Neurologi I SVERIGE
nr 3-2020

Reflektioner över coronapandemins **betydelse och interaktioner vid** Parkinsons sjukdom

Tomas Olsson fiskar efter mer kunskap om MS

HJÄRNFONDEN finansierar forskning om hjärnan och dess sjukdomar

Svensk forskning konsoliderar kunskap om **normaltryckshydrocefalus**

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

Skydda det som är värdefullt för din patient med förmaksflimmer och diabetes

Effekt och säkerhet för Xarelto är, jämfört med alla andra NOAK, studerat i en patientpopulation:[1,2]*

- med högre risk för stroke
- varav 40 % hade diabetes

*ROCKET AF. NOAK = peroral antikoagulantia icke-vitamin K-antagonist.

Referenser: 1. Xarelto produktresumé, oktober 2019. **2**. Produktresumé Pradaxa, Eliquis, Lixiana.

Xarelto® rivaroxaban

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.

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

PP-XAR-SE-0597-2 Maj 2020

XARS0258 – Bilbo

Höst i skuggan av en pandemi

Sommaren sjunger på sista versen; de senaste dagarna har varit fyllda av frisk och hög höstluft. Det gäller att passa på att fånga upp solljus och fylla på vitamin D-nivåerna. I våras hade säkert många med mig hopp om att vi vid det här laget hade tagit oss igenom coronapandemin, men så blev det inte. Även om det i skrivande stund ser gynnsamt ut i Sverige, finns ingen anledning att ropa Hej! Jag är dock oerhört glad för att man snart häver besöksförbudet på äldreboenden.

Kunskapen om covid-19 ökar för varje dag och det visar sig tydligt i detta nummer, med en handfull artiklar kring dess neurologiska manifestationer och hur den kan påverka andra tillstånd, såsom multipel skleros och Parkinsons sjukdom.

Virtuella kongresser börjar bli allt fler på grund av pandemin, vilken gjort att vi snabbt behövt öka på vår digitala kompetens (åtminstone jag). Dorota Religa har skrivit ett innehållsrikt referat från den virtuella EAN-kongressen i maj.

I denna tidning kan du också läsa ett reportage från ett besök hos en av våra många framgångsrika MS-forskare. Tomas Olsson avslöjar bland annat att han gillar att vara ute i naturen och fiska, och att han spelar både klarinett och saxofon.

Vi har även träffat Hjärnfonden, en ideell och opolitisk insamlingsstiftelse som samlar in och fördelar resurser till hjärnforskning. Fri forskning är oerhört viktig för att uppnå de ”stora” och oväntade upptäckterna.

Detta och en hel del annat kan du läsa, när du bläddrar vidare.
Trevlig läsning och ta hand om dig!

Ingela Andersson
Chefredaktör

PS. Hör gärna av dig om du har kommentarer eller idéer. Mejla redaktionen@neurologiisverige.se

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 6 000 exemplar

SANOFI GENZYME

Livet med MS kan kännas oförutsägbart

Bromsa MS med AUBAGIO® (teriflunomid)[1]

Gravida kvinnor eller kvinnor i fertil ålder som inte använder tillförlitligt preventivmedel ska inte behandlas med AUBAGIO.[1]

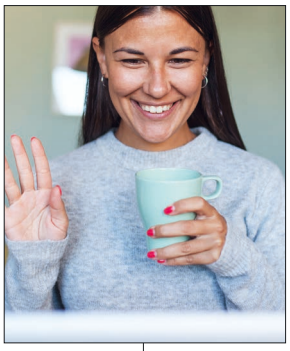
Läs mer på www.aubagio.se

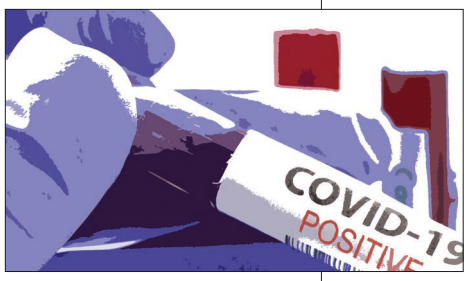
AUBAGIO®
(teriflunomid)

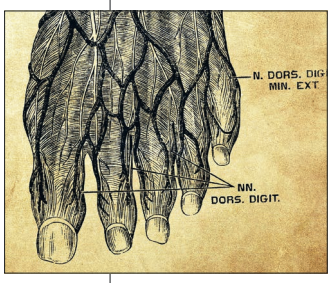
Referens: 1. AUBAGIO SPC.
AUBAGIO® (teriflunomid) 14 mg filmdragerad tablett. Rx, F, L04AA31. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS). **Dosering:** Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. **Kontraindikation:** Patienter med allvarligt 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: 01/2020.

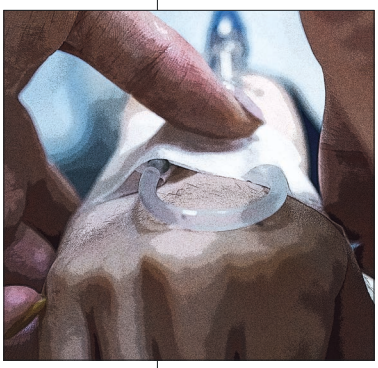
GZSE.AUBA.20.05.0092, MAJ 2020

innehåll









Reportage
Hjärnfonden finansierar forskning om hjärnan och dess sjukdomar 14
Katarina Fornander

Medicinsk historia
Babinski, Head & Co: Neurologer utan Nobelpris 20
Nils Hansson

NPH
Svensk forskning konsoliderar kunskap om normaltryckshydrocefalus 24
David Fällmar

Biomarkörer
Blodmarkörer i blod påvisar nervcells- och astrocyt-påverkan vid covid-19 32
Henrik Zetterberg

Parkinson
Reflektioner över corona-pandemins betydelse och interaktioner vid Parkinsons sjukdom 36
Örjan Skogar

Med Parkinson som följeslagare – vad kan underlätta för att acceptera hantera och leva ett gott liv? 52
Carina Hellqvist

MS
Covid-19-infektionen och MS 40
Jan Lycke och Magnus Gisslén

Forskarporträttet
Tomas Olsson fiskar efter mer kunskap om MS 46
Evelyn Pesikan

Referat
Brains go virtual – EAN 2020, 23–26 maj 56
Dorota Religa

Neuroradiologi
Neuroradiologiska fynd vid covid-19 62
David Fällmar

Utbildning
Akut Neurologi i Sverige IRL 8 45

Lilly Migränforum 2020 66

2nd Nordic Migraine Symposium 67

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

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

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

- **Xeomin injiceras i parotiskörtlarna och submandibula-riskörtlarna på båda sidor[1)]**
- **Rekommenderad dos per behandling är 100 enheter[1)]**
  – Parotiskörtlar: 30 per sida
  – Submandibulariskörtlar: 20 per sida
- **Xeomin Clostridium Botulinum neurotoxin typ A (150 kD), fritt från komplexbildande proteiner[1)]**
- **Kan förvaras vid högst 25°C[1)]**

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.

2020-09

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

Lovande Alzheimerbehandling prövas i studie på Akademiska

Ännu finns inget botemedel eller behandling som kan bromsa sjukdomsförloppet vid Alzheimers sjukdom, endast symtomlindrande läkemedel. Som ett av fyra svenska universitetssjukhus medverkar Akademiska sjukhuset i den globala CLARITY-studien, där man utvärderar om en monoklonal antikropp, BAN2401, kan bromsa symtom och förändringar i hjärnan.

– Att kunna bromsa sjukdomsutvecklingen vid Alzheimers sjukdom skulle bespara patienter och anhöriga mycket lidande. Det skulle också ge fördelar i form av kostnadsbesparingar för vårdgivare och för samhället med tanke på den demografiska utvecklingen, med en ökad andel äldre i befolkningen, säger Martin Ingelsson, överläkare och professor i geriatrik vid Akademiska sjukhuset/Uppsala universitet.

I CLARITY-studien, som beräknas pågå fram till 2022, ingår patienter i tidiga sjukdomsfaser med tecken på amyloidinlagring i hjärnan enligt analys av ryggvätska. Deltagande patienter får det potentiella läkemedlet, en så kallad monoklonal antikropp (BAN2401), alternativt overksam placebo, via infusion varannan vecka på minnes- och geriatrikmottagningen vid Akademiska sjukhuset. Arbetet med studien engagerar ett team bestående av läkare, sjuksköterskor och arbetsterapeuter.

I CLARITY-studien medverkar fyra svenska sjukhus vars minnesmottagningar nu rekryterar patienter med tidig Alzheimers sjukdom: Akademiska sjukhuset, Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och Skånes universitetssjukhus i Malmö.

Källa: Akademiska Sjukhuset

Nu invigs Centrum för högspecialiserad epilepsisjukvård i Göteborg

Epilepsi är en av de vanligaste neurologiska sjukdomarna och i Sverige har ungefär 65.000 personer sjukdomen varav 11.000 barn. Nu har Sahlgrenska Universitetssjukhuset invigt Centrum för högspecialiserad epilepsisjukvård – ett halvår efter öppnandet. Under våren har fokus legat på att skapa digitala möjligheter för att göra vården tillgänglig för patienter från hela landet som remitteras till centret på grund av svårbehandlad epilepsi.

– Med centret samlar vi vår kompetens och gör det lättare för patienter och andra vårdgivare både i Sverige och i Europa att ta del av vår expertis. Under hösten hoppas vi att fler patienter med svårbehandlad epilepsi från hela landet kan få vård hos oss. Vi är ledande när det handlar om ovanliga och komplexa epilepsier och är sista utpost i landet för patienter med särskilt svårbehandlad epilepsi, säger Kristina Malmgren, centrumföreståndare och professor och överläkare i neurologi.

Egentligen öppnade centret i slutet av november förra året. Men pandemin av covid-19 har av förklarliga gjort att själva invigningen har fått vänta. En del arbete inom ramen för centret har också fått stå tillbaka eftersom man under våren har haft fullt fokus på att patienterna ska få tillgång till sjukhusets epilepsisjukvård utan att behöva besöka sjukhuset fysiskt. Från årsskiftet har antal videobesök på epilepsimottagningen ökat från några enstaka till 100 i månaden.

Som Sveriges enda representant i EpiCARE, det europeiska referensnätverket för ovanliga epilepsier och komplexa behandlingar, hoppas man att det nya centret kommer bidra ännu mer för epilepsivården i hela Europa.

Källa: Sahlgrenska universitetssjukhuset

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]**

** 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.

* 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.

AJOVY® (fremanezumab), Rx, (F), ATC-kod N02CX09. Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 225 mg och i förfylld injektionspenna 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: 06 2020.

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

Teva Sweden AB Box 1070 | 251 10 Helsingborg | www.tevacare.se | info@teva.se. | AJO-SE-00003 | September 2020

AJOVY®
(fremanezumab)
injection 225 mg/1.5 mL

Vanlig genvariant fördubblar risk för herpesorsakad Alzheimers sjukdom

Att vanligt herpesvirus kan öka risken för Alzheimers sjukdom har forskare kommit fram till i flera studier under senare år. Nu visar forskning vid Umeå universitet att en tidigare outforskad gen som kallas GM17, kan vara förklaringen till att herpes hos vissa personer leder till Alzheimers sjukdom.

Infektion med vanligt herpesvirus kan öka risken för Alzheimers sjukdom. Viruset tros hos äldre personer kunna nå hjärnan, där den orsakar en infektion som utvecklas långsamt och som efter flera år leder till Alzheimers sjukdom.

För att förstå varför vissa personer som bär på herpesvirus drabbas medan andra inte gör det, beslöt en forskargrupp i Umeå att undersöka om en genvariant som försämrar hur immunförsvaret kan hantera herpesinfektioner också ökar risken för Alzheimers sjukdom.

– Den specifika genvarianten, som kallas GM17, har inte undersökts i tidigare stora undersökningar av geners betydelse för Alzheimers sjukdom, eftersom den ligger i ett område av arvsmassan som normalt inte undersöks, säger docent Hugo Lövheim, som har lett studien.

Forskningen visar att personer vars båda anlag var GM17 hade ungefär fördubblad risk att utveckla Alzheimers sjukdom och dessutom hade de lägre halter av antikroppar mot herpesvirus. Det var 19,8 procent bland de som senare utvecklade Alzheimers sjukdom och 10,7 procent bland de som inte utvecklat demens som bar på två anlag av GM17.

Källa: Umeå universitet

Miljonanslag från Michael J. Fox Foundation för bättre diagnos vid Parkinson

Runt 20.000 människor i Sverige har diagnosen Parkinsons sjukdom. I dag finns ingen metod som kan avbilda de förändringar i hjärnan som tros orsaka sjukdomen. Nu får forskare vid Skånes universitetssjukhus och Lunds universitet närmare sju miljoner kronor från Michael J Fox Foundation för att utveckla en bildteknik som mer exakt kan upptäcka och följa utvecklingen av Parkinsons sjukdom.

Oskar Hansson, överläkare på Skånes universitetssjukhus och professor i neurologi vid Lunds universitet, får tillsammans med det schweiziska bolaget AC Immune ett anslag på cirka 30 miljoner kronor. Av dessa går 7 miljoner kronor till Oskar Hansson och hans forskarkollegor som kommer att studera de olika radioaktiva markörer som tillsammans med PET-kamerateknik kan visa förekomsten av det giftiga proteinet alfa-synuklein i olika delar av hjärnan. Parkinsons sjukdom tros orsakas av en ansamling av just detta protein i hjärnan.

Studierna sker i både experimentella och kliniska undersökningar. Förhoppningen är att utveckla en avancerad bildteknik som mer exakt kan upptäcka och studera utvecklingen av Parkinsons sjukdom i hjärnan.

Källa: Skånes universitetssjukhus

Antidepressivt läkemedel förbättrar *inte* återhämtningen efter stroke

Det antidepressiva läkemedlet fluoxetin har föreslagits förbättra hjärnans återhämtning efter akut stroke. Men nu visar resultat från en stor randomiserad studie med strokepatienter från 35 sjukhus i Sverige att läkemedlet inte har någon sådan effekt. Studien har letts av forskare vid Karolinska Institutet och publiceras i tidskriften The Lancet Neurology.

Varje år drabbas närmare 14 miljoner människor i världen av stroke. Bland de överlevande har hälften av patienterna kvarstående funktionsbortfall. Forskningsresultat på djur och mindre studier på människor har visat att fluoxetin, ett så kallat SSRI-läkemedel som hämmar återupptagningen av serotonin i hjärnan, kan främja hjärnans återhämtning efter en stroke. I djurförsök har behandlingen resulterat i nybildning av hjärnceller inom det skadade området.

Nu har läkemedlets effekt på funktionsförmågan utretts i en stor randomiserad studie på patienter som drabbats av akut stroke (EFFECTS-studien). Forskarna studerade även läkemedlets biverkningar och effekt på depression.

– Vår studie visar att fluoxetin inte förbättrar återhämtningen efter stroke. Visserligen minskade antalet depressioner, men samtidigt ökade risken för benfrakturer, säger Erik Lundström, strokeläkare och huvudprövare för EFFECTS samt forskare vid institutionen för klinisk neurovetenskap.

EFFECTS samarbetar med två andra akademikerdrivna studier av fluoxetinbehandling efter stroke (FOCUS och AFFINITY). De sammanlagda resultaten från de tre studierna med totalt cirka 6.000 patienter kommer att presenteras inom ett år.

– Mitt råd är att avstå från att använda fluoxetin som förebyggande behandling efter stroke, säger Erik Lundström.

Källa: Karolinska Institutet

Lilly Migränforum 2020

Eli Lilly Sweden bjuder in till: Lilly Migränforum 2020.
Terapiinriktad utbildning med produktinformation om Emgality® (galkanezumab) förekommer under mötet.

VÄLKOMMEN TILL VIRTUELLT MIGRÄNFORUM DEN 19 NOVEMBER KL. 12.00-12.50

Lyssna till de senaste nyheterna om migränbehandling och diskutera tillsammans med professorerna Lars Edvinsson, Mattias Linde, Uwe Reuter och specialistläkare Anna Sundholm.

För ytterligare information samt anmälning,

kontakta Victoria Carlsson på **carlsson_victoria_h@lilly.com**
eller tel. **0730-371927**

Det går utmärkt att anmäla en grupp av deltagare (max 20 pers.) och då samtidigt boka en representant som hjälper till med det praktiska under mötet och kan erbjuda lunch. Mötet vänder sig till migränintresserade läkare och sjuksköterskor. Arrangemanget planeras och genomförs i enlighet med Läkemedelsbranschens Etiska Regelverk (LER). Deltagaren ansvarar för att arbetsgivarens godkännande är inhämtat för deltagande på mötet. Lilly bekostar i enlighet med LER ev. enklare måltid, lokalkostnad och föreläsararvode inom ramen för mötet. För mer information, se www.lif.se.

Hjärtligt välkommen!

September 2020 | PP-LN-SE-0005
© Eli Lilly and Company 2020. All rights reserved.

Ny forskning om läkemedel mot ALS

Ett genombrott för ALS-forskning kan vara på gång. En studie vid bland annat Norrlands universitetssjukhus och Umeå universitet har visat positiva resultat på ALS-patienter som fått testa ny genterapi.

Forskare har länge undersökt vad ALS (amyotrofisk lateral skleros) orsakas av och kommit fram till att en anledning är mutationer i proteinet SOD1 som finns i kroppens alla celler. SOD1-proteinets uppgift är att neutralisera giftiga ämnen som bildas vid ämnesomsättningen. När det muteras har det antagit en annan form och kan då skada nervceller. Umeå-forskarna har tidigare visat att cirka 5–6 procent av ALS-patienter i Sverige har en mutation i SOD1-genen.

Forskare vid Norrlands universitetssjukhus och Umeå universitet har under 2014–2019 deltagit i en internationell studie som sponsrats av ett amerikanskt läkemedelsbolag. Studien har undersökt om läkemedlet Tofersen, som är en ny form av genterapi som hämmar nyproduktionen av SOD1-proteinet, kan användas mot ALS. Huvudsyftet med studien var att undersöka säkerheten i att använda läkemedlet på patienter med ALS med SOD1-genmutation, så kallade fas 1- och fas 2-studier. Men forskarna kunde också upptäcka att ALS-patienter som fick den högsta dosen av läkemedlet fick en fördröjning av sjukdomsutvecklingen och hade bättre lungfunktion och muskelstyrka jämfört med patienter som fick Tofersen i låg dos eller placebo. Forskarna såg även att graden av nervskador minskade betydligt hos de patienter som fått läkemedlet.

Källa: Region Västerbotten

Nytt stöd för personer med Alzheimers sjukdom

Ett nytt digitalt stöd för personer med Alzheimers sjukdom håller på att utvecklas i Sverige. För att fylla den nyskapande guiden med legitim information genomförs en rikstäckande insamling av erfarenheter och behov både från patienter, anhöriga och medarbetare inom vård och omsorg. Upplägget är unikt i internationella sammanhang och syftet är att Alzheimer Guiden ska ge personer med sjukdomen relevant kunskap vid rätt tid, men även hopp och personliga erfarenheter.

– När jag fick diagnosen kognitiv svikt med trolig utveckling mot Alzheimers sjukdom våren 2019 önskade jag att sjukvården erbjöd mig en digital tjänst där jag kunde få vägledning och stöd. Att som nybliven alzheimerpatient börja googla på sjukdomen bidrog endast till frustration och oro. Genom att skapa en digital tjänst som innehåller både faktagranskad information och erfarenheter från andra med samma diagnos kan vi bidra till att så många personer som möjligt får bättre förutsättningar att leva med Alzheimers sjukdom, säger Henrik Frenkel, journalist, medgrundare till den nya stiftelsen Alzheimer Life, och en av initiativtagarna till Alzheimer Guiden.

Källa: Stiftelsen Alzheimer Life

Nytt sätt att kartlägga hjärnans olika områden

Forskare vid Karolinska institutet har kartlagt en mushjärna på molekylär nivå. Metoden skulle med fördel även kunna användas för att kartlägga den mänskliga hjärnan, och till exempel identifiera de molekylära förändringar som uppstår i olika hjärnområden vid psykiska och neurologiska sjukdomar, menar forskarna bakom studien.

I en ny studie har forskare vid Karolinska Institutet och KTH tagit fram en helt ny typ av hjärnkarta. Hjärnkartan bygger på en innovativ metod för att kartlägga hur hjärnvävnaden kan delas upp i områden utifrån en molekylär profil. Studien publiceras i Science Advances. Många av de kartor som används i dag för att beskriva hjärnans organisation, både hos människor och hos andra däggdjur, har byggt på synliga skillnader i hur celler och nervbanor är organiserade eller hur de vanligaste signalsubstanserna är spridda.

– Dessa kartor har varit oerhört viktiga inom hjärnforskning för att planera och tolka experiment, men de har också debatterats eftersom kartorna har utvecklats av olika experter som har använt sig av olika typer av definitioner, säger Konstantinos Meletis, docent vid institutionen för neurovetenskap på Karolinska Institutet och författare till studien.

Den studie som nu presenteras undersöker om det i stället finns ett mer oberoende sätt att definiera hjärnkartor utifrån data och fakta. Studien, som är baserad på hjärnan hos en vuxen mus, är ett resultat av ett nära samarbete mellan Konstantinos Meletis grupp på KI och KTH-professorn Joakim Lundebergs grupp vid Science for Life Laboratory (SciLifeLab).

– För att genomföra denna kartläggning har vi använt en metod som kallas för spatial transkriptomik. Den gör det möjligt att fånga upp de molekyler som kodar för cellernas identitet och funktion, förklarar Konstantinos Meletis.

Källa: Karolinska Institutet

TYSABRI® (natalizumab)

Biogen-57220 maj 2020

FÖR MS*-PATIENTER SOM BEHÖVER MER EFFEKT[1]

Nu finns ett online-verktyg för att bedöma den estimerade sannolikheten att utveckla PML.

Scanna QR-koden med din mobilkamera för att komma till verktyget.

Högsta prioritet från Socialstyrelsen[2]

* Skovvis förlöpande MS (RRMS)

Referenser
1. Tysabri SPC 04/2020
2. Nationella riktlinjer vid MS och Parkinson december 2016.

Tysabri® Rx F (natalizumab) ATC kod: L04AA23
Baserad på SPC 04/2020

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Indikation: I monoterapi hos vuxna med mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros (MS), för följande patientgrupper: Patienter med mycket aktiv sjukdom trots fullständig och adekvat behandling med minst en sjukdomsmodifierande behandling; eller patienter med snabb utveckling av svår RRMS, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år och en eller flera Gd+ lesioner vid MRT eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med nyligen utförd MRT.
Förpackning, dosering: 300 mg koncentrat till infusionsvätska. Administreras som intravenös infusion en gång var 4:e vecka
Kontraindikation: PML. Patienter med förhöjd risk för opportunistiska infektioner, inklusive patienter med nedsatt immunförsvar. Kombination med andra sjukdomsmodifierande behandlingar. Aktiva maligniteter undantaget basalcellscancer i huden.
Graviditet och amning: Vid graviditet bör utsättning av TYSABRI övervägas. Risk-nyttabedömning av behandling med TYSABRI under graviditet ska göras utifrån patientens kliniska status och risken för återkommande sjukdomsaktivitet vid utsättning av läkemedlet. Amning ska avbrytas under behandling.
Varning och försiktighet: Behandling med TYSABRI har förknippats med en förhöjd risk för PML (progressiv multifokal leukoencefalopati) som orsakas av JC-virus. Riskfaktorer för PML är behandlingens varaktighet, användning av immunosuppressiva läkemedel före behandling med TYSABRI och förekomst av anti-JCV antikroppar. Patienten bör upplysas om tidiga tecken och symtom på PML. **För mer information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och pris vänligen se www.fass.se**

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

TYSABRI® (natalizumab)

Hjärnfonden

finansierar forskning om hjärnan och dess sjukdomar

Sedan starten 1994 har Hjärnfonden delat ut mer än en halv miljard kronor till forskning och information om hjärnan. Visionen är att ingen ska behöva lida av sjukdomar, skador eller funktionsnedsättningar i hjärnan.

Hjärnfondens verksamhet har två ändamål: Stödja forskning inom hjärnan och sprida kunskap om densamma. År 2019 samlade man in 187,3 miljoner kronor och fördelade 223,2 miljoner kronor till hjärnforskning och information. Fonden har de senaste åren har ökat sina insamlade medel flera gånger om.

