännu snabbare ta bort tromben genom mekaniska device av olika slag. Denna typ av behandling vid hög djup ventrombos är tillräckligt etablerad för att kommit med i till exempel NICE-guidelines.

HUR LÄNGE SKA PATIENTER BEHANDLAS EFTER EN VENÖS TROMBOEMBOLISM?

Paolo Prandoni, Universitetet i Padua, gav sig på att försöka svara på denna svåra fråga. Så många som 40 procent av patienterna får så småningom recidiv av venös tromboembolism efter utsatt behandling. Denna mycket höga risk för recidiv gäller framförallt oprovocerad venös tromboembolism. Därav att många riktlinjer rekommenderar att långtidsbehandling övervägs för patienter med oprovocerad trombos och låg blödningsrisk. Uppföljande registerstudier har dock visar att den rekommendationen sällan följs och blödningsrisken med antikoagulation är en viktig förklaring till att behandlingen avslutas. Lågdos apixaban är ett, visserligen dyrt, nytt behandlingsalternativ eftersom en studie kunde visa skydd mot recidiv av venös tromboembolism utan ökad blödningsrisk. Det viktigaste är att lyckas identifiera de patienter som har högst risk för recidiv och därmed mest att vinna på förlängd behandling.

En möjlighet är att mäta d-dimer efter utsatt behandling och att se om det finns kvarstående trombotisering. Kombination av båda dessa faktorer verkar kunna ge ytterligare säkerhet. Patienter som fått en tidig rekanalisering och där upprepade kontroller av d-dimer visat normalt värde verkar kunna sluta med antikoagulation med acceptabelt låg recidivrisk.

VENÖS TROMBOEMBOLISM PÅ INTENSIVVÅRDSAVDELNINGEN

Maria Boddi, universitet i Florence, talade om venös tromboembolism – diagnos och behandling på intensivvårdsavdelningen. Eftersom dessa patienter oftast har en minskad kardiopulmonell reservkapacitet är venös tromboembolism extra farligt och intensivvård medför en hög risk att drabbas. Förutom en hög risk för venös tromboembolism har de dock ofta även hög risk för blödning och vilken risk som överväger kan variera från dag till dag. Förutom de riskfaktorer för venös tromboembolism som patienten kan ha vid ankomst tillkommer under intensivvården nya faktorer som katetrar, trombocytttransfusion, neuromuskulär blockad och även respiratorvård i sig är en riskfaktor. Det saknas bra data om in-

cidens och om effektivitet av profylax med läkemedel eller mekanisk profylax. Bra modeller för att beräkna risk saknas tyvärr också. Ett sätt att angripa problemet är screening och på dr Boddis avdelning undersöker man alla patienter med ultraljud två gånger per vecka trots att det enligt riktlinjer inte rekommenderas då det ej anses kostnadseffektivt.

Vad gäller profylax så har metaanalyser visat att tromboprofylax halverar risken. Lågmolekylärt heparin har även visat sig vara mer effektivt än mekanisk profylax med intermittent kompression.

”Trombektomistudier pågår med förhoppning att det ska visa sig lika effektivt för cerebral venös trombos som för ischemisk stroke där trombosen finns på artärsidan.”

CANCER-ASSOCIERAD VENÖS TROMBOEMBOLISM

Dr Prandoni kom tillbaka för att prata om behandling av venös tromboembolism vid cancer. Behandling av cancerpatienter med venös tromboembolism med lågmolekylära hepariner som till exempel dalteparin kan möjligen vara bättre än warfarin men en högst betydande recidivrisk kvarstår. I behandlingsstudierna med NOAK deltog bara ett fåtal cancerpatienter men metaanalyser visade trend mot minskad recidivrisk och minskad blödningsrisk jämfört med warfarin. Vi bör invänta resultat från pågående studier innan NOAK kan rekommenderas för cancerpatienter med venös tromboembolism. Dock, redan nu kan man, enligt dr Prandoni, som påpekade att det var hans personliga åsikt, överväga NOAK i situationer när lågmolekylära hepariner inte kan användas, vid t ex allergi eller om patienten vägrar injektioner. Nästa viktiga ämne som dr Prandoni tog upp var incidentellt upptäckt lung-

emboli, en inte ovanlig händelse eftersom cancerpatienter ofta undersöks med skiktröntgen av bröstkorget och lungemboli upptäcks hos ca 2–6 procent av patienterna. Även när det rör sig om små subsegmentella lungembolier rekommenderar riktlinjer att patienten får behandling med antikoagulantia. Men ett problem är att röntgendiagnosen inte är lika pålitlig som när CT-undersökningen beställts med lungemboli-frågeställning. I en studie var det bara 50 procent av lungemboli-diagnoser som bekräftades när en annan radiolog omgranskade bilderna. Därför borde man göra en individuell bedömning för varje patient. Fråga efter symptom och tecken på venös tromboembolism, omgranska bilder, ta blödningsrisk och patientens egna preferens med i bedömningen om behandling ska initieras. Slutligen tog dr Prandoni upp frågan om tromboprofylax vid cancersjukdom vid cytostatikabehandling. Det finns visserligen studier med goda resultat med lågmolekylärt heparin men metaanalyser visar att blödningsrisken är betydande så det rekommenderas till selekterade patienter, exempelvis patienter med myelom som behandlas med talidomid.

HANDLÄGGNING AV BLÖDNINGSKOMPLIKATIONER

Dr Shulman höll den sista föreläsningen med det mycket viktiga ämnet blödning vid behandling med antikoagulantia. Han påpekade att K-vitamin inte riktigt kan ses som en antidot till warfarin eftersom det tar 12–24 timmar till full reversering av effekt. Koagulationsfaktorkoncentrat ger snabb och god effekt, men har kort duration och behöver ges tillsammans med K-vitamin för att undvika att patienten snart återgår till blödningsstendens. Plasma borde vara ett gott alternativ men studier har visat att det tar längre tid för effekt och ger problem med övervåtskning. Dosering av PCC görs från patientens kroppsvikt och INR.

NOAK-studierna har visat mindre risk för hjärnblödning jämfört med warfarin vilket har ifrågasatts för att det skulle vara något som inte kan uppnås i vanlig sjukvård, bara i välkontrollerade studier. I själva verket, när man vänder sig till observationsstudier, som ska av-

spegla vanlig sjukvård, finns det en stor risk att blödningskomplikationer inte kommer med eftersom den typen av studier inte är lika välkontrollerade som läkemedelsstudier. Men en lägre risk för intrakraniella blödningar och ökad risk för gastrointestinala blödningar sågs även i stora observationsstudier.

Situationen på akutmottagningen när det finns så många antitrombotiska läkemedel, dels NOAK, men även flera trombocythämmare, och om patienten inte själv kan redogöra för sin mediciner, är emellertid svår för den behandlande läkaren på akutmottagningen. Rutinprover som INR och APT-tid är då tyvärr till begränsad hjälp i bedömning av patientens trombos- eller blödningsstendens.

AVSLUTNING

Avslutningsvis fick vi åhörare chans att ställa frågor till en panel med flera av föreläsarna och den första frågan kom från huvudansvarig för konferensen, dr S Islam, som efterfrågade en kommentar till de överraskande resultaten i dr Prandonis studie om lungemboli och synkope, publicerad i New England Journal of Medicine i oktober. Bland patienter som utreddes för synkope hittades lungemboli i så många som 17 procent av fallen. Dr Prandoni påpekade att det inte handlade om alla synkopepatienter, utan endast de sjukhusvårdade patienterna, vilket är en minoritet av patienter som söker för synkope. Efter ytterligare frågor och diskussion mellan panel och åhörare var konferensen slut och i likhet med övriga deltagare började vi bege oss hem. Litet extra glada var vi över att organisatören till konferensen är en kollega till oss på Akademiska sjukhuset i Uppsala och vi var överens om att det var en imponerande prestation att dra ihop så många internationella auktoriteter till en förhållandevis liten konferens. Mindre till formatt, men desto större i innehåll.



ANNA STENBORG
Överläkare internmedicin,
Akademiska sjukhuset,
Uppsala, samt Stroke
Aleris Bollnäs
anna.stenborg@akademiska.se

**APO-GO PEN 10 MG/ML INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING 10 MG/ML INJEKTIONS-
VÄTSKA (APOMORFINHYDROKLORID) FÖR SUBKUTAN ANVÄNDNING OCH
MED INTERMITTENT BOLUS INJEKTION. 3 ML PENNA INNEHÅLLER 30 MG
APOMORFINHYDROKLORID. ATC-KOD N04BC07.**

Indikation: Behandling av patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska svängningar ("on-off"-perioder) där orala antiparkinsonmedel inte ger fullgod kontroll. **Dosering*:** Patienter som behandlas med APO-go skall kunna känna igen när "off"-symptomen startar och kunna injicera läkemedlet själva eller ha en ansvarig vårdare som kan ge injektionen vid behov. Det är viktigt att patienten behandlas med domperidon, under minst två dagar före behandlingsstart, vanligtvis 20 mg tre gånger dagligen. Apomorfin bör initieras i kontrollerad miljö av en specialistklinik. Behandlingen bör övervakas av en läkare som har erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom. Patientens behandling med levodopa, med eller utan dopaminagonister, bör optimeras innan behandling med APO-go sätts igång. Vuxna: APO-go Pen 10 mg/ml injektionsvätska, lösning ska injiceras subkutant genom intermitternt bolusinjektion. Apomorfin får inte användas intravenöst. Får ej användas om lösningen blivit grön. Använd endast klar, färglös lösning, som är fri från partiklar. Inställning av tröskeldosen: Rätt dos för den enskilda patienten ställs in genom dosstirring. Följande dosstirring föreslås: 1 mg apomorfihydroklorid (0,1 ml), dvs ca 15-20 mikrogram/kg, injiceras subkutant under en hypokinetisk episod, s k "off"-period, och patientens motoriska respons observeras i 30 minuter. Om responen uteblir eller är otillräcklig, injiceras en andra dos på 2 mg apomorfihydroklorid (0,2 ml) subkutant och patienten observeras under ytterligare 30 minuter. Dosen kan därefter stegvis ökas, med minst 40 minuters intervall mellan injektionerna, till dess att tillfredsställande motorisk respons erhålls. Inställning av behandlingen: När rätt dos har ställts in, ges en subkutan injektion i nedre delen av buken eller på yttersidan av låret vid de första tecknen på en "off"-period. Det bör observeras att absorptionen av apomorfihydroklorid kan variera mellan olika injektionsställen hos den enskilde patienten. Patienten ska sedan observeras under den närmaste timmen och bedömas med avseende på behandlingsresponsens kvalitet. Doseringen kan ändras på grundval av patientens respons. Den optimala doseringen av apomorfihydroklorid varierar mellan olika personer, men när man väl har ställt in rätt dos, förblir den relativt konstant hos den individuella patient. Försiktighet under pågående behandling: Den totala dygnsdosen av APO-go Pen varierar avsevärt mellan olika patienter, men ligger normalt på 3 - 30 mg fördelade på 1 - 10 injektioner, i vissa fall upp till 12 injektioner per dag. Den totala dygnsdosen apomorfihydroklorid bör inte överstiga 100 mg och man bör inte ge mer än 10 mg per injektion. 1 kliniska studier har man vanligen kunnat minska L-dopa något. Detta varierar dock betydligt mellan olika patienter och måste ske under noggrann övervakning av en erfaren läkare. När behandlingen har ställts in kan man hos vissa patienter gradvis reducera domperidonbehandlingen. Hos ett fåtal patienter kan domperidon sättas ut helt utan kräkningar eller hypotoni som följd. Barn och ungdomar: APO-go Pumpfill är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år. Äldre: Behandlingen med APO-go har varit densamma för äldre som för yngre patienter. Särskild försiktighet rekommenderas dock vid initiering av behandling hos äldre patienter beroende på risken för postural hypotension. Nedsett njurfunktion: Doseringsschema liknande det som rekommenderas till vuxna och

äldre kan följas även till patienter med nedsatt njurfunktion. **Kontraindikationer*:** Andningsdepression, demens, psykotiska sjukdomar eller leverinsufficiens. Behandling med apomorfihydroklorid skall inte ges till patienter som utvecklar svår dyskinesi eller dystoni som svar på levodopabehandling. APO-go skall inte ges till patienter med känd överkänslighet mot apomorfin eller något annat hjälpämne i läkemedlet. APO-go skall inte ges till barn och ungdomar under 18 års ålder. **Varningar och försiktighet*:** Apomorfihydroklorid ska ges med försiktighet till patienter med njur-, lung- eller hjärt-kärlsjukdom och till personer med benägenhet för illamående och kräkningar. Vid behandling av äldre och/eller svaga patienter rekommenderas särskild försiktighet i den inledande fasen. Eftersom apomorfin kan framkalla hypotension, även när det ges i kombination med domperidon, måste försiktighet iakttagas vid behandling av patienter med hjärtsjukdom och patienter som tar vasoaktiva läkemedel, t ex blodtryckssänkande medel, och särskilt hos patienter med tidigare känd postural hypotension. Eftersom apomorfin, särskilt i höga doser, kan medföra QT-förlängning, skall försiktighet vidtas vid behandling av patienter med risk för torsades de pointes arytmi. Apomorfin associeras med lokala subkutana reaktioner. Dessa kan i vissa fall reduceras genom att byta injektionsställe eller möjligtvis genom använda ultraljud (om detta finns tillgängligt) på områden med knuter och förhårdnader. Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som behandlas med levodopa. Regelbundna hematologiska kontroller ska genomföras på samma sätt som med levodopa, vid samtidig administrering med apomorfin. Försiktighet bör iakttagas då apomorfin kombineras med andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster. Neuropsykiatriska störningar kan förvärras hos vissa patienter, särskild försiktighet bör iaktas när dessa patienter behandlas med apomorfin. Apomorfin har associerats med somnolens och plötsliga sömnatacker och andra dopaminagonister associeras med plötsligt insättande sömnatacker, därför måste patienter informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner. Dosreduktion eller utsättande av behandlingen kan behöva övervägas. Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symptom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister inklusive apomorfin. Om patienten utvecklar dessa symptom rekommenderas att behandlingen omprövas. Lösningen i den förfyllda sprutan innehåller natriummetabisulfitt som i sällsynta fall kan ge allvariga allergiska reaktioner och bronkospasm. **Interaktioner*:** Patienter som ordinas behandling med apomorfihydroklorid bör i början av behandlingen övervakas med avseende på sällsynta biverkningar eller tecken på förstärkt effekt. Potentiell interaktion mellan klozapin och apomorfin föreligger, klozapin kan emellertid också användas för att reducera symptomen av neuropsykiatriska komplikationer. Vid samtidig användning av neuroleptika med dopaminagonister, bör en gradvis reduktion av apomorfindos övervägas. Det är inte studerat huruvida apomorfin kan påverka plasmakoncentrationerna av andra läkemedel. Försiktighet rekommenderas därför vid kombination av apomorfin och andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster. Vid samtidig behandling med domperidon kan apomorfin förstärka dessa läkemedels blodtryckssänkande effekt. Administrering av apomorfin tillsammans med andra läkemedel som kan or-

saka förlängning av QT-intervallet bör undvikas. **Graviditet och amning*:** Det finns ingen erfarenhet av användning av apomorfin hos gravida kvinnor. APO-go bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Det är inte känt om apomorfin passerar över i modersmjölken. Beslut om huruvida behandlingen med APO-go Pumpfill ska fortsätta/avbrytas vid amning ska tas efter övervägande mellan fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling för modern. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner*: Patienter som behandlas med apomorfin och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnatacker måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter. **Biverkningar*:** **Mycket vanliga:** Reaktioner vid injektionsstället, särskilt vid kontinuerlig användning, i form av subkutana knuter, förhårdnader, erytem, ömhet och pannikulit. Andra lokala reaktioner såsom irritation, klåda, blåmärken och smärta. **Vanliga:** Neuropsykiatriska symptom är vanliga hos patienter med Parkinsons sjukdom. APO-go bör användas med särskild försiktighet till dessa patienter. Neuropsykiatriska störningar inklusive övergående, lindrig konfusion och synhallucinationer. Transient övergående sedation förekomma i anslutning till varje dos vid initiering, detta försvinner dock vanligen under de första behandlingsveckorna. Sömnighet, yrsel / svindel, gaspande och illamående och kräkningar (särskilt i början av behandlingen, vanligen på grund av att domperidon inte använts). **Mindre vanliga:** hemolytisk anemi och trombocytopeni, dyskinesi under "on"-perioder, andningssvårigheter, plötsliga sömnatacker, postural hypotension, lokala eller allmänna hudutslag, nekros och ulceration på injektionsstället, positivt Coombs test. **Sällsynta:** Eosinofili, allergiska reaktioner (inklusive anafylaxi och bronkospasm). **Ingen känd frekvens:** Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande samt perifera ödem. **Överdosering*:** Begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av apomorfin vid subkutan administrering. Symptom på överdosering kan behandlas empiriskt: våldsam kräkning med domperidon, andningsdepression med naloxon, hypotension t ex höjd fotända på sängen, bradykardi med atropin.

Innehavare av godkännande för försäljning: Britannia Pharmaceuticals Ltd, UK

För fullständig information och priser se: www.FASS.se
Ingen subvention

*** Avsnittet har skrivits om och / eller förkortas i förhållande till det svebska läkemedelsverket godkänd produktöversikt den 2015-11-02. SPC kan erhållas kostnadsfritt på Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60.**

Datum för den senaste godkända produktresumén: 2015-11-02.

**APO-GO PUMPFILL 5 MG/ML INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING I FÖRFYLLD SPRUTA
Infusionsvätska fylld spruta; 0,5 mg / ml innehållande apomorfihydroklorid.
Varje 10 ml förfylld spruta innehåller 50 mg apomorfihydroklorid. ATC-kod
N04BC07.**

Indikation: BBehandling av patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska svängningar ("on-off"-perioder) där orala antiparkinsonläkemedel inte ger fullgod effekt. **Dosering*:** Patienter som behandlas med APO-go skall kunna känna igen när "off"-symptomen startar och kunna injicera läkemedlet själva eller ha en ansvarig vårdare som kan ge injektionen vid behov. Det är viktigt att patienten behandlas med domperidon, under minst två dagar före behandlingsstart, vanligtvis 20 mg tre gånger dagligen. Apomorfin bör initieras i kontrollerad miljö av en specialistklinik. Behandlingen bör övervakas av en läkare som har erfarenhet av behandling av Parkinsons sjukdom. Patientens behandling med levodopa, med eller utan dopaminagonister, bör optimeras innan behandling med APO-go sätts igång. Vuxna: APO-go Pumpfill 5 mg / ml infusionsvätska i förfylld spruta för användning utan spädning som en kontinuerlig subkutan infusion med minipump och / eller sprutpump. Den är inte avsedd för intermittenta injektioner. Apomorfin får inte användas intravenöst. Får ej användas om lösningen blivit grön. Använd endast klar, färglös lösning, som är fri från partiklar. Kontinuerlig infusion: Patienter som visat god "on"-period respons under den inledande fasen av apomorfin behandlingen men där den totala kontrollen förblir otillfredsställande med intermittent injektionsbehandling, eller patienter som behöver många och frekventa injektioner (fler än 10 per dag) kan inleda eller övergå till kontinuerlig subkutan infusion med minipump och/eller sprut pump enligt nedan: Val av minipump och/eller sprut-pump samt doseringsinställning beslutas av läkaren i enlighet med patientens individuella behov. Bestämning av tröskeldosen: Kontinuerlig infusion påbörjas med en hastighet av 1 mg apomorfihydroklorid (0,2 ml) per timme. Därefter kan dosen ökas utifrån patientens respons under den enskilda dagen. Ökning av infusionshastigheten bör ej överskrida 0,5 mg i intervaller om minst 4 timmar. Infusionshastighet per timme kan variera mellan 1 mg och 4 mg (0,2 ml och 0,8 ml), motsvarande 0,014 – 0,06 mg/kg/timme. Infusioner ska endast ges under de timmar då patienten är vaken. 24-timmarsinfusion rekommenderas inte, om inte patienten har allvariga problem under natten. Toleransutveckling verkar inte förekomma så länge en behandlingsfri nattperiod på minst 4 timmar föreligger. Infusionsstället bör bytas var 12:e timme. Vid behov och enligt läkarens föreskrift kan den kontinuerliga infusionen behöva kompletteras med intermittenta bolusdoser. En dosreduktion av andra dopaminagonister kan övervägas under behandling med kontinuerlig infusion. Inställning av behandlingen: Doseringen kan ändras på grundval av patientens respons. Den optimala doseringen av apomorfihydroklorid varierar mellan olika personer, men när man väl har ställt in rätt dos förblir den relativt konstant hos den individuella patient. Försiktighet under pågående behandling: Den totala dygnsdosen av APO-go varierar avsevärt mellan olika patienter, men ligger vanligtvis i intervallet 3 - 30 mg. Den totala dygnsdosen apomorfihydroklorid bör inte överstiga 100 mg. 1 kliniska studier har man vanligen kunnat minska levodopadosen något. Detta varierar dock betydligt mellan olika patienter och måste ske under noggrann övervakning av en erfaren läkare. När behandlingen har ställts in kan man hos vissa patienter gradvis reducera domperidonbehandlingen. Endast hos ett fåtal patienter kan domperidon sättas ut helt utan kräkningar eller hypotension som följd. Barn och

