



Neurologi

nr 2-2018

I SVERIGE

Molekylära kameleonter
sätter **Alzheimers
sjukdom** i nytt ljus

En unik **neurologklinik** med
visioner och **framtidstro**

Nationella lärandemål i neurologi:
Från **neurofobi** till **neurofili**

Vad är **SPASTICITET** och
hur kan vi behandla detta?



Vid MS har varje koppling betydelse

Betydande sjukdomsaktivitet kan förekomma tidigt och fortgå även vid sjukdomsmodifierande behandling.¹⁻⁴

Såväl klinisk som subklinisk sjukdomsaktivitet kan påverka framtida funktionsnedsättning och kan leda till bestående skador.^{1,5-6}

Referenser: 1. Prosperini L et al. Eur J Neurol 2009;16(11):1202-9. 2. Lucchinetti CF et al. N Engl J Med 2011;365(23):2188-97. 3. Calabrese M et al. Arch Neurol 2009;66(9):1144-50. 4. Calabrese M et al. Arch Neurol 2007;64(10):1416-22. 5. Tremlett H et al. Neurology 2009;73(20):1616-23. 6. Deloire M et al. Mult Scler 2010;16(5):581-7.



O, hur härligt majsol ler

När de här raderna skrivs har valborgsmässoeldarna falnat och sköna maj har välkomnats med sång och tal. För alla neurologiintresserade innebär detta också att det äntligen är dags för Neurologiveckan, som i år äger rum den 21–25 maj. Vi tyckte därför att det kunde vara på sin plats med ett reportage från Neurologi- och Rehabiliteringskliniken på Centralsjukhuset i Karlstad, som är lokal arrangör av Neurologiveckan i samarbete med Svenska Neurologföreningen. Här har man av geografiska skäl speciella utmaningar. Åtminstone vad gäller stroke där man är helt beroende av helikoptrar om patienterna ska kunna erbjudas trombektomi.

I denna utgåva av Neurologi i Sverige hittar du även referat från några nationella och internationella kongresser och möten. Jag tror att det är många läsare som uppskattar dessa rapporter, som ofta ger ett brett spektrum av kunskap från smått till stort inom neurologins olika områden. Hör gärna av dig till redaktionen om du vill vara med och bidra.

Augmentation vid behandling av restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease (RLS/WED) är en biverkan som behöver uppmärksammas. Och det gör vi i detta nummer med en artikel som ger bakgrund och handfasta råd om hur man hanterar problemet.

Vi bjuder även på en matnyttig översiktsartikel om spasticitet som är vanligt förekommande vid skada eller sjukdomar i centrala nervsystemet. Och förstås mycket mer, så bläddra vidare.

Vi på redaktionen hoppas att det kommer ges många tillfällen att uppleva majsolens leende. Och så vill vi även passa på att önska dig en skön sommar!

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

Bromsa MS

*med en tablett
en gång om dagen¹*



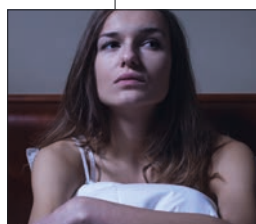
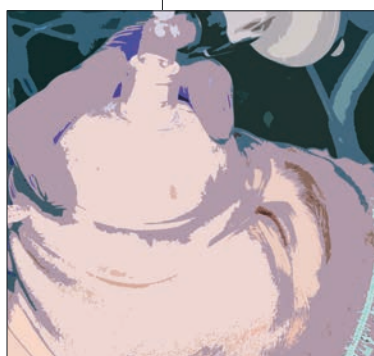
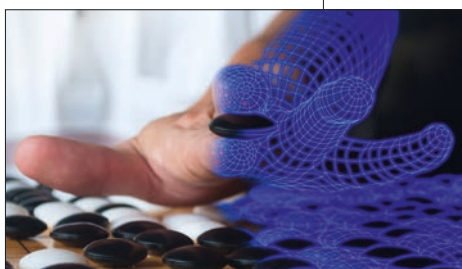
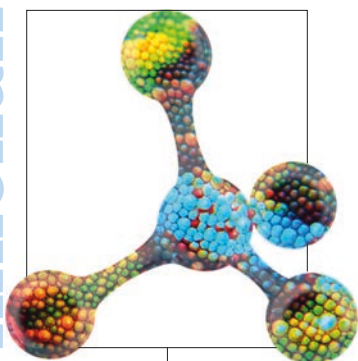
AUBAGIO (teriflunomid)
har signifikant effekt på funktionsnedsättning
jämfört med placebo i två studier.¹

Läs mer på www.aubagio.se

Referens: 1. AUBAGIO SPC.

AUBAGIO® (teriflunomid) F, Rx, L04AA31, är en filmdragerad tablett för peroral användning. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med skovvis förloppande 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: Juni 2017. ▼ **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



Referat

Samarbete för oss framåt
– fördjupningsmöte om
Parkinsons sjukdom i
komplikationsfas 14
Helena Nordlund

Akut Neurologi i Sverige
– In Real Life 5 32
*Eva Fahlén, Michael Mazya och
Jonatan Salzer*

Referat, rapport och
reflektioner: AD/PD-konferensen
i Turin 2018 72
Johan Lökk

Kliniken i fokus

En unik neurologiklinik med
visioner och framtidstro 22
Susanne Lj Westergren

Alzheimers

Molekylära kameleonter
sätter Alzheimers sjukdom
i nytt ljus 38
Peter Nilsson och Per Hammarström

RLS/WED

Augmentation, en tickande
bomb i behandlingen av
RLS/WED? 44
*Jan Ulfberg, Sten Sevborn och
Lena Leissner*

Stroke

Trombektomi är möjlig upp
till 24 timmar efter stroke.
Om man väljer rätt patient 50
Erik Lundström

Monitorering

Blodmarkörer för hjärnskada
påvisar nervcellspåverkan 54
Henrik Zetterberg

Utbildning

Nationella lärandemål i
neurologi. Från neurofobi
till neurofili 58

*Sten Fredrikson, Anja Smits,
Lou Brundin, Tomas Cronberg,
Anne-Marie Landtblom, Jakob Ström,
Peter Sundström, Magnus Vrethem
och Arne Lindgren*

Spasticitet

Vad är spasticitet och hur
kan vi behandla detta? 64
Per Ertzgaard

Strokeakademin

Terapiinriktad utbildning 78

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Gör ett aktivt val för kostnadsbesparing* – välj Pregabalin Orion

(pregabalin)

För att din patient ska få **Pregabalin Orion** måste det väljas aktivt i receptförskrivningssystemet då det tillhör gruppen läkemedel som inte byts ut automatiskt på apotek.

Genom att välja **Pregabalin Orion** kan du bidra till lägre läkemedelskostnader.*

Orion Pharma vill skapa mervärde för samhället, vården och den enskilde patienten genom att erbjuda såväl originalläkemedel som kostnadsbesparande generiska läkemedel.

Pregabalin Orion är ett av dessa generiska läkemedel.

Lågt
pris*

- Gör ett aktivt val för kostnadsbesparing* – välj **Pregabalin Orion**!
- Måste väljas aktivt på recept – byts inte automatiskt på apotek.
- Ett kostnadsbesparande alternativ för samhälle, vård och patient.

* jämfört med originalläkemedlet Lyrica®, för aktuella priser se www.fass.se

Pregabalin Orion (pregabalin) antiepileptika (F) Perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna. Som tilläggsbehandling vid epilepsi för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Subventioneras vid: 1) epilepsi. 2) neuropatisk smärta endast för de patienter som inte nått behandlingsmålet med vare sig TCA eller gabapentin, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. 3) generellt ångestsyndrom endast för de patienter som inte nått behandlingsmålet med antingen SSRI eller SNRI, eller då dessa inte är lämpliga av medicinska skäl. Behandling med pregabalin har förknippats med yrsel och somnolens, vilket skulle kunna öka förekomsten av fallskador hos den äldre patientgruppen. Patienter bör därför tillrådas att vara försiktiga tills de känner till läkemedlets potentiella effekter. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin. Hårda kapslar 25, 50, 75, 100, 150, 225 och 300 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2017-12-18. För priser och ytterligare information se www.fass.se.

Pregabalin Orion

pregabalin

ORION PHARMA AB • WWW.ORIONPHARMA.SE



Fisk skulle kunna förhindra Parkinsons sjukdom

Fisk har länge betraktats som ett hälsosamt livsmedel, som är kopplat till förbättrad långsiktig kognitiv hälsa. Men orsaken till det är oklar. Fisk innehåller mycket av fettsyror omega 3 och omega 6, som antas vara orsaken och som också marknadsförs med det. Den forskning som har gjorts i ämnet har dock gett motstridiga resultat. Nu visar forskning från Chalmers tekniska högskola att proteinet parvalbumin, som är mycket vanligt i många fiskarter, skulle kunna bidra till den positiva effekten.

Ett av kännetecknen hos Parkinsons sjukdom är uppkomsten av så kallade amyloida plack i hjärnan, som består av en aggregerad form av ett särskilt mänskligt protein; alfasynuklein. Det kallas ibland för "parkinsonproteinet".

Chalmersforskarna har nu upptäckt att parvalbumin kan bilda amyloidstrukturer som binder till sig alfasynuklein. Parvalbuminet "stjälar" alfasynukleinet, och hindrar det därmed från att senare bilda sina egna, potentiellt skadliga, amyloider.

Eftersom parvalbumin förekommer mycket rikligt i vissa fiskarter skulle en ökad fiskkonsumtion kunna vara ett enkelt sätt att förebygga Parkinsons sjukdom. Sill, torsk, karp och indianlax innehåller särskilt höga halter av parvalbumin, men det är vanligt i många andra fiskarter också. Nivåerna av parvalbumin kan variera mycket under året.

Alzheimers sjukdom, ALS och Huntingtons sjukdom är exempel på andra neurodegenerativa sjukdomar som också orsakas av vissa amyloidstrukturer i hjärnan. Chalmersforskarna är därför angelägna om att följa upp sina fynd, och undersöka om resultaten som gäller Parkinsons sjukdom har betydelse även för andra neurodegenerativa sjukdomar.

Källa: Chalmers tekniska högskola

Stark koppling mellan kondition och risk för demens

Kvinnor som är i bra fysisk kondition i medelåldern har närmare 90 procents lägre risk för att utveckla demens i hög ålder jämfört med kvinnor med genomsnittlig kondition, visar en studie publicerad i den vetenskapliga tidskriften *Neurology*, som ges ut av amerikanska neurologföreningen.

– Det här visar att vi har möjlighet att påverka risken att få demens och Alzheimers sjukdom, säger Ingmar Skoog, professor i psykiatri vid Sahlgrenska akademien och föreståndare för AgeCap, Centrum för åldrande och hälsa, vid Göteborgs universitet.

Studien bygger på uppgifter om 191 kvinnor som genomgick konditionstest på träningscykel när de var i genomsnitt 50 år gamla. 40 kvinnor uppfyllde kraven på hög kondition, medan 92 låg på en medelnivå och 59 på låg nivå. Av dem som hamnade lågt var vissa också tvungna att avbryta testet på grund av bröstsmärtor, högt blodtryck eller andra kardiovaskulära problem.

Under de efterföljande 44 åren testades personerna i studien för demens vid sex tillfällen. 44 av de totalt 191 kvinnorna utvecklade sjukdomen, i genomsnitt drygt 20 år efter cykeltestet.

I gruppen som haft bäst resultat i cykeltestet fick fem procent demens. I mellangruppen var andelen 25 procent, och i den lägsta gruppen 32 procent. Av de kvinnor som tvingades avbryta testet drabbades 45 procent av demens.

Källa: Sahlgrenska akademien

Utan stöd är en av tre med Parkinsons sjukdom fast i hemmet

En av tre med Parkinsons sjukdom kan inte lämna hemmet utan hjälpmedel eller personlig assistans. Men med hjälpmedel och/eller personligt stöd kan nittio procent ta sig utanför stadsgränsen. Det visar nya forskningsresultat från Lunds universitet som publiceras i den ansedda tidskriften *The Journal of Gerontology Medical Sciences*.

– Resultaten visar vilken avgörande betydelse gånghjälpmedel och personlig assistans har för att personer med Parkinsons sjukdom ska kunna vara delaktiga i samhället, säger docent Maria H Nilsson, leg. sjukgymnast och knuten till CASE (ett centrum för åldrandeforskning) och MultiPark (strategiskt forskningsområde) vid Lunds universitet.

Hon är huvudansvarig för studien som innefattar 164 personer med Parkinsons sjukdom. Studien undersöker livsutrymmet för personer med Parkinsons sjukdom, det vill säga hur mycket och hur långt de rör eller förflyttar sig i sin vardag. Den starkast begränsande faktorn för att kunna röra sig fritt visade sig vara upplevda gångsvårigheter.

– Vi skulle behöva följa den här gruppen över tid men det verkar som att det viktigaste är att träna deras gångförmåga och erbjuda hjälpmedel eller personlig assistans om deras livsutrymme ska kunna upprätthållas. Sedan visar studien att det även finns depressiva inslag, trötthet och smärta som också kan behöva tas itu med.

Källa: Lunds Universitet

JAG ÄR XEOMIN®

Botulinumneurotoxin typ A

MED PATIENTENS BÄSTA FÖR ÖGONEN

Nyheter¹ vid behandling med XEOMIN

- Godkänd för all spasticitet i övre extremiteter hos vuxna, oavsett genes
- Axeln nu inkluderad
- Dosering ökad till 500 E för att kunna behandla fler muskler
- Sex kliniska mönster beskrivna för behandling av övre extremiteter

XEOMIN har använts i över 2 miljoner patientår² och kan förvaras i rumstemperatur*.

XEOMIN är upphandlat i alla landsting** och alla styrkor är förmånsberättigade.



Scanna för att läsa mer om den uppdaterade SPC-texten.

www.orionpharma.se/xeomin



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

* Gäller oöppnade injektionsflaskor i temperatur högst 25°C.

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

Referenser: 1. XEOMIN produktresumé 170918, 2. XEO-DOF-2010-11-001 Sep 2017.

XEOMIN® (botulinumneurotoxin 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 hos vuxna. Injektionsflaska 1 styck (förmån). För 100 enheter även 6 x 1 styck (ej förmån). Senaste översyn av produktresumé: 2017-09-18. För ytterligare information se www.fass.se.

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



Blodprov kan hjälpa ishockeyspelare efter hjärnskakning

Ett enkelt blodprov kan ge ishockeyspelare en tydlig signal om när det är okej att återgå i spel efter en hjärnskakning. I en studie, publicerad i tidskriften *Neurology*, har forskare vid Sahlgrenska akademien identifierat den i särklass bästa blodbaserade biomarkören för att bedöma skadorna.

– Det här skulle kunna vara ett sätt att utvärdera om en spelare ska vila mer, eller kan återgå i spel. I dag saknas ett sådant objektivet verktyg, säger Pashtun Shahim, legitimerad läkare, forskare inom neurovetenskap och försteförfattare till artikeln. Studien innebär ytterligare ett kliv framåt i den forskning som under flera år bedrivits i Göteborg, med fokus på idrottsrelaterade hjärnskakningar. Denna gång ingick alla svenska hockeylag som spelade i högsta serien på herrsidan, SHL, under tre säsonger 2012–2015.

Totalt omfattades 288 spelare, varav 105 drabbades av hjärnskakning under de aktuella säsongerna. På 87 av dessa togs blodprover 1, 12, 36 respektive 144 timmar (6 dygn) efter hjärnskakningen. Ett femte prov togs vid den tidpunkt då personen återgick i spel.

Syftet med studien var att jämföra koncentrationer i blodet av kända biomarkörer för hjärnskakning, både direkt efter händelsen och över tid. Resultaten visar att det var nivåerna av proteinet NFL (Neurofilament light) som tydligast kunde kopplas till skadenivå.

– Styrkan i den här studien är att vi under lång tid kunnat följa hur markörer frisätts och rensas från blodet. Det vi såg var att NFL frisattes inom en timme efter hjärnskakningen, och sedan ökade över tid hos de spelare som hade mer långvariga symtom, säger Pashtun Shahim.

Nivåerna av övriga biomarkörer som studerades (tau, S100B och NSE) klingade av relativt snabbt och kunde därmed inte ge signaler om hur skadade spelarna var efter sex dygn, en tidpunkt då många annars återgår i spel.

Källa: Sahlgrenska akademien

Hopp om ny metod för att lindra svår epilepsi

Forskare vid Lunds universitet tror sig ha hittat en metod som i framtiden kan komma att hjälpa personer som lider av så svår epilepsi att ingen behandling i dag hjälper.

– I studier med möss har vi från ett område som inte är det epileptiska anfallets fokus, men har direkt koppling till det genom nervcellernas nätverk, lyckats dämpa anfallsaktiviteten. Får vi samma resultat i fler, längre studier kan det här öppna för behandling på personer med svår epilepsi i framtiden, säger Mérab Kokaia, professor i neurofysiologi och föreståndare för Epilepsicentrum i Lund.

Forskarna har lyckats dämpa aktiviteten vid epileptiskt anfall i hippocampus, ett område i hjärnan som är viktigt för bland annat minne och inläring. Det är just i denna del av hjärnan som ett epileptiskt anfall oftast startar hos de svårast sjuka personerna.

De har använt sig av så kallad kemogenetik, en metod som möjliggör att man kan påverka och minska aktiviteten i just de områden och nervceller som är delaktiga i ett epileptiskt anfall, medan andra delar och celler i kroppen förblir opåverkade. Detta till skillnad från dagens mediciner som påverkar mer eller mindre alla delar och celler i kroppen, och som kan leda till biverkningar.

I Sverige finns i dag cirka 60 000 personer som lider av epilepsi, ungefär en tredjedel av dessa har så svår epilepsi att dagens behandling med befintliga mediciner inte fungerar.

Källa: Lunds universitet

Blodstamcellstransplantation effektivt vid skovvis MS

Nya forskningsrön har kunnat bekräfta att blodstamcellstransplantation är effektivare än traditionell bromsmedicin vid skovvis MS. Det framgår av preliminära resultat från MIST-studien, den första randomiserade och kontrollerade studien där blodstamcellstransplantation jämförts med konventionell behandling. Denna internationella multicenterstudie har pågått sedan 2006 där Akademiska sjukhuset som enda svenska sjukhus medverkat.

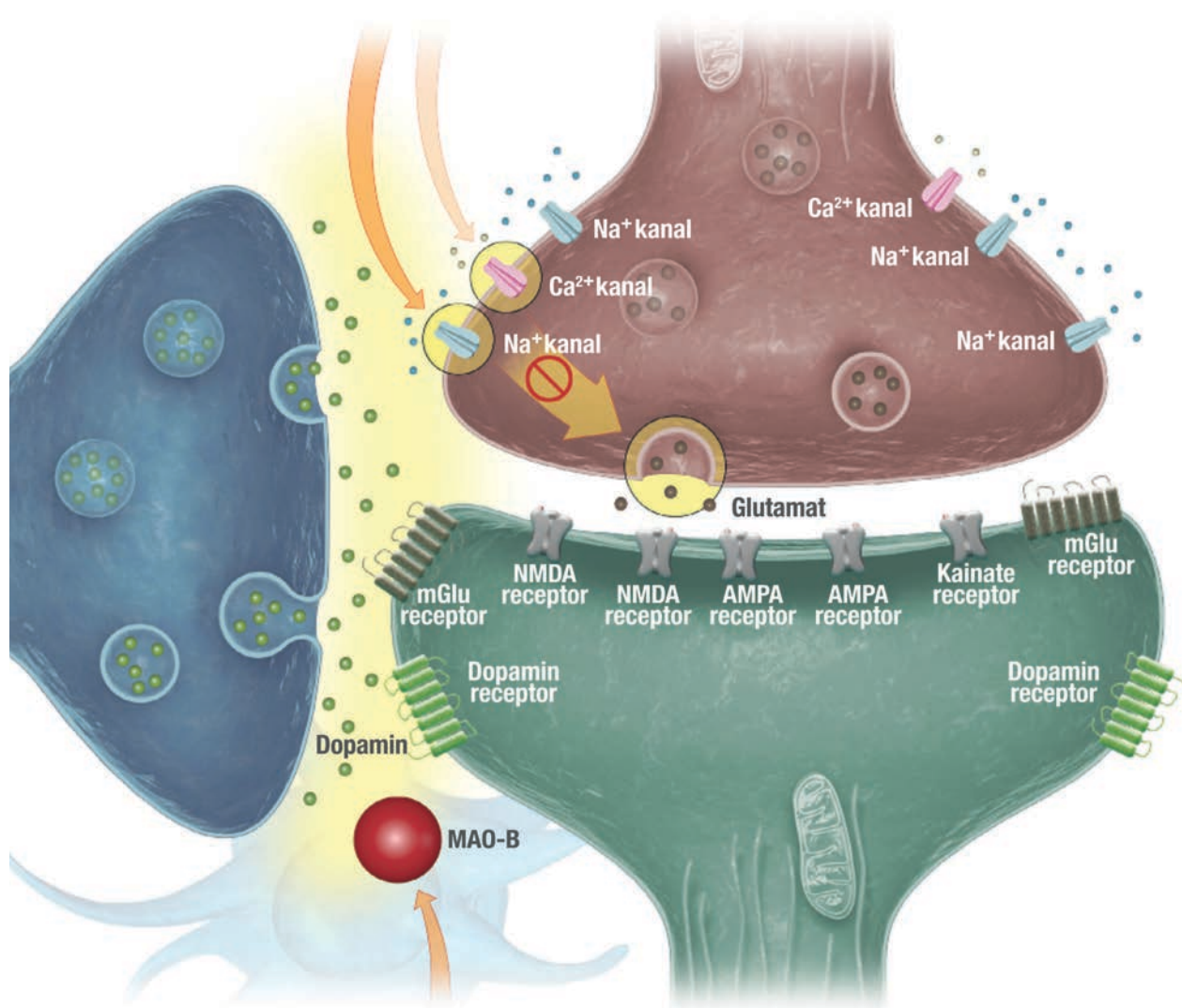
– Resultaten är positiva och visar på signifikant bättre resultat för dem som fick cytostatika i kombination med autolog blodstamcellstransplantation. En sak som överraskar är att patienter som fick blodstamcellstransplantation förbättrades i sina symtom medan de som fick vanlig behandling överlag blev sämre, säger Joachim Burman, överläkare på neurologikliniken, Akademiska sjukhuset, som sedan flera år arbetat med studien och att utveckla behandlingsmetoden.

Hittills har cirka 150 personer med MS i Sverige framgångsrikt behandlats med cytostatika i kombination med autolog blodstamcellstransplantation. Behandlingen syftar till att nollställa immunförsvaret så att det upphör att skada hjärnan.

Källa: Akademiska sjukhuset

XADAGO (safinamid) – med två verkningsmekanismer

Xadago verkar både genom minskad nedbrytning av dopamin och modulering av glutamatfrisättningen.¹



Xadago är en tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) hos vuxna patienter i mellan till sent stadium av idiopatisk Parkinsons sjukdom med symtomfluktuationer.¹

- Verkar genom både dopaminerga och icke-dopaminerga verkningsmekanismer.
- Ökar on-tiden utan besvärande dyskinesier.
- Stabiliserar de motoriska symtomen i upp till 2 år.

XADAGO
(safinamid)

Referens: 1. Xadago SPC 2017/02.

Xadago (safinamid) 50 & 100 mg filmdragerade tabletter, monoaminoxidas-B-hämmare. RX, (F). Medel vid parkinsonism, ATC-kod: N04BD03. **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, näthinneförtvining, impulskontrollstörningar och dopaminerga biverkningar. Har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Baserad på produktresumé: 2017/02. Se www.fass.se för mer information. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Subventioneras endast som tillägsbehandling till levodopa hos patienter med "On-Off"-syndrom trots optimal behandling med levodopa.

Kontakt: Nigaard Pharma AS, Medicon Village, 223 81 Lund, contact@zambongroup.com

Zambon

Stöd till personer som vårdar en partner med demens

Vilket stöd behöver personer som vårdar sin partner med demens? Detta ska forskare vid Högskolan Dalarna utvärdera efter att ha fått bidrag från Familjen Kamprads stiftelse.

Ungefär 170 000 personer i Sverige lider av en demenssjukdom och de allra flesta vårdas i hemmet av en närstående, i många fall en partner, med hjälp av hemsjukvård.

– Den här vården blir en oerhörd påfrestning på partnern som aldrig är ledig. Studier har visat att personer som vårdar sin partner för en demenssjukdom upplever lägre livskvalitet än andra anhöriga, men även lägre livskvalitet än sin partner med demens, säger Lena Marmstål Hammar.

Men vilket stöd får de som vårdar sin partner i hemmet? I dag ska det finnas en anhörigkonsulent i varje kommun och kommunerna kan också erbjuda samtalsgrupper till de som vårdar sina anhöriga. Men det stöd som erbjuds till personer som vårdar en partner med demens är inte utvecklat för att tillgodose deras unika behov som just partner, utan är till för alla närstående. Stödet varierar också mycket över landet och det är oklart vilken effekt stödet har.

Målet är att så småningom kunna erbjuda ett stöd som är skraddarsytt för en partner.

Källa: Högskolan Dalarna

Lovande angreppssätt för att läka ryggmärgsskador

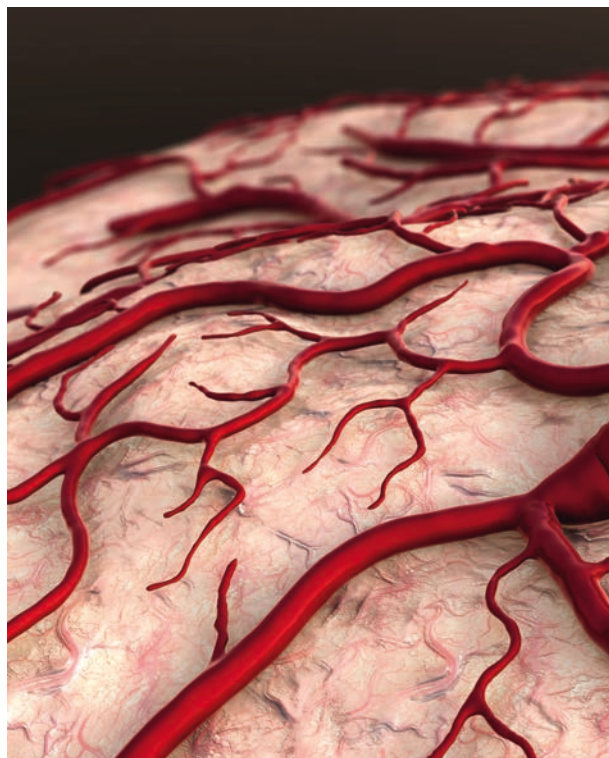
I många organ kan skadad vävnad repareras genom att det bildas nya celler av samma typ som de som gått förlorade. Men vid skador i det centrala nervsystemet bildas i stället en speciell typ av ärrvävnad, som hämmar den återbildande förmågan. Skador på hjärna och ryggmärg leder därför ofta till permanent bortfall av funktionella förmågor.

Man har länge ansett att ärrvävnaden blockerar nervfibrernas återväxt och att det är en förklaring till att funktionen inte återställs. Men ärrvävnaden är komplex och består av olika celltyper och molekyler och det har varit oklart exakt varför nervtrådarna inte klarar av att växa tillbaka efter skada. Genom studier på ryggmärgsskadade möss har forskare vid Karolinska Institutet nu identifierat en viktig mekanism som förklarar vad som gör att nervtrådarna inte kan växa genom ärrvävnaden.

Förklaringen till att skador inte läker särskilt bra i hjärna och ryggmärg fann forskarna hos en viss sorts celler som ligger tätt intill blodkärlen. När forskarna hämmade ärrbildningen som drivs av just dessa celler klarade vissa nervfibrer att växa genom skadan och återfå kontakt med andra nervceller. Detta ledde till förbättrad funktionell återhämtning hos de ryggmärgsskadade mössen.

– Vidare studier behövs nu för att undersöka om den här kunskapen kan användas för att gynna återhämtningen hos människor med skador i centrala nervsystemet, säger Christian Göritz.

Källa: Karolinska Institutet



Kartläggning ger kunskap om blodkärlets betydelse vid hjärnsjukdom

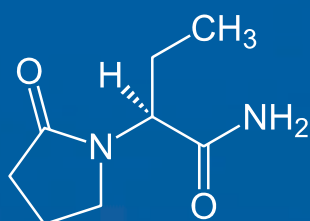
Blodkärletssystemet i hjärnan är precis som på andra ställen i kroppen uppbyggt av artärer, vener, och tunna mellanliggande kärl, kapillärer, genom vilka det huvudsakliga utbytet av syre, näring och avfallsprodukter sker. Men hjärnans blodkärl skiljer sig från alla andra i ett viktigt avseende – den så kallade blod-hjärnbarriären – som strikt begränsar vilka substanser som kan passera genom blodkärletsväggen. Blod-hjärnbarriären skyddar hjärnan från potentiellt giftiga ämnen som nått blodet via födan, tarmfloran och infektioner i kroppen, samtidigt som den också möjliggör selektiv passage av det som hjärnan behöver för sin uppbyggnad och funktion.

