Neurologi I SVERIGE
nr 1-2020

Bemöta personer med demens

HUVUDVÄRK
– aktuella principer och behandlingsstrategier

Kollapsande kärl
i halsen reglerar trycket i hjärnan när vi står upp

Dubbel kamp
när paraidrottare drabbas av idrottsrelaterade skador och **sjukdomar**

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

Xarelto® för dina förmaksflimmerpatienter med diabetes

Mer än 70 % av diabetespatienterna avlider på grund av en kardiovaskulär händelse, inklusive stroke[1]

"Jag visste inte att diabetes och mitt förmaks-flimmer kunde orsaka stroke och dessutom skada mina njurar!"

Xarelto® rivaroxaban

Referenser: 1. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms. *Diabetes Care* 2010;33(2):442–9.

Xarelto (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, ℞ (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 stentinläggning: 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 $P2Y_{12}$-hämmare i högst 12 månader till patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med oral antikoagulation och som genomgår PCI med stentinläggning. **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 antingen tillförsel av ett specifikt medel för reversering av faktor Xa-hämmare (andexanet alfa), som motverkar den farmakologiska effekten av rivaroxaban, eller ett specifikt prokoagulativt medel, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), övervägas. Datum för senaste översynen av produktresumén oktober 2019. 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 fass.se.

PP-XAR-SE-0431-2 Januari 2020

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

PP-XAR-SE-0509-1 Januari 2020

XARS0215– Bilbo

Härligt, nu är våren på gång!

Nytt decennium och vi kickar härmed igång en ny årgång av Neurologi i Sverige, den tionde i ordningen. För mig som redaktör, är det ett viktigt vårtecken att kunna lämna årets första nummer till tryck. Och i vanlig ordning bjuder vi på ett varierande innehåll från neurologins olika områden.

Vi har fått in en rad referat och det är fint att kunna sprida kunskap vidare till alla er som inte haft möjlighet att deltaga. Örjan Skogar var på MDS 2019 i Nice och du kan nu läsa del 2 av hans innehållsrika referat, som bland annat handlar om tremor och atypisk parkinsonism.

Johan Zelano bidrar med ett personligt referat från AES 2019 i Baltimore, med den senaste forskningen kring epilepsi.

Astronauter som vistas längre tid i rymden drabbas ofta av synrubbningar. Vad det beror på, förklarar Petter Holmlund i sin artikel om hur det intrakraniella trycket regleras beroende på om vi ligger eller står upp.

Fysisk aktivitet är viktig för att minska risken för livsstilssjukdomar och det gäller förstås även personer med funktionsnedsättning. Förekomsten av idrottsrelaterade skador och sjukdomar bland paraidrottare är dock större, jämfört med idrottare utan funktionsnedsättning. Kristina Fahger, förbundsfysioterapeut i Sveriges Paralympiska Kommitté, har studerat detta i sin avhandling.

Detta och mycket annat är vad vi har att bjuda på denna gång. Kontakta gärna oss på redaktionen om du har förslag eller planerar att besöka en neurologikongress.

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

Johan Zelano
Överläkare och docent,
Neurosjukvården, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg

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

TS tidskrifter

Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 6 900 exemplar

SANOFI GENZYME

Bromsa MS

med en tablett
en gång om dagen[1]

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

Läs mer på **www.aubagio.se**

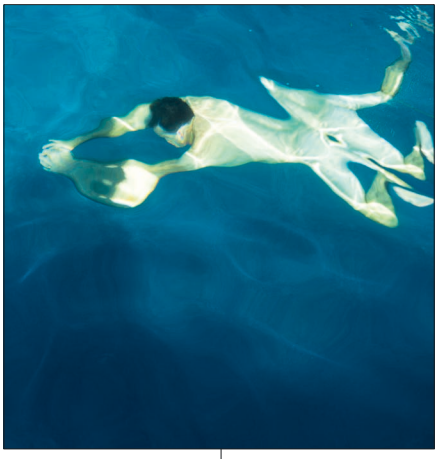
Referens: 1. AUBAGIO SPC.

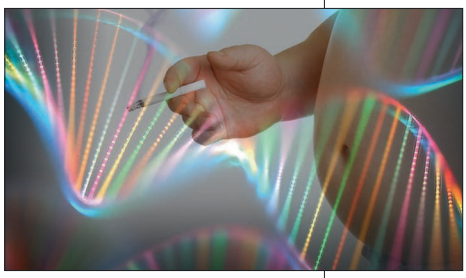
AUBAGIO® (teriflunomid) 14 mg filmdragerad tablett. Rx, F, L04AA31. **Indikation**: Behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS). **Dosering**: Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. **Kontraindikation**: Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Gravida kvinnor eller kvinnor i fertil ålder som inte använder ett tillförlitligt preventivmedel. Ammande kvinnor. Patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats. För ytterligare säkerhetsinformation samt information om pris och förpackning, se www.fass.se. **Kontaktuppgifter**: AUBAGIO tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översynen av SPC: Dec 2019.

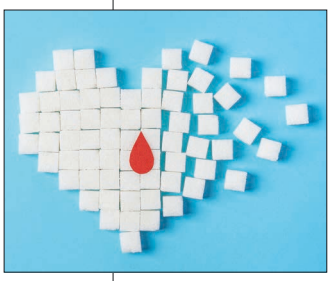
AUBAGIO® (teriflunomid)
EN TABLETT OM DAGEN

GZSE.AUBA.17.05.0092(1), Februari 2020

innehåll







Referat
The International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Nice 22–26 september 14
Örjan Skogar

Huvudvärk – aktuella principer och behandlingsstrategier 34
Eric Thelin och Anna Steinberg

American Epilepsy Society Annual Meeting, Baltimore 5–10 december 2019 46
Johan Zelano

Fördjupningsmöte om Parkinsons sjukdom med fokus på problemlösning 62
Helena Nordlund

Tre sjukdomar med fem forskare och en intresserad publik 72
Carina Östman

MS
Genetik vid multipel skleros – tidigare lärdomar och nya data 22
Tomas Olsson

Intrakraniellt tryck
Kollapsande kärl i halsen reglerar trycket i hjärnan när vi står upp 28
Petter Holmlund

Demens
Bemöta personer med demens 42
Dagny Vikström

Kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ II som riskfaktorer för kognitiv sjukdom 52
Keivan Janashiri och Mattias Haglund

Rehabilitering
Dubbel kamp när paraidrottare drabbas av idrottsrelaterade skador och sjukdomar 56
Kristina Fahger

Utbildning
Fokus Neurologi – MS 13
Migraine Masterclass 75

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Ny indikation

Xeomin® – symtomatisk behandling av kronisk hypersalivering till följd av neurologiska sjukdomar hos vuxna[1,2)]

Kronisk hypersalivering är ett besvärligt och invalidiserande tillstånd med symtom som, svårigheter att svälja och att behålla saliv i munnen.[2)]

- **Behandlingen bör inte upprepas oftare än var 16:e vecka[1)]**
- **Tolereras väl[2)]**
- **Förbättrad livskvalitet[1,2)]**

XEOMIN®
Botulinum neurotoxin typ A
FRITT FRÅN KOMPLEXBILDANDE PROTEINER[1)]

[1)] XEOMIN® produktresumé, 2019-11.
[2)] Jost WH. et al. Neurology. 2019 Apr 23;92(17):e 1982-e1991. doi: 10.1212/WNL.0000000000007368. Epub 2019 Mar 27.

2020-01

Xeomin® Botulinum toxin type A [Rx] [Ff].
Övriga muskelavslappande medel, perifert verkande. En injektionsflaska innehåller 50, 100 eller 200 enheter, pulver till injektionsvätska, lösning. Indicerat hos vuxna för symtomatisk behandling av blefarospasm och hemifacial spasm, cervikal dystoni av övervägande rotatorisk typ (spastisk torticollis), spasticitet i övre extremiteter och kronisk hypersalivering till följd av neurologiska sjukdomar. **Kontraindikationer:** Ska inte ges vid generaliserad störning i muskelaktiviteten (t.ex. myastenia gravis eller Eaton-Lamberts syndrom) eller vid infektion eller inflammation vid tilltänkt injektionsställe. Läkemedlet ska inte ges till gravida eller ammande kvinnor. Injektionsflaska 1 styck (förmån). För 100 enheter även 6 x 1 styck (ej förmån). **Senaste översyn av produktresumé:** 2019-11-20, tillgänglig på lakemedelsverket.se. 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.

Desitin Pharma AB • info@desitin.se • www.desitin.se

DESITIN

Staffan Holmin får Hans Wigzells Forskningsstiftelses vetenskapspris

Staffan får priset för sin uppmärksammade forskning rörande de banbrytande teknik med sofistikerade katetrar som kan styras till specifika delar i till exempel hjärnan via blodkärlssystemet. Dessa katetrar kan inte bara ta bort livshotande blodproppar utan också styras till att lämna blodbanan och t.ex. gå in i en lokal tumör, ta prov eller lämna material för vidare behandling.

– Jag är glad och hedrad och det känns fint att få associeras med en person som Hans Wigsell. Jag tycker det är särskilt glädjande att man uppmärksammar forskning inom medicinteknik för det är något jag verkligen brinner för. Sverige har en lång tradition inom medicinteknisk utveckling. Sådan teknik ger ofta direkt förbättrade resultat för patienterna både inom behandling och diagnostik, säger Staffan Holmin.

Källa: Karolinska Universitetssjukhuset

Nordens första robotassisterade stereotaktiska EEG-implantation på patient med svår epilepsi

Stereotaktiska EEG-undersökningar görs på flera olika sjukhus i Sverige men i början av januari genomförde Karolinska Universitetssjukhuset Nordens första robotassisterade implantation av SEEG-elektroder på en patient. Tack vare roboten förbättras precisionen och förkortar operationstiden med upp till tre timmar.

Det vanliga är att epilepsi behandlas med läkemedel men för ett fåtal patienter fungerar inte detta och då görs en noggrann utredning om epilepsin kan opereras. I dag opereras årligen ett 10-tal patienter med svår epilepsi på Karolinska Universitetssjukhuset. Med hjälp av den robotassisterade SEEG-implantationen kan troligen ytterligare 5–10 patienter bli hjälpta av operation.

– Det kan till exempel vara ett ärr, en missbildning eller tumör, som ligger bakom anfallen. I gynnsamma fall kan man åtgärda detta med kirurgi eller laserablation, berättar Ulrika Sandvik biträdande överläkare Tema Hjärta Kärl och Neuro.

För att söka efter sådana förändringar i hjärnan brukar det göras EEG-mätningar, det vill säga mätning av aktiviteten i hjärnans nervceller, samt en MR-undersökning. Men det finns också mer svårtolkad epilepsi som uppkommer trots att hjärnan ser helt normal ut på MR-bilderna. Det är då ett SEEG behövs – en mätning av aktiviteten inne i hjärnan, med hjälp av elektroder.

– Signalerna mellan nervceller sprids oerhört snabbt vilket gör att det är svårt att upptäcka var ett epilepsianfall startar. Ett SEEG ger oss ett bättre underlag, det förbättrar vår precision och förkortar operationstiden med cirka tre timmar, säger Ulrika Sandvik.

Källa: Karolinska Universitetssjukhuset

Innovationsupphandling kan radikalt förbättra akutvården för stroke

Varje år drabbas 25 000 personer i Sverige av stroke. Förutom stort mänskligt lidande kostar det samhället minst 16 miljarder kronor varje år. Nu undersöks förutsättningarna för att genom innovationsupphandling radikalt förbättra akutvården för stroke.

Sedan oktober förra året pågår en förstudie som undersöker förutsättningarna för att genom innovationsupphandling radikalt förbättra strokevården. Målet är att öka livskvaliteten för strokepatienter och samtidigt minska samhällskostnaderna. Den tänkta upphandlingen kan komma att omfatta kommuner och regioner i södra Sverige.

För att lösa de utmaningar som finns i strokevården kan offentlig upphandling användas som ett verktyg för att hitta nya och bättre vårdlösningar. Det ger också möjlighet att ta ett helhetsgrepp på strokevården för att skapa mer jämlik vård.

– Att innovationsupphandla enligt principen innovationspartnerskap ger möjlighet att förändra den nuvarande strokevården i grunden, det genom att aktörer från det privata näringslivet tillsammans med de upphandlande parterna utvecklar de nya lösningarna. Fördelen är att nya lösningar kan utvecklas efter just de behov kommunerna och regionerna har, det är särskilt viktigt eftersom det inte finns lösningar på området som täcker de fullständiga behoven, säger Jesper Petersson, MD, PHD, och verksamhetschef på neurologen SUS i Region Skåne.

Innovationspartnerskap som upphandlingsförfarande innebär att leverantörer och beställare gemensamt ska komma fram till vad som ska göras för att möta det fastställda behovet. Därefter utvecklas och implementeras lösningen tillsammans.

Källa: Innovation Skåne

Dementa missar teknikhjälp på grund av bristfällig information

Äldre som lider av demens får inte alltid information om digitala hjälpmedel som skulle kunna hjälpa dem i vardagen.

– Det finns bra tekniska hjälpmedel i dag, men de används inte fullt ut. Det är lite synd, säger Antonios Tsertsidis som har genomfört en fallstudie i Örebro kommun.

Antonios Tsertsidis är doktorand i informatik vid Handelshögskolan på Örebro universitet och ingår också i den tvärvetenskapliga forskarskolan Successful Ageing. Hans forskning tar avstamp i kunskapen om att vi blir allt fler äldre i Europa – och att även antalet människor som drabbas av demens beräknas öka rejält under de kommande decennierna.

Här anses tekniska hjälpmedel som kan avlasta vården och öka livskvaliteten för de dementa vara ett viktigt redskap. Det kan handla om elektroniska kalendrar som påminner om när det är dags att ta medicin, appar som hjälper anhöriga att hålla kontakt med den sjuke eller användarvänliga, anpassade mobiltelefoner.

Källa: Örebro universitet

Ingår i högkostnads-skyddet*

AJOVY® (fremanezumab)

– den **enda** godkända anti-CGRP-terapin med både **kvartals- och månadsdosering**[1]

Migränprofylax hos vuxna med kronisk migrän[1]

- **Fler migränfria dagar jämfört med placebo, med mätbar förbättring redan vecka 1 **,[1]**
- **Kvartals- eller månadsdosering, med eller utan samtidig förebyggande oral behandling[1-3]**

* Subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

** p<0,0001.

Referenser: 1. AJOVY Produktresumé, fass.se. **2.** Dodick DW *et al. JAMA.* 2018; 319(19): 1999–2008. **3.** Silberstein SD *et al. N Engl J Med.* 2017; 377(22): 2113–2122.

AJOVY® (fremanezumab), Rx, (F), ATC-kod N02CD03. Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 225 mg. **Indikation:** AJOVY är avsett som migränprofylax mot migrän hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad. **Dosering:** 225 mg en gång per månad eller 675 mg var tredje månad. **Varningar och försiktighet:** AJOVY är endast avsett för subkutan injektion. Det ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av AJOVY under graviditet. Det är okänt om fremanezumab utsöndras i bröstmjölk. För fullständig förskrivarinformation och pris se fass.se. SPC datum: 11 2019.

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

Teva Sweden AB Box 1070 | 251 10 Helsingborg | www.tevacare.se | info@teva.se. | SW/FRE/19/0050(1) | Januari 2020

AJOVY® (fremanezumab) injection 225 mg/1.5 mL

Protein i jäst kan ge ledtrådar om Parkinson

När våra celler bygger proteiner kan mycket gå fel. En avhandling vid Umeå universitet har upptäckt att en viss liten molekyl hos jäst påverkar hur DNA-koden läses av när nya proteiner ska tillverkas. Felaktigheter i processen förknippas med Parkinsons sjukdom och andra neurologiska sjukdomar.

Produktion av olika ämnen inuti levande organismer är komplex, och de faktorer som krävs för att processen ska fungera är vitala.

Den genetiska informationen, som finns lagrad i vårt DNA, avkodas till RNA under den så kallade transkriptionsprocessen. Därefter avkodas budbärar-RNA (mRNA) till proteiner under den så kallade translationsprocessen. Under translationsprocessen fungerar transfer-RNA (tRNA) som en adaptormolekyl genom att transportera byggstenarna – aminosyror – till cellens proteinfabriker, ribosomerna.

Många av människans gener och proteiner liknar dem som finns i jästceller. Forskarna använder därför ofta jäst som modell för att lära sig mer om de genetiska grunderna hos människa.

I sitt avhandlingsarbete har molekylärbiologen Fu Xu vid Umeå universitet studerat faktorer som säkerställer cellens proteinproduktion. Bland annat han upptäckt att ett protein som kallas YPK9 påverkar translationsprocessen hos jäst. I en screening efter faktorer som påverkar hur tRNA vet när det är dags att sluta hämta byggstenar, fann han att avsaknad av just YPK9 orsakar en defekt i avkodningen genom att påverka nivåerna av polyaminer, en slag positivt laddade metaboliter, i cellerna.

Källa: Forskning.se

Hjärnfondens stipendiater 2020

Tack vare generösa gåvor och donationer kan Hjärnfonden varje år dela ut stipendier med målsättningen att driva utvecklingen framåt inom några av hjärnforskningens område. Det innebär att fler forskare kan bidra till att hitta nya metoder för att förebygga, upptäcka och behandla hjärnans ohälsa.

STIPENDIATER 2020

Patrik Andersson, Karolinska Institutet: Behandla ödem i glioblastom med PARP-hämmare och öka effekten av immunterapi. **Isabell Brikell**, Karolinska Institutet: Genetiska och miljömässiga riskfaktorer för ADHD, migrän och deras samsjuklighet. **David Bäckström**, Umeå universitet: Orsaken till Parkinsons sjukdom och atypisk parkinsonism. **Jan Hoeber**, Uppsala universitet: Förändringar i vitsubstans vid Huntingtons sjukdom. Hjärn-modell av Down syndrom för att identifiera mekanismer vid Alzheimer. **Harald Lund**, Karolinska Institutet: Makrofagsubtyper i det perifera nervsystemet som reglerar smärta. **Varsha Prakash**, Karolinska Institutet: Ny terapeutisk strategi att hämma invasiv spridning av aggressiva hjärntumörer. **Samudyata Samudyata**, Karolinska Institutet: Modeller av synapseliminering i hjärnorganoider från schizofrenipatienter. Mansoureh Shahsavani, Karolinska Institutet: Cellulära 2D och 3D modeller av medfödda hjärnsjukdomar hos barn. **Kenny Skagerlund**, Linköpings universitet: Hjärnans dynamiska nätverk: En biomarkör för dyskalkyli? **Jie Su**, Karolinska Institutet: Identifiering av primära sensoriska celltyper mediating reumatoid artrit smärta. **Sandra Tamm** och **Bodil Weidung**, Karolinska Institutet: Hur kan insomni orsaka depression? Experimentella studier med hjärnavbildning.

Källa: Hjärnfonden

Mer individanpassad behandling vid traumatisk hjärnskada

Traumatiska hjärnskador är den vanligaste orsaken till dödsfall och funktionshinder bland unga. Inom kort startar en klinisk studie på Akademiska sjukhuset/Uppsala universitet som syftar till att öka förståelsen av vad som avgör hur patienterna klarar sig i framtiden, framförallt ärftliga faktorer. Målet är att kunna utveckla mer individanpassad läkemedelsbehandling.

– Studien baseras på data från det hjärnskaderegister och den biobank som finns i Uppsala. Målet är att ta fram ny, mer individanpassad läkemedelsbehandling för patienter med traumatiska hjärnskador, säger Elham Rostami, hjärnkirurg på Akademiska sjukhuset och docent vid Uppsala universitet, som nyligen utsågs till Wallenberg Clinical Fellow av Wallenbergstiftelserna.

Det har visat sig att variationer i det som kallas BDNF-genen spelar en roll för återhämtningen. BDNF är ett protein som finns naturligt i hjärnan och har en viktig funktion bland annat när nya celler bildas. Dess påverkan kan dock även leda till celldöd.

Källa: Akademiska sjukhuset

RELEVANS.NET

Referens: 1. Reveal AB oktober 2019.
TECFIDERA®, (dimetylfumarat), Rx F, L04AX07, Enterokapsel 120/240mg, SPC 01/2020. Indikation: Vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. **Varningar & försiktighet:** Rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. Sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har förekommit. **Amning:** Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Tecfidera efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. **För ytterligare information om förpackningar, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Biogen Sverige AB, www biogen.se** Biogen-29862 Januari 2020

Peptid minskade epileptiska anfall i mänsklig hjärnvävnad

En utmaning när forskare studerar hjärnans sjukdomar är att det av förklarliga skäl är svårt att få tag i mänsklig hjärnvävnad att utföra experiment på. Därför används experimentella modeller, till exempel musstudier, men en svårighet är att dessa ofta inte direkt kan översättas till mänskliga förhållanden. Ibland får dock forskare möjlighet att studera donerad hjärnvävnad från patienter som genomgått kirurgi vid behandling av epilepsi. I vävnaden kan de sedan undersöka om det går att påverka de epilepsiliknande anfallen, och prova nya behandlingar.

Numera kan donerad hjärnvävnad studeras under i 48 timmar, mot tidigare 12 timmar. Den utökade tiden innebär bland annat att forskarna kan studera effekten av olika genterapibehandlingar på vävnaden, men det leder också till att man får ut mer data från ett fåtal patienter.

Nu har forskarna med hjälp av denna metod testat en neuropeptid, NPY, som i tidigare musstudier visat sig kunna dämpa anfall hos en så kallad farmakoresistent variant av epilepsi, det vill säga en form av sjukdomen som inte kan behandlas med de läkemedel som står till buds.

– Vi såg att neuropeptiden minskade anfallen även i mänsklig hjärnvävnad, vilket är ett viktigt steg framåt, säger Merab Kokaia, professor och den som lett peptidstudien vid Lunds universitet. Vävnadsbitarna kommer från Skånes universitetssjukhus och Rigshospitalet i Köpenhamn.

Neuropeptiden hjälper till att bibehålla balansen, homeostasen, i hjärnan vilket bland annat innebär att peptiden frisätts vid epileptiska anfall och kan minska anfallet. Ungefär som en jordfelsbrytare.

Källa: Lunds universitet

Specialiserad rehabilitering – en fördel efter hjärnskakning

Specialiserad, hjärnskadeinriktad rehabilitering innebär möjligen bättre resultat än sedvanlig vård efter lätt traumatisk hjärnskada (hjärnskakning) med restsymtom, visar en utvärdering från SBU.

För rehabiliteringsformer efter svårare hjärnskador fann SBU inga tillförlitliga resultat – det är svårt att genomföra jämförande studier i denna patientgrupp.

SBU har sammanställt både kvantitativ och kvalitativ forskning på området rehabilitering för vuxna efter en traumatisk hjärnskada, från det tidiga till det sena skedet. Granskningen har gjorts ur ett medicinskt, ekonomiskt, etiskt, socialt och samhälleligt perspektiv.

De flesta som får en lätt traumatisk hjärnskada återhämtar sig relativt snabbt (inom 1–2 veckor) men cirka 20 procent får långvariga besvär med restsymtom som till exempel trötthet, huvudvärk, stimuliöverkänslighet, yrsel och minnesproblem.

SBU:s utvärdering visar att specialiserad hjärnskadeinriktad rehabilitering med fokus på problemlösningsterapi (”problem solving”), eller kognitiv beteendeterapi (KBT) har en rad fördelar.

Källa: SBU

Flera nyheter när riktlinjerna för strokevården ses över

Fler patienter som drabbas av stroke bör få behandling med den avancerade metoden trombektomi. Hälso- och sjukvården kan nu också lättare dokumentera att patienterna får en strukturerad uppföljning efter en stroke. Det är några av nyheterna i de uppdaterade nationella riktlinjerna för vård vid stroke, som Socialstyrelsen presenterar idag.

Våren 2018 presenterades den senaste versionen av de nationella riktlinjerna för strokevård men redan nu kommer en ny version med flera nyheter och uppdateringar.

– Det händer mycket inom forskningen. Vi har därför gjort en översyn och bland annat lagt till sex helt nya rekommendationer, säger Johanna Kain, projektledare på Socialstyrelsen.

Flera befintliga rekommendationer har dessutom uppdaterats, främst inom områdena rehabilitering och uppföljning. Socialstyrelsen har även tagit fram en ny kod som hälso- och sjukvården kan använda för att registrera att patienter fått en strukturerad uppföljning efter en stroke.

– Nu kan Socialstyrelsen bättre följa upp hur detta erbjuds ute i landet, säger Johanna Kain.

De viktigaste nyheterna gäller främst vård och behandling i det akuta skedet, just efter att en stroke har inträffat. Framförallt bör fler patienter kunna få så kallad trombektomibehandling. Det är en avancerad metod för att dra ut en blodpropp ur hjärnan. Socialstyrelsen rekommenderade metoden för första gången i 2018 års version av strokeriktlinjerna.

– Då rekommenderade vi metoden upp till sex timmar efter en stroke, men forskningen har gått starkt framåt. Nu vet vi att vissa patienter kan bli hjälpta av metoden upp till 24 timmar efter insjuknandet, säger Johanna Kain.

Källa: Socialstyrelsen

Målgruppen för symposiet är neurologer och
ST-läkare som möter/behandlar patienter med MS.

Välkommen till det nationella symposiet

Fokus Neurologi – MS

26 mars 2020

Scandic Continental, Stockholm

Vänligen skicka din anmälan till
linda.nordberg@biogen.com
senast **1 mars 2020**.

Programkommitté & moderatorer:

JAN LYCKE | Professor, MS Centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
LOU BRUNDIN | Professor, Neurologkliniken/KI, Karolinska Universitetssjukhuset
CHARLOTTE DAHLE | Docent, Klinisk Immunologi/Neurologiska kliniken, Linköpings Universitetssjukhus

Föreläsare:

CHARLOTTE DAHLE | Docent, Klinisk Immunologi/Neurologiska kliniken, Linköpings Universitetssjukhus
MARTIN BISTRÖM | Doktorand vid Institutionen för klinisk vetenskap, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå Universitet Klinisk vetenskap
JOHANNA SJÖWALL | Med Dr, Överläkare, Infektionskliniken i Östergötland, Linköpings Universitetssjukhus
JOÃO CERQUEIRA | M.D., PhD, Associated Professor at Minho University; Head of MS Clinic in Hospital de Braga, Portugal

BLOCK 1: IMMUNOLOGI, INFEKTIONER & VACCINATION

Moderator: Jan Lycke

09:00	**REGISTRERING, KAFFE & SMÖRGÅS**
09:30–09:40	Välkommen & inledning **Biogen och moderatorer**
09:40–10:15	Introduktion immunologiska aspekter vid MS **Föreläsare: Charlotte Dahle**
10:15–11:00	EBV som riskfaktor för MS **Föreläsare: Martin Biström**
	BENSTRÄCKARE
11:10–12:00	Infektioner och vaccinationer vid MS ur en infektionsläkares perspektiv **Föreläsare: Johanna Sjöwall**
12:00–12:15	Riktlinjer för vaccinationer vid MS **Föreläsare: Charlotte Dahle**

BLOCK 2: KOGNITION

Moderatorer: Lou Brundin

12:15–13:15	**LUNCH**
13:15–14:15	Samband och skillnader mellan kognitiv dysfunktion, MS fatigue och depression **Föreläsare: João Cerqueira**
14:15–15:00	Body Interact, patientfall 1 kognition **Föreläsare: João Cerqueira**
15:00–15:20	**FIKA**
15:20–16:20	Body Interact, patientfall 2 sekvensering **Föreläsare: João Cerqueira**
16:20–16:30	Diskussion med eftermiddagens föreläsare & sammanfattning av dagen **Leds av Lou Brundin och Jan Lycke**

In accordance with data protection law, Biogen Sweden, Kanalvägen 10A 19461 Upplands Väsby, ("Biogen") processes personal data we collect from you in order to administrate the meeting and fulfil tax accounting and tax regulations. Such collection is necessary to provide you with this service and our processing is in Biogen's legitimate interest as a pharmaceutical company. Where necessary, Biogen may transfer your personal data to other companies in its group and may also engage third party services providers (e.g. IT service providers) to process your personal data on its behalf. Such parties may be located outside Europe, but Biogen will ensure that all recipients are contractually (e.g. by Standard Contractual Clauses) and/or legally obliged to comply with privacy standards in accordance with data protection law. Biogen retains your personal data for no longer than is necessary for the purposes for which it is collected. You may contact Biogen if you would like to access your personal data or require information about the personal data that Biogen holds about you. You may object to the processing of your personal data for legitimate reasons and you may also request the correction or erasure of it. Should you feel it necessary, you also have the right to lodge a complaint with your data protection authority. If you have questions about our processing of your personal data, you can contact Biogen's Data Protection Officer at privacy@biogen.com.