ungdomar: APO-go Pumpfill är kontraindicerat för barn och ungdomar under 18 år. Äldre: Behandlingen med APO-go har varit densamma för äldre som för yngre patienter. Särskild försiktighet rekommenderas dock vid initiering av behandling hos äldre patienter beroende på risken för postural hypotension. Nedsett njurfunktion: Doseringsschema liknande det som rekommenderas till vuxna och äldre kan följas även till patienter med nedsatt njurfunktion. **Kontraindikationer*:** Andningsdepression, demens, psykotiska sjukdomar eller leverinsufficiens. Behandling med apomorfihydroklorid skall inte ges till patienter som utvecklar svår dyskinesi eller dystoni som svar på levodopabehandling. APO-go skall inte ges till patienter med känd överkänslighet mot apomorfin eller något annat hjälpämne i läkemedlet. APO-go skall inte ges till barn och ungdomar under 18 års ålder. **Varningar och försiktighet*:** Apomorfihydroklorid ska ges med försiktighet till patienter med njur-, lung- eller hjärt-kärlsjukdom och till personer med benägenhet för illamående och kräkningar. Vid behandling av äldre och/eller svaga patienter rekommenderas särskild försiktighet i den inledande fasen. Eftersom apomorfin kan framkalla hypotension, även när det ges i kombination med domperidon, måste försiktighet iakttagas vid behandling av patienter med hjärtsjukdom och patienter som tar vasoaktiva läkemedel, t ex blodtryckssänkande medel, och särskilt hos patienter med tidigare känd postural hypotension. Eftersom apomorfin, särskilt i höga doser, kan medföra QT-förlängning, skall försiktighet vidtas vid behandling av patienter med risk för torsades de pointes arytmi. Apomorfin associeras med lokala subkutana reaktioner. Dessa kan i vissa fall reduceras genom att byta injektionsställe eller möjligtvis genom använda ultraljud (om detta finns tillgängligt) på områden med knuter och förhårdnader. Hemolytisk anemi och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som behandlas med apomorfin. Regelbundna hematologiska kontroller ska genomföras på samma sätt som med levodopa, vid samtidig administrering med apomorfin. Försiktighet bör iakttagas då apomorfin kombineras med andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster. Neuropsykiatriska störningar kan förvärras hos vissa patienter, särskild försiktighet bör iaktas när dessa patienter behandlas med apomorfin. Apomorfin har associerats med somnolens och plötsliga sömnatacker och andra dopaminagonister associeras med plötsligt insättande sömnatacker, därför måste patienter informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner. Dosreduktion eller utsättande av behandlingen kan behöva övervägas. Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symptom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister inklusive apomorfin. Om patienten utvecklar dessa symptom rekommenderas att behandlingen omprövas. Lösningen i den förfyllda sprutan innehåller natriummetabisulfitt som i sällsynta fall kan ge allvariga allergiska reaktioner och bronkospasm. **Interaktioner*:** Patienter som ordinas behandling med apomorfihydroklorid bör i början av behandlingen övervakas med avseende på sällsynta biverkningar eller tecken på förstärkt effekt. Potentiell interaktion mellan klozapin och apomorfin föreligger, klozapin kan emellertid också användas för att reducera symptomen av neuropsykiatriska komplikationer. Vid samtidig användning av neuroleptika med dopaminagonister, bör en gradvis reduktion av apomorfindos övervägas. Det är inte studerat huruvida apomorfin kan

påverka plasmakoncentrationerna av andra läkemedel. Försiktighet rekommenderas därför vid kombination av apomorfin och andra läkemedel, särskilt sådana med smalt terapeutiskt fönster. Vid samtidig behandling med domperidon kan apomorfin förstärka dessa läkemedels blodtryckssänkande effekt. Administrering av apomorfin tillsammans med andra läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervallet bör undvikas. **Graviditet och amning*:** Det finns ingen erfarenhet av användning av apomorfin hos gravida kvinnor. APO-go bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Det är inte känt om apomorfin passerar över i modersmjölken. Beslut om huruvida behandlingen med APO-go Pumpfill ska fortsätta/avbrytas vid amning ska tas efter övervägande mellan fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandling för modern. **Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner*:** Patienter som behandlas med apomorfin och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnatacker måste informeras om att avstå från bilkörning och andra aktiviteter. **Biverkningar*:** **Mycket vanliga:** Reaktioner vid injektionsstället, särskilt vid kontinuerlig användning, i form av subkutana knuter, förhårdnader, erytem, ömhet och pannikulit. Andra lokala reaktioner såsom irritation, klåda, blåmärken och smärta. **Vanliga:** Neuropsykiatriska symptom är vanliga hos patienter med Parkinsons sjukdom. APO-go bör användas med särskild försiktighet till dessa patienter. Neuropsykiatriska störningar inklusive övergående, lindrig konfusion och synhallucinationer. Transient övergående sedation förekomma i anslutning till varje dos vid initiering, detta försvinner dock vanligen under de första behandlingsveckorna. Sömnighet, yrsel / svindel, gaspande och illamående och kräkningar (särskilt i början av behandlingen, vanligen på grund av att domperidon inte använts). **Mindre vanliga:** hemolytisk anemi och trombocytopeni, dyskinesi under "on"-perioder, andningssvårigheter, plötsliga sömnatacker, postural hypotension, lokala eller allmänna hudutslag, nekros och ulceration på injektionsstället, positivt Coombs test. **Sällsynta:** Eosinofili, allergiska reaktioner (inklusive anafylaxi och bronkospasm). **Ingen känd frekvens:** Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande samt perifera ödem. **Överdosering*:** Begränsad klinisk erfarenhet av överdosering av apomorfin vid subkutan administrering. Symptom på överdosering kan behandlas empiriskt: våldsam kräkning med domperidon, andningsdepression med naloxon, hypotension t ex höjd fotända på sängen, bradykardi med atropin.

Innehavare av godkännande för försäljning: Britannia Pharmaceuticals Ltd, UK

För fullständig information och priser se: www.FASS.se
Ingen subvention

*** Avsnittet har skrivits om och/eller förkortas i förhållande till det svenska läkemedelsverket godkänd produktöversikt den 2015-11-02. SPC kan erhållas kostnadsfritt på Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna. Tel 08-643 40 60.**

Datum för den senaste godkända produktresumén: 2015-11-02.



Grunenthal Sweden AB
Frösundaviks allé 15
169 70 Solna

”Det innebär sammantaget att INPH troligtvis är både gravt underdiagnostiserat och underbehandlat.”

Är vaskulär sjukdom orsaken till

Idiopatisk normaltryckshydrocefalus (INPH) är en behandlingsbar demenssjukdom, som troligen är både underdiagnostiserad och underbehandlad. Det har nu visat sig att vaskulära riskfaktorer är vanligare hos INPH-patienter jämfört med normalpopulationen. **Hanna Israelsson Larsen**, MD, PhD, Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå universitet, beskriver här sin avhandling som nyligen publicerats i *Neurology*.

Idiopatisk normaltryckshydrocefalus (INPH) anses vara den enda neurokirurgiskt behandlingsbara demenssjukdomen. Behandlingen är insättande av en shunt som dränerar cerebrospinalvätska från ventriklarna, oftast ner till buken. Den klassiska symtomtriaden vid INPH (gång- och balanssvårigheter, kognitiv svikt och urininkontinens) förbättras i 60–80 procent av fallen av shuntning.¹ En nylig översiktsartikel rapporterar en internationell prevalens på 1,3 procent bland äldre (över 65 år). Incidensen ligger på 0,12 procent, medan shuntkirurgi bara har en incidens på 0,002 procent.² I Sveriges äldsta befolkning (över 80 år) har prevalensen rap-

porterats vara upp till 6 procent.³ Det innebär sammantaget att INPH troligtvis är både gravt underdiagnostiserat och underbehandlat.

VÄNLIGT MED VASKULÄR KOMORBIDITET

Orsaken till INPH är okänd men troligtvis multifaktoriell.⁴ Traditionellt är INPH sedd som en sjukdom som orsakas av störningar i likvörcirkulationen, men på senare tid har det har förts fram hypoteser att den bakomliggande orsaken skulle kunna vara vaskulär sjukdom, i kombination med en störning i likvördynamiken (se figur 1).⁴⁻⁶ Cerebrovaskulär sjukdom (både stor- och små-

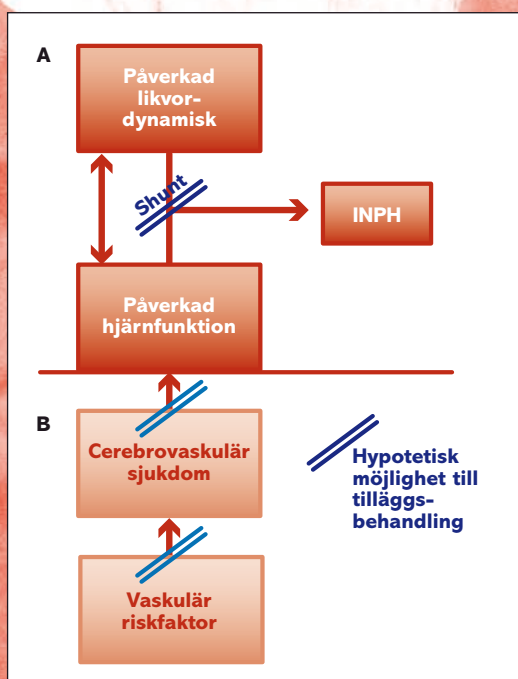
kärlsjukdom) vid INPH är mycket vanligt. Vitsubstansförändringar är några av de vanligaste radiologiska biffynd vid en INPH-diagnos och vaskulär demens är en av de viktigaste differentialdiagnoserna.⁵ Om vaskulära processer kan bevisas vara involverade i uppkomst och progress av INPH, innebär det att det hypotetiskt sett skulle kunna vara möjligt att använda livsstilsinterventioner och farmakologisk terapi som icke-invasiv tilläggsbehandling av INPH, förutom shuntkirurgi. Det skulle dessutom kunna ge ett behandlingsalternativ till de INPH-patienter som av olika anledningar inte kan shuntas.

OKÄND VASKULÄR RISKFAKTORPROFIL

Vaskulär sjukdom föregås i regel av vaskulära riskfaktorer. INTERHEART⁷ och INTERSTROKE⁸ är två av de största epidemiologiska riskfaktorstudierna. Där visas att 90 procent av alla hjärtinfarkter och stroke beror på nio respektive tio riskfaktorer: hypertoni, hyperlipidemi, diabetes, bukfetma, psykosociala riskfaktorer (framför allt stress och depression), rökning, alkohol, fysisk inaktivitet, diet samt hjärtsjuk-

idiopatisk normaltrycks-hydrocefalus?

MÖJLIG MULTIFAKTORIELL GENES TILL INPH.



Figur 1. Panel A: Orsaken till INPH är troligtvis en kombination av flera olika faktorer. Behandlingen är insättande av en shunt.

Panel B: Om vaskulära processer är involverade i patofysiologin vid INPH finns det en hypotetisk möjlighet att behandlingen skulle kunna optimeras genom behandling av vaskulära riskfaktorer och vaskulär komorbiditet.

dom (riskfaktor för stroke). Det finns inga liknande studier i modern epidemiologisk forskning som undersöker den kompletta vaskulära riskfaktorprofilen vid INPH. I äldre litteratur finns det en del tecken på att vaskulära riskfaktorer, framför allt hypertension, kan ha ett samband med INPH,⁵ men tidigare studier är gjorda på ett för litet patientmaterial och undersöker för få riskfaktorer för att kunna fastställa ett säkert samband. Dessutom är de flesta riskfaktorstudier vid INPH gjorda för över tjugo år sedan, innan det fanns internationella riktlinjer på hur INPH ska diagnostiseras och behandlas.

Syftet med den här studien, INPH-CRasH studien (Comorbidity and Risk factors associated with Hydrocephalus)⁹ var att undersöka ett brett spektrum av vaskulär komorbiditet och riskfaktorer hos INPH-patienter jämfört med normalpopulationen, samt att undersöka hur stor del av INPH som skulle kunna förklaras av vaskulär sjukdom.

METOD:

FALL-KONTROLL STUDIE

INPH-CRasH studien genomfördes

”I de multivariabla analyserna kvarstod hyperlipidemi, diabetes, bukfetma och psykosociala faktorer som associerade med INPH oberoende av kön, ålder och övriga riskfaktorer.”

som ett avhandlingsprojekt.⁹ Alla INPH-patienter som konsekutivt shuntats 2008–2010 på fem av dåvarande sex neurokirurgiska kliniker i Sverige (Umeå, Uppsala, Linköping, Göteborg och Lund) var potentiella studiedeltagare. Totalt 396 patienter hade shuntats under aktuell tidsperiod och 239 uppfyllde inklusionskriterierna (levande vid studiestart januari 2011, ålder 60–85 år, MMT $\geq$ 23). Efter kontakt via brev valde 176 INPH-patienter att delta i studien. Ålders- och könsmatchade kontroller identifierades via befolkningsregistret. Vi antog att cirka 50 procent av de kontaktade kontrollerna skulle vilja delta, och eftersom en 1:2 kvot för fall:kontroller var eftersträfvansvärt för analyserna kon-

taktades fyra kontroller/patient (samma exklusionskriterier som för patienterna). Av dessa valde 368 kontroller att delta i studien, vilket gav oss den kvot fall:kontroller vi eftersträfvade. Det gjordes även en retrospektiv analys av journalerna från TIA-patienter. Detta för att ta reda på i vilken utsträckning patienter med cerebrovaskulär sjukdom hade symptom och radiologiska tecken på INPH.

PROSPEKTIV DATAINSAMLING

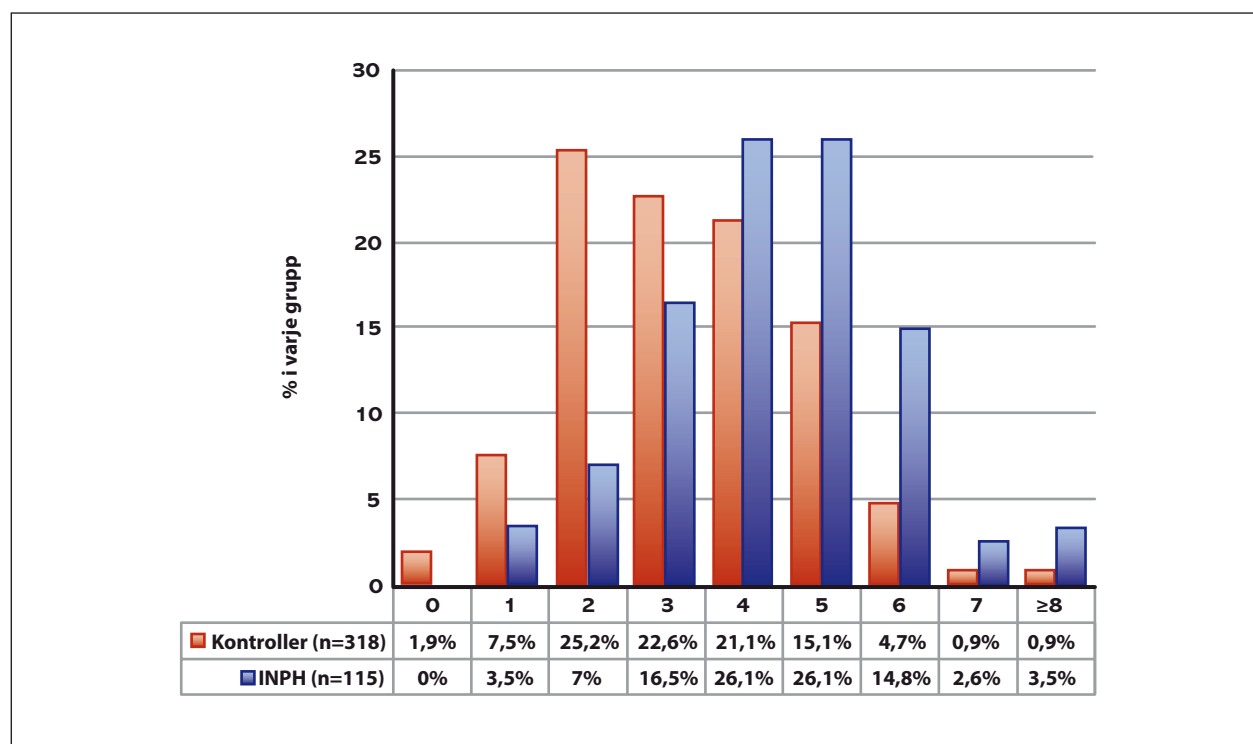
Först svarade varje studiedeltagare på ett frågeformulär med demografiska frågor, symtomskattningsskalor, livskvalitet, sjukdomar, medicinering samt livsstil. Patienterna fick även svara på om, och i sådana fall hur, någonting hade föränd-

rats efter kirurgin. Därefter följde ett standardiserat besök på närmaste vårdcentral/sjukhus där blodtryck, längd, vikt och waist-to-hip-kvoten mättes. EKG och ett blodprov togs. Blod analyserades för: glukos, apolipoproteiner (ApoA1, ApoB samt kvoten ApoA1/ApoB) samt kreatinin. Förutom ovan nämnda tio vaskulära riskfaktorer undersöktes även kardiovaskulära och cerebrovaskulära sjukdomar, perifer vaskulär sjukdom och livskvalitet. I tillägg till den studiespecifika prospektiva datainsamlingen användes fyra olika register för vidare uppgifter. Personuppgifter på INPH-patienterna samt symptom före och efter kirurgi samlades in från det nationella shuntregistret där alla patienter som shuntas på grund av INPH registreras. Uppgifter angående diagnoser och medicinering samlades in via socialstyrelsens öppen- och slutenvårdsregister samt läkemedelsregistret.

RESULTAT: VASKULÄR SJUKDOM ÖVERREPRESENTERAT

Definitioner och detaljerade resultat från INPH-CRasH studien finns publicerade i Neurology¹⁰ och Neurosurgery¹¹.

FÖRDELNINGEN AV VASKULÄRA RISKFAKTORER HOS INPH OCH KONTROLLER.



Figur 2. 73 procent av patienterna hade fyra eller fler vaskulära riskfaktorer, jämfört med 43 procent av kontrollerna ($p < 0,001$).

INPH-patienterna hade i genomsnitt fler vaskulära riskfaktorer än kontrollerna (se figur 2). Sex av tio vaskulära riskfaktorer var överrepresenterade hos INPH-patienterna jämfört med normalpopulationen: hyperlipidemi (37% mot 19%, $p < 0,001$), diabetes (27% mot 13%, $p < 0,001$), bukfetma (91% mot 73%, $p < 0,001$), psykosociala faktorer (48% mot 16% procent, $p < 0,001$), hypertension (83% mot 75%, $p = 0,04$), samt fysisk inaktivitet (24% mot 10%, $p < 0,001$). Sammanlagd PAR% (från engelskans: population attributable risk %) för de här sex riskfaktorerna var 24 procent, vilket innebär att nästan en fjärdedel av INPH i befolkningen kan förklaras av vaskulära riskfaktorer. I de multivariabla analyserna kvarstod hyperlipidemi, diabetes, bukfetma och psykosociala faktorer som associerade med INPH oberoende av kön, ålder och övriga riskfaktorer. Stroke och perifer vaskulär sjukdom var också överrepresenterat bland IN-

PH-patienterna. I patientpopulationen med cerebrovaskulär sjukdom (TIA) hade så många som 4 procent kliniska och radiologiska tecken på INPH.¹²

DEPRESSION VANLIG KOMORBIDITET

Vid närmare analys av de psykosociala vaskulära riskfaktorerna, hade INPH-patienter symtom på pågående depression i mycket högre utsträckning än normalbefolkningen.¹¹ Nästan hälften av INPH-patienterna (46%) hade depression (definierat som Geriatric Depression Scale (GDS)-15 ≥ 5 poäng), jämfört med 13 procent av normalpopulationen ($p < 0,001$). 7 procent av patienterna hade allvarlig depression (definierat som GDS-15 ≥ 12 poäng), jämfört med 1 procent av normalpopulationen ($p < 0,001$). Dessutom hade INPH-patienterna lägre livskvalitet än normalpopulationen, och den viktigaste prediktorn för låg livskvalitet var depression ($p < 0,001$).

DISKUSSION:MÖJLIG VASKULÄR DEMENS

INPH-CRasH studien är den största fall-kontroll studie som gjorts på INPH-patienter angående de tio viktigaste kända vaskulära riskfaktorerna. Resultaten visar att vaskulära riskfaktorer är överrepresenterade hos INPH-patienter jämfört med normalpopulationen. Vaskulär sjukdom var också överrepresenterat, vilket korrelerar väl med tidigare studier.⁵ Sammantaget tyder det här på att vaskulär komorbiditet kan vara involverad i den patofysiologiska mekanismen vid INPH. Dessutom är radiologiska och kliniska tecken på INPH tre gånger vanligare bland patienter med cerebrovaskulär sjukdom än vad som rapporterats i normalbefolkningen av äldre (4% mot 1,3%).^{2,12} Cerebrovaskulär sjukdom och INPH bör alltså inte betraktas som helt skilda entiteter, utan tillstånden går troligtvis in i varandra. INPH skulle kunna vara en undergrupp till vaskulär demens. Däremot beror sjukdomen tro-

Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt – instruktionsfilm är bästa bruksanvisningen

medicininstruktioner.se

- ▶ **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- ▶ Kostnadsfritt **stöd för vårdpersonal och patienter**
- ▶ Enkelt – **inget inlogg eller lösenord**
- ▶ Även som **APP** – laddas ner gratis på App Store eller Google Play



Beställ kostnadsfria påminnelsekort
via info@medicininstruktioner.se



ligtvis inte enbart på vaskulär sjukdom, utan är snarare en komplex process av normalt åldrande, en likvordynamisk störning i kombination med vaskulär sjukdom och vaskulära riskfaktorer (se figur 1).