– Det framstår allt tydligare att en frisk blod-hjärnbarriär är en förutsättning för en fungerande hjärna och att felaktig funktion hos blod-hjärnbarriären är en del av kanske de flesta sjukdomar i hjärnan. Den exakta uppbyggnaden av blod-hjärnbarriären har varit ofullständigt känd, därför behövdes en detaljerad kartläggning av hjärnans blodkärl och deras barriärfunktioner, säger Christer Betsholtz, professor vid Uppsala universitet och Karolinska Institutet, som lett den aktuella studien.

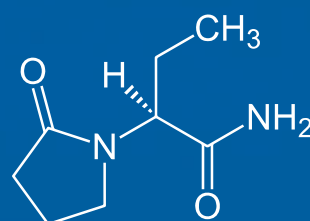
Blod-hjärnbarriären har hittills ansetts vara en specialisering hos cellerna som täcker blodkärlets insida, de så kallade endotelcellerna. Den nya studien visar emellertid att flera andra celltyper sannolikt är inblandade. En av dessa är de så kallade pericyterna, en hitintills anonym celltyp som ligger i kapillärväggen. Dessa celler har nu för första gången definierats molekylärt och forskarna såg tydliga tecken på att hjärnans pericyter skiljer sig från andra blodkärlets pericyter och att de aktivt medverkar till att upprätthålla blod-hjärnbarriären.

Källa: Uppsala universitet

PRISET ÄR ALLT ANNAT ÄN GENERISKT



Keppra®



Levetiracetam 1A Farma

Den till vänster kostar idag svensk vård åtminstone 30 miljoner mer. Årligen.¹

Effekten är densamma.^{2,3}

Levetiracetam 1A Farma är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnosticerad epilepsi. Levetiracetam 1A Farma är indicerat som tilläggsbehandling: Vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi. Vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi. Vid primärt generaliserande tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

Levetiracetam 1A Farma är ett läkemedel från Sandoz. Sandoz är en division inom Novartis Group. Alla våra läkemedel har samma höga kvalitetskrav. Intäkter används till att återinvesteras i forskning och utveckling av nya innovativa läkemedel.

Levetiracetam 1A Farma. ATC-kod N03AX14. Filmdragerade tabletter; 250 mg, 500 mg, 750 mg och 1000 mg (Rx/F). Oral lösning 100mg/ml. Tabletterna kan delas i två lika stora delar. Läkemedlet omfattas av läkemedelsförsäkringen. Levetiracetam 1A Farma är ett antiepileptikum. **Indikationer:** Levetiracetam 1A Farma är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi. Vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi. Vid primärt generaliserande tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidinderivat eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** I överensstämmelse med aktuell klinisk praxis rekommenderas att när behandling med levetiracetam ska avbrytas bör detta ske gradvis. Självmord, självmordsförsök, självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika (inklusive levetiracetam). Graviditet: Kategori B:3. Amning: Grupp III. Senaste översyn av produktresumén: Filmdragerade tabletter 2016-06-10, Oral lösning 2016-11-11 För aktuella priser se www.fass.se.

Ref: 1. Reveal data Keppra och Levetiracetam 1A Farma (AUP) mars 2018. 2. Levetiracetam 1A Farma SPC (2017-02-03). 3. Levetiracetam omfattas inte av generisk substitution på apotek, d.v.s. ingår inte i periodensvara system där apoteket automatiskt byter ut läkemedlet.

Den 1–2 februari hölls 2018 års Parkinsonfördjupningsmöte, som fokuserar på nyheter kring vård av parkinsonsjuka i komplikationsfas, då tablettbehandling inte längre ger tillräcklig effekt. Dessa årliga möten riktar sig till sjuksköterskor, fysioterapeuter, arbetsterapeuter, dietister och logopeder och anordnas av Vårdföreningen Movement Disorders (VfMD).

Samarbete för oss framåt

– fördjupningsmöte om Parkinsons sjukdom i komplikationsfas

Mötet inleddes med att VfMDs ordförande *Arja Höglund* hälsade deltagarna välkomna. Därefter följde en rad föredrag med fokus på utmaningar och strategier vid avancerad terapi ur ett multidisciplinärt perspektiv.

UPPDATERING PARKINSONS SJUKDOM ÖVER HELA SJUKDOMSDURATIONEN
Neurolog *Anders Johansson* från Karolinska Universitetssjukhuset i Solna berättade att man nyligen har utvecklat nya diagnoskriterier för Parkinsons

Arja Höglund, ordförande i Vårdföreningen Movement Disorders (VfMD).

Anders Johansson, neurolog, Karolinska Universitetssjukhuset Solna.



- Samarbete mellan olika yrkesgrupper i multidisciplinära team förbättrar omhändertagandet vid komplexa sjukdomar som Parkinsons sjukdom
- Djup hjärnstimulering har blivit en säkrare metod under senare år och flera förbättringar är under utveckling
- Videosamtal mellan läkare och patient gör att pumpbehandling med apomorfin eller Duodopa numera kan sättas in utan att patienten behöver läggas in på sjukhus
- Objektiv rörelseregistrering med Parkinson's KinetiGraph (PKG) underlättar bedömningen av symtom och utvärderingen av behandling



sjukdom. Enligt dessa ska patienter med parkinsonism uppfylla minst två av fyra understödjande kriterier och inget av nio motsäggande kriterier. Då kan en definitiv diagnos ställas – för en sannolik diagnos accepteras två av de motsäggande kriterierna.¹

Sjukdomstiden delas in i olika faser. Under den första stabila fasen är symtomen relativt lindriga och behandlingen har bra effekt. Under komplikationsfasen återkommer symtomen mellan do-

I DBS-teamet på Karolinska Universitetssjukhuset Solna ingår bland annat DBS-sjuksköterska Karin Persliden och fysioterapeut Sanna Asp.

seringarna. Efter hand uppstår även ofrivilliga rörelser (dyskinesier), och senare även ON–OFF-fluktuationer, det vill säga snabba, oförutsägbara svängningar mellan god och dålig rörlighet. Hur länge faserna pågår varierar mellan olika patienter.

Behandlingen av Parkinsons sjukdom bygger i första hand på att öka tillgången på dopamin. Framför allt används levodopa, som omvandlas till dopamin i hjärnan, men även dopaminagonister, som aktiverar dopaminreceptorerna genom att verka på samma sätt som dopamin, samt COMT-hämmare eller MAO-B-hämmare som minskar nedbrytningen av dopamin. All behandling behöver utvärderas regelbundet eftersom behoven förändras och eftersom flertalet läkemedel även kan förvärra vissa symtom.

Utöver läkemedelsbehandling behövs rörelseträning, utprovning av hjälpmedel och anpassning i hemmet. Likaså kan kostrådgivning vara till nytta, liksom tal- och sväljningsträning och stöd från kurator och psykolog. Därför rekommenderas numera omhändertagande i ett parkinsonsteam, som kan tillgodose patientens olika vårdbehov.



”För närvarande kommer den elektriska stimuleringen via elektroder från en neuro-pacemaker som opereras in under huden vid nyckelbenet, men nya pacemakers är under utveckling som är så små att de kan läggas under skalpen.”

DEEP BRAIN STIMULATION

Göran Lind, neurokirurg från Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, redogjorde för utvecklingen av djup hjärnstimulering (deep brain stimulation, DBS). Han berättade att man längre tillbaka i tiden kunde lindra parkinsonsymtom genom att bränna vissa partier i hjärnan, men att man på 1950-talet istället började operera in elektroder som åstadkom samma effekt genom elektrisk stimulering. En viktig fördel med denna metod är att den är reversibel – när stimuleringen stängs av försvinner såväl effekten som eventuella biverkningar.

För att veta var i skallbenet det är säkert att gå in monterar man en så kallad stereotaktisk ram på patientens huvud och undersöker hjärnan med magnetkamera. Därefter identifieras målområdet i hjärnan och en bana för elektro-

derna beräknas. För att leda elektroderna rätt fästs en båge med ett riktinstrument i den stereotaktiska ramen. Operationen genomförs vanligen under lokalbedövning, så att man kan stämma av effekterna med patienten.

En allvarig risk med DBS är hjärnblödning, men det inträffar alltmer sällan och drabbar i dag mindre än 1 procent av patienterna. Även infektioner är numera sällsynta. Biverkningar som försämrad talförmåga, gång och balans kan orsakas av att stimuleringen även påverkar andra hjärnområden; även depression anses kunna utlösas på detta sätt.

För närvarande kommer den elektriska stimuleringen via elektroder från en neuro-pacemaker som opereras in under huden vid nyckelbenet, men nya pacemakers är under utveckling som är så små att de kan läggas under skalpen. Andra förbättringar på väg in i kliniken är bland annat återuppladdningsbara system som gör att man slipper batteribyte, liksom självstyrande system som anpassar graden av stimulering efter patientens behov och aktivitetsnivå.



Göran Lind, neurokirurg, Karolinska Universitetssjukhuset Solna.

Ursula Schmiauke, neurolog, och Sanna Sundelin, undersköterska, Universitetssjukhuset i Linköping.

TEAMARBETE KRING AVANCERAD BEHANDLING

Vid Parkinsons sjukdom i komplikationsfas finns i dag tre olika behandlingsalternativ att tillgå som alla bygger på kontinuerlig dopaminerg stimulering: DBS, apomorfinpump och Duodopa.

I enlighet med de nationella riktlinjerna organiseras parkinsonvården i multidisciplinära team. Under denna session berättade några medlemmar i multidisciplinära team på sjukhus runt om i landet hur de arbetar med de avancerade behandlingarna.

Deep Brain Stimulation – DBS

I DBS-teamet på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna arbetar DBS-sjuksköterska Karin Persliden och fysioterapeut Sanna Asp. Övriga yrkesgrupper i teamet är neurolog, neurokirurg, funktionell sjuksköterska, arbetsterapeut, kurator, psykolog och psykiatriker.

Hos fysioterapeuten får patienten genomgå en standardiserad uppsättning gång- och balanstester samt svara på frågor om fysisk aktivitet, fallbenägenhet och frysningar. Inför operationen genomför fysioterapeuten även ett test för att se hur patienten svarar på levodopa, antingen tillsammans med DBS-sjuksköterskan eller på egen hand. Efter operationen deltar fysioterapeuten även i bedömningar av gång, balans och eventuell ändring av stimuleringen. Ett år efter operationen upprepas testerna så att effekterna av behandlingen kan utvärderas.



DBS-sjuksköterskan träffar patienten inför operationen för att ta reda på vilka förväntningar patienten har och få en uppfattning om symtombilden. Exempelvis är det viktigt att veta i vilka situationer gångsvårigheter uppstår och om det är i ON eller OFF – för personer som blir sämre i ON är DBS mindre lämpligt.

– Vi har stor nytta av att samarbeta kring bedömningarna eftersom våra olika kompetenser gör att vi uppfattar olika aspekter av symtomen, framhöll Karin Persliden.

För att allt ska hinna läka väntar man omkring en månad efter operationen innan man startar stimuleringen. Då programmerar DBS-sjuksköterskan elektrodens amplitud, pulsbredd och frekvens för att hitta den optimala effekten. Det gäller att få bästa möjliga effekt med minsta möjliga biverkningar.

Apomorfin

På Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge arbetar neurolog Thomas Willows och parkinsonsjuksköterska

Arja Höglund. De berättade att apomorfinpump numera kan sättas in utan att patienten behöver läggas in på sjukhus. Dosen ökas mycket långsamt samtidigt som övriga läkemedel minskas, vilket ger patienten tid att vänja sig vid den nya behandlingen. Dessutom är det kostnadseffektivt. Å andra sidan är strategin tidskrävande initialt och kräver att patienten kan ta ansvar för behandlingen. Resvägen bör inte heller vara alltför lång.

Effekten utvärderas i ökande utsträckning med Parkinson's KinetiGraph (PKG), en metod som registrerar rörelser via en mätenhet som bärs runt handleden medan patienten lever sitt liv som vanligt. Man strävar även efter att minska antalet fysiska klinikbesök genom att använda videosamtal, så kallad telemedicin.

Duodopa

Från Universitetssjukhuset i Linköping kom neurolog Ursula Schmiauke och undersköterska Sanna Sundelin för att berätta om hur de arbetar med Duodopa (levodopa/karbidopa som tillförs direkt till tarmen via en bärbar pump). I teamet ingår även sjuksköterska, fysioterapeut, arbetsterapeut, logoped, kurator och neuropsykolog.

Sex månader före och sex månader efter behandlingsstart görs en bedömning av bland annat motoriska och icke-motoriska symtom, kognition, livskvalitet och förmågan att tillgodose grundläggande personliga behov (aktiviteter i dagliga livet, ADL). Även PKG-mätning har börjat användas för att mäta motoriska symtom, med mycket goda resultat.

”Effekten utvärderas i ökande utsträckning med Parkinson's KinetiGraph (PKG), en metod som registrerar rörelser via en mätenhet som bärs runt handleden medan patienten lever sitt liv som vanligt.”



Det finns i dag tre olika sätt att starta Duodopa-behandling: utprovning med en testsond genom näsan antingen inlaggande på sjukhus eller i hemmet med hjälp av telemedicin, samt genom direkt insättning av en permanent sond. Det senare sättet tillämpas när både läkare och patient känner sig säkra på att valet av behandling är det rätta.

Undersköterskan träffar patienten inför det första läkarbesöket. Patienten har då med sig ifyllda frågeformulär som skickats ut i förväg, där han eller hon bland annat redogör för vilka symptom som är mest besvärande. Blodprover ska helst vara tagna innan på den lokala vårdcentralen, så att alla data finns tillgängliga.

Vid återbesök efter operationen kontrollerar undersköterskan stomat (där sonden går in i magen), att pumpen fungerar och att kopplingarna är hela. Om problem uppstår med innersonden

måste den bytas av en kirurg, medan byte av kopplingar kan göras av undersköterskan.

NATIONELLA RIKTLINJER FÖR FYSIOTERAPI

Erika Franzén är fysioterapeut och forsknings- och utvecklingschef för Funktionen Hälsoprofessionerna vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. I arbetet med att ta fram nationella riktlinjer för fysioterapi vid Parkinsons sjukdom har hon och hennes medarbetare fokuserat på fem nyckelområden: fysisk aktivitet, gång, balans, fall och förflyttningar.²

När det gäller styrketräning har man kunnat visa att det visserligen ökar styrkan, men för att få effekt på motoriska symptom, balans, gång och ADL behövs även annan fysisk träning och aktivitet. Detsamma gäller konditionsträning, som enbart förbättrar konditionen, medan gång- och balansträning ökar såväl gånghastighet som balansförmåga och mobilitet.

– Träning fungerar bäst i ON-fas, förklarade Erika Franzén. Den behöver dessutom vara utmanande för att ge förbättring, så svårighetsgraden måste ökas efterhand.

Vid Parkinsons sjukdom är gången inte helt automatisk, och därför blir det svårare att göra något annat samtidigt, till exempel samtala eller bära något. Det innebär att fallrisken ökar.

HUR DE NATIONELLA RIKTLINJERNA FÖR PARKINSONVÅRDEN ANVÄNDS

Under denna session berättade några representanter för olika yrkesgrupper vid olika kliniker i landet om hur de arbetar med de nationella riktlinjerna för vård vid Parkinsons sjukdom.³ Sessionens moderator, fysioterapeut *Lotta Sellergren* från Neurologiska Rehabiliteringskliniken Stora Sköndal i Stockholm, inledde med att berätta att målet med riktlinjerna är att åstadkomma god vård och omsorg på lika villkor.

Agneta Gustafsson, sjuksköterska på Akademiska sjukhuset i Uppsala, berättade att man där har ett programråd vars syfte är att skapa förutsättningar för att de nationella riktlinjerna ska tillämpas och behandlingsresultaten förbättras. I programrådet ingår företrädare för de olika yrkesgrupperna inom parkinsonvården, representanter för Parkinsonförbundet och företrädare för den kommunala vården och andra förvaltningar. En av programrådets uppgifter är att klargöra ansvarsfördelningen mellan olika aktörer, exempelvis mellan den kommunala vården, hemsjukvården och specialistvården.

Uppsala har nu kommit igång med att registrera patienter i Parkinsonregistret och det finns även möjlighet för patientens egen registrering (PER), en internetjänst där patienten besvarar frågor om sitt tillstånd som vårdgivaren kan ta del av.⁴

Parkinsonsjuksköterska *Maria Dahlgren* berättade om sitt arbete på Östersunds sjukhus, där hon bland annat träffar patienter i anslutning till nybesök på kliniken, bokar och kallar patienter till läkare och till den egna mottagningen, informerar och utbildar så-



Erika Franzén, fysioterapeut och FoU-chef för Funktionen Hälsoprofessionerna vid Karolinska Universitetssjukhuset Solna.



väl patienter och anhöriga som personal, samt inventerar behov och samordnar vårdinsatser. Dessutom tar hon hand om uppföljningen efter läkarbesök och har delegering att kunna justera läkemedelsbehandling och remittera till rehabilitering.

Nya patienter får träffa en neurolog vid två tillfällen och därefter införlivas de i Parkinsonmottagningen, som är öppen tre heldagar per tvåveckorsperiod. I Östersund inleder man inte någon avancerad behandling; det görs på Norrlands universitetssjukhus i Umeå.

Från Neurologiska Rehabiliteringskliniken Stora Sköndal i Stockholm kom fysioterapeut *Astrid Vikfager*, arbetsterapeut *Marie Carlsson* och kurator *Kristina Eriksson* för att berätta om teambaserad rehabilitering vid Parkinsons sjukdom. Utöver dessa yrkesgruppen ingår även neuropsykolog, läkare, sjuksköterska, undersköterska och logoped i teamet.

Tillsammans med patient och eventuella anhöriga upprättas en rehabiliteringsplan med konkreta mål och strategier för att uppnå dem. Det innebär att flera av teamets medlemmar är delaktiga i samma mål men med ansvar för olika åtgärder. Det kan till exempel röra sig om en patient som inte kan vända sig själv i sängen utan måste väcka sin make/maka varje natt, vilket leder till att de båda sover dåligt.

– Målet är då att patienten ska kunna vända sig själv och att maken/makan ska få sova på nätterna, förklarade Astrid Vikfager. Det kan vi uppnå med hjälp av glidlakan och andra hjälpmedel, men även med fysioterapi och medicinjustering. Dessutom informerar vi om de möjligheter till avlastning och

Beata Lindholm, fysioterapeut, Lunds universitet, har studerat fallrädsla, fall och "nära fall" bland parkinsonspatienter.

anhörigstöd som finns, så att paret vet vart de ska vända sig om problemen återkommer.

Ett annat exempel är en patient som har svårt att göra sig hörd i telefon och därför inte kan beställa färdtjänst utan blir alltmer isolerad och passiv.

– Målet är att patienten ska kunna fortsätta med sina aktiviteter, sa Kristina Eriksson. Det kan vi åstadkomma genom röst- och talträning och andnings- och rörlighetsträning. Men vi kan också hjälpa patienten att börja beställa färdtjänst via Internet eller ta kontakt med en biståndshandläggare för att ordna med ledsagning i samband med resorna.

MIKROTABLETTER AV LEVODOPA OCH OBJEKTIV RÖRELSEANALYS

Neurolog *Dag Nyholm* från Uppsala berättade om hur mikrotabletter av levodopa kan förbättra behandlingen för patienter som annars skulle behöva avancerad terapi. Varje tablett innehåller bara 5 mg levodopa, vilket gör det möjligt att individanpassa doseringen.

För att hantera de små tabletterna används en dosautomat som man håller över ett halvfyllt vattenglas – tabletterna löses snabbt upp och patienten dricker upp innehållet. Varje dos kan ställas in i steg om 5 mg och varje dosintervall i steg om fem minuter. Både doser och dosintervall programmeras i dosautomaten, som även har en larmfunktion



som meddelar när det är dags att ta nästa dos.

I en nyligen publicerad studie på patienter som fick sin behandling finjusterad med hjälp av mikrotabletter utvärderades effekterna bland annat med Parkinson's KinetiGraph (PKG). Resultaten visade tydliga förbättringar, bland annat på graden av sjukdomsbörda och livskvalitet. Dosintervallen krymptes med i genomsnitt ca 15 minuter och doserna ökade något.⁵

FALLRÄDSLÅ, FALL OCH NÄRA FALL VID PARKINSONS SJUKDOM

Fysioterapeut *Beata Lindholm* vid Lunds universitet redogjorde för sin avhandling om fallrädsla, fall och nära fall, det vill säga tillfällen då en person har varit nära att falla men lyckats ta emot sig i

sista stund. Hon berättade att balans- och gångproblem är vanligt förekommande redan tidigt i sjukdomsförloppet vid Parkinsons sjukdom. Dessutom är risken att skadas i samband med ett fall förhöjd för den som har Parkinsons sjukdom.

kinsons sjukdom vet om och känner inför DBS. Resultaten visade att många ser DBS som det sista behandlingsalternativet. För en del känns det bra att DBS finns där, medan andra tycker att det känns skrämmande. Flera patienter uttryckte en förhoppning om att meto-



En del av avhandlingen var en studie som följde 151 patienter med mild Parkinsons sjukdom i sex månader. De tre faktorer som vanligen anses kunna prediktera fall är tidigare fall, gångstopp (freezing) och låg gånghastighet, men studien visar att prediktionen förbättras om dessa faktorer kompletteras med tidigare nära fall, dåligt resultat på så kallat pull-test, då man tar tag i patienten axlar och rycker bakåt utan förvarning, och svårigheter att genomföra tandemgång (att gå på linje häl mot tå).⁶

I ett annat arbete jämfördes olika varianter av tio meters gångtest: med statisk eller dynamisk start och med ett eller två försök. Resultaten visade att skillnaderna var små och slutsatsen blev därför att testet kan genomföras en gång med statisk start, det vill säga från stillastående.

KVINNORS OCH MÄNS SYN PÅ DBS OCH SYNEN PÅ ETT GOTT VARDAGSLIV
Maria Sperens, arbetsterapeut vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå, berättade om två studier som hon genomfört. Båda baseras på intervjuer med 24 patienter, varav tio kvinnor.

Den första studien syftade till att utforska vad kvinnliga respektive manliga patienter med måttligt avancerad Par-

den ska utvecklas och bli ännu bättre med tiden. Däremot framkom inga skillnader mellan män och kvinnor.⁷

Den andra studien utforskade hur kvinnor och män upplever och hanterar påverkan av Parkinsons sjukdom i vardagen. Här framkom en tydlig, medveten strävan efter att upprätta och bibehålla ett gott vardagsliv och att hålla igång fysiskt. Patienterna framhöll att en bra balans i tillvaron kräver god planering och en hel del pusslande med medicin, mat och aktiviteter. Många uttryckte också att de uppskattar att få möta andra i sammanhang där man inte behöver förklara sina symtom, exempelvis inom Parkinsonförbundet. Inte heller här sågs några skillnader mellan män och kvinnor.

VFMDS ARBETE

Avslutningsvis presenterade VfMDs styrelse med ordförande Arja Höglund i spetsen några nyheter inom föreningen. Bland annat kommer man att tillsätta en arbetsgrupp för att revidera materialet i Parkinsonskolan, som föreningen driver. Man planerar även att utarbeta kompetensbeskrivningar för parkinsonsjuksköterskor och andra yrkeskategorier.⁸

UPPSKATTAT MÖTE

Mötet var mycket uppskattat och synliggjorde verkligen fördelarna med ett multidisciplinärt omhändertagande, tack vare de synergieffekter som ett nära samarbete mellan olika kompetenser genererar.

Mötets sponsorer var AbbVie, Global Kinetics, Grünenthal, Medtronic, NordicInfu Care, PharmSwed, Sensidose, UCB och Nigaard.

Referenser

1. Postuma RB et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30:1591–601.
2. www.fysioterapeuterna.se/globalassets/professionsutveckling/kliniska-riktlinjer/dokument/svenska-riktlinjer-for-fysioterapi-vid-parkinsons-sjukdom.pdf.
3. www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjer/sochparkinsonssjukdom.
4. srq.nu/per.
5. Johansson D et al. Individualization of levodopa treatment using a microtablet dispenser and ambulatory accelerometry. *CNS Neurosci Ther* 2018; 24(5):439–447.
6. Lindholm B et al. External validation of a 3-step falls prediction model in mild Parkinson's disease. *J Neurol* 2016; 263:2462–9.
7. Sperens M et al. Are Patients Ready for "EARLYSTIM"? Attitudes towards Deep Brain Stimulation among Female and Male Patients with Moderately Advanced Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis* 2017; 2017:1939831.
8. www.vfmd.se.



Text och foto: HELENA NORDLUND

DAGS ATT VRIDA UPP EFFEKTEN?

TYSABRI
(**natalizumab**)
för MS-patienter som
behöver mer effekt¹



Referenser

1. Tysabri SPC 02/2017

TYSABRI® Rx F (natalizumab)

ATC kod: L04AA23 Baserad på SPC 02/2017

Indikation: I monoterapi hos vuxna med mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros (MS), för följande patientgrupper: Patienter med mycket aktiv sjukdom trots fullständig och adekvat behandling med minst en sjukdomsmodifierande behandling; eller patienter med snabb utveckling av svår RRMS, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år eller en eller flera Gd+ lesioner vid MRT eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med nyligen utförd MRT. Förpackning, dosering: 300 mg koncentrat till infusionsvätska. Administreras som intravenös infusion en gång var 4:e vecka. Kontraindikationer: PML. Patienter med förhöjd risk för opportunistiska infektioner, inklusive patienter med nedsatt immunförsvar. Kombination med andra sjukdomsmodifierande behandlingar. Aktiva maligniteter undantaget basalcellscancer i huden. Varning och försiktighet: Behandling med TYSABRI har förknippats med en förhöjd risk för PML (progressiv multifokal leukoencefalopati) som orsakas av JC-virus. Följande riskfaktorer är förknippade med en ökad risk för PML: förekomst av anti-JCV-antikroppar; Behandling efter 2 år; användning av immunosuppressiva medel före behandling med TYSABRI. Nyttan och riskerna med TYSABRI-behandling ska utvärderas regelbundet. Patienten bör upplysas om tidiga tecken och symtom på PML. Före start av behandling med TYSABRI måste en nyligen genomförd (vanligen inom ca tre månader) undersökning med MRT finnas tillgänglig som en referens och upprepas minst årligen. Mer frekventa MRT-undersökningar ska övervägas för patienter som löper en högre risk att drabbas av PML. För information om kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar, dosering, pris och förpackning se www.fass.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



Biogen Sweden AB
Kanalvägen 10A, 194 61 Upplands Väsby. Tel 08 594 113 60. Fax 08 594 113 69 | www.biogenpro.se

TYSABRI[®]
(natalizumab)





En unik neurologiklinik med **visioner** och **framtidstro**

Neurologi som specialitet har blivit intressantare och allt fler personer väljer att arbeta inom detta område, menar Marita Toreheim Kase, verksamhetschef för Neurologi- och Rehabiliteringskliniken på Centralsjukhuset i Karlstad. Här står ST-läkare på kö och många läkarstudenter som praktiserar här under termin 8 vill sommarjobba och återvänder även efter sin examen.

– **Forskningen har kommit långt** och i dag erbjuder vi vård med goda resultat och snabbare återgång till arbete och ett liv med möjligheter, även om patienten drabbats av en livslång sjukdom. Möjligheten till tidig upptäckt och åtgärder har också förändrat synen på neurologin, och den gamla ”långvårdstämpeln” har suddats ut och ersätts av nyfikenhet redan på läkar- och sjuksköterskeutbildningarna, säger Marita Toreheim Kase.

FÖRSTA FRISTÅENDE NEUROLOGIKLINIKEN UTANFÖR UNIVERSITETSSJUKHUSET

Neurologi- och Rehabiliteringskliniken på Centralsjukhuset i Karlstad är den första fristående neurologikliniken utanför universitetssjukhusklinikerna; den är alltså inte en del eller sektion i en medicinklinik som på många andra centralsjukhus. Som namnet anger ingår även rehabiliteringsmedicin där tyngdpunkten ligger på rehabilitering efter stroke eller traumatisk hjärnskada efter till exempel trafikolycka. I år firar kliniken 25-årsjubileum, lagom till årets Neurologivecka här i Karlstad.

Marita Toreheim Kase tog över rodret från Rune Johansson för fyra år sedan. Vid sin sida har hon Johan Sanner, överläkare med medicinskt ledningsansvar. Marita har lång erfarenhet av att leda och utveckla verksamheter.

– Jag tror att neurologin som specialitet kommer förändras ännu mer framöver, även vad det gäller rehabiliteringsmedi-

Lisa Häggeborn, avdelningschef på 34:an, instruerar hur träningsköket fungerar.



Mottagningsverksamheten är egentligen den drivande delen av kliniken, säger verksamhetschef Marita Toreheim Kase. Här tillsammans med Susanne Karlsson, sjuksköterska och avdelningschef för strokeavdelningen, och Niparak Lindström, sjuksköterska och nutritionsombud.

cin. Vi kommer samverka i ännu högre grad med primärvården, speciellt när det gäller våra patienter med kroniska sjukdomar. För att öka deras livskvalitet behöver de kunna få mer stöttning och hjälp på nära håll. Många på landsbygden tycker att det är jobbigt med långa resor och att behöva ta sig in till sjukhuset för återbesök, säger Marita Toreheim Kase.