Pengar till fondens bidrag kommer från privatpersoner som stödjer på olika sätt, som månadsgivare, via insamlingsbrev men även testamenten utgör en stor del.

– Vi har varit framgångsrika i att öka insamlade medel genom att få människor att engagera sig tillsammans med oss. Budskapet om att detta är ett angeläget område att forska på når ut, säger Anna Hemlin generalsekreterare på Hjärnfonden.

SAMHÄLLET SVIKER

Anna Hemlin menar att samhället sviker de med avvikelser i hjärnan. Hjärnfonden är opolitisk men arbetar för att påverka politiken i riktning mot ett samhälle som satsar på att förebygga hjärnsjukdomar och underlätta för de drabbade och deras anhöriga.

– Det är till exempel fortfarande skamfyllt och stigmatiserande att ha psykisk ohälsa. Vi behöver prata om människan och våra olikheter. Det gäller skolan där många barn och unga möts av stor okunskap. Men även inom vård och omsorg är kunskapen ofta för låg.

Hon anser att vi behöver förstå att alla är individer och därför olika. När sjukdomar och funktionsnedsättningar, drabbar oss kan det leda till utanförskap. Det vill Hjärnfonden ändra på.

– Samhället ska vara för alla. Kunskapen om våra olikheter är inte tillräcklig och många blir stigmatiserade eller dåligt bemötta. Samtidigt är våra välfärdssystem oftast inte anpassade till de drabbades förutsättningar.

– Många som söker information hos Hjärnfonden är anhöriga. De är många gånger oroliga men även nyfikna och därför i behov av att veta mer. Vi vill vara en trovärdig källa till kunskap och med hjälp av vårt material utbildar vi privatpersoner men även lärare och andra som kommer i kontakt med personer drabbade av hjärnsjukdomar och funktionsnedsättningar, säger Anna Hemlin.

Anna Hemlin, Hjärnfondens ordförande, menar att vi behöver prata om våra olikheter så att de inte leder till utanförskap.

Engagerade medarbetare driver fondens tillväxt.

Hjärnfonden är opolitisk men arbetar för att påverka politiken i riktning mot ett samhälle som satsar på att förebygga hjärnsjukdomar och underlätta för de drabbade och deras anhöriga.

Möten på distans har möjliggjort att projekt gått framåt trots covid-19.

BARN SPRINGER FÖR HJÄRNHÄLSA

Barnhjärnfonden är en del av Hjärnfonden, med fokus på att finansiera forskning om barnhjärnan.

– Många barn och ungdomar med hjärndiagnoser mår dåligt, ofta sämre än de behöver eftersom, skolan inte förmår anpassa sig efter dem. Ibland går det så långt att de inte klarar av att gå till skolan och blir hemmasittare. De förtjänar ett bättre bemötande och vi vill att kunskapen som finns kring vad de här barnen behöver ska nå ut till skola och omsorg. Det är många som inte känner till att psykisk ohälsa inte enbart är en diagnos i sig, utan att den också är en komplikation av andra diagnoser eller behandlingar, till exempel ADHD, autism eller senkomplikation efter cancerbehandling.

Med stöd från Postkodlotteriet har Hjärnfonden tillsammans med Friends drivit en kunskapskampanj om neuropsykiatriska funktionsnedsättningar riktad till barn. ”Hej Hyper” är en föreställning och karaoke-app där syftet är att skapa ett kunskapslyft kring att vi alla är olika, minska stigmatisering och skapa en bättre skolmiljö för barn med neuropsykiatriska funktionsnedsättningar (NPF).

Barnhjärnfonden har väckt stort intresse och fått en rivstart. Ett initiativ som samlar in en betydande summa pengar till Barnhjärnfonden – över 5 miljoner under 2020 – är Skolloppet.

Skolloppet anordnas av Team Rynkeby – God Morgon och är ett motions- och välgörenhetslopp där skolelever springer till förmån för svårt sjuka barn. För varje varv eller

Kronprinsessan Victoria är en av Hjärnfondens beskyddare.

till exempel kilometer som barnet springer donerar föräldrar, vänner, grannar eller annan minisponsor en summa pengar till forskning kring barns psykiska hälsa.

– Barn tycker verkligen om att springa för andra barn och visar stor empati. Det är fantastiskt att se alla volontärer och lärare som ställer upp och engagerar sig.

FORSKNINGSANSLAGEN ÖKAR

Tack vare att Hjärnfondens insamlade medel vuxit mycket har man också kunnat öka tilldelningen till forskning. Framstående grupper har möjlighet att få från 600 000 kr upp till 1 miljon kronor utbetalt under ett till två år. Hjärnfonden har visionen om att kunna finansiera ännu mer forskning i framtiden:

– Hjärnan är till stora delar outforskad och det behövs mer medel för att bedriva forskning. I dag delar vi ut cirka tio procent av vad finansiärer inom cancerforskning gör och det behöver vi ändra på. Samhällsbördan för hjärnans sjukdomar är större än för cancer. Vi ska inte forska mindre på cancer utan mer kring hjärnan.

> *De totala samhällskostnaderna för hjärnans sjukdomar är enorma och beräknas till ungefär 165 miljarder kronor per år internationellt.*

DALY – eller disability-adjusted life year – är ett mått på sjukdomsbördan; hur många år av sitt liv en person tappar samt vad den förlorar i livskvalitet till sin sjukdom. Hjärnans sjukdomar tar en förstaplats över den grupp diagnoser som är orsak till störst sjukdomsbörda. Tragiskt för den enskilda individen, men även samhället får betala. De totala samhällskostnaderna för hjärnans sjukdomar är enorma och beräknas till ungefär 165 miljarder kronor per år internationellt.

VETENSKAPLIGA NÄMNDEN

I den vetenskapliga nämnd som beslutar om anslag sitter ett tjugotal av landets främsta neurovetenskapliga experter – både klinisk forskning och grundforskning finns representerad. När Hjärnfonden ska bedöma vilken forskning man ger anslag till, utgår man från statliga Vetenskapsrådets kriterier. Nämnden bedömer den vetenskapliga kvaliteten i ansökan och använder fyra baskriterier:

- Projektets vetenskapliga kvalitet
- Nytänkande och originalitet
- Sökandes kompetens (kan gälla en eller flera sökande)
- Genomförbarhet

Nämndens pengar ligger alla i samma pott, inga pengar är vikta för exempelvis klinisk forskning eller grundforskning. Det spelar heller ingen roll hur många som är drabbade av den diagnos forskningen berör.

– Fördelningen mellan klinisk forskning och grundforskning brukar bli ungefär 50/50 i slutändan. Vi viktar inte utan vill ge pengar till den bästa forskningen.

STOR DONATION ANGENÄMT PROBLEM

Via Hjärnfonden fick hjärnforskningen ett stort oväntat tillskott under 2019. En kvinna testamenterade 70 miljoner till ändamålet och Hjärnfonden ställdes för första gången inför frågan om hur en så stor enskild gåva skulle fördelas.

– Vi visste inte hur kvinnan önskade att vi skulle använda pengarna mer än att hon ville stödja Alzheimerforskningen. När någon ger så pass mycket pengar till ett ändamål blir slutsatsen att hon verkligen ville göra skillnad. Vi satte oss ned, både styrelsen, Vetenskapliga nämnden och vårt Scientific Advisory Board och diskuterade hur vi bäst skulle fördela de 70 miljoner kronorna. Utmaningen var att landa i hur många forskningsprojekt vi skulle stödja, med hur mycket pengar och över hur lång tid. För att verkligen förstå givarens motiv bättre träffade jag också hennes bästa väninna. I praktiken innebar det att sex grupper i en första omgång fick dela på 30 miljoner kronor över 3 år. Kvar finns en pott på 20 miljoner för de grupper som visar framgång med sin forskning, att söka pengar ur. Resterande medel går till vår ordinarie utdelning och fördelas med lägre belopp till ett flertal Alzheimerprojekt.

TROR PÅ STORA GENOMBROTT

Hjärnfonden vill verka för att det finns en bättre återkoppling mellan DALY och hur samhället riktar sina resurser. Allt annat vore slöseri med människors livskvalitet och utveckling.

– Alla ska kunna nå sin fulla potential och det går att göra något åt det; vi vill ha ett samhälle som värnar om alla. Vi vill se stora genombrott inom hjärnforskningen därför behöver vi samla in mer medel – så att vi sedan kan dela ut mer, avslutar Anna Hemlin.

KATARINA FORNANDER, frilansjournalist
Foto: SÖREN ANDERSSON

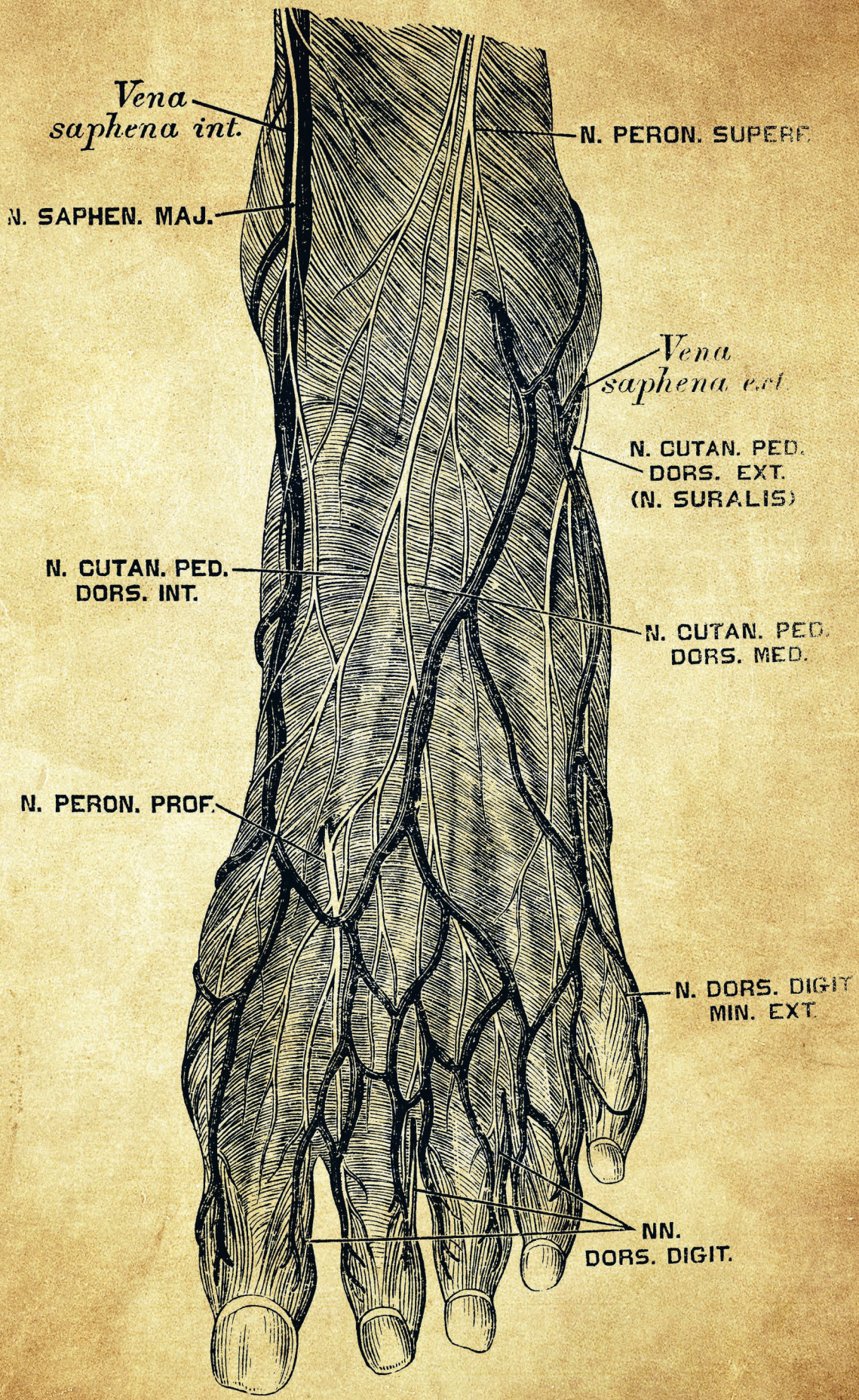
Babinski, Head & Co: Neurologer utan Nobelpris

En forskargrupp vid institutionen för medicinens historia och etik vid universitetet i Düsseldorf, Tyskland, har undersökt varför världskända neurologer ***inte*** fick Nobelpriset under första hälften av 1900-talet. **Nils Hansson**, lyfter här fram några intressanta exempel och ger även tips till alla som aspirerar på ett Nobelpris i framtiden.

Hur kommer det sig att Nobelprisets internationella prestige saknar motsvarighet? Förmodligen beror det på att priset har en mer än hundra års tradition, att det delas ut i flera kategorier (fysiologi eller medicin, fysik, kemi, litteratur och fred) och att det mediala genomslaget är starkt.[1] Därför förvånar det inte att hyllmeter litteratur skrivits om Nobelpristagarna som företrädare för hela forskningsfält, exempelvis om Robert Koch (1843–1910) och bakteriologin, Karl Landsteiner (1868–1943) och blodgrupperna eller Francis Crick (1916–2004) / James Watson (f. 1928) om DNA. Men finns det en *alternativ* Nobelprishistoria? Ett medicinhistoriskt projekt vid universitetet i Düsseldorf intresserar sig inte i första hand för pristagarna, utan i stället för forskare som upprepade gånger nominerades, men av olika skäl aldrig fick priset. Hittills har vi med utgångspunkt i Nobelprisnomineringar i Nobelkommitténs arkiv undersökt kandidater inom olika discipliner som kirurgi, farmakologi, psykiatri och kardiologi – nu står neurologi i fokus. Vilka neurologer nominerades förgäves under första halvan av 1900-talet?[2]

> Ett medicinhistoriskt projekt vid universitetet i Düsseldorf intresserar sig inte i första hand för pristagarna, utan i stället för forskare som upprepade gånger nominerades, men av olika skäl aldrig fick priset.

Ämnet är inte helt nytt.[3] Farmakologen Göran Liljestrand (1886–1968), sekreterare för Nobelkommittén för fysiologi eller medicin under fyra decennier (!), skrev redan för sjuttio år sedan ett kapitel om neurologer och *neuroscientists* i Nobelprissammanhang.[4] Hans fokus var på Nobelpristagarna från 1901 till 1950, men han nämnde också kort några ”misslyckade” kandidater som Cécile Vogt (1875–1962) – den första kvinnan att bli nominerad till Nobelpriset i fysiologi eller medicin – Louis Édouard Lapicque (1866–1952) och John Newport Langley (1852–1925). Imponerad av Langleys forskning konstaterade Lilje-


Vena saphena int.
N. PERON. SUPERF.
N. SAPHEN. MAJ.
Vena saphena ext.
N. CUTAN. PED. DORS. EXT. (N. SURALIS)
N. CUTAN. PED. DORS. INT.
N. CUTAN. PED. DORS. MED.
N. PERON. PROF.
N. DORS. DIGIT. MIN. EXT.
NN. DORS. DIGIT.

> Nobelpriskampanjer, där forskare i ett land går samman och föreslår en och samma kandidat gång på gång kan dock vara kontraproduktivt.

strand: ”Vår kunskap om det autonoma nervsystemet baseras till stor del på undersökningarna av J. N. Langley”. Liljestrand avslöjade att Nobelkommitténs medlemmar erkände betydelsen av Langleys arbete, med ett undantag: Neuropatologen Frithiof Lennmalm (1858–1924) var inte helt övertygad. Att enstaka negativa röster kan räcka för att sätta käppar i hjulet har visats i studier av nobelprisnomineringar av Harvey Cushing (1869–1939) och Victor Horsley (1857–1916).[5]

NOMINERADE NEUROLOGER

Hittills har mer än 20 Nobelpris i kategorin fysiologi eller medicin tilldelats forskare inom neurovetenskap, men dessa lyckliga få är endast toppen av isberget av nominerade neurologer. Varför nominerades neurologer som Joseph Babinski, Vladimir Bechterew och Henry Head åtskilliga gånger, och varför gick de miste om priset?

”INTE BARA REFLEXER”: BABINSKI SOM NOBELPRISKANDIDAT

Först och främst på grund av Babinskis tecken och andra eponymer som Anton-Babinski-syndromet och Babinski-Nageotte-syndromet, är den fransk-polske neurologen Joseph Babinski (1857–1932) känd över hela världen.

När han var professor i Paris nominerades han av 14 europeiska forskare till Nobelpriset, särskilt för hans forskning kring reflexer och ”hysteri”. Den första nomineringen skrevs av den ryske professorn Leon Popielski (1866–1920) 1914. På 12 sidor beskrev Popielski Babinski som ”nestorn” i neurologi. Han menade att Babinski hade utvecklat alldeles nya tekniska metoder för att undersöka patienter och att han beskrivit nya symtom och syndrom ”på ett mycket originellt sätt”. Popielski skildrade i detalj flera av Babinskis forskningsintressen, däribland syfilis, hysteri och neurokirurgi. För var och en av dem gav han referenser och citat i läroböcker och vetenskaplig litteratur och diskuterade potentiella ”konkurrenter”. Till exempel underströk han att Babinski hade publicerat om syfilis redan före den tyska neurologen Wilhelm Heinrich Erb (1840–1921). Men i slutändan var det stora antalet argument förmodligen en nackdel. Nobelkommittén var och är fortfarande mer intresserad av en banbrytande upptäckter än ”all-round”-forskning. Andra nominatorer framställde visserligen Babinski först och främst som reflexforskare, men de kunde inte heller övertyga jurymedlemmarna.

> Med tanke på de otaliga medicinska uppslag inom vitt skilda fält som presenteras varje år är det en minst sagt grannlaga uppgift för Nobelkommittén att kora en till tre pristagare.

VLADIMIR BECHTEREWS TIO NOMINERINGAR – ALLA FRÅN RYSSLAND

Förslagen för den ryske neurologen Vladimir Bechterew (1857–1927) motiverades med olika typer av forskning inom neurologi, anatomi, fysiologi och psykiatri, men i främsta rummet nämndes att han grundat ett forskningscentrum i Sankt Petersburg. En nominator skrev: “The institute is so well-known, that no further elaboration is necessary”. Bechterew nominerades vid sammanlagt tio tillfällen – samtliga gånger av ryska kollegor. Nobelpriskampanjer, där forskare i ett land går samman och föreslår en och samma kandidat gång på gång kan dock vara kontraproduktivt. Historiskt sett har juryn välkomnat att förslagen kommer från flera länder. Trots att han aldrig fick priset är han fortfarande känd som en pionjär inom neurologin, eller som en av hans studenter skrev: “Whereas neurology on the whole owes Bekhterev immensely important and substantial discoveries that further its development, Russian neurology in particular owes Vladimir Mikhailovich its existence”.[6]

HENRY HEAD: ”THE GREATEST CONTRIBUTION TO THE BORDERLINE REGIONS BETWEEN PHYSIOLOGY AND PSYCHOLOGY”

Den brittiske neurologen Henry Head (1861–1940) nominerades redan till det första Nobelpriset 1901, bland annat för forskning om herpes zoster. Sammantaget nominerades han fem gånger fram till 1921, två gånger av London-professorn och anatomen G. Elliot Smith (1871–1937). Elliot betonade Heads “remarkable researches on the sensory functions of the nervous system during the last 26 years” och att han var redaktör för tidskriften Brain. Elliot skrev:

“[Head’s] epoch-making researches on the sensory functions of the cerebral cortex, which were published this week (Brain) […] In my opinion this is perhaps the greatest contribution to the borderline regions between physiology and psychology which has yet been made.”

Nobelkommittén var synnerligen imponerad av Heads arbeten och bedömde att han var en av de hetaste kandidaterna åren 1919 och 1920. Slutligen nådde dock inte heller Head prispallen: Jules Bordet (1870–1961) tilldelades priset 1919 “for his discoveries relating to immunity,” och 1920 gick det till August

Krogh (1874–1949) "for his discovery of the capillary motor regulating mechanism."

RÅD TILL FRAMTIDA NOBELPRIS-ASPIRANTER

Vad krävs för att tilldelas ett Nobelpris? Till synes är allt mycket enkelt: I Alfred Nobels (1833–1896) testamente står att endast den är prisvärdig som gjort den "största nytta för mänskligheten". Trots den kärnfulla formuleringen är det inte alldeles enkelt att i backspegeln klargöra vad som bedömts ha varit *prisvärdig* forskning. Med tanke på de otaliga medicinska uppslag inom vitt skilda fält som presenteras varje år är det en minst sagt grannlaga uppgift för Nobelkommittén att kora en till tre pristagare. Historiker har skämtsamt liknat det vid en jury som får den uppgiften att värdera om Rembrandt eller Matisse var den bättre konstnären. Medicinhistoriker arbetar med att försöka rekonstruera historiska skeenden och placera dem i sina kulturella och teknologiska sammanhang, men deras förmåga att sia om framtiden är begränsad, men åtminstone en trend över tid är tydlig: Generellt sett har *basic scientists* haft större Nobelprischanser än kliniska forskare, men en kombination av de båda har även lett till flera pris, bland annat det första som 1901 tilldelades Emil von Behring (1854–1917) för difteriforskning. Nästa Nobelpris i fysiologi eller medicin tillkännages den 5 oktober – kanske även i år för neurovetenskaplig forskning?

NILS HANSSON
Docent i medicinens historia och etik, Heinrich-Heine-universitetet i Düsseldorf, Tyskland.
nils.hansson@hhu.de

REFERENSER

1. Hansson N, Halling T, Fangerau H. (Eds). Attributing Excellence in Medicine: The History of the Nobel Prize. Brill 2019

2. Hansson N, Palmen L, Padrini G, Karenberg A. Babinski, Bektherev, Cerletti, Head, and Hitzig: European Neurologists Nominated for the Nobel Prize 1901–1950. European Neurology 2020 (online first).

3. Grant G. The 1932 and 1944 Nobel Prizes in physiology or medicine: Rewards for ground-breaking studies in neurophysiology. J Hist Neurosci, 2006, 15(4): 341 – 357.

4. Liljestrand G. The prize in physiology or medicine. In: Schück H, Sohlman R, Österling A, Liljestrand G, Westgren A, Siegbahn M, editors. Nobel: the man and his prizes. New York, NY: Elsevier; 1962. p. 299–331, 315.

5. Hansson N, Schlich T. "Highly qualified loser"? Harvey cushing and the Nobel Prize. J Neurosurg. 2015;122(4):976–9.

6. Skoromets AA, Akimenko MA. The history of neurology in St. Petersburg. J Hist Neurosci. 2017;16:90–9.

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

Svensk forskning konsoliderar kunskap om **normaltrycks**

hydrocefalus

Normaltryckshydrocefalus (NPH) är ett vanligt tillstånd, som orsakar stort lidande, men är behandlingsbart. Det är också otillräckligt utforskat. Därför är det glädjande att svensk NPH-forskning är framgångsrik. **David Fällmar**, neuroradiolog, berättar mer i denna artkel.

Han vågade nog inte hoppas på det då, men när Johan Virhammar skrev ihop sin doktorsavhandling 2014 innebar det en välkommen tempohöjning för svensk forskning om idiopatisk normaltryckshydrocefalus. Han hann inte ens börja sin ST-tjänst i neurologi förrän professor Elna-Marie Larsson, denna skånska naturkraft som vid tillfället var nyinstallerad professor i Uppsala, fångade upp hans ambition och skarpsinne. Professor Larsson, numera emerita men knappast pensionär i ordets rätta bemärkelse, är dock inte neurolog utan neuroradiolog, vilket märkbart präglat innehållet i Dr Virhammars avhandling. Två av artiklarna i avhandlingen har fått stort genomslag och har i skrivande stund citerats fyrtio respektive fyrtionio gånger, vilket får an-

ses som imponerande för en sjukdomsentitet som är ”osexig”, underdiagnostiserad och misstrodd av många. Den ena artikeln undersöker vilka MR-fynd som är prognostiska för symtomreduktion efter shuntoperation och den andra fokuserar på vinkeln i corpus callosum, som blir skarp när hjärnan pressas superiort mot den styva Falx. Den som söker information om NPH på radiopaedia.org, vilket är röntgenvärldens eget wikipedia med nästan 14.000 artiklar och drygt 36.000 patientfall, kommer se att posterna om NPH och callosumvinkeln refererar till ovan nämnda artiklar. När European Society of Neuroradiology (ESNR) 2019 satte ihop sin textbok för blivande neuroradiologer så valdes åtta artiklar ut som rekommenderade ”Further readings” i kapitlet om NPH, varav tre stycken är Johans. Det är inte många som redan under sin tid som doktorand lyckas bidra så konkret till den medicinska kunskapsbanken. Mycket av glansen bör naturligtvis även speglas åt Elna-Marie, och som ni snart ska se ligger hon bakom även andra framgångsrika NPH-projekt.