Biogen-37383 Januari 2020

LIPUS har granskat och godkänt denna utbildning. Fullständig utbildningsbeskrivning finns på www.lipus.se. LIPUS-nr: 20190180

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

LIPUS GRANSKAD OCH GODKÄND KURS

Biogen

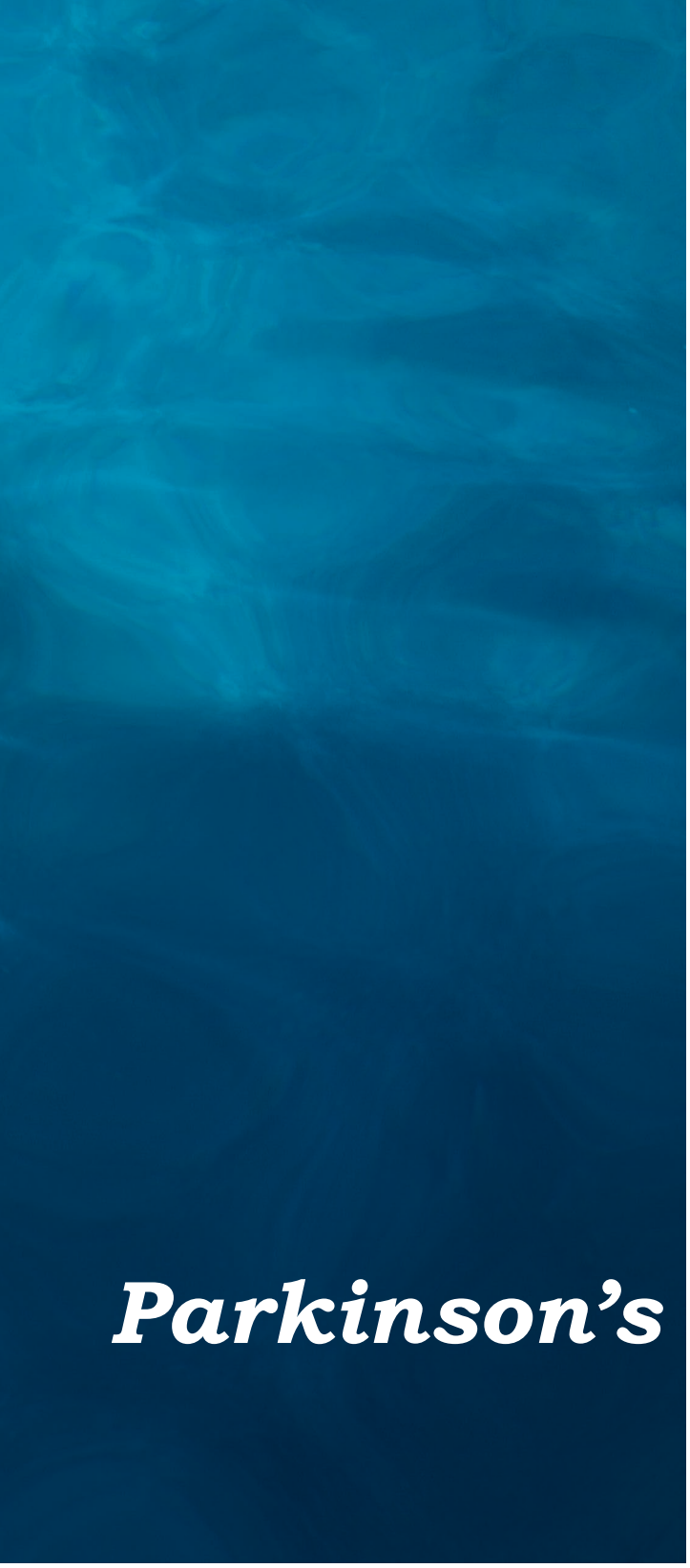
NICE 22–26 SEPTEMBER 2019

The International Congress of ***and Movement Disorders***

MDS 2019 gick av stapeln i Nice och samlade i september cirka 6.000 delegater från hela världen. **Örjan Skogar**, MD, PhD, fanns på plats och har bidragit med ett mycket innehållsrikt referat. Av platsskäl fick det delas upp i två artiklar. I förra numret av Neurologi i Sverige publicerades Del 1 och här kommer **Del 2.**

DOSGLAPP

Angelo Antonini föreläste om de välkända fenomenen wearing-off och fokuserade en del på ventrikeltömningsfasen. Den fördröjning som ofta ses är ett av de större problemen vad gäller detta fenomen. Fluktuationerna är ur ett patientperspektiv ett stort bekymmer. Med rötter i den så kallade PRIAMO-studien underströks också att förekomsten av icke-motoriska symtom ökar med progressen av sjukdomen avseende i stort sett alla entiteter (sömn, smärta, fatigue, o.s.v.). Att icke-motoriska symtom fluktuerar (nästan) i takt med grad av wearing-off är resultatet av the DEEP-study, (Stocchi et al). Samma studie bekräftar också att användandet av



Parkinson's Disease

WOQ-19, en enkät för icke-motoriska symtom, ökar rapportering av dessa jämfört med enbart anamnesupptagning i klinisk situation under alla faser av sjukdomen. Vad gäller farmakologisk approach för att motverka fluktuationer beskriver Antonini i detalj verkningsmekanismerna av rasagilin, safinamid, rotigotin som add-on terapier till levodopa.

Safinamid med dess double-action mechanisms är intressant. Påverkan via natrium- och kalciumkanaler på de glutaminerga terminalerna är ännu inte till fullo förstådda. Man har i mindre studier visat positiva effekter på sömn och möjligen parkinsonrelaterad smärta samt den motoriska dyskinesiproblematiken i det högre dosvalet, 100 mg/dag. I två års studier har visats en ökning av on-time från ca 9,4 timmar vid baseline till 10,6 respektive 10,8 timmar (50 resp. 100 mg/dag) vid 24 veckor (Obs! Det tar alltså ett halvår innan full effekt uppnås, författarens kommentar). Nivåerna är stabila efter 2 år. Placeboeffekten i samma studie motsvarar 9,3 till 10,1 respektive 9,8 timmar vid baseline, efter 24 veckor och efter 102 veckor) i medel on-tid utan dyskinesier.

Opicapone, en av de nya COMT-hämmarna, har sin effekt via nedsatt elimination av levodopa i lever. Medlet har i dosen 50 mg visat bättre effekt i absolut off-time jämfört med entacapone 200 mg och ser ut att bli en kommande konkurrent på fältet wearing-off-fenomen hos levodopabehandlade patienter.

OPTIMAL TIDPUNKT FÖR AVANCERAD BEHANDLING

”Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach.”

När är det då optimal tidpunkt för avancerad behandling? Frågan har diskuterats länge och i föreläsningen nämndes ”5–2–1”, det vill säga fem doser av levodopa per dygn, 2 timmar med off-tid/dygn och 1 timme med dyskinesier, baserat på den första studien som identifierat, definierat och rankat kliniskt relevanta motoriska och icke-motoriska symtom samt funktionella indikatorer för definition av avancerad Parkinsons sjukdom.

Detta blev också huvudtemat i det av Abbvie sponsrade lunchmötet den 24/9. För att nå framgång i behandlingen av Parkinsons sjukdom måste specialister samordna sin syn på bästa tidpunkt för avancerad behandling. I dag visar det sig att patienter har i medeltal haft 8 år med fluktuationer i sin

sjukdom, 7,7 år med dystoniförekomst, 4 år med dysartriska problem och förflyttningssvårigheter av högre grad under 5–6 år. På DBS-sidan visade man för några år sedan i EARLYSTIM-studien fördelarna med tidigare DBS-behandling. Medelålder var i den studien 52 år. Motsvarande studier finns ej på levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) och apomorfin men mycket talar för att vinsterna finns att hämta om vårdgivare och patienter kommer överens om tidigare behandlingsstart. Den öppna GLORIA-studien visade resultat i denna riktning.

På biverkningssidan känner vi ju till riskerna för övergående konfusion (15%), dysartri (9,3%) viktuppgång (8%), tekniska bekymmer (4,4%). Apomorfin-/daceptonsidan har hudnoduli (44%), somnolens (12%), huderytem (9%) och LCIG teknisk problematik (gastrointestinal/teknisk utrustning 2,2%), poluneuropati (4,5%), viktnedgång m.m.

Vi har numera ganska bra rekommendationer för vilka patienter som bör rekommenderas vilken terapi och detta ligger utanför referatet att beskriva. Andra studier som refererades var OPTIPUMP- och TOLEDO-studierna. Drop outs är relativt högt på apomorfin/dacepton, cirka 75 procent på 4 år medan motsatsen gäller för LCIG, det vill säga 75 procent kvar på behandling efter 4 år. Orsakerna kan vara många, graden av irreversibilitet uppfattas säkert olika hos patientgrupperna, skillnader mellan subkutan och intrajejunal administration.

NAVIGATE-studien visar förhållandevis lite kontraindikationer för start av LCIG. DUOGLOBE-studien är ongoing, 200 patienter följs i 10 länder, PDQ8 och MCSI beskrevs i interimsdata efter 24 månader.

KOGNITIVA PROBLEM

Kognitiv påverkan, affektiva problem och förskjutning av stämningsläge vid Parkinsons sjukdom beskrevs av Eleonora Fiorentzo från Italien. Rubriken löd ”Dynamic Functional Connectivity Signature of Cognitive Decline in PD”. I konklusionen framhålls att studier med funktionell imaging påvisar förändringar i konnektivitet och antal förändringar i funktionellt status per tidsenhet. Denna ökade segregation av impulstrafik är extra tydlig vid utvecklad kognitiv svikt.

Kognitiv problematik beskrevs även av Jennifer Goldman, USA. Frontallob – attention och arbetsminne; exekutiva funktioner – prefrontala cortex; språk – temporallob; minne – temporallob och visuospatiala funktioner – parietal och occipitallober visar den anatomiska spridningen av denna problematik. Koncentrationssvårigheter, planeringssvårigheter, svårt med multi tasking, ordfinnandeproblem, reduktion av språkflöde, svårigheter med riktning och att rita objekt är delar av de kliniska fynden.

För diagnos krävs progression från ett tidigare status, problem som omfattar >1 av ovanstående domäner, påverkan på dagligt liv. Till associerade symtom hör minskad initiativförmåga (apati) och ökad trötthet.

Depression drabbar upp till 40 procent och kan egentligen vara både prodromalsymtom och uppträda under sjukdomsförloppet. Anhedoni, ångest, somatiska och vegetativa symtom hör till bilden. Av skalor nämns Hamilton Depression Scale, Beck Depression Inventory, Geriatric Depression Scale.

Ångestproblematik drabbar 5–40 procent, ingen validerad skala finns. Apati har en förekomst på 15–70 procent och inte alltid korrelerad med depression. Rekommenderas Apathy scale (AES) eller Little Apathy Rating scale (LARS). Man exemplifierade med hur ”networks” ser ut intracerebralt vid dessa svåra tillstånd.

En stund av denna mer grundläggande dragning ägnades också det problematiska området impulskontrollstörning med en prevalens på 3,5–42 procent, yngre män i högriskområdet. I en studie (DOMINION) visades att dessa patienter hade högre riskscore för depression, ångest och obsessivt-kompulsivt beteende, novelty seekers. Viktigt vid förskrivning av dopaminagonister att inte glömma detta! Tillståndet är svårbehandlat! Antidepressiva, atypiska neuroleptika, KBT men framför allt utbildning och övervakning.

Psykos drabbar >50 procent av parkinsonpatienter under livstiden och hög ålder, sömnstörning, lång sjukdomsduration, medicinering är ju självklara riskfaktorer. Coping strategier, nattlampor, konstutövning (att ”måla” sina upplevelser) och andra icke farmakologiska tekniker illustrerades. Läkemedel kända, klozapin, pimavanserin, quetiapine.

ATT VARA NÄRA ATT FALLA

Nir Giladi från Israel talade om Falls och Near falls. Teknisk utrustning finns numera för detta ändamål. Near falls är en kraftig riskmarkör för framtida fall. Observera att problemet kan dyka upp tidigt i förloppet. Förutom personliga egenskaper som impulsivitet nämns förstås medicinering, antidepressiva och freezing of gait som starka riskmarkörer. Fysisk träning minskar fallepisoder med cirka 60 procent och är mer effektiv behandling i tidig än i sen fas av sjukdomen. Av interventioner märks GPi- och STN-DBS som positiva medan PPN-DBS inte har visat några bra resultat för denna problematik. Ryggmärgsstimulering vid primär progressiv freezing of gait är lovande.

ATYPISK PARKINSONISM, EN UPPDATERING

Frågan är om vi i framtiden kommer att behålla våra egennamn på de olika tillstånden som har parkinsonism som gemensam nämnare. Multipel systematrofi, Parkinsons sjukdom och Lewy body-demens kan bättre karaktäriseras som synukleopatier och kortikobasalt syndrom respektive progressiv supranukleär pares som tauopatier på basen av patofysiologiska markörer.

När levodopa inte leder till tillfredsställande svar på de motoriska symtomen vid dessa former av parkinsonism, så beror det på stora förluster av striatala kolinerga interneuron.

Eyelid opening problems är ofta tecken på tauopati. Frånvaron av ortostatisk hypotension är den starkaste markören för att skilja synukleopatier från tauopatin progressiv supranukleär pares (69% vs 0%, p<0,0001). Kan uttryckas i förekomst som multipel systematrofi > Parkinsons sjukdom >>>> progressiv supranukleär pares.

Orsakerna är av pontint ursprung i multipel systematrofi medan mer perifer orsak i Parkinsons sjukdom.

Lawrence Golbe, New Yersey med flera, hade en givande parallell session på ämnet. Kolinerga interneuron med uppgift att ta emot dopaminerg input är förlorade i större ut-

sträckning i de tillstånd som ej är Parkinsons sjukdom av de uppräknade. Ovanligt med dyskinesier i tauopatierna trots att man ofta rekommenderar att gå upp i höga levodopadoser – i de fall man har påtagliga motoriska symtom – (upp till 1200 mg i progressiv supranukleär pares och kortikobasalt syndrom). Amitryptilin kan provas i progressiv supranukleär pares men se upp med ortostatism. En sammanställning av såväl publicerade som opublicerade studier har visat att 2 gånger så många patienter med progressiv supranukleär pares har svag fördel med levodopa visavi hur många som uppvisade mild adverse events. Likaså SSRI vid multipel systematrofi vilket kan ge viss effekt som symtomlindrare.

Rekommendationer av övriga ”icke-dopaminerga” preparat som kan vara värda att prova: Amantadin såsom NMDA- och glutatmatantagonist; här visar studier också att ungefär 2 gånger så många patienter uppvisar mild benefit jämfört med hur många som uppvisar mild adverse effects och siffrorna för severe adverse effects är mycket låga. Safinamid, metylfenidat (Ritalin®, Concerta®) kan vara av värde att prova med försiktighet, likaså zonisamid, egentligen indikation som antiepileptikum. Effekterna av DBS vid tauopatin progressiv supranukleär pares i form av pedunculopontina implantat bilateralt har i enstaka fall visat hyggliga resultat mätt med PSP Rating scale (PSPRS del 6) med en 20–35 procents förbättring mätt efter 12 månaders behandling (obs! endast tre patienter).

Avseende den kognitiva svikten har enstaka data visat effekt på ”semantic flow” – talflöde – vid progressiv supranukleär pares och transkraniell DC-stimulering över dorsolaterala och prefrontala cortex. Vid Parkinsons sjukdom känner vi ju till att kolinesterashämmare har effekt, denna är dock ej påvisad vid tauopatierna.

Synukleopatierna har en något ökad förekomst av REM-sömnstörningar och restless legs syndrom jämfört med tauopatier. Det är annars en ganska bred variation i sömnproblematiken vid såväl progressiv supranukleär pares som multipel systematrofi och kan därför rättfärdiga användandet av läkemedel som annars skulle anses dåliga på grund av kognitiv påverkan – såsom bensodiazepiner eller tricyklika.

Sömnproblematiken kan hos synukleopatier hanteras bäst med clonazepam (Iktorivil®) och/eller melatonin. CPAP-/BiPAP-tracheostomi kan bli aktuellt vid multipel systematrofi. Att minimera antikolinergika och antihistaminer är väsentligt för att minska eventuell problematik med restless legs. Råden vid tauopatier och sömnproblematik handlar mycket om sömnhygien, melatonin. Centralt verkande sympatikomimetika som Modafinil® kan provas mot svår dagtrötthet. Okänt om dopaminerga preparat egentligen har effekt mot restless legs syndrom vid tauopatier.

Ortostatismen är mer sällan ett stort problem vid tauopatier, däremot vid synukleopatierna – rekommenderas fludrocortison (Florinef®, Midodrine®) men se upp med hypertension i stående.

Hur är det med studier på området atypisk parkinsonism? Olika targets för behandling (genetisk, proteinoligomerisering, proteostas) och det pågår åtminstone tre studier i fas 1 respektive fas 1b i syfte att aktivt immunisera eller skapa tauantikroppar för att förhindra progression av sjukdom. Dessa har mellan 18 och 30 individer i respektive studie.

FLER FÖREDRAG OM ATYPISK PARKINSONISM, PARKINSON+

Prof. Litman gick igenom de olika fenotyperna av progressiv supranukleär pares (PSP), dessa består av Richardsons subtyp, PSP-Parkinsons (PSP-P), pure akinesia with gait freezing (PAGF), kortikobasalt syndrom (CBS) och PSP-cerebellär ataxi. Av högst kliniskt värde för diagnos gäller vertikal blickpares, upprepade fall inom 3 år från debut, påverkan på talflöde, progressiv freezing of gait inom 3 år.

Även kortikobasal degeneration (CBD) har olika fenotyper, PSP-S (progressiv supranukleär pares-syndrom) utvecklas ibland till CBD-syndrom. Rekommenderad läsning ”Validation of the new conscensus criteria of the diagnosis of corticobasal degeneration, Alexander et al 2014).

Ortostatisk hypotension, urinvägsproblem, erektil dysfunktion är gemensamt för multipel systematrofi-formerna, men MSA-P har mer inslag av akinesi, rigiditet, tremor medan MSA-C domineras av ataxin i gående samt talproblematik.

Några mycket pedagogiska bidrag för att bidra till en så tidig och korrekt diagnostik av dessa svåra former av parkinsonism kommer sammanfattat nedan: Maria Teresa Pellechia fick på grund av tekniska trubbel, starta med att beskriva de undersökningar som kan komplettera klinikern. Midbrain atrophy ses typiskt vid PSP Richardson, hummingbird sign respektive Mickey Mouse sign, diagnostiska kriterier dock otillräckliga och räcker endast som stöd för diagnos. Midbrain to pons area ratio är ett mer specifikt mått, övre pedunkeln i cerebellum är också atrofisk i progressiv supranukleär pares, samlat dessa fynd i något som kallas MR Parkinsonism index. Detta index (formel) är förhöjt i PSP Richardson jämfört med MSA-P och Parkinsons sjukdom. Man föreslår införande av automatiserade beräkningar av MRPI. Redan har en 2.0 variant tillkommit där även vidden av tredje ventrikeln beräknas. Dessa interna mått har också visat sig vara värdefulla vid tidig diagnostik av progressiv supranukleär pares. DWI och DTI av SCP är också en stödjande markör på individnivå.

Standard i dag är ju annars FDG-PET som visar frontal och midbrain hypometabolism i Richardsonvarianten på individnivå, dock inte konstant låg jämfört med övriga subtyper. Reducerad presynaptisk dopaminerg bindning är sänkt i PSP Richardson men detta gäller ju också MSA-P och Parkinsons sjukdom. Även tau PET-imaging går att använda och differentieras mot Alzheimers sjukdom via ett högre kortikalt upptag vid Alzheimers sjukdom.

Nya diagnostiska kriterier och riktlinjer rekommenderar även genetisk testning av första och andragradssläktingar till patienter med PSP-liknande syndrom (MAPT, MAPTH och LRRK2, med flera).

Av biomarkörer från likvor/plasma föreslås i cerebrospinalvätska förutom neurofilament också analys för differentiering mot Alzheimers sjukdom. Annat att utesluta är hypoparathyreoidism, paraneoplastisk neoplasi, neurosyfilis, neuroacanthocytos.

Neuropsykologisk utredning innefattar inte minst ”verbal fluency” för differentiering mot multipel systematrofi och Parkinsons sjukdom. Används en cut-off-gräns på 19, så har även MoCA en specificitet och sensitivitet som är acceptabel

för diffentiering mot progressiv supranukleär pares och Parkinsons sjukdom. FAB-score, Global Cognitive performance är andra tester.

Som bekant är MSA-kriterierna parkinsonism eller cerebellärt syndrom och minst en av: autonom dysfunktion + minst en av: atrofi av MRI avseende putamen, pons, cerebellum eller hypometabolism på PET i samma områden (MSA-P).

För MSA-C gäller hypometabolism i putamen och nedsatt upptag på SPECT eller PET.

Konventionell MRI visar som bekant hypometabolism av putamen men det räcker ej för att ensamt skilja multipel systematrofi från progressiv supranukleär pares. Vid så kallad ”kvantifierad MRI” har dock nyligen visats hög diagnostisk träffsäkerhet för MSA-diagnos.

MIBG-scintigrafi och autonom testning har visat sig ge bra stöd för multipel systematrofi.

Sammanfattningsvis kan sägas att den tekniska förfinade tekniken som hela tiden utvecklas måste följas longitudinellt och prospektivt för att framåt ytterligare förfina och revidera standarder för diagnostiskt stöd vid differentialdiagnostik mellan Parkinsons sjukdom, progressiv supranukleär pares och multipel systematrofi i tidiga skeden av sjukdomen.

MER FORSKNING OM BEHANDLING AV ATYPISKA FORMER

Något nytt vad gäller behandling av de atypiska parkinsonformerna? Prof. Gregor Wenning bidrog med denna del.

Ampreloxetin ligger i pipeline och är en noradrenerg och serotonerg återupptagshämmare. Nyligen avslutades en fas 2 studie och nu startar en fas 3, TD-9855, en 22 veckor lång multicenterstudie. PROMESA-studien som studerade effekterna av höga doser av extrakt av grönt te, epigallotechin med tänkt effekt att hämma alfasynukleinaggregation. Tyvärr inte lovande resultat. Av MSA-modifierande terapier noteras PBT-434 med hypotes att också minska aggregation av alfasynuklein, effekter som visats i djurförsök.

Vad gäller progressiv supranukleär pares, som ju utgörs av en taupati, är det riktning mot anti-tau-antikroppar som ska blockera uptake och transneuronal propagation (BIIB092 antibody targeting av extracellulärt tau vid progressiv supranukleär pares). Här har visats en >90 procents sänkning av CSF–tau efter tre månaders behandling. The ARISE study som studerar säkerhet av IV ABBV-8E12 vid progressiv supranukleär pares är en 68 veckors studie med samma ingång, att sänka tau-nivåerna. UCB anti-tau antibody, fas 1 studie är ytterligare studie på området.

Så sammanfattningsvis fattas inte tidiga studier på området atypisk parkinsonism, många dock i tidig fas och fortsatt osäkert var och när genombrott ska ske inom detta och närliggande områden.

TREMOR

24/9 ägnades förmiddagen åt tremor och den nya klassifikationen, och Rodger Elble, USA gav en overview.

Klinisk fenomenologi, Axis 1, respektive etiologi, Axis 2, är grundstenarna i detta.

Den enda perfekt rytmiska tremorn utgörs av primär ortostatisk tremor med en frekvens runt 15 Hz. All annan tremor har en viss variation i detta avseende men utgör fortfarande grunden för definition.

Vilotremor är ena delen och den andra är aktionstremor som i sin tur delas in i postural, isometrisk respektive kinetisk tremor. Postural tremor kan vara oberoende av position eller beroende och kinetisk tremor kan vara enkel kinetisk, intentionstremor eller ”task-specific”.

I Axis 1 ses av de kliniska uttrycken antingen isolerade tremorsyndrom eller kombinerade. I Axis 2 kan dessa etiologiskt vara förvärvade, genetiskt definierade eller idiopatiska – dessa kan i sin tur vara sporadiska eller familjära.

Dr Elble jämförde med likheterna i MDS dystoniskalan.

Exempel på kombinerade tremorsyndrom är dystonisk tremor, vilotremor vid Parkinsons sjukdom, tremor med ataxi.

Till de isolerade tremorsyndromen hör essentiell tremor och ortostatisk tremor.

Essentiell tremor definieras nu som en isolerad bilateral aktionstremor i övre extremiteterna med minst 3 års duration och utan påverkan på huvudrörelser, röst eller nedre extremiteter.

Det är en genetisk heterogenicitet och många fall är sporadiska.

Det vi tidigare kallat essentiell tremor men har någon mer komponent ska nu kallas essentiell tremor plus. Det kan vara jerky tremor, asymmetrisk tremor, mild sensorisk neuropati, minnesproblem, dystonisk hållning av händer (spoony hands), vilotremor som förekommer samtidigt. Essentiell tremor plus är vanligare än isolerad essentiell tremor!

Av Axis 1 subtypes på essentiell tremor nämns familjär, rapidly progressive, late-onset och sporadisk. Etiologin av en subtyp är inte nödvändigtvis densamma som vid en annan varför detta är viktigt om vi ska komma vidare i precisionsmedicin …

Essentiell tremor utan svar på DBS, kan jämföras med essentiell tremor plus som svarar bra på DBS-behandling, som exempel.

Av framtidsscenarior ser man additional lab tests, elektrofysiologisk, strukturell imaging, receptor imaging, serum- och vävnadsbiomarkörer, det vill säga vi behöver ännu fler verktyg för att nå målet med precisionsbehandling på individnivå.

Fysiologiskt är det viktigt att analysera de olika tremorformerna. Den suppression av tremorn som man ser i Parkinsons sjukdom vid posturala moment och dynamiska rörelser är ju ”re-emergent”, det vill säga dyker upp när suppressionen upphör. Vilotremor som ej undertrycks vid rörelse blir i detta fall essentiell tremor plus, exemplifierades med två patientfall som hade normal DATscan.

