

kräver träningen mycket kraft och omfattar dagliga hemuppgifter. Långt ifrån alla patienter med Parkinsons sjukdom har förutsättningar för att genomföra en så intensiv behandling. Bor man utanför storstadsregionerna kanske det heller inte finns tillgång till LSVT-utbildad logoped. Behandling med LSVT via telemedicin har prövats i några studier med bra resultat och kanske kan detta framöver bli ett vanligare alternativ även i Sverige.¹¹ Logopeder kan också erbjuda röstträning med fokus på ökad röststyrka och förbättrad röstkvalitet som inte är lika intensiv. Andra behandlingsmål vid logopedisk intervention kan vara att uppnå tydligare artikulation eller bättre anpassat taltempo. Även om man ofta kan påverka röst och tal under själva logopedbesöket kan det dock med mindre intensiv träning vara svårt att åstadkomma förändringar som patienten förmår upprätthålla i olika situationer utanför behandlingsrummet. På senare tid har också medvetenheten om språkliga och kognitiva förändringar vid Parkinsons sjukdom ökat. Större fokus läggs nu också vid att stödja patienter att uppnå bättre kommunikation genom att till exempel tillägna sig strategier som gör att kommunikationen fungerar bättre. En annan inriktning på logopedisk behandling som fått mer uppmärksamhet på senare tid är hur man kan stödja kommunikationspartners till personer med Parkinsons sjukdom att använda bättre strategier för att få kommunikationen att fungera så bra som möjligt.¹² Det finns alltså stöd och insatser att ge även för de patienter och deras närstående som inte har möjlighet eller behov av en så högintensiv behandling som LSVT. Tidig information och erbjudan om remiss till logoped skulle kunna innebära att fler får möjlighet till stöd och rätt behandling av kommunikationssvårigheterna och i förlängningen en förbättrad livskvalitet.

REFERENSER:

1. Duffy JR. Motor Speech Disorders: Substrates, Differential Diagnosis and management. 3rd ed: Elsevier Mosby, 2013.
2. Miller N, Noble E, Jones D & Burn D. (2006). Life with communication changes in Parkinson's disease, Age and Ageing 2006; 35:235-239.
3. Schalling E, Johansson K & Hartelius L. Speech and communication changes reported by persons with Parkinson's disease. Manuscript under revision, 2017.
4. Hartelius L & Svensson P. Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a survey. Folia Phoniatrica et Logopaedica 1994; 46:9-17.
5. Atkinson-Clement C, Sadat J & Pinto S. Behavioral treatments for speech in Parkinson's disease: meta-analyses and review of the literature. Neurodegenerative Disease Management 2015; 5(3):233-248.
6. Ramig LO, Sapir S, Countryman S, Pawlas AA, O'Brien C, Hoehn M & Thompson LL. (2001). Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow-up. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2001; 71:493-498.
7. Mahler L, Ramig LO & Fox, C. Evidence-based treatment of voice and speech disorders in Parkinson disease. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery 2015; 23(3):209-15.
8. Spielman J, Ramig LO, Mahler L, Halpern A & Gavin WJ. Effects of an extended version of the Lee Silverman Voice Treatment on voice and speech in Parkinson's Disease. American Journal of Speech-Language Pathology 2007; 16:95-107.
9. Fox C, Ramig LO, Ciucci MR, Sapir S, McFarland DH & Farley BG. The science and practice of LSVT/LOUD: Neural plasticity-principled approach to treating individuals with Parkinson disease and other neurological disorders. Seminars in Speech and Language 2006; 27(4):283-299.

10. Ramig LO, Fox C & Sapir S. Speech and Voice Disorders in Parkinson's Disease. In: Parkinson's Disease: Non-Motor and Non-Dopaminergic Features, First Edition, 2011. Edited by C.Warren Olanow, Fabrizio Stocchi, and Anthony E. Lang. Blackwell Publishing Ltd.