”Sverige har, tillika Japan, varit en stark grogrund till framsteg för det rådande kunskapsläget om NPH.

SVERIGE OCH JAPAN LIGGER I FRAMKANT

Sverige har, tillika Japan, varit en stark grogrund till framsteg för det rådande kunskapsläget om NPH. Torgny Greitz (1921–2016) var professor på KI och en internationell legend inom neuroradiologin. Torgny och hans brorson Dan Greitz utvecklade tillsammans en ny teoribildning inom NPH som fokuserar på blodkärl och pulstryck, och förekom därmed upptäckten av det glymfatiska systemet, som nu ger oss nya möjligheter att begripa detta svårfångade sjukdomstillstånd. Från Sahlgrenska har en lång rad artiklar om NPH kommit genom åren, varav många skrivits av Carsten Wikkelsö, som också skrivit artikeln om NPH på internetmedicin.se. Per Hellström, Doerthe Ziegelitz, Daniel Jaraj, Mats Tullberg, med flera syns också flitigt i författarlistan. Från Umeå har Jan Malm kommit med bidrag och handlett flera doktorander, och från Umeå kom även tidigare i år en spännande jämförelse av olika radiologiska mått (varav flera är vertikala och några nya!) med Pavel Ryska som första författare och Jan Zizka som sista. I Uppsala har vi bland annat Kristina Cesarini och Katarina Laurell som båda har stor rutin, både kliniskt och akademiskt.

I Japan finns riktlinjer för diagnostik som delvis skiljer sig från de amerikansk-europeiska, bland annat genom att förutsätta eller subgruppera patienterna efter förekomsten av den radiologiska bilden DESH. DESH är en förkortning av Disproportionately Enlarged Subarachnoid space (with) Hydrocephalus och avser i första hand kombinationen av en vidgad fissura Sylvii med komprimerade fåror parafalcint, vilket betyder att det frontalt och viss utsträckning parietalt parenkym ligger ”upptryckt” superiort. Detta är starkt associerat med en skarp vinkel i corpus callosum, som viks mot den styva Falx cerebri. I DESH-begreppet ingår ibland fokalt vidgade fåror (transportfåror), vilket inte är så vanligt men ganska specifikt. Den sammanlagda bilden bör fånga blicken hos varje radiolog men kunskapen om detta är otillräckligt spridd. Ett nytt verktyg för att sprida detta är iNPH Radscale, en poängskala som publicerades 2018 och som formaliserar den radiologiska bedömningen. Mer om detta strax.

Under innevarande vårtermin (2020) har vi sett inte mindre än tre disputationer här i Sverige som i hög utsträckning bidrar till att ytterligare förstärka och utöka kunskapsnivån om NPH. Dessa tillskott kommer väl i tiden. På de återkommande kurserna i neuroradiologi som ordnas av ESNR och som besöks av de flesta blivande neuroradiologer i Europa, har NPH de senaste åren lyfts fram betydligt. Det framgår av diskussionerna på de interaktiva seminarierna att många som deltar på kursen inte har fått med sig kunskaper om de vanliga morfologiska fynden vid NPH, utan snarare fått lära sig att lätt vidgade sidoventriklar och DESH bör tolkas som bifynd. Denna nedtonade skepsis med drag av nonchalans bemöts med skarp tydlighet av bland andra kursledaren Johan van Goethem, som betonar att tillståndet är behandlingsbart och underdiagnostiserat.

RADIOLOGICAL AND CLINICAL CHANGES IN IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS

Först ut av de tre nämnda respondenterna var Simon Agerskov, ST-läkare i radiologi, som den 7 februari höll sitt försvar med Danielle van Westen som opponent och Mats Tullberg som huvudhandledare, på Sahlgrenska i Göteborg. Titeln var ”Radiological and Clinical Changes in idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus”, och kappan påminner om Johan Virhammars, både i sitt sätt att spänna över kliniska och ra-

Ett nytt verktyg för att sprida detta är iNPH Radscale, en poängskala som publicerades 2018 och som formaliserar den radiologiska bedömningen.

diologiska fynd, men också i sin välskrivna läsvärdhet. Precis som Dr Virhammar bjuder Dr Agerskov på en kappa som i sig själv är en liten lärobok, med avstamp i Colombia år 1957. Redan på första sidan lyfts att tillståndet är både underdiagnostiserat och underbehandlat, därefter ett raskt stycke om vad vi hittills vet om det glymfatiska systemet; att det extracellulära rummet genomsköljs av paraarteriella pulsationer, medierat av aquaporinkanaler. I den efterföljande beskrivningen av den kliniska bilden framhålls flera symtom som kan kopplas till parkinsonism och hjärnstamsfunktioner, såsom ”Freezing of gait” respektive försämrad postural kontroll, paratoni, och ökat sömnbehov.

Avhandlingens första artikel beskriver vaskulära faktorer i en populationsstudie som utgick från drygt 1.200 personer som genomgått DT hjärna. Tjugosex av dessa uppfyllde kriterierna för NPH och övriga användes som kontroller. Bland fynden märks att 24/26 patienter (92 procent) hade minst en av de vaskulära riskfaktorerna hypertoni, diabetes eller måttliga/utbredda vitsubstansförändringar, varav det sistnämnda var starkt signifikant skilt från kontroller. Artikel två beskriver fenotypen av NPH i ett material med 429 patienter och listar frekvenser av symtom före och efter shunt, där olika typer av gångbesvär såsom bredspårighet var vanligast. De mindre uppmärksammade symtomen ”freezing of gait” och paratoni fanns hos 30 procent respektive 73 procent av patienterna preoperativt men sjönk intressant nog till 8 procent respektive 59 procent vid postoperativ uppföljning. För övrigt sågs signifikant förbättring i samtliga domäner, inklusive kognition. Artikel tre talar för att avsaknad av typiska morfologiska fynd inte ska användas för att exkludera patienter från shuntoperation, vilket är ett utslag av tillståndets många radiologiska ansikten. Paradoxen att vissa patienter saknar tillståndets mest klassiska element (DESH-bild och skarp vinkel i corpus callosum), är något som kanske kan stimulera till nya hypoteser. Till skillnad från flera andra artiklar sågs ingen signifikant skillnad i morfologiska mått (såsom callosumvinkel) mellan patienter som märkbart förbättras (”responders”) respektive inte förbättras av shuntoperation. Många andra har med varierande och delvis kontradiktoriska fynd försökt fånga de preoperativa MR-mått som är starkast förknippade med shuntrespons; mindre är känt om de cirka 20 procent som inte förbättras alls.

Den fjärde delstudien är ett lite mindre, men intressant manuskript och fokuserar på hjärnstammen, en aspekt som uppmärksammas rikligt i kappan. Enstaka tidigare studier har mätt area och perfusion i mesencefalon före och efter shuntoperation och bland annat sett en delvis reversibel volymminskning, korrelerat till en lindring av gångsymtom. Manuskriptet i den aktuella avhandlingen beskriver mätningar av diffusion och perfusion före och efter shuntoperation på tjugo patienter. Perfusion i hjärnstammen är erkänt svårt att kvantifiera och i manuskriptet sågs inga skillnader mellan patienter och kontroller på gruppnivå, men de patienter som förbättrades fick en ökning av rCBF postoperativt, vilket också korrelerade signifikant till magnituden på klinisk förbättring.

IMAGING IN IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS – THE VALUE OF STRUCTURED RADIOLOGICAL EVALUATION

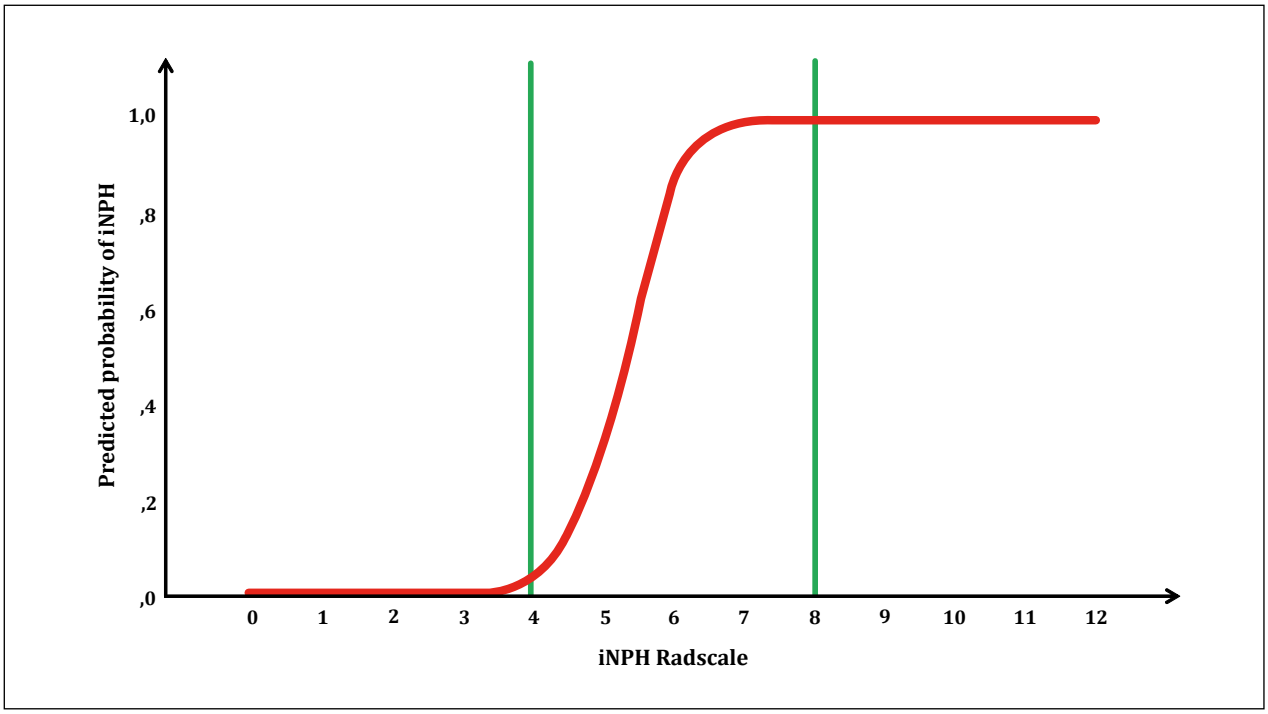
Vårens andra avhandling om NPH försvarades på morgonen den 29 maj, och är den första radiologiska avhandling som någonsin försvarats i Östersund. In på scenen kommer Karin Kockum, radiolog som under handledning av Elna-Marie Larsson, Katrine Riklund och Katarina Laurell skrivit ”Imaging in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus – the value of structured radiological evaluation”. Delar av betygsnämnden var på plats medan opponent Johan Wasselius var närvarande digitalt. Hela verket kretsar kring att introducera och validera iNPH Radscale, en visuell graderings- och bedömningsskala där radiologen antingen på DT eller MR kan utvärdera sju komponenter och gradera dem enligt ett enkelt poängsystem. De sju komponenter som bedöms är Evans index, vidgade fissura sylvii, komprimerade fåror parafalcint, vidgade temporalhorn, skarp vinkel i corpus callosum, samt förekomst av transportfåror och vitsubstansförändringar. Vissa komponenter graderas 0–1, andra 0–2, och som mest kan patienten erhålla 12 poäng om alla radiologiska tecken finns. Radscale publicerades första gången 2018 i en artikel som innehåller en atlasbild och en beskrivning av hur de olika parametrarna ska bedömas. Artikeln har snabbt vunnit mark och finns som referens i radiopaedias artikel om

	Am-Eu	Jap	iNPH Radscale
Ventriculomegaly	EI >0.3	EI >0.3	1 p: Suspected: EI 0.25 – < 0.3 2 p: Confirmed: EI ≥ 0.3
Compressed sulci		DESH present	1 p: No CSF in parafalcine sulci 2 p: No CSF in sulci over vertex
Sylvian fissures			1 p: Wider than surrounding sulci
Focally enlarged sulci			1 p: Present
Temporal horns	Enlarged		1 p: 4 mm – <6 mm 2 p: ≥ 6 mm
Callosal angle	>40°		1 p: ≤ 90° – > 60° 2 p: ≤ 60°
White matter lesions	Present		1 p: Punctate 2 p: Confluent

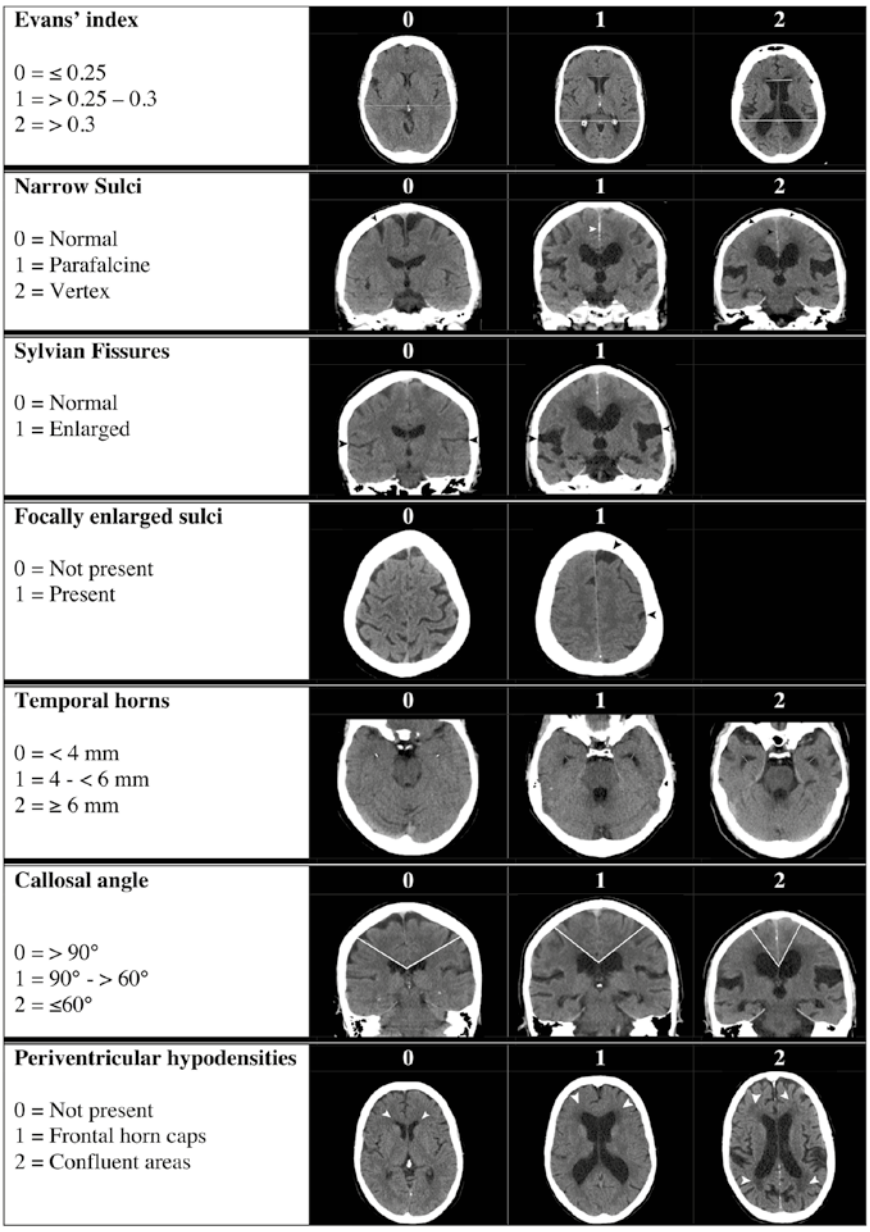
Tabell 1. Relationen mellan de sju komponenterna i iNPH Radscale och amerikansk-europeiska respektive japanska diagnostiska guidelines.

NPH. Jag har provat att använda skalan kliniskt, på granskningsremisser från NPH-teamet, och det har varit mycket uppskattat. Om man tar hjälp av ett schablonutlåtande eller en autotext tar utlåtandet inte särskilt mycket längre tid att skriva än vid en vanlig visuell bedömning. En tabell som visar de sju komponenterna och dess relation till de två olika versionerna av diagnostiska guidelines finns i Karins tydliga och välskrivna kappa och återges här [Tabell 1].

Karins första delarbete är den ovan nämnda artikeln som beskriver iNPH Radscale och de olika komponenternas association till klinisk bild. De sju komponenterna är starkt förankrade vilket visas med multipel linjär regression. Det andra delarbetet är en utvärdering av reliabilitet, där Karin och Elna-Marie har bedömt både DT och MR samt i viss mån upprepat bedömningarna. Liksom i andra likande studier ses mycket god överensstämmelse för kontinuerliga va-



Figur 1. Sannolikheten att en person har NPH korrelerar med poängen i iNPH Radscale.



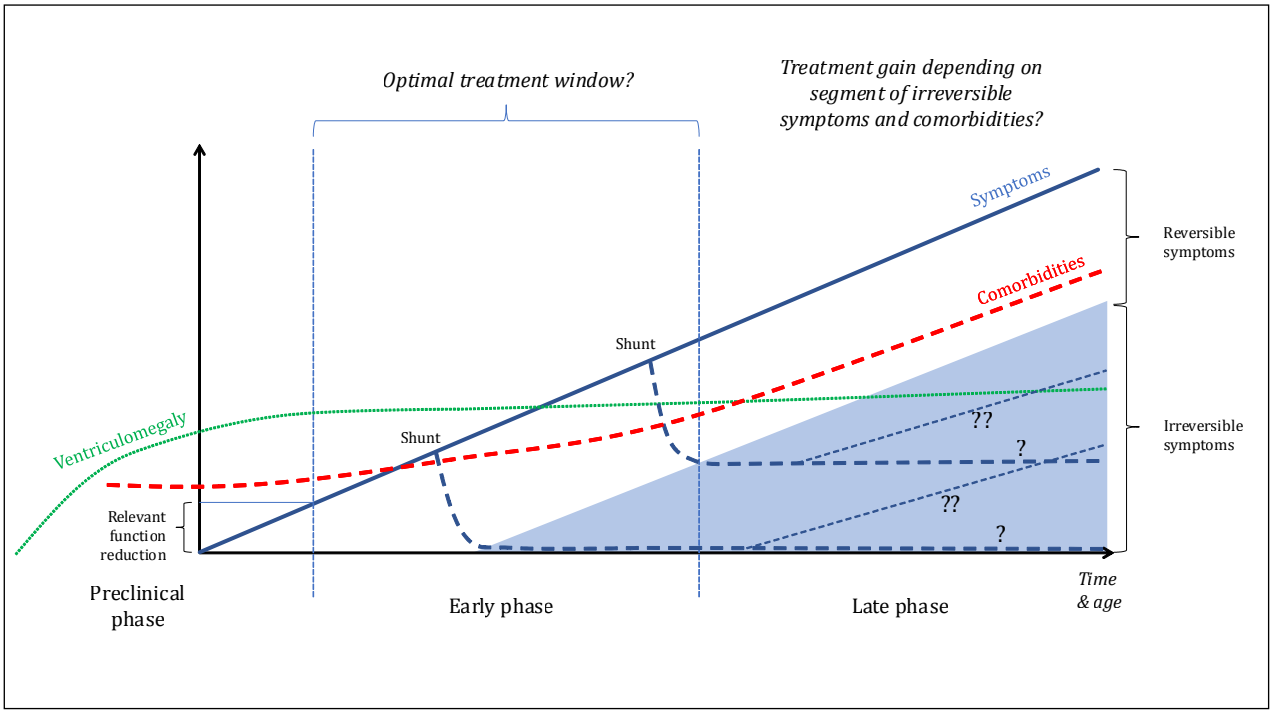
Figur 2. Atlas som visar skalsteg och exempelbilder.

riabler och något sämre för kategoriska. Jämförelse mellan DT och MR höll ganska bra vilket poängterar att skalan kan användas oavsett modalitet (den stora fördelen med MR är att man kan motbevisa akveduktstenos, den näst största att man kan se eventuell förekomst av vitsubstansförändringar i hjärnstammen – i övrigt kan samma saker bedömas). Bedömningen av vitsubstansförändringar stack ut genom att ha sämre reliabilitet. Det tredje delarbetet mäter diagnostisk träffsäkerhet och applicerar skalan på en kohort av friska äldre samt patienter som förbättrades påtagligt av shuntning (klassade som att ha definitiv NPH). För dessa visade iNPH Radscale 100 procents sensitivitet och 96 procents specificitet. Sammantaget visas att en poäng under 4 i kombination med avsaknad av symtom kan användas för att utesluta NPH, medan en poäng över 8 i kombination med typiska symtom visar på en mycket hög sannolikhet att sjukdomen föreligger [Figur 1].

Själva atlasen som visar skalstegen och exempelbilder finns som supplement i denna tredje artikel, som är publicerad i open-access-format i PLoS One 2020 [Figur 2]. I det fjärde delarbetet har förnyad undersökning utförts på 122 av de friska äldre två år efter den första undersökningen. Trots att två år i sammanhanget inte är så lång tid sågs att de som hade höga Radscale-poäng vid första tillfället försämrades mer. Detta stämmer med den ganska spridda uppfattningen att många med radiologiska NPH-tecken kan ha ett prodromalt status och hög risk att utveckla NPH-symtom senare.

NATURAL COURSE AND LONG-TERM PROGNOSIS IN NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS – THE EFFECT OF DELAYED SURGERY AND CLINICAL FACTORS ON OUTCOME AND SURVIVAL

Klockan 13 den 29 maj*, det vill säga samma dag som Karin Kockum, försvarade neurolog Kerstin Andrén sin avhand-



Figur 3. Vikten av att behandla tidigt för att undvika irreversibla symtom.

ling i Göteborg, och tack vare digital direktsändning gick det alldeles utmärkt att närvara vid båda. Försvaret opponerades kompetent av professor Laurence D Watkins från ett kontor i London. Avhandlingen är kliniskt orienterad med fokus på överlevnad och behandlingseffekt och har titeln ”Natural course and long-term prognosis in Normal Pressure Hydrocephalus – the effect of delayed surgery and clinical factors on outcome and survival”. Även den är från Sahlgrenska och med Mats Tullberg som huvudhandledare och Carsten Wikkelsö som bihandledare. I kappan får vi bland annat lära oss att Hakim använde Pascals lag för att förklara samförekomsten av ”normalt” tryck och hydrocefalus – på grund av ventrikeldilatationen är ytan av ventrikelväggarna förstorad varpå ett lägre tryck kan utöva minst lika mycket kraft. Det finns även trevliga stycken om att Aquaporin 4-koncentrationen är lägre i det perivaskulära parenkymet vid NPH, och att amyloid-profilen i likvor är olika vid NPH och Alzheimers sjukdom – ett fynd som även det beskrivits för första gången av Göteborgsgruppen med dåvarande doktorand, nu medicine doktor Anna Jeppsson som förstanamn. Kliniska och radiologiska fynd beskrivs förstås, och bland annat nämns iNPH Radscale.

I Kerstins första delarbete jämförs utfallet hos patienter som opererats med shunt skyndsamt efter diagnos, jämfört med en grupp som väntade 6–24 månader. Resultaten visar att patienterna försämrades under väntetiden och att deras slutgiltiga behandlingsresultat inte var lika bra som för den skyndsamt opererade gruppen. Såsom påpekades under disputationsakten är artikeln redan känd i forskarvärlden; den har sjuttiotvå citeringar i skrivande stund och har varit en ögonöppnare för många. I andra delarbetet skärskådas mortaliteten i samma kohort och visas vara mer än dubbelt förhöjd. I tredje delarbetet studeras långtidsutfallet hos 979 patienter från svenska kvalitetsregistret, och fortfarande sex år efter operationen är 40 procent av patienterna fortfarande förbättrade i termer av förbättrad modifierad Rankin scale jämfört med preoperativ mätning – trots att de blivit sex år äldre. En fjärdedel av patienterna reopererades på grund av olika komplikationer, men detta ledde inte till någon tydlig försämring i utfall. I det fjärde delarbetet framkommer bland annat att de patienter som svarade bra på shuntoperation hade en snarlik mortalitet som den allmänna befolkningen. Dessa arbeten tillsammans är starka argument för att vi tillsammans bör sträva efter att motarbeta den underdiagnostisering och underbehandling som beskrivs annorstädes, samt för att operation inte bör fördröjas när beslut därom har fattats. Just tidsfrågan blev föremål för flera frågor under oppositionen – när är det för tidigt och när är det för sent att sätta in en shunt? I kappan finns en trevlig graf som visar balansen mellan att vänta in tydliga fynd och att förekomma uppkomsten av ickereversibla komponenter [Figur 3].