Holmes tremor beskrevs i särskilt avsnitt (långsam både vilo-postural och intentionstyp, påverkar proximala och distala muskler – skada ofta i mellanhjärnan – med exempel på patient som haft mellanhjärnblödning orsakat av kavernöst hemangiom med en unilateral Holmes tremor och hemipares). Andra exempel visade hur man genom att följa patienters förlopp över tid övergav en första diagnos av essentiell tremor för att efter 1 år konstatera tillkomst av röstpåverkan och mild lutning av nacken, övergick till dystoniskt tremor-

Drygt 6.000 anmälda deltagare innebar nytt rekord för denna kongress.

syndrom och i Axis 2 (etiologiskt) AN03-mutation från att ha bedömts som idiopatisk familjär vid första tillfället.

Dr Peter Bain från Charing Cross Hospital beskrev vad vi känner till om etiologier, förvärvade, genetiska och idiopatiska. Betonades vikten av anamnes OCH status.

När start, utveckling, propagation men också spiralritning, handstil, att båda sidor undersöks. Uppfattning av psykiatriskt/psykologiskt status.

Nyckelord för den vetgirige blir: parkinsonism, cerebellärt, dystoniskt, neuropatisk, läkemedelsinducerat, Wilson, MS.

För att frigöra tremor: Be patienten räkna nedåt!

SWEDDs står för 5,7–14,7 procent av patienter i dopaminstudier, det vill säga har normal F-dopa PET eller DATscan. Etiologin är okänd (Axis 2) och i Axis 1 kallar vi det ”vilo- och aktionstremor med milda uttryck av parkinsonism och normal DT-imaging”.

Titta särskilt efter abnormal hållning av något slag, är tremorn asymmetrisk? Vid essentiell tremor och dystonitremor är debuten snabb till skillnad från vid Parkinsons sjukdom. Förstärks av ”tasks” betydande vid dystonitremor.

Vid postural ortostatisk tremor är övre extremiteterna påverkade i nästan hälften av fallen och nära 100 procent nedre, tungan 7 procent, rösten 7 procent och huvudet hos var femte drabbad.

Om ytterligare fynd: Postural ortostatisk tremor plus, kanske lägre frekvens än 13 Hz, kanske ortostatisk myoklonus, kanske tecken som vid parkinsonism. Pseudo ortostatisk tremor kallas fyndet om cerebellär degeneration, perifer neuropati, myelopati, spinal AV fistel.

Ytligt berördes neuropatisk tremor och Kennedys sjukdom (X-linked recessiv).

Näste talare Rich Helmich från Holland beskrev varför vi behövde en patofysiologisk axel runt dessa typer av tremor. En utmärkt lektion som kan sammanfattas med: Basala ganglierutlöst synkroniseringstremor med dopaminsvarande eller icke-dopaminsvarande vilotremor (dopaminerga läke-

En panel uppradad för att ta del av och besvara frågor från publiken.

medel vs. non-dopaminerga) jämfört med en thalamisk disinhibitionstremor som svarar på VIM-DBS jämfört med GPi-DBS. Cerebellärt utlöst tremor, essentiell tremor som beror på synkroniseringsdefekter i cerebellum, som vid postural tremor och valet mellan farmakologisk respektive icke-farmakologisk intervention. Det är alltså väsentligt att lokalisera patofysiologin för att få bästa outcome av behandling. Vissa beror på serotoninförlust, andra på GABA-förlust och en tredje på ökad noradrenerg aktivitet.

Sannolikt finns patofysiologiska spektra mellan olika tremorsyndrom. Den ökade noradrenalinaktiviteten beskrevs med den kognitiva stresseffekten som inträffar under sekunder med ökad pupilldiameter, ökad hjärtfrekvens och ökad tremor (jämför flyktreaktionen).

Tremorn vid Parkinsons sjukdom är patofysiologiskt kopplad till cerebello-thalamo-cortical circuits, men föreläsaren beskrev just att det inte sällan förekommer flera samtidiga tremorformer vid Parkinsons sjukdom, postural, kinetisk antingen med samma eller annan frekvens än den klassiska.

HELT KORT OM BEHANDLING AV ESSENTIELL TREMOR

Intressant sammanställning av studierna som genomförts på oselektiva respektive selektiva betablockerare visar en klar dominans på propranololsidan av genomförda studier med god evidens för dess effektivitet, endast mycket få studier är genomförda på atenolol respektive metoprolol och av dessa har man inte visat fullgod effekt i mer än en studie på respektive preparat. Nota bene att antalet studier är så begränsade på selektiva betablockerare. Alla studier härrör från 1980- och 1990-talet …

Genomgång av resultaten av studier på de välkända primidon- och topiramatpreparaten visades. Båda har GABA-erg effekt och bör ju därför ej kombineras, vilket man dock med fördel kan göra vad gäller betablockerare och dessa GABA-påverkande läkemedel. Studier: SAGE-324 en nästa generationens GABA-modulerare som i liten studie på sex patienter med essentiell tremor visade en 48 procents reduktion av tremor i övre extremiteterna. Fortsättning lär följa. En helt annan mekanism har CAD-1883 som planeras för en fas 2 studie med samma syfte, reduktion av essentiell tremor, och som modulerar ”small conductance” kalcium-/kaliumkanaler, vilket påverkar regional neuronal firing.

Neurokirurgi i form av DBS, radiofrekvens-thalamotomi, gammakniv-thalamotomi eller focused ultrasound-thalamotomi omnämndes som de effektiva kirurgiska metoderna vid terapiresistent essentiell tremor.

DYSTONIER, ATAXIER M.M.

Ett smakprov från föreläsning om behandling av dystoni, tremor och ataxi:

Inom ataxibehandling föreläste Dr. Elizabeth Slow från Canada.

Att det finns behandlingsbara former vet vi. Upphör med alkohol kanske är en av de vanligaste ordinationerna vid missbruksproblem och ataxi, tillför B-vitamin vid bristtillstånd. Intensiv rehab har visat positiva resultat, neuromodulering med transkraniell stimulering sätts ett frågetecken bakom, Riluzol är läkemedel med bäst visad effekt men där finns fallgropar. Forskning inriktar sig som i många andra fall av movement disorders på molekylär terapi i prekliniska faser.

Dr Marie Vidailhet från Frankrike talade om ” therapeutic options for dystonia”.

Mycket fokus på de traditionella behandlingarna med botulinumtoxin för fokala dystonier, vägledda med EMG. ”End-of the road” för den äldsta behandlingsformen av dystoni – med antikolinergika visades på några slides, biverkningssidan har slutligen segrat … samtidigt illustrerades just dysfunktionen i de kolinerga interneuronen som är välkänd patogenes i dessa tillstånd. Bensodiazepiner och baklofen nämndes liksom tidigare. Järnchelatorn deferiprone, en 12 veckors dubbelblind placebokontrollerad studie presenterades, inga resultat klara ännu, dock.

Vikten av att träffa korrekt ”sweet spot” vid pallidumstimulering med DBS men också parkinsonism-induktion vid stimulering av Gpi som illustrering av vikten av att just hitta korrekt ”sweet spot” vid dessa tillstånd. Beskrevs också den heterogenecititet som gäller avseende effekterna av DBS vid så kallade ”combined dystonias” med excellent response vid myoklonus dystoni , very good to good vid DYT1-orsak och ner till ineffektivitet vid Rapid Onset Dystonia Parkinsonism (ATP1A3).

GENMODIFIERANDE BEHANDLINGAR

”Translating Genetic Discoveries into Disease Modifying Strategies for PD” var temat för ett av de parallella sessionerna. Mark Cookson, Ryan Davis och Ziv Gan-Or gav sina bilder av hur denna grundforskning utvecklas. Adeno-associerade virala (AAV) vektorer är en snabbt växande genterapiplattform för behandling av neurologiska sjukdomar. I prekliniska studier har transgener som kodar terapeutiska proteiner, mikroRNA, antikroppar eller genredigeringsmaskiner framgångsrikt levererats till centrala nervsystemet med naturliga eller konstruerade virala kapsider via olika administreringsvägar. Inledande kliniska studier har visat god säkerhet vid neurodegenerativa sjukdomar.

Som åhörare blir man ödmjuk inför bilden av cellernas ”häftigaste organeller” som föreläsaren uttryckte det. Ett schema som var mer täckt av enzymatiska reaktioner och molekylära transportmekanismer än jag någonsin tidigare sett, ger en sundare inställning till de utmaningar man står inför för att förstå mekanismerna då nya interaktioner med patologiska processer vid till exempel GBA-mutationer ska prövas.

Denna kongress visade sig ha ett nytt rekord i antalet deltagare. Kombinationen av kopplingar mellan fransk medicinhistoria (neurologi), vald plats och klimat spelar nog in men man måste konstatera att intresset för området är stort, att problematiken runt gåtornas lösning betydligt mer omfattande än någon kunnat förutspå för bara tio år sedan. För att avsluta med samma spaning som i inledningen: Förväntningarna på sjukdomsmodifierande behandlingar är stora, målet med BOT som förtecken låter vänta på sig, men aktiviteterna och framstegen är globalt eskalerande och kartan blir alltmer detaljerad. Har vi själva kontroll på våra drabbade patienter när dagen kommer för nytänkande?

ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD

Genetik vid multipel skleros –

I den kliniska vardagen, och särskilt när man diskuterar med personer som just fått diagnosen multipel skleros (MS), är en vanlig fråga om sjukdomen är ärftlig. Det är då inte helt lätt att ge ett väldigt distinkt svar eftersom sjukdomen tillhör gruppen komplexa sjukdomar där det inte är en enskild faktor som är orsakande, utan många, ofta samverkande faktorer, både genetiskt predisponerande och livsstils-/miljöfaktorer, som dessutom ofta samverkar. Den här översikten av **Tomas Olsson** syftar till att ge en beskrivning av vad vi vet i dag om genetiken vid MS, hur det ska hanteras i den kliniska vardagen och hur vi på sikt kan använda genetiska data för att bättre förstå sjukdomen och kanske också bidra till att utveckla nya mer precisa behandlingar vid MS.

tidigare lärdomar och nya data

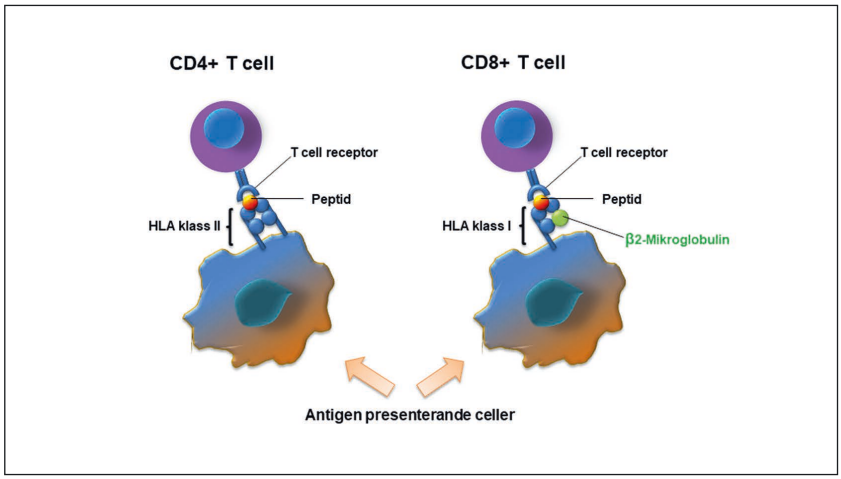
BASDATA KRING ÄRFTLIGHET

Det finns solida belägg för en ärftlig komponent i risken för att utveckla MS; det handlar framför allt om studier av MS hos anhöriga till personer med MS. Mest tydligt är studierna av en- och tvåäggstvillingar, där risken för en enäggstvilling till en person med MS är cirka 17 procent medan risken för en tvåäggstvilling är lika stor som för vanliga syskon, i storleksordningen 2–4 procent.[1] Liknande riskökningar finns för barn till en förälder med MS. Detta kan jämföras med risken i den allmänna populationen i Sverige som ligger kring 0,2 procent. Hos cirka 15–20 procent av personer med MS får man en anamnes på någon släkting med MS. I huvuddelen av de enskilda fallen hittar man alltså ingen släkting med sjukdomen. Å ena sidan visar dessa skillnader i konkordans för MS mellan en- och tvåäggstvillingar att det finns en genetisk predisposition för sjukdom. Å andra sidan visar diskordansen att enbart genetiska avvikelser inte kan förklara sjukdom, utan att livsstil och andra mer eller mindre definierade faktorer kan öka risk. Stora framsteg har gjorts under senare år inom båda dessa områden.

Redan i den praktiska kliniska kontakten med särskilt nydiagnostiserade personer med MS, är det viktigt att kunna dessa basdata. En vanlig fråga är hur stor risken är för att ens barn kommer att få MS? Utgör ärftlighet ett hinder för att skaffa barn? Ökar risken för att få andra organspecifika inflammatoriska sjukdomar, till exempel inflammatorisk tarmsjukdom eller typ 1 diabetes?

Å ena sidan ökar ärftligheten risken cirka 10–20 gånger, jämfört med allmänna populationen, för att något barn ska få MS. Å andra sidan kan man uttrycka sannolikheten som att man får skaffa upp till 50 barn för att något av barnen ska få sjukdomen. I diskussionen med patienten kan man också anföra att de MS-disponerande varianter av gener inte är sjukdomsgener i traditionell bemärkelse. Det troliga är att dessa genvarianter selekterats under evolutionen och gett överlevnadsfördelar mot infektioner, och alltså är ”nyttiga” och därmed inte stigmatiserar personen med MS-disponerande sjukdomsgener.

Emellertid kan rådgivning om att undvika vissa faktorer som är associerade till ökad risk vara extra viktigt till föräldrar med MS som jag diskuterar nedan.



Figur 1.
Funktionen av HLA klass II- och klass I-molekyler. Genetiska skillnader i nukleotidsekvens för HLA-molekylerna ger i sin tur olika form på den peptidbindande fickan som finns, vilket gör att olika spektra av antigena peptider binds och presenteras för T-celler hos olika individer. Varje organspecifik inflammatorisk sjukdom har sin egen HLA-association till sjukdom, för MS HLA DRB1*15:01, för reumatism DRB1*04. Vid MS är klass I HLA-A2-molekylen skyddande, men hur vet man inte. Sekretion av immundämpande cytokiner? Bättre cellulärt immunsvar mot EBV? Figuren är ritad av min kollega Mohsen Khademi i vår forskningsgrupp.

> ”Å andra sidan visar diskordansen att enbart genetiska avvikelser inte kan förklara sjukdom, utan att livsstil och andra mer eller mindre definierade faktorer kan öka risk.”

I en studie i ett flergenerationsregister kunde vi för några år sedan visa att endast MS och inte andra inflammationssjukdomar ökade risk för MS.[2] Riskökande genvarianter verkar alltså i huvudsak vara sjukdomsspecifika, något som man också sett i de på senare år genomförda studierna med markörer över hela genomet där den stora majoriteten av genvarianter är unika för respektive inflammationssjukdom.[3]

HLA-GENER OCH MS

HLA betyder human leucocyte antigen. HLA-komplexets gener ligger på kromosom 6 hos människa och innehåller omkring 200 arvsanlag varav de flesta har med immunfunktion att göra. De viktigaste i det här sammanhanget är HLA Klass II- och HLA Klass I-gener. Ett hinder när man diskuterar dessa gener vid inflammationssjukdom är den ganska komplexa nomenklaturen. Vid MS kunde man redan på 1970-talet visa att vissa varianter av dessa gener påverkar risk för att få MS. Sedan dess har analysen av MS-riskassociationen förfinats betydligt, men man är ännu inte säker på mekanismerna för ökning av risk av vissa genvarianter.

Den grundläggande funktionen av HLA klass II-proteinerna är att på cellytan av en antigenpresenterande cell presentera korta peptider [Figur 1], i första hand från infektiösa agens, för CD4+ T-hjälparceller som då aktiveras och expanderar för att få immunitet mot en patogen. Peptiderna presenteras i en ficka i proteinet och den genetiska variationen mellan individer gör att presentationen kan bli mer eller mindre effektiv mot skilda patogener. HLA-molekylerna är de som skiljer mest mellan individer i populationen, sannolikt för att det finns ett evolutionärt tryck att bevara arten, men inte individen, från patogener som försöker undgå individers immunförsvar.

Som en oönskad bieffekt vid MS är en specifik HLA klass II-variant benämnd HLA DRB1*15:01 associerad till ökad risk för MS, ungefär tre gångers riskökning. Den förekommer i cirka 30 procent av vår nordiska population, och är ett exempel på en genvariant som är nyttig i immunförsvar, men bär med sig en ökad risk för att få MS. En teori varför just denna variant associerar till ökad MS-risk är att ”protein-fickan” är särskilt bra på att presentera peptidfragment från protein i centrala nervsystemet som ju angrips av immunkompetenta celler, sannolikt autoimmuna, vid MS. I försöksdjurssystem har man bevis för detta, men inte tvärsäkert vid human MS.

HLA klass I-molekyler presenterar på liknande sätt peptider från patogener för CD8+ cytotoxiska T-celler, givetvis viktigt i immunförsvar framförallt intracellulära patogener som virus. De kan också i vissa sammanhang ha en immundämpande funktion. En variant, HLA-A2 associerar till ett partiellt skydd mot MS. Här vet vi väldigt lite om mekanismerna.

Emellertid är det dessa HLA-gener som har de starkaste associationerna till risk för MS, och vi och andra har studerat hur de kan samverka med livsstilsfaktorer med ibland mycket starka effekter.

INTERAKTION MELLAN GEN OCH OMGIVNING

Den stora diskordansen mellan enäggstvillingar talar starkt för att livsstils-/omgivningsfaktorer också har betydelse för MS-risk. Traditionellt har epidemiologer och genetiker arbetat separat. I en studie benämnd Epidemiology of MS (EIMS) som rekryterar nyinsjuknade i MS och populationsbaserade kontroller matchade för kön, ålder och område i Sverige har vi försökt råda bot på detta genom att samla in både livsstilsfaktorer genom ett omfattande frågeformulär och DNA, serum och plasma. Detta har möjliggjort studier av hur riskgener och omgivningsfaktorer kan interagera. Vi har då jämfört data med de gener som är mest associerade till MS, det vill säga HLADRB1*15:01 och HLA-A2.[4]

Faktor	OR	HLA-geninteraktion	Kombinerad OR
Rökning	~1,6	+	14
EBV-serologi	~3,6	+	~15
Vitamin D <50nM	~1,4	kanske	–
Adolescent fetma/ BMI >27	~2	+	~15
CMV-serologi	0,7	nej	–
Nattarbete	~1,7	nej	–
Låg solljusexponering	~2	kanske	–
Körtelfeber	~2	+	7
Passiv rökning	~1,3	+	6
Exponering för organiska lösningsmedel	~1,5	+	7
Hjärnskakning	1,2–2,3	okänt	–
Oralt snus	0,5	nej	–
Alkohol	~0,6	nej	–
Kaffe	~0,7	nej	–

Tabell 2. Sammanfattning av livsstils-/omgivningsfaktorer och deras samverkan med HLA-/MS-riskgener.[4]

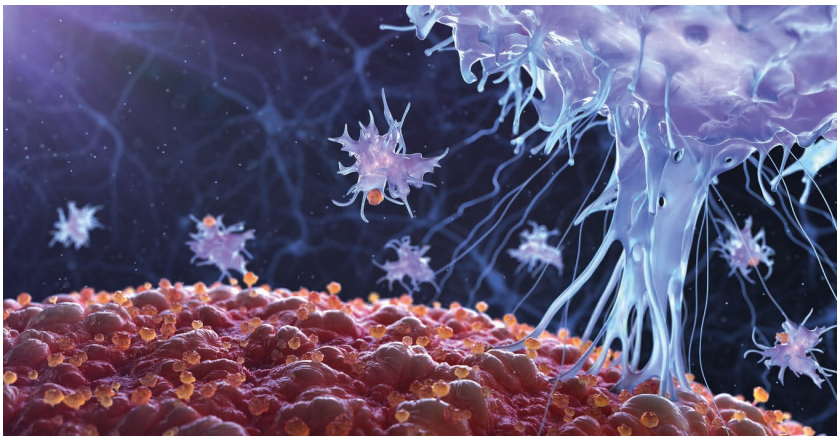
Medan de flesta livsstilsfaktorerna ger riskökningar i storleksordningen 1,5–3 gånger jämfört med populationsbaserade kontroller (dvs odds ratio; OR 1.5–3), kan man se riskökningar upp till 10–20 gånger i de fall man både är bärare av HLADRB1*15:01 och saknar den skyddande HLA-A2 [se tabell 2]. Mer populärt uttryckt kan man tala om riskökningar om 2.000 procent. Det rör faktorer som rökning, exponering för lösningsmedel, övervikt, tecken på Epstein-Barr virusinfektion. De flesta faktorerna verkar agera i adolescensen. Här kan det finnas utrymme för prevention. Att förhindra rökning och övervikt gäller självfallet alla, men det kan vara särskilt viktigt att råda personer med MS att så långt som möjligt avråda sina barn från rökning och försöka hindra övervikt, eftersom de har en ökad genetisk vulnerabilitet. Rökning har också visats försämra förloppet av MS efter diagnos. Vad gäller rökning är det inte tobaken i sig som är skadlig utan själva luftvägsirritationen. Snusning är i själva verket skyddande, och för nikotinister som inte kan sluta röka är då snus ett bättre alternativ. En annan skyddande faktor är solljusexponering, och man torde kunna rekommendera ”modest” sådan, i balans gentemot melanomrisk. Alltfler data tyder på att det är själva UV-strålningen som är viktig, i relation till vitamin D som är en konsekvens av solljusaktivering. Mekanismen är oklar men kan hypotetiskt relateras till induktion av regulatoriska T-celler.

Mekanismerna för dessa interaktioner är inte klarlagda, men det finns hypoteser som kan prövas. Lungan är ett immunreaktivt organ och luftvägsirritationen aktiverar immunkompetenta celler som också är proinflammatoriska, och experimentellt finns visat att sådana autoimmuna celler migrerar till CNS. Övervikt ger en generell lätt systemisk proinflammatorisk aktivering som kan dra med sig autoimmuna T-celler.

Själva interaktionerna med HLA klass I- och II-gener utgör ett starkt argument för att livsstils-/omgivningsfaktorer också agerar på immunsystemet i deras påverkan på MS-risk, eftersom HLA-molekylerna är de som aktiverar T-lymfocyter.

GENOMVIDA ASSOCIATIONSSTUDIER

Länge fanns förhoppningar om att man skulle kunna hitta enskilda genvarianter som starkt förknippades med MS, och många studier gjordes i familjematerial av MS, utan framgång. Explosionen i kunskaperna kring DNA och allt effektivare tekniker att sekvensera DNA hos människa och kartläggning av så kallad singel nucleotide polymorphisms (SNPs) har resulterat i associationsstudier av i det närmaste alla komplexa sjukdomar, inkluderande MS. Studierna kräver mycket stora material av personer med MS och adekvata kontroller.



”Data talar starkt för att MS i sin patogenes drivs av immunsystemet, något som ju också stöds av de påtagliga behandlingseffekter vi har av medel som ingriper i immunsystemet.”

Det engelska begreppet är genome wide association studies (GWAS). Studierna har kommit i omgångar och allt eftersom genererat allt fler associationer till lokus i arvsmassan. Den senaste studien vid MS, med ett starkt svenskt deltagande publicerades i Science, baserat på 47.429 personer med MS och 68.374 kontroller. I den studien kunde man identifiera 233 genvarianter associerade till MS. Av dessa ett knappt 30-tal i HLA-komplexet.[5] Vad har vi då lärt oss i att förstå MS, kan annan nytta finnas av informationen och har det betydelse kliniskt?

Sammantaget förklaras cirka hälften av MS-ärftligheten av de nu kartlagda enskilda associationerna. Mycket återstår alltså att finna, men en möjlighet till att vi inte känner till 100 procent av effekterna kan bero på: 1) Interaktioner mellan gen-loci som är svårstuderat; 2) Interaktioner med livsstilsfaktorer som vi sett med HLA-generna beskrivet ovan, också svårt att studera med de låga ORs icke-HLA-gener har; 3) Det kan finnas väldigt många gener med så små effekter att de inte kan fastställas med nuvarande statistiska metoder; 4) Det kan finnas många sällsynta mutationer som inte låter sig upptäckas.

Till skillnad från HLA-generna, så har var och en av GWAS-generna modesta eller små effekter med ORs upp till 1,3. En del i fältet tycker detta är för lite för att vara intressant, men om man av slumpskäl samlat på sig många av de riskökande varianterna, kommer man upp i betydande riskökningar.

I ett fåtal fall har man lokaliserat den avgörande effekten till exon som kodar för proteinet i fråga, och som i sin tur direkt påverkar proteinets funktion. Det gäller till exempel tyrosine kinas 2 som diskuteras nedan. Dock ligger de flesta associerade SNPs utanför exon, i genexpressionsreglerande områden. Detta kan leda till ökat eller minskat uttryck av proteinerna. Det blir då inte heller klart exakt vilka gener om regleras. Ofta hänför man effekten till den mest närliggande genen till de SNPs som är associerade. Men regleringen kan vara till andra gener på viss distans, och ibland hela set av gener.[6]

En viktig lärdom från MS-GWAS är att nästan alla associerade loci kopplar till gener med funktion i immunsystemet. Dels till den adaptiva immuniteten, det vill säga antigenspecifika B- och T-celler, men också till gruppen av gener i det vi brukar kalla innate immunity. Här inkluderas monocyter, dendritiska celler men också mikroglia i CNS. Det senare kan ge uppslag hur vi ska komma åt progressiv MS-sjukdom som mycket väl kan drivas av innate immunity-celler. Data talar starkt för att MS i sin patogenes drivs av immunsystemet, något som ju också stöds av de påtagliga behandlingseffekter vi har av medel som ingriper i immunsystemet. Detta är då i kontrast mot en del forskares teorier att MS primärt skulle vara en neurodegenerativ sjukdom som sekundärt leder till inflammation.

En annan intressant observation är att de allra flesta associationerna är unika för MS och inte ses i andra inflammationssjukdomar som till exempel reumatism. Generna verkar organspecifika, vilket är naturligt eftersom det endast är CNS som angrips vid MS. Ett möjligt undantag är primär biliär cirrhos, där större överlapp finns.[3]

En stor poäng med GWAS-kartläggningen är att vi fått en karta över de immunmekanismer som kan vara viktiga för just MS. Tusentals molekyler kan vara involverade i immunitet. Men här får vi en karta över de immunpatogenesvägar som man kan koncentrera MS-forskningen på. Allt i syfte att hitta terapier som är mer selektiva för MS och inte stör immuniteten vi behöver till exempel i infektionsförsvar och kanske också i så kallad ”immune surveillance” mot cancer.

FRAMTIDA FORSKNING

Framtiden nu i den genetikorienterade forskningen är dels att förstå vilken genetik som driver svårighetsgrad av MS, inkluderande progressiv sjukdom, men också att förstå mekanismerna bakom de genetiska associationerna.

Hittills har väldigt få associerade gener förklarats mekanistiskt. Jag ger ett par exempel. Tumor nekros faktor (TNF) som är sjukdomsdrivande vid reumatism, visade sig vara skyddande

vid MS. Lars Fuggers grupp i Oxford kunde visa att den MS-associerade genen för ett TNF-bindande protein gav en ökad halt av en löslig receptor för TNF, som därmed minskade mängden av TNF i blod, och därmed minskat MS-skydd. Samma grupp publicerade nyligen mekanismen för TYK2-associationen vid MS. Den MS-associerade varianten av TYK2 gav en minskad signalering av proinflammatoriska cytokiner, och därmed minskad sjukdom, utan att infektionsförsvar blivit sämre och detta är nu grunden för läkemedelsutveckling. I vår grupp har vi visat att den MS-associerade genen för IL22-bindande protein, ger en ökad produktion av proteinet och därmed minskning av IL22 som paradoxalt nog är sjukdomsdrivande i hudinflammation, men skyddande i CNS, också av betydelse för eventuell framtida terapeutisk manipulation av IL22-systemet.[7]

KONKLUSION

Slutligen, så länge jag minns, har man talat om att ”lösa MS-gåtan”. Vi vet nu att det inte är en gåta, utan flera hundra, där många av faktorerna nu är definierade, både genetiska och vad avser livsstil/omgivning, samt deras samspel. I allt kommer detta leda till både bättre prevention och mer selektiv behandling.