VIKTIGT ATT BEHANDLA VASKULÄR KOMORBIDITET

INPH är en sjukdom som drabbar sköra äldre med en redan hög andel komorbiditet,⁵ och den totala komorbiditetsbördan är en viktig prediktor för hur väl patienterna svarar på shuntning, både på lång och kort sikt. Därför är det viktigt att behandla och optimera de sjukdomar som går att behandla, förutom behandlingen med en shunt. Alla de riskfaktorer som här har visats vara associerade med INPH är redan kända riskfaktorer för andra typer av demens, som till exempel Alzheimers sjukdom. För några år sedan fastslog American Heart Association och American Stroke Association att både primär och sekundär prevention av vaskulära riskfaktorer är en av de viktigaste åtgärderna för att förebygga kognitiv svikt och demens i den äldre populationen.¹³ I en nyligen publicerad översiktsartikel pekades hyperlipidemi, diabetes, fetma, psykosociala faktorer, hypertension, fysisk inaktivitet samt rökning ut som de sju riskfaktorer som var de viktigaste att behandla för att förebygga demens hos äldre.¹⁴ Förutom rökning, är det exakt de riskfaktorer som var överrepresenterade hos INPH-patienter i INPH-CRasH studien. I dag görs det ingen riskfaktoranalys på INPH-patienter innan shuntning och existerande riskfaktorer behandlas inte specifikt. I framtida vård av INPH-patienter bör man troligtvis göra en fullständig riskfaktoranalys och optimera riskfaktorn profilen, på liknande sätt som i dag görs vid hjärtinfarkt och stroke, men mer forskning behövs för att utvärdera om det har någon positiv effekt.

DEPRESSION UNDERDIAGNOSTISERAD KOMORBIDITET

Förutom en vanlig riskfaktor för vaskulär sjukdom och demens, är depression en av de vanligaste och mest underdiagnostiserade sjukdomarna bland äldre.¹⁵ Prevalensen av depression hos shuntade INPH-patienter har tidigare varit

okänd. I den här studien har GDS-15 använts för att screena för depression. GDS-15 är en screeningskala, inte en diagnostisk skala, men att nästan hälften av de shuntade INPH-patienterna hade symtom på en pågående depression var oväntat, liksom att 7 procent hade symtom på en allvarlig pågående depression. Att en pågående depression var den viktigaste prediktorn för låg livskvalitet hos INPH-patienterna, till och med viktigare än resultatet av shuntkirurgi, var ännu mer förvånande.

De kognitiva symtomen vid INPH påminner om symtomen vid depression, vilket troligtvis innebär att en pågående depression hos en del INPH-patienter förblir odiagnostiserad och obehandlad. Om en INPH-patient samtidigt lider av en obehandlad depression, är det logiskt att det påverkar kognitiv status, samt troligtvis även kognitiv prognos efter kirurgi. Sammantaget innebär de här allvarliga resultaten att man bör screena för depression i vården av INPH-patienter. Om depression förekommer tillsammans med INPH bör man överväga behandling, och sedan utvärdera behandlingseffekten.

”De kognitiva symtomen vid INPH påminner om symtomen vid depression, vilket troligtvis innebär att en pågående depression hos en del INPH-patienter förblir odiagnostiserad och obehandlad.”

SLUTSATSER/FÖRSLAG FÖR FRAMTIDEN

- Vaskulära riskfaktorer, vaskulär sjukdom och depression är överrepresenterade hos INPH-patienter jämfört med normalpopulationen.
- En fullständig riskfaktoranalys bör ingå i såväl den preoperativa kliniska utvärderingen, som i forskning på INPH-patienter.
- Screening för depression bör utföras såväl pre- och postoperativt i vård, som i forskning på INPH-patienter.

- Effekten av riktade insatser mot såväl vaskulära riskfaktorer som depression vid INPH bör utvärderas i framtida forskning.



HANNA ISRAELSSON LARSEN
MD, PhD, Institutinen
för farmakologi och
klinisk neurovetenskap, Umeå universitet
hanna.israelsson@umu.se

REFERENSER:

1. Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Continuum (Minneapolis) 2016; 22(2 Dementia):579-99.
2. Martin-Laez R, Caballero-Arzapalo H, Lopez-Menendez LA, Arango-Lasprilla JC, Vazquez-Barquero A. Epidemiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review of the Literature. World Neurosurg 2015; 84(6):2002-9.
3. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurology 2014; 82(16):1449-54.
4. Malm J, Eklund A. Idiopathic normal pressure hydrocephalus. Practical Neurology 2006; 6:14-27.
5. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. Fluids Barriers CNS 2013; 10(1):22.

6. Tisell M, Tullberg M, Hellstrom P, Eds-bagge M, Hogfeldt M, Wikkelsö C. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J Neurosurg* 2011; 114(5):1432-8.

7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438):937-52.

8. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376(9735):112-23.

9. Israelsson H. Comorbidity and vascular risk factors associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus: the INPH CRasH study: Umeå University; 2016.

10. Israelsson H, Carlberg B, Wikkelsö C, Laurell K, Kahlon B, Leijon G, Eklund A, Malm J. Vascular risk factors in INPH: a prospective case-control study (the INPH-CRasH Study). *Neurology*. 2017 Feb 7;88(6):577-585.

11. Israelsson H, Allard P, Eklund A, Malm J. Symptoms of Depression are Common in Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: The INPH-CRasH Study. *Neurosurgery* 2016; 78(2):161-8.

12. Israelsson H, Birgander R, Ambarki K, Eklund A, Malm J. Ventriculomegaly and balance disturbances in patients with TIA. *Acta Neurologica Scandinavica* 2012; 125(3):163-70.

13. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42(9):2672-713.

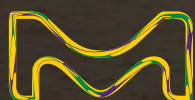
14. Deckers K, van Boxtel MP, Schiepers OJ, de Vugt M, Munoz Sanchez JL, Anstey KJ, et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30(3):234-46.

15. Charney DS, Reynolds CF, 3rd, Lewis L, Lebowitz BD, Sunderland T, Alexopoulos GS, et al. Depression and Bipolar Support Alliance consensus statement on the unmet needs in diagnosis and treatment of mood disorders in late life. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(7):664-72.

REBIF® - 20 ÅRS ERFARENHET VID BEHANDLING AV MS^{1,2,3}

Att kunna se framåt är den största gåvan

1. PRISMS-2. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504.
2. PRISMS-1.5. Kappos L, et al. *JNNP*. 2015;0:1-6.
3. Schwid SR, et al. *ClinTher*. 2007;29(9):2031-2048.



EXPERIENCE MATTERS

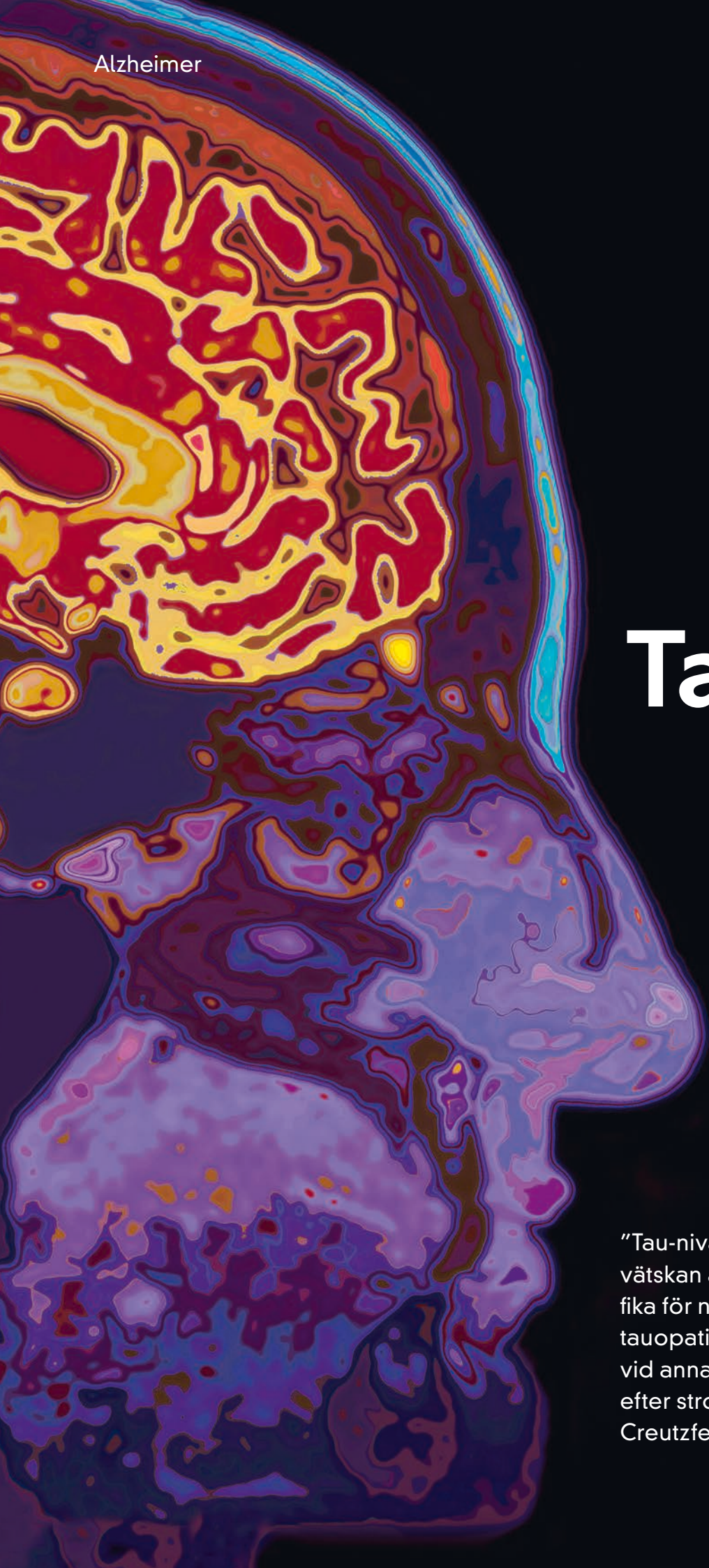
Rebif®
(interferon beta-1a)

MERCK

REBIF® (interferon beta-1a), Rx. Farmakoterapeutisk grupp: immunstimulerande medel, interferoner, ATC-kod L03A B07. Injektionsvätska, lösning. För subkutan injektion. Förfyllda sprutor 22 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, www.merck.se

SE/REB/0117/0003



Alzheimer

Tau-PET

"Tau-nivåerna i cerebrospinalvätskan är inte heller helt specifika för neurodegeneration vid tauopatier, utan de ökar även vid annan nervcellsskada som efter stroke, trauma och vid Creutzfeld-Jakobs sjukdom."

– en framtida diagnosmetod?

Aggregation av proteinet tau är förknippat med en mängd neurologiska sjukdomar, så kallade tauopatier, där den vanligaste är Alzheimers sjukdom. Tau-PET är en lovande avbildningsmetod som kan förbättra diagnostiken, men också ha stor betydelse vid utvecklingen av nya behandlingar. I denna artikel beskrivs tau-PET av **Ruben Smith**, ST-läkare i Neurologi, Skånes universitetssjukhus.

Tau eller MAPT (microtubule-associated protein tau) är ett protein som i sin ursprungliga funktion är inblandat i att stabilisera mikrotubuli och därmed underlätta intracellulär transport. Proteinet uttrycks i stora mängder i nervceller.¹ Det har visat sig att aggregation av tau är av betydelse för en mängd sjukdomar som benämns ”tauopatier”. Den utan tvivel vanligaste av dessa är Alzheimers sjukdom, men även följande sjukdomar ingår bland tauopatierna: Progressiv supranukleär pares (PSP), kortikobasal degeneration (CBD), vissa former av frontotemporal demens (FTD) och mutationer i genen som kodar för tau (*MAPT*-genen).

Efter att messenger-RNA (mRNA) för tau har bildats i cellkärnan kan mRNA klippas (splicas) till olika isoformer, innehållande antingen tre (3R) eller fyra (4R) repeat-sekvenser. De olika tauopatierna orsakas av ansamling av olika blandningar av dessa 3R- och 4R-isoformer. Patologin vid Alzheimers sjukdom består av en blandning av 3R- och 4R-tau, medan progressiv supranukleär pares och kortikobasal degeneration är mer rena 4R-tauopatier och frontotemporal demens är mer en ren 3R-tauopati.

Nivåerna av tau har kunnat uppmätas i cerebrospinalvätska sedan drygt två decennier och har visats vara förhöjda vid Alzheimers sjukdom, vilket tillsammans med bestäm-

ning av beta-amyloidnivåerna i dag kan användas diagnostiskt vid Alzheimers sjukdom.² Nivåerna av tau i cerebrospinalvätskan är dock väsentligen oförändrade vid både kortikobasal degeneration och progressiv supranukleär pares.³ Tau-nivåerna i cerebrospinalvätskan är inte heller helt specifika för neurodegeneration vid tauopatier, utan de ökar även vid annan nervcellsskada som efter stroke, trauma och vid Creutzfeld-Jakobs sjukdom.

Under de senaste åren har det skett en mycket snabb utveckling vad gäller så kallade radioligander som binder till tau för användning vid positronemissionstomografi (PET). Det finns nu forskningsmässigt flera användbara molekyler för att spåra aggregerat tau. De mest använda är ¹⁸F-AV-1451 och ¹⁸F-THK5351. Dessa radioaktiva spårämnen har visat sig binda in mycket starkt till den typ av blandade 3R- och 4R-tauansamlingar som förekommer vid Alzheimers sjukdom, där två tauproteiner bildar ett spiralformat filament (paired helical filament).

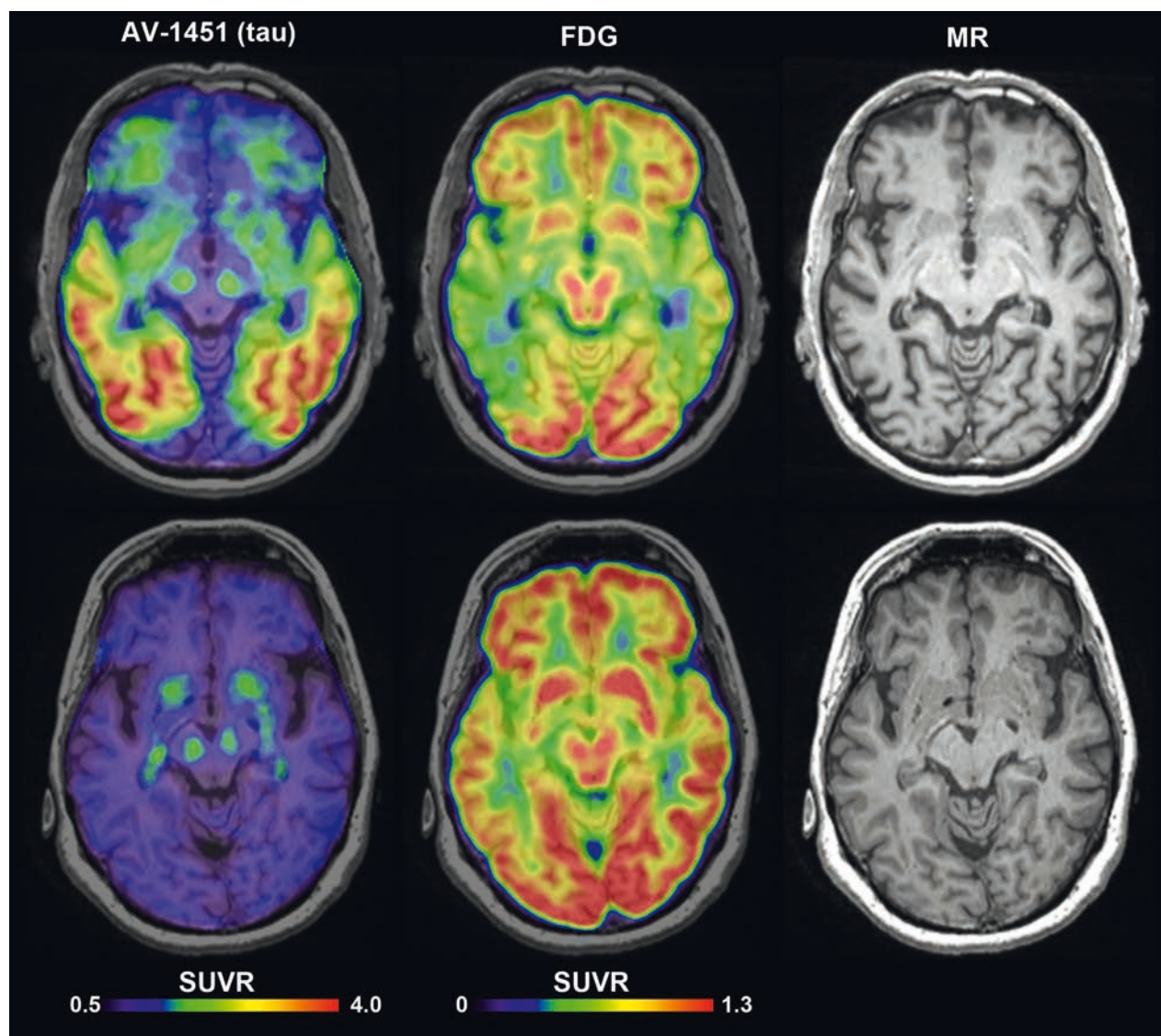
ALZHEIMERS SJUKDOM OCH MUTATIONER I MAPT-GENEN

Med undersökning av beta-amyloid och tau i cerebrospinalvätska ses avvikelser mycket tidigt vid begynnande Alzheimers sjukdom. Mer än tio år innan symtomdebut tycks pa-

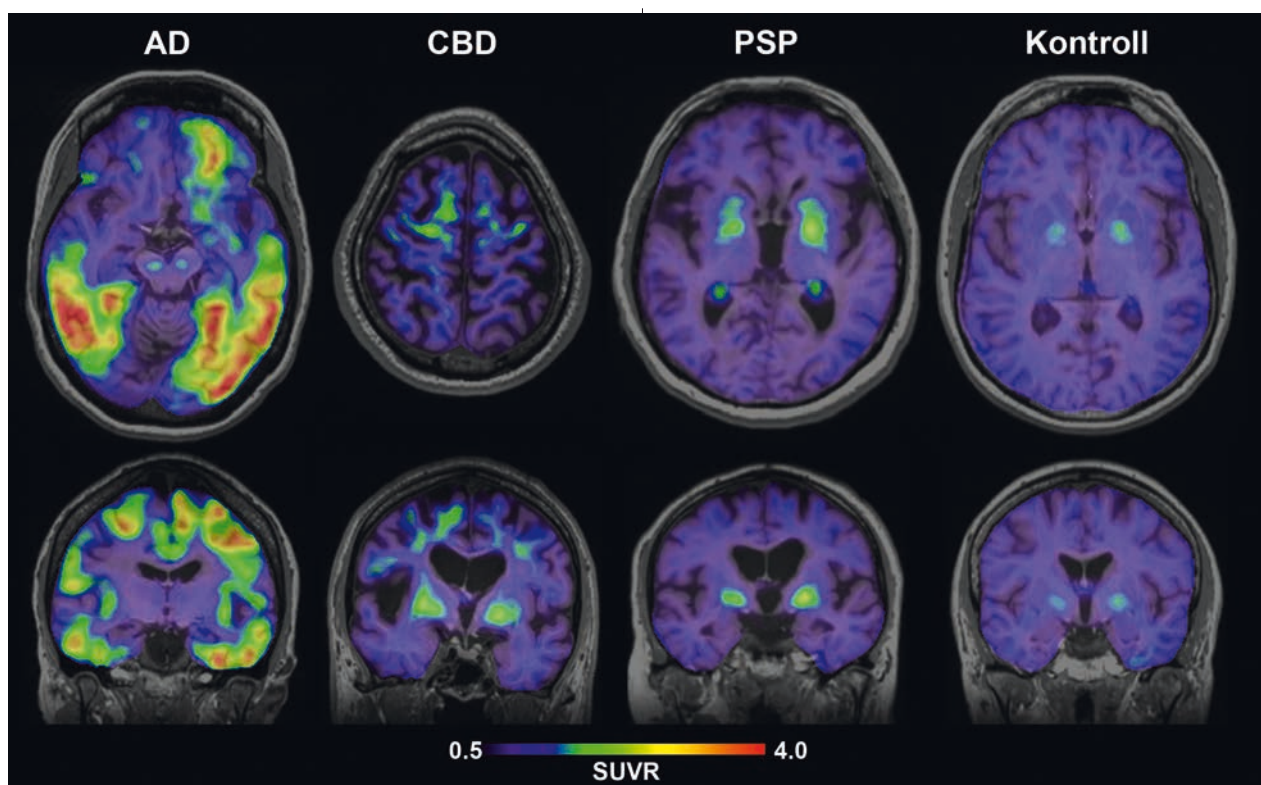
tienterna börja ansamla amyloid i hjärnan.⁴ Denna amyloid-upplagring har de senaste åren kunnat påvisas med PET-metodik, vilket har kunnat användas till att riskstratifiera patienter med begynnande minnesproblem till att ha, eller inte ha, en ökad risk av att insjukna i demens till följd av Alzheimers sjukdom under de närmast kommande åren. Dock korrelerar amyloid-PET-undersökningarna dåligt till de kognitiva symtom patienten har. Mängden amyloid i hjärnan tycks alltså inte avspegla patientens kognitiva funktionsnivå, utan snarare visa på en risk för att utveckla Alzheimers sjukdom.

