Neurologi I SVERIGE
nr 2-2021

Tusentals personer med epilepsi saknar effektiv behandling

LILLHJÄRNANS roll i timing av rörelser

Hopp om nya immunterapier mot ALS?

Miia Kivipelto *kartlägger faktorerna som kan förebygga demenssjukdom*

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

TYSABRI® (natalizumab) nu godkänd som subkutan beredningsform.

Ökad flexibilitet

Möjliggör administrering utanför sjukhus med reducerad monitorering och administreringstid.*

* Jämfört med Tysabri IV.
Referens: Tysabri SPC 03/2021.

Tysabri SC ska administreras av sjukvårdspersonal.

Biogen-100480 april 2021

Tysabri intravenös (iv) ingår i förmånen. Tysabri subkutan (sc) ingår ej i förmånen.
Tysabri® (natalizumab) Rx ATC kod: L04AA23. Koncentrat till infusionsvätska 300 mg, F, inom förmån. Förfylld spruta 150 mg EF, ej förmån. **Baserad på SPC 03/2021.**

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. **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. **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. **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. Förfylld spruta ska administreras av sjukvårdspersonal.
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
www.biogen.se | www.biogenpro.se

TYSABRI Subkutan.
Jämförbar effekt och säkerhet*

TYSABRI® (natalizumab)
SUBCUTANEOUS USE | 300mg

Våren äntligen på gång?

I skrivande stund är det faktiskt lite soligt i Skåne och två-siffrig temperatur – det känns ju väldigt ovant efter årets ruskigt kyliga april och inledning av maj. Har knappt plockat fram vårjackan ännu, men kanske kan den komma till användning i dag?

Smittspridningen av corona-viruset just nu är fortfarande hög i Sverige, men förhoppningsvis kommer vi snart att se påtagliga effekter av vaccineringarna. Förstås ökar kunskapen om detta nya virus och Johan Zelano har skrivit en artikel som sammanfattar kunskapsläget om eventuella samband mellan covid-19 och epilepsi.

Till detta nummer av Neurologi i Sverige har vi fått in en rapport från Akut Neurologi i Sveriges möte i Örebro i början av februari. Detta fick naturligtvis genomföras ”in silico”, som så mycket annat i dagsläget.

Men digitala möten, seminarier och kurser kan också leda till något positivt. I en av våra artiklar beskrivs hur kursledningen arbetat för att kunna erbjuda den årliga kursen i grundläggande neuroradiologi och vilka slutsatser man kunnat dra. Här finns många goda råd att ta till sig, för jag är övertygad om att detta är något som kommer att finnas kvar även post-corona, åtminstone som komplement till fysiska sammankomster.

Vi har också gjort ett besök hos professor Miia Kivipelto, som fått åtskilliga fina utmärkelser för sin forskning kring hur livsstilsförändringar kan förebygga och påverka demenssjukdom.

Detta och mycket annat är vad vi har att erbjuda denna gång. Och på tal om vårtecken: Snart är det dags för Neurologidagarna – virtuellt förstås – men åh vad vi har längtat!

Trevlig läsning!

Ingela Haraldsson
Chefredaktör

PS. Hör gärna av dig till redaktionen om du har förslag på vad du vill läsa om eller andra synpunkter. Och ha en riktigt skön sommar.

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

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 Haraldsson
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

AJOVY® (fremanezumab)
– det **enda** långverkande aCGRP-läkemedlet med möjlighet till dosering **4 x per år**[1]

Migränprofylax hos vuxna med kronisk migrän[2]

- **Studerat vid svårbehandlad migrän**[*,2]
- **En dos - ingen titrering**[2]
  Möjliggör utvärdering efter 3 månader[2]
- **Förstoppning i nivå med placebo i kliniska prövningar**[3]

* Patienter med svårbehandlad episodisk och kronisk migrän hade fallerat 2-4 klasser av preventiv behandling.

Referenser: 1. AJOVY, Aimovig, Emgality Produktresuméer, fass.se. **2.** AJOVY Produktresumé fass.se. 3. Ferrari MD et al. Lancet 2019; doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4. 5.

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.

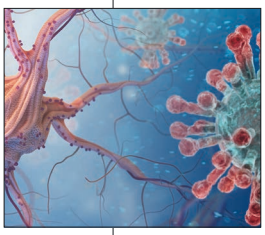
AJOVY® (fremanezumab), Rx, (F), ATC-kod N02CX09. Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 225 mg och i förfylld injektionspenna 225 mg. **Indikation:** AJOVY är avsett som migränprofylax mot migrän hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad. **Dosering:** 225 mg en gång per månad eller 675 mg 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: 09 2020.

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

Teva Sweden AB Box 1070 | 251 10 Helsingborg | www.tevacare.se | info@teva.se. | AJO-SE-00022 | November 2020

AJOVY®
(fremanezumab)
injection 225 mg/1.5 mL

innehåll



Digitalisering
Erfarenheter av att hålla en digital kurs i neuroradiologi för ST-läkare 14
Anna Falk Delgado, Fabian Arnberg och David Fällmar

Stroke
Mutation i genen MAP3K6 tros vara orsaken till cerebral vaskulär sjukdom och stroke 18
Andreea Ilinca

Epilepsi
Covid-19 och epilepsi 24
Johan Zelano

Tusentals personer med epilepsi saknar effektiv behandling 40
Matilda Lann

Referat
ANS In Silico 4 februari 2021 28
Max Pettersson och Linda Säll

Grundforskning
Lillhjärnans roll i timing av rörelser 34
Germund Hesslow

ALS
Hopp om nya immunterapier mot ALS? 44
Ulrika Nordström

NMO
Neuromyelitis optica spectrum-sjukdomar måste behandlas tidigt och kontinuerligt 50
Yumin Huang-Link, Kristina Söderberg, Charalampos Georgiopoulos och Hans Link

Forskarporträttet
Miia Kivipelto kartlägger faktorerna som kan förebygga demenssjukdom 56
Evelyn Pesikan

Biverkningar
Botoxbiverkningar misstas för neuromuskulära sjukdomar och grumlar diagnostiken 62
Anna Rostedt Punga

Utbildningar
Virtuellt migränwebinar 66

Webinar: Tysabri subkutan administrering 67

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

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: 01/2021.

GZSE.AUBA.20.05.0092, Maj 2020

Möjligt nytt PET-spårämne för tidig upptäckt av Alzheimers sjukdom

Nya biomarkörer för Alzheimers sjukdom är ett prioriterat område för forskningen, för ökade kunskaper om sjukdomen och möjligheter till tidig diagnos. Nu har forskare vid Karolinska Institutet undersökt ett nytt spårämne vid PET-avbildning som är ett viktigt diagnostiskt verktyg vid alzheimer. Studien om spårämnet BU99008 som publicerats i Molecular Psychiatry kan få betydelse för tidig identifiering av tecken på Alzheimers sjukdom.

Alzheimers ssjukdom har ett smygande förlopp och förändringarna i hjärnfunktionen börjar 10–20 år innan den kliniskt kognitiva nedgången. Därför är det viktigt att identifiera tidiga sjukdomsmarkörer. En sådan markör är astroglios som ger tidiga och snabba svar på sjukdomsutvecklingen vid Alzheimers sjukdom.

Astrocyter är de viktigaste homeostatiska cellerna i centrala nervsystemet med ett brett spektrum av funktioner för en optimal hjärnfunktion och homeostas. De har också en mycket viktig roll vid sjukdom och skador på centrala nervsystemet genom den försvarsprocess som kallas reaktiv astroglios.

Astrocyternas roll vid Alzheimers sjukdom är inte helt klarlagd men flera studier tyder på att reaktiv astroglios kan föregå flera kända och tidiga patologiska kännetecken på alzheimer, såsom amyloidplack och tau-tangle.

Nu har forskare vid Karolinska Institutet, Uppsala universitet och Indiana University School of Medicine i USA undersökt ett nytt PET-spårämne, BU99008 för mätning av astroglios som verkat lovande för Alzheimers sjukdom.

– Vår studie visar att BU99008 kan upptäcka reaktiv astroglios med god selektivitet och specificitet, säger Amit Kumar, forskare vid institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet.

Källa: Karolinska Institutet

Stor studie kopplar demens till dålig njurfunktion

Äldre personer med njursjukdom har högre risk för demens, och risken ökar ju snabbare njurfunktionen minskar. Det visar en stor observationsstudie av forskare vid Karolinska Institutet som publiceras i tidskriften Neurology. Resultaten betonar betydelsen av screening för demens hos personer med njursjukdom, enligt forskarna.

– Vår studie understryker betydelsen av dålig njurfunktion som en underskattad riskfaktor för demens. Den visar också att den demensrisk som sannolikt kan tillskrivas njursjukdom är lika stor som eller större än den som observerats för andra väletablerade riskfaktorer för demens, inklusive hjärtkärlsjukdom och diabetes, säger Juan Jesus Carrero, professor vid institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik på Karolinska Institutet.

Kronisk njursjukdom, som kännetecknas av en stadig försämring av njurfunktionen, är väldigt vanlig hos äldre personer, med en global befolkningsprevalens på 25–40 procent beroende på ålder.

I den här studien på fler än 325.000 individer som var 65 år eller äldre fann forskarna en tydlig koppling mellan dålig njurfunktion och sannolikheten för att få en demensdiagnos under uppföljningsperioden. Ju lägre njurfunktion, desto högre var incidensen av demens. En snabbare försämring av njurfunktionen inom ett år var också kopplad till en högre risk för demens i framtiden.

Källa: Karolinska Institutet

Lansering av MS Barometern

MS Barometern 2020 är en sammanställning av viktig information om multipel skleros i 35 länder i Europa.

Syftet med MS Barometern är att ge en korrekt bild av hur MS hanteras inom hela Europa. Genom jämförelser och utvärdering av situationen i olika länder vill man bidra till att förbättra hälso- och sjukvårdssystemen. Tanken är att uppmuntra beslutsfattare att vidta åtgärder för att förbättra livskvaliteten för personer som drabbas av MS.

Alla deltagande länder har bidragit till MS Barometern genom att svara på ett 70-tal enkätfrågor. I Sverige har Neuro bidragit tillsammans med ansvarig för Svenska Neuroregister, professor Jan Hillert.

MS Barometern har information om följande områden:

Hälso- och sjukvård – antalet vårdenheter för MS och antalet anställda inom sjukvården som arbetar MS-relaterat.

Diagnosfakta – förekomst av MS, registerdata och MS-forskning.

Behandling – tillgång till sjukdomsmodifierande läkemedel och symtomlindrande läkemedel och behandlingar.

Styrning av hälso- och sjukvård– befintliga policies för MS, patientengagemang och finansiering.

Inkludering i samhället – utbildning/anställningsmöjligheter för personer med MS och socialt stöd.

Källa: Neuro

P-SE-CE-2100009 MAJ 2021

1 av 3 personer med epilepsi lever med fortsatta anfall

Välkommen till vår virtuella monter under Neurologidagarna den 19–21 maj för att prata om dina epilepsipatienter och vilka behandlingsmål du tycker är rimliga. Vi vill stötta dig och bidra till bättre epilepsivård.

Anmäl dig till vårt nyhetsbrev på arvelletx.se eller via QR-koden här bredvid.

Arvelle Therapeutics bildades i syfte att ta fram innovativa läkemedelsbehandlingar för sjukdomar som drabbar centrala nervsystemet.

ARVELLE THERAPEUTICS

A Company of the Angelini Pharma Group

Arvelle Therapeutics Sweden, Östermalmstorg 1, 114 42 Stockholm, arvelletx.se, nordics@angelinipharma.com

Högutbildades hjärnor krymper lika fort som lågutbildades

Att vara högutbildad hjälper inte mot att hjärnan krymper. Det gör den ändå obevekligen i takt med att vi åldras, oavsett utbildningsnivå. Det visar en ny internationell studie under ledning av forskare vid Umeå universitet.

– Man kan se det positivt. Den som bara fick sexårig folkskola har samma hastighet på sin hjärnas åldrande som den som har gjort akademisk karriär i ungdomen, säger Lars Nyberg, professor i neurovetenskap vid Umeå universitet.

Att hjärnan minskar i volym vartefter kroppen åldras, är ett tråkigt faktum som är känt sedan länge bland forskare. En vanlig uppfattning har varit att utbildning skulle vara ett sätt att hålla tillbaka denna krympning. Det har dock saknats bevis för att så verkligen skulle vara fallet.

I den aktuella studien har forskarna analyserat hjärnavbildningar från mer än 2.000 deltagare i åldrarna 29–91 år i den europeiska Lifebrain-banken och den brittiska UK-biobanken. Det man särskilt tittade på var volymen i hjärnbarken, kortex och i hippocampusregionen. Det är områden i hjärnan som är kända för att minska över tid, som en del av det naturliga åldrandet. Deltagarna hade fått sina hjärnor avbildade med magnetresonanskamera upp till tre gånger under en elvaårsperiod.

Forskarna jämförde graden av krympning bland deltagare som hade fått högre utbildning före 30 års ålder med deltagare med bara kortare utbildning. Det visade sig att hjärnorna krympte i samma takt för bägge grupperna. Det gick däremot att se att de högutbildade redan från början hade aningen större kortikalvolym i några regioner. Men den hastighet som även dessa regioner i hjärnan senare i livet krympte, påverkades alltså inte av högre utbildning i unga år.

Källa: Umeå universitet

Alzheimers sjukdom – fyra distinkta subtyper

Alzheimers sjukdom kännetecknas av onormal spridning och ansamling av proteinet tau i hjärnan. En internationell studie visar nu hur tau sprids enligt fyra distinkta mönster som leder till olika symtom med olika prognoser för de drabbade individerna. Studien publiceras i Nature Medicine.

– Till skillnad mot hur vi hittills tolkat spridningen av tau i hjärnan, visar fynden från denna studie att tau-patologin i hjärnan varierar enligt fyra distinkta mönster. Det innebär att alzheimer är en än klart mer heterogen sjukdom än man tidigare trott, vilket ger oss anledning att ompröva begreppet typisk alzheimer och på sikt även de metoder vi använder i dag för att bedöma sjukdomsutvecklingen, säger Jacob Vogel från McGill University.

Variant ett: Tau sprider sig främst inom tinningloben och påverkar i första hand minnet. Variant ett förekom i 33 procent av alla fall.

Variant två: I motsats till variant ett sprider sig denna variant i resten av hjärnbarken. Individen har mindre problem med minnet än vid variant ett, fast desto större svårigheter med exekutiva funktioner/förmågor eller handlingsförmåga som handlar om att tänka ut, planera och utföra en handling. Variant två förekom i 18 procent av alla fall.

Variant tre: Upplagringen av tau sker i bakre delen av hjärnan i synbarken, där information från synnerven bearbetas och klassificeras. Den visuospatiala bearbetningen i hjärnan av sinnesintryck påverkas hos individerna som får svårigheter med att exempelvis orientera sig, urskilja former och konturer, avstånd, rörelse och föremåls plats i förhållande till varandra. Variant tre förekom i 30 procent av alla fall.