I framtiden tror hon att man kommer att använda mer tekniska lösningar som exempelvis Skype för att underlätta för patienterna.

FRAMGÅNGSRECEPTET BYGGER PÅ SNABBHET OCH KONTINUERLIG UPPFÖLJNING

Neurologi- och Rehabiliteringskliniken håller i olika etapper på att få nya fräscha lokaler och nya strukturer. När det gäller lokalerna har strävan varit att korta de livsviktiga ledtiderna för akutpatienterna; akutmottagning, röntgen, och vårdavdelning behöver ligga i nära anslutning till varandra. Snabb diagnos, omhändertagande och långsiktig rehabilitering och uppföljning är viktiga komponenter i verksamheten. Kliniken består av två vårdavdelningar, en mottagning samt en dagrehabilitering med egna lokaler i Hagahuset inne i Karlstads centrum. Avdelningarna har mestadels enkelrum för att un-

derlätta vården, minska smittspridning och även göra det smidigare för anhöriga att spendera mer tid hos den sjuka.

DET DRIVANDE NAVET ÄR MOTTAGNINGEN OCH TEAMEN

Mottagningsverksamheten är egentligen den drivande delen av kliniken.

– Tyvärr räcker inte resurserna till när vi har så stor slutenvård, därför har vi bland annat fått se över arbetssätt och testat arbetsväxling mellan läkare och sjuksköterskor. Detta innebär att sjuksköterskan, i vissa fall, tar hand om återbesöken istället för läkaren eller med denna som rådgivare under besöket. I dag fungerar det mycket bra, vilket till viss del beror på att vi är vana att arbeta i team kring patienten. Vi har team för MS, Parkinsons sjukdom, epilepsi samt motorneuronsjukdomar och spasticitet, säger Marita Toreheim Kase.

MNS-teamet består av sjuksköterska, kurator, dietist, logoped, läkare, lungsjuksköterska, fysioterapeut, arbetsterapeut och hjälpmedelstekniker. När diagnosen är ställd kommer patienten på besök till sjuksköterska på mottagningen var tredje månad, men kan också kontaktas vid förändring av hälsotillståndet. Om patienten inte orkar åka till sjukhuset, kan sjuksköterskan göra ett hembesök tillsammans med läkare.



Fysioterapi är en viktig del av rehabiliteringen. Tone Hollowell, fysioterapeut, visar runt i en av träningslokalerna.

”Snabb diagnos, omhändertagande och långsiktig rehabilitering och uppföljning är viktiga komponenter i verksamheten.”

EP-teamet arbetar lite annorlunda, med sjuksköterska och läkare samt kurator vid behov. När diagnos väl är ställd är det patienten och sjuksköterskan som kommer överens om kontaktbehovet. En del patienter vill ha telefonkontakt medan andra hellre vill ha personligt besök, men här är det glesare mellan besöken.

MS-teamet arbetar med att erbjuda alla patienter besök hos hela teamet, som består av läkare, sjuksköterska, arbetsterapeut, fysioterapeut och kurator. Det är sjuksköterskorna som är mest välbesökta då patienten ofta får infusionsbehandling eller är med i kliniska provningar som behöver följas upp.

Parkinson-teamet arbetar på liknande sätt där sjuksköterskan sänder hem en enkät före besöket som patienten fyller i och som man tillsammans går igenom vid besöket. Sjuk-

sköterskan är den som har kontinuerlig kontakt och vet oftast när behov finns för att även träffa en läkare.

– Vi har börjat med så kallad ”gaffelmottagning” för Parkinsons sjukdom och MS, där sjuksköterskan har flera patienter ganska tätt inbokade. Under besöket gör läkaren ett kort inspel för att höra hur det står till och om det fungerar bra med exempelvis medicinering. Patienterna är mycket nöjda med detta nya arbetssätt, berättar Marita Toreheim Kase.

AVDELNING FÖR AKUTNEUROLOGI OCH HJÄRNSKADETEAM

Avdelning 34 har 10 vårdplatser för akut neurologi och ett hjärnskadeteam med sju vårdplatser.

– Vi har ett träningskök och träningsrum i anslutning till avdelningen, men också tillgång till en träningslägenhet några våningar längre ner. Där kan patienterna boka in sig för en heldag och träna på allt som tillhör vardagslivet. Mycket av träningen sker tillsammans med arbetsterapeut och fysioterapeut, berättar Lisa Häggeborn, sjuksköterska och en av två avdelningschefer på 34:an.

På neurologsidan av avdelningen stannar patienterna inte så länge, men hos hjärnskadeteamet (rehabiliteringsmedicin) kan patienter med behov av specialiserad teamrehabilitering



Johan Sanner, överläkare, strokeansvarig och medicinskt ledningsansvarig, och Felix Andler, läkare.

vara kvar betydligt längre tid, utifrån den individuellt utformade rehabplanen. Vid behov sker utbildning av assistenter och anhöriga i samband med vårdtiden.

”Trombektomi för glesbygds-patienter är en rejäl utmaning men även Karlstad ligger långt borta från en region-/universitetsklirik med möjligheter att göra trombektomi.”

AVDELNING MED FOKUS PÅ STROKE

Avdelning 59 är den största avdelningen på sjukhuset med 26 vårdplatser.

– Egentligen behöver vi inte så många platser längre, eftersom antalet strokepatienter minskat i Värmland. Mycket tack vare behandling av blodtryck, rätt blodförtunning vid förmaksflimmer men också goda insatser från Primärvården med mer fokus på livsstil, tobaksavvänjning och behandling av andra riskfaktorer, berättar Marita Toreheim Kase.

Vårdplatsbehovet har även minskat på grund av att man inte stannar kvar så länge. De platser som man inte använder

själv lånas ut bland annat till internmedicinska patienter. Det är sjukhusets vårdplatskoordinatorer som fördelar platserna och de har full koll över platssituationen på hela sjukhuset mellan kl 07–22.

”RÄDDA HJÄRNAN-LARM” – VIA AKUTEN

DIREKT UPP PÅ RÖNTGEN

På 59:an jobbas det ständigt med att förbättra siffrorna i strokevården genom att bland annat minska tiden mellan insjuknande och behandlingsstart. Här finns alltid ett ledigt rum i beredskap, det så kallade ”Rädda hjärnan-rummet”. Här finns också ”TIA-torget”, en övervakningssal för fyra patienter. Tidigare fick man procentuellt sett en alltför låg andel av TIA-patienterna till strokeenheten, men någon gav rummet det fyndiga namnet ”TIA-torget” i syfte att öka medvetenheten och få alla TIA-patienter från akuten direkt till strokeavdelningen, och det har fallit väl ut.

– Som alla andra kliniker jobbar vi med den akuta handläggningen, vi jagar minuter. Man säger att 2 miljoner hjärnceller dör varje minut, det låter svindlande, men detta påverkar de facto den drabbades fortsatta funktion och livskvalitet. Så den propplösande behandlingen är viktig och kan göra stor skillnad om den ges tidigt, säger överläkare Johan Sanner, ansvarig för strokevården.

Under åren har man successivt minskat den så kallade dörr-till-nåltiden.

Niparak Lindström, sjuksköterska och nutritionsombud, menar att återbesöken på avdelningen har en sekundärpreventiv inverkan. Hon fångar snabbt upp problem som uppkommit.

– Det gäller att snabbt få vetskap om en inkommande strokepatient så vi kan påbörja planering av undersökningar och behandling. Blir det aktuellt med trombolys vill vi kunna ge den behandlingen så snart det bara går, säger Johan Sanner.

Många gånger kan det vara svårt att ta ställning till om patienterna skall ha trombolysbehandling. För att höja kompetensen har man sedan några år inrättat en neurologjour som arbetar alla dagar i veckan kl 08-16. Dessutom har kliniken sedan hösten 2017 en trombolysjour i hemmet ytterligare 6 timmar, kl 16-22, som kan konsulteras per telefon. Det här har gjort att man kunnat öka andelen trombolysbehandlingar.

– Nyligen har vi också börjat med direktkontakt med ambulanspersonalen vid ett Rädda hjärnan-larm. Vid misstanke om stroke kontaktas neurojouren från ambulansen så att läkaren snabbt kan skapa sig en klarare bild av hälsoläget. Nytt är också att det finns möjlighet att utnyttja Facetime i dessa situationer. Enligt Socialstyrelsens nya förslag på målnivå för dörr-till-nåltid om 30 minuter från tidigare 40 minuter, hoppas vi med denna åtgärd kunna möta upp den nya målnivån, berättar Marita Toreheim Kase.

Även på avdelning 59 har man ett delat ledarskap och sjuksköterskan Susanne Karlsson, som vi träffar i dag, delar avdelningschefsansvaret med sjuksköterskekollegan Annika Jarl Ljungsten. Till avdelningen är det kopplat strokemottagning där en sjuksköterska följer upp patienten ca 3 månader efter stroken gärna tillsammans med en anhörig.

– Inför återbesöket får patienterna en enkät att fylla i och skicka tillbaka, och vid återbesöket kan vi prata vid mer och jag kan med egna ögon se hur de mår. Jag besvarar också deras funderingar kring livsstilsfaktorer och annat som kommit upp sedan hemgången, säger sjuksköterskan Niparak Lindström, som också är nutritionsombud på avdelningen.

Alla tre tror att dessa återbesök på den egna avdelningen har en sekundärpreventiv inverkan. Vid besöket pratar man också gemensamt om kosthållning på ett positivt sätt och ser över vad patienten kan hjälpa till med hemma, så att han eller hon inte bara blir sittande och känner sig som en belastning. Niparak Lindström kan också fånga upp problem som uppkommer och till exempel skriva remiss till arbetsterapeut eller vid behov enkelt få kontakt med läkare.

NEUROLOGISKA UTMANINGAR I LÄNSSJUKVÅRDEN

Trombektomi för glesbygdspatienter är en rejäl utmaning men även Karlstad ligger långt borta från en region-/universitetssjukhus med möjligheter att göra trombektomi.

– Man pratar om "the strokecare revolutionen", den sedan några år möjliga behandlingen att kunna utföra trombektomi. Detta är något som vi inte har möjlighet att erbjuda våra patienter på plats. I stället måste vi skicka iväg dem och i vår region är det Uppsala som vi kan skicka våra patienter till, berättar Johan Sanner.





Maria Hellberg, medicinsk rehabiliterare, Lars Stenberg, undersköterska och Elina Thorängen, sjuksköterska, samtalar framför en planeringstavla som ger struktur kring patientvården.

Transport av patienterna inom de rekommenderade sex timmarna från symtomdebut till en klinik som kan utföra trombektomi gör att man är helt helikopterberoende vilket många gånger blir ett dilemma.

– Varje minut räknas, det vet vi ju, men det är frustrerande när vi drabbas av upptagna helikoptrar eller dåligt väder så helikoptern inte kan flyga. För att förbättra patienternas chanser har vi nu tagit upp diskussioner om samverkan med Oslo, berättar Johan Sanner. Det finns redan i dag avtal med Oslo vad det gäller bistånd vid traumasjukvård.

I Sverige finns det i dag diskussioner om en nationell helikopterverksamhet, som man har i Norge, det vill säga att all helikopterverksamhet styrs centralt för att få överblick och kunna prioritera mellan alla pågående nationella transportbehov. Detta är något som både Johan Sanner och Marita Toreheim Kase tror skulle öka flexibiliteten och gynna deras verksamhet och självklart många andra glesbygdskliniker och -enheter. Dörr-till-nåttid har fått ytterligare en dimension, nu gäller det även trombektomibehandlingen och att korta tiden från Karlstad till Uppsala eller Oslo. Något av en stor utmaning känner de båda.

MEDICINSK REHABILITERING EN VIKTIG DEL AV VERKSAMHETEN

Som kliniken namn avslöjar så består den av två specialiteter, neurologi och medicinsk rehabilitering.

– Vi är glada att ha denna specialitet i vår samlade klinik. Så ser det inte ut på alla ställen. För oss är det helt naturligt det bästa. Vi har starkt samarbete både i sluten- och öppenvård med fokus på patienterna och deras anhöriga, säger Marita Toreheim Kase.

DAGREHABILITERINGEN I HAGÅ

Den medicinska dagrehabiliteringen hör till specialistsjukvården. Dit är alla patienter från kliniken välkomna via internremiss. Det finns även många patienter i yrkesverksam ålder, men gemensamt för alla är att rehabiliteringsbehovet skall vara större än det som kommun- eller primärvårdsrehabiliteringen kan erbjuda. Dagrehab fyllde 30 år 2017.

– Vi är lyckligt lottade som har egen medicinsk dagrehabilitering inom vår egen klinik, det är verkligen inte alla kliniker som har den resursen, säger Marita Toreheim Kase.

Övervägande andelen patienter har haft stroke, men även MS-patienter och personer med traumatiska hjärnskador är vanliga. Hit kommer patienterna två–tre halvdagar i veckan under den tid som planerats i den individuella rehabplanen. Grupperna är på 5–7 personer och cirka 17 personer är ”i rullning” under en vecka.

– Här träffar patienterna ett reaheteam. Vi är två specialister i medicinsk rehabilitering som jobbar ungefär 40 pro-

cent här och resterande tid inne på sjukhuset, lite utefter behoven. Övrig personal är arbetsterapeuter, fysioterapeuter, kuratorer, logoped, undersköterska och sjuksköterska, säger Maria Hellberg, rehabiliterare.

Här finns grupper som funktionstränar, men också de som snart är på väg tillbaka ut i arbetslivet. Man lär sig hantera sina fysiska funktionsnedsättningar och den begränsade hjärntröttheten som många drabbas av.

– Patienterna får jobba med kompensatoriska strategier och daglig planering för att orka. För de som skall tillbaka ut i arbetslivet är dagrehab steget strax innan, kan man säga. Men det förekommer att vi även jobbar med direkt arbetslivsinriktad rehabilitering, säger Maria Hellberg.

MS-patienterna kan mellan skoven behöva komma dit under en tid för att till exempel göra ny kartläggning om funktionsförmågan förändrats. Det förekommer också att personer jobbat på för hårt i arbetslivet efter en hjärnsjukdom eller skada och behöver hitta en mer lagom nivå för att orka med.

REHABILITERINGSKOORDINATOR – NY NATIONELL SPINDELRESURS

Marie Lundgren är ursprungligen arbetsterapeut, men arbetar i dag som rehabiliteringskoordinator, en ganska ny nationell funktion. I landstinget i Värmland har man drivit detta med rehabiliteringskoordinator som ett projekt under något år, men från årsskiftet är det en permanentad funktion.

Nu har det etablerats 15 heltidstjänster för de 31 vårdcentralerna och slutenvården i Värmland och det finns mycket att göra. Inom slutenvården finns funktionen i dag på neurologi- och rehabklinikerna och ortopedklinikerna. Intentionen är att starta upp funktionen på ytterligare ett par kliniker inom slutenvården under våren.

– Vi finansieras med statliga medel, för en kvalitetssäker och effektiv sjukskrivnings- och rehabiliteringsprocess. Vår roll är att vara spindeln i nätet i sjukskrivningsprocessen. Koordinatorerna är en brygga mellan patient, hälso- och sjukvården, arbetsgivare, arbetsförmedling, försäkringskassan och även socialtjänsten. Syftet är att förebygga sjukskrivning och främja återgång till arbetet. En viktig del i vårt arbete är att säkerställa att det finns en sjukskrivnings- och rehabiliteringsplan, berättar Marie Lundgren.

– Vi jobbar med tre delar, dels individuellt stöd till patienten i sjukskrivningsprocessen, intern samverkan på vårdnheten och extern samverkan med övriga aktörer, där arbetsgivaren och dennes ansvar är viktiga komponenter, säger Marie Lundgren.

– Från läkarnas sida är det värdefullt att kunna samverka runt våra neurologiska patienter, ofta med långa sjukskrivningar, med Marie Lundgren som nav för kontakter med exempelvis arbetsgivare och andra aktörer, menar Marita Toreheim Kase.

EGEN NEUROPSYKOLOG

Audun Lyngstad är leg. psykolog och specialist i klinisk neuropsykologi. En neuropsykologisk utredning kan vara en viktig informationskälla både vid diagnostisering och rehabiliteringsplanering. Det är också ett sätt för patient och närstående att bättre förstå hur den neurologiska sjukdomen eller skadan har påverkat hjärnans funktion.

Marie Lundgren är rehabiliteringskoordinator, en ny nationell funktion. Som sådan fungerar hon som en spindelresurs i sjukskrivningsprocessen.



Audun Lyngstad, leg. psykolog och specialist i klinisk neuropsykologi, demonstrerar med skålar hur en begränsad hjärnkapacitet ökar risken för överbelastning.

– Genom att jag sitter på neurologi- och rehabiliteringsmottagningen där även alla läkare har sina rum, är det lättare att få till ärendediskussioner och konsultationer. På så vis kan vi med en begränsad resurs nå ut till fler ärenden. Som psykolog är man också ofta med i utbildningar riktade både mot patienter, deras närstående och till annan personal. Då får man hitta olika pedagogiska sätt att exemplifiera och förklara hur hjärnans funktion påverkar vardagslivet, säger Audun Lyngstad.

INGEN EGEN FORSKNING – MEN DELTAR I LÄKEMEDELSSTUDIER

De kliniska prövningarna är till en del företagssponsrade men även akademiskt drivna. För närvarande pågår prövningar inom MS, myastenia gravis och stroke medan studier rörande Parkinsons sjukdom och migrän är avslutade.

– Kliniska prövningar innebär en kompetensutveckling, kunskapsspridning och stimulans för oss, säger Rune Johansson, Veronica Dalevi och Anna-Carin Björnson som är några av de ansvariga för prövningar vid mottagningen.

HELA FAMILJEN DRABBAS, OM EN BLIR SJUK

Att involvera anhöriga i rehabiliteringen vid neurologiska sjukdomar och hjärnskador är viktigt, eftersom hela familjen drabbas om en familjemedlem blir sjuk. Kliniken har därför satsat på patient- och närståendebildning (<http://liv.se/Forvardgivare-och-samarbeten1/Patient-och-narstaendebildning/Patient-och-narstaendebildning/Utbildningar/>). Det hela började med det hälsofrämjande samarbetsprojekt "Det goda livet" mellan åren 2006–2008, där Landstinget Värmland och Handikappförbunden Värmland testade en norsk modell. Modellen, som ingår i den ordinarie verksamheten, kommer från Laering og mestringcenter på Akers sjukhus i Oslo (<https://mestring.no/laerings-og-mestringstjenester/laering-og-mestring/>).

– Den första utbildningen vi hade var för en parkinsonsgrupp 2007 tillsammans med Parkinsonförbundet. I dag är den utbildningen en del av parkinsonvårdprogrammet, berättar

Monica Magnusson, avdelningschef för mottagningen och kontaktsjuksköterska för MNS-patienter, tillsammans med Margareta Tauberman, kurator och samordnare för patient- och närstående utbildningen i landstinget Värmland.



Anna-Carin Björnson, MS-sjuksköterska, Rune Johansson, neurolog, och Veronica Dalevi, MS-sjuksköterska, är några av dem som ansvarar för kliniska prövningar.

tar Margareta Tauberman, kurator vid kliniken och landstingsövergripande samordnare för patient- och närståendeutbildning i Värmland.

Det är sju landsting som jobbar med denna form av utbildningar. Sedan starten för tio år sedan har landstinget i Värmland genomfört ett hundratal utbildningar med över 1.000 deltagare inom 10 vårdområden. Många av utbildningarna har varit inom neurologiklinikens ansvarsområde och nyligen fick man pris från Parkinsonförbundet för sitt fina helhetstänk kring parkinsonvården i Värmland.

HÄR FINNS STIMULERANDE OCH SPÄNNANDE KOMBINATIONER

– Att jobba på en så här lagom stor neurologiklinik, är väldigt trevligt. Vi jobbar nära varandra och hjälps åt väldigt mycket. Senaste halvåret har vi bland annat infört behandlingskonferens en gång i veckan, en timme eller så, där vi diskuterar ”knäckfall”. Och där vi tar hjälp av varandras kunskap för att hitta de bästa behandlingsalternativen, berättar Johan Sanner.

– En fördel med ett länsjukhus är också att man får en bred kunskap inom allmänneurologi och jobbar med många olika diagnoser, även om man har en specialnisch. Här finns den spännande och stimulerande kombinationen med både mycket slutenvård och öppenvård, sammanfattar Johan Sanner.



SUSANNE LJ WESTERGREN
Medicinjournalist
Foto: ANDERS DEROS



8–9 februari 2018

Akut Neurologi i Sverige

Föreningen Akut Neurologi i Sverige, ANS, arrangerade sitt femte årliga möte i Västerås 8–9 februari 2018. Teman denna gång var akuta ryggmärgstillstånd och prehospital strokeetriagering. Ett hundratal kollegor från ett 30-tal sjukhus i landet samlades för två inspirerande dagar inom akut neurologi. Här är en sammanfattning av **Eva Fahlén**, ST-läkare vid Västmanlands sjukhus Västerås, samt **Michael Mazya** och **Jonatan Salzer**, ordförande respektive vice ordförande i ANS.

Åhörarna hälsades välkomna av Andreas Ranhem, strokeansvarig neurolog i Västerås, och Michael Mazya ordförande i föreningen Akut Neurologi i Sverige, ANS. En stor del av den sju år unga föreningens verksamhet är att bedriva akutneurologisk fortbildning i form av webinarer, direktsända före-

drag via nätet. Namnet på den årliga sammankomsten, ANS In Real Life, myntades för att spegla dess fysiska form, med förutsättningar för en mer levande interaktion mellan deltagare och föredragshållare. Mötet har hittills hållits i Umeå, Stockholm, Göteborg och Malmö. I år var det premiär för mö-

tet att anordnas på en ort utan universitetssjukhus.

RYGGMÄRGENS ANATOMI

Docent Jan Fagius inledde med en odysse i ryggmärgens anatomi där teori blandades med praktiska exempel. Ett patientfall belyste risken med falskt låg



– In Real Life 5

bålnivå. Bland annat därför bör man vara generös med att beställa radiologisk avbildning av en betydligt större del av ryggmärgen vid misstanke om ryggmärgsskada. Jan Fagius långa kliniska erfarenhet och brinnande intresse för neurologisk diagnostik lyste igenom i hans insiktsfulla kliniska tips och intressanta fallbeskrivningar.

RADIOLOGI VID RYGGSJUKDOM

Docent Magnus Kaiser, chef för neuro-radiologin på Karolinska Universitetssjukhuset, tog oss med in i bildernas värld med en genomgång av patientfall med olika typer av ryggmärgsskador. Icke-radiologer i auditoriet fick en

snabbkurs i MR-tolkning och en påminnelse om att remisstexten på röntgenremissen påverkar planeringen och tolkningen av bilderna.

UTREDNING/BEHANDLING AV MYELIT

Överläkare Albert Hietala från Karolinska Universitetssjukhuset tog vid

med en praktisk genomgång av utredning och behandling av myelit. Viktiga frågor i anamnesen, ledtrådar till gesen via statistik samt axplock ur den radiologiska och laborativa utredningen togs upp.

”Bland annat därför bör man vara generös med att beställa radiologisk avbildning av en betydligt större del av ryggmärgen vid misstanke om ryggmärgsskada.”



Vy över Västerås. Foto: Pia Nordlander.

NEUROKIRURGI VID RYGGSJUKDOM

Konstantin Salci, neurokirurg på Akademiska Sjukhuset i Uppsala, redogjorde därefter förtjänstfullt för mekaniska akuta och subakuta spinala tillstånd. Med patientexempel demonstrerades vikten av att nackkragen är kvar tills man fått definitivt röntgensvar. Han betonade också att ett akut insjuknande kräver en akut handläggning och att varje patient med ryggmärgsskada oavsett bortfallsnivå i det urakuta skedet bör betraktas ha en potentiellt reversibel skada.

KOMPLIKATIONER EFTER LUMBALPUNKTION

Anestesiolog Ann Vibeke Moen från Länssjukhuset i Kalmar, gav en fördjupning i komplikationer efter lumbalpunktion, spinal- och epiduralbedövning. Risken för postspinal huvudvärk minskar med en mindre nål av atraumatisk modell. Den vanligaste patogenen vid iatrogen meningit är alfa-hemolytiska streptokocker från munflora, varför munskydd rekommenderas, särskilt för skäggprydda punktörer.^{1,2}

Efter föreläsningen följde en livfull frågestund under vilken föreläsaren delade med sig av värdefulla kliniska tips. Tätuering i ryggslutet kan till exempel hanteras genom att lokalbedöva huden, göra ett litet snitt och därefter lumbalpunktera i hudsnittet för att undgå att föra in pigment i subarachnoidalrummet.

VÅRD AV RYGGMÄRGSSKADADE

Efter trevligt minglande under fikapausen delade Katja Trök, neurolog på Karolinska Universitetssjukhuset, med sig av lång erfarenhet av vård av ryggmärgsskadade patienter. Hon beskrev strukturen i en välfungerande rehabkedja samt belyste specifika aspekter såsom prognos för sexuell funktion och fertilitet. Särskild uppmärksamhet riktades på erfarenheten att effektiv trombosprofylax förefaller kräva högre doser av lågmolekylära hepariner (exempelvis Fragmin 7500E s.c. x 1) än vad som tidigare har använts.

Konstantin Salci föreläser
om neurokirurgiska ingrepp.
Foto: Per-David Alm.



ETIK PÅ JOURTID

Som sista pass på dagen arrangerades en debatt om etik på jourtid, ledd av överläkare Per-David Alm och ST-läkare Sofie Källgren från Västmanlands sjukhus Västerås. Det framgick av mentometermätningarna att etiska dilemman är vanligt förekommande i neurologisk praktik och de flesta saknar ett strukturerat forum där dessa frågor tas upp. Ett undantag är neurologisektionen vid Västmanland sjukhus Västerås, som sedan några år tillbaka har två möten per vecka för att diskutera svåra kliniska fall där etiska dilemman är en vanlig beståndsdel.

Ett autentiskt fall där adekvata åtgärder diskuterades, visade att tolkningar och beslut kring behandling varierade i salongen. En klok kommentar i sammanhanget var begreppet "insiktstid" där man har sett att anhöriga som får lite mer tid att smälta informationen i akutskedet inför en nära anhörigs dödsfall, upplever bättre livskvalitet vid ett års uppföljning.

ANS ÅRSMÖTE

På årsmötesförhandlingarna för föreningen ANS röstade medlemmarna enhälligt för styrelsens förslag om stadgändring i syfte att öppna upp möjlighet till medlemskap för all vårdpersonal som arbetar med akut neurologi. Föreningens "The Gyllene Headset Award" delades ut till professor Bo Norrving i Lund med motiveringen: "För outtröttlig och excellent folk- och fortbildande gärning inom akut neurologi samt starkt stödjande av ANS".

En intensiv föreläsningssdag avslutades med en trerättersmiddag på Steam hotell.

STROKETRIAGERING

Fredagen ägnades åt stroketriagering ur ett nationellt perspektiv. Docent Christina Sjöstrand, strokechef på Karolinska Universitetssjukhuset, berättade om arbetet kring att ta fram de nya riktlinjer som togs i bruk i Stockholm i oktober 2017. Vid misstanke om akut stroke utför nu ambulanspersonal A2B2-testet. Detta innebär påvisande av minst 2 NIHSS-poäng på arm och minst 2 poäng på samma sidas ben. Vid positivt testresultat tas dygnet runt direktkontakt med strokeläkare på Karolinska

Universitetssjukhuset, som beslutar om lämplighet för direktintag dit. I A2B2-negativa fall tas kontakt med lokalt strokeansvarig vid närmaste sjukhus i Stockholm. På så sätt skall de med svårast strokesymtom och högst sannolikhet för stor artäroklusion, komma snabbare till potentiell trombektomi. Arbetet att ta fram riktlinjer, ta fram prognoser för transportflöden inom länet utifrån befintliga larmdata, samt att förankra det nya arbetssättet inom det omfattande nätverk av prehospita och

hospita verksamheter inom Stockholms Läns Landsting var ett projekt som tog flera år och krävde medverkan av en mycket stor grupp kollegor.

Michael Mazya, neurolog på Karolinska Universitetssjukhuset, rapporterade om projektets första kvartal, vilket visade fina resultat med en tid från debut till artär på 2 timmar 25 minuter, jämfört med 3 timmar 48 minuter i riket under 2016. Dörr-till-nåltiden för de patienter som kom direkt till Neurocentrum var fantastiska 12 minuter i



Trevligt mingel i pausen. Foto: Anna Ottosson Bixo.

"Dörr-till-nåltiden för de patienter som kom direkt till Neurocentrum var fantastiska 12 minuter i median och den nya riktlinjen hade inte inneburit fördröjning av trombolys för någon patientgrupp."

median och den nya riktlinjen hade inte inneburit fördröjning av trombolys för någon patientgrupp.

Annika Nordanstig, överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, berättade om slutsatser från Västra Götalandsregionen. Ambulansen arbetar efter en modifierad NIHSS och vid sex eller mer poäng kontaktas regional reperfusionansvarig på Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Framgångsfaktorer för strokelarm sammanfattades; se faktaruta nedan. Till sist välkomnades åhörarna till den fjärde europeiska strokekonferensen (ESOC) som i år hålls i Göteborg nu i maj.