11. Constantinescu G, Theodoros D, Russell T, Ward E, Wilson S & Wootton R. Treating disordered speech and voice in Parkinson's disease online: a randomized controlled non-inferiority trial. International Journal of Language and Communication Disorders 2011; 46(1):1-16

12. Carlsson E, Hartelius L & Saldert C. Communicative strategies used by spouses of individuals with communication disorders related to stroke-induced aphasia and Parkinson's disease. International Journal of Language and Communication Disorders 2014; 49(6):722-735.



JOAKIM KÖRNER GUSTAFSSON
Leg logoped, Funktionsområde Logopedi, Karolinska Universitetssjukhuset, doktorand, Enheten för logopedi, Institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik (CLINTEC), Karolinska Institutet



ELLIKA SCHALLING
Universitetslektor, Enheten för logopedi, Institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik (CLINTEC), Karolinska Institutet, leg logoped, Funktionsområde Logopedi, Karolinska Universitetssjukhuset

Ny upptäckt kan förbättra återhämtningen efter **STROKE**

Stroke är den största orsaken till invaliditet och endast i Sverige beräknas den kosta samhället 18 miljarder kr per år. Behovet av att förbättra behandlingen av stroke är enormt stort och det bedrivs mycket forskning på området. Här beskriver AT-läkare **Tulen Pekny**, Skånes universitetssjukhus, tillsammans med medicine doktor **Anna Stokowska** och docent **Marcela Pekna**, sektionen för klinisk neurovetenskap, Göteborgs universitet, forskargruppens studie som visar att komplementpeptiden C3a kan stimulera hjärnans plasticitet och förbättra funktionsåterkomst efter stroke.

Varje år drabbas cirka 15 miljoner människor globalt av stroke som är den största orsaken till invaliditet och den näst största dödsorsaken. Majoriteten av strokeinsjuknandena utgörs av ischemisk stroke. I dag är behandlingsmöjligheterna efter insjuknande i ischemisk stroke få. Utöver trombolys, trombektomi och rehabilitering finns det inga etablerade alternativ för att förbättra funktionsåterkomst hos patienter efter ischemisk stroke. Resultat från vår nyligen publicerade forskningsstudie kan leda till ett nytt sätt att hjälpa den ska-

dade hjärnan att skapa nya nervkopplingar och bilda nya nervutskott. Vi fokuserade på en molekyl, kallad C3a-peptid, som är en del av komplementsystemet och produceras naturligt i kroppen och vars produktion kan öka kraftigt vid vissa, framför allt inflammatoriska sjukdomstillstånd.

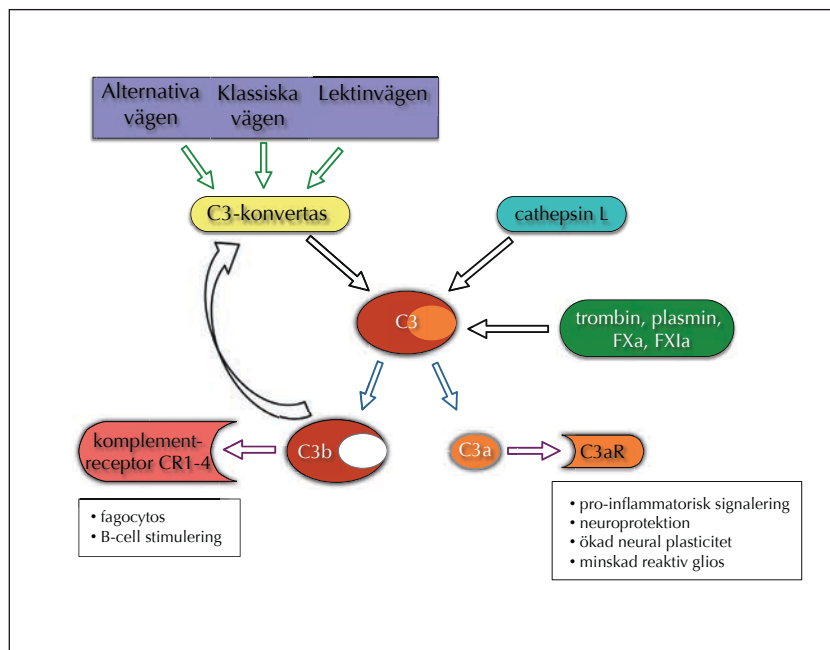
C3A OCH DESS ROLL I DEN ISCHEMI-DRABBADE HJÄRNAN