Både AV-1451 och THK5351 uppvisar ett mycket kraftigt upptag i de förväntade hjärnregionerna vid kognitiv svikt orsakad av Alzheimers sjukdom, med början i de mediala och inferiora temporalloberna och därefter med spridning temporo-parietalt i takt med att symtomen tilltar. I sent skede av

sjukdomen ses ett upptag av tau i hela hjärnan, möjligen med undantag av gyrus pre- och postcentralis, som tycks drabbas först i ett mycket sent stadium. Vi har kunnat visa att den signal vi uppmäter vid tau-PET med AV-1451 i hög grad korrelerar till mängden aggregerat tau vid neuropatologisk undersökning vid en R406W-mutation i *MAPT* (tau)-genen.⁵ Denna mutation ger upphov till tau-aggregat av samma typ som de som ses vid Alzheimers sjukdom. I ännu opublicerad data har vi sett en mycket god samstämmighet mellan spridning av tau på PET och det förväntade spridningsmönster som beskrivits vid Alzheimers sjukdom enligt Braak-modellen. Vi har i denna ännu opublicerade studie även sett att tau-PET i mycket högre grad kan förutse mängden patologi och utbredningen av patologin än mätningar av tau-protein i cerebrospinalvätska. Det är även så att mängden tau och därmed tau-PET-signalen i hög grad korrelerar till de kognitiva



Figur 1. AV-1451-PET, FDG (fluorodeoxyglukos)-PET samt MRT för en patient med Alzheimers sjukdom (övre raden) och en frisk kontroll (nedre raden). Hos patienter med Alzheimers sjukdom ses ett tydligt upptag av AV-1451 (rödare färg) temporo-parietalt. I motsvarande område ses en tydlig minskning av sockerupptaget mätt med FDG. Hos kontrollen ses ett visst ospecifikt upptag av AV-1451 i de basala ganglierna (inklusive substantia nigra) och i plexus choroideus. Skalorna visar värden relativt till upptaget i cerebellära kortex.



Figur 2. AV-1451 (tau) PET vid olika tauopatier. Transversella bilder i övre raden, coronara bilder i nedre raden. Vid Alzheimers sjukdom (AD) ses temporoparietalt och frontalt upptag. Vid kortikobasal degeneration (CBD) ses upptag i motorkortex kontralateralt till den mest drabbade sidan samt ett visst upptag i underliggande vitsubstans och i de basala ganglierna. Vid progressiv supranukleär pares (PSP) och hos kontroller ses enbart ett ospecifikt upptag i de basala ganglierna.

“Vi har i denna ännu opublicerade studie även sett att tau-PET i mycket högre grad kan förutse mängden patologi och utbredningen av patologin än mätningar av tau-protein i cerebrospinalvätska.”

symtom som uppkommer vid Alzheimers sjukdom och att tau-PET därmed kan användas som en markör för hur långt sjukdomen har fortskridit. I vår studie kan AV-1451 fullständigt separera patienter med Alzheimers sjukdom från kontroller, jämfört med en diagnostisk säkerhet på ca 90 procent för både hippocampusvolym mätt med magnetresonanstomografi (MRT) och tau uppmätt i cerebrospinalvätska. Den regionala mängden tau i hjärnan korrelerar också väl till den regionala nedsättningen i glukosupptag, mätt med fluorodeoxyglukos (FDG)-PET,^{5,6} som uppträder vid demens orsakad av Alzheimers sjukdom eller en R406W-*MAPT*-mutation.

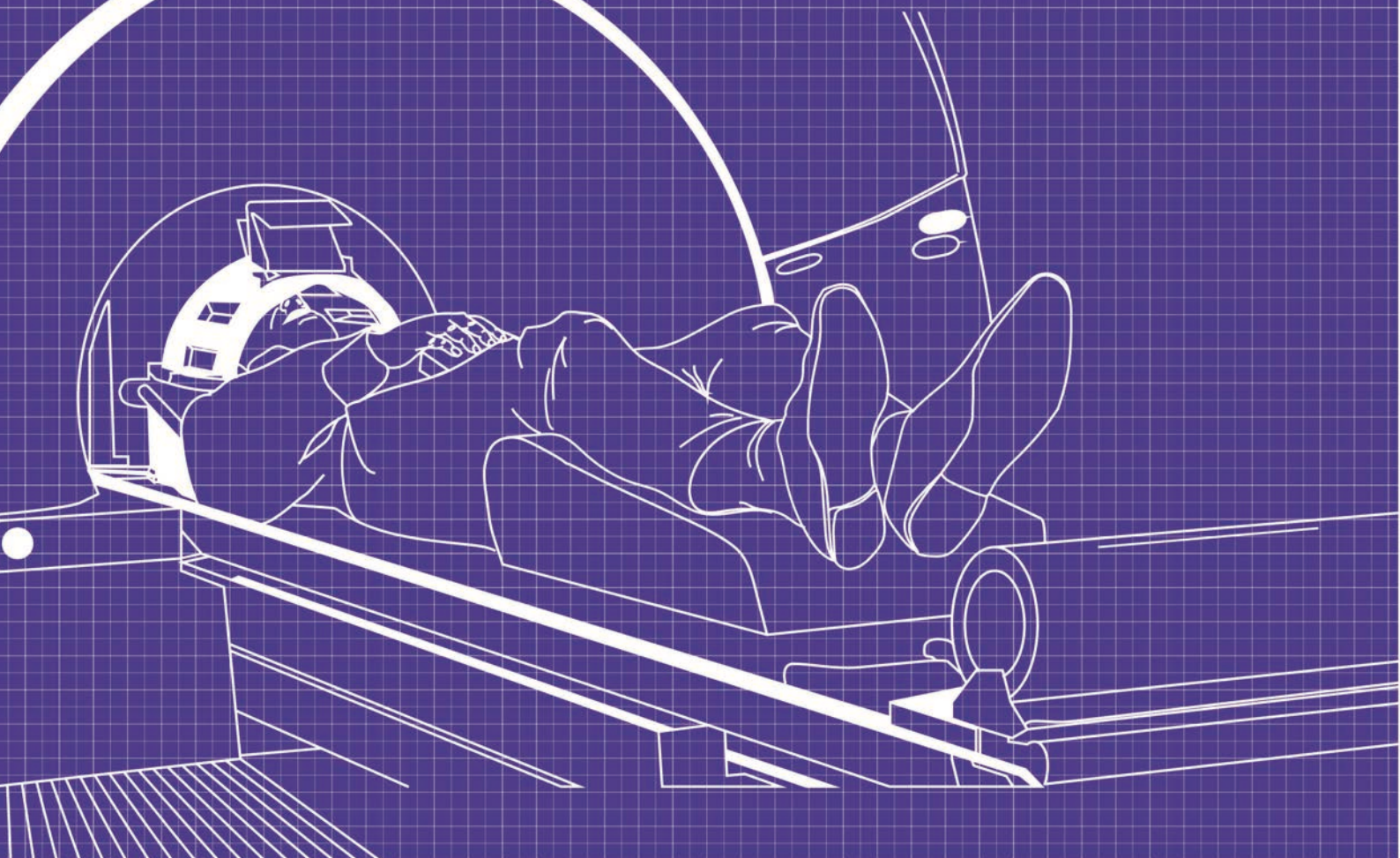
Tau-PET erbjuder således möjlighet att både diagnostiskt bekräfta att en minnessvikt eller en demens verkligen orsakas av Alzheimers sjukdom, såväl som att följa sjukdomsförlopp-

pet över tid. Det ter sig rimligt att tro att framtida behandlingsstudier vid Alzheimers sjukdom kommer att behöva visa på en effekt även på mängden tau i hjärnan, för att visa att den sjukdomsframkallande neurodegenerativa processen avstannar vid behandling. Vidare borde även utbredningen av tau-patologin kunna användas som en stratifiering av patienterna vid inklusion i kommande behandlingsstudier vid Alzheimers sjukdom.

PROGRESSIV SUPRANUKLEÄR PARES

De sjukdomsrelaterade tau-ansamlingarna vid progressiv supranukleär pares skiljer sig från de vid Alzheimers sjukdom på så vis att de i huvudsak består av den så kallade 4R-tau-isoformen. Dessa bildar tau-aggregationer som inte har samma spiralformade struktur som vid Alzheimers sjukdom, utan i stället består av raka proteintrådar (straight fibrils). I förhoppning om att ha fått tag i ett verktyg som skulle kunna vara hjälpligt i diagnostiken, har vi och flera andra grupper tittat på upptaget av AV-1451 radioliganden vid progressiv supranukleär pares.^{7,9} Studierna är mycket samstämmiga resultatmässigt och har endast hittat en diskret ökning i de basala ganglierna på grupp-nivå jämfört med kontroller. Tyvärr har även kontrollpersoner en relativt stark ospecifik och åldersberoende inbindning av radioligand i de basala ganglierna, både av AV-1451 och av THK-5351, vilket försvårar bedömning av signalen vid progressiv supranukleär pares. Vi har därefter i en uppföljande neuropatologisk studie kunnat

”Det är välkänt att den kliniska diagnosen kortikobasalt syndrom ofta orsakas av annan patologi än kortikobasal degeneration och att sjukdomsdiagnosen ofta behöver revideras efter neuropatologisk undersökning.”



visa att AV-1451 inte alls kan detektera kortikal tau-patologi vid progressiv supranukleär pares.¹⁰ Liganden tycks därmed tyvärr inte användbar på individnivå för att stödja vid diagnostiken av progressiv supranukleär pares.

KORTIKOBASALT SYNDROM/KORTIKOBASAL DEGENERATION

Kortikobasalt syndrom är en klinisk diagnos som innefattar en symtomtriad med asymmetrisk rigiditet, dystoni eller myoklonus kombinerat med apraxi, kortikal sensorisk defekt, och/eller alien limb-fenomen, som kan orsakas av bland annat kortikobasal degeneration. Tau-patologin vid kortikobasal degeneration består även den i huvudsak av 4R-tau med en rak fibrill-struktur, vilket gör att de radioligander som finns sannolikt har en lägre affinitet för tau-patologi vid kortikobasal degeneration än för patologin vid Alzheimers sjukdom. Det har dock visats i två fallrapporter^{11,12} att personer med neuropatologiskt verifierad kortikobasal degeneration som genomgått AV-1451 PET-undersökning i livet hade ett PET-upptag

som korrelerade väl med den neuropatologiska utbredningen av tau. Upptaget på PET var tydligt svagare än det upptag som ses vid Alzheimers sjukdom, vilket stämmer bra med en lägre affinitet av radioliganden. En ny japansk rapport där man använt THK5351 har visat en PET-signal hos patienter med kliniskt diagnostiserat kortikobasalt syndrom. Artikel-författarna rapporterar en tydlig signal i motorkortex kontralateralt till den mest drabbade extremiteten hos fem patienter med kortikobasalt syndrom.¹³ Vi har, än så länge opublicerade, data som visar liknande resultat vid användning av AV-1451. Vi har undersökt patienter med ett kliniskt kortikobasalt syndrom och ser hos dessa ett signifikant upptag i primära motorkortex kontralateralt till den sida som har de mest uttalade symtomen. Det finns även ett tydligt upptag i den subkortikala vitsubstansen under de motoriska kortexområdena hos dessa patienter. Det är välkänt att den kliniska diagnosen kortikobasalt syndrom ofta orsakas av annan patologi än kortikobasal degeneration och att sjukdomsdiagnosen ofta behö-

ver revideras efter neuropatologisk undersökning.¹⁴ Både AV-1451 och TH5351 uppvisar inbindning till patologi i de förväntade hjärnregionerna vid kortikobasalt syndrom, men det återstår att helt säkerställa om alla dessa fall verkligen representerar kortikobasal degeneration eller om det finns annan förklarande patologi som ej kan särskiljas från kortikobasal degeneration med dessa PET-radioligander. Den vanligaste feldiagnostiken vid kortikobasalt syndrom/kortikobasal degeneration är en bakomliggande alzheimerpatologi med kortikobasalt syndrom-klinik. De patienter som inkluderats i vår studie med kortikobasalt syndrom-klinik, men där den bakomliggande orsaken var en alzheimerpatologi, kunde dock tydligt urskiljas med tau-PET.

SAMMANFATTNING

PET-undersökningar med radioligander som binder till aggregerat tau har visats avbilda den patologi som förekommer vid Alzheimers sjukdom och en del av de sjukdomsorsakande mutationerna i *MAPT*-genen (exempelvis R406W). Upptaget vid tau-PET-undersökningarna vid Alzheimers sjukdom korrelerar väl med utvecklingen av kognitiva symtom och till en minskning av glukosupptaget i hjärnan, vilket gör metoden mycket användbar för att säkerställa att den kognitiva svikten beror på alzheimerpatologi samt för att följa förloppet vid sjukdomen. Med tau-PET är separationen mellan patienter med Alzheimers sjukdom och kontroller närmast hundra procentig, vilket gör metoden unik.

Vid progressiv supranukleär pares är bindingsaffiniteten låg och signalen som uppmäts är tyvärr för låg för att på ett meningsfullt sätt bidra till diagnostiken. När det gäller kortikobasalt syndrom/kortikobasal degeneration kan både AV-1451 och THK5351 tydligt urskilja de patienter som har en kortikobasalt syndrom-klinik på basen av en alzheimerpatologi. Övriga fall med kortikobasalt syndrom-klinik uppvisar en lovande PET-signal i förväntade hjärnregioner, men eftersom patienterna som inkluderats i dessa studier enbart har diagnostiserats kliniskt och då diagnosen inte har verifierats neuropatologiskt återstår det dock att visa om denna signal uteslutande representerar kortikobasal degenerationpatologi eller om andra bakomliggande patologier kan ge upphov till en liknande signal.



RUBEN SMITH /Foto: Karin Enell Smith
MD, PhD, ST-läkare i Neurologi, Skånes
Universitetssjukhus
ruben.smith@med.lu.se

REFERENSER

1. Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol* 2016; 12(1):15-27.
2. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5(3):228-234.
3. Hall S, Ohrfelt A, Constantinescu R, et al. Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders. *Arch Neurol* 2012; 69(11):1445-1452.
4. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(1):98-106.
5. Smith R, Puschmann A, Scholl M, et al. 18F-AV-1451 tau PET imaging correlates strongly with tau neuropathology in MAPT mutation carriers. *Brain* 2016; 139(Pt 9):2372-2379.
6. Smith R, Wibom M, Olsson T, et al. Posterior Accumulation of Tau and Concordant Hypometabolism in an Early-Onset Alzheimer's Disease Patient with Presenilin-1 Mutation. *J Alzheimers Dis* 2016; 51(2):339-343.
7. Cho H, Choi JY, Hwang MS, et al. Subcortical 18 F-AV-1451 binding patterns in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2016. doi: 10.1002/mds.26844. [Epub ahead of print].
8. Smith R, Schain M, Nilsson C, et al. Increased basal ganglia binding of 18 F-AV-1451 in patients with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2016. doi: 10.1002/mds.26813. [Epub ahead of print].
9. Whitwell JL, Lowe VJ, Tosakulwong N, et al. [18 F]AV-1451 tau positron emission tomography in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2016. doi: 10.1002/mds.26834. [Epub ahead of print].
10. Smith R, Scholl M, Honer M, Nilsson CF, Englund E, Hansson O. Tau neuropathology correlates with FDG-PET, but not AV-1451-PET, in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 2017; 133(1):149-151. doi: 10.1007/s00401-016-1650-1. Epub 2016 Nov 29.
11. Josephs KA, Whitwell JL, Tacik P, et al. [18F]AV-1451 tau-PET uptake does correlate with quantitatively measured 4R-tau burden in autopsy-confirmed corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol* 2016; 132(6):931-933.
12. McMillan CT, Irwin DJ, Nasrallah I, et al. Multimodal evaluation demonstrates in vivo 18F-AV-1451 uptake in autopsy-confirmed corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol* 2016; 132(6):935-937.
13. Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, et al. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by 18F-THK5351 PET. *Neurology* 2016; 87(22):2309-2316.
14. Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010; 133(Pt 7):2045-2057.

Under de senaste åren har forskningen inom stamcellsområdet resulterat i en allt större kunskap om hur man odlar och specialiserar stamceller. Siktet är nu inställt på att inleda de första kliniska studierna kring stamcellsterapi vid Parkinsons sjukdom inom några år. I denna artikel beskriver **Malin Parmar**, professor i cellulär neurovetenskap och chef för forskargruppen utvecklings- och regenerativ neurobiologi, Lunds universitet, den forskning som ligger till grund för dagens optimism om att snart kunna erbjuda personer med Parkinsons sjukdom denna behandling.

Parkinsons sjukdom är en vanlig neurodegenerativ sjukdom som påverkar uppskattningsvis 10 miljoner människor världen över. Bara i Sverige diagnostiseras ungefär en av hundra personer över 60 år med Parkinsons sjukdom. Sjukdomen är i de flesta fall inte ärftlig och man vet inte riktigt varför vissa individer drabbas. Däremot vet man att sjukdomen leder till en progressiv förlust av en viss typ av celler i hjärnan, de dopaminproducerande nervcellerna. Dessa celler finns djupt inne i hjärnan i substantia nigra och sänder därifrån utskott till en del av hjärnan som kallas striatum, där de frisätter signalsubstansen dopamin. Dopaminet är viktigt för att vi ska kunna röra oss på ett korrekt sätt. Vid Parkinsons sjukdom leder därför bristen på dopamin till symtom såsom stelhet, sämre rörelseförmåga och skakningar.

Med hjälp av läkemedel som ökar dopaminhalten i hjärnan brukar man återfå förmågan att röra sig normalt igen. Med rätt medicin kan man leva ungefär som vanligt under många år, men på sikt blir det svårare och svårare att hitta en jämn och bra dos av dopaminersättande medicin. Den livslånga behandling som krävs leder också på sikt till olika typer av biverkningar.

UTVECKLING MOT CELLTERAPI

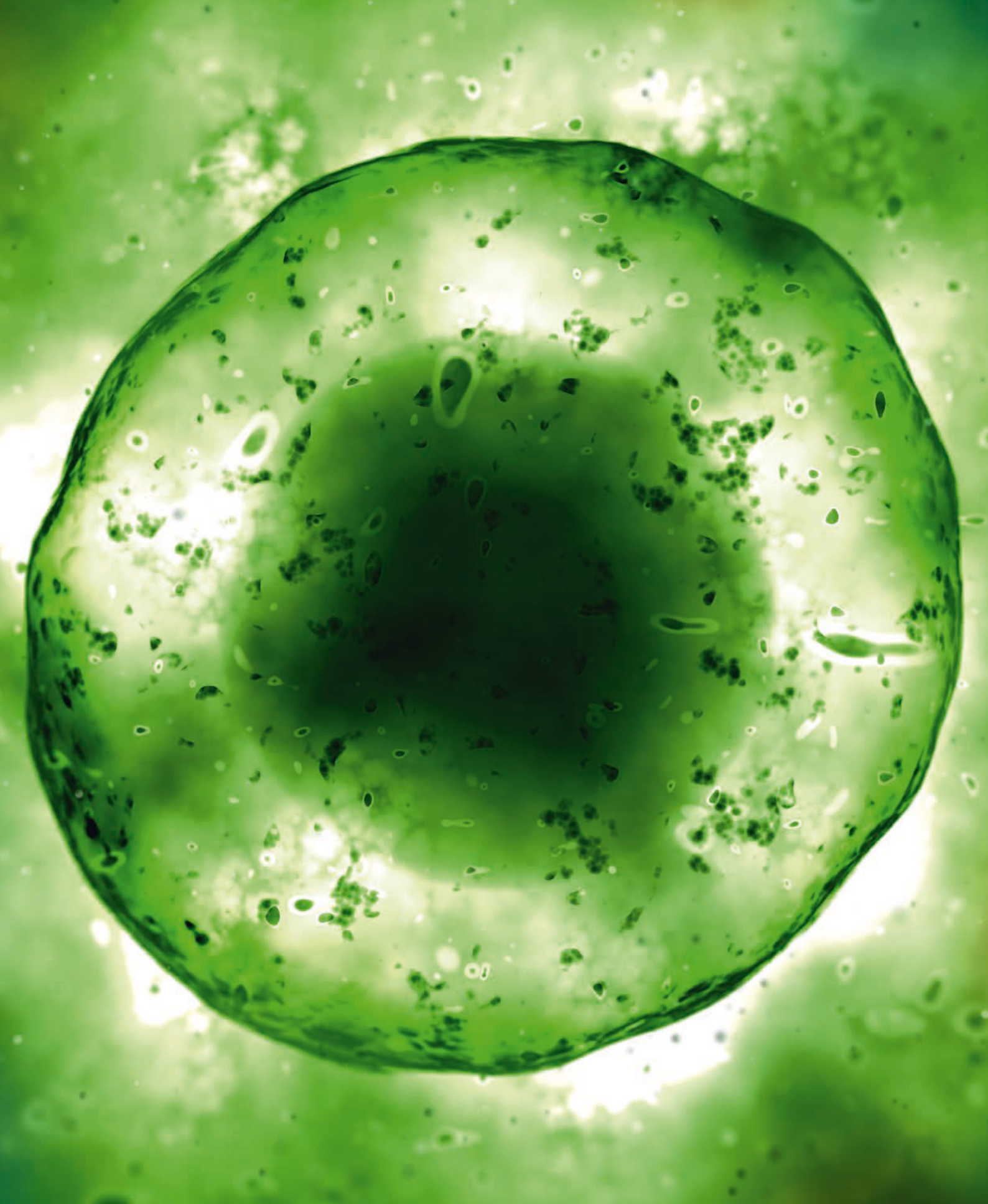
Sverige har länge legat i forskningsfronten gällande dopamin och nya behandlingar för Parkinsons sjukdom. År 2000 fick Arvid Carlsson Nobelpriset i medicin för sin upptäckt av dopamin och under 1990-talet utförde ett forskarteam lett av

Anders Björklund och Olle Lindvall (båda professorer vid Lunds universitet) revolutionerande transplantationer av nervceller från foster till parkinsonpatienter. Cellerna hämtades från de delar i fosterhjärnan där dopamincellerna utvecklas och tanken var att ersätta de skadade nervcellerna med friska dopaminproducerande nervceller. På så sätt skulle man kunna slippa dopaminersättande medicin och de biverkningar dessa på sikt resulterar i.