Gunnar Andsberg, överläkare vid Skånes universitetssjukhus, berättade om Skånes erfarenheter och synsätt. Målet är att sänka tiden från debut till behandling för samtliga patienter, inklusive de som inte får trombektomi. Man satsar därför på en decentraliserad modell med ett gemensamt vårdprogram för alla sjukhus i Skåne. Ambulansen arbetar efter PreHospitalt Ambulans Stroke Test (PreHAST), en modifierad NIHSS med en sensitivitet på över 85 procent för stroke. En regional strokejourlinje finns tillgänglig dygnet runt, bemannad av 15 läkare från alla sjukhus i regionen.

Magnus Esbjörnsson, överläkare på Hässleholms sjukhus, berättade om sina fleråriga erfarenheter från telemedicin och pilotprojektet ”det seende samhället”. Målet är att patienten tidigare ska få en strokeläkarbedömning på distans och därigenom förbättra ledtiderna. Man har monterat in fasta kameror i ambulanser där personal under färd kan nå en strokeläkare via videolänk. Kameran kan fjärrstyras och även zoomas in tillräckligt nära för att bedöma pupillreaktion. Strokelläkaren kan koppla upp sig varsomhelst där internetuppkoppling finns. För att säkerhetsställa tillräcklig kvalitet och säkerhet även ute i landsbygden används flera SIM-kort. Bildkvaliteten uppfattas av läkare och ambulanspersonal som ”mycket bra” i 90 procent av fallen. Ljudkvaliteten skattas något lägre; i 60 procent av fallen som ”mycket bra” och 20 procent av fallen som ”bra”. Fördröjningseffekten är minimal.

Länssjukhusets perspektiv gavs av Johan Sanner, strokeansvarig överläkare vid Centralsjukhuset Karlstad. Han konstaterade att det i rapporten från nationella programrådet för stroke 2017 framkom att 350 av 390 trombektomier utfördes på patienter som hade mindre än 60 minuters ambulanstransporttid.

Från Värmland är transporttiden lång till närmaste trombektomicentrum, men ansträngningar görs för att korta ned denna. Sedan januari 2018 finns det möjlighet till direktkontakt mellan strokeläkare och ambulanspersonal vid strokelarm med möjlighet till videosamtal via Facetime. Man har varit i kontakt med trombektomicentrum i Oslo för att eventuellt inleda samarbete och hoppas på ett framtida trombektomicentrum i Örebro.

UTÖKAT TIDSFÖNSTER FÖR TROMBEKTOMI

Två randomiserade studier sammanfattades av Fredrik Buchwald, neurolog på Skånes Universitetssjukhus: DAWN och DEFUSE 3.^{3,4}

Båda handlar om trombektomi med ett längre tidsfönster (upp till 24 timmar), där ett signifikant bättre resultat sågs i trombektomigruppen. Amerikanska riktlinjer är redan ändrade och öppnar upp för att använda trombektomi under förutsättning att indikationskriterierna följer studierna, vilket inkluderar perfusionsundersökning och påvisande av mismatch. I Sverige har Bo Norrving och Lars Rosengren, som båda är aktiva i arbetet med revideringen av nationella strokeriktlinjer, uttryckt att det sannolikt dröjer fram till år 2019 innan detta införs i svenska riktlinjer.⁵

Spännande randomiserade studier om trombolys har påbörjats. TWIST testar effekten av tenecteplas jämfört med ingen trombolys hos patienter som har vaknat med ischemisk stroke och därmed ligger utanför det vanliga behandlingsfönstret. Tenecteplas kan ges som bolusdos istället för infusion och hypotesen är att tenecteplas givet inom 4,5 timme från uppvaknandet kan förbättra funktionellt utfall efter tre månader. THAWS studerar trombolys med lägre dos; 0,6 mg/kg till patienter med ischemisk stroke med oklar debut efter selektion med MR.

Professor Lars Rosengren, gav därför en uppdatering från den nationella arbetsgruppen för stroke (NAG stroke) där han är ordförande. Stroke kommer i nya ICD-11 att hamna under nervsystemets sjukdomar till skillnad från tidigare versioner. Han konstaterade vidare att det finns sex trombektomicentrum i Sverige i dag, att patientunderlaget öpp-

”Multifasangiografi togs upp som ett lovande alternativ; billigare och med kortare inlärnings tid jämfört med CT-perfusionstekniken.”

FRAMGÅNGSFAKTORER VID STROKELARM ENLIGT SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

- Ambulans tar kontakt med strokejour på telefon och ger en initial rapport, så kallad »pre-notifiering«.
- Ambulans stannar kvar vid strokelarm för omedelbar transport till trombektomienhet om det är aktuellt.
- Radiologisk tolkning av läkare på plats.
- Strokalarm handläggs av neurolog alternativt strokeinriktad medicinläkare eller geriatriker.

nar upp för ytterligare ett i Örebro, men att hälften av landets trombolysjukhus ligger längre bort än 60 minuter från närmaste trombektomicentrum vilket innebär logistiska svårigheter. Ny revision av nationella strokeriktlinjer publiceras 27 mars 2018.

PANELDISKUSSION

Mötets föreläsare samlades slutligen i en panel där man öppnade upp för en allmän diskussion. Frågor som togs upp var bland annat om PCI-operatörer kunde snabbt utbildas för att öka antalet neurointerventionister i Sverige, vilket inte är aktuellt enligt Lars Rosengren, som hänvisade till flera internationella riktlinjer för utbildningsprogram för interventionell neuroradiologi.

CT-perfusionstekniken diskuterades ingående och Håkan Almqvist, CT-ansvarig neuroradiolog på Karolinska Universitetssjukhuset, konstaterade att tekniken är komplicerad och innebär en relativt stor stråldos. Multifasangiografi togs upp som ett lovande alternativ; billigare och med kortare inlärningstid

jämfört med CT-perfusionstekniken.

Mötet tackade slutligen de lokala arrangörerna och presenterade Uppsala med Erik Lundström i spetsen som nästa års mötesvärd, 31 januari–1 februari 2019. För den kunskapsförstärkning finns Neurologiveckan 21–25 maj i Karlstad där ANS ger en halvdag om akut neuroinflammation och som alltid föreningens populära videoföreläsningar på onsdagar kl 12.15–12.45, nåbara via videolänk på www.akutneurologi.org.

REFERENSER

1. Baer ET. Postdural puncture bacterial meningitis. *Anesthesiology* 2006; 105(2):381-93.
2. Halpern S, Preston R. Postdural puncture headache and spinal needle design. Metaanalyses. *Anesthesiology* 1994; 81(6):1376-83.
3. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; 378(1):11-21.

4. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; 378(8):708-718.

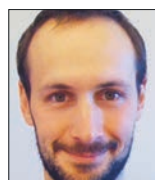
5. Trysell K. Experter öppnar för trombektomi. *Läkartidningen* 2018; 115:EZZ9.



EVA FAHLÉN
ST-läkare,
Västmanlands sjukhus
eva.fahlen@regionvastmanland.se



MICHAEL MAZYA
Ordförande i ANS,
specialistläkare i neurologi,
Karolinska Universitetssjukhuset
michael.mazya@sl.se



JONATAN SALZER
Vice ordförande i ANS,
ST-läkare, Norrlands
Universitetssjukhus
jonatan.salzer@umu.se

- ▶ **Kostnadsfritt behandlingsstöd** för dig och dina patienter
- ▶ **Enkelt** – samlingsplattform med fokus på instruktionsfilmer
- ▶ Även som **APP** – notiser för nypubliceringar

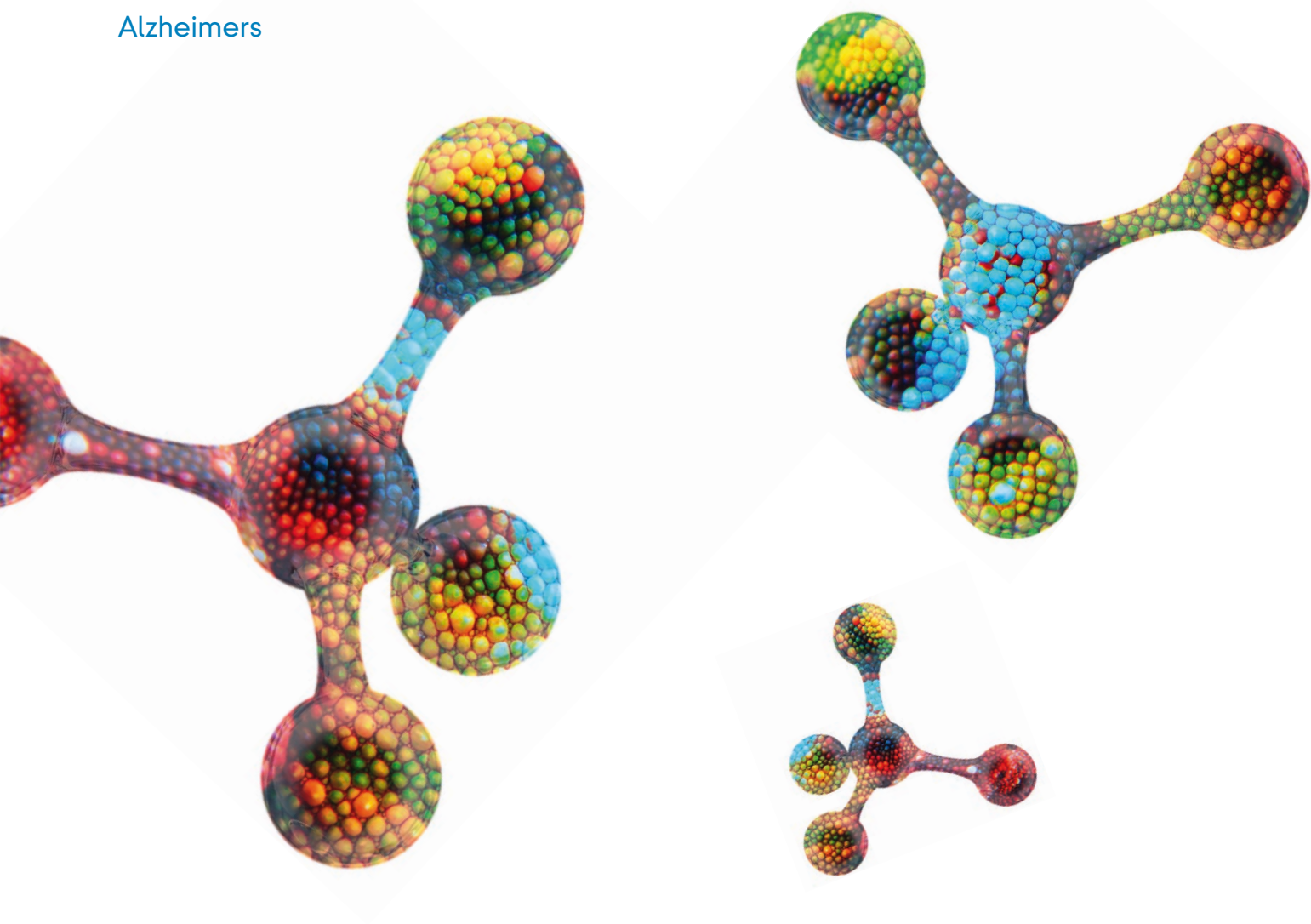
INSTRUKTIONSFILMER INOM NEUROLOGI

EPILEPSI, MIGRÄN, MULTIPEL SKLEROS OCH PARKINSONS SJUKDOM

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se



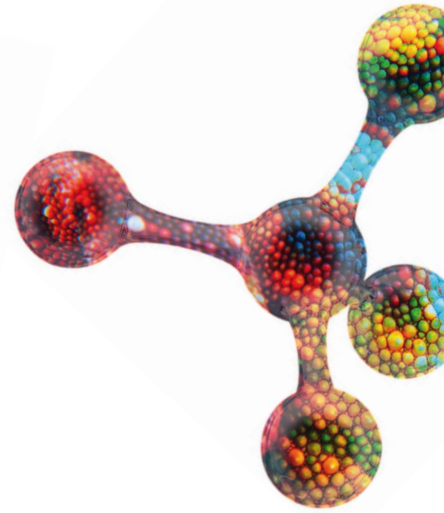


Molekylära kameleonter sätter

Upptäckter av forskare vid Linköping universitet visar att Alzheimerspatologi är mer komplex än man tidigare förstått och öppnar upp för utvecklingen av en mer avancerad molekylär diagnostik av Alzheimers sjukdom. Experimenten som genomfördes i samarbete med ett antal internationella forskargrupper, beskrivs i denna artikel av **Peter Nilsson**, professor i organisk kemi, och **Per Hammarström**, professor i proteinkemi, båda vid Linköpings universitet.

Ansamlingar och aggregat av felveckade proteiner, så kallade plack, trassel och inklusionskroppar, kan observeras i hjärnan hos patienter med en mängd olika neurodegenerativa sjukdomar, såsom Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Dessa proteinaggregat uppkommer många år innan de kliniska symtomen kan upptäckas och tros vara en underliggande orsak till sjukdomsframskridandet i dessa sjukdomar. Markörer, så kallade ligander, som kan identifiera proteinaggregat har utvecklats med syftet att diagnostisera sjukdomarna så tidigt som möjligt. I dag används exempelvis Pittsburgh compound B (PIB) för att detektera proteinaggregat bestående av amyloid-beta med hjälp av positronemissionstomografi (PET) som ett komplement för att diagnostisera Alz-

heimers sjukdom och 18F-AV-1451 samt 18F-THK5351 för neurofibrillärt trassel av tau.^{1,2} Från ett forskningsperspektiv, är dessa ligander även essentiella för att studera och förstå de grundläggande molekylära och cellulära mekanismerna som ligger till grund för dessa sjukdomar. Under många år har läkemedelsföretag arbetat med behandlingsstrategier att rensa ut amyloida plack som behandling av Alzheimers sjukdom. Under 2017 var 105 behandlingar i klinisk prövning.³ Av dessa var 70 procent sjukdomsförändrande varav majoriteten var riktade mot minskning av amyloid-beta. Tyvärr har dessa strategier inte nått de kliniska målen i de prövningar som gjorts.



Alzheimers sjukdom i nytt ljus

”När oligotiofenen binder till ett proteinaggregat sänder den ut en unik färg, vilket innebär att aggregatet kan visualiseras med hjälp av färgen från liganden.”

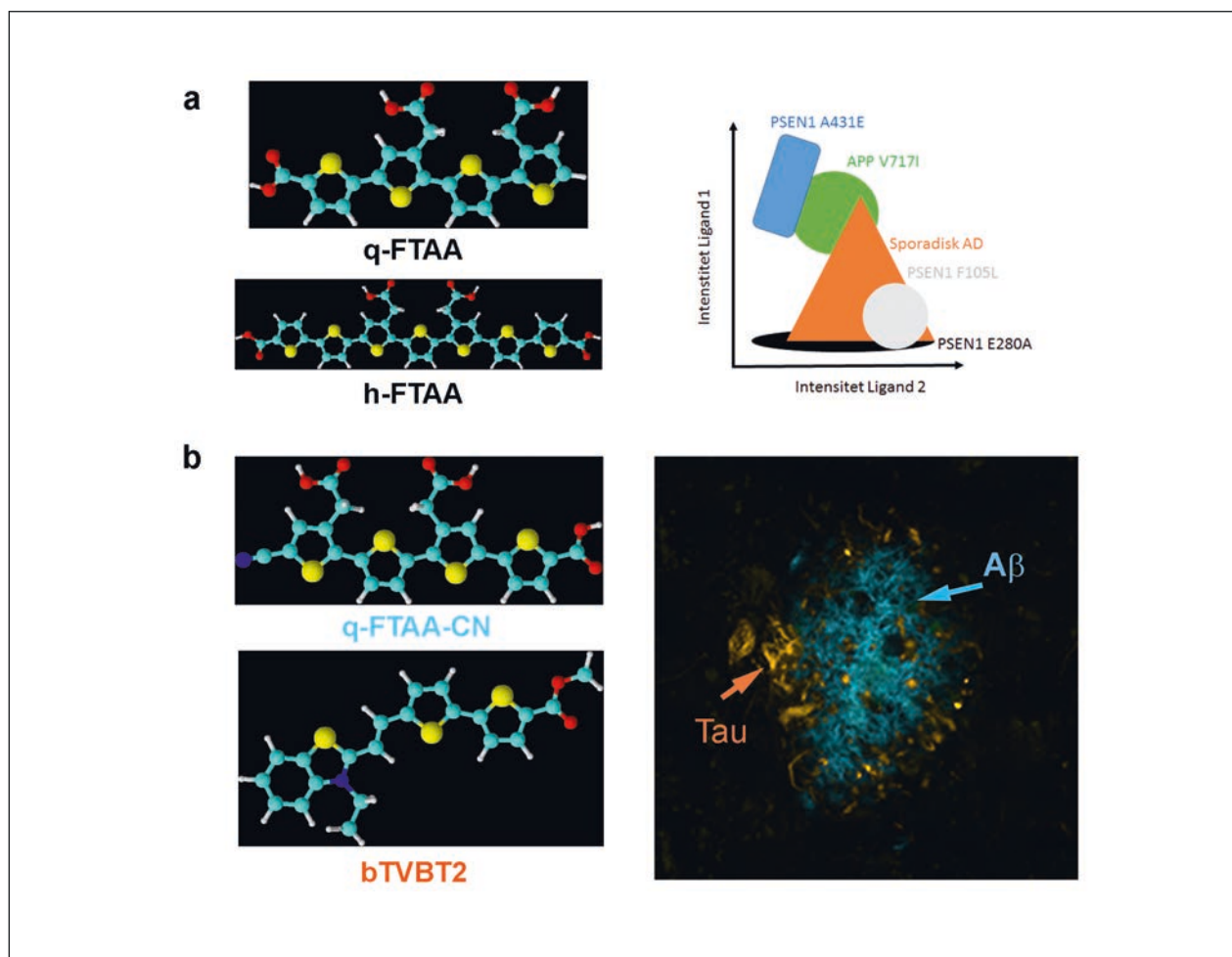
OLIKA VARIANTER AV PROTEINAGGREGAT

Trots många års forskning så kvarstår det många frågor angående hur proteinaggregat bildas samt hur de ser ut, det vill säga vilken struktur de har. De senaste åren har många forskningsstudier visat att ett enskilt protein kan bilda olika strukturvarianter av proteinaggregat.⁴ Denna så kallade aggregatpolymorfism har tidigare observerats för prionprotein, som orsakar bland annat Creutzfeldt-Jakobs sjukdom och Kuru. I prionsjukdomar har man visat att olika prionaggregat kan ge upphov till olika typer av stammar av prioner som angriper olika delar av hjärnan samt ger upphov till varierande sjukdomsbilder. Ursprungligen ansågs variationen av sjukdomsbilder och den uppenbara skillnaden av dessa stammar

vara ett starkt argument för att prionsjukdomar orsakades av virus. Så är inte fallet utan det är strukturen hos prionproteinaggregaten som är kopplade till denna variation. Nyligen visade man att patienter med olika klinisk bild av Alzheimers sjukdom sannolikt hade olika dominerande typer av amyloid-beta-aggregat.⁵ Denna slutsats framkom efter biofysikaliska studier av amplifierade amyloid-beta-aggregat i provrör ympade från fibriller från patientmaterial.

KAMELEONTLIGANDER SOM SÄRSKILJER AMYLOID-BETA-AGGREGAT

Finns det då en variation av amyloid-beta-aggregat i hjärnan hos patienter med Alzheimers sjukdom? För att studera detta användes en typ av ”kameleontligander” som vi utvecklat vid Linköpings universitet. Dessa ligander, som kallas oligotiofener, kan fänga upp ljus och därefter skicka ut ljus, så kallad fluorescens, med olika färger. När oligotiofenen binder till ett proteinaggregat sänder den ut en unik färg, vilket innebär att aggregatet kan visualiseras med hjälp av färgen från liganden. Till skillnad från traditionella ligander som i princip endast påvisar förekomsten av proteinaggregat, kan oligotiofenerna särskilja olika typer av proteinaggregat.⁶ Ef-



FIGUR 1A) MOLEKYLSKEDER AV OLIGOTIOFENERNA LIGAND 1 (QFTAA) OCH LIGAND 2 (HFTAA).

Schematisk bild av fördelningen av fluorescensintensitet från ligand 1 och ligand 2 från kärnan i amyloid-beta-plack i patienter med Alzheimers sjukdom. Olika patientgrupper uppvisar varierande fördelning av ligandernas infärgning. Grupperna av sporadisk Alzheimers sjukdom (sporadisk AD) och familjära fall av Alzheimers sjukdom med PSEN1-mutationer och AβPP-mutationer är markerade i olika färger. Bilden är förenklad från originaldata.⁸

FIGUR 1B) MOLEKYLSKEDER AV OLIGOTIOFENERNA QFTAA-CN OCH bTVBT2.

Fluorescensmikroskopibild av ett histologiskt preparat från en patient med Alzheimers sjukdom. Bilden är framtagen med hyperspektralmikroskopi som särskiljer amyloid-beta-aggregat infärgad med qFTAA-CN (ljusblå) och tau-aggregat infärgad med bTVBT2 (orange).

tersom ligandens färg varierar beroende på strukturen den binder till, kan den liknas vid en kameleont, därav begreppet "kameleontligander". Forskaren Sofie Nyström som arbetar i vårt laboratorium, fann att en kombination av två oligotiofener (qFTAA och hFTAA) [Figur 1a] påvisade tidigare okända förändringar hos amyloid-beta-aggregat i musmodeller där konformationsförändringar inom plackets kärna ägt rum flera månader efter att aggregaten bildats.⁷ Denna metod ökade ytterligare kontrasten mellan olika former av amyloid-beta-aggregat. Tillsammans med forskargrupper från Tyskland, Sverige (Göteborg), Colombia, England och USA, testades denna metod med kombinerade oligotiofener på hjärnvävnad från patienter diagnostiserade med Alzheimers sjukdom.⁸ Kohorten inkluderade vävnad från patienter med familjära mutationer i presenelin 1 (PSEN1)- och AβPP-generna eller sporadiska former av Alzheimers sjukdom. De histologiska snitten avbildades med fluorescensmikroskopi

och olika färger kunde observeras från kärnan av amyloid-beta-placken. Vid en djupgående analys kunde man se olika infärgningsmönster mellan amyloid-beta-aggregat från sporadisk respektive familjär Alzheimers sjukdom [Figur 1a]. Mönstren uppvisade en mycket stor variation som särskilde enskilda patienter och patientgrupper som bildade kluster. Liganderna visade även tydlig infärgning av amyloid-beta-ansamlingar i hjärnvävnad från en patient som tidigare visat sig negativ för PIB. Denna patients aggregat uppvisade anorlunda oligotiofeninfärgning i jämförelse med sporadisk Alzheimers sjukdom vilket stärker hypotesen att det är aggregatpolymorfism som orsakar låg PIB-bindning.

VAD ÄR SKILLNADEN MELLAN AMYLOID-BETA-AGGREGATEN?

Nästa steg var att ta reda på om de olika typerna av infärgningsmönster kunde korreleras till några andra faktorer som

man tror har att göra med amyloid-beta-ansamlingar i hjärnan. Det fanns ingen korrelation mot apolipoprotein E (ApoE) genotyp, ålder vid dödsfallet, postmortem intervall. Inte heller korrelerade mönstret tydligt mot total amyloid-beta-ansamling eller ratiot mellan A β 40/42 i aggregaten trots att familjära mutationer ofta skiftar denna amyloid-beta-produktion. Det verkar således vara just strukturvariationen som är avgörande för hur fallen grupperas. Ett experiment för att stärka denna hypotes gjordes därför genom att härma prionfältets forskning. Aggregat från olika patientgrupper ympades in i unga genetiskt identiska transgena möss som överproducerar mänskligt amyloid-beta. Mössens aggregat som bildades vid denna ympning liknande mönstret som observerades i originalpatienten. Härvid har alltså ympen verkat som en mall för nybildning av amyloid-beta-aggregat där strukturen replikeras i värdjuret likt hur prionstammar utvecklas.

LIGANDER MOT OLIKA TYPER AV PROTEINAGGREGAT

I Alzheimers sjukdom kan man förutom amyloid-beta-aggregat även se annan typ av proteinaggregat, så kallat neurofibrillärt trassel, som består av proteinet tau. Samspelet mellan dessa patologiska proteinaggregat är inte helt klart, men ansamlingar av tau kan också hittas vid en grupp mindre vanliga tillstånd såsom progressiv supranukleär pares, kortikobasal degeneration, samt vissa former av frontotemporal demens och chronic traumatic encephalopathy som kan upp-

stå hos individer som fått våld mot huvudet vid upprepade tillfällen. Vid tidigare studier har vi identifierat en ligand, q-FTAA-CN, framtagen av forskaren Marcus Bäck i vårt laboratorium [Figur 1b]. Denna ligand binder selektivt till amyloid-beta-aggregat och för att identifiera en ligand som istället binder till neurofibrillärt trassel av tau, modifierade kemisten Hamid Shirani denna ligand genom att introducera nya kemiska byggblock, bTVBT2 [Figur 1b].⁹ För att undersöka om dessa nya ligander, bTVBTs, selektivt detekterade tau-ansamlingar, färgades hjärnsnitt från patienter med Alzheimers sjukdom. Dessa experiment visade selektiv infärgning av tau-aggregat och i kombination med den amyloid-beta-aggregat-selektiva liganden, kunde man tydliga särskilja de två olika aggregattyperna i hjärnvävnaden [Figur 1b]. Selektiviteten har även bekräftats med antikroppar mot tau respektive amyloid-beta. Sammantaget visade våra studier att det är fullt möjligt att kemiskt skräddarsy småmolekylära ligander som binder till proteinaggregat som består av olika typer av proteiner.

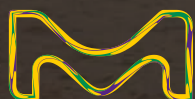
KAN MAN UTVECKLA NY DIAGNOSTIK ELLER BEHANDLING MED DENNA KUNSKAP?

Våra upptäckter har flertalet konsekvenser för diagnostik och eventuell behandling av Alzheimers sjukdom. Den individuella variationen i aggregattyper är antagligen en komplicerande faktor när man ska bestämma distributionen och graden av amyloid-beta- och tau-ansamlingar med PET-avbild-

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-15. 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, 44 mikrogram och 8,8 mikrogram + 22 mikrogram. Cylinderampull, kassett 22 mikrogram / 0,5 ml, 44 mikrogram / 0,5 ml, och 8,8 mikrogram / 0,1 ml + 22 mikrogram / 0,25 ml. Förfylld injektionspenna, 22 mikrogram, 44 mikrogram och 8,8 mikrogram + 22 mikrogram. Indikation: Patienter med en enda demyeliniseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv multipel skleros. Patienter med skovvis förloppande 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

ning hos patienter med Alzheimers sjukdom. Därmed kommer det sannolikt att behövas ett antal olika ligander för att erhålla en så korrekt diagnostik som möjligt. Ett utökat bibliotek av ligander för PET-avbildning skulle även leda till att nya potentiella behandlingsformer skulle kunna följas upp på ett mer detaljerat sätt. Variationen i aggregattyper mellan olika patienter med Alzheimers sjukdom kommer sannolikt också innebära att ett flertal olika behandlingsstrategier kommer att behövas för att neutralisera aggregaten och spridningen av dessa. Exempelvis kan en monoklonal antikropp riktad mot amyloid-beta känna igen ett fåtal olika aggregat som bara finns hos en specifik grupp av patienter, vilket skulle innebära att det skulle vara en fördel att använda en kombination av olika antikroppar för att slå mot så många former av amyloid-beta-aggregat som möjligt. I framtiden kommer vi även att undersöka den terapeutiska potentialen hos småmolekylära ligander eftersom liknande ligander har visat en terapeutisk effekt mot prionsjukdomar.¹⁰ Från ett diagnostiskt perspektiv, kommer vi även undersöka om ligander kan användas för att kartlägga förekomsten av olika proteinaggregat i cerebrospinalvätska eller blod. Vår förhoppning är att genom grundlig kartläggning och kemisk optimering av en mängd olika ligander kunna utveckla en arsenal av verktyg som skulle kunna användas för att diagnostisera och behandla Alzheimers sjukdom och liknande neurodegenerativa sjukdomar.

”Ett utökat bibliotek av ligander för PET-avbildning skulle även leda till att nya potentiella behandlingsformer skulle kunna följas upp på ett mer detaljerat sätt.”

SAMMANFATTNING

Genom användning av ligander som binder till olika former av aggregerade protein har vi visat att det finns en variation av olika typer av amyloid-beta-aggregat hos patienter med sporadisk eller familjär Alzheimers sjukdom. Vi visade även att det går att skräddarsy ligander som selektivt binder till olika proteinaggregat, såsom amyloid-beta eller tau. Det är fullt möjligt att man med denna vetenskap kan skapa nya diagnostiska verktyg samt nya läkemedel som riktas mot en viss typ av proteinaggregat och därmed få en bredare arsenal av diagnostiska och terapeutiska alternativ för att förstå och behandla Alzheimers sjukdom.