Komplementsystemet är en del av det medfödda immunförsvaret som hjälper kroppen att eliminera patogena bakte-

rier. När komplementsystemet aktiveras, frisätts C3a (en peptid bestående av 77 aminosyror) genom klyvning av komplementfaktor 3 (C3) [Figur 1]. Vi har i en tidigare studie observerat att C3a har en skyddande effekt mot hypoxi-ischemi-inducerad hjärnskada i en experimentell modell av förlossningsasfyxi i möss. Mössen behandlades med en intraventrikulär injektion av C3a en timme efter asfyxi. Försöken visade att möss som fick C3a i färre fall uppvisade inlärningsproblem när de testades en månad senare än de möss som fick placebo.¹ Vi



"Utöver trombolys, trombektomi och rehabilitering finns det inga etablerade alternativ för att förbättra funktionsåterkomst hos patienter efter ischemisk stroke."



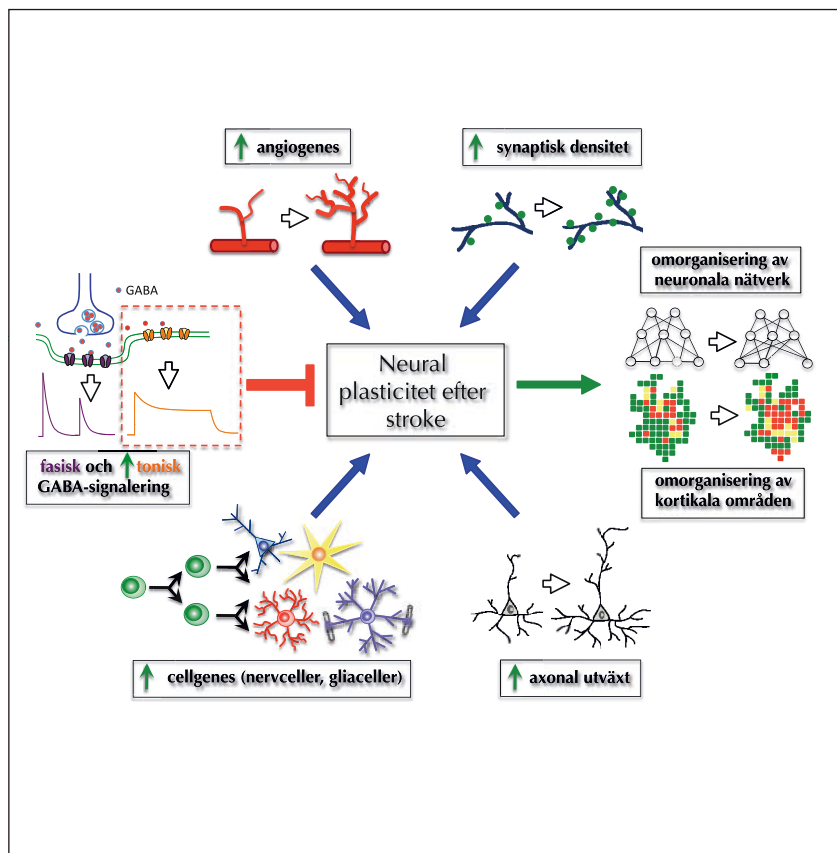
Figur 1. C3a frisätts i kroppen genom proteolytisk klyvning av komplementfaktor 3 (C3). C3a binder till dess receptor C3aR vars aktivering kan inducera inflammation, leda till neuroprotektiva effekter samt öka hjärnans plasticitet efter ischemisk stroke.