TOMAS OLSSON
Professor i neurologi,
Institutionen för klinisk neurovetenskap,
Karolinska Institutet
tomas.olsson@ki.se

1. Westerlind H, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. Brain 2014; 137:770-778.

2. Roshanisefat H, Bahmanyar S, Hillert J, Olsson T & Montgomery S. Shared genetic factors may not explain the raised risk of comorbid inflammatory diseases in multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2012; 18:1430-1436.

3. Olafsson S, et al. Fourteen sequence variants that associate with multiple sclerosis discovered by meta-analysis informed by genetic correlations. NPJ Genom Med 2017; 2:24.

4. Olsson T, Barcellos LF & Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2017; 13:25-36.

5. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. Science 2019; 365.

6. James T, et al. Impact of genetic risk loci for multiple sclerosis on expression of proximal genes in patients. Hum Mol Genet 2018; 27:912-928.

7. Lindahl H, et al. IL-22 Binding Protein Promotes the Disease Process in Multiple Sclerosis. J Immunol 2019; 203:888-898.

Instruktionsfilmer
inom **NEUROLOGI**

– för dig och dina patienter

Även som APP

***Ett* enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning**

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se

Kollapsande kärl i halsen när vi står upp

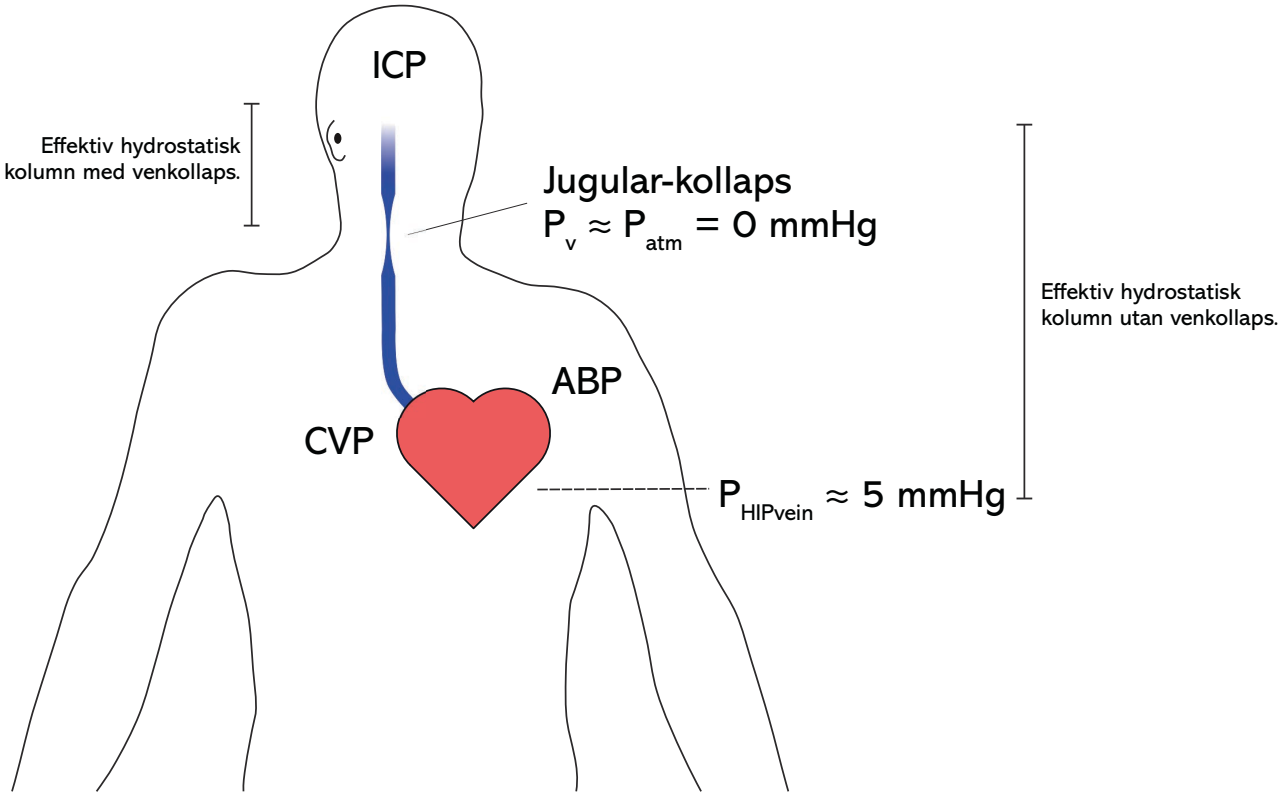
Det är sedan tidigare känt att vener i halsen faller ihop, eller ”kollapsar”, när vi ställer oss upp från en liggande till en upprätt kroppsposition. Forskning från Umeå har nu visat att denna kollaps kan spela en avgörande roll i regleringen av trycket i hjärnan i denna position. Detta samband kan ha betydelse för diverse neurologiska sjukdomar där misstankar om en störning i hjärntrycket föreligger, och kan även bidra med viktig kunskap för att förstå de synrubbningar som drabbar astronauter efter längre vistelser i tyngdlöshet. Läs mer i denna artikel av **Petter Holmlund**, Umeå universitet.

Denna artikel berör mitt avhandlingsarbete som jag försvarade den 31 mars 2019 vid Umeå universitet. Avhandlingen är en del i ett större projekt som leds av professor Anders Eklund och professor Jan Malm, Umeå universitet. Det övergripande projektet är finansierat av svenska Rymdstyrelsen och Vetenskapsrådet.

VENKOLLAPS I HALSEN

I liggande kroppspositioner dräneras vanligtvis det mesta av blodet från hjärnan genom halsvenerna *vena jugularis interna* som leder blodet tillbaka till hjärtat.[1] I denna kroppsposition är trycket i vensystemet positivt och ungefär lika överallt (=centrala ventrycket) vilket blåser upp jugularvenerna, och resistansen för flöde är låg genom dessa kärl. När vi sedan ställer oss upp från en liggande position, vill gravitationen driva/omfördela vätska och vävnad nedåt, vilket ger upphov till hydrostatiska effekter i kroppen (vätskepelare bildas), och trycket i jugularerna sjunker. När trycket i jugularerna till slut sjunker under det omgivande atmosfärstrycket kollapsar dessa ytliga vener. Denna kollaps ökar flödesresistansen i venerna, och en betydande del av blodet omdirigeras till andra parallella flödesvägar, såsom vertebralvenerna.[1,2] Denna ökade venresistans gör också att ventrycket i jugularerna hålls runt atmosfärsnivå och ventrycket i huvudet sjunker därför betydligt mindre än vad det annars hade gjort [Figur 1].[3] Eftersom venöst blod delar det begränsade utrymmet i kraniet med hjärnvävnad, cerebrospinalvätska och arteriellt blod, samt att cerebrospinalvätskan som omger hjärnan absorberas till det venösa blodet, spelar denna regleringsfunktion en viktig roll för det intrakraniella trycket.

reglerar trycket i hjärnan



Figur 1. Illustration av venkollapsen i halsen och den resulterande effektiva hydrostatiska kolumnen på vensidan jämfört med ett system utan kollaps. På artärsidan där trycket är högt gäller också den hydrostatiska kolumnen från hjärtat. CVP=centralt ventryck; ABP=arteriellt blodtryck; ICP=intrakraniellt tryck; P_v=ventryck i halsen; $P_{HIPvein}$=trycket i den hydrostatiska indifferenspunkten i vensystemet (dvs den punkt där trycket är oförändrat vid lägesändringar från liggande till upprätt).

INTRAKRANIELLT TRYCK OCH KROPPSPOSITION

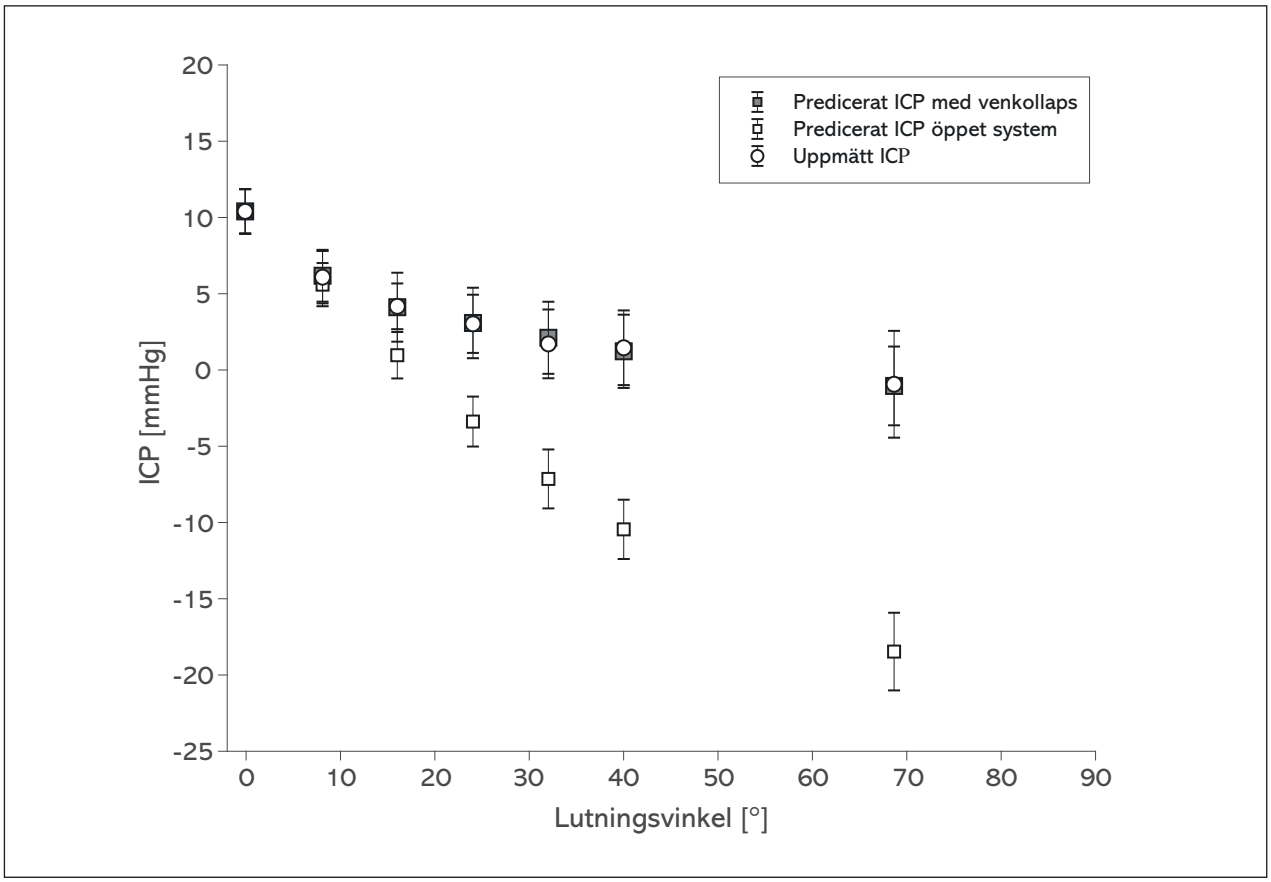
Det intrakraniella trycket är trycket i hjärnan och den omgivande cerebrospinalvätskan. Det intrakraniella trycket är en viktig komponent för hjärnans arbetsmiljö och spelar en central roll med avseende på hjärnans blodförsörjning. Störningar i det intrakraniella trycket associeras både med kritiska neurologiska tillstånd som traumatisk hjärnskada (traumatic brain injury) men även kroniska tillstånd som hydrocefalus (där de cerebrala ventriklarna förstoras) och idiopatisk intrakraniell hypertension. Men trots betydelsen av det intrakraniella trycket saknas fortfarande grundläggande förståelse för flera av de reglermekanismer som kontrollerar detta tryck. Ett viktigt exempel är regleringen av det intrakraniella trycket i upprätta kroppspositioner (stående/sittande). Vi vet att det intrakraniella trycket minskar när vi ställer oss upp,[4,5] men kontrollmekanismerna som reglerar vad trycket faktiskt blir saknar fortfarande kartläggning. Studier av denna reglering är starkt motiverade då de flesta människor, inklusive patienter, spenderar största delen av sin vakna tid i en upprätt kroppsposition, medan kliniska undersökningar av det intrakraniella trycket allt som oftast utförs i en liggande position. Denna reglering kan potentiellt vara av betydelse både för diagnostik och behandling av diverse neurologiska sjukdomar där en störning i hjärntrycket föreligger.

”Men trots betydelsen av det intrakraniella trycket saknas fortfarande grundläggande förståelse för flera av de reglermekanismer som kontrollerar detta tryck.”

HYPOTES OCH BESKRIVNING AV STUDIEN

Hypotesen som vi ville testa var att det intrakraniella trycket regleras av tryckeffekter på vensidan. Mer specifikt av hydrostatiska effekter i vensystemet som i sin tur påverkas av venernas kollaps i upprätta kroppspositioner. För att testa hypotesen utförde vi simultana mätningar av det intrakraniella trycket (via lumbal-punktion), centralt ventryck (kateter) och jugular-kollaps i halsnivå (ultraljud) i en grupp friska försökspersoner i 7 olika vinklar från supint till sittande (maxlutning på ryggstödet var 71 grader).[6] Det intrakraniella trycket justerades hydrostatiskt och refererades till yttre hörselkanalen för att approximera mitten av hjärnan.

Resultaten bekräftade att venernas kollaps noggrant kunde beskriva de generella tryckförändringarna för alla undersökta



Figur 2. Jämförelse mellan uppmätt och predicerat intrakraniellt tryck mot lutningsvinkel från en liggande (supint) till en sittande kroppsposition (medel±SD) (P-värden 0.65-0.94). Huvudsakliga prediktionen baserades på jugularkollaps, och hydrostatik i vensystemet. Resultaten för predicerat intrakraniellt tryck utan venkollaps presenteras för jämförelse.

”Resultaten kan även vara av relevans inom vård av traumatisk hjärnskada, där patientens huvud ibland höjs måttligt för att minska det intrakraniella trycket, men där optimala valet av lutningsvinkel är omdebatterad.”

kroppspositioner [Figur 2] vilket starkt stödjer hypotesen att venkollaps i halsen är en avgörande komponent i regleringen av det intrakraniella trycket i upprätta kroppspositioner.

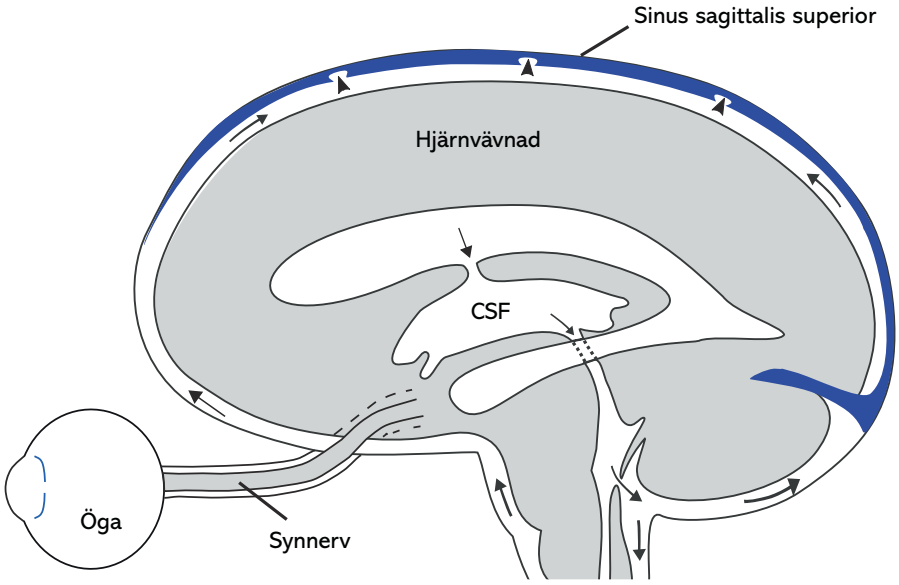
För jämförelse inkluderades även en analys där jugularkollaps inte inkluderats [vita kvadratiska markörer, Figur 2] vilket leder till en grov underskattning av det intrakraniella trycket i mer upprätta positioner. Figur 2 visar även på att det intrakraniella trycket först sjunker snabbare vid låga lutningsvinklar (innan kollaps) och sedan långsammare vid högre vinklar (efter kollaps).

Beskrivningen av det intrakraniella trycket överensstämde mycket väl även på individnivå, men individuella avvikelser förekom för några subjekt vid högre lutningsvinklar. Dessa resultat antydde bland annat att kollapsen inte nödvändigtvis är begränsad till halsen (alltså extra-kraniellt) utan kan i vissa fall även förekomma intrakraniellt. Detta motiverar vidare studier på större material för att utröna om det finns grupper av människor som avviker på liknande sätt och vad detta kan bero på.

Resultaten visade också att det uppmätta intrakraniella trycket hade större spridning i upprätt än i liggande position, i linje med tidigare forskningsresultat.[4] Detta kan delvis bero på variationer i venkollapsen och stödjer fortsatt det faktum att mätningar av intrakraniellt tryck i upprätta kroppspositioner kan bidra med ytterligare information som en mätning i horisontella positioner inte kan.

BETYDELSE NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

Venkollapsens roll i kroppslägesregleringen av det intrakra-



Figur 3. Visualisering av CSF-cirkulationen och CSF-utrymmet runt synnerven.

niella trycket kan möjliggöra för nya hypoteser kring sjukdomar med misstänkta störningar i det intrakraniella trycket, och där avvikelser i detta reglersystem kan vara en del av eller ett uttryck för sjukdomsutvecklingen. I fallet idiopatisk intrakraniell hypertension har tidigare forskning visat stöd för att förträngningar i kraniella[7] och extra-kraniella[8] vener kan vara möjliga bakomliggande orsaker (eller åtminstone bidra) till det förhöjda trycket i dessa patienter. Vidare kan resultaten ha betydelse för behandlingen av både idiopatisk intrakraniell hypertension och hydrocephalus, som ofta sker genom en CSF-shunt där cerebrospinalvätska dräneras direkt från de cerebrala ventriklarna till andra områden i kroppen (såsom buken) och där överdränage är vanligt förekommande komplikationer i stående/sittande positioner.

Resultaten kan även vara av relevans inom vård av traumatisk hjärnskada, där patientens huvud ibland höjs måttligt för att minska det intrakraniella trycket, men där optimala valet av lutningsvinkel är omdebatterad. En ökad förståelse för relationen mellan det intrakraniella trycket och venkollaps skulle kunna bidra med kunskap som underlättar valet av lutningsvinkel. Då kollaps sker redan runt 20 graders kroppslutning [synligt i Figur 2], antyder resultaten i vår studie att en stor del av sänkningen av det intrakraniella trycket kan uppnås genom en kroppslutning lite över denna vinkel, och att trycket blir mindre känsligt för ytterligare lutning efter detta.

INTRAKRANIELLT TRYCK OCH ASTRONAUTER

Intresset för länken mellan det intrakraniella trycket och kroppsposition/gravitation har även ökat i takt med det ökande antalet rapporteringar om synrubbningar som drabbar astronauter ombord på den internationella rymdstationen ISS.[9] Det som händer är att astronauterna förlorar synskärpan efter en längre tid i tyngdlöshet, och upp till 60 procent av långtidsresenärerna verkar vara drabbade.[10] NASA har tidigare beskrivit dessa synrubbningar som ett av de större medicinska hoten mot längre resor i rymden, såsom till Mars. Vid återkomst till jorden har magnetkameraundersökningar visat på fynd som vanligen förekommer i patienter som utvecklat idiopatisk intrakraniell hypertension här på jorden, såsom hoptryckning av ögongloberna och i vissa fall papillödem,[9] vilket har lett till hypotesen att synrubbningarna uppstår på grund av ett ökat intrakraniellt tryck. Det intrakraniella trycket kan fortplanta sig fram till ögat genom att cerebrospinalvätska omger synnerven ända fram till ögat [Figur 3] och ett ökat intrakraniellt tryck ger då en obalans mellan trycket i ögat och det intrakraniella trycket som skulle kunna förklara de kliniska fynden. I en kompletterande studie i avhandlingen mätte vi både ögontryck och intrakraniellt tryck samtidigt i liggande, sittande och nedåtlutande kroppspositioner och lyckades påvisa att tryckskillnaden mellan öga och hjärna är beroende av vår kroppsposition,[11] något som inte tidigare visats. Detta ger en potentiell förklaring till hur ett tyngdlöst tillstånd kan resultera i en störd tryckbalans mellan öga och hjärna, då detta beroende försvinner tillsammans med gravitationen på rymdstationen. Detta resultat uppstod till stor del för att de perioder av lägre intrakraniellt tryck som uppstår när vi står upp på jorden helt försvinner ombord på ISS, där det intrakraniella trycket teoretiskt sett bör bete sig som om vi hela tiden låg ned utan hydrostatiska gradienter. Resultaten motiverar mätningar av intrakraniellt tryck på ISS för jämförelse med det jordbundna tillståndet.

Astronauten Christina Koch, som återvände till jorden den 6 februari efter 328 dagars arbete på den internationella rymdstationen ISS; hon är därmed den kvinna som vistats längst tid i rymden. Foto: NASA.

REFERENSER

1. Valdueza JM, von Munster T, Hoffman O, Schreiber S, Einhaupl KM. Postural dependency of the cerebral venous outflow. Lancet 2000; 355(9199):200-201.

2. Stoquart-Elsankari S, Lehmann P, Villette A, Czosnyka M, Meyer M-E, Deramond H, et al. A phase-contrast MRI study of physiologic cerebral venous flow. J Cereb Blood Flow Metab 2009; 29:1208-1215.

3. Avasthey P. Venous pressure changes during orthostasis. Cardiovasc Res 1972; 6:657-663.

4. Qvarlander S, Sundström N, Malm J, Eklund A. Postural effects on intracranial pressure: modeling and clinical evaluation. J Appl Physiol 2013; 115:1474-1480.

5. Petersen LG, Petersen JCG, Andresen M, Secher NH, Juhler M. Postural influence on intracranial and cerebral perfusion pressure in ambulatory neurosurgical patients. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2016; 310:R100-104.

6. Holmlund P, Eklund A, Koskinen L-OD, Johansson E, Sundström N, Malm J, Qvarlander S. Venous collapse regulates intracranial pressure in upright body positions. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2018; 314:R377-385.

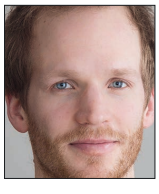
7. Pickard JD, Czosnyka Z, Czosnyka M, Owler B, Higgins JN. Coupling of sagittal sinus pressure and cerebrospinal fluid pressure in idiopathic intracranial hypertension--a preliminary report. Acta Neurochir Suppl 2008; 102:283-285.

8. Zhou D, Meng R, Zhang X, Guo L, Li S, Wu W, et al. Intracranial hypertension induced by internal jugular vein stenosis can be resolved by stenting. Eur J Neurol 2018; 25:365-e13.

9. Mader TH, Gibson CR, Pass AF, Kramer LA, Lee AG, Fogarty J, et al. Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight. Ophthalmology 2011; 118:2058-2069.

10. Lee AG, Tarver WJ, Mader TH, Gibson CR, Hart SF, Otto CA. Neuro-Ophthalmology of Space Flight. J Neuroophthalmol 2016; 36:85-91.

11. Eklund A, Johannesson G, Johansson E, Holmlund P, Qvarlander S, Ambarki K, et al. The pressure difference between eye and brain changes with posture. Ann Neurol 2016; 80:269-276.



PETTER HOLMLUND
Doktor i Medicinsk vetenskap – Medicinsk Teknik, Umeå universitet
petter.holmlund@umu.se

Referat från kursen

”HUVUDVÄRK

– Aktuella principer och behandlingsstrategier”

Huvudvärk är ett av våra vanligaste tillstånd, bara migrän drabbar hela 1,5 miljoner människor i Sverige. På grund av detta är det en påtaglig orsak till arbetsfrånvaro och livskvalitetsminskning. Forskningen har den senaste tiden lett till en bättre förståelse av den underliggande patofysiologin vid flera huvudvärkstyper, inte minst migrän, vilket har lett till att flera nya läkemedel kunnat utvecklas med god potential att markant förbättra tillståendet för många drabbade. Detta är ett sammandrag av kursen ”Huvudvärk – Aktuella principer och behandlingsstrategier”, anordnad av Svenska Huvudvärkssällskapet i samarbete med Novartis 21–22 oktober 2019. Kursen var Lipus-certifierad och riktade sig till neurologer, både färdiga specialister och ST-läkare. Innehållet var mycket omfattande och täckte ett mångfacetterat fält av huvudvärksproblematiken, därför har **Eric Thelin** och **Anna Steinberg** i detta referat valt att avgränsa sig till avsnittet som fokuserade på migrän.

PATOFYSIOLOGI VID MIGRÄN

Det finns en rad olika teorier om hur migrän uppkommer. Det som traditionellt lärts ut är den vaskulära teorin, där blodkärlen utsätts för en retning som leder till att de först kontraherar (skapar en övergående ischemi som kan ge aura) och sedan en dilatation av kärlen (denna vaskulära dynamik ger den klassiska pulserande huvudvärken). En modernare teori baseras på inflammation, i synnerhet dural inflammation, som en trigger för värken. Cortical spreading depression/depolarisation har också förts fram som en möjlig orsak till aurafenomen och huvudvärken som följer. Nu vet man att en migränattack är mer komplex och har troligen olika specifika cerebrala ursprung, troligen föreligger en kombination av faktorer nämnda ovan. Vid mer kronisk migrän sker en perifer sensitisering. Detta sker troligen på grund av kemisk irritation av inflammatoriska substanser. Till slut fås en central sensitisering med en abnorm aktivitet i thalamus (centrala trigeminala areor) vilket resulterar i mer frekventa och intensiva anfall.

Då alla människor utsätts dagligen för samma triggers, men enbart 15–20 procent av populationen får migrän, finns det troligen olika genetiska predispositioner. Nya genetiska analyser har funnit 144 olika gener som verkar spela en roll i patofysiologin kring migrän. Undersökningar med funktionell magnetkamera (fMRI) har påvisat att blodflödet ändrar sig under migränanfallet. Man ser då aktivitet i hypothalamus under premonitory fasen (fasen före aurafenomen), i visuell cortex under aurafas, i hjärnstam under huvudvärksfasen och hela hjärnan under postdromalfasen.

Anna Sundholm, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Lars Edvinsson, professor vid Lunds universitet.

Det har bedrivits omfattande forskning kring signalsubstanser vid migrän. De perivaskulära nerverna i hjärnan, som troligen spelar en stor roll vid migrän, utnyttjar olika signalsubstanser beroende av om det är sympatiska eller parasympatiska. Initialt trodde man att substans-P var den viktigaste mediatorn och utvecklingen av substans-P-receptorblockare var ett stort fält. I dag ser man däremot att calcitonin gene-related peptide (CGRP) verkar spela en större roll.