REFERENSER

1. Klunk WE, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004; 55(3):306-19.
2. Harada R, et al. Characteristics of Tau and Its Ligands in PET Imaging. *Biomolecules*. 2016; 6(1):7.
3. Cummings J, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. *Alzheimers Dement (N Y)* 2017; 3(3): 367-384.
4. Fändrich M, et al. Amyloid fibril polymorphism: a challenge for molecular imaging and therapy. *J Intern Med*. 2018; 283(3):218-237.
5. Qiang W, et al. Structural variation in amyloid- β fibrils from Alzheimer's disease clinical subtypes. *Nature* 2017; 541(7636):217-221.
6. Klingstedt T and Nilsson KPR, Luminescent conjugated poly- and oligo-thiophenes: optical ligands for spectral assignment of a plethora of protein aggregates. *Biochem Soc Trans*. 2012; 40(4):704-10.
7. Nyström S, et al. Evidence for age-dependent in vivo conformational rearrangement within A β amyloid deposits. *ACS Chem Biol*. 2013; 8(6):1128-33.
8. Rasmussen J, et al. Amyloid polymorphisms constitute distinct clouds of conformational variants in different etiological subtypes of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114(49):13018-13023.
9. Shirani H, et al. Synthesis of Thiophene-Based Optical Ligands That Selectively Detect Tau Pathology in Alzheimer's Disease. *Chemistry*. 2017; 23(67):17127-17135.
10. Herrmann US, et al. Structure-based drug design identifies polythiophenes as antiprion compounds. *Sci Transl Med*. 2015; 7(299):299ra123.



PETER NILSSON

Professor i organisk kemi, Linköpings universitet
peter.r.nilsson@liu.se



PER HAMMARSTRÖM

Professor i proteinkemi, Linköpings universitet
per.hammarstrom@liu.se

DET FINNS BARA EN BOTOX® (botulinumtoxin typ A)

BOTOX® skiljer sig från andra botulinumtoxiner när det gäller tillverkning, fysikalisk-kemiska egenskaper och dosering.

Därför är de enhetsdoser som rekommenderas för BOTOX® inte utbytbara mot andra produkter av botulinumtoxin.^{1,4,5}

Och därför finns inget godkänt definierat doseringsratio mellan botulinumtoxinerna.^{1,2,3}



Besök www.botox.se

För mer information om BOTOX® och/eller beställning av patient- och informationsmaterial, besök www.botox.se



Strandbergsgatan 61, 112 51 Stockholm
Telefon: +46 (0)8 594 100 00, www.allergan.com

BOTOX®. TRUST YOUR EXPERIENCE.

Datum för färdigställande: april 2018, ND/0101/2018a. **Referenser:** 1. BOTOX® SPC 21-02-2017. 2. Ipsen. DYSPORT® SPC 08-05-2017. 3. Orion Pharma. XEOMIN® SPC 18-09-2017. 4. Karsenty G, et al. Eur Uro 2008; 53: 275-287. 5. Marchetti A et al. Move Dis 2005; 20: 937-944.

BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) Övriga muskelavslappande medel, perifert verkande (ATC: M03AX01), pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (EF), 100 E (F), 200E (F), Rx. Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. **Indikationer:** Neurologiska störningar: Fokal spasticitet i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulanta patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares. Fokal spasticitet i handled och hand samt i fotled hos vuxna patienter efter stroke. Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier. Cervikal dystoni (spastisk torticollis). Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän (huvudvärk ≥ 15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. Blåsstörningar: Idiopatisk överaktiv urinblåsa med symptom på urininkontinens, trängningar och täta blåstömningar hos vuxna patienter med otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot antikolinergiskt läkemedel. Urininkontinens hos vuxna med neurogen överaktiv detrusor på grund av stabil subcervikal ryggmärgsskada eller multipel skleros. Axillär hyperhidros: Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokal behandling. **Kontraindikationer:** Känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller något hjälpämne eller infektion vid det planerade injektionsstället. Botox-behandling för blåsstörningar är även kontraindicerat hos patienter som har urinvägsinfektion vid tidpunkten för behandling eller som vid tidpunkten för behandling har akut urinretention, som inte rutinmässigt kateteriseras eller hos patienter som inte vill och/eller kan initiera kateterisering efter behandling vid behov. **Varningar och försiktighet:** Botox ska bara administreras av läkare med speciell kompetens och kunskap om behandlingen. Rekommenderade doser och administreringsfrekvenser ska inte överskridas. Initial dosering av behandlingsnaiva patienter skall börja med den lägsta rekommenderade dosen för den specifika indikationen. Biverkningar kan uppstå trots att tidigare injektioner har tolererats väl. Biverkningar relaterade till spridning av toxin från injektionsstället har rapporterats. Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan uppleva överdriven muskelsvaghet. Hänsyn bör tas till nytta-riskkonsekvenserna för den enskilda patienten direkt i spottkörtlar, den orolinguala-faryngeala regionen, matsstrupen och magsäcken. Procedurelaterade skador kan uppstå. Extrem försiktighet bör iaktas vid behandling av barn som har betydande neurologisk svaghet, dysfagi, eller nyligen har haft aspirationspneumoni eller lungsjukdom. Män med överaktiv blåsa och tecken eller symptom på urinvägsobstruktion ska inte behandlas med Botox. **Särskilda förvaringsanvisningar:** Förvaras i kylskåp (2-8 °C) eller i djupfryst tillstånd (-5 °C eller kallare). För ytterligare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén:** 2017-02-21. Allergan Norden AB, Tel: 08-594 100 00.

Sedan tre dopaminagonister har erhållit godkännande för behandling av restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease (RLS/WED) har förskrivningen i landet skjutit fart, men nu uppmärksammas alltmer en bekymmersam biverkan, nämligen augmentation eller överdoserings-RLS/WED. Om detta skriver här **Jan Ulfberg, Sten Sevborn** och **Lena Leissner**.

Dopaminerg behandling av RLS/WED beskrevs först 1982 av neurologen Sevet Akpınar i Ankara.¹ Akpınar var uppenbarligen en doktor som begrundade vad hans patienter berättade för honom. Det var helt enkelt så att han ofta hörde från sina patienter med Parkinsons sjukdom, som han behandlade efter introduktionen av L-dopabehandlingen, att de även berättade att deras "kryp i benen och medföljande sömnrörning" förbättrades av behandlingen!

Därmed fanns det för första gången tillgång till en verksam läkemedelsbehandling mot RLS/WED. Karl-Axel Ekbom, neurologen som myntade namnet på sjukdomen, restless legs syndrome, i sin klassiska avhandling från 1945,² och numera tillsammans med den engelske 1600-talsläkaren Thomas Willis³, hedrats med det alternativa sjukdomsnamnet Willis-Ekbom disease, fick däremot inte uppleva Akpınars upptäckt. Ekbom avled 1977. Han var aldrig riktigt inne på att RLS/WED har en stark patogenes inom nervsystemet, utan stödde "järnhypotesen", som

hade introducerats i större sammanhang av Uppsalaläkaren Nils-Brage Nordlander 1953.⁴ Karl-Axel Ekbom framlade även tankar på en koppling mellan RLS/WED och en dysfunktion inom mikrocirkulationen. Sentida forskning har visat att han säkert hade rätt, i alla fall delvis, i det avseendet.⁵ Dopaminet

finns även i spel inom de perifera kärlen genom sina dopaminreceptorer i kärlväggen. De dopaminerga läkemedlen har ju även en kärllvidgande effekt. Det kan vi exempelvis se genom den kända biverkningen blodtryckssänkning.

Dopaminagonisterna dök upp på marknaden som ett effektivt medel vid

Augmentation, behandlingen



en tickande bomb i av RLS/WED?

"Dopaminagonisterna dök upp på marknaden som ett effektivt medel vid RLS/WED först i början av detta sekel."

RLS/WED först i början av detta sekel. Off-label-förskrivningen i landet var sannolikt betydande ett antal år innan läkemedelsmyndigheten godkände de tre agonister som används i dag vid RLS/WED: pramipexol, ropinirol och rotigotin. Dopaminagonisten bromokriptin användes däremot betydligt tidi-

gare i sammanhanget. Akpinar omnämner att han förskrivit bromokriptin vid RLS i sin publikation från 1982.¹

BEHANDLINGSREKOMMENDATIONER

AV I DAG

Tyvärr har inte läkemedelsindustrin arbetat med att erhålla godkännande av FDA respektive EMA för behandling av RLS/WED annat än för ett litet antal läkemedel. Rent allmänt förefaller det så att efter att ett patent för det enskilda läkemedlet utgått, försvinner även intresset för vidareutveckling och information kring den substans det aktuella läkemedelsföretaget tagit fram. Läkarkåren går därmed miste om viktig information om modern behandling av exempelvis RLS/WED, som däremot bland annat tagits fram av International RLS Study Group (IRLSSG) och European RLS Study Group (EURLSSG). För den som är intresserad går det däremot lätt att erhålla den information man söker. Bland annat finns på Internetmedicin.se en bra uppdatering av ämnet, författat av med. dr Romana Stehlik, Smärtenheten, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Vid ställningstagande till symtomatisk farmakologisk behandling av RLS/WED är det mycket viktigt att **först** ha uteslutit sekundära former av sjukdomen, oftast orsakade av bristtillstånd av järn och vitaminer, njursvikt eller läkemedelsutlöst (framför allt SSRI, SNRI, fentiaziner och andra dopaminantagonistiskt verkande läkemedel samt Propan®).

Golden standard för RLS/WED är i dag låga doser av någon av de tre dopaminagonisterna pramipexol (Sifrol®), ropinirol (Adartrel®) och rotigotin (Neupro®). Samtliga är godkända av läkemedelsmyndigheterna för behandling av måttlig till svår idiopatisk RLS/WED. Godkänd behandling vid svår idiopatisk RLS/WED, där en dopaminagonist inte fungerar fullt ut, eller ger besvärande biverkningar är även opioiden Targiniq® (oxikodon/naloxon). Att en opioid fungerar utmärkt vid RLS/WED beskrevs av Willis redan på 1600-talet.³ Ekbom beskrev i sin avhandling mycket svåra fall av den smärtsamma typen av RLS/WED, och poängterade att hos dessa kan en opioid, typ morfin, vara av livräddande betydelse, eftersom suicid-

risken är stor i den här patientgruppen.²

Vid svårare fall kan en kombination av dopaminagonister och α -2- δ -ligander och/eller opioider vara en lösning som oftast har synergieffekter. Även olika former av järnterapi kan vara ett betydelsefullt behandlingsalternativ.

”Vid svårare fall kan en kombination av dopaminagonister och α -2- δ -ligander och/eller opioider vara en lösning som oftast har synergieffekter.”

α -2- δ -ligander

Två läkemedel, som båda är α -2- δ -ligander, gabapentin och pregabalin, har i flera omfattande studier klart visat att de är effektiva vid behandling av RLS/WED.^{6,7} De är inte godkända för behandling av RLS/WED och kommer sannolikt inte att bli det heller, eftersom patenten på båda preparaten har gått ut. Således finns inget ekonomiskt incitament längre att bekosta den process som erfordras för att erhålla ett officiellt godkännande för behandling av diagnosen RLS/WED. Däremot är gabapentin-enacarbil godkänt i USA och Japan för behandling av RLS/WED; godkännande här i Europa väntar vi på, eventuellt kommer det inte att ske om patentet på läkemedlet hinner gå ut.

Opioider

Opioider är andra eller tredje val. I Europa är sedan 2016 oxikodon/naloxon (Targiniq®) godkänt för behandling av svår RLS/WED.⁸

Järn

Omfattande forskning har visat att järn är en viktig faktor i sammanhanget, vilket Nordlander i Uppsala påpekade redan för 65 år sedan. En internationell expertgrupp inom IRLSSG har i början av 2018 publicerat en omfattande genomgång av all litteratur på området, och drar slutsatsen att om ferritin ligger under 100 μ g/l och transferrinmättnad <45%, skall järn substitueras med behandling med till exempel järnkarboxymaltos (Ferinject®) intravenöst.⁹

HUR FUNGERAR DOPAMINERGA LÄKEMEDEL VID RLS/WED?

Dopaminagonister som är godkända för behandling av RLS/WED påverkar i första hand postsynaptiska D_2/D_3 -receptorer.

Stimulering av D_1 -receptorer leder till mer och svårare symtom.

Dopaminagonister i hög dos har en högre affinitet till D_1 -receptorer, medan en låg dos även har en stimulerande effekt på presynaptiska D_2/D_3 -autoreceptorer som resorberar 95 procent av det synaptiska dopaminet och därigenom reducerar trycket på D_1 -receptorer.¹⁰

”LESS IS MORE”

En stor fara vid behandling av RLS/WED är en biverkan som de flesta inte känner till – **augmentation** eller med det nya namnet **överdoserings-RLS/WED**. Det är en paradoxal biverkan som till att börja med verkar helt ologisk. Om man vid behandling av RLS/WED med dopaminerga läkemedel upplever en avtagande behandlingseffekt så har det visat sig vara fullständigt fel att öka dosen. Det leder bara till ännu fler och svårare symtom som kommer tidigare på dygnet och involverar fler kroppsdelar och kräver högre dos för att ge samma effekt. Bland flera av de läkare som behandlar RLS/WED-patienter tycks denna kunskap ännu vara okänd. Vi har själva upplevt ett skrämmande vittnesmål från en patient som behandlades med en dosökning av ropinirol, upp till 24 mg dagligen vid RLS/WED! Hon hade sålunda förskrivits den maxdos man ger vid Parkinsons sjukdom. Det gav henne ett svårt lidande dygnet runt av sin RLS/WED. Det tog 6 veckor i anspråk att smyga ut ropinirol, och nu klarar hon sig hyggligt med Targiniq®.

”Less is more”, ett begrepp som myntades i sammanhanget av de världsledande RLS/WED-forskarna Trenkwalder och Paulus, är ett begrepp som

används då och då och som just vid dopaminerg behandling av RLS/WED är mycket viktig.¹⁰

De båda forskarna och klinikerna Richard Allen och Christopher Earley vid Johns Hopkins University i Baltimore, skrev om detta problem redan 1996.¹¹ Då för 22 år sedan, var det levodopa/carbidopa som förskrevs vid RLS/WED. Detta preparat, Sinemet, har en halveringstid på 1 timme och bör likasom levodopa/benserazid, Madopark, undvikas vid behov av kontinuerlig medicinering på grund av hög risk för överdoserings-RLS/WED.

Om man drabbas av överdoserings-RLS/WED vid behandling med pramipexol eller ropinirol, skall man reducera dosen genom att ta mindre mängd totalt eller att dela upp det dagliga intaget i flera mindre doser. Om det inte fungerar kan man byta till en låg dos av ett annat dopaminergt läkemedel, helst rotigotin. Kort effektid/halveringstid tros ge högre risk för och grad av överdoserings-RLS/WED. Rotigotin (Neu-

pro®) har en längre halveringstid än pramipexol och ropinirol, augmentationsrisken anses därför lägre vid behandling av RLS/WED med detta läkemedel.¹² Halveringstiden för substansen rotigotin är 5–7 timmar och genom den galeniska utformningen får plåstret en effektid på 24 timmar. Ett observandum är dock att rotigotin inte ingår i läkemedelsförmånen vid diagnosen RLS/WED.

Om detta inte leder fram till förbättring, är det aktuellt att byta till en α -2- δ -ligand eller opioid. Risken för augmentation vid behandling av RLS/WED med opioider eller α -2- δ -ligander anses vara liten.^{10,12}

DIAGNOS AV ÖVERDOSERINGS-RLS/WED

Ju snabbare man kan diagnostisera överdoserings-RLS/WED, desto snabbare kan man korrigera ett eventuellt felaktigt användande av dopaminagonister. IRLSSG har lagt fram diagnosförslag på överdoserings-RLS/WED. Det är mycket viktigt att patienterna blir info-

merade eftersom de direkt märker ett eventuellt problem och själva kan korrigera doseringen.

Inom IRLSSG har forskare och kliniker definierat begreppet augmentation av RLS/WED. Det är fyra frågor som behöver ställas:¹²

1. Kommer symtomen tidigare på dagen än innan läkemedlet började användas?
2. Används nu högre doser för att kontrollera symtomen, än när läkemedlet började användas?
3. Har symtomens intensitet ökat sedan läkemedlet började användas?
4. Har symtomen spridit sig till andra kroppsdelar sedan läkemedlet började användas?

BEHANDLING AV ÖVERDOSERINGS-RLS/WED

Om överdoserings-RLS/WED fastställts måste snabbt en ändring genomföras. IRLSSG har även skrivit en anvisning om hur man ska behandla överdo-

TOGETHER IN SMA™
with Biogen



Varje person som lider av spinal muskeltrofik (SMA) stöts av ett team med engagerade människor som bryr sig om dem: familjen, läkare, sjuksköterskor och många andra specialister. Var och en i teamet bidrar med sitt perspektiv och unika kunnande.

Biogen är engagerade inom SMA och vill bidra med stöd till varje person som lider av SMA samt deras vårdteam. Besök gärna www.togetherinsma.se för att lära dig mer om vårt utbildningsprogram inom SMA.

Vi hoppas att 'Together in SMA' - genom att tillhandahålla undervisningsmaterial och kunskap - blir ett värdefullt verktyg för patienterna, familjerna och vårdpersonalen, som möter olika utmaningar med SMA.

Biogen Sweden AB
Kanalvägen 10A, 7tr 19461 Upplands Väsby Sweden, www.biogen.se
© 2017 Biogen. All rights reserved. NS-SMA-0160, NS-SWE-0055. April 2018

 **Biogen.**

serings-RLS/WED. Beroende på svårighetsgraden av problemet har man olika förslag.¹²

överbäger att starta behandling av järnbrist vid RLS/WED med järnkarboxymaltos i.v.

"En stor fara vid behandling av RLS/WED är en biverkan som de flesta inte känner till – augmentation eller med det nya namnet överdoserings-RLS/WED."

1. ELIMINERING AV FÖRVÄRRANDE FAKTORER.

Korriger järnbrist, reducera alkohol och nikotin, mer fysisk aktivitet, ändra andra läkemedel om de interagerar negativt.

2. LÄTTARE SYMPTOM PÅ AUGMENTATION

- Behåll den fungerande dopaminagonistterapi. Behåll behandlingen men dela upp dygnsdosen på flera olika intag eller reducera intaget om möjligt.
- Total ändring av läkemedel. Om behandlingsregimen inte fungerar måste större ändringar genomföras. Byt från dopaminagonister till en opioid och/eller en α -2- δ -ligand i små försiktiga steg. Eventuellt ändra dopaminagonisten till rotigotin (Neupro®).

3. SVÅRA SYMPTOM PÅ AUGMENTATION

- Ropinirol eller pramipexol bör smygas ut snarast möjligt, och byte av terapi till en opioid, exempelvis Targiniq® och/eller en α -2- δ -ligand i små försiktiga steg. Eventuellt ändra dopaminagonisten till Neupro®.

- Järnbehandling. Om ferritin ligger under 100 µg/l och transferrinmättningen <45% bör man överväga järnsupplementering. Att ge järnsulfat per os rekommenderas i första hand i USA vid ferritin <75 µg/l, och därefter järnkarboxymaltos i.v. upp till 100 µg/l.⁹ Enligt vår erfarenhet kräver behandling med järntabletter en lång behandlingstid och högdos för att uppnå behandlingsmålet. Behandling med järntabletter ger upphov till risk för gastrointestinala biverkningar. Vi rekommenderar därför att man

Vi har ett starkt intryck av, efter flertal års arbete med RLS/WED-patienter och kontakter med kollegor kring detta, att utbildningen för blivande läkare vid universiteten i det här ämnesområdet är mer eller mindre obefintlig. Det är tyvärr så i de flesta länder. Detta måste snarast ändras! Rätta oss gärna om vi har fel! Vi hade ju både Ekbom och Nordlander hos oss i vårt land, stora pionjärer på området.

REFERENSER

1. Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. Arch Neurol 1982; 39:739.
2. Ekbom KA. Restless legs syndrome. Acta Med Scand 1945;158 :1-123.
3. Willis T. The London Practice of Physick. London: Basset&Crooke, 1685.
4. Nordlander NB. Iron therapy in restless legs. Acta Med Scand 1953; 145: 453-57.
5. Wählin Larsson B, Ulfberg J, Piehl Aulin K, Kadi F. The expression of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle of patients with sleep disorders. Muscle Nerve 2009; 40:556-61.
6. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. N Engl J Med 2014; 370:621-31.
7. Iftikhar IH, Alghothani L, Trotti LM. Gabapentin enacarbil, pregabalin and rotigotine are equally effective in restless legs syndrome: a comparative metaanalysis. Eur J Neurol 2017; 24:1446-56.

8. Trenkwalder C, Benes H, Grote L et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with an open-label extension. Lancet Neurol 2013; 12:1141-50.

9. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: An IRLSSG task force report. Sleep Med 2018; 41:27-44.

10. Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. Lancet Neurology 2006; 5:878-86.

11. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of restless leg syndrome with carbidopa/levodopa. Sleep 1996; 19(3):205-15.

12. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom Disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. Sleep Med 2016; 21:1-11.



JAN ULFBERG
Specialistläkare, docent,
Circad Hälsa, Nora
jan.ulfberg@circadbok.se



STEN SEVBÖRN
Styrelseledamot,
WED-förbundet
sten.sevbörn@wedforbundet.se



LENA LEISSNER
Överläkare, Sömnheten,
Neuro- och rehabmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro
lena.leissner@regionorebrolan.se

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



Trombektomi är möjlig upp ***Om man väljer rätt patient***

År 2015 publicerades den epokgörande studien MR CLEAN¹ som visade att trombektomi vid stroke i den främre cirkulationen fungerade inom upp till 6 timmar. Därefter har ytterligare studier bekräftat resultatet. En metaanalys av fem studier har visat att trombektomi inom 6 timmar av patienter med oklusion av de stora kärlen i den främre cirkulationen är en högeffektiv behandling. Trombektomi innebär att dubbelt så många patienter kan få ett oberoende liv jämfört med de som enbart får trombolys. Sammantaget har detta inneburit att trombektomi inom 6 timmar har fått den högsta prioriteringen i de svenska strokeriktlinjerna. Under senaste året har det tillkommit ytterligare två trombektomistudier – DAWN och DEFUSE 3 – med ett utökat tidsfönster. De har visat att det i utvalda fall skulle kunna fungera att behandla upp till 24 timmar efter insjuknandet. **Erik Lundström**, överläkare vid Neurologen, Akademiska sjukhuset, Uppsala, kommenterar i denna artikel dessa två artiklar och gör en personlig tolkning av vad det kan ha för betydelse för strokevården i Sverige.

DAWN-STUDIEN INKLUDERADE 6-24 TIMMAR EFTER STROKE

DAWN² undersökte effekten av trombektomi påbörjad 6 till 24 timmar efter stroke. Anmärkningsvärt var att 60 procent av patienterna hade symtom i samband med uppvaknandet. I dessa fall är tidpunkten alltså inte känd och i nuläget är det en kontraindikation både för intravenös trombolys och trombektomi. Men i DAWN valde man ut patienterna på ett speciellt sätt som visade sig vara framgångsrikt. Man använde sig av en automatisk radiologisk tolkning (iSchemaView, Rapid mjukvara³) som innebar att man kunde identifiera en dåligt perfunderad del av hjärnan som ännu inte hade infarcerat. Istället för ett tidsfönster identifierade man ett vävnadsfönster. I de tidigare studierna⁴ påbörjade behandlingen inom 6 timmar.

ret. Det är också värt att notera att andelen oberoende i DAWN's kontrollgrupp endast var 13 procent, att jämföra med 27 procent oberoende i kontrollgruppen i metaanalysen⁴. Det är troligt att vi kan förvänta oss denna låga andel oberoende av patienter som inte har rekanaliserade kärl efter 24 timmar.

Metoden att upptäcka en ischemisk men ännu inte infarcerad hjärnvävnad har undersökts med olika metoder och resultat de senaste tjugo åren. I DAWN använde man sig en speciell automattolkning (iSchemaView³, RAPID software, Palo Alto, USA) av antingen magnetkamera (MRT) eller datortomografiska (DT) bilder. För att inkluderas i studien var patienten tvungen att ha oproportionerligt stora symtom jämfört med infarktstorleken. Man kallade detta Clinical Imaging Mismatch. Några andra inklusionskriterier var: över 18

till 24 timmar efter stroke.

Det visade sig att behandlingen var så effektiv att man var tvungen att avsluta studien i förtid. Nästan hälften av patienterna (49 procent) vara oberoende efter 3 månader. Ungefär samma andel oberoende som i metaanalysen⁴ (46 procent) av trombektomi inom 6 timmar. Det visar sig alltså vara lika framgångsrikt att använda sig av ett vävnads- som ett tidsfönster. Om man väljer rätt metod att mäta vävnadsfönst-

år; allvarlig stroke, definierad som National Institutes Health Scale (NIHSS) ≥ 10 poäng och oklusion av stora kärl till hjärnan (*a. cerebri interna* och/eller *a. cerebri media* M1-segmentet). Glädjande nog ökade inte blödningarna eller dödligheten i behandlingsgruppen. Andelen intrakraniella blödningar var 6 procent i trombektomigruppen och 3 procent i kontrollgruppen (ingen signifikant skillnad). Dödligheten

vid 90 dagar var också jämförbar, 19 procent hos patienter som genomgått trombektomi jämfört med 19 procent hos kontrollgruppen.

DEFUSE 3-STUDIEN INKLUDERADE 6-16

TIMMAR EFTER STROKE

DEFUSE 3⁵ var en randomiserad kontrollerad studie av patienter med stroke, 6 till 16 timmar efter symtomdebuten. Patienterna randomiserades till endovaskulär behandling plus medicinsk behandling eller enbart medicinsk behandling. Studien inkluderade patienter med stroke orsakad av en propp i *a. cerebri interna* eller proximala *a. cerebri media* och där det fanns en obalans mellan perfusion- och infarktvolymen. Denna obalans definierades som en infarktvolym under 70 ml, att förhållandet mellan perfusion-infarktvolymen var 1,8 eller större samt att perfusionsvolymen var ≥ 15 ml. Man använde sig av samma automatiska tolkningssystem³ som hos DAWN.

Den ursprungliga planen var att inkludera 476 individer. Men när resultatet från DAWN presenterades maj 2017 så beslöt säkerhetskommittén att pausa rekryteringen eftersom DAWN visade ett så kraftfullt positivt resultat. Säkerhetskommittén rådde därefter DEFUSE 3 att avsluta efter att ha inkluderat endast 182 patienter. Andelen oberoende efter 3 månader var 45 procent i den endovaskulära gruppen jämfört med 17 procent hos patienter som enbart fick medicinsk behandling. Säkerheten var god.

Se Tabell 1 för en sammanfattning av DAWN och DEFUSE 3 och jämför med metaanalysen.

”Det är en stor utmaning att erbjuda trombektomi över hela landet och det kommer inte att bli enklare nu när vi vet att i utvalda fall kan detta erbjudas till individer upp till 24 timmar.”

VAD SÄGER DE NATIONELLA RIKTLINJERNA

Vad säger de svenska nationella riktlinjerna⁶ som publicerades i mars 2018? Tyvärr har man inte hunnit att ta med resultaten från DAWN eller DEFUSE 3 i uppdateringen. Men prioriteringsordförande i gruppen, professor Bo Norrving, har i Läkartidningen⁷ påpekat att man i de nordamerikanska riktlinjerna⁸, som publicerades 24 januari 2018, skriver (min kursivering):

1. Hos patienter med stroke i den främre cirkulationen som uppfyller kriterierna för DAWN och DEFUSE 3, så är trombektomi *rekommenderad* mellan 6 till 16 timmar efter senast setts opåverkad.

2. Hos patienter med stroke i den främre cirkulationen som uppfyller kriterierna för DAWN, så är trombektomi *rimlig* mellan 6 till 24 timmar efter senast setts opåverkad.

Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har publicerat ett beslutsstöd för trombolyt och trombektomi⁹ där man kan få några handfasta råd. Men även dessa råd gäller (ännu så länge) upp till 6 timmar. Några saker som betonas är att:

- Vid ambulanstransport till sjukhus som inte utför trombektomi bör ambulansen vänta kvar tills trombektomibehovet bedömts. Helst ska man utföra DT-angiografi, annars komplett NIHSS. Detta för att vid behov möjliggöra omedelbar transport till trombektomicentrum.

- Tiden från ankomst till sjukhus till ljumskartärpunktion ska vara under 60 minuter.

- Beslut om att skicka patient till trombektomicentrum ska fattas av trombolytansvarig läkare på respektive sjukhus tillsammans med regional strokebakjour.

- Beslut om trombektomi fattas av neurointerventionsansvarig läkare.

KANSKE KAN UPP TILL 2.500 PATIENTER PER ÅR ERBJUDAS TROMBEKTOMI I SVERIGE OM MAN UTÖKAR TIDSFÖNSTRET UPP TILL 24 TIMMAR.