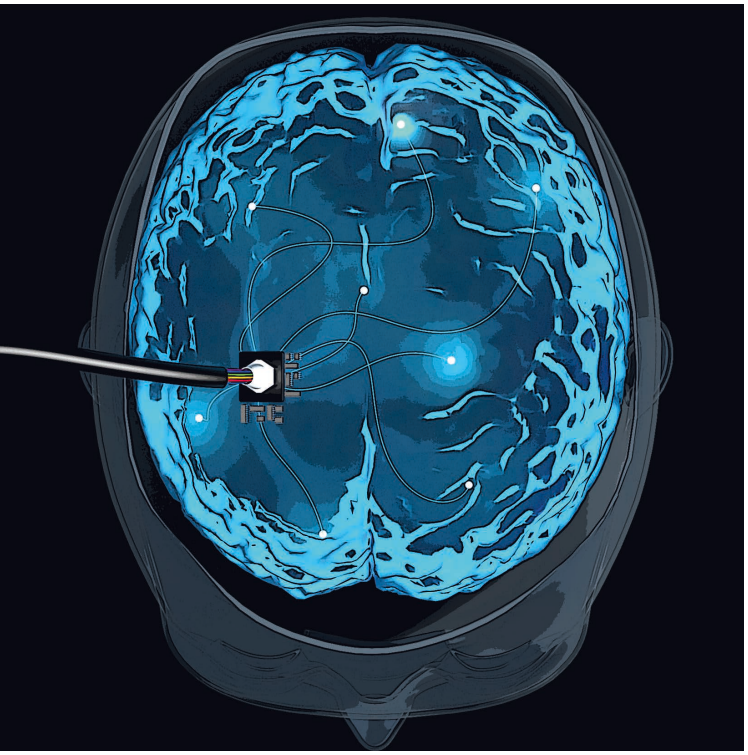
Variant fyra: Tau sprider sig assymetriskt i vänster hjärnhalva och påverkar i första hand individens språkförmåga. Variant fyra förekom i 19 procent av alla fall.

Källa: Lunds Universitet

RELEVANS.NET Biogen-29862 februari 2021

Referens: 1. Reveal AB december 2020.

TECFIDERA®, (dimetylfumarat), Rx F, L04AX07, Enterokapsel 120/240mg, SPC 11/2020. Indikation: Vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. **Kontraindikation:** Misstänkt eller bekräftad progressiv multifokal leukoencephalopati (PML). **Varningar & försiktighet:** Patienter kan utveckla lymfopeni vilket bör tas i beaktande under behandlingen. Lymfopeni är en riskfaktor för PML. **Graviditet & amning:** Rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Tecfidera efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. **För ytterligare information om förpackningar, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Biogen Sverige AB, www biogen.se**



Först i Norden med ny metod för hjärnstimulering

Genom att stimulera hjärnan med en inopererad elektrod blockeras störande signaler och sjukdomar. Metoden kan hjälpa personer som lider av exempelvis Parkinsons sjukdom eller Tourettes syndrom till ett bättre liv. Metoden är inte ny, men en del av den teknik som Skånes universitetssjukhus nu börjat använda sig av är det.

– Tidigare har vi endast kunnat stimulera hjärnan. Nu kan vi även lyssna på den och på så sätt få en inblick i hjärnvågorna och låta dem styra stimuleringen, säger Hjalmar Bjartmarz, överläkare inom neurokirurgin på Skånes universitetssjukhus i Lund.

Skånes universitetssjukhus var ett av de första sjukhusen i världen som använde metoden redan på 1990-talet. Nu är nästa steg taget i utvecklingen, och som första sjukhus i Norden, och det tredje i världen börjar Skånes universitetssjukhus att använda sig av den nya mättekniken.

– Vi har behandlat den tredje patienten i världen med just den här tekniken.

Metoden Deep Brain Stimulation bygger på en metod där en ram fixerar patientens huvud under operationen och ger neurokirurgen mätpunkter att orientera sig efter i hjärnan. Förenklat handlar det om att hitta exakt det område som orsakar problem i hjärnan. När det är gjort opereras en elektrod in för att blockera störningarna med en nervstimulator. En form av pacemaker.

– Nu när vi även kan lyssna på hjärnan har det blivit lättare att veta var exakt i hjärnan vi ska stimulera, säger Hjalmar Bjartmarz.

Deep Brain Stimulation används i dag för att behandla exempelvis Parkinsons sjukdom, olika skaksjukdomar, dystoni och Tourettes syndrom.

Källa: Skånes universitetssjukhus

Protein i hjärnan kan användas i mediciner mot flera sjukdomar

Proteiner brukar kallas för kroppens byggstenar – med all rätt. Nästan allting som pågår i kroppen har med proteiner att göra på ett eller annat sätt. I en ny avhandling i kemi zoomar Dick Sjöström in på ett specifikt transportprotein som vi skulle kunna använda för att utveckla mediciner och behandling mot bland annat hjärntumörer, Alzheimers, malaria och högriskklassade virus om vi lär oss mer om det.

Transferrinreceptor 1 är ett transportsystem för att leverera järn till cellerna. Den är särskilt intressant då den obehindrat tar sig förbi blod-hjärnbarriären. Barriären är ett livsviktigt försvar för hjärnan, men den hindrar också de flesta mediciner från att nå hjärnan om de ges som vi är vana att få mediciner, exempelvis i tabletter eller med spruta till blodet.

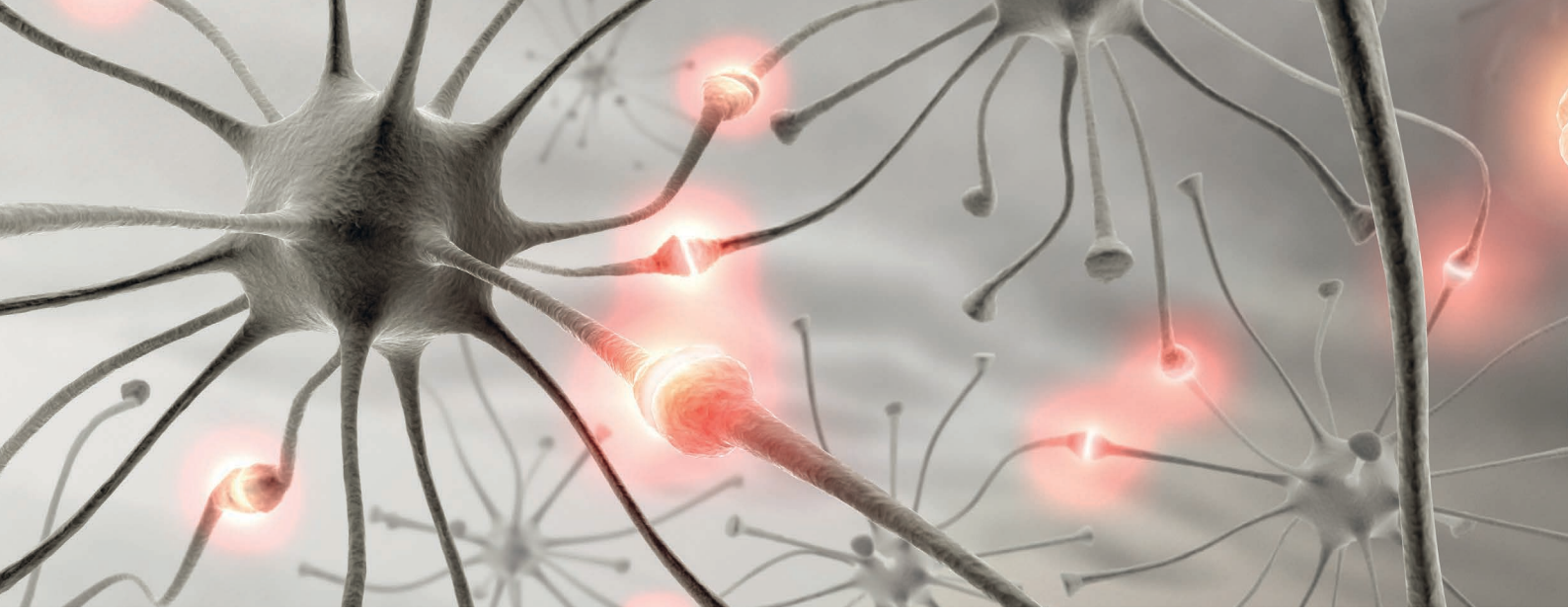
– Min forskning har flera infallsvinklar, men transferrinreceptorn är central i hela projektet, säger

Dick Sjöström, doktor i kemi på institutionen för kemi och biomedicin vid Linnéuniversitetet. Det är en livsviktig transportör för att järn ska kunna ta sig in i våra celler, men den är också porten in i celler för några av världens högst riskklassade virus och en av de vanligaste malariaparasiterna.

Det är alltså möjligt för vissa patogener att binda till receptorn och på så sätt komma förbi blod-hjärnbarriären, men det är också möjligt att själv designa proteiner som fäster på receptorn, och det kommer i framtiden kunna användas i medicinska syften.

– Vi har dels tittat på vilka mekanismer som gör att vissa virus binder till receptorn, men också själva designat proteiner som vi lyckats binda till receptorn, säger Dick Sjöström. Jag tror att våra specialdesignade proteiner som binder till transferrinreceptorn kommer bli viktiga i framtiden, både för att fortsätta lära oss mer om hur transportmekanismerna fungerar men även för att kunna använda receptorn som ett transportsystem för olika typer av mediciner som måste till hjärnan – till exempel vid Parkinson, Alzheimer och hjärntumörer.

Källa: Linnéuniversitetet



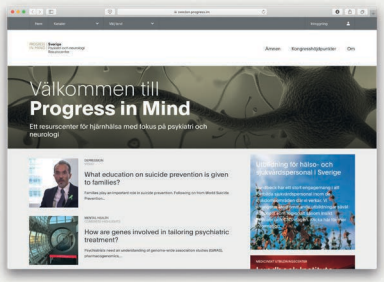
Vi avsätter alla våra forskningsresurser till behandling av CNS-sjukdomar

Precis som ni är vi engagerade i att förbättra livskvaliteten för personer som lider av psykiatriska och neurologiska sjukdomar. Därför återinvesteras 20% av Lundbeckkoncernens omsättning i forskning och utveckling. Dessutom satsar vi på att öka kunskapen och medvetandet om CNS-sjukdomar genom olika utbildningsinsatser.

Progress In Mind – ett resurscenter för dig inom psykiatri och neurologi

Progress in Mind är en av många insatser från Lundbeck och är ett resurscenter för er som arbetar inom psykiatri och neurologi. Här kan du som kliniker:

- Få uppdateringar om de senaste trenderna och diskussionerna om en mängd ämnen inom psykiatri och neurologi
- Ta del av intervjuer, videoklipp och aktuell rapportering från internationella och nationella kongresser
- Finna länkar till nationella och regionala utbildningar som Lundbeck Sverige arrangerar på teman inom hjärnhälsa.



Vill du veta mer?

sweden.progress.im

PROGRESS IN MIND

H. Lundbeck AB, 040-699 82 00, sweden@lundbeck.com, www.lundbeck.se

SE-BRIN-0375.2020

Erfarenheter av att hålla en ***digital kurs*** *i* ***neuroradiologi*** *för* ***ST-läkare***

I februari 2020, strax innan pandemin var ett faktum, startades en ny kurs i grundläggande neuroradiologi. Den primära målgruppen var ST-läkare i radiologi, neurokirurgi och neurologi, men intresse för kursen fanns även hos några färdiga specialister i neurologi. Kursledningen består av tre ”unga” specialister i neuroradiologi, ystra av uppgiften att sprida sina och andras kunskaper om avbildning av hjärna och ryggmärg. **Anna Falk Delgado**, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, har bland annat särskilda intressen i hjärntumörer, hjärnans venösa avflöde samt pedagogisk struktur. **Fabian Arnberg**, Karolinska Universitetssjukhuset, är gruppens neurointerventionist men har samtidigt ett brett forskningsengagemang. **David Fällmar**, Akademiska sjukhuset i Uppsala, har ett extra fokus på demens och normaltryckshydrocefalus, och gillar att svara på ST-läkares frågor.

Efterfrågan var stor och väntelistan blev snabbt ungefär lika stor som antalet antagna deltagare – cirka 70. Kursens debut, som ägde rum på Nya Karolinska i Solna i februari 2020 var framgångsrik och fick ett genomsnittligt betyg på 5,7 av 6,0 vid Lipus-utvärderingen. Kort efter att kursen var utvärderad och avslutad stod det klart att coronaviruset kommit på allvar. Vi i kursledningen tog snabbt beslutet att kursen skulle genomföras igen i februari 2021, men helt digitalt. Nästa fråga – hur skulle det gå till? Går det att göra det bra?

NACKDELAR – MEN OCKSÅ MÅNGA FÖRDELAR

Nästan allt här i livet har både fördelar och nackdelar. Detta är sant även vid en jämförelse mellan en digital kurs och en fysisk kurs på plats i lokal (även känt som ”IRL”). Den uppenbara förlusten med att inte träffas – och den aspekt som vid en första anblick är mest slående – är just det att själva mötet mellan lärare och elev inte äger rum i traditionell bemärkelse. Många andra skillnader finns förstås. Ur ett samhällskostnadsperspektiv sparas hundratusentals skattekronor tack vare uteblivna hotellnätter och resor. Samma sak ur klimatperspektiv, i synnerhet vid jämförelse med en kurs som är utrikes förlagd. Många ST-läkare är småbarnsföräldrar och uppskattar att inte behöva vara borta från livspusslet en hel vecka – deras respektive uppskattar det säkerligen ännu mer. Det kan också vara mer bekvämt att inleda kursen direkt vid frukostbordet, och att avsluta arbetsdagen i sängen eller vardagsrumssoffan, allt med konstant tillgång av hembryggt kaffe.

Ur vårt perspektiv från kursledningen såg vi några fördelar till. Ett beslut som vi tog tidigt i planeringsstadiet var att nästan alla föreläsningar skulle vara inspelade i förväg. Dessa filmer delades inte ut, utan sändes i realtid enligt kursens schema. Genom att vi i förväg visste exakt hur många minuter varje föreläsning tog kunde vi uppnå nära total tidseffektivitet – med ett enda undantag kunde alla föreläsningar och raster börja och sluta med en enda minuts marginal jämfört med schemat. Vi hade inte ett överflöd av raster i vårt ambitiösa schema, men vi slapp det allestädes närvarande problemet med entusiastiska föreläsare som drar över flera minuter för att de ”bara” ska visa ”några” slides till, med en omintetgjord frågestund som följd.