CGRP är en peptid som är en potent vasodilaterare och har därmed en drivande roll i migränattacken. Den har en skyddande roll i den trigeminala reflexen och finns framförallt i dorsalrot- och trigeminusganglion. CGRP medierar sin signal via c-fibrer, receptorerna finns på A delta-fibrer samt satellitceller, som är kraftigt överrepresenterade i trigeminusgangliet. Man kan mäta förhöjda nivåer av CGRP i blod vid migrän med och utan aura. Faktum är att CGRP är den signalsubstans som frisätts vid alla olika typer av huvudvärk, medan exempelvis vasoactive intestinal peptide (VIP) främst frisätts vid kluster- och kronisk paroxysmal huvudvärk.

Den ökande kunskapen kring den underliggande patofysiologin används i den läkemedelsutveckling som finns mot migrän. Triptaner hämmar CGRP-frisättning från trigeminala nerver via att agera som agonist mot presynaptisk 5-HT 1B/D-receptorer. Under de senaste åren har man även utvecklat läkemedel mot CGRP-receptorn. Här finns monoklonala antikroppar framtagna, varav två relativt nyligen fått indikationen kronisk migrän i Sverige. Det pågår en diskussion om dessa läkemedel agerar i centrala nervsystemet eller utanför. Vad gäller triptaner ser man att <3 procent tar sig över blod-hjärnbarriären (BBB), däremot är monoklonala antikroppar, såpass stora att enbart <0,01 procent passerar in i centrala nervsystemet. Evidens pekar på att BBB ej öppnas under ett migränanfall, således agerar antikroppar utanför centrala nervsystemet. Då trigeminusgangliet ligger extraduralt är det troligen därför dessa kan ha en så bra effekt.

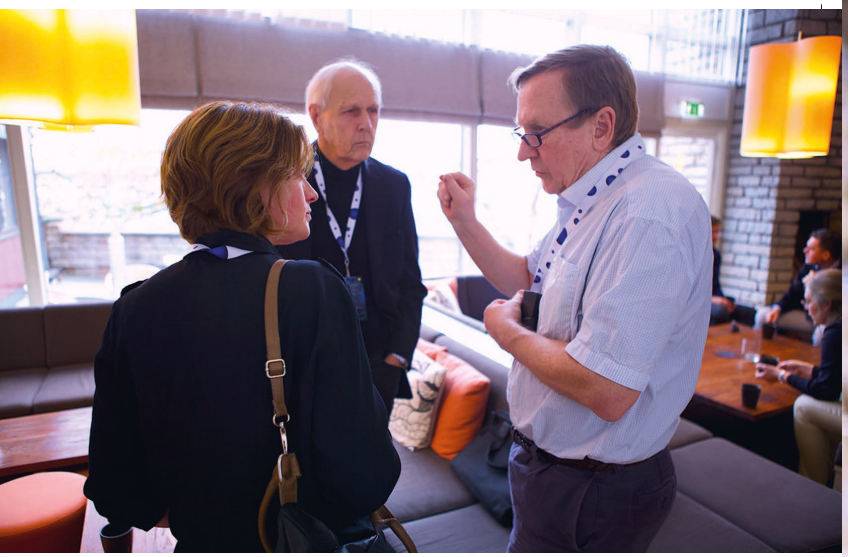
EPIDEMIOLOGI FÖR MIGRÄN

Olika befolkningsgrupper är inte lika drabbade av migrän, det är stor skillnad mellan kön och ålder. Kvinnor i mer arbetsför ålder (20–49 år) har en prevalens på sjukdomen på cirka 20–25 procent, däremot är den bara kring 10 procent för män i samma ålder. Totalt sett är huvudvärk den största orsaken till Disability Adjusted Life Years (DALY) av neurologiska sjukdomar i åldrarna 15 till 40 år, medan stroke/cerebrovaskulär sjukdom dominerar i äldre populationer (år 2015).

Avseende kostnader för migrän blir det svårbedömt då många kanske inte går ut i arbetslivet på grund av sin migränsjukdom, alternativt anpassar sitt yrkes- och studieval. Man har däremot gjort estimat vilka landar på 1.222 euro/år/person med migrän (ca 12.800 SEK). Av dessa beror de största bortfallen främst på att kvalitén av utfört arbete försämras av att patienter lider av migrän på arbetsplatsen, men även att man är tvungen att vara hemma (hela 93 procent av utgörs av dessa indirekta kostnader) – således står mediciner och utredning för en väldigt liten del. Totalt i Europa står migrän för 45 procent av kostnaderna, spänningshuvudvärk 19 procent och läkemedelsutlöst huvudvärk för 33 procent.

Om man ser till epidemiologi i världen är nog migrän inte vanligare i västvärlden än i låg-/medelinkomstländer, däremot sker nog en underrapportering i vissa mindre utvecklade länder. Till exempel, så är prevalensen från länder i Afrika samt Kina kring 10 procent. Men vuxna i Nepal och tonåringar i Norge är de som har högst rapporterad prevalens globalt. Troligen är det så att även om äldre rapporterar mindre huvudvärksproblematik försvinner inte migränen, de sensoriska nerverna som är involverade fungerar istället annorlunda, vilket kan resultera i lika mycket aurafenomen men däremot mindre värk.

Avseende genetik är det så att en homozygot tvilling till ett syskon med migrän oftare drabbas av migrän själv jämfört med genomsnittsbefolkningen, och det är dessutom så att den



Många givande huvudvärkssamtal i pauserna.

ena tvillingen har en högre risk för ångest eller depression även om det bara är den andra som utvecklat migrän. Detta förklarar att det nog inte är en slump att man kan behandla båda med amitryptilin och att serotoninomsättningen spelar stor patofysiologisk roll för båda sjukdomarna. Det är dock en stor samsjuklighet mellan migrän och depression, vilket också gör det svårt med statistik.

PRIMÄRT OMHÄNDERTAGANDE AV MIGRÄNPATIENTEN

Omhändertagande av migränpatienter genom multidisciplinära team kan vara viktigt för klassifikation av migrän, något som i dag tyvärr är svårt att uppnå i olika delar av Sverige.

Följande punkter är av vikt när man möter en migränpatient första gången.

1. Säkerställ korrekt diagnos – Är det verkligen migrän patienten har? Studera symtomen, förekommer fokalneurologi utan aura? Vilka är de akuta symtomen? Vilka är de dynamiska symtomen?

2. Akut behandling – Undvik morfin, använd sedan behandlingstrappa med paracetamol och acetylsalicylsyra som bas. Förse patienten med triptaner vid svårare skov.

3. Analysera faktorer som bidrar till högfrekvent migrän – Studera patientens anamnes, finns andra sjukdomar som kan förvärra det hela. Vad är vanliga triggers: Yttre faktorer? Hormoner?

4. Förebyggande behandling vid migrän >3 dagar/månad – Förstahandsbehandling är betablockad, sedan candesartan, följt av amitryptilin. Topiramat kan vara ett bra alternativ för vissa. Utvärdera effekten av profylax efter minst tre månader. Vårdcentral kan remittera till en specialist efter försök med två förebyggande behandlingsalternativ. Vid kronisk

Kursråd, tillika styrelsemedlemmar i Svenska Huvudvärkssällskapet; Mattias Linde, Anna Steinberg, Lars Edvinsson, Ingela Nilsson-Remahl samt Anna Sundholm. Saknas på bilden gör Elisabet Waldenlind.

migrän (≥15 huvudvärksdagar/månad varav ≥8 med migränkaraktär i minst 3 månader) kan det bli aktuellt med injektioner av botulinumtoxin alternativt antikroppsbehandling mot CGRP.

5. Vid kronisk migrän kan blockader med lidocain i *n. occipitalis* också vara ett alternativ.

Indikationen för profylaxbehandling är 1) hög anfallsfrekvens trots icke-farmakologisk behandling 2) otillfredsställande effekt av anfallsbehandling 3) biverkning av anfallsbehandling 4) plågsam aura 5) patientpreferens. Det är viktigt att föra en noggrann huvudvärksdagbok minst fyra veckor innan samt under behandling med profylaktiskt läkemedel, för att utvärdera effekt.

CGRP-läkemedel har i dag indikation kronisk migrän, dock först efter att man har prövat två andra profylaxbehandlingar ur olika läkemedelsgrupper i tillräcklig dos och tid för att utvärdera behandlingseffekt. Läkemedlen får endast förskrivas av neurolog eller annan läkare verksam vid enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän. Antikroppsbehandling ges via subkutan injektion och kan administreras av patienten själv. En majoritet av patienterna har i kliniska studier visat sig ha effekt efter tre månaders behandling. Har man ingen effekt då ska man överväga att avbryta. Behandlingen ges efter det en gång per månad fram till 12–18 månader, därefter utglesning för utvärdering av behov.

SAMSJUKLIGHET I ANDRA SJUKDOMAR MED MIGRÄN

Samsjuklighet i andra somatiska och psykiatriska sjukdomar är vanligare hos patienter med migrän, betydligt högre än vad man kan förvänta sig av slumpen. Epigenetiska faktorer spelar sannolikt en stor roll. Ökad benägenhet av sensitisering av centrala nervsystemet sker troligen vid migrän, vilket ses även till exempel vid annan kronisk smärta.

Det är 2,5 gånger högre risk att patienter med depression också har migrän. Tyvärr finns det ingen evidens för att om man botar depressionen så försvinner migränen, därför ska depression behandlas separat.

Vad avser bipolär sjukdom och migrän så är det cirka 3 gånger högre risk för samsjuklighet med migrän med aura. Intressant nog verkar det som om dessa patienter svarar lite bättre på valproatbehandling än övriga patienter med migrän.

Det är cirka 2 till 5 gånger vanligare hos migräniker med ångest, i synnerhet hos personer med kronisk migrän. Samsjukligheten här beror troligen på serotonerg dysfunktion. Man har på radiologiska undersökningar sett periventrikulära vitsubstansförändringar och fynd som tyder på hormonell påverkan, sensitisering av sensoriska och emotionella neuronala nätverk.

Kronisk migrän leder av olika anledningar ofta till långvarig stress. I dessa fall är avslappning efter stress den vanligaste triggerfaktorn. Det förekommer ofta en hög andel migrän efter negativa livshändelser, vilket givetvis kan kopplas till stress i ett längre perspektiv. Man har även sett en ökad andel migrän efter post-traumatiskt stressyndrom (engelska PTSD), vilket man tror beror på neurobiologiska förklaringsmodeller, även om det inte är helt klarlagt.

Vid obesitas finns det en fem gånger ökad risk för daglig, kronisk huvudvärk och migrän är då vanligare än spänningshuvudvärk. Man tror att detta kan bero på en ökad sympatikusaktivering av det autonoma nervsystemet vilket skapar en

sensitisering av nervsystemet. Det är känt att huvudvärken vid benign intrakraniell hypertension blir bättre av viktminskning, men det är oklart om det hjälper mot migrän.

Cirka 6 procent av patienter med migrän har epilepsi, mot enbart cirka 1 procent av normalbefolkningen, och deras anfall är oftare svårare. Teorier finns att cortical spreading depression/depolarisation kan vara en bakomliggande patofysiologi för båda tillstånden. För vissa av dessa patienter finns ett tillstånd som heter ”migralepsy” där ett epileptiskt anfall utgör en aura för migrän. För dessa patienter bör man välja läkemedel som har effekt på båda tillstånden, till exempel topiramat eller valproat.

Sammanfattningsvis är samsjuklighet ett stort problem inom migränsjukdomen, vilket dessutom oftast resulterar i en mer svårbehandlad migrän, fler handikapp och på sikt ett sämre utfall för patienten. Därför är det viktigt behandla hela patienten för olika tillstånd på ett så bra sätt som möjligt.

HUVUDVÄRKSREGISTRET

I Sverige finns i dag Huvudvärksregistret via Svenska neuroregister. Här kan patienter logga in med mobilt bank-id eller motsvarande lösning och själva registrera sina symtom. Här förs viktig information in kring anfall (av exempelvis migrän), typ av behandling man tar, intensitet av besvär och hur livet påverkades av besvären. Olika typer av skattningsskalor kan även följas här över tid, såsom EQ-5D för livskvalitet, HAD för ångest och ISI för sömn.

Många, i synnerhet nya, läkemedel kan med hjälp av dessa register utvärderas för att se vilken typ av patienter som bäst svarar på en viss typ av behandling.

SAMMANFATTNING

Migrän, i synnerhet av mer kronisk karaktär, är ett stort problem för de som drabbats samt för samhället i stort. Ny forskning har lett fram till nya läkemedelstyper som håller på att introduceras på marknaden, och vi kommer troligen få se en rad nya alternativ de kommande åren. Huvudvärksregistret kommer att vara en viktig del för att utvärdera dessa. Många patienter med huvudvärk har andra associerade besvär, så det är viktigt att se till hela patienten, och vid komplexa fall med fördel i multidisciplinära team, för att optimera diagnostik och behandling.

FINANSIELLA KOPPLINGAR

Kursen ”Huvudvärk – Aktuella principer och behandlingsstrategier” var godkänd av Lipus, innehöll ingen produktinformation och arrangerades av Svenska Huvudvärkssällskapet i samarbete med Novartis. Medförfattaren Eric Thelin har erhållit finansiell ersättning från Novartis för att skriva denna artikel, men har i övrigt inga kopplingar eller finansiella intressen relaterat till denna artikel.

FÖRELÄSARE UNDER KURSEN:

Mattias Linde, neurolog och professor vid Universitetet i Trondheim, Norge – ”Epidemiologi migrän och annan huvudvärk, samhällskostnader”.

Anna Sundholm, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset – ”Primärt omhändertagande av migränpatienten och nivåstrukturerad vård, behandlingstrappa”; ”Migrän, komorbiditet och teamet runt patienten”; ”Vad kan en fysioterapeut hjälpa till med”; ”Högtryckshuvudvärk”.

Lars Edvinsson, professor vid Lunds universitet – ”Patofysiologi vid migrän och CGRP”.

Anna Steinberg, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset – ”Åskknallshuvudvärk”; ”Trigeminusneuralgier, diagnostik och behandling”.

Ingela Nilsson-Remahl, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset – ”Kronisk migrän”; ”Red-flags och sekundär huvudvärk”; ”Ovanliga huvudvärkstillstånd”.

Elisabet Waldenlind, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset – ”Huvudvärksregistret”; ”TACS”; ”Huvudvärk av spänningstyp och läkemedelsutlöst huvudvärk”.

Maria Lantz, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset – ”Lågtryckshuvudvärk”.

Jan Ygge, ögonläkare vid S:t Eriks Ögonsjukhus – ”Vad kan en ögonläkare hjälpa till med [vid huvudvärksdiagnostik]?”.

Ulf Frejvall, neurolog vid Skånes Huvudvärksmottaging, Helsingborg – ”Huvudvärksvård hos en icke sjukhus-ansluten enhet”.

Elisabeth Forsberg, Sjuksköterska, Karolinska Universitetssjukhuset.

Birgitta Helmerson Ackelman, Sjukgymnast, Karolinska Universitetssjukhuset.

ERIC PETER THELIN
ST-läkare, PhD, Patientområde Neurovaskulära Sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Institutionen för Klinisk Neurovetenskap, Karolinska Institutet

ANNA STEINBERG
Överläkare, PhD, Patientområde Neurovaskulära Sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Institutionen för Klinisk Neurovetenskap, Karolinska Institutet

Välkommen till Stockholm!

Neurologiveckan

4-8 maj 2020 på Hotel At Six i Stockholm

Svenska Neurologföreningen arrangerar tillsammans med lokala organisatörer i Stockholm Neurologiveckan den 4-8 maj 2020. Mötet kommer att äga rum på Hotel At Six i centrala Stockholm. Temat är "Neurologi nu och i framtiden" och kommer att lyfta fram neurologin ur ett aktuellt perspektiv såväl som neurologins utveckling framåt. Liksom på tidigare möten kommer det bli flera olika program för ST-läkare, neurologer, omvårdnadspersonal och vårdadministratörer.

Veckan inleds med en ST-dag om trafikmedicin på förmiddagen och oftalmologi på eftermiddagen, detta är komplexa, svåra områden som är viktiga att uppdateras regelbundet inom. Som tidigare är ST-dagen endast öppen för ST-läkare. Specialistsällskapen kommer återigen att arrangera var sin halvdag vilket varit mycket uppskattat – nytt för i år är att sällskapen uppmuntras bjuda in en internationell föreläsare som del i programmet! På onsdagen kommer varje sällskap, liksom förra året, också att ordna en översiktsföreläsning inom sitt område riktad till vårdpersonal.

Neurologin i Stockholm har genomgått en del förändringar på senare år. I och med att NKS öppnats har vård flyttat ut från Karolinska, som fått ett mer högspecialiserat uppdrag. Temat för det lokala programmet kommer att vara vanliga och ovanliga former av stroke. Lokala arrangören erbjuder också två parallella program under hela torsdagen och fredag förmiddag, ett för omvårdnadspersonal och andra hälsoprofessioner och ett för vårdadministrativ personal. Omvårdnadsprogrammet kommer att ge en utomordentligt bred bild av neurologin utifrån omvårdnadsperspektiv och programmet för vårdadministrativ personal kommer bl a att handla om neurologstatus och ergonomi.

Hotel At Six ligger vid Brunkebergstorg mitt i centrala Stockholm nära Centralstationen, det är således mycket lätt att ta sig hit både med tåg och flyg (med Arlandabanan). Det sociala programmet planeras för fullt och kommer att äga rum i centrala Stockholm. Det kommer att finnas utmärkta möjligheter att umgås och nätverka med kollegor från hela landet, likväl som att uppleva staden. Sammantaget får du inte missa årets Neurologivecka!

Vi önskar er alla varmt välkomna till den traditionsenliga Neurologiveckan i maj 2020! Sammantaget är detta en vecka du inte bör missa!

Svenska Neurologföreningen alla varmt välkomna till den traditionsenliga Neurologiveckan i maj 2020!

Karin Wirdefeldt
Patientområdeschef,
Patientområde Sjukdomar i nervsystemet,
Karolinska Universitetssjukhuset

Shala Berntsson
Ordförande SNF

Caroline Ingre
Vetenskaplig sekreterare
SNF

läs mer på www.neurologiveckan.se

Neurologiveckan

4-8 maj 2020 på Hotel At Six i Stockholm

Preliminär programöversikt

4 Maj Måndag	5 Maj Tisdag	6 Maj Onsdag	7 Maj Torsdag	8 Maj Fredag
	8.30-8.45 SNF	8.30-8.45 SNF	8.30-8.45 NPO	8.30-9.00 SNF & Lokala arrangören – sammanfattning och överlämning av stafettpinnen
	8.45-9.00 Lokala arrangören	8.45-9.00 Svenska neuroregister	8.45-9.00 SNF – utdelning av reflexhammaren samt info om kvällens aktiviteter	
10.00-12.00 ST-dag Trafikmedicin	9.00-12.00 Huvudvärks-sällskapet Tema: Sekundärt orsakad kronisk huvudvärk och nya migränbehandlingar	9.00-12.00 MS-sällskapet Tema: Behandling, övervakning och nyttan av register	9.00-12.00 SNEMA Tema: Motorneuron-sjukdomar	9.00-12.00 Swemodis Tema: Movement Disorders: Genetik i praktiken.
		Parallellt spår: Basföreläsningar		
12.00-13.30 Lunch	12.00-13.30 Lunch	12.00-13.30 Lunch	12.00-13.30 Lunch	12.00 Lunchpåse att ta med
	13.00-13.30 SNF:s forskningspris	12.00-12.30 Neuroförbundet presenterar Neuro-rapporten	12.30-14.00 Årsmöte	
13.30-16.30 ST-dag Neurooftalmologi	13.30-16.30 Epilepsisällskapet Tema: Läkeme-delsbehandling av epilepsi	13.30-17.00 ANS Tema: Akuta infektioner i CNS	14.00-17.00 Lokala arrangören Tema: Vanliga och ovanliga former av stroke	
	17.30 Välkomstmottagning	Parallellt spår: Basföreläsningar	19.00 Konferensmiddag på Vasamuseet	

Akut Neurologi Sverige

Epilepsisällskapet

SNEMA – Svenska Neuromuskulära Arbetsgruppen, Swedish Neuromuscular Association

Svenska Huvudvärkssällskapet, Swedish Headache Society

Svenska MS-sällskapet, The Swedish MS-Association

Swedish Movement Disorder Society, SWEMODIS

Information om anmälan och utställning annonseras via www.neurologiveckan.se
alt. kontakta kongressbyrån:
MEETX AB, 412 94, Göteborg, neurologiveckan@meetx.se 031-708 86 90

MEETX

Bemöta personer med demens

Hur kan vi hjälpa personer med demens att behålla sin värdighet och självkänsla när minnet sviker, det är svårt att hitta, att känna igen folk och föremål, att förstå och förklara sig. Hur kan vi hjälpa personer som missförstår, är rädda och misstänksamma och inte har insikt om sitt eget sjukdomstillstånd. Några goda råd får du i denna artikel av **Dagny Vikström**, leg. arbetsterapeut, som efter pensionen fortsatt att ge föreläsningar inom demens.

KÄNNER DU IGEN MIG?

De flesta av oss har väl någon gång mött människor vi borde känna igen och vet hur pinsamt det är när vi inte kan komma på namnet. Den som inte blir igenkänd kan i sin tur känna sig bortglömd och betydelselös. Vanligtvis hjälper vi varandra genom att ge och ta ledtrådar så att ingen behöver tappa ansiktet. Genom hela livet har vi tränat på att upprätthålla den sociala fasaden. Men när en person har drabbats av en demenssjukdom och på allvar fått problem med att känna igen både ansikten och föremål, då är det slut med förbarmandet. Istället för att ta större hänsyn, ställs utan förvarning frågor som lämnar medmänniskan i ett avslöjande ljus och en känsla av otillräcklighet. ”Känner du igen mig?” Att börja ett

”Att bli igenkänd och sedd är en viktig bekräftelse även för den som är i ett svårt skede av demenssjukdomen.”

samtal med att förminska den andre genom att sätta henne på prov är att skapa sig själv en rejäl uppförsbacke. Att bli igenkänd och sedd är en viktig bekräftelse även för den som är i ett svårt skede av demenssjukdomen. Börja därför med att förmedla i ord och handling att den du möter är igenkänd genom att nämna dennes namn och samtidigt ge en ledtråd. ”Hej mamma!” Den hälsningen exkluderar nästan hela jordens befolkning så bara någon eller några få valmöjligheter återstår. Och då vet hon redan att det är någon som står henne mycket nära, hennes barn, även om hon inte exakt kan komma på namnet.

Det gäller att tona ner vårt eget behov av bekräftelse och istället ha som mål att stärka den andres önskan om att bevara sin självrespekt och värdighet.

TOPPMÖTE

Oavsett vilket ärende vi har, om det handlar om ett läkarbesök, toalettbesök eller kafferep, så gäller det att planera som inför ett toppmöte.

Ett politiskt toppmöte kräver noggranna förberedelser. Det handlar om att skaffa sig så mycket information som möjligt om den andres bakgrund, kultur, vanor och intressen. Man ska ha god kunskap om ämnet som ska avhandlas och mötets agenda ska vara tydlig och klar. Att vara fokuserad under själva mötet är en förutsättning för ett lyckat resultat. Att möta en person med demens ställer samma krav. Vi måste skapa ett positivt känslomässigt klimat där den vi möter kan känna sig trygg och värdefull trots sina svårigheter.

Fem nycklar till ett lyckat möte:

1. NÅ

ATT NÅ FRAM TILL EN MÄNNISKA OCH FÅ KONTAKT

Det gäller att hitta vägar förbi misstänksamhet och rädsla och få någon slags kontakt innan vi går vidare med vårt ärende, och ge den tid som behövs för att personen ska hinna uppfatta situationen. Om personen protesterar, så stanna upp, det är meningslöst att börja övertala eller argumentera, det skapar bara ytterligare distans. Det kan ibland vara rätt så omständligt att få denna kontakt, och man kan få göra många omstarter.

Exempel på toppmöte i demensvården:

Einar bor på ett äldreboende. Det är en man som har haft god ordning, skött sitt arbete perfekt och tagit stort ansvar för hem och familj. Han är 75 år och har drabbats av Alzheimers sjukdom och är hjälpbehövande på många vis. Han som alltid varit van vid att ha kontroll på läget, har inte den förmågan längre och det gör honom mycket frustrerad och han är snabb att ta till knytnävarna vid minsta motsägelse. Personalen är rädd ibland för att få sig ett slag.

Einar behöver absolut komma till tandläkaren och både personal och anhöriga har gjort otaliga försök utan resultat. Ett nytt toppmöte planeras med min hjälp.

Jag kommer in i samlingssalen där Einar har lagt sig på kökssoffan. Jag sträcker fram min hand och säger ”Hej!” Men Einar gör ingen ansats att lyfta handen för att hälsa, så jag rör försiktigt på hans handrygg. Då skriker han att jag ska gå ut därifrån och undrar hur man kan komma och vara så kall om händerna! Alla som jobbar inom demensvården upplever då och då liknande situationer, att bli avvisad. Det är väldigt lätt hänt att man då flyttar fokus från den man skulle hjälpa, till sig själv, och börjar försvara sig och förklara till exempel varför man var kall om händerna med mera. Det är oftast mycket bättre att bara göra en paus och starta om på nytt som om ingenting har hänt. Jag går därifrån precis som han önskar, en liten vända i rummet på ett par minuter. Sedan går jag fram till honom igen. Vis av skadan lägger jag filten emellan och tar på hans hand och säger ”Hej!” som om det är första gången. Nu kunde han inte klaga på att jag var kall om händerna, men det hjälper inte, han skriker: ”Ut härifrån!” Jag går igen, men bara för att hämta något att dricka, med förhoppning om att han ska sätta sig upp för att kunna dricka. ”Varsågod, här ska du få lite mjölk!” På det svarar han ”Drick upp mjölken själv du!” Vi börjar närma oss varandra, tänker jag. Nu erbjuder han mig sin mjölk. Jag dricker halva glaset. ”Drick upp alltihopa!” Med stor tveksamhet tömmer jag glaset, ställer ned det och tittar på honom och då ser jag att nu är han nöjd. Han har kontroll på läget och vi har kontakt. Problemet är att han fortfarande ligger ned på soffan eftersom det är jag som druckit mjölken som skulle få honom att sätta sig upp. Jag tar en stol och sätter mig framför honom. ”Jag tänkte få följa dig till tandläkaren i dag!” säger jag i ett tonläge som om han redan har bestämt sig för att åka dit. Vad händer? Han reser sig direkt upp från soffan och tar på sig ytterkläderna tar mig under armen och vi åker till tandläkaren.

Det tog 20 minuter att NÅ honom och få den första nyckeln att gå i lås.

2. NU

ATT VARA NÄRVARANDE I NUET

Det gäller att vara närvarande i nuet och leva sig in i var den enskilde personen befinner sig och hur situationen tolkas. Ett till synes stört beteende är ofta helt adekvata handlingar sedd till personens tolkning. Är det konstigt om en person som tycker sig vara i livsfara, försvarar sig och går till attack? Vem skulle inte vägra gå in i duschen tillsammans med den som uppfattas som en slaktare med sitt stora vita plastförkläde, stövlar, munskydd och handskar och som till och med försöker dra en utför ett stup, nämligen det mörka golvet i badrummet som uppfattas som ett hål.

Om det strular, skapa ett nytt nu, starta upp igen på ett lite annorlunda sätt som om ingenting har hänt.