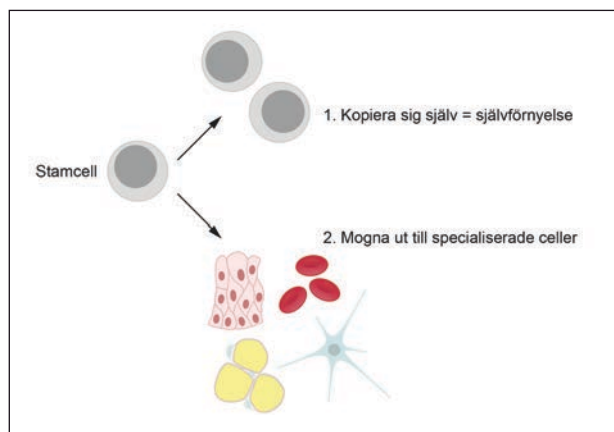
Sedan dessa banbrytande studier i Lund har många liknande transplantationer skett över hela världen. Resultatet har varierat, men en del av patienterna har fått en god och långvarig effekt av sitt transplantat. Just nu pågår en ny EU-finansierad klinisk studie som heter TransEuro (www.transeuro.org.uk), där patienter transplanteras i Lund och Cambridge. Även i TransEuro-studien transplanterar man dopaminceller från fostervävnad. Målet med denna nya studie är att bättre förstå hur man kan få så många patienter som möjligt att uppnå en god effekt av sitt transplantat. Samtidigt banar studien väg för nya stamcellsbaserad behandlingar.

Detta är viktigt då det framför allt är tillgången på fosterceller som gör att denna typ av behandling endast är tillgänglig för ett fåtal patienter. För att möjliggöra en standardbehandling tillgänglig för många patienter, är det därför absolut nödvändigt att utveckla en metod för att ta fram en obegränsad mängd dopaminceller som kan användas vid transplantationer världen över. För detta vänder man sig till stamceller.

Nya stamcellsbehandlingar för



PARKINSONS SJUKDOM



Figur 1: Stamceller. En stamcell är en omogen cell som ännu inte blivit specialiserad. Den kan dela sig och bilda fler stamceller vilket kallas självförnyelse (1). Den kan också dela sig för att bilda specialiserade celler såsom hudceller, blodceller och nervceller (2).

Illustration: ULRIKA BLANK SAVUKINAS.

STAMCELLER

En stamcell är en cell som ännu inte har blivit specialiserad. Den kännetecknas av sin förmåga till självförnyelse, det vill säga en förmåga att dela sig och bilda fler stamceller, samt sin förmåga att bilda specialiserade celler (Figur 1).

Det finns många olika typer av stamceller (se faktaruta). Den celltyp som är mest lovande när det gäller produktion av dopaminceller för klinisk tillämpning vid Parkinsons sjukdom är de embryonala stamcellerna. Dessa stamceller isoleras från väldigt tidiga embryon som blivit över vid provrørsbehandlingar.

De första cellerna från så pass tidiga mänskliga embryon isolerades och odlades redan 1998 i USA. Dock visade det sig vara svårare än man trott att styra dessa stamceller så att de bildar mogna dopaminceller. Genom att härma de signaler som cellerna normalt utsätts för under utvecklingen i embryot, lyckades man till sist att skapa dopaminceller från dessa stamceller.^{1,2} Något år senare publicerades viktiga prekliniska studier i en råttmodell av Parkinsons sjukdom. Dessa studier visade att dopaminceller skapade från stamceller överlever,

mognar och fungerar precis lika bra som de nervceller från fostervävnad som man tidigare använt på patienter och som visat sig ha god effekt i kliniska studier.³ Nu kan man alltså skapa den mängd dopaminceller av hög kvalitet som krävs för att behandla många patienter med transplantationer (Figur 1).

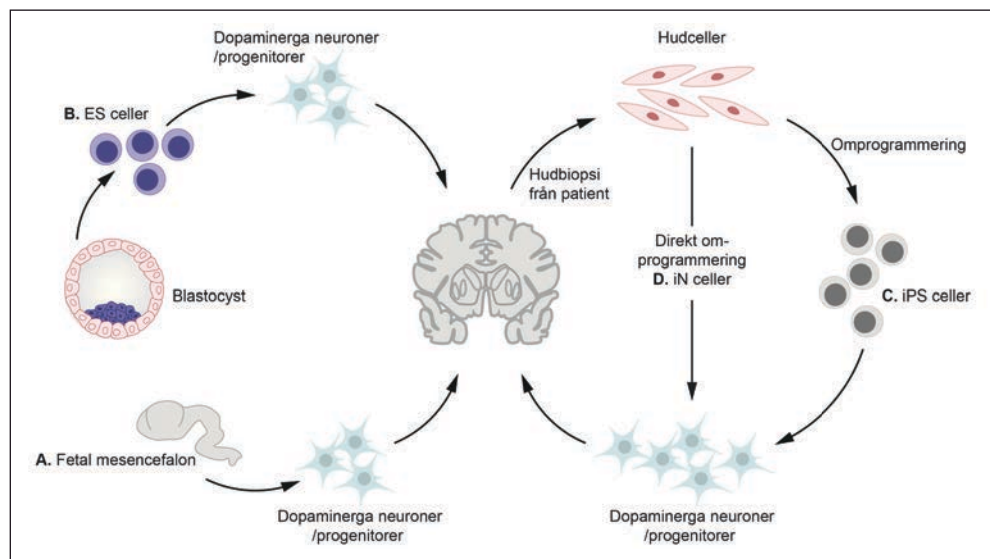
Men vägen mot patientnyttan av stamceller är lång, och man ska komma ihåg att denna typ av banbrytande stamcellsbehandling ännu inte testats på någon människa. Vi vet nu hur dessa celler kan skapas i stor skala och med den typ av metoder som krävs för att kunna användas rutinmässigt för medicinsk behandling.⁴ Men det återstår ännu något år av viktiga kvalitets- och säkerhetstester innan de första kliniska studierna i världen kan påbörjas.

VÄGEN MOT PATIENTSPECIFIKA BEHANDLINGAR

De stamceller som i dag är på väg i rask takt mot klinisk användning isoleras alltså från fertiliserade ägg som blivit över från provrørsbehandlingar, vilket är ett bättre alternativ än de celler från aborterade foster som använts tidigare. Metoden är bättre då tillgången till celler nu inte är en begränsning, men också för att man kan säkerställa att alla patienter har möjligheten att få rätt mängd kvalitetstestade celler av god kvalitet, vilket man inte kan göra med fosterceller som varierar både i kvalitet och antal.

Men utvecklingen stannar inte där utan mycket ny och spännande forskning pågår i dag som på sikt kommer att leda till nya möjligheter för patienten – specifika skräddarsydda behandlingar. Grunden till detta är upptäckten att man på ett enkelt sätt kan programmera om vanliga hudceller till pluripotenta stamceller genom att tillsätta fyra nya gener. Detta banbrytande fynd rapporterades av ett japanskt forskarlag för 10 år sedan,⁵ och redan sex år senare, 2012, tilldelas Professor Shinya Yamanaka Nobelpriset för denna häpnadsväckande upptäckt.

Stamceller som skapas genom denna typ av omprogrammering kallas inducerade pluripotenta stamceller (iPS-celler). iPS-celler är mycket lika embryonala stamceller och de delar egenskaper såsom självförnyelse och pluripotens (se faktaruta). De kan också styras att mogna till dopamin på samma



Figur 2: Olika källor till dopaminceller för transplantation. Kliniska studier med goda resultat har utförts med celler från fosterhjärnan (A) och liknande celler kan nu skapas från stamceller (B). På sikt hoppas man även kunna använda sig av patientens egna celler, som först omprogrammeras till stamcell (C) eller direkt till en nervcell (D). Illustration: Ulrika Blank Savukinas.

sätt som embryonala stamceller och på sikt banar detta väg för möjligheten att erhalla patientspecifika celler för transplantation (Figur 2).

Men även om iPS-celler har transplanterats till ögat på en patient i Japan, finns det en osäkerhet kring hur stabila och säkra dessa celler är, vilket det just nu forskas kring världen över.

På senare tid har en ny metod för att programmera om hudceller direkt till dopaminceller, utan att passera stamcellsstadiet utvecklats (Figur 2).^{6,7} Denna metod är snabbare, enklare och kringgår många av de säkerhetsfrågor som hör samman med iPS-celler. Cellerna som benämns inducerade nervceller (iN-celler) är således ett lovande alternativ till iPS-celler för att skapa patientspecifika celler för terapi. Innan sådana celler kan användas i kliniska prövningar, är det dock viktigt att utveckla tekniken för omprogrammering så att den görs på ett sätt som är säkert för patienterna.

ETISKA FRÅGOR I SAMBAND MED NYA CELLKÄLLOR

Stamceller och stamcellsbaserade terapier är mycket omskrivna i media. Detta kan skapa orealistiska förväntningar hos allmänheten, inklusive patienter och deras vårdgivare. Det är därför viktigt med tydlig och korrekt information, och en ökad interaktion mellan forskare, allmänhet och patienter är önskvärd.

När stamcellsforskningen närmar sig en klinisk användning, uppstår också många nya etiska frågeställningar som man måste förhålla sig till. Som med alla nya terapier och läkemedelsbehandlingar som inte tidigare använts på människor finns oundvikligen kunskapsluckor och obesvarade frågor. Detta gör det till exempel svårt att exakt bedöma risker och fördelar med en experimentell behandling, vilket i sin tur kan göra det svårt för individerna som ingår i dessa kliniska studier att ge informerat samtycke. Dessutom kan det uppkomma frågor om vem som ska ha tillgång till den nya behandlingen och hur behandlingen ska finansieras.

Nya stamcellsbehandlingar under utveckling måste därför beforskas och diskuteras även med avseende på frågor som rör medicinsk etik. Utgångspunkten måste alltid vara befintliga nationella och internationella lagar och riktlinjer, och nödvändiga uppdateringar av sådana riktlinjer måste göras innan vi kan ta dessa behandlingar till de första kliniska prövningarna i människor.

SAMMANFATTNING

De senaste åren har varit händelserika och spänningsfyllda inom stamcellsområdet. Vi har lärt oss mycket mer om hur man odlar stamceller, hur man framställer specialiserade celler och vilka sorters stamceller som har störst potential att komma till nytta för patienter. Inom området stamcellsterapi för Parkinsons sjukdom har vi nu kommit så långt att det är möjligt att skapa dopaminceller från stamceller som fungerar precis lika bra som de fosterceller som tidigare använts i kliniska studier. Siktet är nu inställt mot att använda dessa celler i kliniska studier inom några år.

Dopaminceller och Parkinsons sjukdom ligger alltså i framkanten vad gäller utveckling av nya stamcellsbaserade behandlingar och med tid hoppas vi på liknande behandlingar även för andra sjukdomar och skador i hjärnan. Vi går en spännande framtid till mötes, men det är nog så viktigt

att skynda långsamt, så att de nya behandlingar som är på väg fram är både säkra och effektiva.



MALIN PARMAR/Foto: Kennet Ruona
Professor i cellulär neurovetenskap och
forskargrupschef, utvecklings- och regenerativ
neurobiologi, Lunds universitet
malin.parmar@med.lu.se

REFERENSER:

1. Kirkeby A, et al. Generation of regionally specified neural progenitors and functional neurons from human embryonic stem cells under defined conditions. *Cell reports* 2012; 1:703-714, doi:10.1016/j.celrep.2012.04.009.
2. Kriks S, et al. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. *Nature* 2011; 480:547-551, doi:10.1038/nature10648.
3. Grealish S, et al. Human ESC-Derived Dopamine Neurons Show Similar Preclinical Efficacy and Potency to Fetal Neurons when Grafted in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell* 2014; 15:653-665, doi:10.1016/j.stem.2014.09.017.
4. Kirkeby A, et al. Predictive Markers Guide Differentiation to Improve Graft Outcome in Clinical Translation of hESC-Based Therapy for Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell* 2017. In Press.
5. Chari S and Mao S. Timeline: iPSCs--The First Decade. *Cell* 2016; 164:580, doi:10.1016/j.cell.2016.01.023.
6. Caiazzo M, et al. Direct generation of functional dopaminergic neurons from mouse and human fibroblasts. *Nature* 2011; 476:224-227, doi:10.1038/nature10284.
7. Pfisterer U, et al. Direct conversion of human fibroblasts to dopaminergic neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108:10343-10348, doi:10.1073/pnas.1105135108.

FAKTARUTA OM STAMCELLER

- Den mänskliga kroppen består flera hundra olika typer av specialiserade celler såsom muskelceller, nervceller, fettceller och hudceller. Alla specialiserade celler härstammar från stamceller. En stamcell är en cell som ännu inte är specialiserad.
- Olika typer av stamceller har olika nivåer av potential att bilda specialiserade celler. En stamcell som kan bilda varje typ av cell i kroppen kallas pluripotent, en stamcell som endast kan bilda vissa typer av celler (t.ex. alla celler i blodet, men inte celler i andra organ) kallas multipotent, och en stamcell som endast bildar en specialiserad celltyp kallas unipotent.
- Vävnadsspecifika stamceller finns i den vuxna kroppens olika organ och kan oftast bara ge upphov till cellerna i denna vävnad, vilket gör att de anses multipotenta.
- Embryonala stamceller härstammar från en liten grupp av celler i det tidiga embryot (5–7 dagar) och anses pluripotenta eftersom de kan bilda alla typer av celler i kroppen.
- Nyligen upptäckte forskare att en mogen helt specialiserad cell, till exempel en hudcell, kan omprogrammeras och på så vis få egenskaper som efterliknar de hos en embryonal stamcell. Dessa är kända som inducerade pluripotenta stamceller (iPS-celler).



I vår studie¹ har vi undersökt socioekonomiska skillnader i överlevnad inom olika tidsspann efter stroke. Vi tittade även på hur skillnaderna förändrats under 2000-talet samt huruvida dessa kunde förklaras genom olikheter i riskfaktorer och sekundärprevention i form av läkemedel förskrivna vid utskrivning från sjukhus.

MATERIAL OCH METOD

Studien baserades på patientdata från åren 2001 till 2009, där vi länkade ihop information från det nationella kvalitetsregistret Riksstroke, Socialstyrelsens dödsorsaksregister samt

databasen LISA (longitudinell integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier). Patienternas namn och personnummer avlägsnades i samband med sammanlänkningen. I studien ingick totalt 62.497 patienter i åldrarna 18–74 år med ett första insjuknande i stroke.

Vi analyserade sambandet mellan överlevnad och socioekonomisk status inom tre olika tidsperioder efter stroke: 0–7 dagar (den akuta fasen), 8–28 dagar (den subakuta fasen) samt 29 dagar–1 år (den sena fasen). Fyra dimensioner av socioekonomi undersöktes: utbildningsnivå, inkomst, födelseland samt huruvida patienten bodde ensam eller inte vid

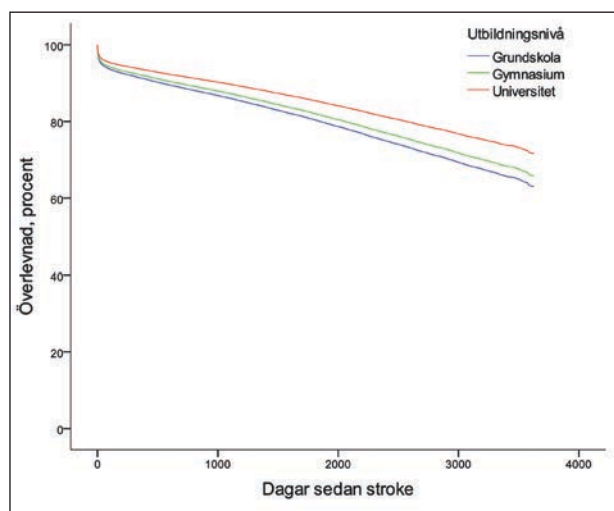
FAKTORER som påverkar överlevnad efter stroke

"Fyra dimensioner av socioekonomi undersöktes: utbildningsnivå, inkomst, födelseland samt huruvida patienten bodde ensam eller inte vid tiden för stroke."

Det är välkänt att människor med låg socioekonomisk status har en högre risk både att insjukna i och att avlida av stroke. En viktig fråga är huruvida dessa skillnader kan förklaras av samverkande faktorer såsom livsstil och samsjuklighet eller är oförklarade och därmed kan bero på en omedveten diskriminering från sjukvårdens sida. Om detta skriver **Anita Lindmark**, fil dr, förste forskningsassistent, Enheten för statistik, Handelshögskolan vid Umeå universitet.

tiden för stroke. Inkomst mättes genom individens del av familjens gemensamma inkomst året före stroke och delades in i tre lika stora grupper (låg, medel, hög).

Sambandet mellan överlevnad och socioekonomi analyserades med Cox och logistisk regression där vi justerade för samverkande faktorer: kön, ålder, stroketyp, medvetandegrad vid ankomst till sjukhus (som indikator för svårighetsgrad), förmaksflimmer, diabetes samt rökning. Analyserna inkluderade även insjuknandeår för att undersöka tidstrender.



Figur 1: Cox-överlevnadskurvor för olika utbildningsnivåer. Kurvorna är justerade för ålder, kön, medvetandegrad samt stroketyp.

RESULTAT

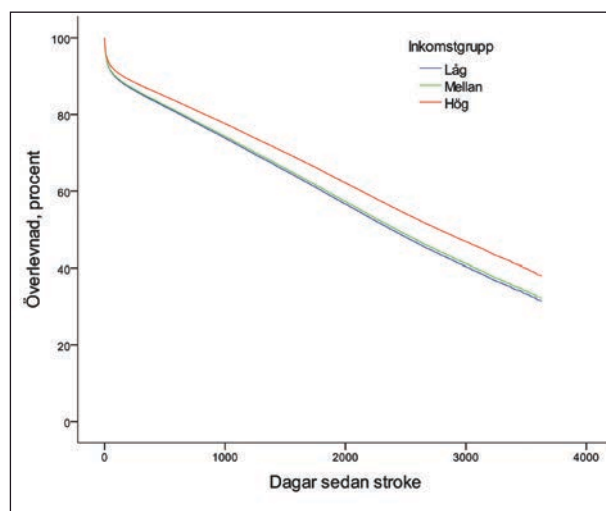
Totalt 6.094 (9,8%) av patienterna avled inom det första året, varav 2.392 (3,8%) inom 0–7 dagar, 1.070 (1,7%) inom 8–28 dagar samt 2.632 (4,2%) inom 29 dagar–1 år.

Cox-överlevnadskurvor, justerade för ålder, kön, medvetandegrad samt stroketyp, visar ett samband mellan högre utbildningsnivå och högre överlevnad efter stroke (Figur 1). Liknande mönster observerades för inkomst där den högsta inkomstgruppen hade en högre överlevnad än de två lägre inkomstgrupperna (Figur 2).

Skillnaderna i överlevnad mellan olika utbildningsnivåer samt inkomstnivåer framträdde redan i den akuta fasen med en högre andel avlidna i grupperna med enbart grundskoleutbildning eller den lägsta inkomstkategorin, jämfört med universitetsutbildade respektive den högsta inkomstkategorin. Dessa skillnader försvann dock då vi justerade för andra samverkande faktorer (kön, ålder, stroketyp, medvetandegrad vid ankomst till sjukhus, förmaksflimmer, diabetes, rökning).

För den subakuta och sena fasen observerades skillnader i andelen avlidna för samtliga socioekonomiska faktorer (se tabell). Lågutbildade, låginkomsttagare samt ensamboende patienter hade en högre andel avlidna. Vi såg mindre tydliga mönster för födelseland men det fanns en tendens att patienter födda i utomeuropeiska länder hade en lägre andel avlidna än patienter födda i Europa.

Efter justering för andra samverkande faktorer (sammansatt i tabell genom justerade oddskvoter) framträdde inkomstskillnader redan i den subakuta fasen, där låginkomsttagare hade en signifikant förhöjd risk att avlida jämfört med höginkomsttagare. Dessa skillnader kvarstod i den sena fasen. Patienter som bodde ensamma vid tiden för stroke hade en förhöjd risk att avlida jämfört med sammanboende patienter redan i den subakuta fasen och denna skillnad förstärktes sedan i den sena fasen. Statistiskt säkerställda skillnader mellan utbildningsnivåer framträdde först i den sena fasen efter stroke där patienter med enbart grundskoleutbildning hade en signifikant högre risk att avlida jämfört med universitetsutbildade patienter. Vad gäller födelseland iden-



Figur 2: Cox-överlevnadskurvor för olika inkomstnivåer. Kurvorna är justerade för ålder, kön, medvetandegrad samt stroketyp.

tifierades inga statistiskt säkerställda skillnader i någon av tidsperioderna.

De socioekonomiska skillnaderna avseende överlevnad fanns kvar på en liknande nivå under hela 2000-talet.

En undersökning av forskrivningen av sekundärpreventiva läkemedel vid utskrivning från sjukhuset visade att höginkomsttagare i större utsträckning förskrevs statiner och antikoagulantia. Lågutbildade förskrevs i större utsträckning blodtryckssänkande mediciner medan högutbildade i större utsträckning förskrevs antikoagulantia. Skillnaderna i forskrivning av sekundärpreventiva läkemedel vid utskrivning kunde inte förklara de socioekonomiska skillnaderna i dödlighet.