En annan fördel med att inte köra live och från respektive föreläsares egna datorer var att vi slapp det alldeles för vanliga problemet att föreläsare har svårt att få igång skärmdelning eller glömma ”mute”-påslaget. En ytterligare fördel med förinspelade föreläsningar var att ett par av föreläsarna kunde ”vara med” trots att de egentligen var dubbelbokade. Risken för plötsliga avhopp eliminerades också. Att spela upp en inspelad föreläsning skulle bli en stor besvikelse på en fysisk kurs i en föreläsningssal, men i det digitala formatet var skillnaden gentemot en liveföreläsning försumbar.

I de flesta fall satt föreläsaren med som ”passiv” deltagare under tiden dennes video spelades upp, vilket kanske gav lite gratis pedagogisk feedback. Redan att spela in en video – att se och höra sig själv föreläsa, var en omvittnad sporre för vissa föreläsare att göra förbättringar och prova igen. En del tog också chansen att redigera bort några ”öhhmm” och andra små ställtider innan de laddade upp videon.

INTERAKTION MED DELTAGARNA

Under tiden varje föreläsning pågick skickade deltagarna in frågor via chatten. Vi i kursledningen turades om att moderera och var beredda att vid behov pausa videon och hantera större frågor. I de allra flesta fall samlade vi ihop frågorna till slutet. Föreläsaren satt med och lyssnade och hade gott om tid att tänka ut bra svar. Frågorna ställdes sedan av oss moderatorer i realtid, i diskussionsform med föreläsaren, och samtalets omfattning kunde anpassas exakt efter schemat. Medelst skärmdelning kunde vissa frågor besvaras med några extra powerpoint-bilder eller med hjälp av internet. På gott och ont valde vi bort alternativet att digitalt ”räcka upp handen”, vilket är lite svårare att hantera utan att pausa direkt. Det var inte förbjudet för åhörarna att aktivera sin mikrofon och ställa frågor direkt, men med femtio deltagare bedömde vi att det var mindre praktiskt.

VILKEN PLATTFORM SKA MAN VÄLJA?

Valet av plattform var enkelt. Under året som gått har vi i Uppsala använt Teams inom kliniken och regionen, och Zoom inom universitetsundervisning och forskning. I min bok vinner Zoom med hästlängder, både vad gäller användarvänlighet och tekniska aspekter. Teams har inget enkelt sätt att testa mikrofonen, har behörighetsproblem i Safari, och en usel inspelningsfunktion. Zoom lyser klart med sin stabilitet, intuitiva gränssnitt och strömlinjeformade funktioner.

Det är lätt hänt att du pratar ovanligt fort eller ovanligt långsamt när du sitter ensam med en dator och ”pratar för dig själv”. Gör ett ”genrep”, spela in och titta! Det finns många sätt att spela in sin skärm och sin röst på video. Inspelningsfunktionen i Zoom har en bra balans mellan bildkvalitet och filstorlek, medan andra program kan göra att en halvtimmes föreläsning blir flera gigabyte stor, med risk för trassel vid uppspelning.

NACKDELAR OCH KRÅNGEL

Det finns också nackdelar med att köra digitalt. En farhåga är förstås teknikkrångel. En av våra 50 deltagare satt bakom en krånglande brandvägg och hade lite problem att komma in i början. Vi hade ordnat extra tekniksupport första morgonen och kunde erbjuda direkt konsultation. Några gånger under veckan blev bilden oskarp för vissa, sekundärt till otillräcklig bandbredd. Detta kunde till stor del avhjälpas genom att använda internetkabel istället för wifi, och genom att vi ibland släckte ner alla kameror. En deltagare råkade vi ”kicka ut” eftersom namnet inte stämde med deltagarlistan, och det tog då en stund innan hen var tillbaka igen. Förutom detta fungerade tekniken överlag riktigt bra!

Den kanske största nackdelen med en veckolång digital kurs är själva ”träsmaken”. Att sitta själv, kanske i en trång lägenhet, och stirra på en skärm i en hel vecka är en riktig utmaning! Vi i kursledningen gjorde vårt bästa för att hjälpa till med uthålligheten, genom att under rasterna sända träningsvideos – yoga på morgonrasten och ”tabata” på de båda eftermiddagsrasterna. Vi trodde förstås aldrig att någon större andel av deltagarna verkligen skulle träna, men tänkte att några enstaka och halvhjärtade upphopp åtminstone kunde lockas fram. Momentet fick lite blandat bemötande men flera av deltagarna tränade faktiskt och fick därmed lite ökat blodflöde i skallen mellan de informationstäta passen. De sista 2–3 minuterna av varje rast spelade vi musik – vilket både gav en hint till deltagare som rörde på sig att återgå till datorn, och även gav oss i kursledningen en chans att skapa atmosfär och rätt sinnesstämning.

Bild 1. Exempel på hur en bra sändsituation kan uppnås. En laptop (med inbyggd kamera) står tillsammans med en extra skärm. 1. Se till att ha ljus på ansiktet (framifrån) så att du ser presentabel ut. Endast ljus uppifrån eller bakifrån blir inte bra. Är du en smula fåfäng kan du höja laptopen lite så att kameran inte ser dig nedifrån. 2. På laptopens skärm (där kameran sitter) bör du ha själva Zoom-fönstret, så att du naturligt vänder dig mot kameran när du pratar.
På den extra skärmen (eller skärmarna) bör du ha: 3. Ett fönster med väntrum och inloggade deltagare. 4. Chattfönstret, för att snabbt fånga upp frågor. 5. Bildfönstren på deltagarna (alternativt ha detta infällt i Zoom-fönstret). 6. Schemat, så att du hela tiden har koll på kommande raster och föreläsningar. 7. Övriga fönster, såsom handouts och mail.
Övriga tips: 8. Papper och penna för fortlöpande minnesanteckningar till diskussioner och frågor. 9. Morot. Långsamma kolhydrater är bra vid stillasittande. 10. Internetkabel är stabilare än wifi. 11. Headset med sladd funkar bättre än trådlösa. Datorns inbyggda mikrofon har ofta dålig ljudkvalitet och aktiv brusreducering som kan ge märkliga biljud. Det ska vara behagligt att lyssna på dig!

PROVA QUIZ-FUNKTIONEN!

En del kanske skulle säga att en digital kurs blir mindre interaktiv än en fysisk. Vi som under coronaåret hunnit prova på online-undervisning ett antal gånger skulle säga att det kan vara tvärtom! En quiz-funktion (”poll”) finns inbyggd i Zoom, och motsvarar de mentometerknappar som vi alla både älskar och hatar. Skillnaden är att de moderna quiz-funktionerna fungerar mycket bättre och inte kräver lika stora sidomanövrar utan kan vävas in i undervisningens tempo. Katarina Laurell, universitetslektor i neurologi i Uppsala, berättade i ett tidigt skede att hon kommer sakna den här funktionen när coronapandemin är över, vilket bidrog till att vi valde att satsa lite extra på detta. Vi bestämde därför att varje föreläsning skulle innehålla två tillfällen med poll-frågor, där deltagarna svarar direkt innan föreläsningen fortsätter (vi pausade videon under tiden de svarade). Detta för att hålla publiken vaken och för att uppmärksamhetsförmågan gagnas markant av vetskapen att en fråga närsomhelst dyker upp. Vi uppmuntrade deltagarna att ha kamerorna påslagna för att återskapa en smula av den sociala aspekten som en fysisk kurs medför.

I början och slutet av kursen hade vi diagnostiska test för att kartlägga förkunskaper och inlärning, och dessutom en tentamen som avslutning. Allt detta skedde via ett program som heter Socrative, ett lättanvänt program för frågor – en proffsig variant av Kahoot (Socrative finns både som gratis- och betalversion). Kursdeltagarna laddade ned appen när de loggade in måndag morgon.

POSITIV FEEDBACK

Den feedback vi fick från deltagarna var överväldigande. Ett flertal av de femtio deltagarna skrev spontant i fri text att det var den bästa kurs de gått under sin ST, både i jämförelse med andra digitala kurser och med alla fysiska kurser de gått. Samtliga föreläsningar hade ett genomsnittsbetyg över 4,0 av 5 möjliga – och hundra procent av deltagarna kunde rekommendera kursen till sina kollegor. På frågan om de vid nästa kurs skulle föredra en digital kurs eller en traditionell dito på plats i kurslokal, svarade majoriteten att båda har sina fördelar, och endast 19 procent svarade att de skulle föredra en fysisk kurs. Nästan lika många (17 procent) svarade faktiskt att de skulle föredra att ha kursen digitalt igen. För oss i kursledningen, som arbetat hårt med att ta fram och maximera alla fördelar med det digitala formatet, var detta ett snyggt betyg. I årets Lipus-utvärdering hade helhetsbetyget för kursen stigit till 5,9 av 6,0 – ett resultat som vi inte kan vara annat än mycket nöjda med förstås.

SAMMANFATTNING

Konklusionen är att det GÅR att göra en digital kurs minst lika bra som en fysisk. Arbetsinsatsen från kursledningen var dock betydande – bland annat i form av en påtagligt större mängd förberedelser. Det hade heller inte blivit bra om inte vi alla tre i kursledningen aktivt deltagit som moderatorer och problemlösare precis hela tiden kursen pågick. Utöver att spela upp alla videofilmer, aktivera alla poll-frågor i rätt tid och hantera tillfälliga problem, så följde vi uppmärksamt chatten och väntrummet och förberedde frågestunder och dagliga rekapituleringar under tiden. För föreläsarna var insatsen också större eftersom vi valde att både spela in föreläsningarna i förväg och att ha regelbundna interaktiva moment. Å andra sidan blev själva prestationen i stunden lite lättare eftersom föreläsningen redan var inspelad och större uppmärksamhet kunde ägnas åt frågorna, i lugn och ro.

Till sist några konkreta tips till dig som ska förbereda en digital kurs. Se till att bekanta dig med olika funktioner i Zoom, väntrummet, poll-frågor, skärmdelning och hur du delar värdskap. En del saker kräver att du ändrar inställningar i din profil på Zoom.us. Kolla lite youtube-klipp i god tid. Rigga i ordning en bra sändsituation! Bild 1 visar ett antal förslag som förklaras i bildtexten. Att ha mer än en skärm och en bra internetuppkoppling är ett måste. Skaffa ett riktigt headset med sladd och testa ljudkvaliteten noga innan. Tänk på hur bakgrunden och du själv ser ut i bild! Försök titta i kameran när du pratar och gör ett försök att nå fram genom skärmen, med några extra leenden och lite skärmvänligt kroppsspråk. På så sätt kan mötet mellan lärare och elev uppstå ändå!

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

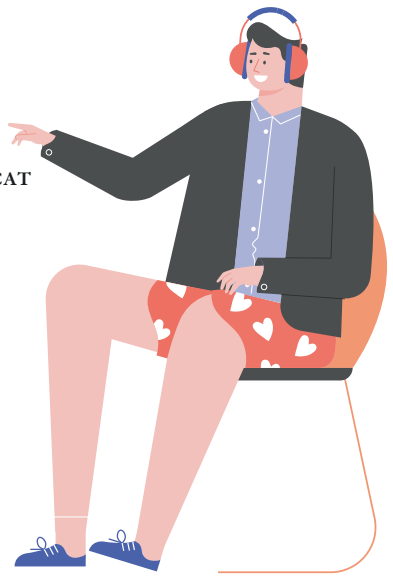
ANNA FALK DELGADO
Neuroradiolog, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
anna.falk.delgado.ki.se

FABIAN ARNBERG
Neuroradiolog, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
fabian.arnberg@ki.se

I AM NOT A CAT

Tips: Kontrollera dina Zoom-filter så du inte råkar bli viral.

https://www.youtube.com/watch?v=KxlPGPupdd8



Mutation i genen **MAP3K6** tros vara orsaken till cerebral vaskulär sjukdom och stroke

Familjär anhopning av stroke i yngre ålder är inte ovanlig och kan vara genetiskt orsakad. Nya genetiska diagnosmetoder kan enklare etablera orsaken till strokeframkallande sjukdomar. Ett exempel är en familj från södra Sverige, där mutation i genen MAP3K6 tros vara orsaken till cerebral vaskulär sjukdom och stroke. **Andreea Ilinca**, neurolog och överläkare vid Skånes universitetssjukhus och som forskar vid Lunds universitet, berättar mer om detta i denna artikel.

Stroke drabbar årligen cirka 25.000 personer i Sverige och är en av de största orsakerna till funktionsnedsättning. Sjukdomen är ofta ett resultat av mångårig exponering för olika riskfaktorer som påverkar kärlen i kroppen såsom till exempel högt blodtryck, höga kolesterolvärden, diabetes och förmaksflimmer, såväl som miljö- och livsstilsfaktorer såsom exempelvis rökning. Följaktligen insjuknar de flesta av patienterna med stroke i högre ålder.

> Trots bred utredning och trots att vi i dag använder avancerade undersökningsmetoder för att noggrant utreda orsaken till stroke, får många yngre patienter ingen exakt diagnos och därmed ingen förklaring för sina stroke.

FÖREKOMSTEN AV STROKE BLAND YNGRE MINSKAR INTE I SVERIGE

Flera epidemiologiska studier som analyserar personer från USA och Danmark visar en divergent riktning för strokeuppkomst, beroende på patienternas åldersgrupp. Medan det totala antalet stroke i hela populationen minskar varje år, ses en annan utveckling bland dem som utvecklar stroke i en ålder av 55 år eller yngre, där flera yngre personer utvecklar stroke i dagsläget än tidigare.[1] Epidemiologiska studier som analyserat personer från Sverige visar liknande trend, där strokeuppkomst i hela populationen minskar, medan den hos yngre personer förblir oförändrad.[2] Patienter med stroke i yngre ålder representerar enbart 10 procent av alla strokefall,[3] och de har ofta en långsiktig försämrad livskvalitet efter stroke; de kan många gånger inte fortsätta arbeta efter strokeepisoden och har hög risk för att utveckla allvarliga komplikationer såsom epilepsi, depression, kronisk smärta och kognitiva svårigheter tidigt i livet.[4]

Dessutom förblir orsaken till stroke oftare okänd hos yngre patienter jämfört med övriga med stroke. Tidigare studier har visat att ungefär 50 procent[5] av yngre patienter med stroke inte får någon förklaring av deras strokeepisod

enligt TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) klassifikation,[6] som är ett vedertaget system för att diagnostisera ischemisk stroke. Detta gäller även personer som drabbas av stroke i Sverige: Trots bred utredning och trots att vi i dag använder avancerade undersökningsmetoder för att noggrant utreda orsaken till stroke, får många yngre patienter ingen exakt diagnos och därmed ingen förklaring för sina stroke. Detta tyder på att andra faktorer spelar större roll för uppkomsten av stroke hos yngre personer.