Mot slutet av oppositionen fick Kerstin flera frågor om att NPH-begreppet av vissa avfärdas i sin helhet eller bara betraktas som en komponent i Alzheimers sjukdom. Det märktes tydligt att hon var väl förberedd på dessa frågor och det var en fröjd att se henne skärpa till blicken och snabbt och systematiskt rada upp goda argument och referenser för att sjukdomen faktiskt finns på riktigt och inte bara är en variant av Alzheimers.

VAD KAN VI VÄNTA OSS I FRAMTIDEN?

Så vad är på gång härnäst? Mycket arbete pågår, bland annat kunde vi på senaste röntgenveckan se att två olika NPH-projekt tilldelades stipendier, vilket möjliggör för Charalampos Georgipoulos i Linköping samt Shetha Jabur och Harald Blohmé i Uppsala att arbeta vidare. INPH Radscale ska nu provas i en stor internationell multicenterstudie som leds från Göteborg och Uppsala (bland annat Johan Virhammar). Det

kan verka lätt att mäta avstånd och vinklar, men att få bedömare på olika sjukhus att komma fram till samma resultat har i andra sammanhang visat sig vara förbluffande svårt, och det ska bli spännande att se hur väl det funkar. Den fina jämförelsen av Ryska et al. som nämndes ovan visar att vertikala mått har stor potential och bör utforskas vidare. Snart införs även formaliserade radiologiska mått i Nationellt kvalitetsregister för hydrocefalus (NKH) som är en del av Svenska neuroregister. Att sprida information om att och hur radiologiska tecken ska beskrivas är i nuläget viktigt för att öka medvetenhet och minska osäkerhet kring denna mystiska sjukdom.

För att avgöra hur viktigt ett medicinskt forskningsfält är, kan fyra frågor formuleras. Är sjukdomen vanlig? Orsakar den påtagligt mycket lidande, död, eller funktionsbortfall? Är sjukdomen behandlingsbar? Och till sist – är tillståndet underutforskat? Om svaret är ja på en eller två av dessa frågor så är forskningsfältet intressant, vid tre ja är det mycket intressant. Väldigt få forskningsfält kan svara ja på alla fyra frågor, men det här är utan tvekan ett undantag. Därför är de ovan beskrivna bidragen extra välkomna och tillfredsställande! Nya kunskaper om det glymfatiska systemet och aquaporin 4 ger oss helt nya möjligheter att verkligen förstå vad vi ser, men mycket arbete återstår.

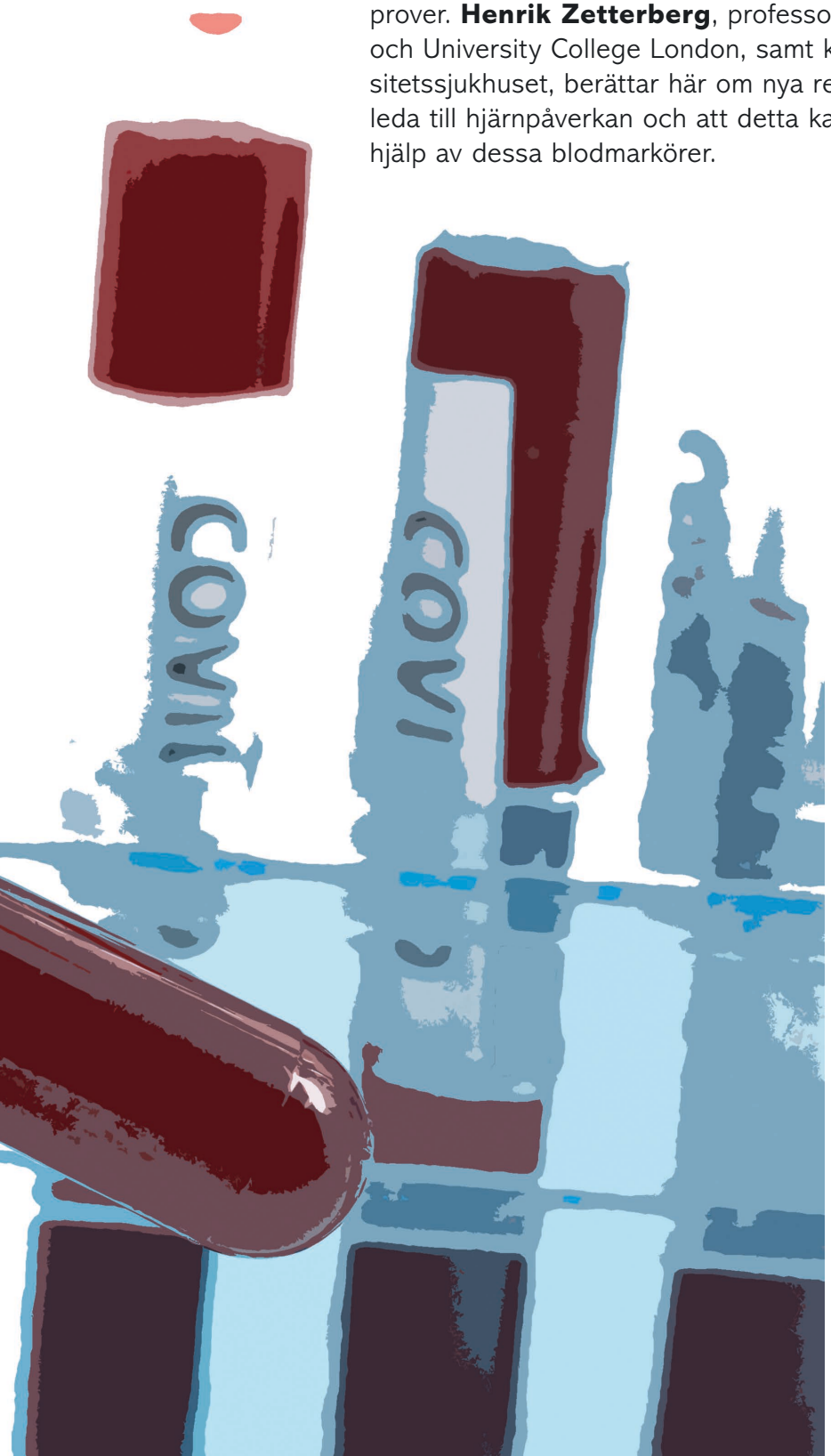
DAVID FÄLLMAR
Neuroradiolog på Akademiska sjukhuset i Uppsala
david.fallmar@radiol.uu.se

* På Karolinska Institutet disputerade Dr Anna Sundholm OCKSÅ samma dag (den 29/5) med sin avhandling ”Idiopathic Intracranial Hypertension in Sweden – Epidemiological studies focused on Incidence and Risk factors”, med bland annat Jan Malm i betygsnämnden. Oturlig krock för oss som är intresserade av likvordynamikens sjukdomar!

Blodmarkörer i blod påvisar astrocytpåverkan vid **covid-19**

nervcells- och

Under de senaste åren har stora framsteg gjorts avseende högkänsliga mätmetoder för biomarkörkvantifiering i kroppsvätskor. Två nyckelmarkörer för nervcellsskada och en för astrocytaktivering kan nu mätas i vanliga blodprover. **Henrik Zetterberg**, professor i neurokemi, Göteborgs universitet och University College London, samt klinisk kemist vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, berättar här om nya resultat som indikerar att covid-19 kan leda till hjärnpåverkan och att detta kan detekteras och kvantifieras med hjälp av dessa blodmarkörer.



Neurofilament och tau är strukturella proteiner i nervcellsutskott, medan gliafibrillärt surt protein (glial fibrillary acidic protein, GFAp) är höguttryckt i hjärnans stödjeceller, astrocyterna. Det finns tre olika former av neurofilament som brukar kallas light (NfL), medium (NfM) och heavy (NfH), beroende på hur de vandrar i polyakrylamidgeler. Tau kodas av en gen men alternativ mRNA-splitsning ger 6 olika isoformer och det finns även en hel del fragment och på andra sätt modifierade former av proteinet. Med hjälp av vanlig enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) har vi sedan många år kunnat mäta NfL, total tau (alla tau-isoformer) och GFAp i ryggvätska. Höga koncentrationer av NfL och tau talar för att nervcellsutskott faller sönder. Höga koncentrationer av GFAp talar för astrocytaktivering och kan även ses vid akut astrocytskada eller i efterförloppet till hjärnskador vid så kallad astroglios.

SÅ FUNGERAR SINGLE MOLECULE ARRAY

De senaste 10 åren har vi arbetat intensivt med en teknik som kallas Single molecule array (Simoa) på vårt lab. Grundprincipen liknar ELISA; man har en capture-antikropp som fångar in analyten av intresse och en detektionsantikropp som binder till en annan del av analyten och är märkt med något som går att mäta. I Simoa används beta-galaktosidas som omvandlar ett substrat till en fluorescerande produkt som kan mä-

tas. Tricket med Simoa är att capture-antikroppen är konjugerad till små magnetiska kulor. Efter inkubering av capture-antikroppskonjugerade kulor, prov och detektionsantikropp med enzym drar en magnet ner kulorna i mikrobrunnar (rastret av mikrobrunnar ser ut lite som ett kinesiskt schackbräde i miniatyr). En mikrobrunn har en volym på 50 femtoliter vilket är endast lite större än volymen av en kula. Efter tillsats av substratet för enzymet sluts mikrobrunnarna med en oljefilm, varefter man filmar hur individuella brunnar börjar lysa om antigen med detektionsantikropp och enzym finns närvarande. Analyten kan mätas både digitalt (man räknar brunnar med lysande kulor dividerat med det totala antalet brunnar med kulor, både lysande och icke-lysande) men även analogt (hur mycket brunnarna lyser). På så vis kan man få en signal som kan översättas till en ”average number of enzymes per bead”-siffra, vilket motsvarar antigenets koncentration i provet. Upplägget med den i mikrobrunnar ”kompartmentaliserade” detektionsreaktionen gör alltså att man kan räkna individuella molekyler, vilket gör metoden mycket känslig.

BIOMARKÖRER FÖR HJÄRNSKADA I BLODPROVER

Vi har under de senaste åren fört över våra vanliga metoder för NfL och tau (ELISA) till Simoa och på så vis lyckats få metoderna 100–1000 gånger känsligare.[1] Plasma NfL kan nu beställas som en klinisk analys vid Laboratoriet för klinisk neurokemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal. Parallellt med detta arbete har andra forskargrupper utvecklat ett högkänsligt Simoa-test för GFAp.[2] Detta har möjliggjort att vi nu kan mäta NfL, tau och GFAp i vanliga blodprover. Vi har kunnat visa att hypoxisk hjärnskada efter hjärtstopp leder till en massiv ökning av tau, NfL och GFAp i blodbanan under dygnen omedelbart efter hjärtstoppet; graden av ökning korrelerar med kliniskt utfall.[3-6] Vid svår traumatisk hjärnskada får man en NfL-stegring i blodet, som når sitt maximum efter några veckor och normaliseras inom några månader.[7] Även här finns en korrelation till utfall. Vid lättare hjärnskada, såsom hjärnskakning, ser man också övergående ökningar av tau och NfL i blodbanan.[8] Liknande resultat ses för GFAp.[9] I samtliga studier verkar tau och GFAp vara de snabba markörerna som stiger inom timmar och snabbt tas bort från blodbanan (halveringstiden är cirka 10 timmar), medan NfL verkar vara långsammare (dess koncentration stiger under veckor och normaliseras inom månader). Vid Alzheimers sjukdom är tau-koncentrationen lätt förhöjd i plasma, men med ett ganska stort överlapp gentemot kontroller.[10,11] Ett betydligt bättre Alzheimertest i blod är fosforylerat tau (P-tau), som detekterar Alzheimerförändringar i hjärnan med en diagnostisk riktighet som överstiger 90 procent.[12,13] För neurodegenerativa sjukdomar i allmänhet verkar NfL i blod vara en lovande markör; vid den svåra ärftliga formen ökar NfL-koncentrationen i blod flerfaldigt under en 10-årsperiod innan förväntat kliniskt insjuknande och liknande förändringar (om än inte lika tydliga) ses vid den vanliga, sporadiska formen av sjukdomen.[14] Vid övriga neurodegenerativa sjukdomar, såsom pannlobsdemens och atypiska parkinsonliknande sjukdomar är NfL- och GFAp-koncentrationen i blod förhöjd och korrelerar med neurodegenerativa förändringar vid magnetkameraundersökning.[15-17] Vid multipel skleros är NfL-koncentrationen i blod ofta förhöjd vid skov och normaliseras efter insättandet av effektiv behandling.[18,19]

NEUROLOGISKA KOMPLIKATIONER VID COVID-19

Att vi nu har tillförlitliga blodtester för hjärnskada har öppnat upp för många spännande studier som förut inte har varit möjliga. När SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) började sprida sig över världen och de kliniska bilderna av sjukdomen covid-19 blev allt mer bekanta kom snart rapporter om att en del patienter, trots avancerad intensivvård, drabbades av allvarliga neurologiska komplikationer.[20] Det har nyligen visats att SARS-CoV-2 kan infektera hjärnan, även om det är ovanligt, och det är känt att viruset kan utlösa en svårkontrollerad inflammations- och koagulationskaskad med utbredd blodproppsbildning i vitala organ, inkluderande hjärnan och det perifera nervsystemet. Om det därutöver finns direkt nervskadande inflammatoriska sjukdomskomponenter, som kan utgöra ytterligare mål för behandling, är fortfarande oklart.

I samarbete med Professor Magnus Gissléns forskarlag på infektionskliniken vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset har vi undersökt 47 patienter med mild (n=20), måttlig (n=9) och svår (n=18) covid-19.[21] Mild covid-19 definierades som SARS-CoV-2-infektion utan behov av slutenvård. Patienter med måttlig covid-19 behövde sjukhusvård men inte respirator. Patienter med svår covid-19 behövde respiratorvård. Vi samlade blodprover vid upprepade tillfällen och mätte NfL, tau och GFAp med Simoa-teknik. Resultaten jämfördes med 33 åldersmatchade kontroller utan SARS-CoV-2-infektion. Vid svår covid-19 var både NfL- och GFAp-koncentrationerna förhöjda och NfL-koncentrationen ökade över tid, medan inga tydliga ökningar sågs för tau. Vid måttlig covid-19 var GFAp-koncentrationen förhöjd tidigt i sjukdomsförloppet, vilket talar för tidig astrocytpåverkan redan vid denna grad av infektion. Mild covid-19, den form som det stora flertalet av alla infekterade får, var inte associerad med några biomarkörtecken på CNS-påverkan, vilket förstås är ett uppmuntrande och lugnande resultat. Vår studie har flera brister. Exempelvis vore det viktigt att ha en kontrollgrupp av intensivvårdade patienter utan SARS-CoV-2 för att utesluta en primär effekt av svår sjukdom och intensivvård på hjärnskademarkörerna. Vi hade inte heller data på perifer nervcellspåverkan, vilket kan påverka NfL-koncentrationen i blod. Det kommer även att vara viktigt med långtidsuppföljning. Korrelerar biomarkörförändringar talande för CNS-påverkan med hur svår konvalescensen blir? Förutsäger biomarkörförändringarna neurologiska komplikationer till covid-19? Blir patienter med kraftiga ökningar av NfL och GFAp under vårdförloppet mer hjärntrötta än andra? Kan förbättrade behandlingsmetoder förebygga biomarkörökningarna?

Mer forskning behövs och det är fantastiskt att vi i Sverige så snabbt etablerade covid-19-biobanker och kliniska studier där prover samlas in och noggrann patientkaraktärisering och upp-

följning sker. Tack vare detta kommer vi att lära oss mycket mer om SARS-CoV-2-infektionens påverkan på nervsystemet under de kommande månaderna.

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

REFERENSER

1. Andreasson U, Blennow K, Zetterberg H: Update on ultrasensitive technologies to facilitate research on blood biomarkers for central nervous system disorders. Alzheimers Dement (Amst) 2016, 3:98-102.

2. Bogoslovsky T, Wilson D, Chen Y, Hanlon D, Gill J, Jeromin A, Song L, Moore C, Gong Y, Kenney K et al: Increases of Plasma Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein, Tau, and Amyloid beta up to 90 Days after Traumatic Brain Injury. J Neurotrauma 2017, 34(1):66-73.

3. Randall J, Mortberg E, Provuncher GK, Fournier DR, Duffy DC, Rubertsson S, Blennow K, Zetterberg H, Wilson DH: Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: results of a pilot study. Resuscitation 2013, 84(3):351-356.

4. Mattsson N, Zetterberg H, Nielsen N, Blennow K, Dankiewicz J, Friberg H, Lilja G, Insel PS, Rylander C, Stammet P et al: Serum tau and neurological outcome in cardiac arrest. Ann Neurol 2017, 82(5):665-675.

5. Moseby-Knappe M, Mattsson N, Nielsen N, Zetterberg H, Blennow K, Dankiewicz J, Dragancea I, Friberg H, Lilja G, Insel PS et al: Serum Neurofilament Light Chain for Prognosis of Outcome After Cardiac Arrest. JAMA Neurol 2019, 76(1):64-71.

6. Larsson IM, Wallin E, Kristofferzon ML, Niessner M, Zetterberg H, Rubertsson S: Post-cardiac arrest serum levels of glial fibrillary acidic protein for predicting neurological outcome. Resuscitation 2014, 85(12):1654-1661.

7. Shahim P, Gren M, Liman V, Andreasson U, Norgren N, Tegner Y, Mattsson N, Andreasen N, Ost M, Zetterberg H et al: Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury. Sci Rep 2016, 6:36791.

8. Shahim P, Tegner Y, Wilson DH, Randall J, Skillback T, Pazooki D, Kallberg B, Blennow K, Zetterberg H: Blood Biomarkers for Brain Injury in Concussed Professional Ice Hockey Players. JAMA Neurol 2014.

9. Shahim P, Politis A, van der Merwe A, Moore B, Ekanayake V, Lippa SM, Chou YY, Pham DL, Butman JA, Diaz-Arrastia R et al: Time course and diagnostic utility of NfL, tau, GFAP, and UCH-L1 in subacute and chronic TBI. Neurology 2020, 95(6):e623-e636.

10. Zetterberg H, Wilson D, Andreasson U, Minthon L, Blennow K, Randall J, Hansson O: Plasma tau levels in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 2013, 5(2):9.

11. Mattsson N, Zetterberg H, Janelidze S, Insel PS, Andreasson U, Stomrud E, Palmqvist S, Baker D, Tan Hehir CA, Jeromin A et al: Plasma tau in Alzheimer disease. Neurology 2016, 87(17):1827-1835.

12. Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, Chamoun M, Savard M, Kang MS, Therriault J et al: Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. Lancet Neurol 2020, 19(5):422-433.

13. Lantero Rodriguez J, Karikari TK, Suarez-Calvet M, Troakes C, King A, Emersic A, Aarsland D, Hye A, Zetterberg H, Blennow K et al: Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline. Acta Neuropathol 2020, 140(3):267-278.

14. Gafson AR, Barthelemy NR, Bomont P, Carare RO, Durham HD, Julien JP, Kuhle J, Leppert D, Nixon RA, Weller RO et al: Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. Brain 2020.

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

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

17. Heller C, Foiani MS, Moore K, Convery R, Bocchetta M, Neason M, Cash DM, Thomas D, Greaves CV, Woollacott IO et al: Plasma glial fibrillary acidic protein is raised in progranulin-associated frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020, 91(3):263-270.

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

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

20. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, Jayaseelan DL, Kumar G, Raftopoulos RE, Zambreanu L et al: The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. Brain 2020.

21. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, Price RW, Blennow K, Zetterberg H, Gisslen M: Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. Neurology 2020, in press.

Reflektioner över och interaktioner

Det nya coronaviruset påverkar oss alla i våra vardagliga liv. Inte minst påtagligt är detta för äldre och/eller personer med kroniska sjukdomar. I denna artikel sammanfattar **Örjan Skogar** kunskapsläget just nu, med fokus på covid-19 och Parkinsons sjukdom.

coronapandemins betydelse vid Parkinsons sjukdom

Människors normala rutiner har på djupet förändrats under de senaste sex månaderna. En ökad oro även hos i övrigt friska personer är påtaglig. Social distansering, isolering och begränsningar i sociala och normala rutiner hotar tveklöst än mer personer i utsatta grupper. Friska äldre utgör riskgrupper. För personer som redan i sammanhang utanför en pandemi har behov av stöd och hjälp, personlig handräckning och support i vardagen för att orka bära en kronisk sjukdom, som till exempel Parkinsons sjukdom, blir det än mer påtagligt att dessa personers behov i grunden behöver fokuseras på. Dopaminberoende adaptationsmekanismer såsom stresshantering, ångest och depression är redan utan en global pandemi starkt försvagade hos parkinsonpatienter. Mekanismer som avmaskerar debut av motoriska parkinsonsymtom hos icke-diagnostiserade parkinsonpatienter, är alls inte otroligt att vi får uppleva i spåren av pandemin.

> *Tidsfaktorn är just nu det mest begränsande, läkemedel måste få provas ut under mycket kontrollerade former.*

KLINISK LÄKEMEDELSFORSKNING UTANFÖR PARKINSONSFÄREN

Kunskaperna runt covid-19 har naturligtvis ökat dramatiskt på ett halvår, nästan 3.000 pågående studier om läkemedelsbehandlingar pågår. Tidsfaktorn är just nu det mest begränsande, läkemedel måste få provas ut under mycket kontrollerade former.

Dexametason har visat sig kunna minska dödligheten med 1/3 hos de svårast sjuka under en viss fas av sjukdomsförloppet. Detta är visat av brittiska forskare i en kontrollerad studie och är sedan en tid godkänt för behandling i svåra fall. Virusförökning vid dessa nedregleringsåtgärder för immunförsvaret utgör givetvis en oro i sammanhanget.

Tocilizumab (reumatologiskt läkemedel) som i pilotstudie på KI visat immunmodulerande effekt med mindre tid i respirator och på intensivvårdsavdelning. Studierna behöver utvidgas och särskilt kunskaperna om ”timing” när läkemedel sätts in under förloppet och även vilka patienter som skall väljas för behandling. Dock har man inte kunnat se resultaten från pilotstudie replikeras i en större studie.

Remdesivir är ett antiviralt läkemedel som godkändes i Europa under sommaren. Har viss effekt på produktionen av nytt genetiskt material av covid-19 – man har sett förkortad tid för intensivvårdsbehovet i vissa fall. Svårigheterna är att veta när under förloppet som läkemedlet ska ges. Bäst att kunna ge tidigt men svårt att utvärdera effekterna.

DE SVÅRA SJUKDOMSFÖRLOPPEN I ALLMÄNHET

Vikten av att kunskaperna växer om hur man hanterar de svåra förloppen. Den allmänna omvårdnaden, trombos-/emboliprofylax är generella och kunskaperna har dramatiskt ökat sedan i våras. Identifieringen av åldersfaktorn som särskild markör för risk innebär också att kroniska sjukdomar som ökar med stigande ålder, såsom Parkinsons sjukdom, hamnar i särskilt fokus.

TEORETISK REFLEXION OM PARKINSONS SJUKDOM OCH COVID-19

Redan för flera decennier sedan isolerades antikroppar mot coronavirus i cerebrospinalvätska från parkinsonpatienter och utgjorde en av många tänkbara patogenetiska mekanismer till denna kroniska neurodegenerativa sjukdom. ACE2-receptorer är kraftigt representerade på dopaminerga neuroners cellmembran. Det är numera känt att covid-19-viruset fäster med sina ”spikes” på dessa receptorer varefter cellmembranet fagocyterar komplexet och virus har fått fullt inträde intracellulärt. Balansen mellan olika typer av ACE-receptorer störs.