Exempel på toppmöte i demensvården.
Fortsättning på tandläkarbesöket:

Einar ser en ledig stol i väntrummet och är på väg att sätta sig. I samma ögonblick kommer tandsköterskan ut och säger: ”Varsågod, du får komma in till tandläkaren på en gång!” Jag motstår impulsen att börja förklara att Einar inte alls behöver sätta sig utan kan gå in direkt. Tandsköterskan och jag står tysta och väntar. I samma ögonblick som Einar avslutar momentet ”att sätta sig” och landar på stolen, säger tandskö-

terskan igen, som om det är första gången: ”Varsågod nu får du komma in till tandläkaren!” Einar reser sig och går in. Jag väntar glad och nöjd i korridoren. Men det tar inte många minuter innan han kommer ut igen och börjar ta på sig ytterjackan. Jag blir besviken, men både tandsköterskan och jag står stilla och säger inte ett ord förrän han har knäppt sista knappen. Då säger tandsköterskan igen, som om det är första gången ”Varsågod då får du komma in till tandläkaren!” Han går då genast in, denna gång med jackan på och stannar 45 minuter och tandläkaren kan slutföra behandlingen. Allt blir klart och vi åker hem.

Einar behövde aldrig känna att han gjorde fel, därför gick det att komma vidare. I stället för att försöka förklara hur saker och ting egentligen ligger till och skapa en diskussion med kritik och försvar, gäller det att ha is i magen och invänta rätt tid och läge för att gå vidare utan strid. Den extra tid det tar att invänta att en person knäpper sista knappen och avslutar det moment som påbörjats, ska jämföras med den tidsspillan det skulle innebära om vi halvvägs hade fått ge upp hela tandläkarbesöket.

”Ett till synes stört beteende är ofta helt adekvata handlingar sedd till personens tolkning.”

3. JA

BEJAKA DEN UNDERLIGGANDE KÄNSLAN

En känsla går inte att förkasta, hur ogrundad den än är. Genom att erkänna den sjukes upplevelse eller känsla kan vi följa med in i dennes värld, gå sida vid sida i en känsla av samförstånd, gå in i en rondell för att sedan hitta en smidig väg vidare där självrespekten inte är hotad och där lösningen också är acceptabel ur hjälparens synvinkel.

Exempel på toppmöte i demensvården:
Britta bor på ett äldreboende. Hon tror sig ofta vara utsatt för stöld, det är ständiga anklagelser och stor oro. En dag är hennes glasögon borta och hon är övertygat om att någon har stulit dem. Hela förmiddagen går, hon planerar polisanmälan, uttag av pengar från banken och nyinköp av glasögon med mera.

Vid lunchtid ber hon mig komma in till sig. Jag följer henne till hennes rum där hon berättar hela händelsen för mig. Glasögonen är stulna, och inte nog med det, förra veckan har någon, enligt Britta mest troligt en man, stulit 80 kronor från hennes handväska.

Vad är sant? Inte är det att glasögon eller pengar är stulna. Det som är sant är att hon känner sig bestulen.

Jag lyssnar på henne till hon berättat färdigt, och säger: ”Det är en fruktansvärd kränkning att bli bestulen.”

Omedelbart svarar Britta: ”Jag bryr mig egentligen inte så mycket om de där 80 kronorna. För mig är det värst att det alltid är jag som blir den skyldige.”

”Hur då menar du?”, undrar jag.

”Jo, de säger att det inte är någon som stjäl och att jag beskyller dom felaktigt, och då är det jag som står där anklagad.”

”Ja, att inte bli trodd, det är nog ännu värre än att bli bestulen”, konstaterar jag för att bekräfta hennes känsla.

”Ja, fast ibland är det faktiskt jag som glömmer var jag lagt sakerna”, erkänner hon och jag kan hålla med att det händer även mig. Allt är frid och fröjd och jag lämnar rummet.

Femton minuter senare kommer hon ut ur sitt rum med glasögonen på sig och ropar ut i dagrummet, vänd mot mig: ”Titta, jag har hittat mina glasögon!” Jag går fram till henne, kramar henne och säger:” Vad roligt att du har hittat dina glasögon!” På detta svarar hon: ”Ja, jag tänkte dela min glädje med er!” Hon som var så bekymrad dels över stölderna, men ännu mer över sin skuld, kunde efter en enkel bekräftelse dels lyckas hitta glasögonen och dessutom komma och visa det med en tro på att vi skulle dela hennes glädje

4. LE

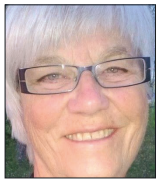
VISA ETT TYDLIGT KROPPSSPRÅK

Ett barn besvarar ett leende redan efter några veckor, men det tar två år att lära sig språket. En person med demens som tappar förmågan att både förstå och tala, har kvar förmågan att läsa av kroppsspråket och snabbt bilda sig en uppfattning om det är en vän eller fiende. Jag kan tycka den vetskapen är underutnyttjad i vården. Det fungerar ofta bättre med ett vänligt leende än invecklade förklaringar. Men kroppsspråket måste harmoniera med övrigt beteende och det går inte att klistra på ett leende när det börjar krångla, då kan det till och med ha motsatt effekt. Falskhet är personer med demens oftast bra på att genomskåda.

5. SE

SE SJÄLVA MÄNNISKAN

Se människan, som finns där bakom problem och tillkortakommanden. Vem är hon, vem var hon? Erfarenheter och upplevelser bär hon med sig, det präglar en människa livet ut. De finns lagrade, men svårigheten att förmedla sig till omgivningen kan vara stor. Vi kan därför förledas att tro att det är tomt. Men istället för att försöka fylla på ett kärl som redan är fullt, är det bättre att låta det flöda över. Att istället för att komma med en ny historia, hjälpa till att dra den gamla välkända som vi hört så många gånger förut. Behovet av att vara sedd och bekräftad är lika stort livet ut och om vi kan möta den enskilde med respekt och värme, så kan även den som förlorat många av sina själsliga förmågor känna både välbefinnande och livsglädje.



DAGNY VIKSTRÖM
Leg. arbetsterapeut och föreläsare
dagny.vikstrom@eesibed.se

LÄSTIPS:
Demensboken. Kjell Fahlander, Göran Karlsson och Dagny Vikström. Studentlitteratur AB.

American Epilepsy Society

5–10 december 2019

På Amerikanska Epilepsisällskapets årliga kongress AES i Baltimore avhandlades bland annat epilepsibehandling för kvinnor i fertil ålder, svårigheter med genetisk testning, vikten av anamnesen vid diagnostik av psykogena icke-epileptiska anfall och jakten på biomarkörer. **Johan Zelano** rapporterar.

Amerikanska epilepsisällskapet (AES) årliga kongress hölls den 5 till 10 december i Baltimore, Maryland. Mötet var som vanligt välbesökt och för en göteborgare kändes (regn)vädret trivsamt välbekant. Utanför mötet rasade en intensiv riksrättsdebatt på TV-kanalerna och för första gången hörde jag politiska åsikter från talarstolarna på AES, exempelvis frustration över vad talaren tyckte var ett oförklarligt motstånd mot allmän finansiering av sjukvården. Sammantaget anades alltså den omtalade politiska polariseringen och innan avresa hade jag i USA-podden fått lära mig att amerikanska etikettexperter råder familjer att vid de kommande högtiderna utse politikdiskussionsfria rum.

Presidentsymposiet, som ordnas av AES' ordförande, handlade i år om evidensbaserad behandling av epilepsi hos

Annual Meeting in **Baltimore**

kvinnor i fertil ålder. Symposiet föregicks av prisutdelning för framstående insatser inom epilepsifältet. Professor Angela Vincent från Oxford fick Clinical Science Research Award för sitt arbete med immunmedierade sjukdomar. I tacktalet betonade hon vikten av samarbete mellan kliniker och laboratorieforskare. Professor Torbjörn Tomson från Stockholm har fått Fritz E Dreifuss Award och höll sin prisföreläsning om hur arbetet med stora graviditetsregister och missbildningsrisker verkligen haft betydelse. I registren kan man nu se hur förskrivningsmönstret för kvinnor med epilepsi under graviditet har ändrats. Därtill har missbildningsfrekvensen minskat mellan åren 2000–2005 och 2000–2013 för kvinnor i registren, utan att man sett någon ökning av mängd tonisk-kloniska anfall eller status epilepticus.

”Kvinnor i fertil ålder var ett populärt ämne även i posterhallen där flera posters handlade om amning, vilket epilepsiorganisationer uppmuntrar.”

Under presidentsymposiet presenterades också hur fosterpåverkan av antiepileptiska läkemedel kan studeras i djurmodeller och kommande metoder för förbättrad dosering av antiepileptika under graviditet. Genom att använda stora datamängder (big data) med kon-

centrationsbestämningar, läkemedelsegenskaper och genetiska polymorfismer i relevanta enzymer hoppas man med artificiell intelligens kunna utarbeta verktyg för att redan i förväg berättar hur en individuell person bör justera sin dos under graviditet. Kvinnor i fertil ålder var ett populärt ämne även i posterhallen där flera posters handlade om amning, vilket epilepsiorganisationer uppmuntrar. I ett amerikanskt material var amningsfrekvensen hög – närmare 80 procent – men kvinnorna i studien gick på epilepsispecialistcenter. I både Israel och Storbritannien hade man undersökt mer allmänna populationer och sett lägre grad av amning bland kvinnor med epilepsi än kontrollpersoner.

”I en studie hade man sett att endast häften av de personer som sagt att de var mycket intresserade av gentestning till slut valde att göra testet.”

INTERIKTAL EPILEPTIFORM AKTIVITET

Ett symposium ägnades helt åt interiktal epileptiform aktivitet. Allt fler personer har långtids-EEG som del av medicintekniska produkter, där EEG lagras. Detta har gett helt nya möjligheter att studera förekomst av epileptiform aktivitet mellan anfall. Man förstår nu att förändringar i mängden interiktal epileptiform aktivitet är tidsmässigt relaterat med anfall, men att prediktion baserat på detta är mycket svårt. Mängden interiktal epileptiform aktivitet verkar nämligen kunna antingen minska eller öka, hos samma individ, i samband med anfall. Ibland ser man att förändringen kommer precis efter ett anfall. Över längre tid verkar mängden epileptiform aktivitet variera cykliskt, hos både män och kvinnor. Under veckor–månader med mer epileptiform aktivitet är det mer sannolikt, men inte säkert, att anfall inträffar. En föreläsare liknade det hela vid årstider – det är mer sannolikt med regn och åska (anfall) vissa tider på året, men det kan förekomma annars också.

Åhörarna fick också veta att kognitiva tester utförs sämre av samma person när vederbörande har ökad mängd interiktal epileptiform aktivitet. Flera forskargrupper har också undersökt effekten av epileptiform aktivitet på bilkörning. I en dataspelsbaserad uppgift var det mindre sannolikt att man kraschade om ett hinder dök upp vid normalt EEG än vid interiktal epileptiform aktivitet. I en annan studie användes en riktig körsimulator, i vilken det visades en stoppskylt när försöksledaren såg epileptiform aktivitet på EEG. Om epileptiform aktivitet sågs under mer än 5 sekunder (inklusive anfallsaktivitet, dock) påverkades reaktionstiden. I en mycket ambitiös studie hade man låtit icke-anfallsfria personer köra bil med körlärare i bilen och dubbelkommando. Ett av utfallsmåtten var hur ofta bilskollärare behövde ingripa, vilket var ganska ofta. Hur ofta bilskollärare känner sig föranledda att agera när personer utan epilepsi kör bil framgick dock inte.

PSYKOGENA ICKE-EPILEPTISKA ANFALL

Ett annat större symposium handlade om psykogena icke-epileptiska anfall (PNES) och man betonade anamnesens avgörande betydelse. Man måste ställa öppna frågor och fokusera inte bara på iktala symtom, utan också på vad som händer före och efter anfallet (situationsberoende?). Tystnader under konsultationen uppmuntrades. Föreläsaren beskrev också misstag vid video-EEG-registreringar, där anfall felaktigt tolkats som PNES och vice versa. Föreläsaren betonade att man alltid måste vara beredd att ompröva diagnosen och att det inte är liktydigt med PNES att VEEG inte visar elektrografiska anfall.

AKTUELLA FORSKNINGSFRAMSTEG

På mindre specialsessioner presenterades mer aktuella forskningsframsteg, oftast från det senaste året. Inom epidemiologi beskrevs resultat från den berömda Framingham Heart Study, som startade 1948 och rekryterade generation två 1971. Man hade nu undersökt vaskulära riskfaktorer och risk för epilepsi och funnit flera associationer. En annan grupp hade i en populationsbaserad studie i en delstat sett att upp till 70 procent av personer med epilepsi som hade depression hade inte fått läkemedelsbehandling för detta. På en session om autoimmun encephalit berättades om hur ett center karakteriserat epilepsin hos en stor mängd patienter. Anfallen var oftast fokala och 15 procent hade någon gång haft status epilepticus. Behandlingen som panelen av experter oftast verkade använda var initialt en kombination av högdossteroider och plasmaferes, som i de flesta fall följdes av IvIG. Alla experter hade varit med om att utföra epilepsikirurgi vid epilepsi orsakad av autoimmun encefalit.

En australiensisk forskargrupp hade gjort en stor metaanalys av förekomst av neuronala antikroppar i epilepsipopulationer. Huvudfyndet var att litteraturen var heterogen, men att förekomsten möjligen var så hög i fall av medicinskt refraktär temporallobsepilepsi att systematisk testning borde studeras. En föreläsare beskrev typiska avbildningsfynd, bland annat utifrån en studie som analyserat MR från över 1.100 patienter med NMDA-receptorencephalit. Det vanliga mönstret var hyperintensitet temporalt under den akuta fasen, följt av kortikal atrofi i regionen. PET visar ofta ökad metabolism frontalt och lägre metabolism parietooccipitalt akut, men senare försvinner obalansen.

GENETIKEN VID EPILEPSI

Ytterligare ett intressant föredrag handlade om genetisk rådgivning vid epilepsi, som redogjorde för undersökningar av patientperspektivet. Positiva aspekter patienter ofta lyfter fram med gentestning är att få veta orsaken till sin epilepsi. Samtidigt framkommer väldigt många negativa farhågor – rädsla för skuldkänslor, att utsättas för tryck från omgivningen vad gäller familjebildning, mer stigma eller diskriminering vad gäller försäkring och anställning. Det är också skillnad på vad personer anser i allmänhet och vad som gäller i ett skarpt läge om sig själv. I en studie hade man sett att endast häften av de personer som

USS Constellation. Det sista flytande segelkrigsfartyget från amerikanska inbördeskriget (sjösatt 1854).

USS Torsk. Ubåt från andra världskriget.

sagt att de var mycket intresserade av gentestning till slut valde att göra testet. Det är brist på personer som kan ge genetisk rådgivning och åhörarna fick tips på olika online-resurser som amerikanska neurologer kan hänvisa patienter till.

Själva genetiken behandlades också i flera olika föredrag. Den gamla kunskapen – att de flesta identifierade epilepsigener påverkar jonkanalproteiner gäller inte längre. Jonkanaler utgör i dag 25 procent av de kända generna, resten har andra funktioner som celladhesion, transkriptionsfaktorer, med mera. Man har också tidigare ansett att monogena epilepsier resulterar i antingen fokal eller genetisk epilepsi, men nu har man i stora kohorter visat att exempelvis vissa varianter av GABA-receptorgener är vanligare hos personer med såväl fokal som generaliserad epilepsi. Polygenic risk score, en metod som viktar massvis med genvarianter i en enda poängsumma, lyftes fram som en potentiell biomarkör. Föredraget innehöll också en otroligt hårresande film av ett anfall under fallskärmshopp. Filmen skulle tydligen illustrera att genetisk testning kan vara bra, men som åhörare gick tankarna snarare till vikten av att ge rätt råd om högriskaktiviteter. Personen räddades i flykten av den bredvid hoppande instruktören vars hjälmkamera fångat dramat.

TRANSLATIONELL EPILEPSIFORSKNING

Translationella symposier fanns det gott om, men de jag besökte var ofta på en ganska konceptuell nivå och diskuterade vilken forskning som behövs i framtiden. Professor Asla Pitkanen från Finland var dock ett undantag. Hon är en stor auktoritet på traumatisk hjärnskada hos råtta och berättade om en relativt ny observation hennes grupp gjort – att elektrografiska anfall uppträder mycket tidigt i deras skademodell och att detta kanske kan användas som biomarkör för epilepsi på sikt. Paneldiskussionerna som följde var spännande, men ganska teoretiska. Professor Jackie French, en av giganterna inom kliniska läkemedelsprövningar, påtalade i en diskussion att djurforskning sällan ger de svar som fordras för humanstudier. Det räcker inte att veta vad man ska ge, utan också hur och hur mycket. Åhörarna lärde sig också saker som kanske mer är roliga än nyttiga att kunna, till exempel att levetiracetam är gynnsamt för rehabilitering efter traumatisk hjärnskada hos råtta.

Resurserna i den amerikanska forskningen är ibland svindlande för en europé. På en session presenterades en pågående mycket ambitiös studie av epileptogenes hos både människa och djur efter traumatiska hjärnskada – EpiBioS4Rx. Man samlar kopiösa datamängder: blodprover, EEG, MR och fMRI och ska använda artificiell intelligens för att försöka komma fram till biomarkörer. Just nu arbetade man med att försöka få datorprogrammen att lära sig förutse epilepsi utifrån akuta MR-bilder. Man hade också satsat väldigt mycket på patientmedverkan och hade en hel grupp som arbetade med studiens så kallade public engagement.

PLÖTSLIG OVÄNTAD DÖD VID EPILEPSI

Symposiet *Hot topics* leddes av professor Elinor Ben-Menachem från Göteborg och behandlade Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP), anfallsdetektion, hur man vet hur stor en temporallobsresektion bör vara och användning av ketamin vid status epilepticus. I föredraget om SUDEP presenterades bland annat en av de största studierna på området, som är svensk (Sveinsson 2019). Den aktuella incidensen uppskattas till 1,2/1.000 patientår och risken förefaller vara lika hög hos barn som hos vuxna. Den viktigaste riskfaktorn är tonisk-kloniska anfall. Mekanistiskt har man lärt sig mer de senaste åren. I en

Baltimores inre hamn precis vid kongresscentret. En rad historiska skepp finns att beskåda i ett flytande museum.

omtalad studie (MORTEMUS) undersöktes SUDEP och nästan SUDEP under video-EEG. Man noterade då att det vanligaste förloppet är tonisk-kloniskt anfall följt av apné. Nu har man gjort MR-studier och kunnat koppla SUDEP till förändrad volym av hjärnområden som är viktiga för andning och kardiorespiratorisk återhämtning efter hypoxi. I musmodeller har man därtill visat att postiktal depression i ett visst område i hjärnstammen orsakar hypoxi. Mutationer som är associerade med SUDEP-risk har oftast visat sig vara sådana som orsakar lång QT-tid eller andra arytmier.

Amerikanska neurologföreningen rekommenderar information om SUDEP. Av en poster från New York framgick emellertid att detta nog inte slagit igenom på bred front ännu – på ett stort sjukhus hade man sett att färre än en halv procent av patienterna med epilepsi hade fått information om SUDEP.

ANFALLSDETEKTION MED APPAR

Professor Mike Sperling pratade om anfallsdetektion och patientdelaktighet. Det har kommit en uppsjö av appar där patienten registrerar sin information, exempelvis anfallsdagbok. Utöver delaktighet och känsla av kontroll förutspåddes att analys av stora mängder molnlagrad information skulle kunna förbättra epilepsisjukvården. Apparna förutspåddes också kunna användas för kontakt mellan användare, som att få hjälp med resor i avsaknad av körkort, hitta personer med liknande sjukdom, osv. En befintlig app lyftes fram som exempel, där barn kan registrera sig, lära sig om epilepsi och få kontakt med andra. Hur integritets- och datalagringsaspekter skulle hanteras framgick inte. Andra appar gör att tonåringar behöver färre påminnelser om att ta sina läkemedel, och det har utvecklats appar vars anfallsdagböcker är kopplade till journalsystem.

För automatisk anfallsdetektion presenterades sensorer i sängen, EMG-detektion av anfallsspecifik muskelaktivitet, armband och olika former av EEG-detektion. Alla varianter finns på marknaden i dag och förfinas hela tiden. Kameror som används för att spåra rörelser i TV-spel och mobilkameror har också använts. På prototypstadiet uppgavs att flera företag har varianter på gång där anfallsdetektion kan kopplas antingen till behandling eller personlig skyddsutrustning. Som exempel på det förra nämndes inhalatorer som blåser läkemedel ner i lungorna utan att patientmedverkan behövs och på det senare automatiskt uppblåsbara huvudairbags som i dag används för cykling. Fortfarande är falsklarm i detektionen dock ett för stort problem, men detta trodde Mike Sperling snart skulle kunna lösas.

AES är ett väloljat arrangemang och det är sällan kö eller fullt på sessioner om man kommer i tid. Allt löper smidigt. På de mindre sessionerna kan den vetenskapliga nivån ibland vara ganska varierande, men på de stora sessionerna är kvaliteten enastående. AES har också börjat betona den individuella insatsens betydelse i epilepsisjukvård genom att hela tiden tacka deltagarna för att de arbetar med epilepsi. Man vill att alla ska känna sig välkomna och mötets slogan var i år ”Where epilepsy profesionals belong”. För den som vill inspireras och kompetensutvecklas inom epilepsi är AES utmärkt fortbildning. Nästa år hålls mötet den 4 till 8 december i Seattle.

JOHAN ZELANO
Överläkare och docent, Neurosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
johan.zelano@vgregion.se

Kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ II som

riskfaktorer för kognitiv sjukdom

Alzheimers sjukdom är fortfarande ett olöst pussel. Vi har ingen botande behandling och förutom hög ålder och en genetisk koppling så vet vi inte riktigt vad som orsakar sjukdomen. Nu läggs allt mer forskning på att förbättra diagnostiken och att hitta behandlingsbara riskfaktorer för Alzheimers sjukdom. Skulle vi kunna hitta orsakerna till sjukdomen, behandla dessa och på så sätt förebygga att vi ens får Alzheimers? Läs mer i denna artikel av **Keivan Javanshiri** och **Mattias Haglund**.

Kognitiv sjukdom (DSM-V) eller demens (ICD) är ett samlingsbegrepp för ett flertal sjukdomar som påverkar våra kognitiva förmågor och leder till förtidig död. Sjukdomarna innebär en stor börda för de drabbade, de anhöriga och samhället och det verkar som att förekomsten bara kommer att öka och öka i och med den åldrande befolkningen.[1,2]

ALZHEIMERS SJUKDOM

Bland de kognitiva sjukdomarna är Alzheimers sjukdom den vanligaste, cirka 40–70 procent av fallen.[3] Sjukdomen kännetecknas av inlagring av protein, fosforylerat tau och beta-amyloid-plack, som leder till nedbrytning av hjärncellerna – en neurodegenerativ sjukdom. Nedbrytningen sker framförallt i temporalhornet och leder därför till påverkan på minnet men successivt också på övriga kognitiva funktioner. De kända riskfaktorerna för Alzheimers sjukdom är hög ålder och ärftlighet.[4]

VASKULÄR DEMENS

Kognitiv sjukdom av vaskulär typ, vaskulär demens, är den näst vanligaste kognitiva sjukdomen och kännetecknas av skador på blodkärlen, antingen genom storkärlssjukdom eller småkärlssjukdom. Denna kärlskada leder till nedbrytning av hjärncellerna och därmed påverkan på de kognitiva funktionerna. Välkända och bekräftade riskfaktorer för vaskulär demens är hjärt- och kärlsjukdom samt diabetes typ II.[4]

Bland dessa två vanligaste typerna finns det en tredje form av kognitiv sjukdom, blanddemens, där man samtidigt uppfyller kriterierna för Alzheimers sjukdom och vaskulär demens. Man är fortfarande osäker på om dessa två kognitiva sjukdomar accentuerar varandra eller individuellt bidrar till symtomen hos dem med blanddemens.[5] Vissa studier talar i dag för att blanddemens är den vanligaste typen av kognitiv sjukdom.[6]

INGEN BOTANDE BEHANDLING FINNS I NULÄGET

I dag har vi framförallt symtomlindrande behandling när det kommer till kognitiv sjukdom; vi kan inte bota någon. Omfattande forskning har gjorts för att utveckla läkemedel som ingriper mot de förmodade sjukdomsprocesserna (framförallt ackumulering av beta-amyloid) i Alzheimers sjukdom, men resultaten har varit nedslående. Möjligen beror detta på att man i alltför hög grad har fokuserat på individer med manifest Alzheimers sjukdom. Vi vet att man redan i tidig ålder kan se begynnande alzheimerförändringar i hjärnan, långt innan symtomdebut.[1] Detta har lett till ett större fokus på tidig intervention, dels med riskfaktormodifiering, och dels med eventuell terapi riktad mot amyloidackumulering. Det senaste decenniet har mycket forskning berört ämnet där det finns studier som både talar för och emot att Alzheimers sjukdom och vaskulär demens delar riskfaktorer. Alltså att hjärt- och kärlsjukdom och diabetes typ II är riskfaktorer för att utveckla Alzheimers sjukdom. Enligt vissa forskare inom området är Alzheimers sjukdom i sin helhet en manifestation av insulinbrist i centrala nervsystemet, och termen ”typ 3-diabetes” har föreslagits.[7]

> ”Detta är ett problem då de flesta studierna på Alzheimers sjukdom görs på levande människor som kan ha fått felaktig diagnos och på så sätt ge felaktiga resultat.”

VÅRA DIAGNOSTISKA VERKTYG I KLINIKEN GER INTE ALLTID RÄTT DIAGNOS

Diagnosen kognitiv sjukdom av alzheimertyp ställs efter en komplex utredning innehållande en utförlig anamnes av patient och anhöriga, somatiskt och psykiskt status, kognitiva tester, blodprov och avbildning av hjärnan. Lumbalpunktion genomförs i utvalda fall på specialistkliniker. Vi vet att dessa diagnostiska metoder inte är 100 procent säkra och att cirka 10–30 procent får fel specifik diagnos.[3] Framförallt är det förekomsten av olika blandformer som missas i kliniken. Detta är ett problem då de flesta studierna på Alzheimers sjukdom görs på levande människor som kan ha fått felaktig diagnos och på så sätt ge felaktiga resultat. Att med 100 procents säkerhet bekräfta en specifik kognitiv sjukdom, görs i dag endast genom obduktion och neuropatologisk undersökning av hjärnan med hjälp av mikroskopet, där man med olika snitt av hjärnan och infärgningar kan se de karakteristiska förändringarna för de olika sjukdomstyperna.[4]

VI ÄR 100 PROCENT SÄKRA PÅ ATT VI STUDERAR RÄTT DIAGNOSER

På Neuropatologen i Lund studerar vi avlidna personer med kognitiv sjukdom genom neuropatologisk undersökning av deras hjärnor. Därmed är vi 100 procent säkra på att vi studerar rätt diagnos. I vår första artikel var målet att studera förekomsten av kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ II hos neuropatologiskt bekräftade fall med Alzheimers sjukdom, vaskulär demens och blanddemens.[8]

Vi studerade fall från 1992–2017 (n>1.200) med kliniskt misstänkt eller bekräftad kognitiv sjukdom. Av alla analyserade fall valde vi ut 268: 81 med Alzheimers sjukdom, 106 med vaskulär demens och 81 med blanddemens. Vi exkluderade fall med övriga typer av kognitiv sjukdom såsom frontotemporal sjukdom, Lewykroppssjukdom eller blandformer av dessa. Alla inkluderade fall hade genomgått en utförlig neuropatologisk undersökning av en specialist i neuropatologi som innebar inte endast provtagning av små områden utan undersökning av hela hjärnan med provtagning av hela regioner och koronarsnitt.