Flera studier har visat att genetiska faktorer också spelar en viktig roll vid strokeutveckling. Bland annat vår studie, som inkluderade personer med stroke i yngre ålder än 56 år från Lund Stroke Register (LSR, ett sjukhusbaserat register som konsekutivt inkluderar patienter vid första strokeepisoden), har visat att nästan hälften (47 procent) av de yngre patienterna med stroke har minst en förstagradssläkting (syskon, förälder, barn) eller minst tre nära släktingar (kusiner, föräldrasyskon, föräldrars föräldrar) som också hade stroke.[3]

I vår senaste studie[7] undersökte vi en större släkt från södra Sverige med familjär förekomst av stroke. Femton personer i släkten undersöktes, av dem åtta personer som utvecklade en sjukdom

som drabbar hjärnans små kärl, en så kallad cerebral småkärlssjukdom.

HUR UTREDA FÖR DE MÅNGA KÄNDA GENETISKA ORSAKERNA TILL STROKE?

För att kunna analysera alla kända genetiska orsaker till stroke har vi systematiskt sammanställt en bred strokegenpanel som inkluderade alla genetiska variationer (mutationer) som kan associeras med stroke, oberoende hur sällsynta de är. Alla dessa gener har dokumenterats ha samband med stroke i expertgranskade publikationer och resulterade i en stroke-genpanel för helexomeller helgenomsekvensering (WES/WGS).[8] WES/WGS är relativ nya tillgängliga tekniska metoder[9] som visar alla generna i stroke-genpanelen samtidigt.

Stroke-genpanelen[8] används i dag inte enbart för forskning, utan även i klinisk verksamhet på Klinisk genetik i Lund för genetisk diagnostik av stroke för våra patienter där misstanke om sådan sjukdom finns.

Panelen är strukturerad efter klinisk information om sjukdomarna och innehåller en del information om stroke-typ. Detta tillåter oss att studera olika stroke-subtyper som passar med den sjukdom som undersöks. För den familj som vi analyserade, inriktade vi undersökningen precis på den typ av stroke som de studerade personerna hade: stroke på grund av cerebral småkärlssjukdom. Ingen känd genetisk mekanism för stroke och cerebral småkärlssjukdom kunde dock identifieras.

Att ingen känd mekanism för stroke hittades var inte helt överraskande. Vi har tidigare analyserat kända orsaker till stroke hos 22 patienter med större släkt med anhopning av stroke från södra Sverige och Finland.[10] Av 22 indexpatienter och deras familjer hade bara 6 någon känd strokeorsakande genmutation. Trots att stroke-genpanelen är mycket bred, kunde vi inte identifiera någon känd genetisk orsak till stroke för de flesta av familjerna med anhopning av stroke.

HUR MANIFESTERAR SIG DEN NYA SJUKDOMEN?

Sjukdomen i den nyligen studerade släkten kännetecknades bland annat av ischemisk stroke (hjärninfarkt orsakad av blodpropp) och hjärnblödning, och vissa av de drabbade släktmedlemmarna uppvisade även en lätt kognitiv funktionsnedsättning, påverkan på autonoma nervsystemet, tremor och/eller diskreta balansproblem.[7]

Personerna i släkten undersöktes bland annat med skiktröntgen av huvudet och huvudets kärl samt med magnetkameraundersökning av hjärnan. Alla i släkten med symtom hade förändringar i hjärnans vita substans. Dessutom hade tre av dessa mindre förkalkningar i den djupa delen av hjärnan, så kallade basalgangliekalcifikationer [Bild 1].

Vävnad från familjemedlemmar med symtom undersöktes patologiskt. Mikroskopiska förändringar upptäcktes både i hjärnans blodkärl och i små blodkärl i huden.

I hjärnans kärl fanns förändringar i den inre delen av artärerna, intima och även muscularis, som tyder på en degenerativ process. Förändringarna ses i alla kärl, men är mest uttalade i de mindre kärlen som försörjer den djupa delen av hjärnan (inkluderande basala ganglierna). I bild 2A och 2B ses större kärl i hjärnan med förändringar; bild 2C–2F visar förtjockade mindre kärl i hjärnan vid optisk och elektronmikroskopi. Bild 2G–2I visar hudvävnad från olika familjemedlemmar med sjukdom. Små runda inlagringar kan ses i hudkärlens närhet. På förstorade bilden, 2I, kan vi se att dessa inlagringar innehåller nerbrutna fragment, troligen ett förstört litet blodkärl.

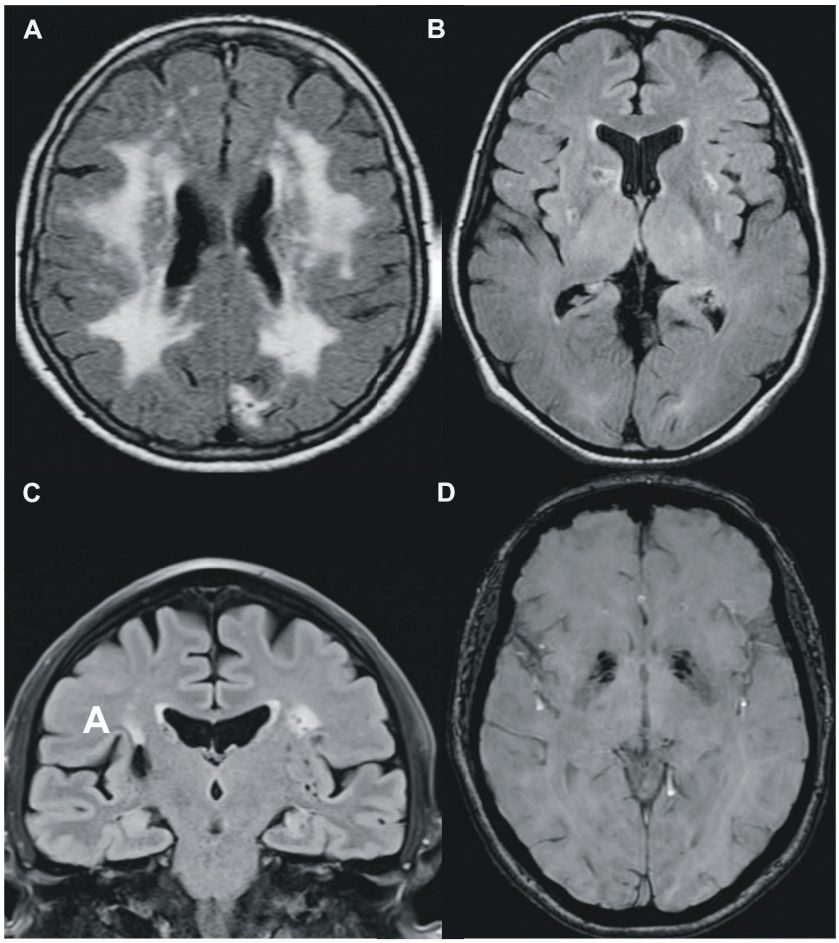


Bild 1. Magnetkamerasekvenser som visar förändringar i hjärnan. A. vitsubstansförändringar; B och C. små infarkter och äldre blödning i den djupa delen av hjärnan (basala ganglier); D. symmetriska förkalkningar i basala ganglier.

EN NY POTENTIELL STROKEGEN UPPTÄCKTES

Vi använde nya genetiska analysmetoder, helgenom- och helexomsekvensering, och analyserade tolv personer i släkten, både med och utan sjukdom. Vid jämförelse av resultat på gentesten från åtta av alla dessa personer identifierades en enda mycket sällsynt genvariant

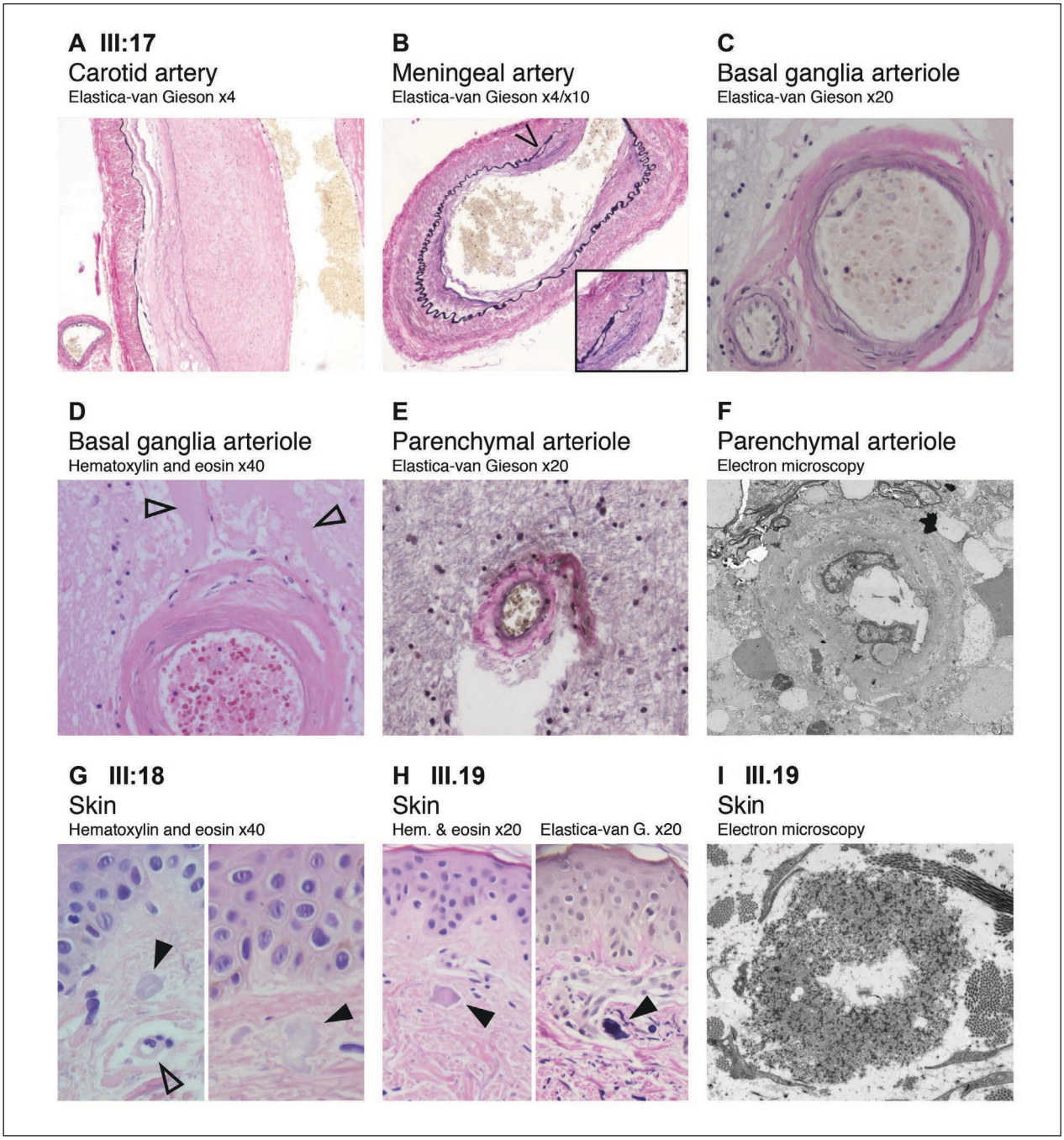


Bild 2. Mikroskopiska fynd vid undersökning av vävnad från blodkärlen i hjärnan och i de små hudkärlen.

> Studien är den första karakterisering av en ny cerebral småkärlssjukdom som orsakar stroke, lätt kognitiv funktionsnedsättning, påverkan på autonoma nervsystemet och balanssvårigheter bland annat.

som alla undersökta med sjukdomen, men ingen frisk medlem, bar på. Olika bioinformatiska analyser användes för att förutsäga variantens inverkan på proteinets funktion. Den sammanfattande bedömningen blev att denna variant troligen är orsaken till sjukdomen, även om slutgiltigt bevis inte kan fås vid analys av enbart en släkt med ny genetisk sjukdom. Denna nya genvariant som kan ha samband med sjukdomen och stroke ligger i genen MAP3K6 på kromosom 1.[7]

Proteinet MAP3K6 påverkar funktionen av tillväxtfaktorn VEGF (vaskulär endotelial växtfaktor) som hjälper hjärnans kärl att reagera på rätt sätt vid skada, som exempelvis vid låg syretillförsel till hjärnan.

BETYDELSE AV STUDIEN

Studien är den första karakterisering av en ny cerebral småkärlssjukdom som orsakar stroke, lätt kognitiv funktionsnedsättning, påverkan på autonoma nervsystemet och balanssvårigheter bland annat. Vi identifierade en potentiell genetisk mekanism för sjukdom, en sällsynt förändring i MAP3K6-genen, men vi kunde inte påvisa hur den genförändringen leder till sjukdom. Därför skulle det vara av stort värde att vidare studera relationen mellan MAP3K6-proteinet och hjärnans kärl i experimentella studier, eller identifiera andra personer som hade stroke på samma genetiska grund och bekräfta våra fynd på så sätt.

> Genom att identifiera genetiska varianter som har samband med sjukdom i hjärnans kärl och stroke hos yngre, kan vi bättre förstå vad som skulle kunna förhindra dessa skadliga processer eller hur de kan påverkas.

Cerebrala småkärlssjukdomar representerar 25 procent av alla stroke men enbart ett fåtal former har i dag en etablerad genetisk diagnostik. De flesta kända genetiska formerna kvarstår som ovanliga strokeformer trots att vi i dag oftare testar strokepatienterna genetiskt. Exempel på sådana sjukdomar är genmutationer i *NOTCH3* som kan orsaka *CADASIL* (cerebral autosomal dominant arteriopati med subkortikala infarkter och leukoencefalopati), i kollagengenerna *COL4A1/COL4A2* eller i *HTRA1*-genen som också resulterar i cerebral småkärlssjukdom och stroke.

Man har allmänt gjort stora framsteg inom strokebehandlingen. Till exempel används framgångsrikt trombektomi vid akut stroke där en blodpropp avlägsnas från ett större kärl i hjärnan innan en skada på hjärnan utvecklas eller endarterektomi där plack från insidan av halspulsådern opereras bort innan ytterligare eller mer allvarliga stroke utvecklas. Även olika sorters blodförtunnande antikoagulantia kan förebygga stroke genom att förebygga blodproppar hos patienter med svag hjärtmuskel, konstgjord hjärtklaff eller oregelbunden hjärtrytm som vid förmaksflimmer.

Dessa behandlingar hjälper dock inte vid stroke som uppkommer på grund av cerebral småkärlssjukdom, där sjukdomen ligger i de mindre kärlen i hjärnan som i den släkt vi beskriver. Således är behandlingsmöjligheterna för patienter med cerebral småkärlssjukdom fortsatt begränsade i nuläget. Därför är det mycket angeläget att studera de cerebrala småkärlssjukdomarna mera noggrant och försöka hitta bromsande strategier för dessa.