”Patienter som bodde ensamma vid tiden för stroke hade en förhöjd risk att avlida jämfört med sammanboende patienter redan i den subakuta fasen och denna skillnad förstärktes sedan i den sena fasen.”

DISKUSSION

Denna studie visade att patienter med lägre utbildning, låg inkomst eller som bor ensamma hade en sämre överlevnad efter stroke. De socioekonomiska effekterna var relativt stora, exempelvis hade att vara låginkomsttagare en effekt på överlevnad i den sena fasen som var jämförbar med traditionella riskfaktorer såsom förmaksflimmer, rökning eller en fem-årig ökning i ålder.

Förklaringen till de socioekonomiska skillnaderna i överlevnad efter stroke är förmodligen multifaktoriell. I våra ana-

lyser har vi justerat för de vanligaste riskfaktorerna till stroke, men kvarvarande samverkande faktorer, såsom annan sam- sjuklighet och psykosociala faktorer, skulle kunna bidra till en överskattning av effekten av socioekonomi. Tänkbara del- förklaringar skulle kunna vara både individuella (livsstilsfak- torer, patientens medvetenhet om symtom, följsamhet i se- kundärpreventiv behandling, osv) och strukturella (tillgång till rehabilitering och uppföljning efter stroke, socialt stöd, avstånd till vård, osv). Ytterligare en möjlighet är att det finns en omedveten diskriminering hos den svenska strokevården.

Andra studier baserade på data från Riksstroke har visat på lägre tillgång till vård på strokeenhet² samt akut reperfu- sionsbehandling³ för lågutbildade jämfört med högutbildade. Tillgången till akut reperfusionsbehandling var även lägre för ensamboende jämfört med sammanboende patienter.³ Skillnader har också identifierats vad gäller sekundärpreven- tion för att förhindra återinsjuknande i stroke där patienter med hög inkomst, hög utbildning, samt sammanboende i högre utsträckning förskrivs antikoagulantia. Patienter med högre utbildning hade också högre chans att få statiner vid utskrivning.^{4,5} Vi observerade liknande mönster i denna un- dersökning, men de socioekonomiska skillnaderna i överlev- nad kunde inte förklaras av skillnader i förskrivning av se- kundärpreventiva läkemedel vid utskrivning från sjukhus.

Vår studie tyder på att patienter med låg socioekonomisk status utgör en målgrupp för intensifierad strokevård under och efter sjukhusvistelsen.



ANITA LINDMARK

Fil dr, förste forskningsassistent, Enheten för stat- istik, Handelshögskolan vid Umeå universitet
anita.lindmark@umu.se

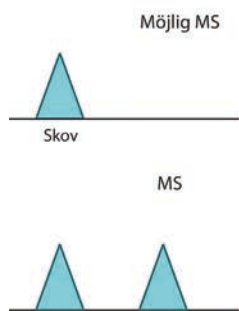
REFERENSER

1. Lindmark A, Glader EL, Asplund K, et al. Socioeconomic dispa- rities in stroke case fatality-Observations from Riks-Stroke, the Swedish stroke register. *Int J Stroke* 2014; 9:429-436.
2. Glader EL, Edlund H, Sukhova M, et al. Reduced inequality in ac- cess to stroke unit care over time: a 15-year follow-up of socioeco- nomic disparities in Sweden. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36:407-411.
3. Stecksén A, Glader EL, Asplund K, et al. Education level and in- equalities in stroke reperfusion therapy: observations in the Swe- dish stroke register. *Stroke* 2014; 45:2762-2768.
4. Sjölander M, Eriksson M, Asplund K, et al. Socioeconomic in- equalities in the prescription of oral anticoagulants in stroke pa- tients with atrial fibrillation. *Stroke* 2015; 46:2220-2225.
5. Sjölander M, Eriksson M, Glader EL. Social stratification in the dissemination of statins after stroke in Sweden. *Eur J Clin Pharma- col* 2013; 69:1173-1180.

	Dödlighet 8–28 dagar		Dödlighet 29 dagar–1 år	
	Andel, % (95% KI)	Justerad* oddskvot (95% KI)	Andel, % (95% KI)	Justerad* oddskvot (95% KI)
Utbildning				
grundskola	2,1 (1,9-2,3)	Referensvärde (OR=1,00)	5,3 (5,0-5,6)	Referensvärde (OR=1,00)
gymnasium	1,6 (1,5-1,8)	0,89 (0,76-1,03)	4,0 (3,8-4,3)	0,95 (0,86-1,05)
universitet	1,3 (1,1-1,5)	0,82 (0,65-1,05)	3,4 (3,0-3,7)	0,87 (0,77-0,97)
Inkomst				
låg	2,1 (1,9-2,4)	Referensvärde (OR=1,00)	5,2 (4,9-5,5)	Referensvärde (OR=1,00)
medel	1,9 (1,7-2,1)	0,96 (0,79-1,17)	4,8 (4,5-5,1)	0,96 (0,87-1,05)
hög	1,3 (1,1-1,5)	0,71 (0,59-0,87)	3,4 (3,1-3,6)	0,77 (0,69-0,85)
Ensamboende				
nej	1,6 (1,5-1,8)	Referensvärde (OR=1,00)	3,9 (3,8-4,1)	Referensvärde (OR=1,00)
ja	2,1 (1,9-2,3)	1,14 (1,01-1,29)	5,6 (5,2-5,9)	1,27 (1,16-1,40)
Födelseland				
Sverige	1,7 (1,6-1,9)	Referensvärde (OR=1,00)	4,4 (4,3-4,6)	Referensvärde (OR=1,00)
övriga Norden	2,0 (1,6-2,4)	1,09 (0,83-1,44)	5,2 (4,5-5,9)	1,06 (0,91-1,22)
övriga Europa	2,3 (1,7-2,8)	1,18 (0,96-1,45)	4,4 (3,6-5,1)	0,95 (0,78-1,15)
övriga länder	1,2 (0,6-1,8)	0,58 (0,27-1,26)	3,4 (2,4-4,3)	0,84 (0,58-1,22)

*justerad för kön, ålder, strotetyp, medvetandegrad vid ankomst till sjukhus, förmaksflimmer, diabetes, rökning samt insjuknandeår.

Tabell 1: Socioekonomiska variabler i förhållande till dödlighet efter stroke i den subakuta (8–28 dagar) samt sena (29 dagar–1 år) fasen efter stroke. Andel avlidna patienter samt justerade oddskvoter med 95% konfidensintervall (KI).

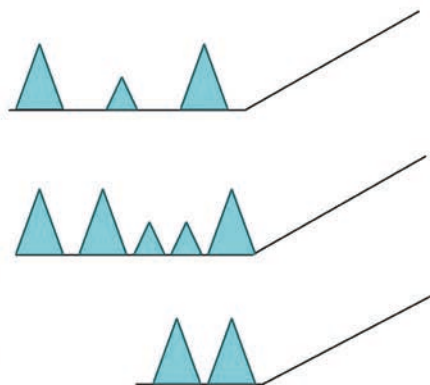
Diagnos

I klinisk rutin:
IgG oligoklonala band i likvor
IgG index

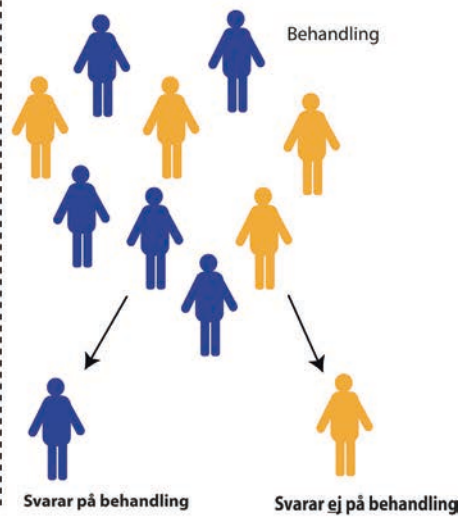
Prognos

Skovvis förlöpande

Progressiv

**Svar på behandling**

Behandling



Nya verktyg för att förutsäga sjukdomsaktivitet vid MS

Multipel skleros är en komplex sjukdom, en del patienter har ett mer godartat sjukdomsförlopp medan andra utvecklar svårare sjukdom med ökad skovfrekvens och snabbare progression. Nu har forskare identifierat en kombination av proteiner med potential att kunna fungera som biomarkör för att förutsäga framtida sjukdomsaktivitet. **Sandra Hellberg**, doktorand vid Institutionen för klinisk och experimentell medicin, Hälsouniversitetet i Linköping, skriver här om forskargruppens fynd.

Multipel skleros (MS) är en kronisk inflammatorisk och neurodegenerativ sjukdom i det centrala nervsystemet.¹ Varje år insjuknar i Sverige cirka 900 personer med MS och kvinnor i fertil ålder löper störst risk att drabbas. Sjukdomen börjar oftast i ett skovvis förlö-

pande förlopp som senare, hos majoriteten av patienter, får en mer progressiv karaktär med ökad funktionsnedsättning. Inom 15 år efter diagnos behöver cirka 10 procent av patienterna gånghjälpmedel trots behandling.

BIOMARKÖRER SOM KLINISKA VERKTYG

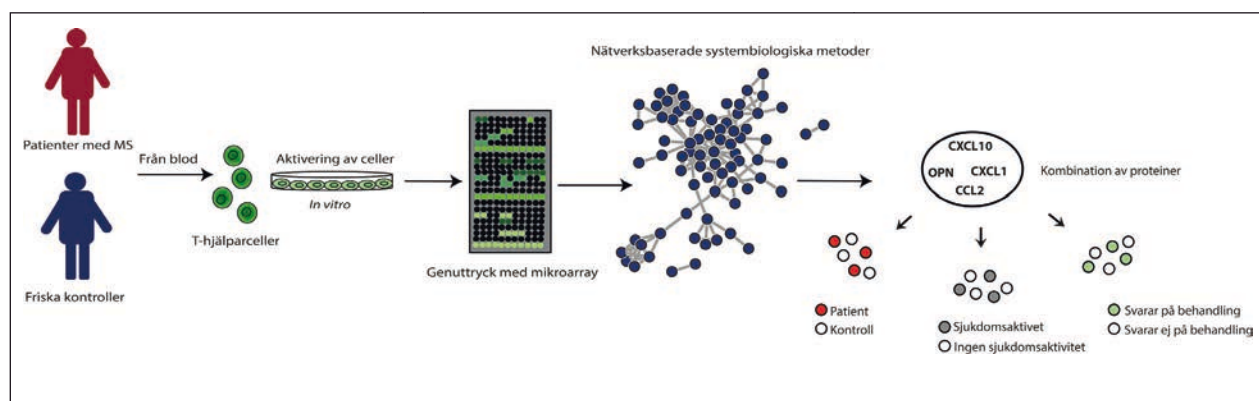
Den kliniska bilden vid MS är mångfacetterad; en del patienter har ett mer godartat sjukdomsförlopp medan andra utvecklar svårare sjukdom med ökad skovfrekvens och snabbare progression. Bilden kompliceras ytterligare av att en del patienter fortsätter att försämrats trots behandling. Det saknas i dag verktyg för att kunna förutsäga vilka patienter som riskerar att utveckla svårare sjukdom, vilket är av yttersta vikt för att i ett tidigt skede kunna välja rätt behandling för att bromsa sjukdomsför-

loppet. Biomarkörer har växt fram som ett värdefullt komplement till de kliniska parametrarna och kan bland annat användas för diagnostik, men också för att följa sjukdomsutveckling och hur en patient svarar på behandling (figur 1). Biomarkörer utgörs ofta av proteiner eller andra ämnen som kan mätas i blod eller likvor. Trots mycket forskning inom området, saknas pålitliga kliniskt användbara biomarkörer vid MS och de få som är etablerade används främst som stöd vid diagnostisering av patienter.² En bidragande orsak till denna kunskapslucka, och den stora utmaningen, är att MS är en mer komplex och heterogen sjukdom än vad man tidigare trott.

T-HJÄLPARCELLER ÄR VIKTIGA VID MS

Den tekniska utvecklingen inom molekylärbiologin har på senare tid gjort det

Figur 1. Biomarkörer behövs vid MS som stöd vid sidan av den kliniska diagnosen och skulle exempelvis kunna användas för att förutsäga om en patient med möjlig MS senare kommer att utveckla MS. Vidare behövs biomarkörer för att avgöra framtida sjukdomsförlopp; godartat med få skov och långsam progression eller en mer aktiv sjukdom med hög skovfrekvens och ökad funktionsnedsättning. Denna prognostiska information är viktig på flera sätt, bland annat påverkar den hur aktiv och vilken typ av behandling som ska ges. Biomarkörer behövs också för att förutsäga hur individuella patienter kommer att svara på behandling.



Figur 2. Översikt över studien. T-hjälparceller isolerades från blod från patienter med MS och friska kontroller och aktiverades *in vitro*. Genuttryck analyserades med mikroarray-teknik. Systembiologiska metoder användes för att konstruera ett nätverk för att titta på funktionellt relaterade gener. Ett antal gener från nätverket kunde mätas på proteinnivå och en kombination av dessa proteiner kunde användas för att skilja patienter från kontroller och kunde i två nya patientmaterial förutsäga sjukdomsaktivitet efter två år samt svar på behandling.

möjligt att undersöka och bearbeta stora mängder data. Ett exempel är mikroarray-teknik som gör det möjligt att samtidigt undersöka alla cirka 30 000 gener i det mänskliga genomet. Dessa tekniker har öppnat upp för nya och mer komplexa frågeställningar kring de immunologiska processer som driver sjukdomsutveckling vid MS. Resultaten från tidigare mikroarray-studier av genuttryck, där man undersökt om generna är "av" eller "på", har dock varit svårtolkade och gett inkonsekventa resultat.³ Tidigare studier har främst undersökt genuttryck i en blandning av olika immunceller, och mätningarna har gjorts i celler tagna direkt från blod, det vill säga de flesta cellerna befinner sig i ett viloläge. I en nyligen publicerad studie undersökte vi genuttrycket vid aktivering av immunceller från MS-patienter och friska kontroller med förhoppning om att kunna identifiera biomarkörer som ej hittats vid tidigare studier på vilande blodceller.⁴ Vi valde att fokusera på T-hjälpar- (Th) celler för att (1) de är en viktig del av immunförsvaret och avgörande för balansen mellan tolerans och immunitet och (2) både djurförsök och data från stora genomvida associationsstudier (GWAS) stödjer deras betydelse vid MS.^{5,6} En central del i sjukdomsförloppet vid MS verkar vara aktivering av Th-celler i blod och lymfkörtlar, vilket gör att de kan förflytta sig till det centrala nervsystemet. Där går de till attack mot det kroppsegna myelinet som omger nervtrådarna, vilket leder till inflammation och eventuella efterföljande kliniska

"Det saknas i dag verktyg för att kunna förutsäga vilka patienter som riskerar att utveckla svårare sjukdom, vilket är av yttersta vikt för att i ett tidigt skede kunna välja rätt behandling för att bromsa sjukdomsförloppet."

symtom. Vi använde oss av ett *in vitro*-system där Th-celler från blod stimulerades via T-cellsreceptorn tillsammans med hjälp-stimulering, för att efterlikna det som sker i kroppen när sjukdomsdrivande Th-celler aktiveras. En översikt över studien presenteras i figur 2.

NÄTVERKSBASERADE SYSTEMBIOLOGISKA METODER

Tidigare genuttrycksstudier har främst fokuserat på enskilda geners betydelse vid sjukdom, vilket har gett en ökad förståelse för viktiga sjukdomsdrivande processer, men ännu ej lett till användbara biomarkörer. En bidragande orsak till detta är att komplexa sjukdomar som MS inte beror på en defekt i en eller ett fåtal gener, utan där ett stort antal gener samverkar och driver sjukdom. För att avspegla denna komplexitet använde vi oss av nätverksbaserade systembiologiska metoder där man undersöker grupper av funktionellt kopplade gener och hur de samverkar i nätverk. Baserat på detta identifierade vi ett nätverk av gener som skiljde sig åt vid aktivering av Th-celler från patienter och kontroller.

De identifierade generna hade hög relevans för MS eftersom riskgener, som tidigare associerats med MS, var anrikade i nätverket. Gener utgör koden och ritningen för de proteiner som ska tillverkas och proteinerna i sin tur utför den biologiska funktionen. Vägen från gen till protein är en komplex process som regleras i många steg och nivåer och därför behöver exempelvis inte ett ökat uttryck av en viss gen betyda ökad produktion av dess protein. För att ytterligare säkerställa den biologiska relevansen av vårt nätverk valdes en uppsättning gener från nätverket och mättes på proteinnivå (osteopontin, CCL2, CXCL1 och CXCL10). Vi fann att de skillnader som kunde detekteras på gennivå även avspeglades på proteinnivå och att en kombination av dessa proteiner (OPN+CXCL1+CXCL10-CCL2) kunde särskilja patienter från kontroller.

PROTEINER KAN FÖRUTSÄGA SJUKDOMSAKTIVITET

Proteiner är lättillgängliga och oftast mätbara i kroppsvätskor och är därför lämpliga att använda som biomarkörer.

Vi ville därför testa om de fyra identifierade proteinerna kunde användas som biomarkörer vid MS. I en ny grupp av patienter med möjlig eller tidig MS och friska kontroller kunde dessa proteiner mätas i likvor och återigen kunde samma kombination av proteiner skilja sjuk från frisk. Än viktigare var att denna kombination också kunde användas i prognostiskt syfte för att förutsäga sjukdomsaktivitet efter två år hos dessa patienter. Denna förmåga att kunna förutsäga sjukdomsaktivitet efter två år var specifik för just MS, då kombinationen av dessa proteiner inte kunde förutsäga sjukdomsaktivitet i två andra autoimmuna sjukdomar, reumatoid artrit och systemisk lupus erythematosus. I en mindre, tredje grupp av patienter med MS kunde dessa proteiner också förutsäga svar på behandling med natalizumab, en av de mest effektiva bromsmedicinerna vid MS.

SLUTSATS

Genom att studera genuttryck hos *in vitro*-aktiverade Th-celler från patienter och kontroller kunde vi identifiera biologiskt relevanta gener och deras motsvarande proteiner med hjälp av systembiologiska metoder. Baserat på detta fann vi att en kombination av proteinerna kunde användas för att skilja frisk från sjuk, förutsäga sjukdomsaktivitet efter två år och svar på behandling. Denna kombination av proteiner verkar lovande som en potentiell kliniskt användbar biomarkör, men det behövs fler och större studier innan biomarkören kan komma att användas i klinisk rutin.



SANDRA HELLBERG
Doktorand, Institutionen
för Klinisk och
Experimentell Medicin
Hälsouniversitetet,
Linköping
sandra.hellberg@liu.se

REFERENSER

1. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature reviews* 2015; 15(9):545-558.
2. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2014; 13(1):113-126.
3. Kemppinen AK, Kaprio J, Palotie A, Saarelainen J. Systematic review of genome-wide expression studies in multiple sclerosis. *BMJ open* 2011; 1(1):e000053.
4. Hellberg S, Eklund D, Gawel DR, Kopsen M, Zhang H, Nestor CE, et al. Dynamic Response Genes in CD4+ T Cells Reveal a Network of Interactive Proteins that Classifies Disease Activity in Multiple Sclerosis. *Cell reports* 2016; 16(11):2928-2939.
5. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011; 476(7359):214-219.
6. Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, Tubridy N, Mills KH. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clinical and experimental immunology* 2010; 162(1):1-11.

XADAGO
(safinamid)

Ny tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) hos vuxna patienter i mellan till sent stadium av idiopatisk Parkinsons sjukdom med symtomfluktuationer

- Verkar genom både dopaminerga och icke-dopaminerga verkningsmekanismer
- Ökar on-tiden utan besvärande dyskinesier
- Stabiliserar de motoriska symtomen i upp till 2 år
- Subventioneras endast som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-Off"-syndrom trots optimal behandling med levodopa.

Referens: Xadago SPC 2017/02. Referensnummer: S06 2017

Xadago (safinamid) 50 & 100 mg filmraderade tabletter, monoaminoxidaser-hämmare. RX, (F) Subventioneras endast som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-Off"-syndrom trots optimal behandling med levodopa.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Indikation: Xadago är indicerat för behandling av vuxna patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom som tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) enbart eller i kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom hos patienter i mellan till sent stadium med symtomfluktuationer. Varning & försiktighet: Vänligen läs produktresumén innan förskrivning. Samtidig användning med SSRI och MAO-hämmare, nedsatt leverfunktion, näthinneförtvning, impulskontrollstörningar och dopaminerga biverkningar. Har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Kontakt: Nigaard Pharma AS, Medicion Village, 223 81 Lund, contact@zambongroup.com Baserad på produktresumé: 2017/02. Se www.fass.se för mer information.

Zambon



Rädsla för att falla hos personer med **Parkinsons sjukdom**

Många personer med Parkinsons sjukdom är rädda för att falla. Denna rädsla kan leda till att man undviker aktiviteter och får en försämrad livskvalitet. Rädslan i sig kan också öka risken för framtida fall. **Stina Jonasson**, sjukgymnast och biträdande forskare vid Lunds universitet, skriver här om sin avhandling där hon bland annat undersökt hur rädsla för att falla bland personer med Parkinsons sjukdom påverkar vardagen.



Man skulle kunna föreställa sig att rädsla för att falla skulle kunna vara gynnsamt för personer med försämrad balansförmåga. Rädslan kanske kan bidra till en ökad försiktighet och därmed en minskad förekomst av fall? Forskning visar dock på raka motsatsen: Personer med en stark rädsla för att falla löper större risk för att falla jämfört med de med mindre uttalad rädsla.^{1,2} Rädsla för att falla är alltså inget som skyddar individen.