Det är svårt att uppskatta hur många individer som kan bli aktuella för trombektomi med det utökade tidsfönstret. SKL uppskattar att ytterligare minst 800 patienter¹⁰ årligen borde få en trombektomi utförd, att jämföra med de 390 som fick behandlingen 2015, det vill säga cirka 5 procent av de beräknade 25.000 stroke Sverige har per år. Denna rapport är publicerad i september 2017 och således skriven efter DAWN, men innan resultatet från DEFUSE 3 var känt. En försiktig gissning är att vi kan hoppas på en fördubbling av trombektomi – upp till 10 procent – med andra ord 2.500 individer per år. En stor utmaning för sjukvården i Sverige, där det endast finns sex center i nuläget som kan genomföra ingreppet.

PERSONLIG REFLEKTION

Det är en stor utmaning att erbjuda trombektomi över hela landet och det kommer inte att bli enklare nu när vi vet att i utvalda fall kan detta erbjudas till individer upp till 24 timmar. I rapporten från SKL⁹ föreslår man att sjukvårdshuvudmännen inför en strokebakjour dygnet runt vid varje trombektomicentrum. Denna strokebakjour ska ha mångårig erfarenhet av akut strokesjukvård och reperfusionshandling inklusive radiologiska och tekniska förutsättningar för att välja ut rätt individer och klara eftervården. Detta finns på alla trombektomicentrum under dagtid och i vissa regioner även under nattetid. Det ter sig rimligt som att det i första hand är dessa personer som ska göra en första selektering av vilka som kan komma i fråga för ett utökat tidsfönster. De nordamerikanska riktlinjerna ter sig logiska att följa i väntan på att svenska finns tillgängliga.

	DAWN ²		DEFUSE 3 ⁵		Metaanalys ⁴	
	Trombektomi (N=107)	Kontroll (N=99)	Trombektomi (N=92)	Kontroll (N=90)	Trombektomi (N=634)	Kontroll (N=653)
Ålder (median)	69 år	71 år	70 år	71 år	68 år	68 år
Andelen över 80 år	23 %	29 %				
NIHSS (median)	17	17	16	16	17	17
Behandling med IV trombolys (%)	5 %	13 %	11 %	9 %	83 %	87 %
Infarktvolym (ml)	7,6	8,9	9,4	10,1		
Stroke vid uppvaknande	63 %	47 %	53 %	47 %		
ASPECT vid baslinjen					9	9
ICA-ocklusion	21 %	19 %	35 %	40 %	21 %	22 %
M1-ocklusion	78 %	78 %	65 %	60 %	69 %	69 %
M2-ocklusion	2 %	3 %	0	0	8 %	7 %
Senast sett frisk till randomisering, median	12,2 tim	13,3 tim	10:53 tim	10:44 tim	3,3 tim	3,3 tim
Tid från utförd radiologi till femoralpunktion	57 min	Ej aktuellt	59 min	Ej aktuellt		Ej aktuellt
Oberoende vid 3 månader	49 %	13 %	45 %	17 %	46 %	27 %

Tabell 1. Sammanfattning av de två senaste trombektomistudierna med utökat tidsfönster (DAWN och DEFUSE-3) samt metaanalysen av fem trombektomistudierna.

NIHSS=National Institutes of Stroke Scale; ICA=A. cerebri interna; M1=Första delen av a. cerebri media; M2=Andra delen av a. cerebri media.

REFERENSER

1. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:11–20.
2. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; 378(1):11–21.3. iSchemaView, RAPID software [Internet]. [cited 2018 Mar 30]; Available from: <http://www.i-rapid.com/index.php>
4. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet* 2016; 387:1723–1731.
5. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging | NEJM [Internet]. [cited 2018 Mar 30]; Available from: <http://www.nejm.org.proxy.kib.ki.se/doi/10.1056/NEJMoa1713973>
6. Nationella riktlinjer för vård vid stroke – Stöd för styrning och ledning [Internet]. [cited 2018 Mar 31]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2018/2018-3-11/>

7. Trysell K. Experter öppnar för trombektomi även vid sen stroke [Internet]. [cited 2018 Mar 31]; Available from: <http://lakartidningen.se/Aktuellt/Nyheter/2018/01/Experter-oppnar-for-trombektomi-aven-vid-sen-stroke/>

8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3):e46–e110.

9. Beslutsstöd, Trombolys och trombektomi [Internet]. [cited 2018 Apr 2]; Available from: <https://webbutik.skl.se/sv/artiklar/beslutsstod-trombolys-och-trombektomi-.html>

10. Rosengren L. Trombektomi vid stroke [Internet]. [cited 2018 Apr 2]; Available from: <https://webbutik.skl.se/bilder/artiklar/pdf/7585-573-8.pdf?issuustl=ignore>



ERIK LUNDSTRÖM
Överläkare/docent, strokeavdelning 85 B,
Akademiska sjukhuset, Uppsala
Institutionen för neurovetenskap, neurologi,
Uppsala universitet
erik.lundstrom@akademiska.se

Under de senaste åren har stora framsteg gjorts avseende högkänsliga mätmetoder för proteinkvantifiering i kroppsvätskor. Två nyckelmarkörer för nervcellsskada kan nu mätas i vanliga blodprover. **Henrik Zetterberg**, professor i neurokemi, Göteborgs universitet och University College London, samt klinisk kemist vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, berättar här om nya resultat som indikerar att vanlig generell anestesi kan leda till nervcellspåverkan eller till och med nervcellsskada.

Neurofilament och tau är strukturella proteiner i nervcellskott. Det finns tre olika former av neurofilament som brukar kallas light (NFL), medium (NFM) och heavy (NFH), beroende på hur de vandrar i polyakrylamidgeler. Tau kodas av en gen, men alternativ mRNA-splitsning ger 6 olika isoformer och det finns även en hel del fragment och på andra sätt modifierade former av

tensitet. Höga koncentrationer talar för snabb progress, låga talar för ett mindre aggressivt sjukdomsförlopp. Det finns även intressanta skillnader i hur dessa proteiner uttrycks i hjärnvävnad. Grovkalibriga axoner förefaller särskilt rika på NFL medan tunna, icke-myliniserade axoner (de man typiskt ser i grå substans) innehåller mycket tau.

MYCKET KÄNSLIG MÄTMETOD

De senaste 5 åren har vi arbetat intensivt med en teknik som kallas Single molecule array (Simoa) på vårt laboratorium. Grundprincipen liknar ELISA; man har en capture-antikropp som fångar in analyten och en detektionsantikropp som binder till en annan del av analyten och är märkt med något som går att mäta. I Simoa används beta-galaktosi-

Blodmarkörer för hjärnskada

proteinet. Med hjälp av vanlig enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) har vi sedan många år kunnat mäta NFL och total tau (alla tau-isoformer) i ryggvätska. Höga koncentrationer talar för att nervcellskott faller sönder. Vid akut nervcellsskada får man en snabb ökning av koncentrationerna (inom några dagar) i ryggvätska och sedan normaliseras de över veckor (tau) till några månader (neurofilament). Vid neurodegenerativa tillstånd är markörerna ökade och indikerar sjukdomsin-

"Vid neurodegenerativa tillstånd är markörerna ökade och indikerar sjukdomsintensitet."

das som omvandlar ett substrat till en fluorescerande produkt som kan mätas. Tricket med Simoa är att capture-antikroppen är konjugerad till små magnetiska kulor. Efter inkubering av tre komponenter (capture-antikroppskonjugerade kulor, själva provet och detektionsantikropp med enzym) drar en magnet ner kulorna i mikrobrunnar (rastret av mikrobrunnar ser ut lite som ett kinesiskt schackbräde i miniatyr). En mikrobrunn har en volym på 50 femtoliter vilket är endast lite större än voly-



*påvisar nervcellspåverkan vid **kirurgi och anestesi***

men av en kula. Efter tillsats av substratet för enzymet sluts mikrobrunnarna med en oljefilm, varefter man filmar hur individuella brunnar börjar lysa om antigen med detektionsantikropp och enzym finns närvarande. Analyten kan mätas både digitalt (man räknar brunn-

nar med lysande kulor dividerat med det totala antalet brunnar med kulor, både lysande och icke-lysande) men även analogt (hur mycket en individuell brunn lyser). På så vis kan man få en signal som kan översättas till ett "average enzyme per bead"-nummer. Uppläg-

get med den i mikrobrunnar "kompartimentaliserade" detektionsreaktionen gör alltså att man kan räkna individuella molekyler, vilket gör metoden mycket känslig.

ANVÄNDBARA BIOMARKÖRER

Vi har under de senaste åren fört över våra vanliga metoder för NFL och tau (ELISA) till Simoa och på så vis lyckats få metoderna 100–1000 gånger känsligare.¹ Detta har möjliggjort att vi nu kan mäta både NFL och tau i vanliga blodprover. Vi har kunnat visa att hypoxisk hjärnskada efter hjärtstopp leder till en massiv ökning av tau i blodbanan under dygnet omedelbart efter hjärtstoppet; graden av tau-ökning korrelerar med klinisk outcome.^{2,3} Vid svår traumatisk hjärnskada får man en NFL-stegring i blodet, som når sitt maximum efter några veckor och normaliseras inom några månader.⁴ Även här finns en korrelation till outcome. Vid lättare hjärnskada, såsom hjärn-skakning, ser man också övergående öknings av tau och NFL i blodbanan.⁵ I samtliga våra studier verkar tau vara den snabba markören som stiger inom timmar och snabbt tas bort från blodbanan (halveringstiden är cirka 10 timmar), medan NFL verkar vara långsammare (dess koncentration stiger under veckor och normaliseras inom månader). Vid Alzheimers sjukdom är tau-koncentrationen lätt förhöjd i plasma, men med ett ganska stort överlapp gentemot kontroller.^{6,7} Vid Creutzfeldt-Jakobs sjukdom fungerar dock tau i plasma väl som biomarkör.^{8,9} För Alzheimers sjukdom verkar NFL i blod vara en lovande markör; vid den svåra ärftliga formen ökar NFL-koncentrationen i blod flerfaldigt under en 10 års-period innan förväntat kliniskt insjuknande¹⁰ och liknande förändringar (om än inte lika tydliga) ses vid den vanliga, sporadiska formen av sjukdomen.¹¹ Vid övriga neurodegenerativa sjukdomar, såsom pannlobsdemens och atypiska parkinsonliknande sjukdomar är NFL-koncentrationen i blod förhöjd och korrelerar med neurodegenerativa förändringar vid magnetkameraundersökning.^{12,13} Vid multipel skleros är NFL-koncentrationen i blod förhöjd vid skov och normaliseras efter insättandet av effektiv behandling.^{14,15}

NERVCELLSSKADA I SAMBAND

MED ANESTESI

Att vi nu har tillförlitliga och dynamiska blodtester för nervcellsskada har öppnat upp för många spännande stu-

"I samtliga våra studier verkar tau vara den snabba markören som stiger inom timmar och snabbt tas bort från blodbanan (halveringstiden är cirka 10 timmar), medan NFL verkar vara långsammare (dess koncentration stiger under veckor och normaliseras inom månader)."

dier som förut inte har varit möjliga. Ett fält av betydande klinisk relevans är hjärnpåverkan i samband med kirurgi och anestesi. Delirium och/eller kognitiv funktionsnedsättning efter kirurgi är ett välkänt problem, men exakt vad det beror på är okänt. Kan det vara så att anestesi påverkar nervcellerna på ett ogynnsamt sätt? Detta har vi med hjälp av markörerna ovan undersökt i samarbete med ett australiensiskt forskarlag.¹⁶ Trettio patienter (60 år och äldre) som skulle genomgå kirurgi (ortopedisk kirurgi i 23 fall, hjärtkirurgi i 6 fall och matstrupskirurgi i ett fall) inkluderades i en studie där plasmaprover togs innan anestesi inleddes (generell anestesi med propofolinduktion och därefter inhalationsanestesi eller fortsatt propofolinfusion, ibland kompletterat med fentanyl) och därefter 30 minuter, 6 timmar, 24 timmar och 48 timmar efter avslutad kirurgi. Både tau och NFL ökade i plasma efter kirurgin och ökningarna var inte oväsentliga: 67 procent (95% konfidensintervall 45% till 89%) för NFL och så mycket som 257 procent (95% konfidensintervall 154% till 361%) för tau. Detta är mycket mer än vad man ser efter hjärn-skakning, men mindre än vad vi såg efter hjärtstopp. Studien var för liten för att undersöka vilken klinisk betydelse detta hade och det gick inte att avgöra exakt vad som orsakade ökningarna (anestesi, vilket kan tyckas mest sannolikt, eller något annat relaterat till kirurgin), men det är svårt att tolka fynden på något annat sätt än att nervcellerna påverkades ogynnsamt av proceduren.

Mer forskning behövs men under 2018 siktar vi på att ha plasma-NFL-metoden uppsatt i klinisk laboratorierutin.

REFERENSER:

1. Andreasson U, Blennow K, Zetterberg H. Update on ultrasensitive technologies to facilitate research on blood biomarkers for central nervous system disorders. *Alzheimers Dement (Amst)* 2016; 3:98-102.
2. Randall J, Mortberg E, Provuncher GK, Fournier DR, Duffy DC, Rubertsson S, Blennow K, Zetterberg H, Wilson DH. Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: results of a pilot study. *Resuscitation* 2013; 84(3):351-356.
3. Mattsson N, Zetterberg H, Nielsen N, Blennow K, Dankiewicz J, Friberg H, Lilja G, Insel PS, Rylander C, Stammet P, et al. Serum tau and neurological outcome in cardiac arrest. *Ann Neurol* 2017; 82(5):665-675.
4. Shahim P, Gren M, Liman V, Andreasson U, Norgren N, Tegner Y, Mattsson N, Andreassen N, Ost M, Zetterberg H, et al. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury. *Sci Rep* 2016; 6:36791.
5. Shahim P, Tegner Y, Wilson DH, Randall J, Skillback T, Pazooki D, Kallberg B, Blennow K, Zetterberg H. Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players. *JAMA Neurol* 2014; 71(6):684-92.
6. Zetterberg H, Wilson D, Andreasson U, Minthon L, Blennow K, Randall J, Hansson O. Plasma tau levels in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2013; 5(2):9.
7. Mattsson N, Zetterberg H, Janelidze S, Insel PS, Andreasson U, Stomrud E, Palmqvist S, Baker D, Tan Hehir CA, Jeromin A, et al. Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology* 2016; 87(17):1827-1835.
8. Kovacs GG, Andreasson U, Liman V, Regelsberger G, Lutz MI, Danics K, Keller E, Zetterberg H, Blennow K. Plasma and cerebrospinal fluid tau and neurofilament concentrations in rapidly progressive neurological syndromes: a neuropathology-based cohort. *Eur J Neurol* 2017; 24(11):1326-e1377.

9. Thompson AGB, Luk C, Heslegrave AJ, Zetterberg H, Mead SH, Collinge J, Jackson GS. Neurofilament light chain and tau concentrations are markedly increased in the serum of patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, and tau correlates with rate of disease progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; pii: jnnp-2017-317793. doi: 10.1136/jnnp-2017-317793. [Epub ahead of print].

10. Weston PSJ, Poole T, Ryan NS, Nair A, Liang Y, Macpherson K, Drueh R, Malone IB, Ahsan RL, Pemberton H, et al. Serum neurofilament light in familial Alzheimer disease: A marker of early neurodegeneration. *Neurology* 2017; 89(21):2167-2175.

11. Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurol* 2017; 74(5):557-566.

12. Rohrer JD, Woollacott IO, Dick KM, Brotherhood E, Gordon E, Fellows A, Toombs J, Drueh R, Cardoso MJ, Ourselin S, et al. Serum neurofilament light chain protein is a measure of disease intensity in frontotemporal dementia. *Neurology* 2016; 87(13):1329-1336.

13. Rojas JC, Karydas A, Bang J, Tsai RM, Blennow K, Liman V, Kramer JH, Rosen H, Miller BL, Zetterberg H, et al. Plasma neurofilament light chain predicts progression in progressive supranuclear palsy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3(3):216-225.

14. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schadelin S, Giardiello A, Zecca C, Blennow K, Zetterberg H, Leppert D, et al. Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2017; 81(6):857-870.

15. Novakova L, Zetterberg H, Sundstrom P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, Malmstrom C, Svenningsson A, Olsson T, Piehl F, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology* 2017; 89(22):2230-2237.

16. Evered L, Silbert B, Scott DA, Zetterberg H, Blennow K. Association of changes in plasma neurofilament light and tau levels with anesthesia and surgery: results from the CAPACITY and ARCADIAN studies. *JAMA Neurol* 2018, in press.



HENRIK ZETTERBERG
Professor neurokemi, Sahlgrenska
Akademin och University College London,
överläkare klinisk kemi, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset
henrik.zetterberg@clinchem.gu.se



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

Nationella lärandemål i neurologi

Från neurofobi

Stora framsteg har gjorts inom neurologin. Det ställer ökade krav på grundläggande neurologisk kompetens hos alla kliniskt verksamma läkare både nyutexaminerade och mer erfarna inom alla kliniska specialiteter. För att förbereda kommande generationer av läkare på denna utveckling behöver undervisningen i neurologi stärkas redan under läkarnas grundutbildning. Ansvariga för grundutbildningen inom neurologi vid landets sju universitet har arbetat fram nationella lärandemål, som stöd för läkarstudenter.

Neurologins framtid är ljus och lovande. Det sker en kontinuerlig utveckling inom den vetenskapliga kartläggningen av nervsystemet och dess funktioner. Inom det kliniska området ser vi terapeutiska landvinningar som för bara ett par decennier sedan föreföll omöjliga att realisera. Framstegen innebär stora landvinningar inom teori, diagnostik och behandling och kommande generationer av neurologer kan förutspås få en spännande yrkesbana. De flesta subspecialiteter inom neurologi kan i dag erbjuda patienterna ett betydligt bättre omhändertagande och förbättrad överlevnad och prognos jämfört med tidigare. Inte minst eftersom rätt diagnos och behandling måste ske innan det är för sent, får neurologi en allt mer central betydelse för de flesta medicinska och paramedicinska yrkesutbildningar. För den framtida läkaren gäller det att kunna känna igen och initiera omhändertagande av patienter med neurologiska tillstånd, oavsett var i vården läkare och patient befinner sig. Utebliven eller fördröjd diagnos och behandling kan få ödesdigra och livslånga funktionsnedsättningar som följd. Redan i dag noteras inte sällan att läkare med läkarexamen för mer än 5–10 år sedan och nu verksamma inom andra specialiteter än neurologi, många gånger saknar tillräcklig kunskap om de nya möjligheter som finns tillgängliga för att hjälpa patienter med neurologiska risker eller symtom. Det finns således ökade krav på grundläggande neurologisk kompetens hos alla kliniskt verksamma läkare både nyutexaminerade och mer erfarna inom alla kliniska specialiteter.

till neurofili

EN ALLT MER KOMPLEX SPECIALITET

För att förbereda kommande generationer av läkare på denna utveckling behöver undervisningen i neurologi stärkas redan under läkarnas grundutbildning. Av historiska skäl, från tiden när neurologi huvudsakligen var en diagnostisk verksamhet med få terapeutiska vapen, har neurologi på flera universitet ägnats begränsad uppmärksamhet under läkarnas grundutbildning. Studenter har under flera år påpekat problemet med den underdimensionerade utbildningen i neurologi och önskat en utökning av kurslängden,¹ inte minst eftersom neurologi brukar uppfattas som ett av läkarutbildningens "svåraste" ämnen. Neurologins komplexitet tillsammans med den korta kurslängden har gett upphov till uttrycket "neurophobia" bland läkarstudenter.² I en studie av 457 medicinstudenter och unga läkare beskrevs neurologi (med statistisk signifikans på $p < 0,001$) som "the most difficult subject overall" i jämförelse med sex andra ämnen (kardiologi, gastroenterologi, lungmedicin, endokrinologi, reumatologi och geriatrik).³ En annan studie har funnit liknande resultat.⁴ En förklaring som gavs i Flanagans studie till varför neurologi uppfattas som svårt var otillräcklig neurologiutbildning och begränsad möjlighet för studenterna att träffa neurologiskt sjuka patienter. Den enkla, lösningen som deltagarna i studien föreslog var "simply to provide more of it". En engelsk studie med "general practioners" (GPs) visade att dessa bedömde neurologi som "the most difficult medical speciality" och det kunskapsområde de hade mindre kunskap och mindre trygghet att handha jämfört med andra medicinska specialiteter.⁵

Eftersom kunskapsmassan inom neurologin ökar i snabb takt har vi som ansvariga för grundutbildningen i neurologi vid de sju universiteten i Sverige försökt lyfta fram de grundläggande delar av neurologiska kunskaper, färdigheter och förhållningssätt som alla läkare med patientkontakt behöver behärska. För att underlätta för läkarstudenterna att hitta kärnpunkterna i neurologiutbildningen runt om på svenska universitet sammanställdes ett nationellt "Core Curriculum" i neurologi för snart 15 år sedan. Detta dokument presenterades i Läkartidningen⁶ och har använts och uppskattats av många studenter runt om i Sverige. I takt med neurologins utveckling har vi funnit det angeläget att uppdatera dokumentet vid upprepade tillfällen under de gångna åren.

LÄKARUTBILDNINGEN KOMMER ATT FÖRÄNDRAS

Vi står nu inför en stor förändring av svensk läkarutbildning i och med att vi förväntas införa en sexårig läkarutbildning



som ska leda direkt till legitimation. Inför den planerade förändringen har vi sammanställt en ny, vidareutvecklad version av tidigare "Core Curriculum" som nu fått det nya namnet "Nationella Lärandemål i Neurologi" som beskrivs i appendix till denna artikel och även finns tillgängliga på Svenska Neurologiföreningens hemsida.⁷ Det nya dokumentet betonar betydelsen av anamnes och status i neurologisk diagnostik och omhändertagande. Praktisk neurologisk statusundersökning kan med fördel utföras standardiserat i form av Rutinnervstatus 2.0.⁸ Trots allt fler tekniska hjälpmedel är den kliniska träningen i omhändertagandet av patienter med neurologiska diagnoser inom öppenvård, slutenvård och på akutmottagning en förutsättning för att kunna tolka och bedöma resultat från olika laboratorieundersökningar. De nationella lärandemålen omfattar för neurologins olika huvudområden domänerna kunskap och färdigheter och dessa anges i dokumentet som "kunna", vilket representerar en högre nivå motsvarande att tillåta självständig handläggning respektive "känna till" som motsvarar en lägre nivå och kan anses motsvara en bas för "underlag för diskussion med bakjour".

Denna gemensamma nationella bas beskriver vad en läkarstudent förväntas ha för grundläggande kunskaper om och färdigheter i neurologi efter genomgången grundutbildning och utgör ett hjälpmedel i förberedelsen inför läkaryrket. Vi hoppas att detta kan bidra till att förändra studenternas inställning från neurofobi till neurofili.

STEN FREDRIKSON, Karolinska Institutet
ANJA SMITS, Sahlgrenska Akademien
LOU BRUNDIN, Karolinska Institutet
TOBIAS CRONBERG, Lunds Universitet
ANNE-MARIE LANDTBLOM, Uppsala Universitet
JAKOB STRÖM, Örebro Universitet
PETER SUNDSTRÖM, Umeå Universitet
MAGNUS VRETHEM, Linköpings Universitet
ARNE LINDGREN, Lunds Universitet

REFERENSER

1. Johansson M, et al. Bristande baskunskaper hos studenter från Karolinska Institutet? Läkartidningen 2009; 106:223-224.
2. Jozefowicz J. Neurophobia: the fear of neurology among medical students. Arch Neurol, 1994; 51:328-329.
3. Flanagan E, et al. Neurophobia – attitudes of medical students and doctors in Ireland to neurological teaching. Eur J Neurol 2007; 14:1109-1112.
4. Schon F; et al. Is clinical neurology really so difficult? J Neurol Neurosurg Psych 2002; 72:557-559.
5. Loftus AM, et al. Primary care perceptions of neurology and neurology services: Postgrad Med J 2016; 92:318-321.
6. Lindgren A, et al. Nationellt core curriculum i neurologi för läkarutbildningen. Läkartidningen 2004; 101:2261-2263.
7. Svenska Neurologiföreningen. Nya Nationella Lärandemål i Neurologi från februari 2018 för läkarutbildningen. <http://media.neurologforeningen.org/2018/03/Nationella-larandemal-i-neurologi-2018-02-02.pdf>. Läst 30 Mars 2018.
8. Kirsebom L. Rutinnervstatus. Ett sätt att standardisera undersökningsfloran. Neurologi i Sverige 2017; nr 4-17:26-29.

NATIONELLA LÄRANDEMÅL

Kunskaper, färdigheter och förhållningssätt efter genomgången grundutbildning i läkarprogrammet

I. INLEDNING OCH ÖVERGRIPANDE MÅL

Nationella lärandemålen i neurologi innefattar vanliga och/eller viktiga neurologiska sjukdomstillstånd. Målsättningen är att den studerande ska förvärva kunskaper och färdigheter inom neurologi som en bas för det framtida läkaryrket. En läkare ska efter genomgången utbildning kunna handlägga patienter med symtom från nervsystemet och vara väl förtrogen med de vanligaste neurologiska sjukdomstillstånden. Ett respektfullt, empatiskt, professionellt förhållningssätt till patienten krävs. Vi vill också betona att teamarbete och samar-

bete med andra yrkesgrupper är av stor vikt vid arbete inom neurologi.

Anamnes och status är hörnpelare för neurologisk diagnostik och omhändertagande. Den kliniska träningen omfattande både akuta och kroniska neurologiska tillstånd bör därför ges stort utrymme och uppmärksamhet och även innefatta ett multidisciplinärt perspektiv.

Grundläggande kunskaper krävs i neuroanatom, fysiologi och de symtombilder som framträder vid skada i centrala och perifera nervsystemet och muskler. Kännedom om patofysiologiska mekanismer, farmakologiska principer och genetik är av stor betydelse för diagnostik och handläggning.

Kunskaper om sjukdomars förekomst och långsiktiga konsekvenser för individen krävs för förståelse av deras betydelse i ett folkhälsoperspektiv som också inbegriper genusaspekter och global hälsa. Livsstils- och miljöfaktors betydelse

delse liksom etiska, sociala och psykologiska aspekter på neurologiska sjukdomar ska beaktas.

Huruvida akuta skador i nervsystemet blir permanenta beror till stor del på tidsfaktorn. Den avgörande betydelsen av tidig diagnostik och effektiv behandling gör att akut neurologi har en central roll.

Många neurologiska sjukdomar har ett långvarigt och ibland kroniskt förlopp. Kunskap om långsiktigt omhändertagande och neurorehabilitering är av stor betydelse.