Genom att identifiera genetiska varianter som har samband med sjukdom i hjärnans kärl och stroke hos yngre, kan vi bättre förstå vad som skulle kunna förhindra dessa skadliga processer eller hur de kan påverkas. Framtida studier som kan ge oss mer kunskap om den molekylära sjukdomsmekanismen kan leda till bättre omhändertagande och mera inriktade behandlingsoptioner för våra patienter.

ANDREEA ILINCA
Med Dr, överläkare i neurologi vid Skånes universitetssjukhus; Lunds universitet
andreea.ilinca@med.lu.dse

REFERENSER

1. Bejot Y, Delpont B, Giroud M. Rising stroke incidence in young adults: more epidemiological evidence, more questions to be answered. J Am Heart Assoc 2016;5(5). doi:10.1161/ JAHA.116.003661.

2. Aked J, Delavaran H, Norrving B, Lindgren A. Temporal Trends of Stroke Epidemiology in Southern Sweden: A Population-Based Study on Stroke Incidence and Early Case-Fatality Neuroepidemiology. 2018;50(3-4):174-182.

3. Ilinca A, Kristoffersson U, Soller M, Lindgren AG. Familial aggregation of stroke amongst young patients in Lund Stroke Register. Eur J Neurol. 2016:23(2):401-7.

4. Schaapsmeerders P, Maaijwee NA, van Dijk EJ, et al. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. Stroke 2013;44(6):1621–1628. doi:10.1161/ STROKEAHA. 111.000792

5. Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje Andreassen U, Vassilopoulou S, Nardi K, Odier C, et al. Etiology of first ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. Eur J Neurol. 2013;20:1431–1439.

6. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41.

7. Ilinca A, Englund E, Samuelsson S, Truvé K, Kafantari E, Martinez-Majander N, Putaala Håkansson J, Lindgren AG, Puschmann A. MAP3K6 mutations in a neurovascular disease-causing stroke, cognitive impairment and tremor. Neurol Genet 2021;7:e548.

8. Ilinca A, Samuelsson S, Piccinelli P, Soller M, Kristoffersson U, Lindgren AG. A stroke gene panel for whole-exome sequencing. Eur J Hum Genet. 2019 Feb;27(2):317-324.

9. Gorcenco S, Ilinca A, Almasoudi W, Kafantari E, Lindgren AG, Puschmann A. New generation genetic testing entering the clinic. Parkinsonism Relat Disord, 2020 Apr;73:72-84.

10. Ilinca A, Martinez-Majander N, Samuelsson S, Piccinelli P, Truvé K, Cole JW, Kittner S, Soller M, Kristoffersson U, Tatlisumak T, Puschmann A, Putaala J, Lindgren A. Whole exome sequencing in 22 young ischemic stroke patients with familial clustering of stroke. Stroke. 2020 Apr;51(4):1056-1063.

NYHETSBREV

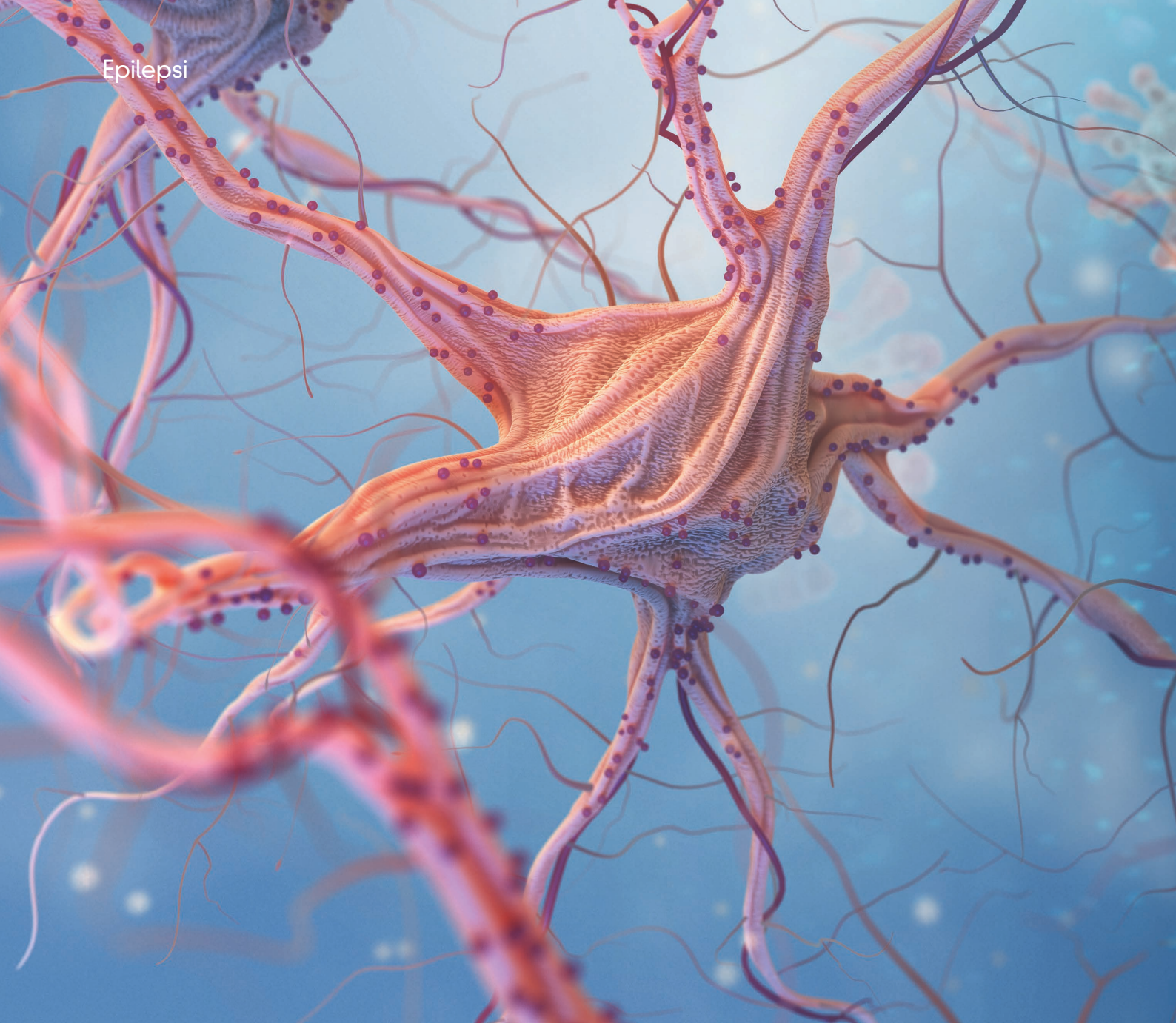
BLÄDDERBAR PDF

Boka dig för vårt nyhetsbrev och Neurologi i Sverige som bläddерbar PDF

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.neurologiisverige.se** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som bläddерbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till **redaktionen@pharma-industry.se** går det lika bra.

Neurologi I SVERIGE

Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se



Tidigt under covid-19-pandemin rapporterades neurologiska symtom vid allvarlig infektion, däribland i ovanliga fall epileptiska anfall. I den här artikeln av **Johan Zelano**, överläkare och docent, beskrivs rapporter om epileptiska anfall vid covid-19, hur pandemin påverkat epilepsisjukvård världen över och vad man vet om risker med epilepsi vid covid-19.

Majoriteten av alla med covid-19 infektion får milda symtom i form av feber, hosta och dyspné. Vid allvarlig sjukdom verkar risken för nervsystemspåverkan dock öka. I inledande fallserier från Kina och södra Europa anges att ungefär en fjärdedel av sjukhusvårdade personer med covid-19 uppvisat neurologiska symtom, varav yrsel, huvudvärk och medvetandepåverkan var vanligast.[1] Epileptiska anfall förekom, men var relativt ovanliga – i storleksordningen en halv procent av sjukhusvårdade fall.

Samma bild framfördes vid ett symposium i april 2020 av Emilio Perucca – tidigare ordförande för epilepsiorganisationen ILAE (International League Against Epilepsy) – när han redogjorde för den italienska erfarenheten av pandemin. Epileptiska anfall under covid-19 hade förekommit, men var inte påtagligt vanligt. En studie från Iran rapporterade endast fem fall av anfall hos över 6.000 personer med covid-19.[2]

I fallserier med allvarligare sjukdom är kliniska anfall vanligare. Oftast rör det sig om någon procent, men rapporter om mer än tio procent förekommer. Det är viktigt att betona att okontrollerade fallserier brukar ge en överskattad bild av hur vanliga företeelser är – det är sjukhus med hög förekomst som väljer att publicera sina erfarenheter och urvalet beror ofta på den kliniska bilden. Elektrografisk epileptiform aktivitet verkar vanligare än kliniska anfall. EEG-avvikelser vid svår covid-19 är relativt vanligt i litteraturen, men det är viktigt att tänka på att det rör sig om retrospek-

”Det är viktigt att betona att okontrollerade fallserier brukar ge en överskattad bild av hur vanliga företeelser är – det är sjukhus med hög förekomst som väljer att publicera sina erfarenheter och urvalet beror ofta på den kliniska bilden.

Covid-19 och **epilepsi**

tiva studier vars urval är patienter där man på kliniska grunder bestämt sig för att utföra undersökningen. En systematisk översikt fann EEG-avvikelser hos 88 procent; långsam aktivitet var det absolut vanligaste fyndet medan epileptiform aktivitet sågs hos något färre än 20 procent.[3]

PATOFYSIOLOGI

Det finns flera olika tänkbara patofysiologiska mekanismer som kan orsaka epileptiska anfall vid covid-19. Viruset SARS-CoV-2 rapporteras ha viss neurotrop potential, men i skrivande stund verkar man inte tro att majoriteten av de neurologiska symtom som uppstår vid covid-19-infektion beror på regelrätt nervsystemsinfektion. Virus i cerebrospinalvätska, eller ens pleocytos, är inte nödvändigt för neurologiska symtom, utan encefalopati av metabola eller inflammatoriska orsaker och cerebrovaskulära skador verkar vara betydligt vanligare. Så kallad ”cytokinstorm” tros vara en möjlig mekanism, där inflammation med cytokiner som kan korsa blod-hjärnbarriären leder till inflammation i hjärnan.[4] I vissa fall av covid-19 ses metabol encefalopati till följd av svår systemisk inflammation med metabol störning och multiorgansvikt.

Cerebrovaskulära skador vid covid-19 är en allvarlig komplikation, som varierar i förekomst mellan 3–24 procent i olika studier.[1] Ett hyperkoagulationstillstånd med förhöjd d-dimer och infarkter i multipla kärlterritorier har beskrivits hos personer som fått stroke vid covid-19, men också hjärnblödning och sinustrombos. I en fallserie där man specifikt studerat personer som fick cerebrovaskulära komplikationer av covid-19 beskrivs fokala epileptiska anfall hos en av sex identifierade fall.[4] Sammantaget finns alltså en rad olika möjliga patofysiologiska mekanismer för hjärnskada vid covid-19 och därmed rimligen underlag för såväl akutsymtomatiska anfall som epilepsi.

RISK FÖR EPILEPSI AV COVID-19

Huruvida covid-19 kan orsaka epilepsi är en intressant, men svårbesvarad, fråga. På sätt och vis är svaret ja – om covid-19 kan ge hjärnskador som stroke, vilket kan ge epilepsi – så finns förstås epileptogen potential. Men i skrivande stund

finns inga systematiska bevis för att covid-19 skulle orsaka epilepsi på annat sätt än indirekt, genom inflammatoriska eller cerebrovaskulära hjärnskador.[4]

Det finns fallrapporter om epilepsi som debuterat vid eller i nära samband med covid-19-infektion, liksom av status epilepticus utan känd epilepsi innan och under covid-19-infektion.[5] I enstaka fall är det dock svårt att veta om just covid-19 varit orsaken till epilepsin. När en stor andel av befolkningen samtidigt har covid-19 blir tidssamband med epilepsidebut knappast bevis för orsakssamband. Nyinsjuknande i epilepsi sker hela tiden. Man vet inte vad som skulle hänt ändå – utan infektionen.

Förvärvad epilepsi uppstår i regel något fördröjt, inom ett spann av någon månad upp till två år efter att man ådragit sig en hjärnskada. Först några år efter pandemin kommer det därför vara möjligt att i större skala kartlägga om covid-19 har inneburit någon riskökning för epilepsi på befolkningsnivå. Det är inte säkert att en riskökning låter sig fångas med enkelhet; med minskade transporter och lock-downs kan riskerna för posttraumatisk och annan förvärvad epilepsi mycket väl ha minskat.

KÄND EPILEPSI OCH COVID-19

Många epilepsivårdgivare har under pandemin fått frågor om epilepsi ökar risken för covid-19 eller om infektionen är extra farlig för den som har epilepsi. ILAE har fortlöpande sammanställt information och det samlade kunskapsläget – enligt ett informationsbrev som sändes ut i november 2020 – är än så länge att de flesta former av epilepsi i sig inte verkar påverka risken att få covid-19, eller svårighetsgraden av covid-19.[6] Omvänt ser ILAE heller inte att covid-19 skulle innebära en påtaglig risk för försämring i epilepsi – utöver det kända faktum att infektioner kan ge försämrad anfallskontroll hos vissa patienter. Frågan är dock ytterst svår att besvara. Vid varje given tidpunkt kommer en viss andel av alla personer med epilepsi att uppleva anfallsförsämring. Mellan tio och trettio procent av personer med epilepsi som svarat på enkäter i Europa eller USA under pandemin rapporterar att de fått upplevt anfallssituation. Hur stor andelen skulle varit utan pandemin är svårt att veta.

En typisk fallrapport beskriver en patient med postencefalitisk epilepsi efter herpesvirusinfektion som insjuknade i status epilepticus, vilket av författarna tolkades som symtom på covid-19. Status epilepticus kunde behandlas och patienten utvecklade vare sig lunginflammation eller syrgaskrävande covid-19-symtom.[7] Om den mycket lindriga infektionen hade något med det långdragna anfallet att göra eller inte är svårt att veta.

Att kunskap saknas innebär dock inte att risker ska negligeras. Även om man inte funnit bevis för att epilepsi i sig ökar risken för allvarlig covid-19, så har vissa personer med epilepsi ökad risk för allvarlig covid-19 till följd av samsjuklighet – exempelvis rörelsehinder eller särskilda syndrom i vilken lungfunktionsnedsättning kan ingå.