Ungefär 22 000 personer i Sverige lever med Parkinsons sjukdom.³ Postural instabilitet utgör ett av de klassiska symtomen, det vill säga svårigheter att bibehålla balansen i statiska och dynamiska positioner.⁴ Detta medför att personer med Parkinsons sjukdom faller betydligt oftare än ålders-

matchade personer utan sjukdomen.⁴ En metaanalys har visat att ungefär 60 procent av alla med Parkinsons sjukdom faller varje år och ungefär 40 procent faller upprepade gånger varje år.⁵ Förutom detta är rädsla för att falla vanligt förekommande. Rädslan är främst utbredd bland personer som har fallit tidigare, men rapporteras även hos de som inte har fallit.⁶

Rädsla för att falla har definierats som en "bestående bekymran för att falla som leder till undvikande av aktiviteter som individen fortfarande är kapabel att genomföra".⁷ Denna rädsla kan få stora konsekvenser i vardagen. Utöver att öka risken för framtida fall¹ kan rädslan även bidra till en stillasittande livsstil och en försämrad livskvalitet.^{8,9} Sammantaget gör detta rädsla för att falla hos personer med Parkinsons

sjukdom till en viktig aspekt att beakta, såväl för forskare som för kliniker och rehabiliteringsteam.

Avhandlingen "Fear of falling in persons with Parkinson's disease" eller "Rädsla för att falla hos personer med Parkinsons sjukdom" försvarades vid Lunds universitet den 4 november 2016. Denna syftade bland annat till att utöka och fördjupa förståelsen av rädsla för att falla hos personer med Parkinsons sjukdom. En ökad förståelse för vad rädsla för att falla är och vad det innebär för personer med Parkinsons sjukdom är väsentligt för att på sikt kunna utveckla effektiva metoder för att förebygga eller minska rädslan.

"En ökad förståelse för vad rädsla för att falla är och vad det innebär för personer med Parkinsons sjukdom är väsentligt för att på sikt kunna utveckla effektiva metoder för att förebygga eller minska rädslan."

FÖRKLARANDE FAKTORER

Ett av avhandlingens delarbeten¹⁰ syftade till att identifiera faktorer som kan förklara en bekymran för att falla hos personer med Parkinsons sjukdom. Data samlades in via postenkäter och hembesök. Deltagarna bestod av 241 personer (39 procent kvinnor) med Parkinsons sjukdom. Deras medianålder var 70 år och medianvärdet för sjukdomsduration var 8 år. Data analyserades med hjälp av en multivariabel ordinal regressionsanalys, där bekymran för att falla utgjorde beroende variabel. Drygt tjugo olika parkinsonrelaterade faktorer (till exempel tidigare fall, kognitiv funktion och motoriska fluktuationer), personfaktorer (kön, ålder och generell tilltro till den egna förmågan) och omgivningsfaktorer (till exempel boendeform, användande av gånghjälpmedel och innehav av trygghetslarm) studerades som oberoende variabler.

Studien visade att flera olika faktorer kunde förklara en bekymran för att falla hos personer med Parkinsons sjukdom. Upplevda gångsvårigheter i vardagslivet var den överlägset starkaste förklarande faktorn. Dessutom utgjorde ortostatism, motoriska symtom, ålder och fatigue signifikant förklarande faktorer för en bekymran för att falla.¹⁰ Nagelkerkes pseudo-R² för den totala modellen var 0,73 vilket tyder på en förklaringsgrad på 73 procent. Det innebär att merparten av variationen i bekymran för att falla kunde förklaras utifrån gångsvårigheter i vardagslivet, ortostatism, motoriska symtom, ålder och fatigue.

UPPLEVELSER AV RÄDSLOR FÖR ATT FALLA

I ett annat (ännu opublicerat) delarbete i avhandlingen användes en kvalitativ design för att utforska hur personer med Par-

kinsons sjukdom upplever sin rädsla för att falla. I studien djupintervjuades 12 personer (50 procent kvinnor) med Parkinsons sjukdom. Deras medianålder var 70 år och medianvärdet för sjukdomsduration var 9 år. En strukturerad intervjuguide användes som innehöll frågor av typen "Vad betyder det för dig att vara rädd för att falla?", "Vad tror du det är som gör dig rädd för att falla?" och "Beter du dig annorlunda för att du är rädd för att falla?". Intervjuerna transkriberades och analyserades med hjälp av kvalitativ innehållsanalys.

Studien visade att rädsla för att falla påverkade deltagarnas vardag på flera olika sätt, vilket beskrevs under tre olika teman. Det första temat handlade om att rädslan för att falla störde det vardagliga livet. Rädslan beskrevs som en känsla av sårbarhet som fick deltagarna att känna sig nervösa och osäkra. Rädslan uppgavs öka i ensamhet och det fanns en oro för att inte kunna ta sig upp igen efter ett fall. Rädslan gjorde att vardagen tedde sig mer skrämmande och farofylld. Vissa deltagare uppgav en rädsla för att falla i basala vardagliga aktiviteter, såsom att sträcka sig efter något, vända sig om i stående eller resa sig från liggande eller sittande. Den fysiska miljön, såsom trappor, ojämna och hala underlag, kunde också bidra till ökad rädsla för att falla. Deltagarna beskrev att deras rädsla begränsade dem i vardagen och ibland förtog glädjen ur aktiviteter som tidigare hade uppfattats som lustfyllda. Några längtade efter ett " normalt liv" – ett liv utan rädsla för att falla föreställdes vara friare, aktivare och enklare att leva.

Det andra temat handlade om att rädsla för att falla var en varierande upplevelse. Deltagarna var medvetna om den ökade fallrisk som föreligger när man har Parkinsons sjukdom, vilket i sig ökade deras rädsla för att falla. De visste att fall kan inträffa plötsligt och när som helst. Egna såväl som andra personers erfarenheter av fall bidrog till rädslan. Ökade gångsvårigheter, överrörlighet, stelhet och balanssvårigheter, men även humöret i allmänhet och trötthet kunde påverka rädslan för att falla. Vissa beskrev att personer i omgivningen stressade dem och många beskrev att folk gärna ville hjälpa till, men utan att veta hur. Att bli hjälpt "på fel sätt" var också något som ökade rädslan för att falla.

Det tredje temat handlade om att hantera rädslan genom att använda olika strategier. Aktiviteter utfördes med en ökad försiktighet och i ett lugnare tempo. Deltagarna tänkte aktivt på hur de gick och rörde sig. Många uttryckte att de var extra vaksamma när de gick i trappor, framför allt om de bar på något samtidigt. Somliga aktiviteter undveks helt och hållet, eftersom rädslan för att falla i dessa aktiviteter var allt för stark. Vissa deltagarna nämnde exempelvis att de sällan besökte affärer och butiker på grund av en ökad rädsla för att falla. Deltagarna beskrev att de tog stöd och hjälp från personer i omgivningen och av olika hjälpmedel för att hantera sin rädsla för att falla. Gånghjälpmedel kunde ibland minska rädslan, men uppfattades inte som helt säkra. En annan strategi var att bortse från sin rädsla för att falla. Många beskrev att de utförde aktiviteter trots en rädsla för att falla – aktiviteten prioriterades helt enkelt högre än rädslan. Vissa beskrev att de gick ut på promenader och "hoppades på det bästa", och några menade att roliga och lustfyllda aktiviteter kunde ta bort fokus från rädslan så att de helt enkelt glömde bort att de var rädda för att falla.

"Rädslan beskrevs som en känsla av sårbarhet som fick deltagarna att känna sig nervösa och osäkra."

KLINISKA IMPLIKATIONER

Så, vilka lärdomar kan dras utifrån avhandlingen? Den syftade inte till att förebygga eller minska rädslan för att falla, men resultaten innehåller ändå vissa aspekter som kan vara värda att beakta i framtida interventionsstudier, liksom i klinisk praxis. Sammanfattningsvis tyder avhandlingen på att åtgärder som syftar till att förebygga eller minska rädsla för att falla hos personer med Parkinsons sjukdom bör vara individuellt anpassade och fokusera på flera olika aspekter, exempelvis parkinsonrelaterade symtom och svårigheter, aktiviteter och omgivande faktorer.

Mer specifikt tyder avhandlingen på att interventioner med fördel bör innefatta gångövningar av olika slag, i olika miljöer (till exempel gångövningar på olika underlag, både inomhus, utomhus, i hemmet och ute i samhället). Detta föreslås eftersom gångsvårigheter i vardagen var den enskilt starkaste förklarande faktorn för bekymran för att falla och eftersom deltagarna i intervjustudien uttryckte att gångsvårigheter bidrog till en ökad rädsla för att falla. Trappgång kan tänkas behöva specifik uppmärksamhet och träning, liksom att lära personer med Parkinsons sjukdom att använda sina gånghjälpmedel på ett ändamålsenligt och säkert sätt. Man behöver även försäkra sig om att personerna använder gånghjälpmedel som är lämpliga och säkra för just deras behov.

Aktiviteter och övningar som syftar till att minska rädsla för att falla hos personer med Parkinsons sjukdom utförs kanske bäst i grupp, alternativt med andra personer i närheten. Detta skulle kunna öka möjligheterna för personer med Parkinsons sjukdom att delta, eftersom rädslan uttrycktes öka i ensamhet.

Att minimera inverkan av och lära personer med Parkinsons sjukdom att hantera gångsvårigheter, ortostatism, motoriska symtom och fatigue kan tänkas bidra till en minskad rädsla för att falla, framför allt när personerna åldras. Detta eftersom alla dessa faktorer (även ålder) var signifikant förklarande faktorer till en bekymran för att falla.

Slutligen vore det önskvärt med en ökad förståelse för rädsla för att falla, såväl hos kliniskt yrkesverksam personal och forskare som i samhället i stort. Det bör föras en dialog med varje person med Parkinsons sjukdom som är rädd för att falla, för att kunna erbjuda hjälp på ett sätt som passar den enskilda individen.



STINA JONASSON/Foto: Erik Skogh
Leg sjukgymnast och biträdande forskare,
Aktivt och hälsosamt åldrande, Institutionen för
hälsovetenskaper, Lunds universitet
stina.jonasson@med.lu.se

REFERENSER

1. Lindholm B, et al. Prediction of Falls and/or Near Falls in People with Mild Parkinson's Disease. PLoS One 2015; 10(1):e0117018.
2. Delbaere K, et al. Determinants of disparities between perceived and physiological risk of falling among elderly people: cohort study. BMJ 2010; 341:c4165.
3. Lökk J, et al. Drug and treatment costs in Parkinson's disease patients in Sweden. Acta Neurol Scand 2012; 125(2):142-147.
4. Kim SD, et al. Postural instability in patients with Parkinson's disease. Epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs 2013; 27(2):97-112.
5. Pickering RM, et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22(13):1892-1900.
6. Matinoli M, et al. Mobility and balance in Parkinson's disease: a population-based study. Eur J Neurol 2009; 16(1):105-111.
7. Tinetti ME and Powell L. Fear of falling and low self-efficacy: a cause of dependence in elderly persons. J Gerontol 1993; 48 Spec No:35-38.
8. Bryant MS, et al. Relationship of falls and fear of falling to activity limitations and physical inactivity in Parkinson's disease. J Aging Phys Act 2015; 23(2):187-193.
9. Rahman S, et al. On the nature of fear of falling in Parkinson's disease. Behav Neurol 2011; 24(3):219-228.
10. Jonasson SB et al. Concerns About Falling in Parkinson's Disease: Associations with Disabilities and Personal and Environmental Factors. J Parkinsons Dis 2015; 5(2):341-349.

AVHANDLING: Fear of falling in persons with Parkinson's disease, Stina B Jonasson

HUVUDHANDLEDARE: Jan Lexell, biträdande handledare Maria H Nilsson

YTTERLIGARE MEDFÖRFATTARE I AVHANDLINGENS DELSTUDIER: Susann Ullén, Susanne Iwarsson och Gunilla Carlsson

FINANSIELLT STÖD: MultiPark och Medicinska Fakulteten vid Lunds universitet, samt Parkinsonfonden. En av delstudierna utgjorde en del av ett större projekt (Home and health in people ageing with Parkinson's disease) som i sin tur finansierats av Ribbingska Sjukhemets Minnesfond, Greta och Johan Kocks stiftelse samt Neuroförbundet (NHR).



STRÅLDOSEN KAN SÄNKAS

vid FDG-PET

“FDG-PET är väl etablerad som en robust och känslig metod för att påvisa eller utesluta neurodegenerativ sjukdom vid oklara symptom.”

Avancerad hjärnavbildning blir allt vanligare vid demensdiagnostik. Ny forskning visar att det går att minska stråldosen avsevärt vid PET-undersökning med likvärdigt resultat. Därmed öppnas nya möjligheter skriver **David Fällmar**, ST-läkare i Bild- och funktionsmedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Ett världsomspännande demografiskt skifte äger för närvarande rum, med ett hastigt stigande antal äldre. Eftersom risken att insjukna i neurodegenerativa sjukdomar stiger med ökande ålder, så kommer förekomsten av dessa att öka påtagligt. År 2015 uppskattades antalet människor i världen med demenssjukdom till 46,8 miljoner – och enligt prognoser kommer den siffran att stiga till 131,5 miljoner till år 2050.¹ Även Parkinsons sjukdom och andra neurodegenerativa sjukdomar förväntas öka i prevalens.

Neuroradiologiska hjärnavbildningsmetoder, oftast med datortomografi (DT), har traditionellt använts för att värdera förekomst av cerebrovaskulär sjukdom, samt för att utesluta andra behandlingsbara orsaker till symtomen, som till exempel hjärntumör. I takt med att bildkvaliteten och kunskapen om sjukdomarna har ökat, så har fokus glidit över till att även påvisa fynd som kan stärka den kliniska diagnosmisstanken, eftersom en del direkta och indirekta tecken kan ses på bilderna. Vid neurodegenerativa demenssjukdomar, progressiv supranukleär pares och multipel systematrofi kan man se olika mönster av atrofi som kan tala för eller emot vissa diagnoser. I tidigt sjukdomsskede är detta inte särskilt uttalat, och ibland är

det svårt att skilja patologisk atrofi från normalt åldrande. Därför krävs det andra avbildningsmetoder med större känslighet. Perfusion och glukosmetabolism kan mätas och avbildas med funktionella metoder. Sådana metoder har större chans att hitta sjukdomarna i tidigt skede. Glukosmetabolism i hjärnbarken kan avbildas med positronemissionstomografi (PET) genom att spåra omsättningen av en injicerad positronemitterande sockeranalogue, ¹⁸F-fluorodeoxyglukos (FDG).

DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

FDG-PET är väl etablerad som en robust och känslig metod för att påvisa eller utesluta neurodegenerativ sjukdom vid oklara symptom. Vid misstänkt demens kan metoden påvisa tydliga nedsättningar tidigare än neuropsykologiska tester.² Flera studier har visat att nedsatt glukosupptag i bland annat posteriora gyrus cinguli kan ses hos patienter med Alzheimers sjukdom redan innan de uppfyller kliniska demenskriterier.³ Undersökning med FDG-PET kan ofta bidra differentialdiagnostiskt hos patienter med kliniskt svårtolkad demenssjukdom eftersom de olika demenssjukdomarna har olika nedsättningsmönster.⁴ Alzheimerdemens med tidigt frontalt engagemang tillhör de svårare dif-

ferentialdiagnoserna, eftersom nedsättningsmönstret i stor utsträckning kan likna frontotemporal demens. Hos andra patienter kan en frontotemporal demens ha en mycket övertygande bild, inte minst vid semantisk demens som ofta har en mycket påtagligt sänkt metabolism i den mest anteriora delen av temporalloben. Lewykroppsdemens kan inte pålitligt diagnostiseras med morfologisk neuroradiologi, eftersom sjukdomen inte har något utpräglat atrofimönster. Nuklearmedicinsk undersökning av dopaminsystemet blir ofta nödvändig, men sjukdomen kan också ha en typisk bild på FDG-PET, med en temporoparietal och occipital nedsättning, i kombination med bevarad metabolism i precuneus och posteriora gyrus cinguli.

Parkinsons sjukdom och parkinson-plus-syndrom kan påvisas i tidigt skede med dopamintransporterscintigrafi (Dat-Scan) eller PE2I-PET, men sjukdomarna kan då inte säkert skiljas från varandra. Atofimönster på morfologisk undersökning (i praktiken magnetresonanstomografi, MRT) kan ge viss vägledning, men differentialdiagnostiken blir tydligare med FDG-PET.

För att underlätta diagnostiken omvandlar man ofta PET-bilderna till så kallade Z-score-kartor, vilket har visats öka säkerheten hos bedömare, i synnerhet för de mindre erfarna.⁵ Den individuella bilden normaliseras, vilket innebär att den förvrängs något för att passa i ett standardiserat koordinatsystem. Därefter identifieras ett stort antal mätpunkter längs cortex, och den aktuella patientens mätvärden jämförs med en databas av friska kontrollpersoner. Ett statistiskt värde (Z-score) tas fram för varje mätpunkt som anger hur många standarddeviationer som det aktuella mätvärdet skiljer sig från motsvarande värde i normaldatabasen. Därefter "trösklar" man värdena så att endast de områden som har en signifikant nedsättning visas upp. Detta visas oftast som en 3D-renderad hjärnbild (patientens egna eller en standardhjärna), med färgkodade fläckar som visar områden med nedsatt upptag (Bild 1). Diagnostikern kan snabbt känna igen ett typiskt nedsättningsmönster. Det är viktigt att komma ihåg att dessa bilder har genomgått omfattande postprocessning, och det finns flera tekniska fallgropar som kan ge falskt positiva och falskt negativa resultat, och därför gran-

skar man alltid den oprocessade PET-bilden tillsammans med en morfologisk bild av patientens hjärna (DT eller MRT).

LÅGDOS FDG-PET

Trots att FDG-PET är mer aktuell än någonsin och har en hög efterfrågan är det vid det här laget en gammal metod. Moderna PET-kameror skiljer sig avsevärt från äldre, bland annat genom att de alltid kombineras med en DT eller MR, alltid har "tredimensionell avläsning" och ofta har teknologiskt avancerade tilläggfunktioner som time-of-flight-detektion. En minst lika stor utveckling har skett på mjukvarusidan, där gammaldags bildrekonstruktion med filtrerad bakåtprojektion har bytts mot iterativa rekonstruktioner. Förslag på dosering av FDG finns i publicerade riktlinjer^{6,7} och är baserade på många års klinisk och vetenskaplig praxis. En normal dos FDG ligger ofta mellan 200 och 400 megabecquerel (MBq), exempelvis kan man ge 3 MBq per kilo kroppsvikt (ibland mer). Den effektiva stråldosen som patienten erhåller är i storleksordningen 4–5 millisievert (mSv), vilket är i samma storleksordning som vad man får av en datortomografiundersökning av buken. Denna stråldos är å ena sidan inte försumbar, men är å andra sidan sällan relevant på grund av patienternas ålder. Den teknologiska utveckling som ägt rum sedan mitten av 1990-talet borde medge en avsevärd dosminskning med väsentligen bibehållen bildkvalitet, vilket var uppslaget för ett forskningsprojekt som nu pågår på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

En minskning av dosen vid FDG-PET har större betydelse än bara minskad strålbörda för en grupp äldre patienter med sannolik komorbiditet. Nuklearmedicinsk personal utsätts oundvikligen för icke-försumbara stråldoser eftersom det är själva patienten som är strålkällan. Den positronemitterande beståndsdel i FDG är fluor-18, vilken har en halveringstid på 110 minuter. FDG tillverkas därför ofta i en stor mängd tidigt på morgonen och ska räcka till alla patienter som undersöks den dagen. Den relativt generösa halveringstiden gör att man kan göra PET-undersökningar med fluor-18-baserade spårämnen utan att ha en tillgänglig

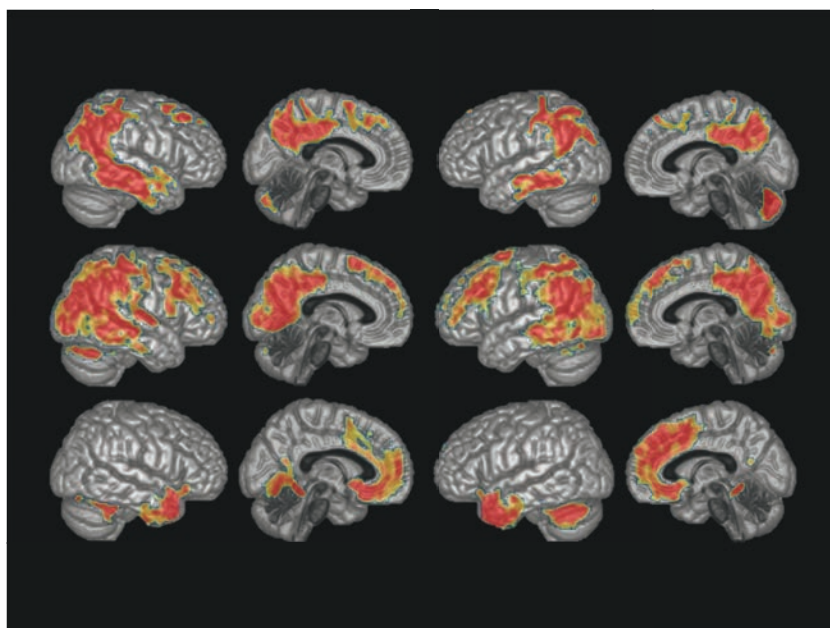


Bild 1. Z-score-kartor av tre typiska patientfall. Den övre raden visar en patient med Alzheimers sjukdom, raden i mitten en patient med Lewykroppsdemens och den nedre raden visar en patient med frontotemporal demens av semantisk typ (semantisk demens). Z-score-kartorna är framtagna med Hermes Brass och visar områden med signifikant nedsatt glukosmetabolism i gult och rött, överprojicerat på en standardhjärna i grått.