Av särskilt intresse är också det faktum att hyposmi/anosmi är ett vanligt symtom vid covid-19, det vill säga ingångsport via näskaviteten leder till symtom som också är mycket vanliga vid Parkinsons sjukdom i premotorisk fas. Sannolikt kan all denna nya kunskap senare utnyttjas i sammanhang som vi just nu kanske inte hinner reflektera över.

VILKA PARKINSONPATIENTER ÄR SÄRSKILT UTSATTA FÖR RISK?

Många människor med Parkinsons sjukdom är äldre och i och med det också en riskgrupp för komplikationer av covid-19. Vanligtvis har personer med Parkinsons sjukdom en normal andningsfunktion, men med lång sjukdomsduration och komplikationer i form av ökad rigiditet i andningsmuskulatur och nedsatt hostreflex, dyspnéproblematik, kan förloppet av covid-19 försvåras.

I rapporter från King’s College Hospital i London samt från Parkinson and Movement Disorders Unit i Padua, Italien har outcome för ett tiotal patienter med Parkinsons sjukdom i avancerad fas som drabbats av svår covid-19 sammanställts. Samtliga över 60 års ålder, samtliga med behov av ökade levodopadoser under pågående aktiv infektion. Ickemotoriska symtom som fatigue, ortostatism, kognitiv påverkan med pseudohallucinos. Av de tio covid-19-drabbade avled fyra patienter i sviterna av pneumoni.

> *Dysfagi, feber, social isolering och minskade förutsättningar för fysisk aktivitet på grund av ’lock-downs’ är alla komponenter som kan bidra till större lidande.*

Sammanställningarna har medfört att Parkinsons sjukdom inräknas i de sjukdomsgrupper som har hög risk för svåra sequele vid covid-19.

Även för parkinsonpatienter som inte är i komplikationsfas av sin sjukdom riskerar covid-19 att innebära ökade problem. Dysfagi, feber, social isolering och minskade förutsättningar för fysisk aktivitet på grund av ”lock-downs” är alla komponenter som kan bidra till större lidande. I många länder har under perioder närmast liknande utegångsförbud rått. En plåga för den friske men än mer skadligt för den parkinsondrabbade i kampen mot stelhet och försämrad rörelseförmåga.

Insomni och obstipationsproblematik kan påverkas. Många studier på senare år har visat effekter av ”aerobic

training” och förutsättningarna för detta har i ett slag försvunnit. I likhet med samhällets ökade digitalisering under pandemin ställer detta krav också på den parkinsondrabbade och dennes anhöriga att i större utsträckning utnyttja datorbaserade verktyg för hemträning såväl fysisk som psykologisk, mindfulness, kognitiv beteendeterapi med mera.

SAMMANFATTNING

Samma grundprinciper gäller förstås för parkinsondrabbade som för alla andra: Social distansering, hygienrutiner och vaksamhet på symtom som kan vara tecken på covid-19-infektion. I synnerhet vid försämring en vecka efter primära insjuknandet vilket kan tala för immunaktiveringssyndrom, så kallad cytokinstorm. Då bör man definitivt bli professionellt bedömd.

Att hämma immunaktiveringen är mycket centralt i den fortsatta hanteringen av pandemin oavsett om man är drabbad av annan sjukdom. Särskilt utsatta är personer med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas. Utan att förlora livsenergi för drabbad eller anhörig måste särskild hänsyn tas till den svåra kombinationen av Parkinsons sjukdom i komplikationsfas och en pågående pandemi med ovisst slutdatum.

ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD, affilierad vid Lunds universitet
orjan.skogar@med.lu.se

KÄLLOR

• Parkinson’s Foundation: https://youtu.be/I5CApX-FBvM.

• Parkinson’s UK: https://www.parkinsons.org.uk/news/understanding-coronavirus-and-parkinsons.

• Michael J. Fox Foundation: https://www.michaeljfox.org/news/ask-md-coronavirus-and-parkinsons.

• Dutch Parkinson Patient Association: http://www.parkinsontv.nl/gemist.

• The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson’s Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities. Rick C. Helmich and Bastiaan R. Bloem.

• Outcome of Parkinson’s Disease Patients Affected by COVID-19. Angelo Antonini, Valentina Leta, James Teoand K. Ray Chaudhuri. J Parkinsons Dis. 2020; 10(2): 351–354.

• Djamshidian A, Lees AJ (2014) Can stress trigger Parkinson’s disease? J Neurol Neurosurg Psychiatr 85, 878–881. [PubMed]

• Kwok JYY, Kwan JCY, Auyeung M, Mok VCT, Lau CKY, Choi KC, Chan HYL (2019) Effects of mindfulness yoga vs stretching and resistance training exercises on anxiety and depression for people with Parkinson disease: A randomized clinical trial. JAMA Neurol 76, 755–763.

• https://www.swemodis.se/dokument

Covid-19-infektionen

Med början i Wuhan, Kina december 2019 har covid-19 (corona virus disease 2019) spridits ut över världen och orsakat en pandemi med stora medicinska, sociala och ekonomiska konsekvenser. I Sverige har akutsjukvården varit hårt belastad men antalet svårt sjuka har gradvis minskat under sommarmånaderna. Sjukdomen orsakas av ett nytt coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) som förutom feber och luftvägssymtom ofta ger upphov till neurologiska symtom. **Jan Lycke** och **Magnus Gisslén** ger här bakgrund till sjukdomen samt vilken neurologisk påverkan infektionen kan ge.

och MS

> Hos patienter med allvarlig covid-19 ses däremot ofta en mycket kraftig inflammation inte bara systemiskt utan även i CNS.

SARS-CoV-2 infekterar humana celler via ACE-2-receptorn med hjälp av serinproteaset TMPRSS2 och orsakar inflammatorisk nekrotisk celldöd. ACE-2 uttrycks i stor mängd på celler i luftvägarna, framför allt de alveolära typ II-cellerna, men även på celler i andra delar av kroppen, exempelvis tarmslemhinna. Även om ACE-2 finns i mindre mängd på celler i CNS är det fortfarande oklart om SARS-CoV-2 sprider sig till och infekterar celler i hjärnan. I de få studier som ännu är gjorda har man i enstaka fall hittat virus i små mängder i cerebrospinalvätska, men det finns inga hållpunkter för att hjärnhinneinflammation eller kraftigt påverkad blod-hjärnbarriär är vanligt förekommande. Hos patienter med allvarlig covid-19 ses däremot ofta en mycket kraftig inflammation inte bara systemiskt utan även i CNS.

Det har visat sig att tromboemboliska komplikationer är vanligt förekommande hos patienter med svår covid-19[1] och trombosprofylax ges därför frikostigt i princip till alla som läggs in på sjukhus. Remdesivir är det första godkända antivirala läkemedlet för behandling av covid-19 i Sverige och har visat positiv effekt om det ges relativt tidigt i sjukdomsförloppet. Hos sjukhusvårdade patienter med syrgasbehov men inte behov av intensivvård och respiratorbehandling förkortade remdesivir signifikant vårdtid och mortalitet.[2] Hos patienter som blir kritiskt sjuka och behöver intensivvård, inträffar vanligtvis en kraftig försämring kliniskt omkring 8–12 dagar efter symtomdebut och i samband med denna försämring ses ofta kraftig inflammation med feber, låga nivåer av lymfocyter och högt CRP. I detta skede har kortikosteroidbehandling visat relativt god effekt med signifikant förbättrad överlevnad[3] och är nu en del av standardbehandling. Mortaliteten hos svårt sjuka patienter med covid-19 som intensivvårdas är cirka 20 procent i Sverige.

NEUROLOGISKA MANIFESTATIONER

Tidigare coronavirusinfektioner, SARS-CoV som huvudsakligen drabbade Asien 2002–2003 och Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV) som var epidemisk i Mellanöstern 2012, kunde båda ge neurologisk påverkan. Epidemin med SARS-CoV orsakade encefaliter, stroke, och polyneuropatier och MERS-CoV gav encefaliter med medvetandepåverkan, epileptiska kramper, stroke och Guillain-Barrés syndrom. SARS-CoV-2 kan i likhet med tidigare coronavi-

Neurologisk påverkan	Manifestation och komplikation
Centrala nervsystemet	Yrsel
	Huvudvärk
	Akut ischemisk stroke
	Medvetandepåverkan
	Tvärsnittsmyelit
	Akut hemorragisk nekrotiserande encefalopati
	Encefalopati
	Meningo-encefalit
	Epilepsi
	Ataxi
Perifera nervsystemet	Nedsatt luktsinne

Tabell 1. Neurologiska manifestationer vid covid-19.

rusinfektioner också ge akut neurologisk påverkan framför allt i svårare fall men det har även uppmärksammats långdragna insufficienstillstånd efter genomgången infektion med uttalad orkeslöshet, trötthet och kognitiv påverkan. Flera direkta och indirekta orsaker till det neurologiska engagemanget har identifierats; i) CNS-påverkan sekundär till hypoxi och hypotension, ii) encefaliter och meningoencefaliter, iii) mikro- och makrovaskulär trombotisering av CNS, samt iv) immunologiskt medierad sjukdom.

I en sammanställning från flera medicinska databaser identifierades 41 artiklar med rapporter om neurologiska manifestationer till covid-19.[4] Man fann att dem vanligaste ospecifika neurologiska symtomen var fatigue 33,2 procent, anorexi 30,0 procent, dyspné 26,9 procent, myalgi 16 procent, huvudvärk 9,2 procent, yrsel 10 procent och konfusion 5,2 procent. I en retrospektiv fallstudie[5] från Wuhan rapporterades 214 patienter, 88 svårare och 126 mildare covid-19-fall och i en prospektiv fallstudie[6] från Frankrike beskrevs neurologiska tillstånd hos 58 patienter. Neurologisk påverkan rapporterades i 45,5 respektive 84 procent. Det finns en stor variation av neurologiska symtom från CNS och PNS vid covid-19-infektion [Tabell 1].[7,8]

NEUROLOGISKA UTREDNINGSFYND AV VID COVID-19

Patologiska fynd vid magnetkameraundersökning (MRI) är relativt vanligt vid svåra covid-19-fall med neurologiska manifestationer. Vanligast förefaller vara lesioner i mediala temporalloben, ischemisk stroke, utbredda eller isolerade mikrohemorrhagier i vit substans, multifokala icke-konfluerande högattenuerade lesioner i vit substans ibland med associerade hemorrhagier.[9,10] Blödningsinslag i lesionerna förefaller således vara vanligt. Vid utredning är däremot patologiska fynd vid rutinundersökning av cerebrospinalvätskan (CSV) ovanligt. Man ser vanligtvis inte någon pleocytos, intratekal antikroppsproduktion eller tecken på påverkan på blod-hjärnbarriären men däremot tecken på makrofag- mikrogliaaktivering med kraftigt förhöjda nivåer av exempelvis neopterin och beta-2 mikroglobulin.[11] Förhöjda biokemiska markörer för astroglial (GFAp) och neuronal (NfL) skada är vanligt förekommande hos sjukhusvårdade patienter med covid-19.[12]

I en retrospektiv sammanställning av 43 fall, (29 PCR-konfirmerade, 8 sannolika, 6 misstänkta) varav 24 var män och 19 kvinnor, 16–85 år gamla, fann man 5 olika typer av neurologiska syndrom: encefalopatier (n=10), neuroinflammatoriska syndrom (n=12), stroke (n=8), PNS-påverkan (n=7), och diverse neurologiska tillstånd (n=5).[8] Symtomatologi och utredningsfynd från studien sammanfattas i tabell 2.

RISKFAKTORER FÖR SVÅR COVID-19 VID MS

Det fanns initialt farhågor att patienter med MS och andra neuroinflammatoriska tillstånd som behandlas med immunosuppressiva läkemedel kunde löpa ökad risk att drabbas av svår covid-19. Under de gångna månaderna har en stor mängd rapporter visat att riskerna med de flesta sjukdomsmodifierande behandlingarna är låga och andra riskfaktorer förefaller ha större betydelse.

Vid pandemins start förelåg stor osäkerhet om patienter med autoimmuna sjukdomar och framför allt om immunmodulerande och immunosupprimerande behandling kunde öka risken för att drabbas av svår covid-19-sjukdom. Vi kan nu konkludera att MS inte ökar risken för svår covid-19 men komplikationer och samsjuklighet till MS kan öka risken. I en retrospektiv undersökning av 347 MS-patienter som drabbats av covid-19 fann man att svår covid-19-sjukdom var oberoende associerad med funktionsförlust (EDSS), ålder, och obesitas men inte till vilken sjukdomsmodifierande behand-

ling patienten hade.[13] På Svenska MS-Sällskapets hemsida har vi till stor del följt Socialstyrelsens anvisningar avseende riskgrupper (www.mssallskapet.se).

RISKFAKTORER FÖR SVÅR COVID-19

- Högre ålder (>70 år). Ökande risk med stigande ålder
- Neurologisk sjukdom med svår funktionsförlust framför allt sådan som påverkar andningsfunktionen
- Aktiv cancersjukdom
- Hjärt-kärlsjukdom
- Lungsjukdom
- Diabetes mellitus
- Fetma (BMI>40)
- Gravida (sista trimestern)
- Annan allvarlig kronisk somatisk sjukdom

Några kända riskfaktorer för MS har också studerats vad gäller risken för svår covid-19. Låga D-vitaminnivåer ökar risken för MS. Vid covid-19 är studierna mer motstridiga och någon säker slutsats om D-vitaminnivåer har betydelse för covid-19-sjukdomens förlopp. Endast vid D-vitaminbrist kan substitution rekommenderas som protektiv behandling mot covid-19.[14] Rökning ger också en ökad risk för MS och ökar risken för svårare förlopp. Initialt misstänktes rökning öka risken för svår covid-19. Under senare tid har man uppmärksammat att rökare är underrepresenterade bland de som vårdats för svår covid-19 i flera länder. Man diskuterar om bindning till nikotin-acetylkolinreceptorer på perifer vävnad och immunceller kan minska cytokinfrisättningen från makrofager som misstänks vara en av orsakerna till svår covid-19.

SJUKDOMSMODIFIERANDE BEHANDLING AV MS OCH RISKER FÖR SVÅR COVID-19

I det svenska neuroregistret (www.neuroreg.se) har covid-19-infektion kunnat registreras sedan våren 2020. På registrets hemsida visar en uppdaterad sammanställning från 8 september att 203 MS-patienter haft covid-19 varav 42 krävt sjukhusvård och 13 intensivvård. Således en mycket liten del av de 17.611 som finns registrerade i neuroregistret. Av 5.758 rituximabbehandlade har 30 krävt sjukhusvård och 10 har behövt intensivvård. Rituximabbehandlingen förefaller således vara överrepresenterad bland de sjukdomsmodifierande behandlingarna. Detta är en effektiv behandling som används off-label, det vill säga saknar MS som indikation. Rituximab utgörs av monoklonala antikroppar vilka binder till CD20 vilket lyserar B-celler. Denna behandling har visat en något högre risk för svåra infektioner vid MS.[15] I en italiensk studie visades nyligen att anti-CD20-behandling med ocrelizumab eller rituximab ökade risken 2–3 gånger för svår covid-19.[16] Intressant var att interferon beta, som förutom sjukdomsmodifierande effekter också besitter antivirala egenskaper, halverade risken för svår covid-19. Man fann också att högdos metylprednisolon som gavs vid skov inom 1 månad från covid-19 ökade risken för allvarligt förlopp av covid-19 med 6 gånger.

I den senaste rekommendationen från Svenska MS-Sällskapet (www.mssallskapet) har riskerna för de olika sjukdomsmodifierande behandlingarna skattats. Fortfarande är inte det vetenskapliga underlaget eller erfarenheten tillräcklig utan rekommendationerna bygger på respektive behandlings verksamhetsmekanism och tidigare erfarenheter av risker. Den något ökade risken för svår covid-19 som associerats till anti-CD20-behandlingar som nu bekräftats förefaller emellertid vara verklig.

TROLIG AVSAKNAD AV RISKÖKNING

- Interferon beta, glatirameracetat och teriflunomid.
- Autolog blodstamcellstransplantation och alemtuzumab 2 år efter sista behandlingen och kladribin 1 år efter sista behandlingen förutsatt att antal lymfocyter (B- och T-celler)

	Encefalopatier	**NIS**	**Stroke**	**PNS**	**Diverse**
Syndrom och symtom	Konfusion, desorientering, psykos, krampanfall	Encefalit, ADEM	Stroke	GBS, brachialis neurit	Myelopati, intrakraniell hypertension med bilateral abducens-pares, epilepsi, hjärnabscess, cerebrala mikroblödningar
CSV	Normal	50% med patologi		Uppgift saknas	Uppgift saknas
MRI (DT)	Normal	Varierande patologi	Infarkter		Uppgift saknas
Övrig	EEG normal				

Tabell 2. Neurologiska utredningsfynd vid covid-19. NIS=Neuroinflammatoriska syndrom, PNS=Perifera nervsystemet, CVS=Cerebrospinal vätska, MRI=Magnetkameraundersökning, DT=Datortomografi, ADEM=Akut dissiminerad encefalomyelit.

normaliserats. Om inget oväntat tillstöter tillhör de som erhållit dessa immunrekonstitutionsterapier därefter inte längre en riskgrupp och allmänna rekommendationer gäller.

MÖJLIGEN LÅG RISKÖKNING VID BEHANDLING MED

• Dimetylfumarat, natalizumab, fingolimod, kladribin.

MÖJLIGEN NÅGOT HÖGRE RISK

• Anti-CD20 behandling med rituximab och ocrelizumab.

TROLIGEN HÖGRE RISK

• Nyligen påbörjad eller förnyad behandling med alemtuzumab samt AHSCT. Om behandling givits bör kontakter utanför hemmet undvikas under 3 månader.

SKOVBEHANDLING MED HÖGDOS STEROIDER

• Behovet av steroidbehandling får värderas utifrån skovets svårighetsgrad och rådande riskfaktorer.

SAMMANFATTNING

Covid-19 har visat sig ge neurologisk påverkan i betydligt högre grad än de tidigare coronavirusepidemierna SARS-CoV och MERS-CoV. De neurologiska manifestationerna av covid-19 föreligger både i CNS och PNS och stroke och neuroinflammatoriska tillstånd dominerar. Det finns en rad åtgärder och behandlingar som visat sig minska riskerna för svår covid-19. MS förefaller inte ge ökad risk för allvarligt covid-19-förlopp. Något ökad risk för svår covid-19 förefaller finnas för anti-CD20-behandlingar och högdos steroidbehandlingar skall användas restriktivt vid skov. De sjukdomsmodifierande behandlingarna påverkar i olika omfattning möjligheten att utveckla immunitet efter vaccination. Det förväntas finnas ett vaccin inom ett år och detta kan få konsekvenser för den fortsatta sjukdomsmodifierande behandlingen. I Sverige planeras en omfattande serologisk testning hösten 2020 av patienter med MS för att se på förekomsten av SARS-CoV-2-antikroppar, T-cellsimmunitet och effekter av de olika sjukdomsmodifierande behandlingarnas på denna immunreaktivitet.

REFERENSER

1. Kasinathan G, Sathar J. Haematological manifestations, mechanisms of thrombosis and anti-coagulation in COVID-19 disease: A review. Ann Med Surg (Lond). 2020;56:173-7.

2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020.

3. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020.

4. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2020.

5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020.

6. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2020;382(23):2268-70.

7. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. J Clin Neurosci. 2020;77:8-12.

8. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. Brain. 2020.

9. Kremer S, Lersy F, de Seze J, Ferre JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. Radiology. 2020:202222.

10. Chougar L, Shor N, Weiss N, Galanaud D, Leclercq D, Mathon B, et al. Retrospective Observational Study of Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurological Manifestations. Radiology. 2020:202422.

11. Edén A, Kanberg N, Gostner J, Fuchs D, Hagberg L, Andersson LM, Lindh M, Price RW, Zetterberg H, Gisslén M. CSF biomarkers in patients with COVID-19 and neurological symptoms: a case series. Neurology 2020 [In press].

12. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, Price RW, Blennow K, Zetterberg H, Gisslén M. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. Neurology 2020 Jun 16;10.1212/WNL.0000000000010111. doi: 10.1212/WNL.0000000000010111. [Online ahead of print].

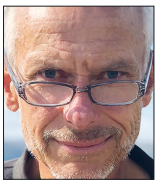
13. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2020.

14. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients. 2020;12(4).

15. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. JAMA Neurol. 2019.

16. Sormani MP. Disease modifying therapies and Covid-19 severity in Multiple Sclerosis. Lancet 2020 [In press].

JAN LYCKE
Professor, överläkare, neurologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
jan.lycke@neuro.gu.se



MAGNUS GISSLÉN
Professor, överläkare, infektion, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra
magnus.gisslen@infect.gu.se

Akut Neurologi i Sverige - In Silico Örebro

Akutneurologiskt symposium och årsmöte

4 februari 2021

Program

Intensivvård

- Intensivvård för neurologer
- Myastenia gravis
- Hjärndödsdiagnostik

Epilepsi

- Status Epilepticus
- Cerebral monitorering
- Autoimmun epilepsi

Stroke

- Reperfusion i bakre cirkulationen
- Reperfusion in the extended time window

ANS IRL 8 sker digitalt, och ingen anmälan krävs. Mer detaljerat schema samt instruktioner för deltagande kommer närmre inpå mötet.

Akut Neurologi Sverige

www.akutneurologi.org

Professor Tomas Olsson är inte bara specialist på MS – han är också en hängiven naturvän och fältbiolog.

TOMAS OLSSON

fiskar efter mer kunskap om MS

Att kalla professor Tomas Olsson mångsidig är ett kraftigt understatement – han är inte bara en av våra mest namnkunniga MS-forskare med bland annat upptäckten av T-cellers roll vid sjukdomsuppkomsten i bagaget. Han är även en fanatisk fiskare, hängiven fågelskådare, engagerad saxofonist och klarinettist i ett storband och en ”ärkeliberal” som nu lurar på att gå in i politiken på allvar.

Tomas Olsson är född i Stockholm 1952 och uppvuxen i Eskilstuna där han i dag har ett lantställe intill Mälaren. Platsen är inte oviktig eftersom närhet till naturen har varit viktigt för honom sedan han var barn.

– Jag har alltid varit mycket intresserad av naturen, blev fältbiolog tidigt. Så småningom, när det blev dags att välja utbildning, hade jag också börjat utveckla ett lite diffust intresse för forskning. Min mamma som var apotekare och biolog föreslog att jag skulle läsa medicin eftersom jag då kunde kombinera biologi och forskning.

Som vi alla vet så brukar mammor ha rätt och Tomas Olsson har aldrig ångrat att han valde läkarlinjen istället för Handelshögskolan där han också hade blivit antagen.

– Jag var – och är – väldigt intresserad av både ekonomi och politik. Trots att jag växte upp under de ”röda” 1960- och 1970-talen har jag alltid varit liberal. Ja, jag kallar mig till och med ärkeliberal, säger han och tillägger att han under en period var ordförande i Folkpartiets ungdomsförbund.

– Nu när jag är deltidspensionär funderar jag på att engagera mig mer i politiken än att bara betala medlemsavgiften till Liberalerna. Riksdagsledamoten Barbro Westerholm är med sina 87 år en verklig förebild.

Tomas Olsson valde att plugga medicin i Uppsala och Linköping, där han tog sin examen 1977. På den tiden var läkarprogrammet uppdelat i en teoretisk och en klinisk del, den sistnämnda delen var förlagd till Linköping.

Studierna var tuffa och han hade inte längre tid med politiken. Men studieåren var inte bara hårda utan också ofta enahanda.

– Ja, på den tiden fanns det inte mycket studentaktiviteter i Linköping, så jag och en grupp andra startade ett storband. Efter flytt till Stockholm 1984 kunde jag gå med i ett annat storband som faktiskt finns kvar, kapellmästaren är i dag 90 år, säger han med ett skratt.

Han spelar saxofon och klarinett och har ägnat sig åt musik sedan sju års ålder – ett intresse som hans tre vuxna döttrar, som alla har gått på Adolf Fredriks musikskola i Stockholm, har ärvt.

Under studietiden försörjde han sig som amanuens på Institutionen för patologi där han utförde obduktioner.

– Det kanske var en slump att jag

hamnade just där men det ledde till att ett intresse för neuropatologi vaknade. Jag tyckte nervsystemet var mycket spännande och eftersom det också ansågs svårt blev det en utmaning att välja det som forskningsområde.