ILAE driver via sin hemsida också en undersökning där läkare kan rapportera in om deras patienter med epilepsi försämrats av covid-19. Vid några online-seminarier har man betonat att behandlande läkare behöver tänka på att antiepileptika kan interagera med läkemedel som används vid covid-19. Det finns annars ingen systematisk kunskap om att något visst antiepileptikum skulle vara att föredra vid anfall i samband med eller efter covid-19. I de fallserier som publicerats kan man se att de flesta vanliga läkemedel för behandling av akutsymtomatiska anfall eller status epilepticus verkar ha använts också vid covid-19.[2]

PANDEMINS PÅVERKAN PÅ EPILEPSISJUKVÅRD

Covid-19-pandemin har inneburit stora strukturella utmaningar för epilepsisjukvården i drabbade länder. Från Trieste i Italien rapporterades en stor minskning av antalet akutbesök för epileptiska anfall tidigt under pandemin. En betydligt högre andel av akutbesöken rörde första epileptiska anfall, rimligen för att personer med känd epilepsi undvikit kontakt med sjukhusen.[8] En annan italiensk studie av mer än 400 personer med epilepsi visade att 95 procent hade fått försenade återbesök under våren 2020. Av den tredjedel som hade haft epilepsirelaterade frågeställningar var det bara omkring 70 procent som lyckats kontakta sin behandlande läkare för att få dem lösta. Arton procent rapporterade anfallsförsämring under pandemin, men såväl urval som avsaknad av kontrollgrupp gör generaliserbarheten av den observationen ganska svårbedömd. Antal epilepsiläkemedel och grad av sömnsvårigheter var de faktorer som tydligast korrelerade med anfallsförsämring.[9] Väldigt liknande fynd rapporteras även från New York – omkring 20 procent av personer med epilepsi rapporterade anfallsförsämring under pandemin, medan 17 procent hade svårigheter i att få den epilepsisjukvård de ansåg att de behövde och nästan 10 procent hade haft svårt att få tag på epilepsiläkemedel.[10]

I en spansk undersökning av personer med epilepsi rapporterade omkring 10 procent anfallsförsämring under pandemin; riskfaktorer för detta var bland andra samtidig tumör, läkemedelsresistent epilepsi och psykosocial utsatthet genom inkomstförsämring.[11]

I hela den industrialiserade världens epilepsisjukvård har det skett en enorm omställning till telemedicin. Från USA har exempelvis Cleveland Clinic rapporterat att man nu har mindre än en procent fysiska besök på sin epilepsimottagning – två tredjedelar är istället digitala möten och resten telefonbesök.[12] ILAE har på sin hemsida publicerat ett dokument med rekommendationer om vad läkare bör fokusera på när man inte kan träffa patienten fysiskt, men överlappen med vad man rimligen ska fråga vid alla besök är ganska stor och dokumentet följaktligen inte så informativt. Man bör försöka ta upp anfallssituation, social situation, läkemedel nu och tidigare, samsjuklighet, psykiskt mående, graviditetsplaner för kvinnor, samt körkort och säkerhetsaspekter.

Ett tidskriftsinlägg som en grupp italienska neurologer skrivit förordar utveckling av mer kompletta verktyg för telemedicin, vilket enligt författarna borde innefatta videokonferenssystem för besök, elektronisk anfallsdagbok med inbyggd videofunktion och påminnelse om läkemedel.[13] En bild kan möjligen skönjas av att Italien inte varit så väl positionerat för snabb övergång till distanssjukvård – i vissa rapporter beskriver man hur patienter försökt få kontakt med behandlande läkare via olika sociala medier och privata telefoner.

Både författarna av artikeln från Cleveland Clinic och de italienska läkarna menar att distansbesök knappast är optimalt för alla patienter. Det är också svårt att vara säker på att epilepsisjukvården som ges håller sedvanlig kvalitet. I en studie från Spanien görs flera intressanta observationer. Neurologer som ingick undersökningen tyckte att övergången till telefonbesök gått bra (mindre än fem procent hade använt videobesök), men två tredjedelar menade att det var mindre sannolikt att de skulle förändra den antiepileptiska medicineringen eller diskutera sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) när de inte träffade patienten fysiskt.[14]

I länder där sjukvårdssystemen överväldigats har brist på intensivvårdsresurser blivit en trång resurs, med påverkan på epilepsisjukvård. En ledare i tidskriften Epilepsy and Behavior listade olika åtgärder i vården av personer med status epilepticus som ansågs vara av extra stor vikt i pandemin, däribland att försöka minska belastningen på intensivvårdsresurser genom att behandla status epilepticus tidigt och försöka minimera tiden på IVA.[15]

SLUTSATSER

Sammanfattningsvis har covid-19-pandemin inneburit påfrestningar för personer med epilepsi och epilepsisjukvården världen över. Försämrad tillgång till sjukvård och läkemedel för epilepsi rapporteras från både Europa och USA. Övergången till distanssjukvård har fungerat olika bra, men erfarenheterna kan förhoppningsvis komma personer med epilepsi till nytta efter pandemin.

Vad gäller behandling av epilepsi vid covid-19 och vice versa finns det i dagsläget inte någon specifik kunskap som skulle förorda en annan handläggning än den man normalt skulle använda vid intensivvård, akutsymtomatiska anfall, status epilepticus eller epilepsi. Mer forskning kommer att behövas innan man säkert kan säga något om riskökning och eventuella riskfaktorer för epilepsi efter covid-19-infektion. Kunskapsläget utvecklas alltjämt och den internationella epilepsiorganisationen ILAE har organiserat en task-force om covid-19 som fortlöpande presenterar den mest aktuella informationen på sin hemsida (https://www.ilae.org/patient-care/covid-19-and-epilepsy).

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

REFERENSER

1. Koralnik IJ and Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. Ann Neurol 2020; 88(1):1-11.

2. Emami A, Fadakar N, Akbari A, Lotfi M, Farazdaghi M, Javanmardi F, Rezaei T and Asadi-Pooya AA. Seizure in patients with COVID-19. Neurol Sci 2020; 41(11):3057-3061.

3. Antony AR and Haneef Z. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. Seizure 2020; 83:234-241.

4. Vohora D, Jain S, Tripathi M and Potschka H. COVID-19 and seizures: Is there a link? Epilepsia 2020; 61(9):1840-1853.

5. Somani S, Pati S, Gaston T, Chitlangia A and Agnihotri S (2020). De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19. Ann Clin Transl Neurol 2020; 7(7):1240-1244.

6. French JA, Brodie MJ, Caraballo R, Devinsky O, Ding D, Jehi L, Jette N, Kanner A, Modi AC, Newton CR, Patel AA, Pennell PB, Perucca E, Sander JW, Scheffer IE, Singh G, Williams E, Wilmshurst J and Cross JH. Keeping people with epilepsy safe during the COVID-19 pandemic. Neurology 2020; 94(23):1032-1037.

7. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Borghetti A and Calabresi P. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report. Seizure 2020; 78:109-112.

8. Cheli M, Dinoto A, Olivo S, Tomaselli M, Stokelj D, Cominotto F, Brigo F and Manganotti P. SARS-CoV-2 pandemic and epilepsy: The impact on emergency department attendances for seizures. Seizure 2020; 82: 23-26.

9. Assenza G, Lanzone J, Brigo F, Coppola A, Di Gennaro G, Di Lazzaro V, Ricci L, Romigi A, Tombini M and Mecarelli O. Epilepsy Care in the Time of COVID-19 Pandemic in Italy: Risk Factors for Seizure Worsening. Front Neurol 2020; 11:737.

10. Rosengard JL, Donato J, Ferastraoaru V, Zhao D, Molinero I, Boro A, Gursky J, Correa DJ, Galanopoulou AS, Hung C, Legatt AD, Patel P, Rubens E, Moshe SL and Haut S. Seizure control, stress, and access to care during the COVID-19 pandemic in New York City: The patient perspective. Epilepsia 2021; 62(1):41-50.

11. Fonseca E, Quintana M, Lallana S, Luis Restrepo J, Abraira L, Santamarina E, Seijo-Raposo I and Toledo M. Epilepsy in time of COVID-19: A survey-based study. Acta Neurol Scand 2020; 142(6):545-554.

12. Punia V, Nasr G, Zagorski V, Lawrence G, Fesler J, Nair D and Najm I. Evidence of a Rapid Shift in Outpatient Practice During the COVID-19 Pandemic Using Telemedicine. Telemed J E Health 2020; 26(10):1301-1303.

13. Brigo F, Bonavita S, Leocani L, Tedeschi G, Lavorgna L; Digital Technologies, Web and Social Media Study Group of the Italian Society of Neurology. Telemedicine and the challenge of epilepsy management at the time of COVID-19 pandemic. Epilepsy Behav 2020; 110:107164.

14. Conde-Blanco E, Centeno M, Tio E, Muriana D, Garcia-Penas JJ, Serrano P, Nagel AG, Serratosa J, Jimenez AP, Toledo M, Donaire A, Manzanares I, Betran O and Carreno M. Emergency implementation of telemedicine for epilepsy in Spain: Results of a survey during SARS-CoV-2 pandemic. Epilepsy Behav 2020; 111:107211.

15. Kinney MO, Brigo F and Kaplan PW. Optimizing status epilepticus care during the COVID-19 pandemic. Epilepsy Behav 2020; 109:107124.

ANS, Föreningen Akut Neurologi i Sverige, bedriver sedan 2007 fortbildning för akutneurologiskt verksamma och intresserade inom sjukvården och föreningen har drygt 220 medlemmar spridda över landet. Varje vecka hålls välbesökta webbinarier, digitala föreläsningar, med akutneurologiskt tema och sedan 2011 arrangeras det årliga och uppskattade mötet ANS IRL vid olika sjukhus.

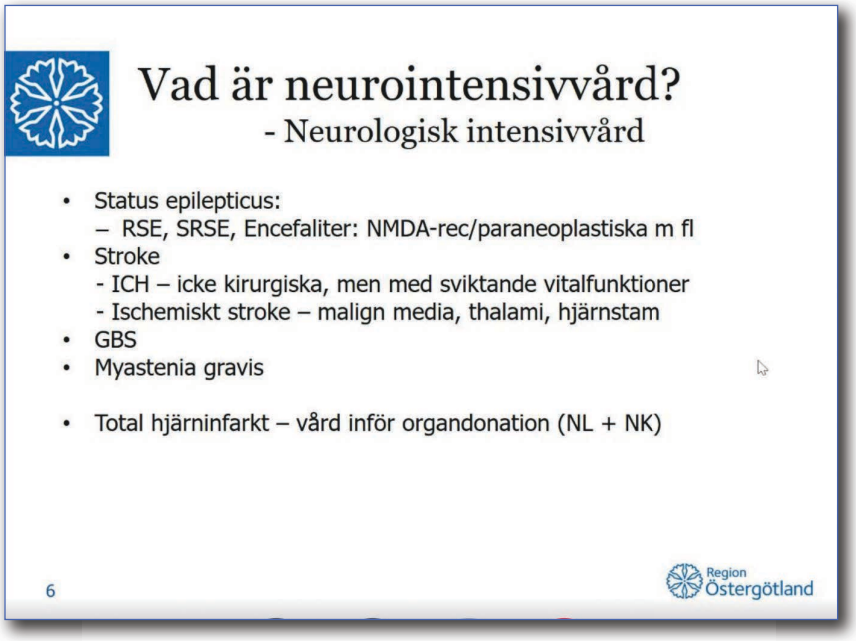
För åttonde året i rad gick således detta akutneurologiska symposium av stapeln, men på grund av den rådande pandemin blev formatet i år ett annat och istället för IRL, In Real Life, möttes deltagarna In Silico, det vill säga digitalt. Arrangör för den årliga sammankomsten var för första gången Universitetssjukhuset i Örebro som mot bakgrund av en strålande vinterdag i hela landet lockade över 145 deltagare och därmed slog publikrekord.

Årets möte var uppdelat på tre block med olika temata; intensivvård vid neurologisk sjukdom, status epilepticus samt endovaskulär behandling vid stroke. Mötet öppnades av ansvarig för den lokala organisationskommittén, Kristin Hellfeldt, specialistläkare Neuro- och Rehabmedicinska kliniken, och ANS-ordförande Jonatan Salzer, docent och medicinsk chef vid Umeå Universitetssjukhus.

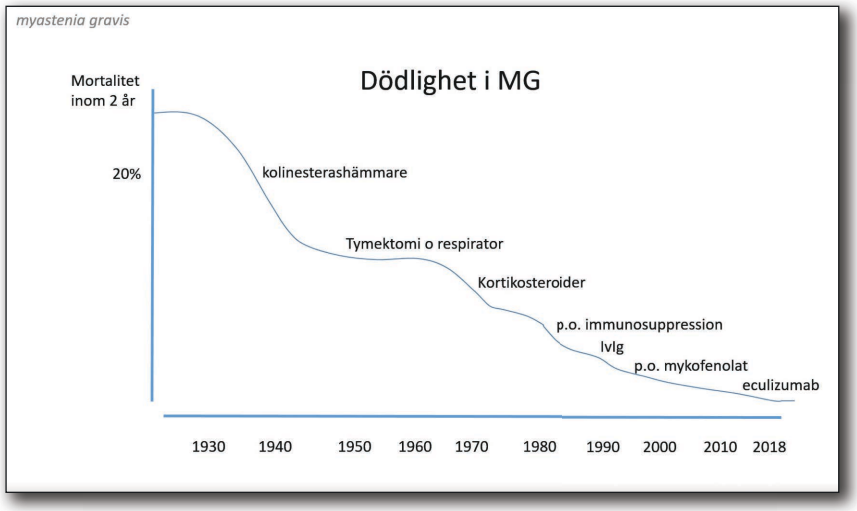
ANS In Silico
4 februari 2021

NEUROINTENSIVVÅRD

Dagens första block inleddes av Fredrik Ginstman, överläkare i anestesi och neurokirurgi och verksam vid ANOPIVA och neurokirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping, med en redogörelse för vad som egentligen krävs för att bedriva neurointensivvård samt vad dess motiv är. Verksamheten är resurskrävande, hög personaltäthet är en grundförutsättning och då sjukhus lokalt har mycket olika förutsättningar, har frågan väckts om behov finns av fler neuroinriktade intensivister i Sverige, så som det finns i anglosaxiska länder. Ginstman gav en kort exposé över vilka neurologiska tillstånd som är vanligt förekommande inom neurointensivvården, däribland status epilepticus, Guillain-Barrés syndrom med dysautonomi och myasten kris, och gick igenom de viktigaste aspekterna av behandlingen för och övervakningen av dessa tillstånd. Det gavs praktiska/kliniska tips för neurologen på IVA och budskapet var tydligt att neurointensivvård handlar om samarbete.



Fredrik Ginstman sammanfattar vilka diagnoser som kan behöva neurologisk intensivvård.