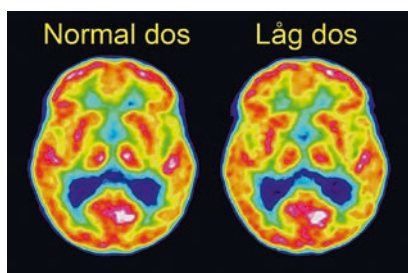


Bild 2. SUV-ratio erhållna med normal respektive låg dos FDG varierar med några enstaka procent. Ingen kliniskt relevant bias kunde påvisas i studien (Fällmar D, et al 2016).

cyklotron. Det innebär att man kan köpa in spårämnet från en annan stad eller till och med ett annat land. Om undersökningen kan göras med lägre dos ställer det lägre krav på den mängd som behövs och på tidpunkten som undersökningen ska genomföras på.

Andra vinster med en dosminskning är dock av ännu större betydelse. Friska försökspersoner kan rekryteras till forskningsstudier med en betydligt mer liberal hållning än vad tidigare har varit möjligt. Detta gäller i synnerhet unga människor eftersom strålkänsligheten är betydligt större ju yngre man är. Med en påtagligt sänkt dos blir även undersökningar av barn mindre kontroversiell. Den andra stora vinsten med en sänkt dos är att ett upplägg med upprepade undersökningar blir tänkbar. Möjligheterna att mäta hastigheten på försämring vid ett sjukdomsförlopp eller att monitorera effekt av ett läkemedel eller annan behandling öppnar sig.

PÅGÅENDE FORSKNING

I december 2016 försvarade jag min avhandling "Visual assessment of perfusion and metabolism in neurodegenerative dementia",⁸ som innehöll två delarbeten om FDG-PET i låg dos. Delarbete två utgjordes av en publicerad artikel där vi undersökt PET-bilder erhållna från normal, låg och ultralåg dos FDG.⁹ Åtta patienter med neurodegenerativ demenssjukdom och 17 friska försökspersoner genomgick två FDG-PET vid separata tillfällen, där den ena undersökningen gjordes efter en normal dos (3 MBq/kg) och den andra undersökningen efter en fjärdedels dos (0,75 MBq/kg). Den uppmätta signalen vid en PET-undersökning omvandlas ofta

till SUV-värden (standard uptake value). När man undersöker hjärnan gör man ofta kvoter mellan SUV-värdet i olika regioner och en referensregion, som kan vara cerebellum, pons eller ett medelvärde från hela hjärnan. Dessa kvoter kallas SUV-ratio och är ett användbart sätt att värdera regionala avvikelser i glukosupptag. Vår studie visar att SUV-ratio erhållna med normal och låg dos varierade med några enstaka procent och att ingen kliniskt relevant bias kunde påvisas (Bild 2). Ytterligare fem försökspersoner genomgick undersökningar med normal och ultralåg dos, med endast en tiondels normal dos. Hos dessa var variationen i SUV-kvoter något större, men fortfarande i storleksordningen enstaka procent.

Delarbete tre i avhandlingen utgjordes av ett opublicerat manuskript där vi jämför diagnostiska egenskaper hos Z-score-kartor baserade på ovan nämnda lågdosundersökningar. Samtidigt som projektet fortlöper har PET-centrum vid Akademiska sjukhuset i Uppsala nu gått ned avsevärt i den FDG-dos som används vid kliniska undersökningar av hjärnan. Detta innebär en vinst för både patienter och personal, samt en minskad kostnad och ökad flexibilitet vid bokning. Vilka implikationer som projektet får för framtida forskning, både med avseende på vad man undersöker, hur man lägger upp studierna och vilka man inkluderar, återstår att se.

SAMMANFATTNING

Dosen som ges vid en FDG-PET-undersökning av hjärnan kan sänkas påtagligt jämfört med nuvarande praxis, med väsentligen bibehållen bildkvalitet. Detta kan få fördelaktiga kliniska konsekvenser och öppnar upp helt nya möjligheter för forskningsprojekt, både vad gäller inklusion av friska försökspersoner och vad gäller studieupplägg med upprepade undersökningar. Det är ingen underdrift att påstå att FDG-PET är ett kraftfullt och användbart redskap, som trots sin ålder känns mer aktuell än någonsin.



DAVID FÄLLMAR
ST-läkare i Bild- och funktionsmedicin,
Akademiska sjukhuset,
Uppsala
david.fallmar@radiol.uu.se

REFERENSER

1. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M. World Alzheimer Report 2015 [online]. Available at: <http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>. Accessed 2016-02-11.
2. Drzezga A. Diagnosis of Alzheimer's disease with [18F]PET in mild and asymptomatic stages. *Behav Neurol* 2009; 21:101-115.
3. Shivamurthy VK, Tahari AK, Marcus C, Subramaniam RM. Brain FDG PET and the diagnosis of dementia. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204:W76-85.
4. Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, Mino-shima S, Frey KA. Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2014; 34:684-701.
5. Lehman VT, Carter RE, Claassen DO, et al. Visual assessment versus quantitative three-dimensional stereotactic surface projection fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Clin Nucl Med* 2012; 37:721-726.
6. Waxman AD, Herholz K, D.H. L, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for FDG PET Brain Imaging, Version 1.02009.
7. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borcht T, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2009; 36:2103-2110.
8. Fällmar D. Visual assessment of perfusion and metabolism in neurodegenerative dementia. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis, 2016, 65 s. 2016.
9. Fällmar D, Lilja J, Kilander L, et al. Validation of true low-dose 18F-FDG PET of the brain. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6:269-276.

Demens



Så upptäcktes pannlobsdemens



Det är nu drygt fyrtio år sedan **Arne Brun**, då professor i neuropatologi vid Lunds universitet, presenterade sin forskning kring sådana hjärnförändringar som i dag förknippas med pannlobsdemens, vilket var en okänd sjukdom på den tiden. Här skriver han själv om sitt banbrytande pionjärarbete.

Efter läkarexamen 1957 startade jag en blygsam verksamhet inom neuropatologi, en specialitet som då inte fanns vid Lunds universitet eller universitetssjukhus. Klinikledningen tog mina ambitioner på allvar och sände mig 1961–1963 till Harvard, Boston, USA för att ta hem kunskaper i ämnet. Denna nyfikenhet eller öppenhet för nya utblickar har alltid stått för mig som det essentiella i ett universitets anda. Och det blev avgörande för mina framtida möjligheter att bedriva hjärnstudier i Lund. Väl återkommen efter lärorika år i Boston fann jag att man förberett min verksamhet med egna lokaler, specialutrustning och personal efter mina önskemål! En ung läkare i dag kan väl bara drömma om en sådan etableringsstart. Detta förtroende från mina överordnade motiverade mig naturligtvis extra. Först i efterhand har jag reflekterat över vad detta kan ha väckt för akademisk avund bland kollegor.

En nackdel var dock att jag var helt ensam på området, utan någon klok äldre att konsultera inom just min specialitet. Jag fann emellertid kontakter på andra kliniker såsom hos neurologprofessor Gunnar Wohlfart, som jag varit underläkare hos, och hos neurofysiologen David Ingvar. Jag försökte hela tiden vara på min vakt mot missuppfattningar, som jag ju oemotsagd lätt kunde odla i min ensamhet. När det kom till kritan trivdes jag emellertid med min



Bild 1. Snitt genom bakre pannloberna vid temporallobsspetsen hos A normal, B måttligt uttalad frontotemporal demens och C vid svår frontotemporal demens. Stegvis förtunning av barken och corpus callosum, samt vidgning av ventrikelsystemet och skrupning av basala ganglierna sammansatta av C och P. C=caudatus, P=putamen, CC=corpus callosum, V=ventrikel.

ensamtillvaro där jag kunde studera vad jag fann intressant. Detta gav mig så småningom möjlighet att ägna mig åt frontotemporal demens eller pannlobsdemens vid sidan av rutinbiopsier och annan verksamhet på patologen.

NY UNDERSÖKNINGSTEKNIK AVGÖRANDE

Detta var i början av sextioalet, en tid då man ännu och några årtionden framåt hade god tillgång till hjärnmateriel. Jag upplevde det som en stimulerande utmaning att söka ta reda på vad som drabbat arma medmänskör med demenssjukdomar och därtill lära mig något nytt om hjärnans funktionssätt. Jag gick från början konsekvent in för en "totalteknik" som tillät att alla delar av hjärnan kunde granskas i mikroskopet, detta med tanke på hjärnans komplexa funktionssätt. Idén till metoden kom från mitt arbete på labbet vid Harvard där hela hjärnor bäddades in i celloidin och seriesnittades i tiotusentals tunna snitt så att varje struktur kunde letas upp och studeras i mikroskopet. Detta var nu praktiskt ogenomförbart i min situation, varför jag valde semiseriesnittning av hela hjärnan från konsekutiva 8–9 millimeter tjocka helhjärnsskivor inbäddade i paraffin. Detta gav storsnitt med en mycket god täckning av alla delar med möjlighet att studera förändringarnas typ, lokal och utbredning, regionala variationer i svårighetsgrad och eventuell asymmetri. Snitten var 5 tusendels millimeter tunna och handflastora vilket säger något om de tekniska

"Jag upplevde det som en stimulerande utmaning att söka ta reda på vad som drabbat arma medmänskör med demenssjukdomar och därtill lära mig något nytt om hjärnans funktionssätt."

ka kraven på mina skickliga medhjälpare laboratorieassistenterna, som de kallades på den tiden.

EN GÅTFULL SJUKDOM DYKER UPP

Sålunda utrustad tog jag itu med problemfallen. Alzheimers sjukdom var redan då en stor fråga. Vid denna sjukdom fann jag tack vare den använda tekniken tidigare okända förändringar, till exempel en skada på den vita substansen av typ inkomplett infarkt, och ett mönster för alzheimersjukdomens utveckling och spridning till olika delar av hjärnan, vilken senare togs över av de tyska makarna Braak och fick deras namn. Forskningen kring amyloid har sedan mitten av 1970-talet resulterat i myriader av skrifter men ännu ingen bot för Alzheimers sjukdom. Flera tidigare okända eller föga kända sjukdomar visade sig i mitt mikroskop, så vardagen blev spännande och lärorik.

Det dök snart upp allvarliga fall vars natur var svårtolkad. Det rörde sig om en sjukdom som kliniskt initialt kunde misstolkas som Alzheimers sjukdom, men som skilde sig från denna genom

att mera drabba yngre och medelålders, redan från trettio års ålder, men mindre ofta pensionärer. Och den gav en svår symtombild med grava personlighetsförändringar, såsom störning av intellekt och tankeliv, med försämrad planeringsförmåga, bristande känslokontroll och nedsatt kreativitet och koncentration. Till detta kan läggas bristande insikt i den egna situationen, omdömeslöshet och sexuell överaktivitet samt emotionell avtrubning och tynande talförmåga. Däremot var långtidsminne, tal-förståelse och orienteringsförmåga bevarade relativt länge. Dessa hjärnor saknade därtill de för Alzheimers sjukdom karakteristiska placken och tangles (neurofibrillär degeneration av nervcellsskelettet) samt depositionerna av äggviteämnet amyloid.

De allra första fallen hade en allt för vag klinisk dokumentation för att vara till större hjälp vid mina analyser som ju vinner på att kunna korrelera patologi med klinik. Bättre blev det då jag 1967 fick kontakt och inledde ett samarbete med en ung nydisputerad psykiater, Lars Gustafson, som önskade en mikrosko-

pisk patologisk diagnos på fall av denna art. Vi kom att samarbeta kring denna och andra hjärnsjukdomar de följande 40 åren. Hans kliniska analys hjälpte mig att rikta sökandet efter sjukdomens härjningar i hjärnan. Detta till trots satt jag ofta vid mikroskopet och undrade var sjukdomen fanns och vilka förändringar den ledde till. Fynden var sålunda inte imponerande. Barkens yttre tre lager blev porösa av minikaviteter och kunde anas ha förlorat framför allt små nervceller samt visade en diskret ärrliknande reaktion med astrocyter (gliaceller). Men utbredningsmönstret var så pass osannolikt att jag till att börja med inte vågade tro att detta var sjukdomen jag sökte. Den förmodade skadan i hjärnbarken drabbade ju huvudsakligen de tre yttre av barkens sex lager, men inte eller långt mindre de tre djupa! Detta skulle betyda att nervcellernas vertikala mikrokretsar kunde bli kvar i sina djupare delar trots att de "toppats" i de ytligare lagren. Även topografiskt var utbredningen märklig. Storsnitten från alla olika delar av hjärnorna visade att dessa vaga förändringar huvudsakligen fanns i pannloberna, men även i främre basala ganglierna och tinninglobens främsta del. Detta mönster hade jag tidigare inte stött på. Men det uppträdde konsekvent och skadan resulterade ibland i makroskopiskt svår skruppning av just dessa delar vilket väsentligt skingrade tvivlen [Bild 1]. Detta var uppenbarligen en progressiv degenerativ frontotemporal demenssjukdom. Vidgning av frontala vindelfårar och ventrikler ger i många, men inte alla, fall en diagnostisk hjälp vid datortomografisk undersökning av hjärnan.

NYA METODER BEKRÄFTADE OCH EXPANDERADE FYNDEN

Under sjuttioalet såg vi en betydelsefull metodikutveckling inom vävnadstekniken. En av de första nya metoderna markerade immunologiskt specifikt astrocyterna, en gliasort som reagerar på en skada med ärrbildning. De har i dagens forskning tagit steget upp från enkla ärrbildande stödceller till ytterst kapabla och betydelsefulla serviceceller åt nervcellerna. Mer om detta senare.

Den nya metoden som påvisade ett äggviteämne typiskt för astrocyterna (surt gliofibrillärt protein) visade nu

klart en astrocytär reaktion i pannlobernas och främre tinninglobernas bark och där bara i de ytliga tre lagren, vilket bekräftade de tidigare iakttagelserna både vad gäller art och lokal för förändringarna! Detta syntes vara en reaktion eller ärrbildning utlöst av förlusten av små nervceller, och i första hand av deras toppantenner. De förgrenar sig i molekyllarlagret, det yttersta och efter fosterperioden nervcells fria lagret i barken, som uppenbarligen är viktigt för kommunikationen.

Redan tidigt kunde man ana att det rörde sig om en förut inte beskriven sjukdom, men vi publicerade fynden försiktigt i början och mitten av sjuttioalet då vi myntade begreppet frontotemporal demens, förkortat FTD. Vi kunde visa en god överensstämmelse mellan patologi, symtom och minskat blodflöde i de förändrade hjärndelarna. Minskningen av flödet kom sig av att de degenererade delarna av hjärnbarken inte längre var lika aktiva och därför inte konsumerade syre i samma utsträckning som normalt. David Ingvar och Jarl Risberg utvecklade och finslipade flödesmetoderna. Detta gav ett mönster som avvek från det vid Alzheimers sjukdom och underlättade differentialdiagnostiken. Därtill fann vi en association till ALS, något som senare verifierats, kartlagts och kopplats genetiskt.

"Barkens yttre tre lager blev porösa av minikaviteter och kunde anas ha förlorat framför allt små nervceller samt visade en diskret ärrliknande reaktion med astrocyter (gliaceller)."

UT I VÄRLDEN MED DEN NYA KUNSKAPEN

På basen av dessa erfarenheter vågade vi på allvar ta steget ut i världen. Det var världskongress i neuropatologi i Stockholm 1986 och vi ordnade en internationell satellitkonferens på Grand Hotell i Lund. Där slöt bland annat fransmän, engelsmän och japaner upp. En känsla jag hade redan vid publikationen i mit-

ten av sjuttioalet och än mer nu inför konferensen var att det ändå fanns en risk att man stack ut huvudet med något som skulle visa sig vara en flopp och som man skulle tvingas leva med och inte kunna göra ogjort. Men en del av gästerna sade sig ha gjort liknande kliniska iakttagelser, vilket var till stöd för oss. Elisabet Englund anslöt sig i detta sammanhang permanent till forskningsgruppen och bearbetade förändringar i den vita substansen vid denna sjukdom och fortsatte senare med vidare studier av sjukdomen.

Vi arrangerade därefter ytterligare tre internationella konferenser på detta tema i Lund, varefter denna verksamhet togs över av olika kliniker ute i världen och de hålls numera vartannat år på ett nytt ställe. Man bildade även en internationell förening för frontotemporal demens som Lars Gustafson och jag var med och grundade. Det har varit en speciell känsla att sitta på dessa konferenser och notera utvecklingen samt tänka på hur det hela startade.

Men nu tillbaka till 1980-talet!

YTTRELLIGARE NYA METODIKER MEJSLADE UT DEN PATOLOGISKA BILDEN

Nya metodiker adderade möjligheter att specifikt påvisa till exempel nervtrådar och kontaktpunkter. De senare kunde man demonstrera med immunologisk teknik, det vill säga med antikroppar

som markerade äggviteämnen typiska för kontaktpunkterna eller synapserna, till exempel synaptofysin. Då visade det sig att synapserna försvann eller minskade drastiskt i antal i de ytliga tre barklagren, men inte eller mindre i de tre djupa. Detta verifierade sålunda med ytterligare en parameter det tidigare funna mönstret för sjukdomens härjningar i barkens olika lager. En sådan

undersökning krävde datoriserad kvantiteringsteknik, något som kom i slutet av 1980-talet. Här hade jag hjälp av en kinesisk doktorand som sedan med bland annat dessa redskap i bagaget 1995 disputerade på den första avhandlingen om pannlobsdemens [Liu X, 1995], eller frontotemporal lobär demens (FTLD) som den även kom att kallas senare.

Själva identifieringen av sjukdomens grundläggande patologiska förändringar i hjärnan, först publicerade under 1970-talet, belönades 1995 med Ingvarpriset och 1999 med det amerikanska The Potamkin Price. Jag är stort tack skyldig mina medarbetare speciellt Lars Gustafson, David Ingvar och Jarl Risberg för värdefulla kliniska bidrag och stimulerande diskussioner.

givit upphov till onödig utnämning av flera olika grundformer av frontotemporal demens. Andra former har som vid Alzheimers sjukdom befunnits ha mutationer och inlagring av abnorma proteiner som tänkbar orsak. Måhända än mer intressanta är de senaste årens fynd som gäller de ovan nämnda astrocyterna. Evolutionen har försett människan med ett nätverk av kommunicerande astrocyter. Det omspannar hela hjärnan och servar nervcellerna och dessas kontaktpunkter i olika avseenden vitala för nervcellernas funktion och överlevnad [Robertson JM, 2013]. Råttor och möss har inte fått del av denna evolution vilket kan diskvalificera dem som modelldjur för forskning på området. (De kan dock om man så önskar göras smartare genom transplantation av sådana

flera andra neurodegenerativa sjukdomar inte primärt neuronala men astrocytära sjukdomar vilket i andra hand leder till degeneration av nervcellerna?



ARNE BRUN
Professor emeritus i Neuropatologi,
Lunds universitet
arne.brun@med.lu.se

"Redan tidigt kunde man ana att det rörde sig om en förut inte beskriven sjukdom, men vi publicerade fynden försiktigt i början och mitten av sjuttioalet då vi myntade begreppet frontotemporal demens, förkortat FTD."

DEN VIDARE UTVECKLINGEN AV PANNLOBSDEMENSEN

Pensioneringen satte för min del punkt för vidare arbete med pannlobsdemens. I den fortsatta forskningen har det sedan beskrivits flera varianter av denna sjukdom. En del former är sannolikt bara uttryck för en speciell lokalisering av förändringarna. Många av de störda funktionerna vid frontotemporal demens styrs huvudsakligen från begränsade skilda barkregioner på pannlobernas konvexitet, undersida eller midsida vilket gör att symtomen varierar beroende på degenerationens startpunkt och individuellt varierande vidare framfart i skilda regioner. Detta har i kliniken

astrocyter!) Ska den primära orsaken till neurodegenerativa sjukdomar som frontotemporal demens, Alzheimers sjukdom och flera andra sökas någonstans, så förefaller det mig nu kunna vara i dessa astrocyter och funktionsstörningar hos dem i stället för i nervcellerna! Fylogenetiskt unga strukturer som detta astrocytnät har större benägenhet än äldre mer etablerade strukturer att drabbas av funktionsstörningar eller sjukdomar. Det finns nyliga indikationer på att astrocyterna genom cytokiner från microglial transformeras till former som skadar neuronerna [Liddel et al, 2017]. Kanske är både Alzheimers sjukdom och pannlobsdemens liksom

REFERENSER

Liu X. Pattern of synapse loss in neurodegenerative disorders. A comparison between frontal lobe degeneration of non Alzheimer type and Alzheimers disease. Thesis Lund University 1995.

Robertson JM. Astrocyte domains and the three-dimensional and seamless expression of consciousness and explicit memories. Med Hypotheses 2013; 81(6):1017–1024

Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature 2017 Jan 18; doi: 10.1038/nature21029. [Epub ahead of print].



STROKEPREVENTION VID ICKE-VALVULÄRT FÖRMAKSFLIMMER

Evidens från patienter med tidigare stroke/TIA¹

52 % av patienterna i registreringsstudien hade tidigare haft stroke/TIA

Skydd mot stroke och systemisk embolism respektive säkerhetsprofil i populationen var likvärdiga med resultaten för huvudstudien²

Xarelto 15/20 mg – strokeprevention med en tablett om dagen³

Referenser: 1. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S. R. et al. *Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack*. Lancet Neurol 2012; 11: 315–322. 2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. *ROCKET AF Investigators. Xarelto versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. 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 september 2016. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



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