Han doktorerade 1980, blev färdig specialist i klinisk neurologi 1984 och professor i molekylärmedicin 1995. Sedan 2008 innehar han en KI-professur i neurologi.

– Från början var jag inte alls intresserad av kliniskt arbete, jag var helt inställd på att bara forska men i samband med ett utbildningsblock i neurologi som handlade om MS och inflammation i nervsystemet började jag bli nyfiken på att arbeta med patienter.

Som färdig specialist blev han lockad till Huddinge Universitetssjukhus av sin tidigare chef.

– Där arbetade jag främst experimentellt med att utveckla djurmodeller för MS. Jag ansvarade för labbet och delade min tid mellan basal neuroforskning och kliniskt arbete, det var – och ÄR i allra högsta grad – ett helt idealiskt upplägg. De bästa klinikerna är ofta de som arbetar translationellt, då kan man föra ut sina resultat och diskutera orsaker direkt med patienterna. Då kommer intresset för patienten på köpet.

Som deltidspensionär arbetar Tomas Olsson i dag mest som forskare, bara en liten del av arbetstiden går åt till kliniskt arbete, bland annat med långtidsuppföljning av MS-patienter.

Men varför var det just sjukdomen MS som intresserade honom redan för mer än 35 år sedan?

Som deltidspensionär arbetar Tomas Olsson i dag mest som forskare, bara en liten del av arbetstiden går åt till kliniskt arbete, bland annat med långtidsuppföljning av MS-patienter.

– På den tiden fanns det ingen behandling överhuvudtaget att erbjuda dessa patienter. Ibland berättade doktorn inte ens för dem att de hade MS eftersom det ändå inte ”fanns något att göra” …

Musiken har alltid spelat en viktig roll i Tomas Olssons liv. Han spelar sedan länge klarinett och saxofon i ett storband.

– Det blev en utmaning att arbeta med grundforskning för att förstå mekanismerna bakom denna komplexa sjukdom som ju slår sig på hela livet och främst drabbar människor i 30-årsåldern. Vi insåg tidigt att vården av MS-sjuka behövde förstärkas och att teambaserad vård var det mest effektiva vid en så komplicerad sjukdom.

Först på 1970-talet, när immunologin hade börjat utvecklas och man förstod mer om lymfocyter, antikroppar och autoimmunitet, blev det tydligt att MS var en autoimmun, inflammatorisk sjukdom.

– Men redan den franske forskaren Jean-Martin Charcot (1825–1893), som efter att ha obducerat sitt hembiträde, kunde visa att det rörde sig om inflammatoriska förändringar i hjärnan som gav ärrbildning, skleros, i nervvävnaden. Han var den som beskrev multipel skleros först av alla.

Sedan legendaren Charcots tid har det hänt oerhört mycket på MS-området, framför allt har utvecklingen när det gäller såväl behandling som kunskap om sjukdomens uppkomst accelererat under de senaste tre decennierna, vilket bara kanske ”råkar” sammanfalla med professor Olssons långa forskargärning.

Han beskriver upptäckten av autoimmuna T-cellers roll i MS för 30 år sedan som en av sina största framgångar.

– På senare år har vi dock förstått att inte bara T-celler har en viktig roll vid MS utan att sjukdomsaktiviteten drivs genom ett nära samspel mellan T- och B-celler. I dag är det stort fokus inom forskningen på B-cellernas funktion vid uppkomsten av MS, förklarar han.

Det som främst intresserar honom är hur genus, genetik och miljö samverkar vid uppkomsten av MS.

– Vi vet i dag att rökning och fetma, särskilt i kombination med ”fel” gener, är starka riskfaktorer både för att utveckla MS och för att få en svårare variant av sjukdomen. Vi vet också att Epstein-Barr-viruset spelar en viktig roll när det gäller ökad risk. Däremot vet vi fortfarande inte varför sjukdomen är både vanligare – och i dag även ökar – hos kvinnor världen över. Hormonerna östrogen och progesteron är säkert inblandade och en förklaring till ökningen kan vara att kvinnor föder barn senare i dag – progesteron under graviditet tycks ha en skyddande effekt. Kanske röker också fler kvinnor numera än tidigare.

– Vi har även visat att brist på solljusexponering, D-vitaminbrist, tidig övervikt och skiftarbete kan utgöra risker, säger han och poängterar att det är viktigt att inte stigmatisera MS-patienter som röker, är överviktiga och råkar vara födda med en i sammanhanget riskabel genuppsättning.

– Men om man vet om att man tillhör en genetisk riskgrupp är det förstås viktigt att bli informerad om att fetma och rökning kan förvärra sjukdomen.

Att det i dag finns tretton godkända behandlingar för MS, varav flera skonsamma tablettbehandlingar, kunde han aldrig drömma om för 30 år sedan.

– Nej, den här utvecklingen med högeffektiva behandlingsmetoder som stoppar sjukdomen är helt otrolig. Jag gillar inte begreppet bromsmedicin för vi närmar oss faktiskt att kunna lova bot i många fall i dag.

Han poängterar vikten av att få en tidig diagnos och därmed tidig behandling för att förhindra sekundär sjukdom.

– Vi har än så länge inte lika mycket att erbjuda människor som får MS lite senare i livet, där sjukdomen legat latent i kroppen länge och bara uppvisat diffusa symptom. Vi vet för lite i dag om dessa, ofta svårbehandlade patienter, men vi hyser stort hopp om att snart hitta nya biomarkörer som kan hjälpa oss att hitta dem tidigare än i dag.

Han tror att så kallad personaliserad medicin och mer selektiva terapier som eliminerar just de delar av immunsystemet som ”driver” MS är framtiden inom MS-behandling. Dagens behandlingar påverkar immunsystemet mycket brett, något som ger risker.

– Det finns ju en mycket stor variation när det gäller sjukdomsförlopp i denna patientgrupp, från människor som får en mycket lindrig variant till dem som får svårt handikappande besvär. Behandlingar som autologa stamcellstransplantationer är liksom flera andra läkemedel mycket effektiva men de slår hårt mot immunförsvaret. Vi behöver hitta mer precisa, riktade behandlingsmetoder.

Från att i begynnelsen av sin karriär ha hyst ett ganska svagt patientintresse är Tomas Olsson sedan länge känd för sitt starka patientengagemang – som numera bland annat yttrar sig i långtidsuppföljningar av behandlingar. Men han har under alla år även varit – och är – en mycket uppskattad forskningsgruppledare.

– Från början hade jag sju personer i min grupp, sedan växte det till ett femtiotal och därefter delade vi upp oss i fem olika grupper. Elva av mina doktorander eller postdoktorer är i dag professorer, säger han med stolthet i rösten.

– Att stötta nästa generation ser jag som en av mina främsta uppgifter.

Det stora intresset för naturen har han behållit under hela livet. En gång fältbiolog alltid fältbiolog.

– Jag är en fanatisk fiskare, säger han med ett skratt. Jag fiskar regelbundet röding och öring i Jämtland och gös och gädda hemma i Mälaren. Och jag är fortfarande väldigt intresserad av fågelliv.

Musiken och naturupplevelserna har alltid fått ta stor plats i professor Olssons liv men merparten av sin vakna tid har han naturligtvis ägnat åt forskning och kliniskt arbete. Nu har det nästan gått 50 år sedan han följde mammas råd och började staka ut sin medicinska bana. Under de senaste decennierna har han både kunnat följa och i hög grad även kunnat vara med och styra den imponerande utvecklingen inom sitt neurologiska specialområde.

– Man blir väl aldrig riktigt nöjd, men med tanke på hur MS-patienter hade det för 30 år sedan när jag började är jag förstås glad över den positiva utvecklingen och alla framgångar inom forskningen. Men vi är inte framme än, det finns mycket kvar som vi inte förstår, framför allt när det gäller progressiv MS, antingen som följd av tidigare skovvisa former eller de som kommer primärt.

EVELYN PESIKAN,
Medicinsk skribent
Foto: PÄR OLSSON

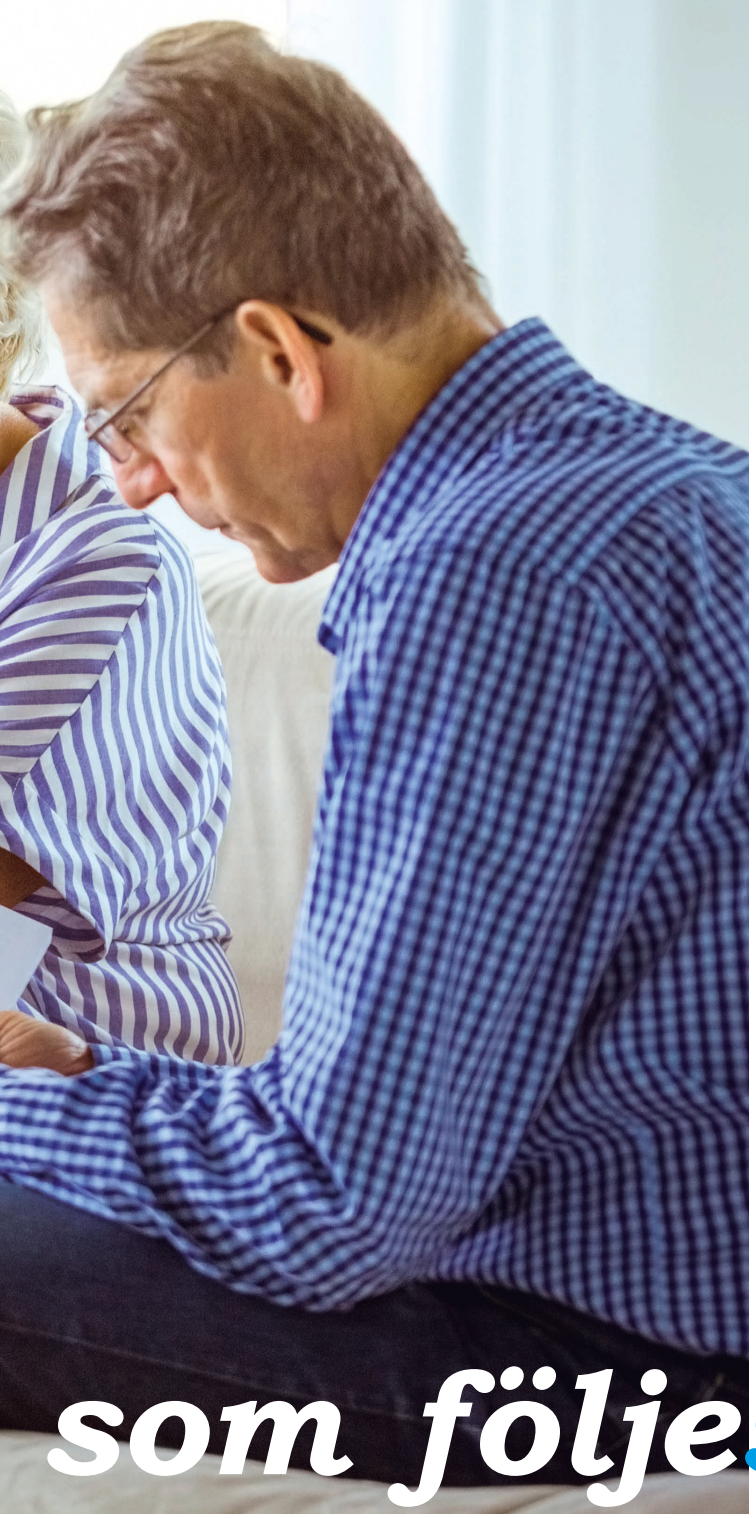
Deltidspensionären Tomas Olsson har anledning att vara nöjd med den utveckling som skett inom MS-området de senaste 30 åren.

Med Parkinson

– vad kan underlätta för att acceptera,

Hur hanterar personer med Parkinsons sjukdom och deras närstående denna progressiva sjukdom i sitt vardagsliv? Vilket stöd behöver de mest för att kunna bibehålla livstillfredsställelsen och hur kan vården bidra? Det har **Carina Hellqvist**, parkinsonspecialiserad sjuksköterska, skrivit en avhandling om.

I Sverige finns ungefär 15.000–20.000 personer som lever med diagnosen Parkinsons sjukdom. Merparten av dessa personer är över 60 år, även om diagnosen inte är helt ovanlig från 40 år och uppåt.[1] Sjukdomen är progressiv med successivt ökande symtom som inkluderar såväl rörelsesvårigheter (stelhet, tremor, långsamma rörelser och balansproblem) som kognitiva och emotionella besvär. Sjukdomens långsamma progress gör att personer som får diagnosen kan leva i flera decennier med sjukdomen som följeslagare. Med hjälp av gott multiprofessionellt omhändertagande inom öppenvården är det sällan personer med Parkinsons sjukdom behöver söka akut eller inneliggande sjukhusvård. Trots att god behandling finns att erbjuda är denna enbart symtomlindrande och kan inte bota eller bromsa sjukdomen. Vid avancerad sjuk-



som följeslagare

hantera och leva ett gott liv?

dom är behandlingen ofta mångfacetterad och innefattar så väl farmakologiska som icke-farmakologiska interventioner och kräver samarbete mellan flera olika aktörer inom öppen och slutenvård inom såväl region som kommun. Den medicinska behandlingen kommer ofta att innefatta flertalet olika läkemedel, flera olika administreringssätt och tidpunkter för intag av läkemedel.[2] Personer med Parkinsons sjukdom behöver regelbunden kontakt med hälso-och sjukvården för justering av medicinering och uppföljning av symtom och eventuella biverkan. Allt eftersom sjukdomen fortskrider ökar såväl symtombördan som behandlingskomplexiteten och sjukdomen gör sig allt mer påmind i vardagslivet för såväl personen som drabbats som de närstående. Detta ställer stora krav på anpassning och förmåga att hantera såväl medicinering som fysiska och emotionella effekter av sjukdomen. Både personen med Parkinsons sjukdom samt de nära anhöriga behöver därför utveckla strategier för att hantera de nya krav som sjukdomen medför och minimera sjukdomens påverkan i vardagslivet. Detta för att kunna hantera symtom och behandling och bibehålla en god livstillfredställelse och känsla att ha kontroll över situationen.

STÖRRE ANSVAR LÄGGS PÅ PATIENTEN

För att kunna erbjuda en god vård med begränsade resurser och en ökad befolkningsmängd innebär det att omhändertagandet av personer med långvariga sjukdomstillstånd till största del sker inom öppenvården. Patienter förväntas också att vara aktiva, delaktiga och ta ett större ansvar i sin egen vård och behandling. Det förutsätter att patienter har goda kunskaper, strategier och förmåga att själv utvärdera symtom och medicinering. För hälso-och sjukvårdspersonal innebär det också att insatser och åtgärder i syfte att stötta och öka patienters förmåga till självobservation och egenvård bör prioriteras lika högt som att tillhandahålla information om sjukdom och medicinering. Det engelska begreppet ”self-management support” innefattar alla de handlingar som hälso-och sjukvårdspersonal utför i syfte att stärka patienters tro på sin egen förmåga att klara av och hantera livet trots den påverkan som sjukdomen medför.[3] Det innefattar ofta en kombination av information om sjukdom och behandling tillsammans med kognitiva strategier för att uppmärksamma och hantera symtom och emotionella reaktioner på sjukdomen. Även förmåga att sätta realistiska mål i förhållande till sin sjukdom och behandling och strategier för att öka förmågan till kommunikation, samarbete och partnerskap med hälso-och sjukvården inkluderas ofta.

NATIONELLA PARKINSONSKOLAN

Insatser för att stärka egenvårdsförmågan kan ges individuellt exempelvis inkluderat i ett ordinarie vårdmöte eller mer strukturerat och organiserat i olika utbildningsinsatser i en större grupp. För personer med långvariga sjukdomstillstånd inkluderar insatserna ibland även närstående till exempel make/maka eller andra familjemedlemmar. Nationella Parkinsonskolan är en patient- och närståendeutbildning specifikt utarbetad och anpassad för att stärka egenvårdsförmågan och möjligheten att hantera livet med Parkinsons sjukdom

Nationella Parkinsonskolan innefattar sju träffar där varje träff tar upp ett relevant ämne.

Utbildningens fokus är på strategier för självobservation och strategier för att hantera såväl medicinering och fysiska symtom som emotionella och psykologiska reaktioner. Nationella Parkinsonskolan innefattar sju träffar där varje träff tar upp ett ämne relevant till att hantera sjukdom i det vardagliga livet. Mellan varje träff får deltagarna en hemuppgift och möjlighet att prova och fundera kring vad man hört på träffen i sitt egna vardagsliv. Utbildningen sker i liten grupp där personer med Parkinson och närstående deltar. Social interaktion och erfarenhetsutbyte mellan deltagarna i gruppen får stor plats. Nationella Parkinsonskolan erbjuds sedan 2014 på flertalet platser i Sverige och målsättningen är att utbildningen ska kunna erbjudas alla personer som lever med diagnosen Parkinsons sjukdom oavsett var i landet man bor.[4] Studier har visat att Nationella Parkinsonskolan uppskattas av deltagarna och att de strategier som inkluderas i utbildningen används efteråt som en god hjälp i vardagslivet för att hantera symtom och utöva egenvård. Efter deltagandet i Nationella Parkinsonskolan användes också kunskaperna om bland annat symtomregistrering för att kommunicera sin hälsostatus i kontakt med hälso-och sjukvården.[5-7]

SJUKSKÖTERSKOR HAR EN VIKTIG ROLL

Sjuksköterskor anses ofta vara speciellt lämpade att stötta och stärka patienters förmåga till egenvård. Sjuksköterskeprofessionen har av tradition ett holistiskt synsätt på patienten som en person och på patientens hela livssituation snarare än enbart på det medicinska perspektivet.[8] Många sjuksköterskor upplever dock själva att de har bristfälliga kunskaper i tekniker och arbetssätt för att stötta egenvård hos sina patienter.[9] Sjuksköterskor upplever också att det är svårt att få arbetstid avsatt till att planera och genomföra mer omfattande och organiserade egenvårdsinsatser. Sjuksköterskor specialiserade och med kunskap och intresse för att stötta och tillhandahålla vård och uppföljning för personer med Parkinsons sjukdom finns tillgängliga på nästan alla Neurologiska och Geriatriska mottagningar vid läns- och universitetssjukhusen i Sverige i dag. I en studie undersöktes den parkinsonspecialiserade sjuksköterskans stöd så som personer med sjukdomen och deras närstående själva beskrev den. Man ansåg att den parkinsonspecialiserade sjuksköterskan gav ett kompetent och professionellt stöd som anpassades till varje unik persons behov och önskemål i vårdmötet. Viktiga komponenter som identifierades var kontinuitet med samma vårdgivare över längre tid, att tillhandahålla professionell information om medicinsk information om sjukdomen och dess behandling, att erbjuda emotionellt stöd samt att ge råd och utföra olika omvårdnadsåtgärder (till exempel bedöma symtom, justera läkemedelspumpar och ta blodtryck).[10] Att möjliggöra för personer med Parkinsons sjukdom att leva ett gott liv trots sin diagnos och den påverkan som det kan innebära i vardagslivet är det övergripande målet med den parkinsonspecialiserade sjuksköterskans arbete. En fördjupad kunskap om vad personer med Parkinsons sjukdom själva anser vara viktigt och vilken kunskap och vilka tekniker som hjälper dem att hantera vardagslivet med sjukdomen kan ytterligare tydliggöra och vägleda sjuksköterskor att på bästa sätt kunna prioritera och anpassa sitt stöd.

VAD ÖNSKAR PATIENTER OCH NÄRSTÅENDE?

För att få en fördjupad kunskap om vad personer med Parkinsons sjukdom och de närstående tycker är viktigt för att kunna hantera och leva ett gott liv med sjukdomen sammanställdes och analyserades resultaten av tre redan publicerade artiklar som utvärderat Nationella Parkinsonskolan utifrån detta fokus.[5-7] Den sammantagna kunskapen som genererades betraktas som en ny helhet som belyser detta. I resultaten framkom en beskrivning av vägen från diagnos till att så småningom att acceptera, hantera och anpassa vardagslivet för personer med Parkinsons sjukdom och deras närstående. Att få beskedet om Parkinsons sjukdom innebar att hela livet och hela verkligheten förändrades. Beskedet följdes av en känsla av overklighet och starka känslor som förnekelse, ilska, sorg och oro fanns hos många den första tiden. För många kom som en chock. Den personliga självbilden och relationen mellan personen som drabbats och partnern förändrades när den ene plötsligt var drabbad av kronisk sjukdom. En strategi för att hantera och bearbeta situationen var att tala öppet med varandra och närstående om sjukdomen samt den oro för framtiden som det innebar. Efter den första omvälvande tiden började de allra flesta hitta ett nytt normaltillstånd och söka strategier för att kunna hantera sin nya vardag. Det beskrevs som att hitta en ny stig att vandra genom livet. Att söka medicinsk information om sjukdomen som sådan och de behandlingar som finns för att lindra symtomen var en strategi som ofta användes för att återfå känslan av kontroll. Att hitta nya sätt att kunna fortsätta utföra aktiviteter i vardagslivet var ett sätt att behålla självständigheten när sjukdomssymtomen begränsade. För att bibehålla känsla av glädje och livslust påtalade många att det var viktigt att ägna sig åt aktiviteter som ger känslor av välbefinnande. Att försöka att fortsätta ha en positiv inställning till livet nu och i framtiden, ta en dag i taget och inte oroa sig för mycket över framtiden var nödvändigt för att orka leva med diagnosen. Att hitta en teknik för att kunna självskatta sina symtom och anpassa behandlingen utifrån det var också ett bra sätt att känna viss kontroll över situationen. För att hantera sjukdomen det är otroligt viktigt med stöd i form av familj och goda vänner. Att hantera sjukdomen i vardagslivet beskrevs som en gemensam uppgift där både personen som drabbats och den närstående är lika delaktiga. Även stöd från hälso-och sjukvården beskrevs som viktigt. Att hälso-och sjukvårdspersonal finns lätt tillgängliga för råd och stöd när det behövdes gjorde att personer med Parkinsons sjukdom och närstående kände sig trygga och omhändertagna. Att träffa andra personer i liknande situation för att utbyta tankar, erfarenheter och ge varandra stöd var mycket värdefullt för både personer med Parkinsons sjukdom och de närstående. Att möta andra gjorde att man inte kände sig lika ensam i en krävande och ny situation.

Sammanfattningsvis bör parkinsonspecialiserade sjuksköterskors arbete för att stötta och utveckla förmågan till egenvård inkludera en professionell bedömning av varje persons sjukdomssymtom och sjukdomsstadie men enbart det är inte tillräckligt för att kunna besluta om en lämplig åtgärd för att stärka egenvårdsförmågan. Sjuksköterskan bör också göra en bedömning av var i accepterandeprocessen personen befinner sig för att kunna avgöra vilken åtgärd som kan vara lämplig och som personen är vara mottaglig för. Sjuksköterskans bedömning och stöd bör också erbjudas och inkludera närstående och detta ska uppmuntras redan i tidigt sjukdomsstadie då de är ett mycket viktigt stöd och kommer ofrånkomligen att bli delaktiga i att hantera sjukdomens påverkan i vardagen. Även andra sociala kontakter med vänner, familj och andra patienter bör uppmuntras. Att lära ut tekniker för självskattning av symtom och hjälpa till att utarbeta handlingsplaner för olika situationer som kan uppstå på grund av sjukdom samt när och hur kontakt bör tas med hälso-och sjukvården för att kommunicera sitt hälsotillstånd är viktigt. Sjuksköterskan bör finnas lätt tillgänglig för rådgivning och diskussion och tillhandahålla emotionellt stöd och känslan av att en glädjefylld och positiv framtid är möjlig.

CARINA HELLQVIST
PhD, Parkinsonspecialiserad Sjuksköterska, Neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
carina.hellqvist@liu.se

REFERENSER:

1. Socialstyrelsen. (2016). Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom. Stockholm; 2016.

2. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015 Aug 29;386(9996):896-912.

3. Morgan HM, Entwistle VA, Cribb A, Christmas S, Owens J, Skea ZC, Watt IS. We need to talk about purpose: a critical interpretive synthesis of health and social care professionals' approaches to self-management support for people with long-term conditions. Health Expect. 2017 Apr;20(2):243-259.