Genom obduktionsrapporter fick vi information avseende ateroskleros i aorta, hjärtats kranskärl, förekomst av akut och äldre hjärtinfarkt, hjärthypertrofi samt nefroskleros (förändringar på njuren på grund av hypertoni). Genom journaler fick vi information om förekomst av hypertoni, definierat som blodtryck >140/90 mmHg eller pågående anti-hypertensiv behandling samt förekomst av diabetes typ II. Information avseende diabetes typ II kompletterades även genom det svenska Nationella Diabetesregistret.

HUR SKILJER SIG FÖREKOMSTEN AV KARDIOVASKULÄR SJUKDOM OCH DIABETES TYP II?

Förekomsten av hypertoni var 74 procent bland dem med vaskulär demens, 44 procent hos dem med blanddemens och 37 procent hos dem med Alzheimers sjukdom [Se figur 1]. En liknande förekomst sågs vid diabetes typ II där 31 procent av dem med vaskulär demens hade diagnosen, 19 procent av dem med blanddemens och 12 procent av dem med Alzheimers sjukdom [Se figur 2]. I båda studerade faktorerna var det en tydlig skillnad i förekomsten av hypertoni och diabetes typ II mellan Alzheimers sjukdom och vaskulär demens ($p<0,001$ respektive $p<0,05$).

Avseende ateroskleros i hjärtats kranskärl och aorta såg vi att de med Alzheimers sjukdom hade mycket högre förekomst av ingen eller lindrig ateroskleros jämfört med dem med vaskulär demens som framförallt hade måttlig till grav ateroskleros.

Liknande resultat sågs för de övriga observerade faktorerna; hjärthypertrofi, hjärtinfarkt och nefroskleros där dessa var mycket lägre förekommande bland fallen med Alzheimers sjukdom jämfört med dem med vaskulär demens.

LÄGRE PREVALENS AV DIABETES TYP II I ALZHEIMER-GRUPPEN ÄN I SVENSKA BEFOLKNINGEN

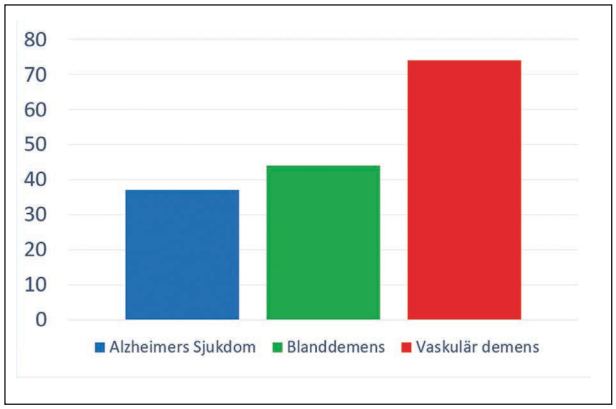
Anmärkningsvärt bland våra fynd är att förekomsten av diabetes typ II bland våra fall med Alzheimers sjukdom endast var 12 procent. Tittar man på den svenska befolkningen >65 år är förekomsten av diabetes typ II 15–16 procent,[9] alltså högre än vår studerade grupp med Alzheimers sjukdom. Detta talar starkt emot teorin att diabetes typ II är en riskfaktor för Alzheimers sjukdom.

LÄGRE FÖREKOMST AV KARDIOVASKULÄR SJUKDOM OCH DIABETES TYP II HOS DEM MED ALZHEIMERS SJUKDOM

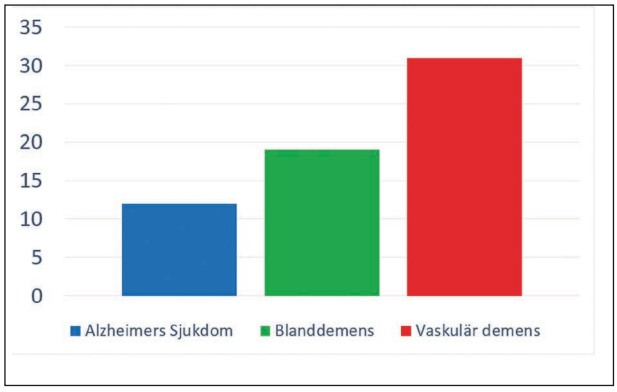
Vi jämförde förekomsten av kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ II i neuropatologiskt bekräftade fall med Alzheimers sjukdom och vaskulär demens och fann en tydlig skillnad mellan sjukdomsgrupperna. Vi såg en lägre förekomst av alla studerade faktorer; kardiovaskulär sjukdom både bland obduktionsfynd och i journaler samt diabetes typ II hos fallen med Alzheimers sjukdom jämfört med dem med vaskulär demens. Våra resultat talar starkt emot teorin att dessa två kognitiva sjukdomar delar riskfaktorer.[8]

I en uppföljningsstudie har vi fortsatt stärkt våra resultat genom att studera förekomsten av kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ II bland fall med Lewykroppssjukdom.[10] Lewykroppssjukdom beror, likt Alzheimers sjukdom, på inlagringar av specifika protein som ger nedbrytning av hjärncellerna, alltså är det också en neurodegenerativ sjukdom.[4] Fallen med Lewykroppssjukdom hade liknande resultat som fallen med Alzheimers sjukdom vilket ytterligare talar för att de neurodegenerativa kognitiva sjukdomarna inte är kopplade till kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ II.

Vi hoppas att vår forskning ska öka kunskapen för de olika kognitiva sjukdomarna samt förbättra våra diagnostiska metoder och stimulera fortsatt forskning kring riskfaktorerna för Alzheimers sjukdom.



Figur 1. Förekomst av hypertoni bland de studerade grupperna Alzheimers sjukdom, blanddemens och vaskulär sjukdom i procent (%).



Figur 2. Förekomst av diabetes typ II bland de studerade grupperna Alzheimers sjukdom, blanddemens och vaskulär sjukdom i procent (%).

1. Karlsson I WA. Läkemedelsboken 2013; 19:14.

2. Organization WHO, Towards a dementia plan: a WHO guide, World Health Organization, https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/.

3. Brunnstrom H, Englund E. Clinicopathological concordance in dementia diagnostics. Am J Geriatr Psychiatry 2009; 17:664-670.

4. Love S PA, Ironside J, Budka H. Greenfield's Neuropathology 2015, Boca Raton: CRC Press.

5. Launer LJ, Petrovitch H, Ross GW, Markesbery W, White LR. AD brain pathology: vascular origins? Results from the HAAS autopsy study. Neurobiol Aging 2008; 29:1587-1590.

6. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Ann Neurol 2009; 66:200-208.

7. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. J Diabetes Sci Technol 2008; 2:1101-1113.

8. Javanshiri K, Waldo ML, Friberg N, Sjovall F, Wickerstrom K, Haglund M, Englund E. Atherosclerosis, Hypertension, and Diabetes in Alzheimer's Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia: Prevalence and Presentation. J Alzheimers Dis 2018; 65:1247-1258.

9. Andersson T, Ahlbom A, Carlsson S. Diabetes Prevalence in Sweden at Present and Projections for Year 2050. PLoS ONE 2015; 10:e0143084.

10. Javanshiri K, Haglund M, Englund E. Cardiovascular Disease, Diabetes Mellitus, and Hypertension in Lewy Body Disease: A Comparison with Other Dementia Disorders. J Alzheimers Dis 2019; 71:851-859.

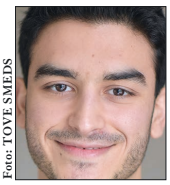


Foto: TOVE SMEDS

KEIVAN JAVANSHIRI
Neuropatologi-gruppen i Lund, Institution för Kliniska Vetenskaper, Lunds universitet
keivan.javanshiri@med.lu.se

MATTIAS HAGLUND
Neuropatologi-gruppen i Lund, Institution för Kliniska Vetenskaper, Lunds universitet
mattias.haglund@med.lu.se

Dubbel kamp när paraidrottare drabbas av **idrottsrelaterade skador** och sjukdomar

Intresset för parasport fortsätter att öka och de Paralympiska spelen är numera ett av världens största idrottsevenemang. Trots att idrottsrelaterade skador och sjukdomar är vanligt förekommande under Paralympics samt det faktum att all idrott innebär en risk för att drabbas av en idrottsrelaterad skada eller sjukdom är kunskapen om idrottsrelaterade skador och sjukdomar inom parasport begränsad, och det finns inga evidensbaserade förebyggande program. I ett nytt avhandlingsarbete från Lunds universitet påvisas det att idrottsrelaterade skador och sjukdomar är ett vanligt förekommande bekymmer hos svenska elitaktiva paraidrottare.

Dressyrryttaren Louise Etzner Jakobsson med hästen Zernard siktar mot Paralympics i Tokyo senare i sommar. Här med en av sina medaljer i paradressyr vid EM i Göteborg 2017. Foto: Svenska Ridsportförbundet.

I dag är det välkänt att fysisk aktivitet och idrott minskar risken för ett flertal livsstilssjukdomar såsom kardiometabola sjukdomar, depression, osteoporos samt vissa cancertyper.[1,2] Tyvärr är det också välkänt att personer med en funktionsnedsättning eller kronisk sjukdom i mindre grad är fysiskt aktiva jämfört med personer utan.[3] Det är därav av stor vikt att personer med en funktionsnedsättning introduceras till organiserad idrott för att främja fysisk och psykisk hälsa samt social inkludering.[4] Det är därför positivt är att intresset för parasport fortsätter att öka både i Sverige och internationellt. Även paraidrottares prestationer fortsätter att öka, och flera nya världsrekord sattes under Paralympics i Rio de Janeiro 2016.

Att delta i idrott, och särskilt elitidrott, innebär dock en risk för att drabbas av en idrottsrelaterad skada eller sjukdom som kan ge allvarliga konsekvenser för individen samt stora kostnader för samhället.[5] Inom vissa idrotter har man framgångsrikt lyckats att förebygga skador baserat på program utvecklade genom epidemiologisk forskning.[6] Det finns dock mycket få epide-

miologiska studier som har kartlagt idrottsrelaterade skador och sjukdomar inom parasport. I de få studier som finns från Paralympics, visar resultaten att det under Paralympics rapporteras både fler skador och sjukdomar jämfört med under OS. Det finns dock inga studier som har kartlagt skador och sjukdomar över tid och under idrottarnas träningssäsong, och det finns inga evidensbaserade förebyggande program.

Ett annat problem är att definitioner och datainsamlingsmetoder som används inom idrottsskadeforskning inte är anpassade till paraidrott.[7] Till exempel finns det inga svarsalternativ gällande spasticitet, trycksår eller autonomisk dysreflexi. Det övergripande syftet med detta projekt var därför att få en fördjupad förståelse och kunskap om idrottsrelaterade skador och sjukdomar hos svenska elitaktiva paraidrottare för att kunna främja utvecklingen av evidensbaserade förebyggande program.

Både kvalitativa och kvantitativa metoder användes i det här forskningsprojektet för att få en helhetsbild och systematisk kunskap om ämnet. I en första studie intervjuades 18 svenska elitaktiva paraidrottare med en fysisk, visuell eller intellektuell funktionsnedsättning för att få en bättre förståelse om paraidrottares egna uppfattningar och erfarenheter av idrottsrelaterade skador. Baserat på dessa resultat utvecklades ett studieprotokoll för epidemiologisk forskning. En e-hälsoapplikation för datainsamling av egenrapporterad hälsodata utvecklades och dess användarbarhet och genomförbarhet utvärderades i en pilotstudie. Därefter fyllde 104 svenska elitaktiva paraidrottare i formulär om sin idrott, sin funktionsnedsättning, sitt träningsbeteende, punktprevalens av nuvarande idrottsrelaterade skador och sjukdomar, samt periodprevalens av allvarliga idrottsrelaterade skador och sjukdomar ett år tillbaka i tiden. Slutligen rapporterade 107 elitaktiva paraidrottare varje vecka prospektivt under ett år incidensdata gällande nya idrottsrelaterade skador och sjukdomar, träningsmängd, sömn, oro/nedstämdhet, smärta och användning av smärtstillande läkemedel. Av dessa 107 idrottare hade 54 en neurologisk funktionsnedsättning, med diagnoser såsom ryggmärgsskada, spina bifida, multipel skleros, cerebral pares, stroke och myelit.

> ”Det finns dock mycket få epidemiologiska studier som har kartlagt idrottsrelaterade skador och sjukdomar inom parasport.”

PARAIDROTTARES ERFARENHETER AV IDROTTSRELATERADE SKADOR SKILJER SIG FRÅN ANDRA IDROTTARE

Djupintervjuerna visade att paraidrottares uppfattningar och erfarenheter av idrottsrelaterade skador är komplexa och delvis skiljer sig från skador hos

idrottare utan funktionsnedsättning. Framför allt var det vanligt med skador relaterade till funktionsnedsättningen. Till exempel beskrev rullstolsidrottare att överbelastning både i vardagen samt i idrott var vanligt. Uppfattningarna var att paraidrottare har en skörare kropp jämfört med idrottare utan funktionsnedsättning och att faktorer såsom spasticitet, förlorad innervation till muskler och osteoporos ökade risken för att drabbas av en idrottsskada. Idrottarna beskrev även att konsekvenserna av en idrottsskada skiljer sig från idrottare utan funktionsnedsättning. Till exempel blev det vardagliga livet mycket svårt om man som rullstolsidrottare drabbades av en axelskada eller om man som idrottare med hemiplegi skadade sin ”friska sida”. Idrottarnas uppfattningar var även att smärta, ett riskfyllt beteende samt otillräckliga förutsättningar för att kunna förebygga skador var vanligt förekommande. Därför bör resurstilldelning inom idrotten, förebyggande program samt epidemiologisk forskning anpassas till paraidrottare, vilket gjordes i studieprotokollet och i utvecklingen av e-hälsoapplikationen. I användar- och genomförbarhetsstudien påvisades sedan att definitioner, frågor, svarsalternativ och tekniska plattformar behövde anpassas ytterligare till idrottare med olika funktionsnedsättningar. Idrottarna tyckte även att det var svårt att definiera en ny idrottsskada som hade uppstått på grund av funktionsnedsättningen.

En e-hälsoapplikation specifikt anpassad för paraidrottare har utvecklats och anpassats enligt Web Content Accessibility Guidelines, som är en ISO-standard för hur en e-hälsoapplikation ska vara tillgänglig för personer med olika funktionsnedsättningar. Till exempel behöver e-hälsoapplikationen vara anpassad till personer med synnedsättning samt svårare neurologisk funktionsnedsättning såsom tetraplegi.

> ”Till exempel blev det vardagliga livet mycket svårt om man som rullstolsidrottare drabbades av en axelskada eller om man som idrottare med hemiplegi skadade sin ’friska sida’.”

HÖG PREVALENS OCH INCIDENS AV IDROTTSRELATERADE SKADOR OCH SJUKDOMAR

Omkring en tredjedel (31%) av idrottarna rapporterade sedan i den anpassade e-hälsoapplikationen att de hade haft en allvarlig idrottsskada med en tidsförlust från idrott i mer än tre veckor ett år tillbaka i tiden. Även omkring en tredjedel (32%) rapporterade att de hade en nuvarande skada, vilket innebär att man kan räkna med att endast 68 procent av idrottarna är skadefria vid en specifik tidpunkt. Mer allvarliga skador rapporterades av unga idrottare i åldern 18–25 år, bland idrottare som regelbundet rapporterade smärta under idrott samt bland de som regelbundet använde smärtstillande läkemedel. Att fortsätta träna fast man hade en skada samt att känna skuld vid utebliven träning var även förknippat med en svår skada. Att regelbundet rapportera smärta i vardagen och under träning, att regelbundet använda smärtstillande läkemedel samt att känna sig upprörd över att inte kunna träna var associerat till en nuvarande skada. Sjukdomsdata visade att 14 procent hade haft en svår sjukdom ett år tillbaka i tiden, och 13 procent hade en nuvarande sjukdom. Att ha haft en tidigare svår sjukdom, att vara kvinna samt känna sig regelbundet orolig/deprimerad var associerat med en pågående sjukdom.

Data som rapporterades in varje vecka under ett år visade sedan att 68 procent av idrottarna ådrog sig en skada under året och att 6,9 skador/1.000 träningstimmar rapporterades, vilket är en hög incidens om man jämför med idrottare utan funktionsnedsättning inom till exempel svensk friidrott eller på Riksidrottsgymnasierna. En majoritet av alla skador inträffade under träning, 68 procent av skadorna klassificerades som överbelastningsrelaterade och 34 procent av skadorna klassificerades som allvarliga idrottsskador. För 59 procent av skadorna var funktionsnedsättningen en bidragande faktor i skademekanismen. En ökad skaderisk observerades bland idrottare med en tidigare allvarlig skada, hos lagidrottare samt bland manliga idrottare. Idrottare med ryggmärgsskada rapporterade en signifikant högre frekvens av axelskador.

Totalt sett rapporterade 77 procent av idrottarna en sjukdom under året. Mediantid till en sjukdom var endast nio veckor och sjukdomsincidensen var 9,3 sjukdomar/1.000 träningstimmar, vilket även det är en hög incidens om man jämför med idrottare utan funktionsnedsättning. Det vanligaste symtomet var infektion (84%) följt av spasticitet (5%). Anmärkningsvärt är att endast tre trycksår rapporterades in under året. Lagidrottare och män med en tidigare svår sjukdom hade en högre sjukdomsrisk. Rullstolsidrottare och idrottare med ryggmärgsskada rapporterade en signifikant högre frekvens av urinvägsinfektioner, vilket troligtvis kan förklaras av en neurologiskt påverkad blåsa. Totalt sett rapporterades 28 procent av alla sjukdomar bero på funktionsnedsättningen.

BIOPSYKOSOCIALA HÄLSOFAKTORER OCH FÖRUTSÄTTNINGAR I PARASPORT

I studien fann vi också att 59 procent av idrottarna rapporterade att de i snitt sov sju timmar eller mindre, 48 procent rapporterade varje vecka måttlig till svår smärta, 34 procent kände sig oroliga eller nedstämda och 17 procent använde varje vecka smärtstillande läkemedel i samband med träning. Nästan hälften (47%) av alla idrottare använde sig av receptbelagda läkemedel. Endast 22 procent av idrottarna hade fått hjälpa att planera sin kost, och 41 procent saknade en medicinsk kontaktperson som de kunde vända sig till. Nästan en tredjedel (32%) rapporterade att deras landslagscoach delvis eller helt saknade kunskap om parasport. Även klubbcoachernas kunskap om parasport varierade, 36 procent hade en klubbcoach med delvis eller ingen kunskap om parasport och 17 procent av idrottarna rapporterade att de helt saknade en klubbcoach. Posi-

tivt är att endast tre procent av idrottarna hade full sjukersättning, de övriga var studenter (23%), förvärvsarbetande (66%) eller idrottare på heltid (8%).

FÖREBYGGANDE ÅTGÄRDER BÖR IMPLEMENTERAS PÅ FLERA OLIKA NIVÅER

Sammanfattningsvis visar resultaten från den här avhandlingen att förekomsten av idrottsrelaterade skador och sjukdomar är hög hos svenska elitaktiva paraidrottare. Anmärkningsvärt är att ingen grupp av idrottare med en specifik funktionsnedsättning hade en högre risk. Flera av skadorna och sjukdomarna var dock relaterade till funktionsnedsättningen och idrottarnas uppfattningar var att idrottsorganisationer, sjukvård och coacher ibland saknade kunskap om hur funktionsnedsättningen i sig påverkar idrottsutövandet. Därav bör förebyggande åtgärder, resursfördelning samt medicinsk service anpassas till paraidrottare. Resultaten visar även att det är möjligt att använda en anpassad e-hälsobaserad plattform för att samla in data om paraidrottares hälsa och träningsbeteende. Avhandlingen bidrar med helt ny kunskap och förståelse som kan användas för att designa och implementera förebyggande strategier med fokus på att förbättra idrottarnas hälsa samt optimera förutsättningar och idrottsliga prestationer. För att göra detta behöver preventiva åtgärder utvecklas och implementeras på flera olika nivåer inom idrotten i nära samarbete med forskare, organisationer, coacher och idrottarna själva.[8]

KRISTINA FAGHER
Med Dr och Leg Fysioterapeut
kristina.fahger@med.lu.se

Kristina Fahger disputerade den 6 december med avhandlingen Sports-related Injuries and Illnesses in Paralympic athletes. Kristina är verksam i Forskargruppen Rehabiliteringsmedicin, Institutionen för hälsovetenskaper Lunds Universitet samt som förbundsfysioterapeut i Sveriges Paralympiska Kommittee. Forskningsprojektet har finansierats av Centrum för Idrottsforskning.

REFERENSER:

1. Lee IM et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet. 2012;380(9838):219–29

2. Yrkeföreningar för fysisk aktivitet (YFA). FYSS - The up-to date scientific handbook on how to prevent and treat diseases using physical activity. http://www.fyss.se/in-english2017. 2017.

3. Alingh RA et al. Protocol of a longitudinal cohort study on physical activity behaviour in physically disabled patients participating in a rehabilitation counselling programme: ReSpAct. BMJ Open. 2015;5(1):e007591

4. Webborn N & Van de Vliet P. Paralympic medicine. Lancet. 2012;380(9836):65–71.

5. Ljungqvist A et al. The International Olympic Committee (IOC) consensus statement on periodic health evaluation of elite athletes, March 2009. Clin J Sport Med. 2009;19(5):347-365.

6. Waldén M et al. Prevention of acute knee injuries in adolescent female football players: cluster randomised controlled trial. Bmj. 2012;344:e3042.

7. Fagher K & Lexell J. Sports-related injuries in athletes with disabilities. Scand J Med Sci Sports. 2014;24(5):e320 331.

8. Fagher K. Sports-related injuries and illnesses in Paralympic athletes. Lund: Lund University, Faculty of Medicine, 2019. 118 s. (Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series; 116).

AVHANDLINGEN I SIN HELHET HITTAR DU HÄR:
https://portal.research.lu.se/portal/sv/publications/sportsrelated-injuries-and-illnesses-in-paralympic-athletes(ac2429cd-eee1-4747-8e93-b1475b1d69b1).html

Fördjupningsmöte om med fokus på

Det årliga Parkinsonfördjupningsmötet fokuserar på nyheter om vården vid Parkinsons sjukdom i komplikationsfas, då tablettbehandling inte längre ger tillräcklig effekt. Mötet som hölls i Sigtuna i början av januari lockade deltagare från hela landet inom olika yrkeskategorier: sjuksköterskor, fysioterapeuter, arbetsterapeuter, uroterapeuter, dietister, undersköterskor, kuratorer, logopeder och läkare.

- Kosten kan påverka risken att drabbas av Parkinsons sjukdom.
- Röst- och talsvårigheter kan vara besvärande men det finns hjälp att få, till exempel sångterapi.
- Ångest och depression drabbar en stor andel av patienter med Parkinsons sjukdom och kräver ofta multidisciplinära insatser.
- Balansträning minskar risken för fall men bör sättas in tidigt i sjukdomsutvecklingen.
- Dofttest kan användas vid diagnos av Parkinsons sjukdom.

Detta var fjärde året som mötet arrangerades av Vårdföreningen Movement Disorders (VfMD), en ideell, riksomfattande förening för hälso- och sjukvårdspersonal som i år fyller 25 år (läs mer om föreningen i faktaruta). Karin Persliden, DBS-sjuksköterska vid Karolinska Universitetssjukhuset Solna och ledamot i VfMDs styrelse, hälsade deltagarna välkomna.

Därefter överlämnade fysioterapeut Mia Nilsson från Lund, även hon ledamot i VfMDs styrelse, Världsparkinsonkongressens prispokal för lovvärda insatser inom parkinsonområdet till Susanna Lindvall. I motiveringen framhölls bland annat Susanna Lindvalls insatser som vicepresident för det europeiska Parkinsonfederationen EPDA, en post hon innehar sedan 2005, och dessförinnan som ordförande för både Parkinsonförbundet och Parkinsonfonden i Sverige.

– Ingen kan vara mer värd detta pris än Susanna Lindvall. Hon har gjort så ofantligt mycket för patienter, anhöriga och vårdgivare inom parkinsonområdet på både nationell och europeisk nivå, sa Mia Nilsson.

NYA MEDICINSKA BEHANDLINGSMETODER

Panagiota Tsitsi, neurolog vid Akademiskt Specialistcentrum och doktorand vid Karolinska Institutet i Stockholm, beskrev de behandlingsprinciper som tillämpas vid Parkinsons sjukdom och redogjorde för nya och framtida behandlingar. Det finns i dag ingen säkerställd möjlighet att påverka sjukdomsutvecklingen, så syftet med behandling är att minska symtomen och förbättra livskvaliteten.

Vid Parkinsons sjukdom är det inte bara den minskade produktionen av dopamin utan även av andra signalsubstan-

Parkinsons sjukdom problemlösning

Panagiota Tsitsi, neurolog vid Akademiskt Specialistcentrum och doktorand vid Karolinska Institutet i Stockholm.

ser som ger upphov till symtomen. Sjukdomen är dessutom mycket heterogen, vilket innebär att behandlingen behöver anpassas efter den individuella patientens symtom och behov.

– Eftersom sjukdomen förändras över tid behöver behandlingen dessutom utvärderas kontinuerligt för att vara framgångsrik, betonade Panagiota Tsitsi.

Levodopa har använts för att behandla Parkinsons sjukdom sedan 1961 men har utvecklats under årens lopp. 2004 skedde ett stort genombrott i och med introduktionen av Duodopa, det vill säga levodopa och karbidopa som tillförs direkt till tarmen via en bärbar pump. Sedan 2019 finns även Lecigon, som ges med samma teknik och som även innehåller entekapon.

I USA finns levodopa även som inhalationspulver. Det säljs under namnet Inbrija och ger snabb effekt vid OFF-perioder. Ett annat läkemedel som finns tillgängligt i USA är Rytary, en kapsel med levodopa och karbidopa med förlängd frisättning.

Exempel på behandlingar under utveckling är bland annat en flytande beredning av levodopa och karbidopa med arbetsnamnet ND0612 som ges subkutant (under huden) som kontinuerlig pumpbehandling. Ett annat exempel är AP09004, ett ”dragspelspiller” (accordion pill) som består av tunna filmer indränkta i levodopa och karbidopa som långsamt frisätts i magsäcken.

Det finns flera skäl till att det varit så svårt att hitta behandlingar som påverkar sjukdomsutvecklingen. Ett skäl är att sjukdomen har hunnit gå så långt när diagnosen ställs, ett annat att Parkinson sannolikt inte bara är en sjukdom utan ett samlingsnamn för flera olika tillstånd.

– Vi tror att lösningen finns i individualisering och precisionsbehandling, sa Panagiota Tsitsi.

Många patienter undrar över behandling med cannabis. Sativex, som är det enda cannabisläkemedel som finns tillgängligt i Sverige, är godkänt för behandling av muskelstelhet vid MS, men inte vid Parkinson.[1] Det fåtal studier som

Elisabet Rothenberg, dietist och biträdande professor vid Högskolan Kristianstad.

har genomförts på patienter med Parkinsons sjukdom har visat ingen eller blygsam effekt på såväl motoriska som icke-motoriska symtom.

KOST OCH NÄRING

Elisabet Rothenberg, dietist och biträdande professor vid Högskolan Kristianstad, berättade att våra matvanor kan påverka risken för att drabbas av degenerativa sjukdomar som Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Ett sätt att minska risken verkar vara att äta så kallad medelhavskost.