Dessa nationella lärandemål omfattar fr a domänerna "Kunskap" respektive "Färdighet". Som en syntes av dessa domäner anges i detta dokument den högre nivån Kunna (Kunna redogöra för, Kunna utföra) respektive den lägre nivån Känna till (Känna till kunskap, veta hur):

	Kunskapsdomänen	Färdighetsdomänen
Kunna	Kunna redogöra för	Kunna utföra
Känna till	Känna till	Veta hur

Dessa två nivåer har också beskrivits som:

Kunna: tillåta självständig handläggning

Känna till: bas för fortsatt kunskapsinhämtning, t ex underlag för diskussion med bakjour och planering av egen utredning efter kunskapsinhämtning

II. PRAKTISKA FÄRDIGHETER OCH UNDERSÖKNINGSMETODER

1. Neurologiskt anamnestagande och undersökning

Kunna:

- Inhämta neurologisk anamnes

2. Lumbalpunktion

Kunna:

- Indikationer och kontraindikationer för lumbalpunktion och genomförandet
- Beställa relevanta analyser av cerebrospinalvätska och tolka resultaten
- Handläggning av huvudvärk efter lumbalpunktion

Känna till:

- Tapptest, tryckmätning

3. Klinisk neurofysiologi

Kunna:

- Indikationer för elektroneurografi (ENeG), elektromyografi (EMG) och elektroencefalografi (EEG)

4. Neuroradiologi

Kunna:

- Indikationer för datortomografi (DT) och magnetresonanstomografi (MR) av hjärna samt ryggmärg
- Identifiera relevanta neuroanatomiska strukturer samt tydliga patologiska fynd

I NEUROLOGI 2018-02-02

- Genomföra statusundersökning inklusive ögonbottenspeglingsom identifierar relevanta neurologiska sjukdomstecken
- Med kunskap om neurologiska diagnostiska undersökningar genomföra en basal utredning av patienter med neurologiska besvär
- Neurologisk undersökning av vakenhetssänkt patient
- Att utifrån anamnes och status föra ett resonemang om anatomiska skadenivåer, diskutera differentialdiagnostik och ange en sannolik diagnos
- Kommentar: Studenten bör ha genomfört minst 10 undersökningar av patienter med såväl akuta som kroniska neurologiska tillstånd

Känna till:

- Användning av intravenös kontrastförstärkning (DT och MR)
- Metoder för undersökning av nervsystemets blodkärl och blodflöde
- Single photon emission computed tomography (SPECT) och positron emission tomography (PET)

III. NEUROLOGISKA ÄMNESOMRÅDEN

1. Cerebrovaskulära sjukdomar

Kunna:

- Diagnostik och initial handläggning av transitorisk ischemisk attack (TIA) och stroke inklusive hjärninfarkt, intracerebral blödning och subaraknoidalblödning

- Utredning, riskfaktorer, behandling inklusive sekundärprofylax vid TIA/hjärninfarkt och intracerebral blödning

Känna till:

- Rehabilitering efter stroke. Stroke-enhetens arbetssätt
- Diagnostik av sinustrombos, arteriell dissektion och kärlmissbildning
- Behandlingsmetoder vid subaraknoidalblödning

2. Huvudvärk

Kunna:

- Diagnostik och initial handläggning av akut huvudvärk
- Diagnostik och handläggning av migrän, huvudvärk av spänningstyp och läkemedelsutlöst huvudvärk
- Kliniska kännetecken på sekundär (symtomatisk) huvudvärk

Känna till:

- Diagnostik och initial handläggning av patienter med temporaliserit, Hortons huvudvärk och trigeminusneuralgi

3. Epilepsi

Kunna:

- Akut handläggning av epileptiskt anfall
- Initial handläggning av status epilepticus
- Diagnostik och initial handläggning av nydebuterad epilepsi
- Uppföljning och läkemedelsbehandling av okomplicerad epilepsi

Känna till:

- Speciella problem vid epilepsi: hos fertila kvinnor, körkortsinnehav och psykosociala konsekvenser
- Åtgärder vid ökad anfallsfrekvens och svårbehandlad epilepsi

4. Neurotrauma

Kunna:

- Diagnostik och initial handläggning av skalltrauma
- Diagnostik och initial handläggning av spinalt trauma inklusive åtgärder inför transport
- Symtom vid intrakraniell tryckstegring, intrakraniella tryck-volymlurvan
- Diagnostik av kroniskt subduralhematom

Känna till:

- Neurokirurgisk behandling vid traumatisk skada på hjärna och ryggmärg

- Åtgärder vid intrakraniell tryckstegring

- Vanliga symtom efter skalltrauma

5. Hydrocefalus

Kunna:

- Symtomutveckling och diagnostik av kommuniserande och icke-kommuniserande hydrocefalus

Känna till:

- Handläggning av akut icke-kommuniserande hydrocefalus
- Likvorshunt och shuntkomplikation

6. Vakenhetssänkning/koma

Kunna:

- Diagnostik och initial handläggning av vakenhetssänkning/koma
- Vanliga orsaker till och kliniska skillnader mellan metabolt och strukturellt betingad vakenhetssänkning
- Principer för fastställande av total hjärninfarkt

7. Sömnstörningar

Känna till:

- Diagnostik och handläggning av hypersomni och narkolepsi

8. Rörelsestörningar

Kunna:

- Diagnostik och handläggning av okomplicerad Parkinsons sjukdom och läkemedelsutlöst parkinsonism
- Diagnostik och handläggning av tremor
- Diagnostik och handläggning av restless legs

Känna till:

- Differentialdiagnoser till Parkinsons sjukdom
- Problem vid avancerad Parkinsons sjukdom
- Neurokirurgisk behandling vid rörelserubbningar
- Fokala dystonier
- Huntingtons sjukdom

9. Multipel skleros

Kunna:

- Symtom och principer för diagnostik vid multipel skleros (MS)
- Initial handläggning av MS vid akut försämring

Känna till:

- Långsiktig behandling av MS

- Differentialdiagnoser till MS

10. Demens och konfusion

Kunna:

- Initial diagnostik och handläggning av demensliknande tillstånd

- Diagnostik och handläggning av akuta konfusionstillstånd

Känna till:

- Vidare utredning och behandling av demensliknande tillstånd

- Diagnostik och handläggning av transitorisk global amnesi

11. Yrsel/balansstörning/ataxi

Kunna:

- Diagnostik av centralt/neurologiskt orsakad akut och kronisk yrsel

12. Tumörer

Kunna:

- Initial diagnostik och handläggning av primära och sekundära tumörer som engagerar nervsystemet

Känna till:

- Tillväxtsätt, prognos och behandlingsprinciper för vanliga primära och sekundära tumörer som engagerar nervsystemet

13. Infektioner

Kunna:

- Initial diagnostik och handläggning av encefalit, bakteriell och serös meningit, samt cerebral abscess

- Diagnostik och handläggning av neuroborrelios

Känna till:

- Infektioner i nervsystemet ur ett globalt perspektiv

14. Ryggmärgssjukdomar och andra spinala tillstånd

Kunna:

- Initial diagnostik och handläggning av akut respektive långsamt debuterande ryggmärgssjukdom, särskilt ryggmärgskompression

- Skillnader mellan ryggmärgspåverkan och cauda equina syndrom

Känna till:

- Orsaker till ryggmärgspåverkan

- Diagnostik och betydelse av spasticitet och neurogen blåsruddning

- Diagnostik och handläggning vid rizopati

15. Neuromuskulära sjukdomar

Kunna:

- Diagnostik och handläggning av polyneuropati

- Initial diagnostik och handläggning av Guillain-Barrés syndrom och myastenia gravis inklusive andningssvikt vid neuromuskulär sjukdom

- Initial diagnostik och handläggning av perifer facialispares och vanliga mononeuropatier

- Identifiera symtombilden vid amyotrofisk lateralskleros

Känna till:

- Principer för fortsatt handläggning vid Guillain-Barrés syndrom och myastenia gravis

- Orsaker till kranialnervspåverkan

- Symtombild vid förvärvade och hereditära myopatier och polymyosit

- Diagnostik och handläggning vid amyotrofisk lateralskleros

- Diagnostik och handläggning vid plexusskada

16. Neuropatisk smärta

Kunna:

- Diagnostik och handläggningsprinciper för neuropatisk smärta

17. Funktionella tillstånd med neurologisk symtombild

Känna till:

- Principer för diagnostik och handläggning inklusive förhållningssätt vid funktionella tillstånd och dissociativa syndrom med neurologisk symtombild

Dokumentet är reviderat av deltagarna på undervisningsmötet för svenska neurologlärare 2018 (Från vänster till höger i bild, kursorter angivna i parentes): Martin Gunnarsson (Örebro), Jakob Ström (Örebro), Arne Lindgren (Lund), Tobias Cronberg (Lund), Yumin Link (Linköping), Peter Sundström (Umeå), Anne-Marie Landtblom (Uppsala), Sten Fredrikson (Karolinska Huddinge), Lou Brundin (Karolinska Solna), Magnus Vrethem (Linköping), Anja Smits (Göteborg) och Henrik Matell (Karolinska Solna).

Foto: Jakob Ström





Vad är spasticitet



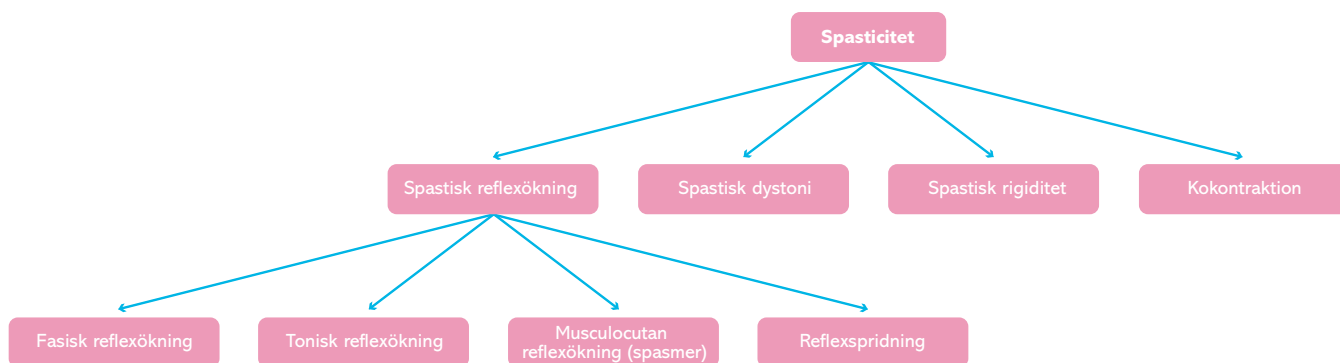
”Det är framför allt två bansystem som huvudsakligen påverkar utvecklingen av spasticitet och detta är de retikulospinala banorna, både den mediala och den dorsala.”

och hur kan vi **behandla** detta?

Spasticitet är vanligt förekommande vid skada och sjukdomar i centrala nervsystemet och kan ha en betydande påverkan på individens möjlighet att klara dagliga effekter och genom det nedsätta deras livskvalitet. **Per Ertzgaard**, överläkare vid Rehabiliteringsmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping, bjuder här på en översiktsartikel om spasticitet.

Neurofysiologiskt betingas spasticitet av en muskulär överaktivitet sekundär till en defekt reglering av signalerna till ryggmärgens α -motorneuron. Det är framför allt två bansystem som huvudsakligen påverkar utvecklingen av spasticitet och detta är de retikulospinala banorna, både den mediala och den dorsala. En skada på enbart pyramidbanan orsakar inte spasticitet utan ger en slapp förlamning. Här bör dock nämnas att en isolerad pyramidbaneskada är mycket ovanligt så det vi ser i praktiken är samtidiga skador på ett flertal olika bansystem, vilket kallas en övre motorneuronskada eftersom det nedre motorneuronet (α -motorneuronet) inte är påverkat. Här blir spasticitet ett kardinalsymtom, vilket speglas i definitionerna nedan.

Det finns en stor oenighet i definition och avgränsning av spasticitet vilket kan förvirra, inte minst i det kliniska arbetet. Lances definition från 1980¹ som inkluderar fenomenen fassisk och tonisk reflexökning var under många år gällande,



Figur 1: Fenomenologisk beskrivning av spasticitet och dess delfenomen.

men har uppfattats som allt för strikt ur ett kliniskt perspektiv. I dag föredrar många författare definitionen från SPASM consortium: "disordered sensorimotor control, resulting from an upper motor neuron lesion, presenting as intermittent or sustained involuntary activation of muscles".² Dessutom behöver spasticitetens yttringar beskrivas [se Figur 1], där inte minst fenomenen spastisk dystoni och kokontraktion har uppmärksamats allt mer som ett dominerande kliniskt problem. Här finns också en skillnad mellan spinala skador som oftast har en bild som mer domineras av ökade spinala reflexer i motsats till förvärvade hjärnskador, till exempel stroke, där bilden mer domineras av spastisk dystoni och kokontraktion. Emellanåt kan gränsdragningen vara svår mellan spasticitet och andra neurologiska rörelserubbningar. Detta gäller såväl rigiditet, dystoni som dyskinesi. Tydligast blir kanske dessa svårigheter vid cerebral pares, där inte sällan de olika rörelseproblemen löper in i varandra.

"För att kunna utvärdera effekten av vår behandling behöver vi dels mäta spasticiteten så objektivt som möjligt, dels mäta effekterna på de av patienten beskrivna problemen samt om detta har en effekt på patientens livssituation."

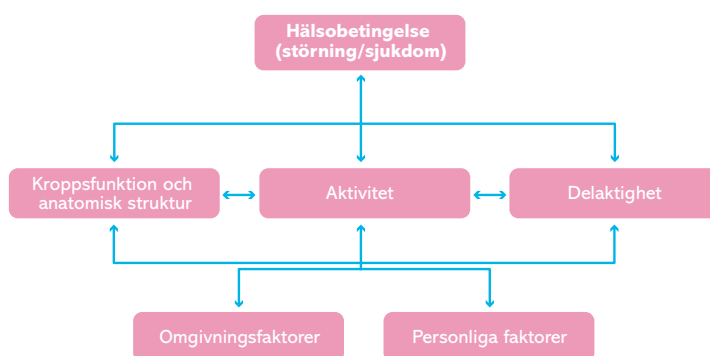
PREVALENS OCH INCIDENTS

Det är svårt att få bra epidemiologiska data om förekomsten av spasticitet. Detta beror dels på varierande definition av fenomenet, men även på grund av selektion av den studerade populationen. Vi har i ett nyligen publicerat arbete sammanställt incidens och prevalens för de större diagnosgrupperna.³ Om dessa data extrapoleras för den svenska befolkningen skulle detta innebära att 56.000 individer lever med spasticitet, varav 21.000 har en intensitet som försvårar dagligt liv.

"FOR GOOD OR FOR BAD?"

Det är lätt att övertolka problemen vid spasticitet. Ofta kan spasticiteten bidra positivt vid olika aktiviteter. Exempel på detta är att förstärka kraften i ett förlamat ben vilket möjliggör stående och hög förflyttning med stöd av benen, eller att bevara tonus kring axeln för att förhindra sublaxation. Dessutom är spasticitet positivt för bevarande av muskelmassan och därför troligtvis positivt för den metabola homeostasen. Å andra sidan för de 21.000 individerna med funktionsbegränsande spasticitet försvårar spasticiteten individens möjligheter att utföra aktiviteter, gör att armen inte kan sträckas ut för att gripa om föremål, hindrar förflyttning i och ur bil, orsakar rörelseinskränkning kring leder, smärta och i mer extrema fall en skaderisk på grund av fall från stående eller ur rullstol.

Vid bedömning av hur spasticitet påverkar individens livskvalitet försvåras detta av den komplexitet av funktionsproblem som individer med en skada i CNS har. Detta rör motorisk och sensorisk kontroll, autonoma störningar från blåsa, tarm och sexualfunktion och inte minst kognitiva svårigheter. Livskvaliteten för individer med spasticitet efter förvärvad skada i CNS har visat sig vara sänkt och mer uttalat när även svårighetsgraden av spasticitet inkluderas. Förutom det individuella lidandet har spasticitet en betydande påverkan på samhällets kostnader. Detta inkluderar såväl hälso- och sjukvårdens kostnader som samhällets kostnader i övrigt.³ Dessutom finns en betydande belastning på närstående.



Figur 2: The International Classification of Functioning, Disability and Health.

UNDERSÖKNING, MÄTNING OCH UTVÄRDERING

En spasticitetsbedömning utgår från de av patienten beskrivna problemen. Oftast beskrivs detta på aktivitetsnivå, till exempel att det är svårt att gå eller svårt att använda armen i en aktivitet. Ibland är det ett kroppsfunktionsproblem såsom smärta eller en oförmåga att ta ut rörligheten. Vid analys av patientens problem är strukturen i ICF (The International Classification of Functioning, Disability and Health) ett användbart stöd [se Figur 2]. På kroppsfunktionsnivå är det inte bara spasticitetens olika yttringar som behöver bedömas utan även andra problem såsom svaghet, känselnedsättning (speciellt proprioception), rörelseomfång, balans och koordination. Dessutom bör vi försöka få en bild av kognitiva och psykiska funktioner. På aktivitets- och delaktighetsnivå så handlar det mer om när och i vilka aktiviteter som spasticiteten påverkar. På vilket/vilka sätt begränsas patientens dagliga liv av de besvär som denne har.

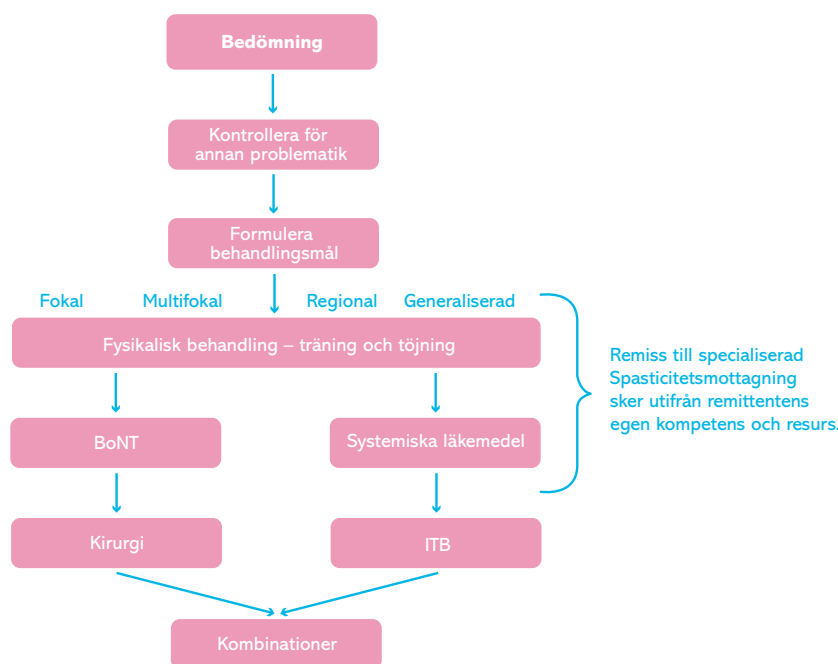
För att kunna utvärdera effekten av vår behandling behöver vi dels mäta spasticiteten så objektivt som möjligt, dels mäta effekterna på de av patienten beskrivna problemen samt om detta har en effekt på patientens livssituation. I utvärdering av spasticitet är det viktigt att alltid ha ett formulerat, utvärderingsbart mål med behandlingen. Instrument för detta är Canadian Occupational Performance Measure (COPM) eller Goal Attainment Scaling (GAS). I tabell 1 ges exempel på mätningar relevanta för utvärdering av spasticitet.

BEHANDLING

Vid en intervention måste man vara rimligt säker på att det är spasticiteten som orsakar patientens problem. Inte sällan är det en kombination av faktorer som påverkar och i så fall behöver en kombination av åtgärder sättas in för att nå framgång. Figur 3 beskriver en algoritm för behandling. I denna indelas spasticiteten i fokal, multifokal, regional och genera-

Domän	Instrument	Kommentar
Kroppsfunktion	Ashworth	Tonusökning
	Tardieu	Tonusökning + Rörelseomfång
	Spasm frequency scale	
	Clonus score	
	CompositeSpasticity Scale	
	SCATS	Ryggmärgsskador
Aktivitet/ delaktighet	NRS / VAS smärta och spasticitet	
	Rörelseomfång (ROM)	
	Gångtest, 10 meter alt. 6 min	
	Timed up and go	Förflyttning
	Wolf motor function test (WMFT)	Arm-handfunktion
	Action research arm test (ARAT)	Arm-handfunktion
	Box and block test	Handfunktion
	Nine-hole peg test	Handfunktion
	Barthel Index	ADL funktion
	Functional Independence Measure (FIM)	ADL funktion
	Goal Attainment Scaling (GAS)	
	Canadian Occupational Performance Measure (COPM)	
Måltutvärdering		
HRQoL	SCI-SET	Ryggmärgsskador m spasticitet
	PRISM	Ryggmärgsskador m spasticitet
	SF-36	Generiskt
	WHOQOL	Generiskt
Hälsoekonomi	EQ-5D	
	SF-6D	Kan fås ur SF-36

Tabell 1: Exempel på de i litteraturen vanligaste instrumenten för spasticitetsutvärdering. Dessa är sorterade i vanlighetsordning per domän. Välj några instrument som passar er verksamhet och som ni får erfarenhet av.



Figur 3: Algoritm för handläggning för spasticitet.

liserad spasticitet. Detta är en vanlig indelning för att styra behandlingsinsatserna, men indelningen är enbart en beskrivning av hur patientens problem yttrar sig och har i övrigt inte något diagnostiskt värde.

SPASTICITET SOM SYMPTOM PÅ ANNAN PROBLEMATIK

I alla behandlingsalgoritmer ingår att man ska leta efter förvärrande eller spasticitetsutlösande stimuli. Detta beror på att all form av nociception i neurologiskt påverkat område triggar en ökad spasticitet, oavsett om patienten upplever en smärta eller ej. Härigenom blir en förändrad spasticitet (oftast ökad) en indikator på annan patologi. Vanligaste orsakerna till detta är urinvägsproblematik, som urinvägsinfektioner eller blåstenar, förstoppning och trycksår. Dock kan allt, som personer med oskadat nervsystem skulle uppleva som obehagligt, trigga en ökad spasticitet. För individer med hjärnskada såsom cerebral pares eller stroke kan även psykologiska faktorer som oro förvärra spasticiteten. I mer ovanliga fall kan det röra sig om en nyttillkommen neurologisk skada. Vi har vid några tillfällen haft individer med spasticitet efter hjärnskada där en förändrad spasticitet orsakades av neurologisk påverkan från en spinal stenosis. Ett annat exempel är vid traumatisk ryggmärgsskada där det tillkommer en fjättring av ryggmärgen. I dessa fall är det grundorsaken till den ökade spasticiteten som ska behandlas, inte bara symptomet.

TRÄNING OCH TÖJNING

Töjning och motorisk träning är alltid förstahandsalternativet, från insjuknandet och framåt. Initialt handlar det oftast om positionering av armar och ben för att undvika förkortade muskler. Speciell uppmärksamhet behöver riktas mot axlar (inskränkt abduction) och fotlederna (spetsfot). När

patienten kommer över i mer aktiv rehabilitering ska töjning kombineras med aktiv träning av antagonisterna när så är möjligt. Den vetenskapliga evidensen för dessa behandlingar är förhållandevis svag,⁴ men behandlingarna är väl grundade i klinisk erfarenhet. Generellt är framgångsfaktorer att behandlingen ges med tillräcklig duration och intensitet. Detta utnyttjas i den behandling som har bäst vetenskapligt stöd, CI-terapi (Constraint Induced therapy)⁵, men även i det relativt nyligen framtagna konceptet med guddad egenrehabilitering (Guided Self Rehabilitation)⁶ där målsättningen är att kombinera töjning med muskelträning i övningar patienten kan utföra dagligen hemma.

FYSIKALISK BEHANDLING

Transkutan elektrisk stimulering har visat sig kunna ge en spasticitetsreduktion och också en funktionell förbättring om behandlingen kombineras med funktionell träning.⁷ Ett svenskt företag har utvecklat en utrustning, Mollii®, där en dräkt med insydda elektroder kombineras med en kontrollenhet för att lättare kunna ge behandlingen i hemmiljö. Forskning pågår om utrustningens effektivitet, men även kring hur man optimerar nyttan för individen.⁸ En annan sensorisk modalitet som använts är vibration, både mer avgränsad och som helkroppsstimulering. Här är resultaten mer inkonklusiva.⁹

BOTULINUMTOXIN

Injektioner med botulinumtoxin (BoNT) är numera förstahandsalternativ vid fokal eller multifokal spasticitet och är den spasticitetsreducerande behandling som har det utan jämförelse starkaste vetenskapliga stödet. Detta är ett biologiskt läkemedel utvunnet ur bakterien *Clostridium botulinum*,

där tre olika preparat finns på den svenska marknaden; Botox, Dysport och Xeomin. Doserna är inte ekvipotenta mellan de olika preparaten, det vill säga 100 enheter av det ena motsvarar inte 100 E av det andra. Doseringen är även helt individuell. Förutom spasticitet finns ett flertal andra indikationer såsom dystoni, hyperhidros, kronisk migrän med flera. Dessutom har allt större intresse riktats mot behandling av smärta. Efter injektion av botulinumtoxin tas toxinet snabbt upp i axonen och förhindrar frisättning av vesiklar med acetylcholin, varvid muskelaktivering förhindras. Samma mekanism finns vid smärta, men då innehåller axonens vesiklar smärtmedierande transmittorer.

Behandlingen ges genom att botulinumtoxin sprutas in i överaktiva muskler. Rekommendationen är att detta alltid görs under vägledning av elektromyografi, muskelstimulering och/eller ultraljud. Detta för att säkerställa att preparatet hamnar rätt. Oftast behandlas ett flertal agonister samtidigt. För en spastisk flekterad arm efter stroke kan detta vara; *M. pectoralis major*, armbågsflexorer, handledsflexorer och fingerflexorer. Behandling med botulinumtoxin ska alltid kombineras med töjning och träning som utförs av terapeut eller av patienten själv utifrån ett specifikt program. Injektionstekniken är inte svår att lära sig. Däremot behövs erfarenhet för bedömning av vilka muskelgrupper som ska behandlas.

SYSTEMISK FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Det vanligaste och enda läkemedel som har spasticitet som behandlingsindikation är baklofen. Läkemedlet är generellt hämmande på de spinala segmentella reflexerna genom att vara en GABA-B-agonist. Läkemedlet har en kort halveringstid och behöver doseras 3–4 gånger dagligen för att få en jämn plasmakoncentration. Doseringen är individuell och begränsas av biverkningar. Dessa är framför allt trötthet, seder, hypotension, yrsel och huvudvärk. Detta är särskilt ett problem om det finns samtidiga kognitiva svårigheter eller besvärande fatigue som vid hjärnskador eller MS. Baklofen ska trappas upp i dos långsamt, liksom uttrappning ska ske långsamt.

Andra läkemedel som har en verifierad effekt vid spasticitet är tizanidin (adrenerg α -2-receptoragonist) samt dantrolen (hämmer kalciumfrisättning i muskel). Bägge går att få på licens via Läkemedelsverket. En ny grupp substanser som har aktualiserats de senaste åren är cannabinoiderna. Här är Sativex godkänt av Läkemedelsverket (ej rabatterat) och frekvent använt för spasticitet vid MS. Åren framöver kan vi förvänta oss nya läkemedel riktade mot cannabinoidreceptorerna både på spasticitets- och smärtindikation. De finns även en del andra läkemedel som prövats vid spasticitet, med varierande framgång, varav bensodiazepiner och gabapentin är de som oftast används. För alla systemiska läkemedel måste nyttan vägas mot biverkningarna. Boten får inte vara värre än soten! Speciellt de kognitiva biverkningarna och den ökade tröttheten missas lätt om omgivningen inte är tydligt observant på detta.¹⁰

INTRATEKALT BAKLOFEN

Intratekal läkemedelsbehandling används såväl vid svår smärta som vid svår spasticitet. För spasticitet är det baklofen



Botulinumtoxin sprutas in i överaktiva muskler.



Vid svår spasticitet kan intratekalt baklofen användas.

intratekalt som används. De vanligaste benämningarna av behandlingen är baklofenpump eller ITB (intratekalt baklofen). Behandlingen kan ges oavsett etiologi till spasticiteten och från cirka 4 års ålder. Innan dess är bukväggen för liten för att komfortabelt kunna rymma pumpen, vilken sitter subkutant på buken med en tunnelerad kateter till ryggmärgskanalen. Det finns två typer av pumpar, varav den vanligaste är en programmerbar pump (Medtronic, Synchromed II) med en volym om 20 eller 40 ml. Det finns också en gasdriven pump som ger ett konstant flöde och där dosen justeras med ändrad koncentration av drogen som pumpen fylls med. Påfyllning sker vanligtvis 2–4 gånger/år under sterila förhållanden. Dosen som ges intratekalt är ca 1/500 del av systemisk dos då man slipper blod-hjärnbarriärens dåliga genomsläpplighet för denna vattenlösliga drog. Centra för intratekalt baklofen finns på alla universitetssjukhus samt för påfyllning av pumparna på ett flertal länssjukhus. Den stora fördelen med behandlingen är att den är överlägset effektivast på att minska patientens spasticitet trots låg läkemedelsdos, vilket gör att de vanliga biverkningarna med systemiskt baklofen är ett mindre problem. Istället finns andra risker som rör infektion av systemet och dysfunktion av katetersystemet. Beredskap måste finnas dygnet runt, alla dagar, att snabbt kunna hantera problem. Det allvarligaste är om systemet plötsligt slutar fungera. Patienten får då en kraftig spasticitetsökning, kan bli hyperterm, konfusorisk och det föreligger risk för död. Första steget i behandlingen är oral substitution med baklofen och kontakt med närmaste pumpcentrum, oftast neurokirurgjouren på närmaste universitetssjukhus.

”Behandlingen av spasticitet har de sista decennierna genomgått en utveckling med nya metoder och en mer aggressiv handläggning där flera behandlingsmodaliteter kombineras för bästa möjliga resultat.”

KIRURGI

Kirurgisk behandling kan delas in i tre olika typer av interventioner. Den första är korrigerande kirurgi, med förlängning av förkortade strukturer. Ett exempel på detta är häl-seneförlängning mot spetsfotskontraktur. Den andra är balanserande kirurgi med sentransfereringar för att få en mer balanserad extremitet. I fotexemplet kan det vara att utföra en transfer av *M. tibialis posterior* så denna istället blir en dorsalflekterande muskel. Den tredje strategin är modifiering av nervsignalen och då framför allt den spinala reflexbågen. Den kan utföras perifert som en selektiv partiell neurotomi då 50–90 procent av en motorisk nervs diameter klyvs, dels mer centralt där nervrötter selektivt skärs av såsom vid selektiv dorsal rhizotomi. Det sistnämnda utförs i dag enbart på barn med CP.

SAMMANFATTNING

Behandlingen av spasticitet har de sista decennierna genomgått en utveckling med nya metoder och en mer aggressiv handläggning där flera behandlingsmodaliteter kombineras för bästa möjliga resultat. Den stora utmaningen är att korrekt diagnostisera tillståndet och att karakterisera konsekvenserna av spasticiteten för att kunna formulera kloka, realistiska behandlingsmål. Likaså är fortfarande träning och töjning grunden i all behandling. Inte minst här finns ett stort behov av att utveckla metoder för att få en så effektiv fysikalisk behandling som möjligt och för att bättre lära oss hur denna behandling kan integreras med mer interventionella tekniker.