barken att ta över funktioner från de döda nervcellerna spelar en central roll i funktionsåterhämtningen efter stroke och andra hjärnskador. I denna studie visar vi att möss som saknar receptorn för C3a har en försämrad plasticitet med minskad densitet av framför allt excitatoriska synapser och nybildning av nervutskott i områdena kring infarkten. Transgena möss som producerar mer C3a än normalt har å andra sidan en förbättrad plasticitet i områdena kring infarkten jämfört med vanliga möss [Figur 3]. Detta tyder på att C3a stimulerar hjärnans plasticitet efter stroke. Baserat på dessa fynd frågade vi oss om det går att stimulera hjärnans plasticitet och funktionsåterkomst efter ischemisk stroke genom att tillföra C3a på ett kliniskt applicerbart sätt.

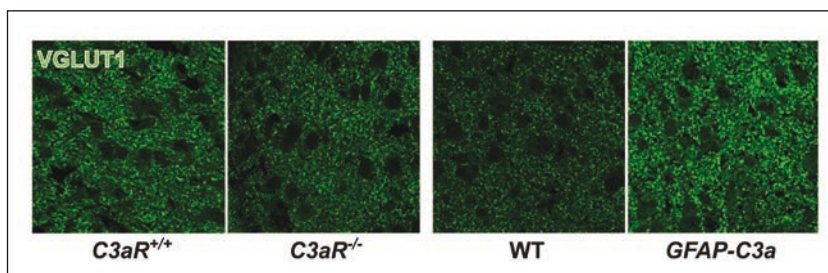
har även visat att C3a stimulerar nybildning av nervceller från stamceller *in vitro*² och att möss som saknar C3 (och därmed även C3a) utvecklar en större infarkt efter ischemisk stroke samtidigt som de bildar färre nya nervceller kring infarkten jämfört med möss med normala C3-nivåer.³ I denna studie undersökte vi vilken roll C3a spelar i hjärnans återhämtning efter ischemisk stroke.⁴