4. Carlborg, C. Pilotförsök med Nationella Parkinsonskolan. Gemenskapen i gruppen lika viktig som kunskaperna. Parkinsonjournalen. 2013(4):18-20. https://www.parkinsonforbundet.se/meny2/Information/Parkinsonjournalen

5. Hellqvist C, Dizdar N, Hagell P, Berterö C, Sund-Levander M. Improving self-management for persons with Parkinson's disease through education focusing on management of daily life: Patients' and relatives' experience of the Swedish National Parkinson School. J Clin Nurs. 2018 Oct;27(19-20):3719-3728.

6. Hellqvist C, Berterö C, Dizdar N, Sund-Levander M, Hagell P. Self-Management Education for Persons with Parkinson's Disease and Their Care Partners: A Quasi-Experimental Case-Control Study in Clinical Practice. Parkinsons Dis. 2020 Apr 30;2020:6920943..

7. Hellqvist C, Berterö C, Hagell P, Dizdar N, Sund-Levander M. Effects of self-management education for persons with Parkinson's disease and their care partners: A qualitative observational study in clinical care. Nurs Health Sci. 2020 Sep;22(3):741-748.

8. van Hooft SM, Been-Dahmen JMJ, Ista E, van Staa A, Boeije HR. A realist review: what do nurse-led self-management interventions achieve for outpatients with a chronic condition? J Adv Nurs. 2017 Jun;73(6):1255-1271.

9. Elissen A, Nolte E, Knai C, Brunn M, Chevreul K, Conklin A, Durand-Zaleski I, Erler A, Flamm M, Frølich A, Fullerton B, Jacobsen R, Saz-Parkinson Z, Sarria-Santamera A, Sönnichsen A, Vrijhoef H. Is Europe putting theory into practice? A qualitative study of the level of self-management support in chronic care management approaches. BMC Health Serv Res. 2013 Mar 26;13:117.

10. Hellqvist C, Berterö C. Support supplied by Parkinson's disease specialist nurses to Parkinson's disease patients and their spouses. Appl Nurs Res. 2015 May;28(2):86-91.

EAN 2020, **VIRTUAL** Congress 23-26 maj

Vid EAN 2020, the European Academy of Neurologys sjätte kongress i maj 2020, diskuterades många aspekter som är relevanta för neurologer och andra specialister. Kongressens huvudtema var: Time for Action: Predict, Prevent, Repair. Här är en sammanfattning av **Dorota Religa**, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset och professor vid Karolinska Institutet.

Kongressen var planerad till Paris i år; jag har själv haft en godkänd muntlig presentation vid Focused Workshop om bilkörning och kognitiva sjukdomar. Biljetten var betald och hotell var bokat för de flesta som skulle delta.

Istället för att ställa in kongressen beslutade man i mars 2020 att byta till en virtuell kongress.

Det är en kongress som vi har förväntat oss, sade EAN-presidenten som öppningsord, den italienske professorn Claudio Bassetti. Covid-19 gjorde att vi behövde reagera och byta till virtuell kongress.

EAN-presidenten hade inbjudit alla att delta i EAN-kongressen kostnadsfritt. Covid-19 öppnade en stor möjlighet. Det blev 42.502 registrerade deltagare från 180 länder, som jämförelse med 6.000 deltagare förra året i Oslo.

EAN Virtual Congress har haft ambitionen att täcka alla neurologiska sjukdomar i ett modernt vetenskapligt program, inklusive de stora 7: epilepsi, stroke, huvudvärk, demens, multipel skleros, rörelsesjukdomar, neuromuskulära sjukdomar.

James Stevens, president för American Academy of Neurology (AAN), deltog gemensamt i början av kongressen. Han ville dela kärlek och kunskap med Europa och gav en översikt över AAN.

AAN vill främja patientvård av högsta kvalitet och det finns 36.000 medlemmar varav 5 procent från Europa samt 6.800 medlemmar som hjälper som frivilliga och 200 anställda.

I mars förklarade WHO covid-19 som en pandemi och detta förändrade mycket för alla i världen, inklusive för neurologin. Stevens gav en översikt över AANs svar på covid-19 med fokus på ett konkret sätt att återskapa utbildning: Detta ledde till ett svårt beslut – ett historiskt avbrott i AANs årsmöte som skulle varit i april i Kanada. Senare erbjöds innehåll från AAN Congress 2019 kostnadsfritt. Det nya sättet att reagera

Brains go virtual

och tillhandahålla covid-19-resurser för att hjälpa neurologer.

Den senaste tiden fokuserade på att öka möjligheterna för distansinlärning genom att skapa nya on-line resurscenter, med daglig uppdatering, webbseminarier, videor, podcasts: AAN.com/COVID19.

Man har märkt att användning av online-verktyg ökar: NeuroBytes, NeuroLearn, AAN2020 Science Highlights och konversationsverktyg online i Synapse.

Eftersom EAN-kongressen gick så bra så kommer AAN att organisera sin digitala kongress under 4–9 oktober 2020 online, https://2020.myana.org/.

I öppningspresentationen berättade professor Yann LaCun, en världsberömd datavetare som anses vara en gudfader för artificiell intelligens och deep learning om hur syncortex organisation inspirerade hans arbete. Han beskrev praktiska tillämpningar av artificiell intelligens och datorsyn, såsom tolkning av medicinska bilder.

TRIO I PRESIDENTIAL LECTURE

Det är alltid hög kvalité på presentationerna som kommer med Presidential Lecture, där prisvinnarna har möjlighet att visa oss de arbeten som blev grunden till priset.

> Man diskuterade de senaste resultaten om covid-19, inklusive neurologiska komplikationer samt påverkan på personer med tidigare existerande neurologiska tillstånd och etiska överväganden.

AAN fokuserar också på medlemmarnas välbefinnande. Detta markerades genom att betona att ”Your wellness and resilience matter” och att samla internet-resurser om hur neurologer kan klara covid-19-pandemin på AAN.com/LiveWell.

En arbetsgrupp agerade för ekonomisk balans för neurologer i USA: Ersättningen för videobesök blev densamma som för telefonbesök (retroaktivt från 1 mars). De försöker även att ha fler internetbaserade besök, men inte alla har tillgång till internet.

Man diskuterade de senaste resultaten om covid-19, inklusive neurologiska komplikationer samt påverkan på personer med tidigare existerande neurologiska tillstånd och etiska överväganden. Elena Moro presenterade task force för ett etablerat register över neurologiska implikationer av covid-19. Nya studier är på gång om möjligheten att förebygga neurologiska komplikationer av covid-19 (med blodförtunnande medicin som förebyggande av mikro-stroke).

Moritz Romberg-föreläsningen presenterades av professor Giorgio Cruccu från Sapienza University of Rome, där han diskuterade patofysiologi för smärta samt varför det är viktigt att behandla patienter. Cruccu påpekade att det är stora svårigheter att mäta smärta och att många inte har lyckats med det. Det bästa är att be patienten att berätta för läkaren i en linjär eller graderad skala hur de skulle definiera sin smärta. Det här sättet, även om resultaten inte riktigt kan jämföras mellan individer, visar ett värde för personen.

Professor Steven Laureys från Sart Tilman Liége University in Belgium levererade **Charles-Édouard Brown-Séquard**-föreläsningen, där han beskrev den aktuella förståelsen av kroniska medvetandestörningar och utmanade den föråldrade uppfattningen att medvetande är allt eller ingenting. Tidigare har det varit en utbredd syn på medvetande som något som är allt eller ingenting som ledde till beskrivningar av patienter som vegetativt tillstånd. Sedan dess har många studier ifrågasatt denna uppfattning och begreppet icke-svarande vakenhet föredras nu. Han förklarade att för att prata om medvetande måste vi först beakta två distinkta aspekter: vakenhet och medvetenhet. Dessutom kan medvetenheten delas upp i sensorisk (extern) medvetenhet och intern medvetenhet. Han påpekade att det fortfarande finns mycket arbete som ska göras när det gäller peer reviewed-artiklar om detta ämne. Professor Laureys förklarade den globala arbetsytan och informationsintegrationsteorier, i relation till patienter som befinner sig i svarsfria tillstånd. Dessutom betonade han vikten av repetitiva tester (minst fem gånger), eftersom ett enda test inte kan avgöra patientens tillstånd.

Den berömde neurologiprofessorn Hughes Chabriat från University Hospital Lariboisiere, Paris, höll den prestigefyllda **”Brain Prize Lecture”**. Professor Chabriat beskriver patienter som utan cerebrovaskulära riskfaktorer får en stroke. Han tog oss på en virtuell resa över 30 år med CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy), som började med observationen av en 55-årig patient med en okänd sjukdom 1976, som först skulle identifieras nästan 20 år senare. Det gav plats för NOTCH3-genmutationen på kromosom 19 som orsakade CADASIL. Nu har många mutationer identifierats i familjer från Frankrike och många andra länder, och sjukdomen har beskrivits över hela världen. På klinisk nivå har genidentifiering lett till noggrann diagnos och följdes av utveckling av biomarkörer och karakterisering av CADASIL-fenotypen inklusive den naturliga historien om den associerade ischemiska småkärlssjukdomen. Fyndet om granular osmiophilic material GOM i alla kroppens små artärer, inklusive blodkärl på huden betydde att man hittade en specifik elektronmikroskopisk biomarkör för sjukdomen. CADASIL är den vanligaste ärftliga ischemiska småkärlssjukdomen och kan betraktas som en modell för en ren subkortikal vaskulär demens. Studier med bland annat passiv immunisering mot NOTCH3 pågår i djurmodell och i framtiden hoppas man på sjukdomsmodifierande behandlingar. I Sverige har

> Sammanfattningsvis är SNAP-begreppet fortfarande aktuellt, även om det vetenskapliga samhället inte använder det som en entitet, men för att hänvisa till en bred grupp av patofysiologiska tillstånd som inte är Alzheimers sjukdom

vi ett CADASIL-center som drivs på Kognitiva mottagningen på Tema Åldrande i Stockholm av prof. Matti Viitanen och dr Pia Andersen.

DEMENS HOS ÄLDRE MED ICKE-ALZHEIMERPATOLOGI

Professor Philip Scheltens' föreläsning med titeln "Suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) år 2020: överlever det fortfarande?" I början av sin föreläsning förklarade han ATN-klassificeringen baserad på tre huvudparametrar: beta-amyloidpatologi (A), taupatologi (T) och andra icke-specifika biomarkörer för neurodegeneration (N). Förkortningen SNAP har myntats för 8 år sedan och finns hos cirka 20–30 procent kognitivt friska personer och upp till 40 procent hos patienter som kommer till kognitiva mottagningar. Hos patienter med mild kognitiv nedsättning förutspår SNAP progression med hög variabilitet i procentandel. SNAP består av flera patologier inlusive FTD och LATE. Senare gav Professor Gabor G. Kovacs en omfattande översikt om "Limbic-predominat åldersrelaterad TDP-43-encefalopati (LATE). Han beskrev detaljerat LATE-neuropatologisk förändring (NC) som består av TDP-43 patologi, mestadels i amygdala och hippocampus, men sällsynt i andra regioner.

Sammanfattningsvis är SNAP-begreppet fortfarande aktuellt, även om det vetenskapliga samhället inte använder det som en entitet, men för att hänvisa till en bred grupp av patofysiologiska tillstånd som inte är Alzheimers sjukdom. I livliga diskussioner som följde föreläsningen nämde man förhållandet mellan ATN-klassificeringssystemet (amyloid, tau, neurodegeneration) och risken för demens och kognitiv nedgång hos individer med subjektiv kognitiv nedgång (SCD). Den studien är redan publicerad i öppen access.[1]

Det var även en intressant svensk presentation av prof. Irina Alafuzoff med titeln "Primär åldersrelaterad tauopati: kan vi fånga upp den?". Professor Alafuzoff presenterade en detaljerat neuropatologisk studie på 923 hjärnor.

STROKE SYMPOSIUM

Stroke

Man ska alltid ha som mantra att "Time is brain" vid akut stroke. Uttrycket "tid är hjärna" betonar att hjärnvävnad, synapser och nervceller snabbt går förlorad när stroke inträffar och omgående utvärdering och terapi krävs.

Först diskuterade man den senaste WAKE UP-studien som visade att behandling med intravenöst alteplase var förknippat med ett gynnsamt resultat hos patienter med stroke med en okänd tidpunkt för uppkomst i närvaro av MR-förändringar som antydde nyligen inträffad hjärninfarkt.

Tid har också en annan betydelse här när vi vill starta om något som blev pausat. Fokus var på nya studier (ELAN, OPTIMAS, TIMING och START) som kommer att ge oss information rörande tidsperspektiv för omstart av antikoagulantia efter kardioembolisk stroke på grund av icke-valvulärt förmaksflimmer. European Stroke Organisations (ESO) riktlinjer belyser relevansen av lesionsstorlek: för mild stroke och små infarktlesion (<1,5 cm) anses det rimligt att starta antikoagulation på dag 3–4 efter stroke; vid större infarkt kan antikoagulantbehandling få vänta till 14 dagar efter den ischemiska händelsen. Resultaten från ovannämnda studier förväntas mellan 2021–2022 och det blir då bakgrund till nya riktlinjer för omstart av antitrombotiska behandlingar efter kardioembolisk ischemisk stroke på grund av förmaksflimmer.

Två år efter stroken

EANs president prof. Claudio Basetti presenterade data om 438 individer efter stroke med 2 års uppföljning. Insomnia, restless legs syndrome, sömnduration och dagtrötthet ökade risken för en andra kardio-cerebrovaskular händelse. Professor Bassetti är professor i Bern, och hans specialområde är just sömnstörningar och stroke.

Hjärnblödning

Man har även diskuterat tid och hjärnblödning. Dr Caso från Italien presenterade nya data som indikerar att patienter som behandlas med antikoagulantia efter en intrakraniell blödning har en mycket högre risk för en ischemiskt återfall än för en återkommande intracerebral blödning. Dr Caso presenterade data som stödjer uppfattningen att, för att balansera risken för blödning med den för ischemiska händelser efter en intracerebral blödning, är den bästa tiden att återintroducera antikoagulantia hos patienter som inte bytt hjärtklaffarna cirka 10 veckor efter intracerebral blödning. De senaste europeiska riktlinjerna från European Society of Cardiology ger liknande rekommendationer, vilket antyder en återintroduktion av orala antikoagulantbehandlingar efter 4–8 veckor från en intracerebral blödning. Det kvarstår det aktuella tidsperspektivet för de patienterna med klaffbyte att återinsätta behandling med antikoagulantia mellan 10–11 dagar efter händelsen.

NÅGRA EAN-PANELER

Demenspanel

I demenspanelen har man satt samman senaste riktlinjerna som fokuserade på det allmänna medicinska omhändertagandet efter demensdiagnos som blev publicerade direkt efter kongressen.[2] I dag tillåter EAN endast GRADE-baserade riktlinjer. Jag är glad att jag har deltagit i framtagandet av demensriktlinjerna. Det var utmanande att man behövde gå genom 3.000 publikationer för att kunna hitta en bra referens (enligt GRADE) som kan stödja evidens

vid tiden efter demensdiagnos. Samtidigt var arbetet mycket välorganiserat och man har lärt sig tillsammans och startat olika nya projekt.

Neuro-onkologi- och epilepsipanel
Evidens som belyser körförmågan hos patienter med hjärntumörer är gles. De flesta länder har inte nationella riktlinjer för denna fråga, och allmän såväl som specifik körkortslagstiftning varierar mellan länder. I avsaknad av riktlinjer eller lagstiftning förbjuder eller tillåter de flesta kliniker troligen körning från fall till fall eller genom att följa lagstiftning om epilepsi eller neoplastisk sjukdom i allmänhet. Omfattningen av eventuell användning av neuropsykologisk utvärdering eller praktisk testning är okänd.

För att belysa den frågan har man bestämt att göra en survey bland medlemmar i Neuro-onkologi- och epilepsipanelen. **https://www.eanpages.org/2020/06/25/survey-driving-with-an-intracranial-tumor/**

KONGRESS-REVIEWS I NATURE REVIEWS NEUROLOGY

Stora höjdpunkter från kongressen blir publicerat som review-artiklar i Nature Reviews Neurology. I första översiktartikeln har man fokuserat på multipel skleros.[3] Den andra recensionen, från Sun et al fokuserar på inflammatoriska mekanismer och deras roll i de autoimmuna CNS-autoantikroppsmedierade sjukdomarna, inklusive autoimmun encefalit och neuromyelit optica-spektrumtillstånd.[4] Och i tredje review-artikeln efter kongressen som kommer att bli publicerad i Nature Reviews Neuroly blir fokus på epilepsi. Man ville betona att satsning på epilepsigenetik redan har resulterat i konkreta framsteg såsom att undvika natriumkanalblockerare i SCN1A-associerat Dravet-syndrom, att använda natriumkanalblockerare vid epilepsi associerad med SCN2A-mutationer och undvika dem vid epilepsi associerad med förlust av funktionsmutationer.[5]

EPILEPSI

En landsomfattande befolkningsbaserad studie av sekulära trender i epilepsirelaterad och potentiellt undvikbar dödlighet i Skottland visade att (undvikbara) epilepsirelaterade dödsfall (EPRD) förblir vanliga, särskilt hos unga vuxna.[6] Trots framstegen i behandlingen har dödligheten vid epilepsi inte minskat över tid.

> Därför var det intressant att höra om en studie från Lombardiet att luftföreningar är en riskfaktor för MS.

MS

Med covid-19 kom möjligheten till en minskning av luftföroreningar. Därför var det intressant att höra om en studie från Lombardiet att luftföreningar är en riskfaktor för MS. I denna studie bedömdes risken för MS i tre områden i Lombardiet-regionen i Italien, varav två har hög luftföroreningsnivå. Professor Roberto Bergamaschi visade att risken för MS var lägre bland invånare i området med lägre nivåer av partiklar i luften. Som jämförelse hade invånare i de mycket förorenade områdena 29 procent högre risk för MS.

NEUROPHYSIOLOGY AND NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION (NIBS)

Symposiet var arrangerat med EAN/IFCN-EMEAC.

Det viktigt är att veta hur man använder transkraniell elektrisk (tDCS) and transkraniell magnetisk (rTMS) stimulation i klinisk praxis. Båda teknikerna är väl tolererade och säkra, även om den kliniska effekten av tDCS och rTMS inte är likvärdiga. rTMS kan användas för fokal och diffus neuropatisk smärta, medan tDCS kan användas vid icke-neuropatisk smärta, till exempel fibromyalgi.

En av möjligheterna att använda rTMS är att framkalla ett krampanfall för att behandla psykiatrisk störning, liknande elektrokonvulsiv terapi, dock med färre biverkningar. International Federation of Clinical Neurophysiology bedömde den evidensbaserade kliniska effekten av rTMS och tDCS. Arbetsgruppen upprättade en definitiv effekt (nivå 1A) för behandling av depression, inriktning på dorsolateral prefrontalcortex; neuropatisk smärta; och efter strokeåterhämtning av motorisk handfunktion, riktad mot primär motorisk cortex i den akuta fasen av sjukdomen. FDA godkände också ett protokoll för behandling av tvångssyndrom. Medlemmar i arbetsgruppen hittade emellertid inte tillräckligt med bevis från publicerad litteratur. En möjlig effekt (nivå 1B) kan vara för behandling av undre extremiteter vid multipel skleros, depression och motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom, afasi efter stroke och post-traumatisk stress. Att använda tDCS nådde inte nivå 1A för något tillstånd. En möjlig förklaring till detta är bristen på kliniska prövningar.

Det pågår kliniska experiment med hjälp av transkraniell stimulering för att behandla Alzheimers sjukdom, vilket minskade amyloidbelastningen i en musmodell. I ett annat försök med tDCS kunde de minska perfusionen av metastaser i cortex eller glioblastom. Ytterligare kliniska studier visar om vi kan använda tDCS i kombination med farmakoterapi.

NÄSTAN SIST KOMMER NÅGRA ORD AV ERFARNA EUROPEISKA KLINIKER.

HALLÅ DÄR DR MARTIN!

Dr Martin Rakusa neurolog från Maribor har besökt nästan alla EAN-kongresser. Vi träffades där många gånger och jag har besökt hans kliniska center i Slovenien förra året.

Det vetenskapliga programmet för sjätte EAN-kongressen hade många intressanta föreläsningar. Jag vill peka på två speciella händelser som lyfte fram ett par ofta försummade neurologiska fält.

Först var det ”Moritz Romberg-föreläsningen: Smärta och neurologer: aldrig för sent” under presidentens symposium. Hedern fick prof. Giorgio Cruccu, chef för avdelningen för neurologi och psykiatri, Sapienza universitet i Rom, Italien. Han presenterade smärtans påverkan på befolkningen, patofysiologi för kronisk neuropatisk smärta, klinisk utvärdering och behandlingsmöjligheter. Med denna ära erkände EAN prof. Cruccu långvariga ansträngningar i forskning om smärta och behandling av patienter, liksom det visade vikten av smärthantering i neurologiska patienter.

Den andra händelsen var en avancerad undervisningskurs ”Återhämtning från mild traumatisk hjärnskada (TBI) och repetitiva hjärnskakningar” med ordförande prof. Katrin Rauen, Zürich, Schweiz. Det var den första undervisningskursen i EANs historia som täckte aspekter av TBI. Under kursen kunde vi lära oss om sequele av mild TBI, CSF-biomarkörer, neuroimaging-tekniker, kognitiv dysfunktion och långsiktigt resultat av behandlingen.

HALLÅ DÄR DR LUKASZ!

Dr Lukasz Rzepinski, neurolog från Bydgoszcz, har också besökt nästan alla EAN-kongresser. I årets EAN var hans uppmärksamhet inriktad på säkerhetsprofilen för monoklonala antikroppar i profylax av migrän, särskilt i samband med risken för kärlsjukdomar i CNS och jämförelser med dagens förebyggande med anti-epileptiska läkemedel. När det gäller MS betonades ocrelizumabs roll i behandlingen av RRMS-patienter med otillräckligt kliniskt svar på tidigare immunmodulerande läkemedel, med beaktande av optimeringen av wash outtiden för det föregående preparatet. Användningen och effekten av den första fullständiga humana anti-CD20 monoklonala antikroppen, ofatumumab, vid behandling av RRMS-patienter diskuteras. Nyttan av neurofilament light som en plasmamarkör för MS-aktivitet och en indikator på skador på grå substans i sjukdomens progressiva form bekräftades återigen. En rapport har presenterats som beskriver en högre koncentration av neurofilament light i plasma hos patienter med icke-inflammatorisk ryggmärgsskada jämfört med autoimmun ryggmärgsskada. Forskningsprojekt om teriflunomids effekt och säkerhetsprofil hos barn med MS presenterades, liksom en fas 3-studie om effektiviteten av biotin i kroniska MS-former. Rapporter som bekräftade effektiviteten av eculizumab vid neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos patienter från olika regioner i världen presenterades. Intressant ur klinisk synvinkel var rapporten om autoimmun epilepsi i samband med den kliniska bilden, typen av antikroppar och behandling.

SPECIALISTEXAMEN I NEUROLOGI

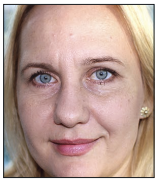
Professor och överläkare Sten Fredriksson (Karolinska Universitetssjukhuset) är aktiv medlem i EAN. I år var han med och berättade om att man var tvungen att ställa in den europeiska specialistexamen i neurologi, där han själv är med i examinationskommittén.

Efter att årets EAN-möte avslutades hade Professor Fredriksson möte med Programme Committee (där han är den enda representanten från Norden). Det visade sig att intresset för årets kongress slagit alla rekord – mer än 42.000 registrerade deltagare. Största gruppen var neurologer, men även många ”residents” (ST-läkare) och medicinstudenter har deltagit. Det är mycket positivt att intresset för neurologi är så stort och inför planering av kommande kongress (Wien 2021) diskuterar man i Programme Committee möjligheten av en ”hybrid-kongress”, det vill säga vissa delar blir tillgängliga virtuellt och andra delar på plats vid kongressen. Hybrid-kongress kan möjliggöra för de som inte kan resa till kongressorten att ändå ta del av vissa föreläsningar.

Angående den europeiska specialistexamen hade vi virtuellt möte och det beslutades att det inte blir någon extra-examen i höst som ersättning för den inställda (22 maj) examen. Nästa tillfälle blir våren 2021 vid EAN-kongressen i Wien.

Vi gratulerar även Linnéa Grindegård, ST-läkare, Lund, som fick Runner-up prize of the session on Clinical Neurology med ”EEG background patterns correlate with serum neurofilament light after cardiac arrest”.