PER ERTZGAARD

Överläkare, Rehabiliteringsmedicinska kliniken,
Universitetssjukhuset i Linköping
per.ertzgaard@liu.se

1. Lance JW, Symposium synopsis, in Spasticity: disorder of motor control. Feldman RG, Young RR, and Koella WP, Editors. 1980: Chicago. p. 485-94.
2. Pandyan AD, et al. Spasticity: Clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. Disability & Rehabilitation 2005; 27(1-2):2-6.
3. Ertzgaard P, Anhammer M, and Forsmark A. Regional disparities in botulinum toxin A (BoNT-A) therapy for spasticity in Sweden: budgetary consequences of closing the estimated treatment gap. Acta Neurol Scand 2017; 135(3):366-372.
4. Katalinic OM, Harvey LA, and Herbert RD. Effectiveness of stretch for the treatment and prevention of contractures in people with neurological conditions: a systematic review. Phys Ther 2011; 91(1):11-24.
5. Sirtori V, et al. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in stroke patients. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4):CD004433.
6. Roche N, et al. Effect of rehabilitation and botulinum toxin injection on gait in chronic stroke patients: a randomized controlled study. J Rehabil Med 2015; 47(1):31-7.
7. Mills PB, and Dossa F. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Management of Limb Spasticity: A Systematic Review. Am J Phys Med Rehabil 2016; 95(4):309-18.
8. Ertzgaard P, et al. Evaluation of a self-administered transcutaneous electrical stimulation concept for the treatment of spasticity: a randomised placebo-controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med 2017.
9. Pang MYC, Lau RWK, and Yip SP. The effects of whole-body vibration therapy on bone turnover, muscle strength, motor function, and spasticity in chronic stroke: a randomized controlled trial Eur J Phys Rehabil Med 2013; 49(4):439-50.
10. Ertzgaard P, Campo C, and Calabrese A. Efficacy and safety of oral baclofen in the management of spasticity: A rationale for intrathecal baclofen. J Rehabil Med 2017; 49(3):193-203.



Dags för
FORTBILDNING?

På Neurologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är neurolog eller innehar någon annan specialitet inom neurologivården. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Mejla till:

INFO@NEUROLOGIISVERIGE.SE

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.



Neurologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.neurologiisverige.se

Referat, rapport och reflektioner: **AD/PD-konferensen i**



Den 15–18 mars 2018 var Turin i Italien värdstad för den internationella AAT-AD/PD-konferensen med fokus på Alzheimers och Parkinsons sjukdom samt relaterade neurologiska sjukdomar. På plats fanns **Johan Lökk**, professor och överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, som här bidrar med sina reflektioner.

Turin 2018



Säg Turin och man tänker på bilen Fiat och fotbollslaget Juventus, men få skulle kunna peka ut staden på en karta över Italien. Turin har varit Europas motsvarighet till Amerikas bilhuvudstad Detroit, men i dag pratar man mer om "dopo Fiat", det vill säga tiden efter Fiat eftersom koncernen inte är lika stor som tidigare. Vinter-OS 2006 har bidragit till stadens PR och det oändliga antalet caféer för stadens nästan en miljon

invånare. Få vet att rörelsen "slowfood" grundades i Turin och att här även finns Kristi svetteduk, som anses ha lindats runt Kristus vid hans korsfästelse.

Ett tusentals konferensdeltagare samlades för att utbyta erfarenheter och presenterade såväl föreläsningar som posters och symposier. Som ofta är fallet vid sjukdomar som Alzheimers och Parkinsons sjukdom är det en övervikt åt preklinisk forskning och framför allt

Alzheimers sjukdom.

PARKINSONS SJUKDOM

Prof. Marek (USA) pratade om Parkinsons sjukdom och den växande och betydelsefulla utvecklingen av prodromiska biomarkörer och listade:

- Genetiska mutationsmarkörer
- REM-sömnstörning
- Olfaktorisk dysfunktion
- Förstopning

- Perifer synuklein i vävnader
- Imaging–dopamin, MR, ultraljud

Han visade riskerna med att uppvisa hyposmi i en studie på i övrigt friska personer som funnits ha hyposmi och ha reducerat dopaminupptag på imaging med DatScan. Av dessa utvecklade 2/3 Parkinsons sjukdom inom 6 år. Bland personer utan hyposmi utvecklade ingen Parkinsons sjukdom under 4 års observation.

Prof. Growdon (USA) fortsatte med att visa att amyloid i hjärnan, som är typiskt för Alzheimers sjukdom, också är vanligt vid Parkinsons sjukdom. PET-studier visar samma förändringar hos patienter med Parkinsons sjukdom och normal kognition som hos parkinsonpatienter med mild kognitiv nedsättning och parkinsondemens, men är signifikant högre vid Lewy body-demens. Amyloidplacken korrelerade dock inte med kliniska mått på kognition. Däremot korrelerade hög plackbelastning med en ökad risk för patienter med normal kognition att utveckla kognitiv nedsättning och demens. Neurofibrillära nystan, som också är typiskt förekommande vid Alzheimers sjukdom, visade sig också förekomma vid både parkinsondemens och Lewy body-demens och ofta oberoende av amyloidbelastningen. Det korrelerade också med demensens svårighetsgrad. På grund av dessa fynd menade han att när, inte om, det tas fram effektiva behandlingar för dessa molekyler vid Alzheimers sjukdom, bör de också kunna användas vid Parkinsons sjukdom. Redan i dag används ju de etablerade antidemensläkemedlen vid parkinsondemens med likartade effekter som vid Alzheimers sjukdom.

Ett symposium med prof. Rocca (Italien) visade tidstrender i incidensen av Alzheimers sjukdom och stroke, som han menade minskat medan Parkinsons sjukdom ökat den senaste decenniet. Ökningen av parkinsonincidensen tillskrev han bland annat minskningen av rökning – mellan åren 1965–2009 från 52 procent till 24 procent hos män och från 34 procent till 18 procent hos kvinnor. Dessutom inverkar bättre tillgång till bra och färsk mat, ökad medvetenhet, utövande av fysisk aktivitet och prevention i allmänhet. Även bättre utbildning och hälsobeteende med hänsyn till per-

sonens "brain reserve"; bättre arbetsförhållanden och boende; uppvärmning och air-conditioning; nya mediciner. Under åren 1932–1978 har IQ ökat med 13,8 poäng i USA. Negativa faktorer har utgjorts av ökning av subkliniska vaskulära sjukdomar (tysta stroke), ökad prevalens av diabetes, hypertension, obesitet och multimorbiditet. Individuella och omgivningsfaktorer som utgör riskfaktorer listades:

- Pesticider
- Nedsmutsning i luft, vatten, jord
- Etyl, kaffe, låg fysisk aktivitet
- Huvudtrauma
- Olika frekvens och troligen olika effekt för män/kvinnor

Dr Buonfiglia (Italien) framförde den utmanande teorin att migränattacker i tidig fas av Parkinsons sjukdom kan vara ett försök av hjärnan att skydda sig mot en metabol obalans som är länkad till presymtomatisk parkinsonutveckling. Han baserade detta på observationen av en association mellan migränattack och preklinisk Parkinsons sjukdom och en förbättring av attackerna efter sjukdomsdebut.

Prof. Banks (USA) tog upp kognition och demens vid Parkinsons sjukdom, som uppvisar minnesstörningar vilka är mer visuospatiala och exekutiva problem än vid Alzheimers sjukdom. Han menade att det är en stor heterogenitet av patienttyper och resultat av kognitiva tester vid Parkinsons sjukdom och om man enbart bedömer medelvärden på fynden, så förlorar man specificiteten av olika fenotyper. För att bättre kunna

profiler vid olika fenotyper. Och man borde ha olika studier för olika fenotyper och genetiska störningar. Han visade utvecklingen av Alzheimers sjukdom som en jämförelse med Parkinsons sjukdom genom:

- Utspridd amyloiddeposition före kliniska symtom
- Tidig taudeposition i entorhinal regionen
- Därefter utvecklas hippocampus atrofi och förlust av episodiskt minne
- Kognitiva mönstret korresponderar till hjärnförändringar

En av nestorerna inom neurodegeneration, Prof. Ian McKeith (Storbritannien), pratade om alfa-synukleinopatier som han karakteriserade som "spectrum disorder", där användandet av klassifikationer är kliniskt användbart. Förhoppningsvis kommer utvecklandet och användandet av biomarkörer att möjliggöra identifiering av överlappande patologier som utgörs av:

- Parkinsons sjukdom
- Parkinsondemens
- Multipel systematrofi (MSA)
- Lewy body-demens
- Alzheimers med Lewy bodies

FARMAKOLOGISKA TERAPIER VID PARKINSONS SJUKDOM

Olika neuroprotektiva terapier saknas än så länge både vid Parkinsons och Alzheimers sjukdom, varför dr Ugrumov (Ryssland) visade tänkbara terapier vid ett prekliniskt stadium av Parkinsons sjukdom (i faktaruta):

PATOGENES	NEUROPROTEKTOR
Oxidativ stress	Antioxidant
Proteinaggregation	Inhibitor av alfa-synuklein, tau Stimulering av proteasomer och lysosomer Minskning av aggregerat protein
Inflammation	Antiinflammatorika
Prionlik propagation	Immunoterapi
Minskning av tillväxtfaktorer	Exogena tillväxtfaktorer

förstå detta, behöver man stora kohorter framöver med adekvata psykologiska tester så att man kan identifiera olika

Prof. Eberling (USA) modererade ett forum om modifierande terapier vid Parkinsons och Alzheimers sjukdom där

den största utmaningen är att hitta rätt patient och – när man väl hittat den rätta patienten – få in patienten i en randomiserad kontrollerad prövning. För Parkinsons sjukdom och alfa-synukleinopatier handlar det också om att hitta en ligand som PET-markör för detta protein. Här har den välkända Michael Fox-fonden utlovat ett pris på 2 miljoner USD för upptäckande av en sådan markör som kan komma i klinisk användning.

I en poster av dr Carlos (USA) på 84 parkinsonpatienter, 117 alzheimerpatienter och 40 med parkinsondemens visades att synkope och kramper var vanligare vid parkinsondemens, jämfört med både Parkinsons och Alzheimers sjukdom. Däremot är stroke dubbelt så vanlig vid Alzheimers sjukdom jämfört med både Parkinsons sjukdom och parkinsondemens – och sömnapné är dubbelt så vanlig vid Parkinsons sjukdom jämfört med Alzheimers sjukdom och parkinsondemens.

En poster med 71 kontroller och 72 patienter med subjektiv minnesstörning visade en linjär försämring av balansen i synnerhet hos dem med mutationen APOE e4 men även hos kvinnor. Detta fynd tycks bekräfta den kliniska erfarenheten vid Parkinsons sjukdom, där patientens motoriska profil försämras dramatiskt när demens inträffar.

Naturligtvis fanns också en del posters med djurförsök och planerade försök mot både Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Resveratrol är en antioxidant som naturligt finns i mullbärsväxten och har visat sig ha protektiv effekt i modeller av Parkinsons sjukdom, vilket visades av dr Shah (Storbritannien) men också i en annan poster av dr Han (Storbritannien) från samma forskningsgrupp.

Antileukemiläkemedlet nikotinib har rönt uppmärksamhet i alternativa användningsområden än onkologiska. Dr Simuni (USA) visade en poster där man planerar en stor studie med nikotinib, som i en mindre studie har uppvisat positiva effekter mot synuklein och klinisk positiv effekt på Parkinsons sjukdom.

En av nestorerna vid Parkinsons sjukdom, Prof. Schapiro (UK), presenterade en pågående studie av ämnet ambroxol vid Parkinson. Ämnet uppvisar en reducerande effekt av synuklein i lik-

vor, vilket korrelerar med nivån av ambroxol. Inga biverkningar och inga toxiska effekter har kunnat noteras. På grund av en mutation av genen för glukocerebrosidas (GBA) i hjärnan hos cirka 10 procent av parkinsonpatienter, ackumuleras synuklein och målet i studien är nu att detta ska påverkas med ambroxol. Många patienter har noterat detta på Internet och att preparatet redan finns tillgängligt kommersiellt för annan indikation (Mucangin), varför patienter ibland skaffar och använder preparatet innan de kliniska effekterna är vetenskapligt påvisade.

”Neurofibrillära nystan, som också är typiskt förekommande vid Alzheimers sjukdom, visade sig också förekomma vid både parkinsondemens och Lewy body-demens och ofta oberoende av amyloidbelastningen.”

ICKE-FARMAKOLOGISKA TERAPIER VID PARKINSONS SJUKDOM

Ett symposium om icke-farmakologiska terapier vid Parkinsons sjukdom med moderator dr Lopiano (Italien) tog upp den avancerade terapin DBS (deep brain stimulation) – och dess nya tekniker och bättre effekt genom:

- Riktade DBS – säkrare, specifika
- Korta pulser – ökar terapeutiska fönstret
- Låg frekvens 130 Hz till 80 Hz – bättre gång
- Cyklisk stimulering 80 + 100 Hz – bättre gång + kardinalsymtom
- ”Closed-loop”-stimulering = adaptiv DBS genom perifera detektorer – ”moment-by-moment”-adaptation

Han sammanfattade DBS-symposiet med att betona att DBS inte är protektiv, men har effekt på icke-motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom och att dessa ofta är långvariga.

En icke oväntad gynnsam effekt av spontan gång på 39 parkinsonpatienter jämfört med 39 kontroller av rytmiska, auditiva cueing-strategier presenterades av Prof. Rektorova (Tjeckien). Rytmi-

ken som användes var den välkända marschen ur filmen ”Bron över floden Kwai”. Liknande kliniska erfarenheter finns ju hos många parkinsonpatienter, som ofta använder olika tricks med auditiva och taktila strategier och kommandon, för att förbättra gång och ”freezing”.

I en originell studie från Argentina visade dr Grau en parkinsonmodell med ormar som infesterats med probiotiska bakterien *Bacillus subtilis*, som bland annat används i matsammanhang i Japan. Han påpekade att tarmfloran är en viktig och ofta bortglömd faktor för hjärnan där parkinsonpatienter har vi-

sat sig ha annorlunda tarmflora än normalt. I hans studier med tillförsel av bacillen kunde han visa en reducerad nivå av synuklein och förlängd livslängd på ormarna. Bacillen kan dock inte koloniserar utan försvinner efter 10 dagar. Huruvida vägen till kliniska humanförsök var öppen framkom dock inte.

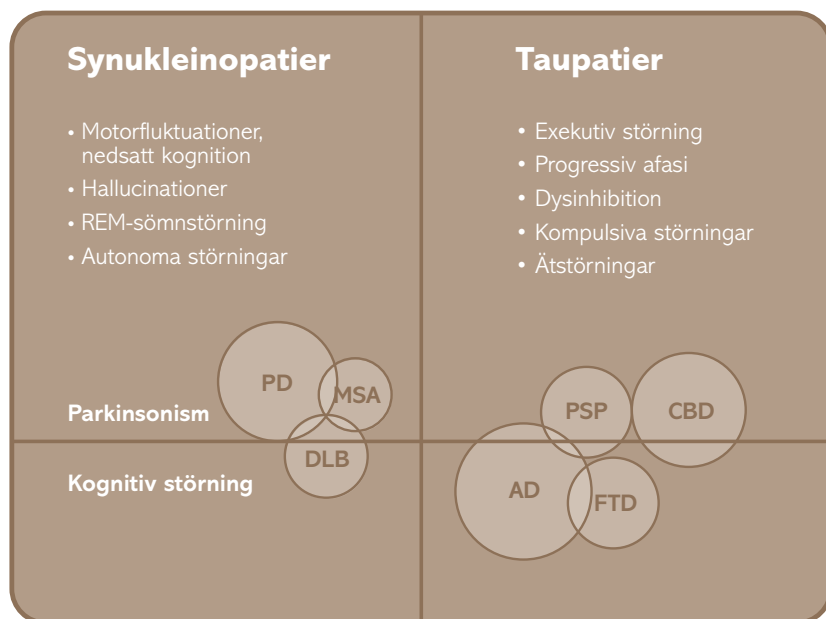
ALZHEIMERS SJUKDOMDIAGNOSTIK

I ett välbesökt symposium om biomarkörer gjorde Prof. Babic (Österrike) en exposé över neurodegenerativa sjukdomar [Bild 1].

Han presenterade även en förenklad algoritm för neurokemisk diagnostik vid AD [Bild 2].

Svenske Prof. Blennow redogjorde för biomarkörer vid Alzheimers sjukdom och betydelsen av biomarkörer dels vid diagnostik och dels för effekt av terapier. Utöver de etablerade likvörmärkerna amyloid, tau och fosforylerat tau pratade han om neurogranin i likvor. Detta är en biomarkör i form av ett lösligt protein för synaptisk degenerering vid Alzheimers sjukdom. Det förekommer rikligt i dendriterna i cortex, hippocampus och amygdala och är betyd-

Bild 1. NEURODEGENERATIVA SJUKDOMAR



PD=Parkinsons sjukdom; MSA=multipl systematrofi; DLB=Lewy body-demens; PSP=progressiv supranukleär pares; CBD=corticobasal degeneration; AD=Alzheimers sjukdom; FTD=frontotemporal demens.

Bild 2. NEUROKEMISK DIAGNOS VID ALZHEIMERS SJUKDOM

AMYLOID \ TAU	Normal	Gräns	Patol.
Normal	0	1	2
Gräns	1	2	3
Patol.	2	3	4

0 = Normal
 1 = Osannolik
 2 + 3 = Möjlig
 4 = Sannolik

"Han påpekade att tarmfloran är en viktig och ofta bortglömd faktor för hjärnan där parkinsonpatienter har visat sig ha annorlunda tarmflora än normalt."

sefullt vid synaptisk signalering och minneskonsolidering. Förhöjda nivåer av neurogranin korrelerar med den neuronala skadan vid Alzheimers sjukdom och korrelerar också väl med minskande nivåer i minnestestet MMSE. Detta är specifikt för Alzheimers sjukdom och förhöjda nivåer uppvisas ej vid andra degenerativa nervsjukdomar såsom Parkinsons sjukdom, parkinsondemens, Lewy body-demens, progressiv supranukleär pares eller multipl systematrofi. Han visade också ytterligare en kandidat som biomarkör i likvor – synaptotagmin. Detta är involverat i exocytosen i synapsens vesikler och uppvisar förhöjda nivåer vid mild kognitiv nedsättning och Alzheimers sjukdom jämfört med kontroller. Han menade att biomarkörer i blod med beta-amyloid och neurofilament light kan framöver vara användbara för att screena för neurodegeneration i ett första skede i en modell där:

- normala nivåer – ingen mer utredning
- förändrade nivåer – remiss till specialistklinik

Vidare i den biokemiska diagnostiken var dr Unschuld (Schweiz), som visade en studie om korrelationer av lokalt beta-amyloid och aggregation av järn i CNS hos äldre. Men också att bibehållen kognition i högre ålder korrelerade med minskade nivåer av järn i CNS.

Vid Alzheimers sjukdom presenterade Prof. Bittner (Tyskland) en poster med en samvariation av åldersoberoende minskning av likvor-zink och försämring av vissa kognitiva domäner samt en samvariation med traditionella likvormarkörer. Han konkluderade att zinksupplementering är rimligt att ordinera vid mild kognitiv nedsättning och Alzheimers sjukdom.

BEHANDLING

Svenska Prof. Kivipelto deltog i ett symposium om nutrition som alzheimerprevention. Det listades faktorer både av henne och den efterföljande föreläsaren dr Morris, som deltog på telelänk från USA:

Direkt preventiv effekt	Indirekt preventiv effekt
Antioxidanter: Vitamin C, vitamin E, fettsyror	Vaskulära faktorer: Blodtryck, salt, kolesterol, fettsyror
Antiinflammatorika: Fettsyror	Funktionell förmåga (behålla muskulatur och ben): Protein, kalcium, vitamin D
Neuroprotektion: Vitamin C, vitamin B-komplex	

Av båda föreläsarna angavs att randomiserade kontrollerade studier har gjorts, görs och ska göras med olika fokus:

Antihypertensiva	Nutrition	Kombination med	Multi-domän
Statiner	Folsyra	Fysisk aktivitet	LipDiDiet
Hormonsubstitution	Vitamin B12, vitamin C	Kognitiv träning	Finger
NSAID	Gingko	Medelhavsdiet	MIND-AD

Viktigt är kombinationen av timing, multifaktoriella faktorer, diet, träning, familjeinklusion, täta tester av diet och träning samt hembesök.

Dr Moss (USA) inledde ett välbesökt symposium om "late breaking news in clinical trials in AD/PD" och menade att egna studierna med de etablerade antialzheimerläkemedlen acetylkolinerashämmarna generellt bara ger 25–30 procent av maximal effekt och att det är bara 50–85 procent som når hjärnan. Det tycks fortfarande finns en otestad, profylaktisk potential i dessa acetylkolinerashämmare. Man fortsatte med att visa effekterna på ett gammalt anti-hypertensivum/kalciumblockare där ett derivat – nilvadipin – gav en effekt på tau med clearance av beta-amyloid. Effekten var en högst specifik preparateffekt av nilvadipin och inte en grupp-effekt. I en studie på 500 milda alzheimerpatienter med 8 mg nilvadipin under 18 månader i en kontrollerad randomiserad studie, visades en minskad progression av sjukdomen mätt med ADAS-cog12. På samma symposium pratade också amerikanskan Catalano om positiva effekter i fas 1-2-studier på milda/moderata alzheimerpatienter som erhöll ämnet isoindoline/CT1812, som utövar en synaptisk påverkan vid Alzheimers sjukdom.

Beträffande terapier med de tre etablerade acetylkolinerashämmare visade Prof. Giacobini (Italien) att den kognitiva effekten av dessa kan ha ihållande effekt i mellan 2–5 år. Behandlingen bör fortsätta så länge som patienten har nytta av den. Det tycks inte finnas någon effektskillnad mellan de tre preparaten men patienter med APOE-genotyp tycks ha bättre effekt. Även äldre patienter och de som är sämre vid starten av terapin tycks ha bättre effekt av den. Genus tycks också ha betydelse där män har bättre effekt än kvinnor, medan kvinnor tycks få ökad överlevnad. Den kolinerga progressionen skulle kunna vara en anledning till att öka dosen av acetylkolinerashämmare när sjukdomen progredierar där det tycks som att högre doser är gynnsamma så länge som patienten tolererar dem. Tyvärr visar data från USA att enbart mindre än hälften av alzheimerpatienterna erhåller

acetylkolinerashämmare! Där visar dock data från Sverige att förhållandena är bättre.

Hjärnan utgör ungefär 2 procent av kroppsvikten och därför är det passande att avsluta detta referat med att fråga sig själv om hjärnan väger mer eller mindre efter denna konferens och citera Neiryneck från 2009: ... "If the brain was simple enough to be intelligible, we would not be intelligent enough to understand it" ...



JOHAN LÖKK
Professor, överläkare, Tema Åldrande,
Karolinska Universitetssjukhuset;
NVS-institutionen, Karolinska Institutet
johan.lokk@sll.se



SAVE THE DATE
6 september
18 oktober

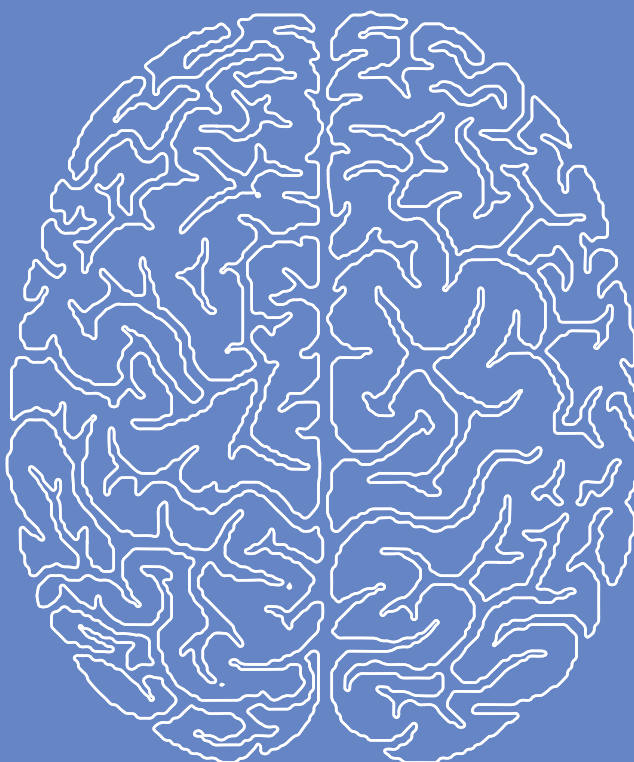
STROKE AKADEMIN

TERAPIINRIKTAD UTBILDNING 2018

Strokeutbildning i två steg som tar ett helhetsgrepp om stroke

6 september och 18 oktober

IVA Konferenscenter, Grev Turegatan 16, Stockholm



Kursbeskrivning

Stroke är en av våra största folksjukdomar och drabbar i snitt någon var 17:e minut i Sverige. Stroke är en komplex sjukdom med flera utseenden, orsaker och symptom där bakgrunden till ställningstagandena sällan är svartvita, likaså kan rutiner och lokala handhavanden se ganska olika ut.

Strokeakademin är en påbyggnadskurs som omfattar två föreläsningkvällar. Syftet är att bjuda in strokeprofessionen för att utifrån ett helhetsperspektiv på stroke diskutera och dela den kunskap och de riktlinjer som finns inom området.

Kursen riktar sig i första hand till specialister och ST-läkare inom neurologi/intermedicin med inriktning på stroke och baseras på vård av akuta strokepatienter i Stockholm. Utrymme för ca 10 personer inom rehab och geriatrik med specialintresse kommer också att finnas. Antalet deltagare är begränsat till 65 platser och anmälan bekräftas av kursledningen.

Kurskostnader

Boehringer Ingelheim AB står för lokaler, föreläsare, kursmaterial och samtliga måltider. Vid avbokning senare än 1 vecka innan kursstart eller utebliven närvaro debiteras en avgift om 600 kr.

Kursledning

Rebecca Undén Göransson - ÖL, internmedicin, Danderyds Sjukhus
Bo Höjeberg - ÖL, neurologi, Capio St Görans sjukhus
Nikolaos Kostulas - Neurolog och Med. Dr.
Mårten Söderberg - ÖL, internmedicin, SÖS
Janet Nehme - Boehringer Ingelheim AB

Arrangör och kontaktperson:

Janet Nehme, Boehringer Ingelheim AB, tel 070-858 21 39,
janet.nehme@boehringer-ingelheim.com

Inbjudan kommer att skickas till verksamhetschef med kopia till relevanta medarbetare. I samband med utbildningen kommer det att finnas möjlighet att ta del av produktinformation om Pradaxa® (dabigatranetexilat) Praxbind® (idarucizumab)

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. Xarelto produktresumé, uppdaterad 10/2017.



Xarelto[®]
rivaroxaban

Xarelto (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, R (B01 AF01). Tabletter 15 mg och 20 mg (F). **Indikation:** 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. **Dosering:** Rekommenderad dos 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen. För patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–49 ml/min) är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. Behandling med Xarelto kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering. Rekommenderad dos för patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentinsättning: Det finns begränsad erfarenhet om användning av reducerad dos, 15 mg Xarelto en gång dagligen (eller 10 mg Xarelto en gång dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance 30–49 ml/min]) med tillägg av P2Y₁₂-hämmare i högst 12 månader till patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med oral antikoagulation och som genomgår PCI med

stentinsättning. **Kontraindikationer:** Aktiv, kliniskt signifikant blödning. Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Samtidig behandling med andra antikoagulantia. Leversjukdom förknippade 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. Om blödning inte kan kontrolleras kan tillförsel av ett specifikt prokoagulat medel övervägas, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Datum för senaste översynen av produktresumén november 2017. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00. För ytterligare information samt priser se www.fass.se. Före förskrivning vänligen läs produktresumén på www.fass.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.



MAVENCLAD® nu inom
läkemedelsförmånen



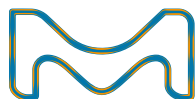
MAVENCLAD®
cladribine tablets

NY ORAL KORTTIDSBEHANDLING MOT MS MED EFFEKT* UPP TILL 4 ÅR¹



Ingen ytterligare behandling efter vecka 5, år 1 och år 2.

Ingen ytterligare behandling.



MAVENCLAD®
kladribin tabletter

* Effekten vad avser minskad skovfrekvens och förlängd tid till progression av funktionsnedsättning.

REFERENS: 1. MAVENCLAD® SPC 12/2017

MAVENCLAD® (kladribin), Rx, F, ATC-kod L04AA40, är en 10 mg tablett för peroral behandling. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med högaktiv skovvis multipel skleros (MS) som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd. **Dosering:** Rekommenderad kumulativ dos av MAVENCLAD är 3,5 mg/kg kroppsvikt under 2 år, administrerat som en behandlingskur på 1,75 mg/kg per år. Varje behandlingskur består av två behandlingsveckor, en i början av den första månaden och en i början av den andra månaden för respektive behandlingsår. Varje behandlingsvecka består av 4 eller 5 dagar under vilka en patient får 10 mg eller 20 mg (en eller två tabletter) som en daglig engångsdos, beroende på kroppsvikt. **Kontraindikationer:** HIV. Aktiv kronisk infektion (tuberkulos eller hepatit). Aktiv malignitet. Samtida immunsuppressiv behandling. Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Graviditet eller amning. För ytterligare information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén december 2017.