C3A STIMULERAR HJÄRNANS PLASTICITET EFTER STROKE

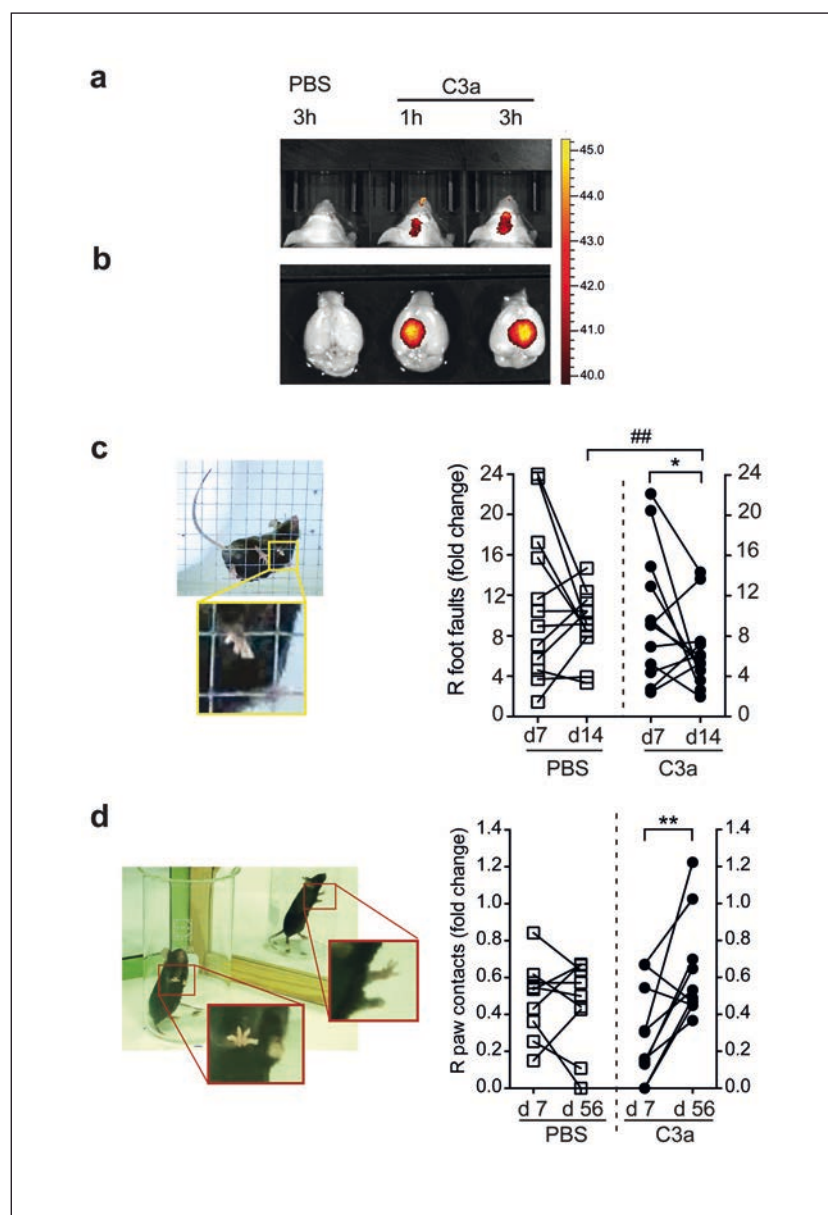
Stroke leder inte bara till död av hjärnceller i det ischemi-drabbade området, utan orsakar även stora förändringar i andra områden i hjärnan som är närliggande eller som stått i förbindelse med det ischemi-drabbade området. I områdena kring infarkten ökar hjärnans plasticitet genom bland annat förändringar i synaptisk densitet och nybildning av nervutskott. Detta anses spela en viktig roll i funktionsåterkomst efter stroke [Figur 2].⁵ Ungefär hälften av de som överlever en stroke har bestående handikapp. Varför vissa stokedrabbade blir mer eller mindre helt återställda och andra har svåra bestående funktionsnedsättningar är i dag inte känt. Forskning talar för att hjärnans plasticitet och förmågan hos den kvarvarande hjärn-



Figur 2. Hjärnans plasticitet bidrar till funktionsåterkomst i det postakuta skedet efter stroke och andra CNS-skador. Ischemisk stroke leder till ökad neural plasticitet, framför allt i hjärnbarken som är närliggande till infarkten. Nybildning av blodkärl, hjärnceller och excitatoriska synapser samt axonal utväxt är viktiga faktorer som bidrar till omorganisering av neuronala nätverk och förändringar i kortikala kartor. Dessa processer hämmas av tonisk GABA-signalering i områdena kring infarkten.



Figur 3. Vesikulär glutamatttransportör 1 (VGLUT1) är en markör för excitatoriska synapser. Densiteten av dessa synapser i områdena kring infarkten var lägre hos mössen som saknar C3a receptorer ($C3aR^{-/-}$) och högre hos mössen som producerade större mängder av C3a (GFAP-C3a) i den strokedrabbade hjärnan jämfört med deras respektive kontroller ($C3aR^{+/+}$, WT).



Figur 4. Fluorescensmärkt C3a-peptid togs upp i hjärnan hos levande möss efter intranasal administration och var detekterbar i hjärnan in vivo (a) och ex vivo (b) i minst tre timmar. Möss som behandlades med C3a i tre veckor mellan dag 7 och 28 efter ischemisk stroke i vänstra primära motorcortex visade förbättrad funktionsåterkomst när deras motoriska funktion undersöktes i (c) grid-walk-test och (d) cylinder-test. R foot / paw = höger framfot / framtass. Reproducerad med tillstånd från Stokowska A, et al.⁴