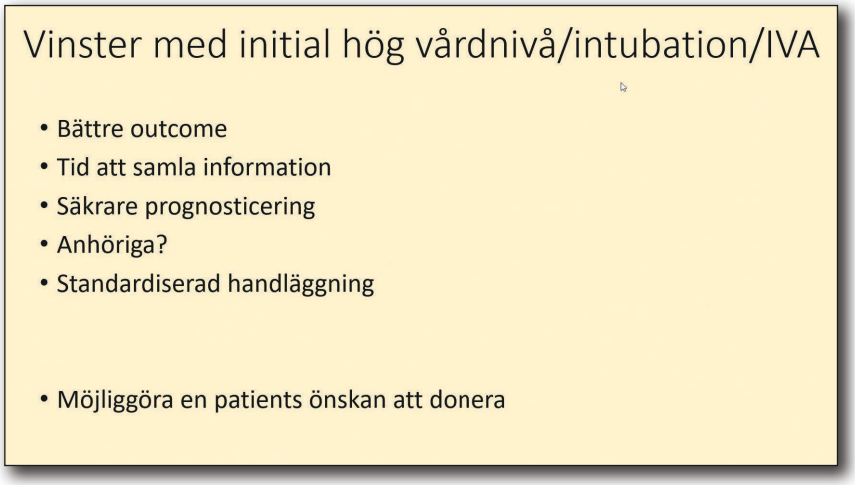
Fredrik Piehl visar att dödligheten i myastenia gravis har gått ned från 25 procent till ett par procent i takt med att behandlingar kommit under de senaste hundra åren.

MYASTENIA GRAVIS

Därefter föreläste Fredrik Piehl, professor i neurologi vid Karolinska Institutet och verksam vid Centrum för Neurologi i Stockholm, om behandling och övervakning vid försämring av Myastenia gravis. Han konstaterade att mycket har hänt i behandlingen under de gångna 100 åren i takt med att behandlingar börjat användas, inte minst kortison, och tack vare detta har dödligheten i denna allvarliga sjukdom minskat drastiskt. Dock är den viktigaste behandlingen att förebygga försämring och grundpelaren i myastenibehandling är sålunda att ha en bra poliklinisk handläggning. Piehl poängterade vikten av att regelbundet föra in objektiva testningar i journalen så att försämring kan mätas och behandlingseffekt enklare kan följas över tid. Som delregisteransvarig för Myastenia gravis i Svenska Neuroregister gjorde Piehl reklam för denna funktion som ett utmärkt hjälpmedel. Behandling vid myasten kris redovisades och praktiska aspekter vid IVA-vård av dessa patienter sammanfattades. Enligt evidens är IvIg (intravenös immunoglobulin) och plasmaferes ekvivalenta behandlingar, men i praktiken ges plasmaferes i första hand för att ej ta bort effekten av given IvIg, såvida patienten inte har pågående infektion, då IvIg är att föredra. En tumregel är att andningsstopp hos dessa patienter kan komma plötsligt. Piehl avslutade med illustrativa fall och en genomgång av nya immunosupprimerande biologiska läkemedel som finns på behandlingsfronten.

AKUT SVÅRT NEUROLOGISKT SJUKA

Efter rasten tog Einar Eriksson, specialist i neurologi och internmedicin vid Karolinska Universitetssjukhuset och docent vid Karolinska Institutet, vid och föreläste om handläggning vid akut vård av svårt neurologiskt sjuka. Den röda tråden i Erikssons presentation var att man ”så långt som möjligt bör undvika att tidigt fatta beslut som försämrar prognosen för patienten”. Neurologin har utvecklats till att bli en mer akut- och interventionsinriktad specialitet, men har vi verkligen förbättrat handläggningen av patientgruppen som kommer in med låg medvetandegrad? Enligt journalgranskningsstudier från tre svenska sjukhus intuberas en stor del av dessa patienter sent eller inte alls. Att inte intubera är att införa en behandlingsbegränsning som i flertalet studier visat sig vara en prediktor för sämre ut-



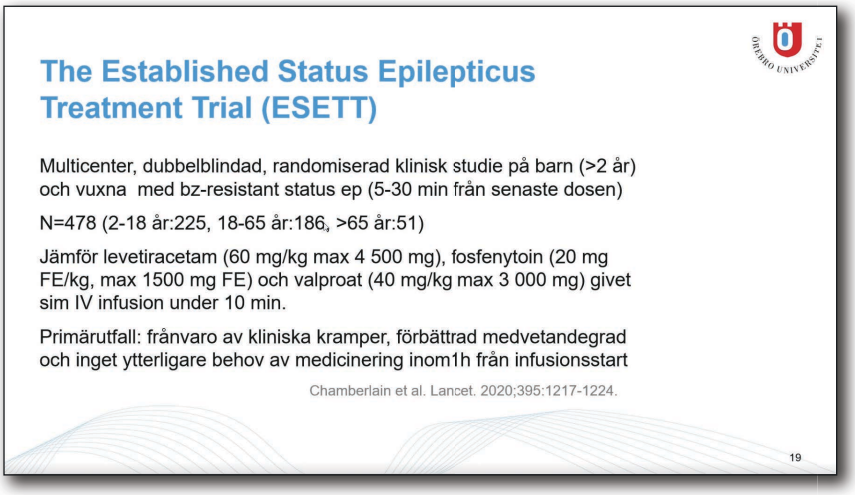
Einar Eriksson sammanfattar vinsterna med att ge akut svårt neurologiskt sjuka patienter med medvetandesänkning en hög initial vårdnivå.

fall. Eriksson menade att vi tar avgörande beslut för dessa patienter innan vi har tillgång till full diagnostik och att vinsterna, såsom säkrare prognostisering, bättre outcome och möjligheten att fullfölja patientens önskan om donation, missas då man väljer bort initial intubation eller högre vårdnivå. Därpå följde ett resonemang om varför vi har så bråttom att fatta dessa beslut och en sammanfattande slutsats i form av förslag till generell policy om att patienter med akut hjärnskada bör intuberas och IVA-vårdas det första dygnet.

FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV STATUS EPILEPTICUS

Det andra föreläsningsblocket rörde epilepsi och epilepsibehandling. Först ut var Mia von Euler, professor i neurologi vid Örebro Universitet och överläkare vid Neuro- och rehabmedicinska kliniken. Föreläsningen inleddes med en uppdatering om evidensläget kring status epilepticus. Sammanfattningsvis finns god evidens för tidig behandling med bensodiazepiner både prehospitalt och på sjukhus. Vid etablerat status epilepticus fann ESETT-studien likartade effekter av valproat, fenytoin och levetiracetam, och alla preparaten är lämpliga behandlingsval. Evidensen kring refraktära status är mycket mer bristfällig. Konsensus är i nuläget sövning till burst suppression och upptitrering av epilepsiläkemedel.

Föreläsningens andra halva rörde koncentrationsbestämningar, ett användbart verktyg med några viktiga fallgropar. Målkoncentration varierar mellan individer, och riktvärden för dalkoncentrationer kan inte användas vid kontinuerlig läkemedelsinfusion. Överdoserade epilepsiläkemedel kan i sig utlösa kramper, vilket gör att koncentrationer kan vara viktiga redan på akutrummet. Kom också ihåg att in- och utsättning av interagerande läkemedel påverkar koncentrationer av flera antiepileptika.



Beskrivning av ESETT-studiens resultat från Mia von Eulers föredrag.

EEG PÅ IVA

Blockets andra föreläsare var Åsa Amandusson, överläkare i neurofysiologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala samt Universitetssjukhuset Örebro. EEG-monitorer blir allt vanligare på IVA, med frågor till neurologer om en snabb tolkning jourtid. Registrering på IVA med kontinuerligt EEG (cEEG) har flera felkällor och risk för artefakter. Tolkningen kan delas in i tre huvudsakliga steg:

1. Kontrollera att alla sladdar är inkopplade! Kontrollera även att impedansen inte är för stor, vilket gör signalen brusig.

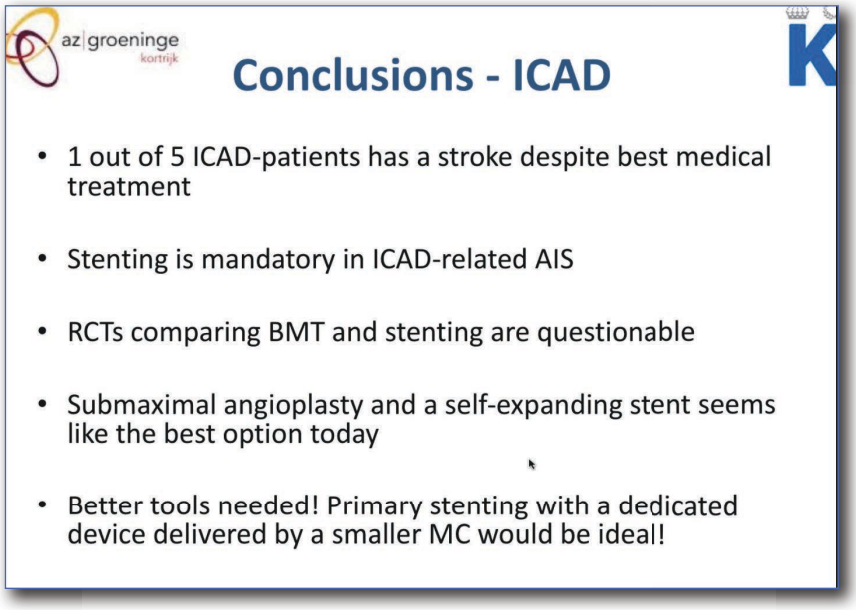
2. Använd trendkurvan för att välja delar av rå-EEG att granska närmare. Vid status epilepticus är kurvan ofta sågtandsformad, men det finns flera andra typiska utseenden vid anfall. Kurvan är kraftigt filtrerad, och kan inte ensam användas för att utesluta anfall.

3. Granska utvalda delar av rå-EEG efter bakgrundsrytm, burst suppression och epileptisk aktivitet.

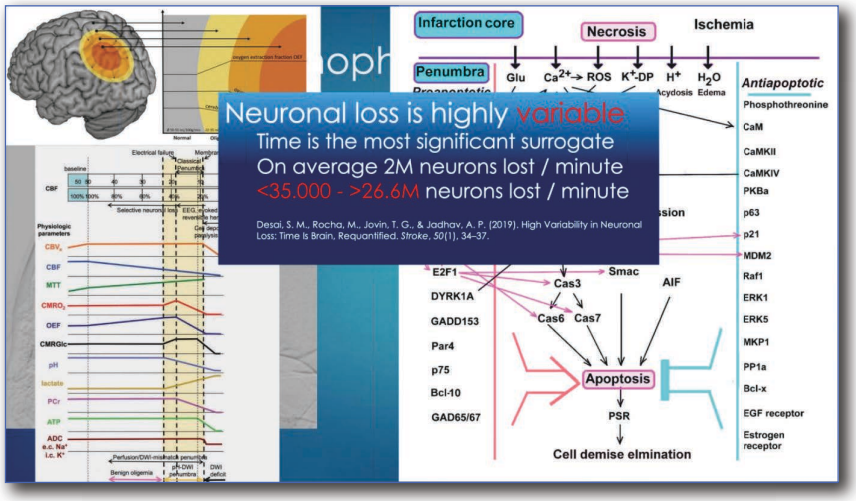
Detta kortfattade förfarande täcker givetvis inte hela EEG-tolkningens svåra konst. Amandusson rekommenderar den som inte är mycket säker på sin bedömning att ge bästa epilepsibehandling i väntan på diskussion med neurofysiolog dagtid.

AUTOIMMUN ENCEFALIT

Fredrik Piehl återkom sedan med en föreläsning om autoimmuna encefaliter. Vid status epilepticus måste strukturella, metabola och infektiösa orsaker eftersökas. De autoimmuna encefaliterna är en viktig differentialdiagnos, då 88 procent av dessa patienter kan få krampanfall. En viktig ledtråd för autoimmun genes är en prodrom av infektiösa eller psykiatriska symtom, från beteendestörning till psykos. Likvorbilden är ofta inflammatorisk, men fynden kan vara diskreta. MRT, EEG, likvorodling



Sammanfattning kring behandling av ICAD från Tommy Anderssons föreläsning.



Det finns en stor variabilitet mellan individer i nervcellsskadan som uppstår vid stroke, menar Alex Solich, och det kan användas för att skräddarsy reperfusionsbehandlingen.

och cytologi samt neuronala och paraneoplastiska antikroppar är andra delar i diagnostiken.

NMDA-receptorencefalit är en av de vanligare autoimmuna varianterna, och bör alltid eftersökas vid status epilepticus av okänd orsak. Antikroppsanalyser är dock inte hundraprocentiga, och vid stark klinisk misstanke bör proverna tas om. Behandlingen för autoimmun encefalit utgörs av steroider i kombination med IvIg eller plasmaferes, samt tumöroperation vid en paramalign koppling.

BAKRE CIRKULATION OCH ICAD

Det sista föreläsningsblocket rörde stroke med fokus på akut behandling i form av neurointervention. Förste föreläsare var Tommy Andersson, professor i neurointervention vid AZ Groeninge i Belgien samt Karolinskas neurointerventionsenhet i Stockholm, som talade om vad som är speciellt med bakre cirkulationen och hur Intracranial Artherosclerotic Disease (ICAD) behandlas i detta kärlområde.

Den bakre cirkulationen har flera unika karakteristika då där finns många perforanter och kollateraler, varför kärlen påverkas mer lokalt vid en stroke, jämfört med en stroke i främre cirkulationen, då flödet istället påverkas "nedströms". Anatomiska varianter kan påverka möjligheterna till intervention, med risk att stänga av kärl om stent måste användas. Blodförsörjningen kan heller inte delas upp i höger och vänster sida som i främre cirkulationen, vilket gör exempelvis perfusions-CT svårare att använda för diagnostik.

ICAD innebär alltså arterosklerotisk sjukdom i hjärnans kärl. I Sverige rör det sig om 5–10 procent av patienter med stroke i basiliarisområdet. Patienterna kan insjukna subakut på grund av övergående ocklusion eller hemodynamisk hypoperfusion, men också med akuta strokesymtom. De löper stor risk för nya tromboser i akutläget trots intervention, och hög risk för ny kärlhändelse det närmaste året. Enligt Andersson är akuta fall i behov av stentning för att undvika återinsjuknande. Däremot är ett perfekt flöde inte nödvändigt, då alltför aggressiv reperfusion kan skada andra kärl.

STROKEBEHANDLING I FÖRLÄNGT TIDSFÖNSTER

Dagens sista föreläsning framfördes av Alex Solich, strokeinriktad neurointerventionskonsult vid Örebro Universitetssjukhus, som dessförinnan under fyra år lett uppbyggnaden av den endovaskulära enheten vid Pécs Universitet, vilken växt till att bli en av de största i Ungern. Med erfarenhet från detta upptagningsområde på 1,2 miljoner invånare, 93 LVO (Large Vessel Occlusion) per 100.000 och 38 trombektomier per 100.000 invånare ska han nu medverka till att organisera ett trombektomicenter i Örebro, vars upptagningsområde motsvarar 14 procent av all akut ischemisk stroke i Sverige. Solich poängterar att neuronskada vid ischemisk stroke varierar stort mellan individer och vid olika sjukdomsmekanismer. Alltmer framträder bilden av "slow och fast progressors", där en likartad ocklusion kan ge varierande symtomgrad och progress hos olika patienter. Ju mer data vi samlar med hjälp av visualisering av penumbra och beräkningar av den ischemiska skadan, desto tydligare blir utvecklingen att vi istället för fasta tidsgränser för reperfusionsbehandling, närmar oss ett mer individualiserat och skräddarsytt förhållningssätt. Från fasta tidsfönster som beslutsunderlag rör vi oss mer mot konceptet "vävnadsfönster", och det finns många patienter som kan gynnas av detta.