Redan nu kan du planera inför nästa EAN-kongress som äger rum i Wien, 19 till 22 juni 2021, via EAN:s hemsida: www.ean.org. Kongressens huvudtema blir: Towards Precision Neurology.



DOROTA RELIGA
Överläkare Karolinska Universitetssjukhuset, professor vid Karolinska Institutet
dorota.religa@ki.se

REFERENSER:

1. Ebenau JL, et al. ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline The SCIENCe project. Neurology 2020, DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009724

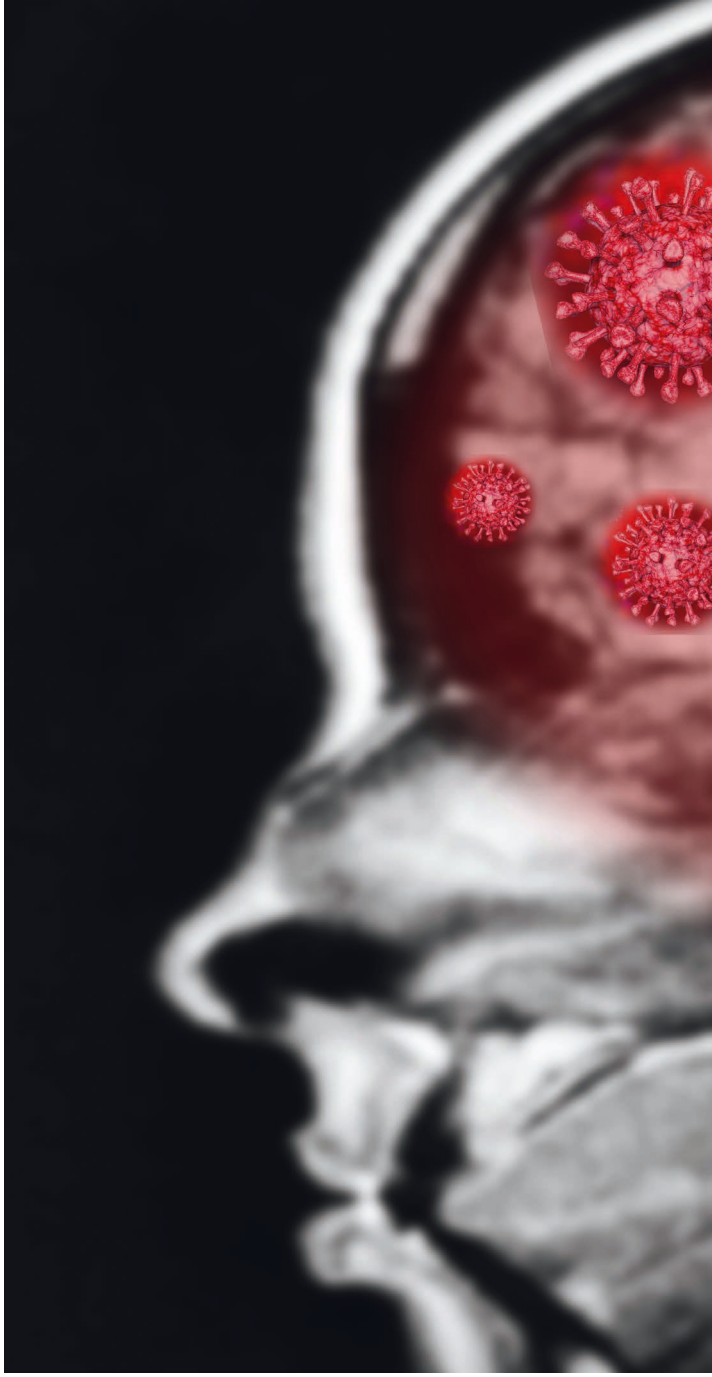
2. Frederiksen KS, Cooper C, Frisoni GB, Frölich L, Georges J, Kramberger MG, Nilsson C, Passmore P, Mantoan Ritter L, Religa D, Schmidt R, Stefanova E, Verdelho A, Vandenbulcke M, Winblad B, Waldemar G. A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. Eur J Neurol 2020 Jul 26. doi: 10.1111/ene.14412. [Online ahead of print].

3. Lubetzki C, Sol-Foulon N & Desmazières A. Nodes of Ranvier during development and repair in the CNS. Nat Rev Neurol 2020; https://doi.org/10.1038/s41582-020-0375-x.

4. Sun B, Ramberger M, O'Connor KC, Bashford-Rogers RJM, Irani SR. The B cell immunobiology that underlies CNS autoantibody-mediated diseases. Nat Rev Neurol 2020 Sep;16(9):481-492. doi: 10.1038/s41582-020-0381-z. Epub 2020 Jul 28.

5. Marson AG & Bassetti CLA. EAN congress highlights challenges — predict, prevent, repair. Nat Rev Neurol 2020; 16:401–402.

6. Mbizvo G, et al. Abstract O3007, EAN 2020.



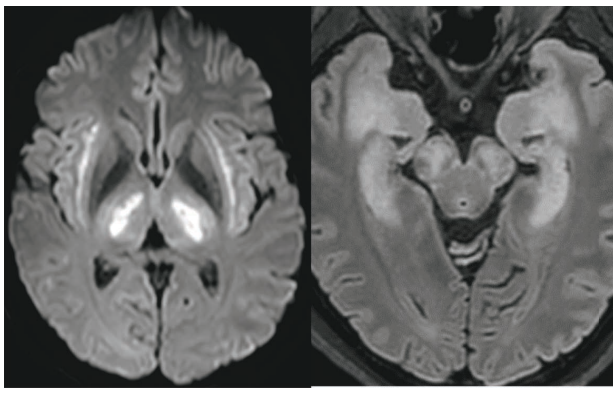
Under sommaren har en tilltagande ström av artiklar om neuroradiologiska fynd vid covid-19 (härefter benämnt covid) publicerats och ännu fler ogranskade förhandsmanuskript cirkulerar i ett svåröverskådligt flöde. Mycket av innehållet är fallrapporter och opportuna ”short communications” men flera mellanstora studier har hunnit ut. Den här artikeln av **David Fällmar** syftar till att sammanfatta innehållet i några sådana rapporter som har neuroradiologiskt innehåll. Den är på inget sätt heltäckande, men artiklarnas likheter och skillnader är väl värda en stunds begrundan.

Neuroradiologiska

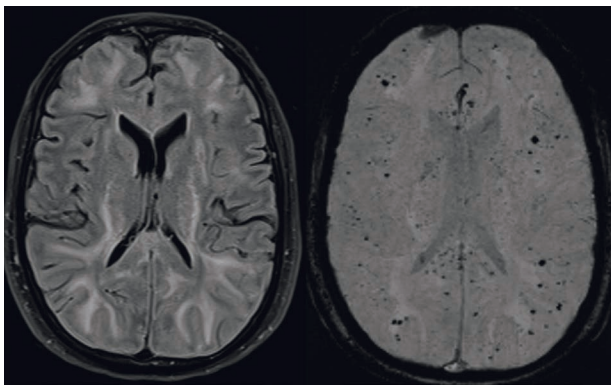
För oss på neuroradiologiska sektionen på Akademiska sjukhuset i Uppsala började det den första veckan i april. Pandemin började ta fart och våra vänner thoraxradiologerna hade bråda dagar med att kartlägga den nya sjukdomens iögonfallande fynd. Vi skojade lite om att det snart skulle börja komma remisser med frågeställning: ”covid-encefalit”. Den sista mars publicerade så Radiology en fallrapport med akut nekrotiserande encefalopati.[1] Ett par dygn senare fick jag syn på den via Facebook och under påskledigheten mailade jag länken till mina kollegor med en skämtsam förvarning om att den var på intågande – men fallen hade redan börjat komma. Det vanligaste scenariot skulle visa sig vara en intensivvårdad covid-patient som efter avslutad sedering inte återfick medvetandet i förväntad utsträckning. Många blanka DT hjärna och flera blanka MR hjärna passerade, några med enstaka små emboliska infarkter. Strax därefter kom det första rejäla fyndet, en patient som flyttades till Akademiska från ett mindre sjukhus och som hade tydliga tecken till akut nekrotiserande encefalopati – precis som i den första fallrapporten! Patienten var påtagligt medvetandesänkt initialt men förbättrades efter intensiv behandling, detta finns beskrivet i en separat fallrapport och i Figur 1.[2] Bara några dagar senare började andra patienter trilla in med tydliga fynd, såsom utbredda vitsubstansförändringar [Figur 2] och multipla mikroblödningar [Figur 3].[3] Det kanske mest spektakulära fallet var dock en patient som insjuknade med psykiatriska symtom och akut katatoni, vilket vek prompt på behandling med steroider och plasmaferes och där autoimmunitet kunde påvisas (preprint: MEDRXIV-2020-160770v1-Cunningham). Dessa dramatiska fall var dock utblandade med andra patienter som antingen helt saknade patologiska fynd på MR hjärna, eller bara hade en handfull ospecifika vitsubstansförändringar.

Under ledning av neurokirurgen Elham Rostami och neurologerna Eva Kumlien och Johan Virhammar pågår data-

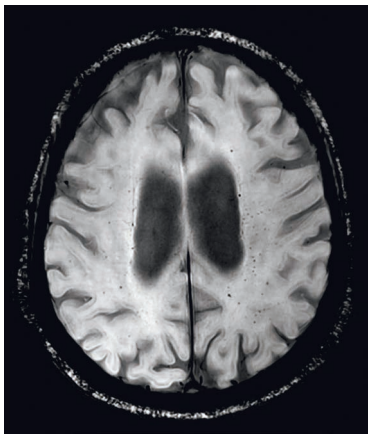
fynd vid covid-19



Figur 1. Diffusionsbild och FLAIR på patient med akut nekrotiserande encefalopati vid covid-19. Signalförändringar i capsula externa/claustrum, thalami, mediala temporallober och hjärnstam.



Figur 2. FLAIR och SWI-sekvens på en patient med ovanligt uttalade vitsubstansförändringar vid covid-19.



Figur 3. Multipla punktformiga fynd på SWI-sekvens vid intensivvårdad covid-19.

insamling till en prospektiv studie på Akademiska sjukhuset, och delmängder från detta beskrivs i manuskript som bland annat fokuserar på likvorfynd och critical illness-aspekter (ännu ej publicerade). I skrivande stund har hyfsat stora kohorter publicerats från Turkiet[4], Frankrike[5,6], samt från Nya Karolinska i Solna[7]. Dessa beskrivs kortfattat nedan.

Helms, et al. En av de tidigaste publikationerna var Helms, et al, som redan den 4 juni fick med ett ”letter to the editor” i New England Journal of Medicine. En viss Stephane Kremer står som andranamn. Kortfattat beskrevs 58 patienter varav drygt hälften hade neurologiska symtom. Tretton patienter hade genomgått MR, och ytterst kortfattat nämndes att fler än hälften av dessa hade leptomeningeala kontrastmedelsupptag och att samtliga undersökta hade nedsatt perfusion frontalt – vilket är anmärkningsvärt. Vid noggrann granskning kunde det utläsas att perfusionen undersökts med ASL-metod (arterial spin labeling, utan kontrastmedel), och att detta inte utvärderats kvantitativt utan endast med visuell bedömning. ASL är en spännande metod, men den tyngs av artefakter och är svår att bedöma visuellt.[8] Intressant men inte helt övertygande, kanske man kan säga.

Kandemirli, et al, är en retrospektiv studie som mellan 1 mars och 18 april samlade 235 intensivvårdade patienter från åtta olika sjukhus i Turkiet. Den namnkunnige neuroradiologen Naci Kocer är sistanamn. Femtio av patienterna hade neurologiska symtom och 27 av dessa genomgick MR hjärna. Av dessa 27 hade 12 patienter (44 procent) fynd som (eventuellt) kan relateras till covid-infektionen. Enstaka patienter hade vaskulära tillstånd såsom sinustrombos respektive territoriell infarkt. Det vanligaste fyndet var dock fokala kortikala signalförändringar med nedsatt diffusion, där det är oklart om fyndet ska tolkas som infarktekvivalent, direkt virusinfektion, eller sekundär inflammatorisk reaktion. Några patienter hade ”mikroblödningar” som påvisades med blödningskänslig sekvens (susceptibility weighted imaging, SWI). Åtta av de 27 som undersöktes med MR fick gadolinium och av dessa åtta hade fem diskreta leptomeningeala kontrastmedelsupptag. Om detta är diffust kan det vara sekundärt till nyligen genomgången lumbalpunktion, men när det är fokalt (vilket visades i figur) kan det snarare tala för fokal infektion eller, ibland, autoimmuna tillstånd.

Kremer, et al, är en retrospektiv observationsstudie av patienter under mars och april från 16 franska sjukhus. 190 konsekutiva covid-patienter samlades. Efter exklusion av ovidkommande fynd fanns 37 patienter med MR-fynd. Av dessa gjordes LP på 31 och EEG på 26 (varav sju klassades som encefalopatiska och en hade epileptisk aktivitet). Likvoranalys visade inflammatoriska tecken hos 21 patienter (67 procent), exempelvis stegrade interleukin-6-värden (noggrann tabell i artikel). Endast en av patienterna hade positiv PCR för viruset i likvor (vilket stämmer med andra studier – att det endast i enstaka fall kan påvisas i likvor). Bland MR-fynden sågs ett flertal olika patologiska mönster inklusive en patient med akut nekrotiserande encefalopati; andra hade mikroblödningar eller djupa infarkter. Det vanligaste fyndet (43 procent) var dock diffusion- och FLAIR-förändringar i mediala temporalloben, som är det typiska fyndet vid limbisk encefalit (eller begynnande herpesencefalit). Dylikt har rapporterats hos enstaka patienter i andra studier men ingen annan har beskrivit en så stor andel patienter med detta fynd. I övrigt är deras flora av olika fynd och ”patterns” (som beskrivs i deras Figur 1) väldigt lik vår kohort i Uppsala.

Chougar, et al, presenterar ytterligare en fransk retrospektiv observationsstudie, den här gången ”blanc-de-blancs” – endast patienter från det ärorika sjukhuset La Salpêtrière (som var ett av sexton bidragande sjukhus i Kremer, et al; en författare är gemensam). Av 1.176 konsekutivt insamlade covidpatienter (till och med 7 maj) genomgick 73 MR hjärna, varav 43 bedömdes innehålla patologiska fynd. Lumbalpunktion redovisas för 39 patienter i en separat tabell, bland annat noterades lätt pleiocytos, lätt ökade interleukin-6 och enstaka patienter med oligoklonala band.

I likhet med andra studier sågs en brokig samling av olika ”mönster” bland de neuroradiologiska fynden, vilket rymde några patienter vardera med infarkter, mikroblödningar och fynd som kan relateras till epileptiska anfall. Några av patienterna som intensivvårdades med eller utan ECMO hade betydligt fler ”mikroblödningar”, det vill säga punktformiga eller ovala signalbortfall på blödningskänslig (susceptibilitetskänslig) sekvens såsom SWI. Vi återkommer till detta fynd.

En sak som skiljer denna studie från andra är att endast cirka 5 procent hade multifokala vitsubstansförändringar respektive meningeala kontrastupptag. Detta är alltså färre än i andra studier och torde spegla ett annat patienturval med mindre sjuka patienter. Ännu mer intressant är att signalförändringar i mediala temporalloben, som var det vanligaste fyndet i Kremer, et al, inte nämns i denna artikel. Fokala kortikala förändringar, som var det vanligaste fyndet i Kandemirli, et al, var inte heller framträdande (eller har klassats som ischemiska infarkter).

Liksom i andra studier rapporterade Chougar om flera patienter (22 procent) som hade avvikelser på ASL-perfusion. Detta var dock inte kvantifierat eller noga redovisat och får nog fortfarande betraktas som lite osäkert. Artikeln beskriver även enstaka patienter som hade signalförändringar med nedsatt diffusion och kontrastupptag i globus pallidus. Detta skulle jag gärna veta mer om och autoimmuna reaktioner vid covid måste utredas vidare. Det har visats i minst två studier

(inklusive vår ovan nämnda fallrapport) att autoimmunitet i CNS är ett inslag hos vissa covid-patienter, vilket borde ge mer momentum åt detta viktiga forskningsfält.

Klironomos, et al, är bidraget från våra kollegor i Stockholm och författarlistan inkluderar bland andra Tobias Granberg (sist), Anna Falk Delgado, Annika Kits, Åsa Aspelin, Håkan Almqvist och Amir Ahoromazdae. Från mars till maj samlades 2.611 patienter – varav 185 gjorde hjärnavbildning – varav 43 var MR hjärna. Dessa eftergranskades systematiskt av inte mindre än 12 neuroradiologer (eller blivande dito). Särskilda MR-protokoll för undersökning av covid-patienter med eller utan kontrastmedel finns förtjänstfullt beskrivet i artikeln. Vissa patienter som undersöktes utan kontrastmedel fick sin perfusion undersökt med ASL-metod och nästan alla patienter som fick gadolinium fick sin perfusion undersökt med DSC-metod. På grund av försiktighet med kontrastmedel fick endast 20 patienter gadoliniuminjektion. 19 av dessa genomgick kvotbaserad analys av relativa perfusionsvärden utan patologiska fynd. Detta är i tydlig kontrast mot flera andra studier som med ASL-teknik och subjektiv bedömning rapporterar perfusionsnedsättningar frontalt. Mot bakgrund av detta valde författarna till den aktuella studien att inte redovisa ASL-resultaten ”due to the uncertainty in the interpretation”, vilket troligen var ett klokt beslut. Perfusion är ett komplext fenomen och de radiologiska metoderna har sina tydliga begränsningar. Ett antal av patienterna gjorde även MR-angiografier med TOF-teknik (utan kontrastmedel) där de enda rapporterade fynden var ateromatos hos de äldre.

I övrigt rapporteras olika patologiska fynd i frekvensform i noggranna tabeller. Bland fynden märks bland annat att 56 procent hade vitsubstansförändringar i olika konstellationer, 24 procent ischemiska förändringar, och 23 procent hade subaraknoidalblödningar. Av de 20 patienter som fick kontrastmedel hade 3 patienter patologiska upptag, bland annat leptomeningealt. Vidare rapporteras även höga frekvenser av signalökad olfactorius, vätskespalter längs opticusnerverna och upptag i kärlväggar. Dessa tre sistnämnda fynd kan dock vara lite svårbedömda och subjektiva, och det finns i mitt tycke utrymme för en blindad studie med kontrollfall (eller att andra forskargrupper presenterar liknande fynd). Vätskespalter (prominenta subaraknoidalrum) längs optikusnerverna är för övrigt ett centralt fynd vid idiopatisk intrakraniell hypertension och skulle kunna tala för likvordynamikstörning även hos dessa patienter.

Det mest intressanta med artikeln är i mina ögon relaterat till att tre fjärdedelar av patienterna hade ”mikroblödningar” varav många i corpus callosum. Det som avses är alltså små välavgränsade signalbortfall på SWI-sekvens som är känslig för inhomogeniteter i magnetfält, vilket kan ses vid exempelvis blödningar, blödningsrester och förkalkningar. Anledningen till att det här genomgående är skrivet med citationstecken lyfts i diskussionsdelen av den aktuella artikeln. Där poängteras att dylika fynd ofta slentrianmässigt beskrivs som just ”mikroblödningar” i radiologiska utlåtanden och radiologisk litteratur, men att det finns anledning att nyansera den bilden. Författarna framhåller att fynden i fråga, i synnerhet när de är ovala i formen, istället kan representera mikrotromboser – vilket skulle vara mycket plausibelt baserat på vad vi annars vet om covid. Författarna lyfter att ordvalet kan spela stor roll för behandlarens attityd till antikoagulativ behandling och detta bör förstås undersökas vidare, gärna med fall där MR in vivo kan jämföras med fynd vid obduktion.

Sammanfattningsvis finns nu flera olika studier som tillsammans beskriver hundratals MR-hjärna på covid-patienter. Det finns en flora av olika fynd med flera olika återkommande mönster men också tydliga skillnader i fyndens frekvens mellan olika kohorter. Många patienter har vaskulära fynd med en blandning av blödningar, infarkter och eventuellt mikrotromboser. Andra har vitsubstansförändringar i varierande utsträckning från oansenliga till spektakulära. Ytterligare patienter har förändringar i mediala temporallober eller basala ganglier respektive fokala patologiska kontrastmedelsupptag, och åtminstone några av patienterna har en autoimmun komponent. Det kommer utan tvekan att fortsätta komma en ström av artiklar, och bara från oss i Uppsala finns flera manuskript i pipeline. Sällan förut har väl medicinsk kunskap växt med en sådan hastighet och det är spännande men utmanande att ta del av detta i realtid.

DAVID FÄLLMAR
Neuroradiolog på Akademiska sjukhuset i Uppsala
david.fallmar@akademiska.se

1. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. Radiology 2020:201187.

2. Virhammar J, Kumlien E, Fallmar D, et al. Acute necrotizing encephalopathy with SARS-CoV-2 RNA confirmed in cerebrospinal fluid. Neurology 2020.

3. Svedung Wettervik T, Kumlien Eva, Rostami E, et al. Intracranial Pressure Dynamics and Cerebral Vasomotor Reactivity in Coronavirus Disease 2019 Patient With Acute Encephalitis, Critical Care Explorations: August 2020 - Volume 2 - Issue 8 - p e0197. doi: 10.1097/CCE.0000000000000197

4. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection. Radiology 2020:201697.

5. Kremer S, Lersy F, de Seze J, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. Radiology 2020:202222.

6. Chougar L, Shor N, Weiss N, et al. Retrospective Observational Study of Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurological Manifestations. Radiology 2020:202422.

7. Klironomos S, Tzortzakakis A, Kits A, et al. Nervous System Involvement in COVID-19: Results from a Retrospective Consecutive Neuroimaging Cohort. Radiology 2020:202791.

8. Fallmar D, Lilja J, Velickaite V, et al. Visual Assessment of Brain Perfusion MRI Scans in Dementia: A Pilot Study. J Neuroimaging 2016;26:324-330.

Lilly Migränforum 2020

Eli Lilly Sweden bjuder in till: Lilly Migränforum 2020.
Terapiinriktad utbildning med produktinformation om Emgality® (galkanezumab) förekommer under mötet.

VÄLKOMMEN TILL VIRTUELLT MIGRÄNFORUM DEN 19 NOVEMBER KL. 12.00-12.50

Lyssna till de senaste nyheterna om migränbehandling och diskutera tillsammans med professorerna Lars Edvinsson, Mattias Linde, Uwe Reuter och specialistläkare Anna Sundholm.

För ytterligare information samt anmälning,

kontakta Victoria Carlsson på **carlsson_victoria_h@lilly.com**
eller tel. **0730-371927**

Det går utmärkt att anmäla en grupp av deltagare (max 20 pers.) och då samtidigt boka en representant som hjälper till med det praktiska under mötet och kan erbjuda lunch. Mötet vänder sig till migränintresserade läkare och sjuksköterskor. Arrangemanget planeras och genomförs i enlighet med Läkemedelsbranschens Etiska Regelverk (LER). Deltagaren ansvarar för att arbetsgivarens godkännande är inhämtat för deltagande på mötet. Lilly bekostar i enlighet med LER ev. enklare måltid, lokalkostnad och föreläsararvode inom ramen för mötet. För mer information, se www.lif.se.

Hjärtligt välkommen!

September 2020 | PP-LN-SE-0005
© Eli Lilly and Company 2020. All rights reserved.

27-28 November 2020

Nordic Migraine Symposium 20

SAVE THE DATE

MIGRAINE MANAGEMENT – LOOKING AHEAD

THE 2ND NORDIC MIGRAINE SYMPOSIUM

IN LOCAL VENUES AND WITH REMOTE INTERACTIONS

teva

Co-sponsor WILEY

Teva is happy to announce the 2nd Nordic Migraine Symposium (NMS) which will be held in Oslo, Norway. Due to travel restrictions and group size limitation Teva will organize and invite to a Swedish venue (Clarion Sign, Stockholm) as local hub for face-to-face meeting and remote interactions with NMS in Oslo and other Nordic hubs. This meeting will also be live streamed.

Teva Sweden | Box 1070 | 25110 Helsingborg | Tel: 042 12 11 00 | www.teva.se | info@teva.se | AJO-SE-00005 september 2020

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 01/2020

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 01/2020.

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

SE/CLA/0119/0003 (1) MAR 2019