BEHANDLING AV MÖSS MED C3a FÖRBÄTTRAR FUNKTIONSÅTERKOMST EFTER STROKE

Vi utsatte 28 möss för experimentell stroke. En vecka därefter påbörjades behandlingen där hälften fick C3a och hälften placebo. Behandlingen gavs dagligen under två till tre veckor. Då C3a-peptiden snabbt inaktiveras om den ges peroralt eller intravenöst, valde vi att administrera C3a intranasalt. Detta administrationsätt möjliggör snabb, upprepbar och icke-invasiv tillförsel av peptider till hjärnan. Eftersom transporten av molekyler huvudsakligen sker perivaskulärt längs nervus trigeminus och nervus olfactorius, är denna metod inte beroende av korsning av blod-hjärnbarriären och peptider upp till 20 kDa kan nå cerebrospinalvätskan inom några minuter.⁶ Genom att använda oss av fluorescensmärkt C3a-peptid kunde vi bekräfta att C3a togs upp i hjärnan hos levande möss efter intranasal administration och att den var detekterbar i hjärnan i minst tre timmar [Figur 4, a-b]. Genom att utvärdera mössens funktionsförmåga med hjälp av två olika tester (grid-walk-test och cylinder-test) fann vi att de C3a-behandlade mössen uppvisade en snabbare och bättre återhämtning av motoriska funktioner jämfört med de placebobehandlade mössen [Figur 4, c-d]. Återhämtningen var bestående och mössen som fick C3a uppvisade fortsatt förbättrad motorisk funktion fyra veckor efter avslutad behandling, jämfört med de placebobehandlade mössen.

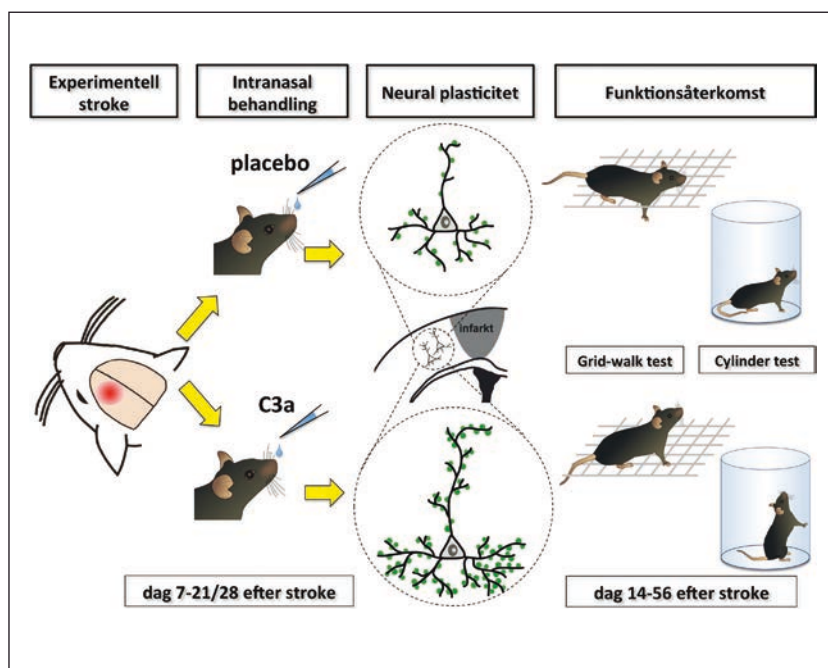
Precis som hos de transgena mössen som producerade mer C3a än normalt, kunde vi se att mössen som behandlades med C3a hade högre densitet av excitatoriska synapser och nervutskott i områdena kring infarkten jämfört med de placebobehandlade mössen. Synaptisk densitet i dessa områden visade även en tydlig positiv korrelation med motorisk funktion hos de strokedrabbade mössen.

POTENTIELLT HÖG KLINISK TILLÄMPBARHET

Anledningen till att vi valde att påbörja behandlingen först sju dagar efter insjuknandet var att vi ville undersöka C3a:s roll i det postakuta skedet och därmed särskilja dess påverkan på hjärnans plasticitet och funktionsåterkomst



”Återhämtningen var bestående och mössen som fick C3a uppvisade fortsatt förbättrad motorisk funktion fyra veckor efter avslutad behandling, jämfört med de placebobe-handlade mössen.”