– Den som vill förbättra sin hälsa kan sannolikt göra det genom att äta mer grönsaker, frukt och bär, fisk och skaldjur, nötter och frön, och genom att byta till fullkorn, nyttiga matfetter och magra mejeriprodukter, sa Elisabet Rothenberg. Även alkohol i måttliga mängder kan anses ha positiva effekter.

Vid långt framskriden Parkinson sjukdom har många patienter svårt att tillgodogöra sig tillräckligt med näring för att bibehålla kroppsvikten. Undernäring har flera allvarliga konsekvenser, inklusive försämrat immunförsvar och ökad risk för andra sjukdomar.

Förstoppning kan bidra till minskad matlust. Detsamma gäller nedsatt luktsinne, som gör att maten inte smakar lika bra som tidigare. Vidare ger många av de läkemedel som används vid Parkinsons sjukdom upphov till muntorrhet, vilket gör det mindre trevligt att stoppa mat i munnen. Därtill kommer motoriska besvär som skakningar, muskelstelhet och svårigheter att svälja.

Socialstyrelsen har gett ut ett så kallat kunskapsstöd för vården för att förebygga, utreda och behandla undernäring.[2] Till de viktigaste åtgärderna för att förbättra näringsintaget hör att säkerställa att maten innehåller mycket energi i små portioner och har ett högt proteininnehåll, att maten fördelas på flera mindre måltider och att måltidsmiljön är lugn. För personer med exempelvis sväljsvårigheter finns det konsistensanpassad mat som är enklare att äta, och för den som har svårt att få i sig tillräckligt med näring med kosten kan speciella näringsdrycker med högt protein- och energiinnehåll vara ett bra komplement.

– Men man ska heller inte glömma bort mjölk – det är vår allra bästa näringsdryck, sa Elisabet Rothenberg.

TAL, RÖST OCH KOMMUNIKATION

Lena Olsson är logoped vid Neurologiska rehabiliteringskliniken på Stora Sköndal i Stockholm. Hon berättade att be-

svär med talet och rösten drabbar de allra flesta patienter med Parkinsons sjukdom, framför allt i form av svag röst, svårigheter att hitta ord och otydligt tal. Konsekvenserna av röst- och talsvårigheter är inte sällan sämre möjligheter att kommunicera och samspela med andra, och därmed minskad delaktighet och försämrad livskvalitet.

– Vid ett personligt möte är orden bara en liten del av kommunikationen, förklarade Lena Olsson. Den absolut största delen utgörs av kroppsspråket – mimik, hållning, kroppsställning, gester och ögonkontakt – och av röstkvaliteten. Alla dessa faktorer kan påverkas av Parkinsons sjukdom.

Vid en utredning gör logopeden en formell bedömning av talsvårigheterna, kontrollerar röstkvaliteten och mäter röststyrkan. Patienten får även fylla i en enkät om hur han eller hon upplever besvären. Behandlingen kan bestå av tal- och röstträning eller samtalsträning, antingen individuellt eller i grupp, helst innan besvären hunnit bli alltför svåra.

– På Stora Sköndal har man dessutom planer på att börja med Parkinsång, det vill säga sångträning för patienter med Parkinsons sjukdom, berättade Lena Olsson.

En annan möjlighet är Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) LOUD, en behandlingsmetod med fokus på röststyrka som har visats ge goda resultat vid Parkinsons sjukdom, även på lång sikt. Programmet omfattar fyra veckor med logopedträning en timme per dag fyra dagar i veckan och hemträning i 30–60 minuter dagligen. Man tränar intensivt med stegrande svårighetsgrad, och logopeden mäter röststyrkan kontinuerligt och ger återkoppling. Ibland används även datorprogram och appar för att mäta röststyrkan.

Några goda råd för att underlätta kommunikationen är att tala starkt, långsamt och tydligt. Lyssnaren behöver ge tid till den som talar, vänta in orden och be talaren upprepa om han eller hon inte förstår det som sägs. Det kan också vara till hjälp att som lyssnare upprepa det talaren sagt för att säkerställa att man uppfattat rätt.

Man kan även behöva se till att miljön stör så lite som möjligt Det kan handla om var i rummet man befinner sig, att placera sig så att man har möjlighet till ögonkontakt och att undvika störningsmoment som ljud från radio eller TV.

– Ett tips för att slippa tjat om att tala högt och tydligt är att komma överens om en gest som samtalspartnern kan använda för att uppmuntra eller påminna om röstnivån, till exempel genom att göra ”tummen upp”, tipsade Lena Olsson.

Lena Olsson, logoped vid Neurologiska rehabiliteringskliniken på Stora Sköndal i Stockholm.

GRUPPDISKUSSION OM PROBLEMOMRÅDEN

Presentationerna om kost och kommunikation följdes av en gruppdiskussion som leddes av Michaela Karlstedt, sjuksköterska och doktorand vid Karolinska Institutet. En punkt som togs upp var vikten av att uppmärksamma eventuella problem och remittera patienter till dietist/logoped i god tid.

När det gäller kost kommenterade en av deltagarna att många människor undviker kaloririk mat och att det därför kan vara bra att påpeka att man som parkinsonpatient gärna kan ta ett wienerbröd till kaffet och grädde i såsen, för att på så sätt motverka viktnedgång.

Ett problem som framkom är en utbredd osäkerhet kring om vissa läkemedel kan tas samtidigt eller tillsammans med mat – här behövs mer och tydligare information.

MDS-UPDRS PÅ SVENSKA

Peter Hagell, sjuksköterska och professor i vårdvetenskap vid Högskolan Kristianstad, redogjorde för arbetet med att ta fram en svensk version av MDS-UPDRS, som är det mest använda bedömningsinstrumentet för Parkinsons sjukdom i kliniska studier och även välanvänt i klinisk praktik.[3]

MDS-UPDRS omfattar fyra olika delar. Del 1 och 2 består av frågor om icke-motoriska respektive motoriska besvär i det dagliga livet, del 3 är en undersökning av de motoriska symtomen och del 4 är en genomgång av patientens sjukhistoria med avseende på motoriska symtom.

MDS-UPDRS ägs och kontrolleras av The Movement Disorders Society (MDS), och då instrumentet ska översättas måste det göras i samråd med MDS och följa en standardiserad, kontrollerad procedur. Arbetet innefattar tre faser: Den första är översättning och tillbaka-översättning av hela materialet av olika översättare, alltså först till och sedan tillbaka från det nya språket. I fas 2 testas delar av materialet på patienter och bedömare, varefter dessa intervjuas om hur de uppfattar innehållet. I fas 3 testas instrumentets giltighet och tillförlitlighet.

– Det innebär en hel del arbete, men också att resultaten blir jämförbara oavsett i vilket land och på vilket språk bedömningen görs, sa Peter Hagell.

Nu väntar man på grönt ljus från Etikprövningsmyndigheten för att påbörja fas 3, vilket förhoppningsvis kommer under första kvartalet 2020. Då ska den svenska versionen testas på 350 patienter vid sju centra: Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå, Uppsala och Örebro.

ÅNGEST, ORO OCH DEPRESSIVITET

Malin Ljungdahl arbetar på Konsultenheten Psykiatri Sydväst mot Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge som konsultationspsykiater. Det innebär att hon arbetar med psykiatrisk vård av patienter som i första hand vårdas för kroppsliga symtom eller sjukdomar. Hon berättade att det alltid finns en ökad risk för psykiatriska besvär om man har en annan sjukdom, och särskilt om man har en neurologisk sjukdom.

– En sjukdom som sitter i hjärnan påverkar den egna uppfattningen om vem man är, och när den uppfattningen förändras ökar risken för ångest och depression, sa Malin Ljungdahl.

Oro, ångest och depressivitet drabbar alla människor, men på olika sätt. En del grubblar och ältar det som har hänt medan andra oroar sig för vad som ska hända och åter andra får ångestattacker. Dessutom förekommer många olika kroppsliga symtom, däribland muskelspänning, hjärtklappning och magvärk.

– Hippokrates lär ha sagt att det är viktigare att veta vilken slags människa som har en sjukdom än vilken slags sjukdom en människa har, sa Malin Ljungdahl.

Vid Parkinson kan psykiatriska besvär höra samman med själva sjukdomen, men de kan även ha psykosociala orsaker. De kan till exempel bottna i problem med kommunikationen på grund av nedsatt mimik och talproblem, eller i att man känner sig obekväm med att umgås med andra på grund av symtomen – det blir lätt en ond cirkel.

Även de mediciner som används för att behandla Parkinsons sjukdom kan påverka psyket. Det gäller inte minst dopaminagonister som kan ge upphov till störd impulskontroll, exempelvis spelberoende, hypersexualitet, tvångsmässigt shoppande och hetsätning. Problemen uppstår dock successivt och ofta vid ökade doser, så det gäller att vara vaksam på förändringar som kan vara tecken på nedsatt impulskontroll.

De viktigaste kriterierna för depression är nedstämdhet och nedsatt förmåga till glädje. Behandlingen kan bestå av sociala insatser, psykoterapi, medicinering och, i allvarliga fall, elektrokonvulsiv behandling (ECT). En behandlingsmetod som börjat användas allt mer är transkraniell magnetstimulering (TMS), som har fördelen att patienten inte behöver bli sövd. Metoden är inte så väl utprovad vid Parkinsons sjukdom men det finns studier som visar att den kan ha effekt.

– Oftast behöver man angripa problemet från olika håll med flera olika insatser, och olika vårdgivare behöver sam-

arbeta, framhöll Malin Ljungdahl. För patienten gäller det att försöka stärka det friska genom att göra saker som får honom eller henne att må bra.

LUKTSINNE OCH PARKINSONS SJUKDOM

Charalampos Georgiopoulos är röntgenläkare på Universitetssjukhuset i Linköping och doktorerade 2019 på en avhandling om metoder för att diagnostisera Parkinsons sjukdom med hjälp av lukttest. Han berättade att nedsatt luktsinne drabbar mer än 90 procent av patienter med Parkinsons sjukdom och uppträder långt innan de motoriska symtomen. Om en patient med parkinsonsymtom inte har nedsatt luktsinne, så är det därför sannolikt fråga om någon annan form av parkinsonism.

I en studie har Charalampos Georgiopoulos jämfört dofttest med DATSCAN, det vill säga bilddiagnostik av hjärnans dopaminupptagskapacitet, som metod för att upptäcka Parkinsons sjukdom. Resultaten visade att DATSCAN var betydligt bättre, men också att den diagnostiska träffsäkerheten ökade då man kombinerade de två metoderna.

– Förhoppningsvis är den nya metoden en pusselbit som kan bidra till säkrare och tidigare diagnos, sa Charalampos Georgiopoulos.

I en annan studie undersöktes vad som händer i hjärnan när man känner olika dofter.[4] Studien utfördes genom att 20 parkinsonpatienter och lika många friska personer fick lukta på dels kaffe och dels vanilj medan de undersöktes med funktionell resonanstomografi (fMRI), en metod som registrerar vilka hjärnområden som aktiveras medan man utför en uppgift.

Resultaten visade att personer med Parkinsons sjukdom hade betydligt mindre hjärnaktivering än den friska kontrollgruppen. Dessutom gjordes ett överraskande fynd – att dofter inte bara aktiverar luktcentrum i storhjärnan utan även ett område i lillhjärnan. Båda områdena uppvisade lägre aktivitet vid Parkinsons sjukdom.

Charalampos Georgiopoulos planerar nu för två nya studier med fMRI, en där man jämför personer med nedsatt luktsinne med respektive utan diagnosen Parkinsons sjukdom och en där man undersöker parkinsonpatienters förmåga att känna igen olika dofter.

BESVÄRANDE DAGSÖMNIGHET

Parkinsonsjuksköterska Arja Höglund, ordförande i VfMD och doktorand i klinisk neurovetenskap, redogjorde för sin

Charalampos Georgiopoulos, röntgenläkare på Universitetssjukhuset i Linköping.

långtidsstudie på dagsömnighet vid Parkinsons sjukdom.[5] Hon betonade att sömnighet och trötthet är två skilda saker.

– Trötthet är ett tecken på bristande återhämtning då man inte nödvändigtvis behöver sova för att återhämta sig, medan sömnighet är en nedsättning av normala väckningsmekanismer som är så starka att man inte kan stå emot sömnigheten, sa Arja Höglund.

Besvärande dagsömnighet kan definieras som en subjektiv upplevelse av sömnighet på dagtid, med tendens att somna till eller slumra till under dagen utan föregående planering att somna. Den svåraste formen av dagsömnighet är sömnattacker, då man somnar helt plötsligt, utan föregående sömnighet.

I studien har Arja Höglund följt 30 patienter med Parkinsons sjukdom med årliga undersökningar under tio års tid. Medelåldern var 58 år, 80 procent var män och deltagarna hade i genomsnitt haft sin parkinsondiagnos i drygt sex år.

Hälften av deltagarna hade dagsömnighet vid studiestart. På gruppnivå var graden av dagsömnighet relativt stabil över tio år och minskade till och med något, trots att andra symtom förvärrades. På individnivå däremot varierade dagsömnigheten från år till år.

Man såg tydliga samband mellan dagsömnighet och dålig sömnkvalitet, ångest, depresssion och den form av Parkinsons sjukdom som kallas PIGD (postural instability and gait disorder) och som kännetecknas av mer stelhet än skakningar.

– Slutsatsen blev att dagsömnighet är ett komplext ickemotoriskt symtom som är oberoende av andra parkinsonsymtom, sammanfattade Arja Höglund.

UTMANANDE BALANSTRÄNING

Erika Franzén, fysioterapeut och lektor vid Karolinska Institutet, berättade att upp emot en tredjedel av patienter med Parkinsons sjukdom har problem med balansen, något som ökar risken för fall. Balansförsämringen kommer tidigt i sjukdomsförloppet och blir man rädd för att falla är risken stor att man rör sig mindre och därmed tränar balansen mindre, vilket blir en ond spiral. Därför behöver träning och rådgivning komma in tidigt i sjukdomsförloppet.

– Att träning hjälper har ett stort antal systematiska analyser visat, men det råder fortfarande viss osäkerhet kring vilken effekt olika träningsformer har. Det man vet är att träningen ska vara specifik, utmanande, progressiv och varierande, sa Erika Franzén.

Erika Franzén, fysioterapeut och lektor vid Karolinska Institutet.

Det balansträningsprogram som Erika Franzén och hennes forskargrupp har utvecklat heter HiBalance och består av övningar som utmanar både kognition och motorik.

En studie har genomförts för att undersöka om programmet fungerar i klinisk verksamhet.[6] Då fick deltagare i primärvården träna tre gånger i veckan (två gånger i grupp och en gång hemma) i tio veckor. Resultaten visade att deltagarna förbättrades med avseende på såväl balans och gångförmåga som förmågan att göra flera saker samtidigt, vilket bland annat mättes genom att patienterna fick uttala varannan bokstav i alfabetet medan man tog sig fram på olika underlag.

– Vi såg också att de som hade mest problem när programmet startade var de som hade störst nytta av träningen, men det kan bero på en takeffekt, alltså att man inte kan se förbättringen hos de som inte har så stora problem från början, sa Erika Franzén.

Man har även kunnat visa att träningsprogrammet är kostnadseffektivt och ska nu gå vidare med att införa programmet i stor skala på kliniker och vårdcentraler runt om i landet.

VFMD – VÅRDFÖRENINGEN MOVEMENT DISORDERS

VfMD bildades 1995 och är en fristående riksomfattande förening för hälso- och sjukvårdspersonal inklusive studerande med intresse för neurologiska rörelsesjukdomar (movement disorders). Till dessa hör bland annat Parkinsons sjukdom, Huntingtons sjukdom, dystonier och tremor. Parkinsons sjukdom utgör huvudsakligt fokus för föreningen.

Syftet med VfMD är att bevaka och främja utbildning, forskning och utveckling samt att skapa ett forum för utbyte av kunskap och erfarenhet kring vård och rehabilitering av personer med neurologiska rörelsesjukdomar. VfMD är en multiprofessionell förening och bland våra medlemmar finns alla yrkesgrupper inom hälso- och sjukvården representerade. VfMD anordnar bland annat årligen det multiprofessionella Parkinsonsfördjupningsmötet i Sigtuna och har ansvar för att driva och vidareutveckla Nationella Parkinsonskolan.

Mer information: **www.vfmd.se**

UPPSKATTAT MÖTE

Avslutningsvis tackade Arja Höglund för ett givande möte som bjudit på såväl nya kunskaper som goda möjligheter till erfarenhetsutbyte och nätverkande. Det var mycket uppskattat av deltagarna.

Mötet genomfördes med ekonomiskt stöd av AbbVie, Global Kinetics, Medtronic, Nordic InfuCare, PharmSwed, Sensidose och Zambon Sweden

Text och foto: HELENA NORDLUND, frilansjournalist

REFERENSER

1. www.fass.se.

2. www.socialstyrelsen.se/sok/?q=att+f%C3%B6rebygga +och+ behandla+undern%C3%A4ring.

3. www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/ MDS-Unified-Parkinsons-Disease-Rating-Scale-MDS-UPDRS.htm.

4. Georgiopoulos C, et al. A study of neural activity and functional connectivity within the olfactory brain network in Parkinson's disease. Neuroimage Clin 2019; 23:101946.

5. Höglund A, et al. A 10-Year Follow-Up of Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease. Parkinsons Dis 2019; 2019:5708515.

6. Leavy B, et al. Outcome Evaluation of Highly Challenging Balance Training for People With Parkinson Disease: A Multicenter Effectiveness-Implementation Study. J Neurol Phys Ther 2020; 44:15–22.

VfMD styrelse: Arja Höglund, Mia Nilsson, Michaela Karlstedt, Peter Hagell, Caroline Buller, Carina Hellqvist och Karin Persliden. Ej närvarande: Maria Haak.

TRE SJUKDOMAR med fem forskare och en intresserad publik

Att bli och vara anhörig till en person med atypisk parkinsonism är svårt, men information om symtom, sjukdomens utveckling och inte minst dagsaktuell forskning hjälper. Det fick journalisten **Carina Östman**, som skrivit denna sammanfattning, och andra som är i samma situation vid ett symposium i Stockholm i december 2019.

Dagen före självaste Lucia samlades forskare, patienter, anhöriga och övriga intresserade i Sune Bergströms aula på Nya Karolinska Sjukhuset i Stockholm för att vid ett symposium kasta ljus över atypisk parkinsonism. Både för dem som fått en så allvarlig neurodegenerativ diagnos som multipel systema-

trofi (MSA), progressiv supranukleär paralys (PSP) eller corticobasal degeneration (CBD) och för deras närstående är kunskap om sjukdomens förlopp och därmed vad man kan förvänta sig framöver centralt. Mycket riktigt var intresset också stort och frågorna många.

MULTIPEL SYSTEMATROFI (MSA)

Björn Holmberg, överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, inledde med att berätta om den svårdiagnostiserade MSA, med diffusa och allmänna debutsymtom såsom dålig sömn, deppighet, yrsel och, för män, erektionsproblem. Ofta är det först när annat kommer till, som att händerna blånar och blir kalla, balansen sviktar och tarm och urinblåsa inte fungerar normalt, som vårdpersonalen börjar tänka i neurologiska banor. Det kan ta lång tid vilket förstås är djupt olyckligt och Björn Holmberg påpekade vikten av god kommunikation mellan olika enheter inom specifikt vården och allmänt samhället efterhand som MSA fortskrider, just därför att sjukdomen påverkar kroppen och därmed tillvaron på så många olika sätt.

– Vi vet inte varför proteinet alfa-synuklein ackumuleras i hjärnan och skadar den på det här viset, men oxidativ stress, insulinresistens och inflammatoriska processer är tänkbara orsaker, sade Björn Holmberg.

Men han poängterade också att mycket finns att göra för att lindra de svåra besvär som blir effekten och att det behövs. MSA kan uppta all kraft och energi för både den drabbade och anhöriga; man behöver helt enkelt hjälp av olika slag. Här har det också blivit vanligare att regionerna erbjuder avancerad sjukvård i hemmet, ASIH.

PROGRESSIV SUPRANUKLEÄR PARES (PSP)

Från neurologiska kliniken vid Skånes universitetssjukhus kom överläkaren och docenten Christer Nilsson och föreläste om PSP. PSP, också känd som Steele–Richardson–Olszewski-syndromet, med sina aggregat av proteinet tau i stället för alfa-synuklein, är även den svår att identifiera. Christer Nilsson gav en typisk fallbeskrivning, där en 58-årig man kom på remiss från psykiatrin med fråga om epilepsi. Mannen hade under tre års tid upplevt en tilltagande ångest och depression och varit sjukskriven men också vid ett flertal tillfällen ramlat på grund av dålig balans. Vid undersökning uppvisade han ett nedsatt verbalt flöde med talstopp och vertikal blickpares. Han uppfyllde därmed kriterierna för PSP och kunde till slut få adekvat hjälp.

CORTICOBASAL DEGENERATION (CBD)

Minst vanlig av de parkinsonistiska sjukdomarna är CBD. Per Svenningsson, professor och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, beskrev den typiska, asymmetriska stelheten och ”alien limb”-fenomenet med ofrivilliga rörelser hos en lem samt den ideomotoriska apraxin och den kognitiva påverkan med till exempel afasi. Tecknen och symtomen är många och man talar ofta om dem som CBS, corticobasalt syndrom. Men av de som fått den kliniska diagnosen visade sig vid obduktion bara knappt över hälften verkligen ha lidit av CBD och av de avlidna patienter där man kunde påvisa CBD i hjärnbarken hade enbart 41 procent varit klassade med CBS.

BEHANDLING I DAG OCH I FRAMTIDEN

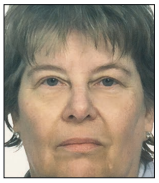
I dag finns ingen behandling för de parkinsonistiska sjukdomarna men däremot god symtomlindring och Håkan Widner, professor och överläkare, också han från neurologiska kliniken vid Skånes universitetssjukhus, redogjorde för vikten av att till exempel kontrollera och stabilisera patienternas blodtryck och att så gott det går hjälpa till med de kraftiga sömnstörningar som utmärker atypisk parkinson. Alla vet vi vad några vakna nätter gör med oss.

Med den här verklighetsbilden målad är det förstås oerhört viktigt att forskningen pågår och intensifieras. Sist på dagen klev Gesine Respondek, docent och överläkare i neurologi och hemmahörande vid Hannovers medicinska universitet, upp på podiet med de senaste rönen i bagaget. Men var ska man börja? Ska man i första hand försöka angripa spridningen av plack mellan hjärnceller? Eller de olika formerna av tau-bildningar utanför cellerna? Ska man inrikta sig på att reparera redan skadade delar av hjärnan eller satsa på tidigare diagnoser och att stoppa sjukdomarna i sin linda? Stamcellsterapi, är det en framkomlig väg och i så fall när? Det bedrivs i alla fall ett omfattande arbete på många olika plan, ett exempel är när man försöker styra interaktionen mellan alfa-synukleinet och de chaperoner som hindrar proteinet från att aggregera. Ett annat sätt är att minska själva produktionen av alfa-synuklein. Epigallokatekingallat (EGCG), som finns i grönt te, tror man skulle kunna hjälpa patienter med MSA genom att hämma inlagringen av alfa-synuklein och vanlig diabetesmedicin kan också vara en väg att gå då det tycks finnas en koppling mellan insulinresistens och därmed nedsatt signalering och MSA.

För mig som journalist och närstående till en person med MSA känns det viktigt att få vara med i arbetet på det enkla sätt jag kan – genom att sprida så mycket information som möjligt till så många det bara går via alla tänkbara kanaler. Parkinsons sjukdom vet nästan alla vad det är och på den satsas också stora resurser. Men när det ändå i slutänden visade sig vara något annat och värre patienten led av, tar också en stor okunskap vid för oss som inte själva är läkare. När jag i en paus talade med Björn Holmberg om MSA sade han:

– Det är ju en oerhört jobbig situation och man går ofta in i sig själv istället för att vara öppen med hur det är. Men för att vi ska komma vidare krävs motsatsen. Om en kändis fick sjukdomen och gick ut med det skulle det påverka mycket i positiv riktning.

Så är det verkligen, att se en människa brytas ner på det sätt som sker vid atypisk parkinsonism är, eftersom bot saknas, en ”one way ticket to the blues”. Det är en lika förnedrande som enkelriktad resa men som kanske i framtiden kan ta slut långt före ändstationen. Därför riktar jag ett varmt tack till de experter som möjliggjorde symposiet i Stockholm och hoppas att det även framöver ska ske ett utbyte mellan akademin, allmänheten, oss närmast berörda och inte minst de politiker som kan tillföra medel till forskningen.



Text: CARINA ÖSTMAN, Frilansande journalist med fokus på vetenskap

Migraine Masterclass

Improving disease awareness

With material from leading headache experts, this website offers Nordic healthcare professionals information about epidemiology, clinical manifestations and disease mechanisms, as well as current and future prevention and treatment options.

New video and slide deck now available at https://migraine-masterclass.com

NEW

MIGRAINE MASTERCLASS

Calcitonin gene-related protein (CGRP) in peripheral and central sensitisation

Professor Anthony Dickenson

University College London, UK

WILEY

More material for download

Epidemiology, clinical manifestations and burden of disease

Professor Mattias Linde, *MD, PhD, Norwegian Advisory Unit on Headaches, Institute of Neuroscience, Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Trondheim, Norway and Director of Tjörn Headache Clinic, Sweden*

Preventive treatment of migraine – now and in the future

Associate Professor Lars Bendtsen, *MD, PhD, Dr Med Sci, Danish Headache Center, Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, University of Copenhagen, Denmark*

Disease mechanisms and treatment targets

Professor Lars Edvinsson, *MD, PhD, Lund University, Sweden and Copenhagen University, Denmark*

European Headache Federation guideline on the use of calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies (mAbs) for migraine prevention

Associate Professor Lars Bendtsen, *MD, PhD, Dr Med Sci, Danish Headache Center, Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup, University of Copenhagen, Denmark*

WILEY

teva

Wiley is one of the world´s top publishers in the field of Clinical Neurology. The portfolio comprises over 50 journals, with four titles ranked in the top 25 in the 2017 JCR. Nearly 90% of our journals are published on behalf of one of our society partners in the discipline, presenting research, clinical knowledge and expertise from across the globe.

Sponsored by TEVA Sweden, Box 1070, 251 10 Helsingborg, info@teva.se, www.teva.se

SW/MIG/20/0002

MERCK

MAVENCLAD®
kladribin tabletter

Oralt läkemedel mot MS

- 2 korta tablettkurer[1]
- Långvarig effekt[2]

MAVENCLAD®
kladribin tabletter

1. MAVENCLAD® ges per oralt under 4–5 dagar och ånyo under 4–5 dagar en månad senare. Proceduren upprepas ånyo efter 1 år. Dosen är viktbaserad.
2. Effekt upp till 4 år vad avser minskad skovfrekvens och förlängd tid till progression av funktionsnedsättning.

REFERENS: MAVENCLAD® SPC 07/2018

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:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. HIV. Aktiv kronisk infektion (tuberkulos eller hepatit). Aktiv malignitet. Insättning av behandling med kladribin hos patienter med försvagat immunförsvar, inklusive patienter som står på immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling. Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Graviditet eller amning. Fall av PML har rapporterats vid behandling med parenteralt kladribin mot hårcellsleukemi. I den kliniska studiedatabasen (1,976 patienter, 8,560 patientår) för MAVENCLAD® har inga fall av PML rapporterats. En undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRI) bör emellertid göras innan behandling med MAVENCLAD® påbörjas (vanligen inom tre månader).

För ytterligare information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén juli 2018.

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna | Tel. 08-562 445 00 | www.merck.se

SE/CLA/0119/0003(1)