Figur 5. Sammanfattning av studiens viktigaste resultat. Intranasal behandling med C3a leder till snabbare och bättre funktionsåterkomst samt ökar hjärnans plasticitet efter ischemisk stroke.

från C3a:s andra viktiga funktioner såsom neuroprotektion eller inflammation. Resultaten från studien skapar hopp om att man i framtiden skulle kunna erbjuda C3a-baserade behandlingar som med fördel kombineras med rehabilitering i det postakuta eller kroniska skedet efter stroke. Då behandlingen påbörjades först en vecka efter stroke skulle potentiellt nästan alla strokepatienter kunna dra nytta från en sådan behandling.

FRAMTIDA UTMANINGAR

Ett problem med C3a-peptiden är att den är extremt dyr att tillverka och därför skulle behöva ersättas av en mindre och billigare molekyl med motsvarande egenskaper. Vidare behöver man kartlägga när behandlingen optimalt bör påbörjas och hur länge den skall fortgå för att uppnå så bra resultat som möjligt. I denna studie behandlades mössen i antingen två eller tre veckor och de som behandlades i tre veckor uppvisade bättre resultat jämfört med de med kortare behandlingstid. Nya experimentella studier krävs för att klargöra om behandling med C3a eller C3a-liknande molekyler kan bidra till hjärnans plasticitet och återhämtning efter andra hjärnsador eller neurodegenerativa sjukdomar.

Sammanfattningsvis visar studien att komplementpeptiden C3a har en stimulerande effekt på hjärnans plasticitet och att intranasal behandling med C3a efter ischemisk stroke leder till en förbättrad och bestående funktionsåterhämtning hos möss [Figur 5].

REFERENSER

1. Järlestedt K, Rousset CI, Ståhlberg A, Sourkova H, Atkins AL, Thornton C, Barnum SR, Wetsel RA, Dragunow M, Pekny M, Mallard C, Hagberg H, and Pekna M. Receptor for complement peptide C3a: a therapeutic target for neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *FASEB J* 2013; 27:3797-3804.
2. Shinjo N, Stahlberg A, Dragunow M, Pekny M, and Pekna M. Complement-derived anaphylatoxin C3a regulates in vitro differentiation and migration of neural progenitor cells. *Stem Cells* 2009; 27:2824-2832.



”Då behandlingen påbörjades först en vecka efter stroke skulle potentiellt nästan alla strokepatienter kunna dra nytta från en sådan behandling.”

3. Rahpeymai Y, Hietala MA, Wilhelmsson U, Fotheringham A, Davies I, Nilsson AK, Zwirner J, Wetsel RA, Gerard C, Pekny M, and Pekna M. Complement: a novel factor in basal and ischemia-induced neurogenesis. *EMBO J* 2006; 25: 1364-1374.

4. Stokowska A, Atkins AL, Moran J, Pekny T, Bulmer L, Pascoe M, Barnum SR, Wetsel RA, Nilsson J, Dragunow M, and Pekna M. Complement peptide C3a stimulates neural plasticity after experimental ischemic brain injury. *Brain* 2017; 140:353-369.

5. Pekna M, Pekny M, and Nilsson M. Modulation of neural plasticity as a basis for stroke rehabilitation. *Stroke* 2012; 43:2819-2828.

6. Lochhead JJ, and Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Advanced drug delivery reviews* 2012; 64:614-628.



TULEN PEKNY
AT-läkare, Skånes universitetssjukhus, Lund
tulen.pekny@hotmail.com



ANNA STOKOWSKA
Medicine doktor, Klinisk neurovetenskap,
Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
anna.stokowska@neuro.gu.se



MARCELA PEKNA
Docent, Klinisk neurovetenskap, Sahlgrenska
akademien, Göteborgs universitet
marcela.pekna@neuro.gu.se