Nästa årliga ANS-sammankomst arrangeras i Falun den 3–4 februari 2022. Förhoppningsvis kan detta ske IRL.

AVSLUTNING OCH ÅRSMÖTE

Mötet avslutades med att föreningens hedersfulla pris ”The Gyllene Headset Award” tilldelades Marco Brizzi för lång och trogen tjänst inom akutneurologin och ANS-styrelsen. Det tillkännagavs att ANS nästa årliga sammankomst kommer att arrangeras i Falun 3–4 februari 2022, under ledning av Joakim Hambreus. Vi håller alla tummarna för att det då kommer att bli IRL – även om man kan konstatera att In Silico-versionen fungerade över förväntan! Intresset för akutneurologi var i år större än någonsin trots brinnande pandemi, vilket är mycket glädjande. Efter detta följde som dagens sista punkt ANS årsmöte. Annica Nordanstig, överläkare neurologkliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset, valdes till ny ordförande och Felix Andler, neurolog vid neurologi- och rehabiliteringskliniken, Centralsjukhuset i Karlstad, och Kristin Hellfeldt valdes in som nya ledamöter.

Utöver de stående webbinarierna som sänds onsdagar kl 12.15 till 12.50 via videolänk (http://akutneurologi.org) är nästa tillfälle att fördjupa sig inom akutneurologi ANS halvdag om CNS-infektioner på Neurologidagarna 19–21 maj. Vi ses där!

MAX PETTERSSON
ST-läkare inom Neurologi, Universitetssjukhuset i Örebro
max.pettersson2@regionorebrolan.se

LINDA SÄLL
Specialistläkare i Neurologi, Karolinska Universitetssjukhuset och sekreterare i ANS
linda.sall@sll.se

Lillhiärnans roll i timing av rörelser

Tidsmässig kontroll, ”timing”, är en viktig aspekt av alla rörelser. Betänk vad som händer om du lutar tekoppen en bråkdel av en sekund innan du fört den mot munnen eller om en pianist trycker ner en tangent några millisekunder för sent! Det räcker faktiskt att en tangentnedtryckning är feltimad med 20 millisekunder för att en vaken lyssnare skall höra felet. En särskilt viktig typ av rörelser som man inte får glömma är vårt tal – det blir helt obegripligt om inte varje ljud kommer i rätt ögonblick. Läs mer i denna spännande artikel av **Germund Hesslow**, professor i neurofysiologi vid Lunds universitet.

Det har länge varit ett mysterium hur denna timing går till. Det verkar dock som om många hjärnregioner är inblandade.[1] Yvonne Johansson har nyligen beskrivit den roll som så kallade ”medium spiny neurons” i Striatum spelar i timing (Neurologi i Sverige, 10 Juni, 2020). Här tänkte jag beskriva det vi vet om en annan struktur som är viktig för tidsmässig kontroll av rörelser, nämligen cerebellum,[2] där man de senaste åren har påvisat existensen av en sorts ”mikroklockor”.

Cerebellum tycks vara säte för inlärda automatiserade rörelser. Parkinsonpatienter har svårt att initiera automatiska sekvenser, men när sådana sekvenser väl kommit igång kan de ofta fortlöpa relativt problemfritt med korrekt timing. Ett exempel på en parkinsonpatient med grava symtom, som likväl kan spela piano häpnadsväckande bra, kan beskådas i detta Youtubeklipp:https://www.youtube.com/watch?v=FFx3MDQ-osY

> Kunskapen om cerebellums roll i timing kommer ifrån studiet av en mycket enkel typ av motorisk inlärning, en betingad blinkreflex.

Kunskapen om cerebellums roll i timing kommer ifrån studiet av en mycket enkel typ av motorisk inlärning, en betingad blinkreflex. Den betingade reflexen har betraktats som en fundamental form av associativt minne alltsedan den beskrevs av Ivan Pavlov[3] för mer än ett århundrade sedan och blinkbetingning har blivit en populär experimentell modell

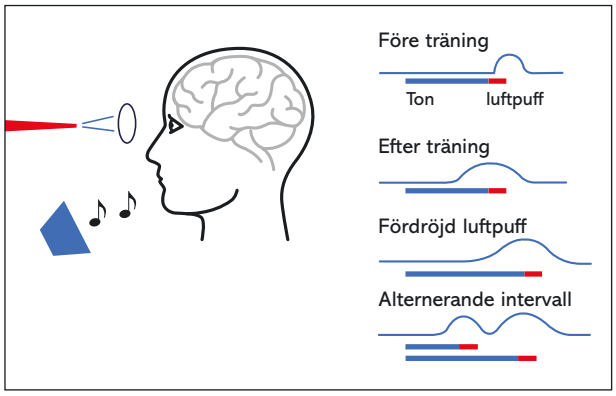


Bild 1: Blinkbetingning, modellsystem för att studera inlärning av nya associationer och av timing. En ton åtföljs av en luftpuff mot ögat efter några hundra millisekunder. Luftpuffen, men inte tonen, utlöser en blinkning dvs en rörelse av ögonlocket (överst till höger). Efter flera parningar utlöser tonen själv en blinkning före luftpuffen. Den inlärda blinkningen är exakt timad. Om luftpuffen kommer senare, lär sig försökspersonen att fördröja blinkningen lika mycket. Om intervallet mellan ton och luftpuff växlar, lär man sig en "dubbel" blinkning.

för motorisk inlärning. Den är lätt att etablera och mäta och tycks fungera likartat hos alla däggdjur, inklusive människan. En luftpuff som riktas mot hornhinnan utlöser en blinkreflex. Om ett neutralt stimulus, till exempel en ton, regelbundet föregår luftpuffen kommer tonen efter en tids träning själv att utlösa en blinkning [Bild 1]. Nästan vilket stimulus som helst kan användas och kan kopplas med nästan vilken motorisk reflex som helst.

Den betingade reflexen är precist timad. Den når normalt sitt maximum just när luftpuffen kommer, det vill säga just när den gör mest nytta för att skydda ögat. Om man låter tonen föregå luftpuffen med exempelvis 250 millisekunder, kommer den betingade blinkningen att nå sitt maximum vid 250 millisekunder. Ökar man tiden mellan ton och luftpuff till 500 millisekunder kommer blinkningen efter en tids ytterligare träning att istället nå sitt maximum vid 500 millisekunder. Om man växlar mellan två olika intervall mellan ton och luftpuff, blir resultatet två blinkningar i snabb följd anpassade till var sitt intervall [Bild 1].

Man visade redan på 1980-talet att den betingade reflexen hos kaniner försvinner om man blockerar utflödesvägen från cerebellum eller de djupa kärnorna och kan inte läras in igen. Däremot går det utmärkt att lära in en betingad blinkreflex hos ett försöksdjur som decerebrerats, det vill säga helt saknar storhjärna och basala ganglier, men har en intakt cerebellum. Senare forskning har visat att inlärningen äger rum i cerebellums cortex, närmare bestämt i Purkinjecellerna.

Cerebellums bark har flera egenskaper som gör den unikt lämpad för inlärning av nya associationer. Den funktionella enheten i cerebellum är ett sagittalt orienterat band av något hundratal Purkinjeceller, en så kallad mikrozon.[4] Varje muskel kontrolleras av en eller flera mikrozoner. Purkinjecellerna har stora enormt förgrenade dendritträd som breder ut sig i ett plan, vinkelrätt mot foliet.

Purkinjecellerna har (utöver lokala inhibitoriska interneuron) två mycket olika typer av inflöden [Bild 2]. Interaktionen mellan dessa inflöden är nyckeln till förståelsen av hur cerebellum fungerar. Dels mottar varje Purkinjecell en enda så kallad klättertråd från nedre oliven i pons. Klättertråden förmedlar "felsignaler"; den indikerar att den muskel som kontrolleras av mikrozonen inte gör vad den skall i den aktuella situationen och instruerar Purkinjecellen att ändra sitt reaktionsmönster i sådana situationer i framtiden.

> Eftersom det finns minst en mikrozon för varje muskel och en mikrozon får information om alla stimuli, finns det kontaktvägar från alla stimuli till alla motoriska responser.

Den andra typen av inflöde informerar Purkinjecellen om den aktuella situationen. Från ponskärnorna går signaler i så kallade mosstrådar upp till cortex. Dessa fibrer förmedlar information från alla sinnesorgan men också descenderande signaler från storhjärnans bark. Mosstrådarna går upp till granulaceller vars axoner löper vidare upp till cortex där de grenar upp sig T-formigt för att sedan bilda synapser med Purkinjecellerna. Dessa axoner löper parallellt med varandra och parallellt med lillhjärnans folier och kallas därför parallelltrådar. På grund av det tredimensionella arrangemanget,

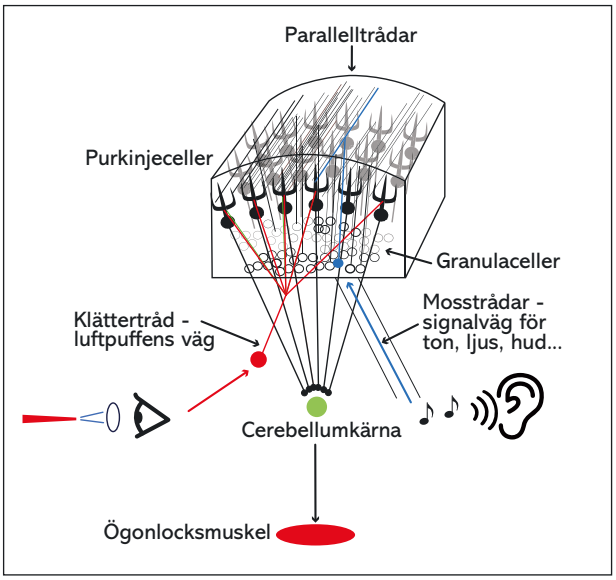


Bild 2: En cerebellär modul som kontrollerar ögonlocksrörelser. En rad Purkinjeceller i cerebellums cortex projicerar via en cerebellär kärna till ögonlocksmuskeln. Luftpuffen signaleras till Purkinjecellerna via klättertrådar (en per Purkinjecell). Alla sensoriska modaliteter signaleras via mosstrådar till granulaceller och sedan via parallelltrådar (flera hundra tusen per Purkinjecell). Purkinjecellerna lär sig att reagera på en signal i parallelltrådarna efter parning med klättertrådssignalen.

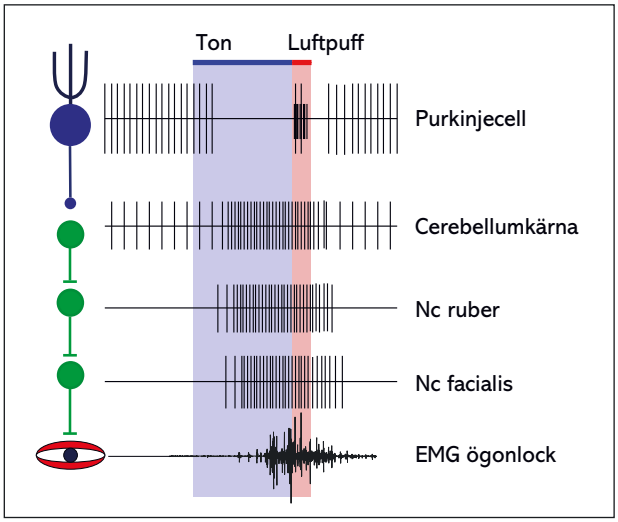


Bild 3: Den toniskt aktiva Purkinjecellen hämmar aktiviteten i den cerebellära kärnan. För att aktivera kärncellerna krävs en timad paus i Purkinjecellen. Sådana pauser i Purkinjecellens fyrning kan registreras när en betingad reflex har etablerats.

med Purkinjecellernas dendriter orienterade vinkelrätt mot folierna, kan många parallelltrådar kontakta Purkinjecellerna. Man har beräknat att antalet granulaceller överstiger det totala antalet celler i hela resten av CNS och *flera hundra tusen parallelltrådar, som signalerar allt som händer organismen, kan kontakta en enda Purkinjecell*.

Eftersom det finns minst en mikrozon för varje muskel och en mikrozon får information om alla stimuli, finns det kontaktvägar från alla stimuli till alla motoriska responser. Om synapserna mellan parallelltrådar och Purkinjeceller kan modifieras, har vi alltså ett maskineri för att lära in vilket stimulus-responssamband som helst.

Vi vet nu att en luftpuff mot cornean ger upphov till en signal i klättertrådarna till just de Purkinjeceller som styr ögonlocksmuskeln medan t.ex. toner, ljussignaler eller hudstimulering aktiverar parallelltrådar till Purkinjecellen.[5]

Purkinjecellerna är inhibitoriska medan utflödesvägen från cerebellums kärnor till ögonlocksmuskeln är excitatoriska. För att kunna utlösa en blinkning måste Purkinjecellen därför minska sin fyrning. Det som krävs är med andra ord en paus i Purkinjecellens spontana bakgrundsaktivitet så som illustreras i Bild 3.

Om man registrerar aktiviteten hos de Purkinjeceller som kontrollerar ögonlocket under inlärning av en betingad blinkning kan man observera just detta. Före träningen händer ingenting i Purkinjecellen när tonen presenteras, men efter ett par timmars träning med parad stimulering börjar Purkinjecellen minska sin fyrning som svar på tonen. Efter ytterligare en stunds träning utlöser tonen en paus i fyrningen [Bild 3].[6]

Denna paus är timad precis som den betingade blinkreflexen[7] och det är nu klart att det är denna paus som driver den betingade reflexen. När man växlar mellan två olika intervall mellan ton och luftpuff, uppkommer två distinkta pauser, även detta precis som beteendet. Purkinjecellen kan med andra ord lära sig inte bara att tima sina svar – den kan lära sig en sekvens av timade svar.[8]

Vad är det då som händer vid inlärningen? Ett svar som styrt nästan all forskning om minne och inlärning sedan Cajal[9] för mer än hundra år sedan beskrev synapsen, är att *"memories are thought to be encoded by modification of synaptic strength"* (Wikipedia).

Parallelltrådarna i cerebellum frisätter glutamat som verkar på excitatoriska glutamatreceptorer (AMPA-receptorer) och man har tänkt sig att inlärningen i cerebellum uppkommer genom att klättertrådsimpulser undertrycker de parallelltrådssynapser som är aktiva samtidigt, så kallad "long-term depression".[10] Detta skulle förändra balansen mellan från parallelltrådarnas excitation och inhibition från GABAerga interneuron, så att de senare åstadkommer en under-

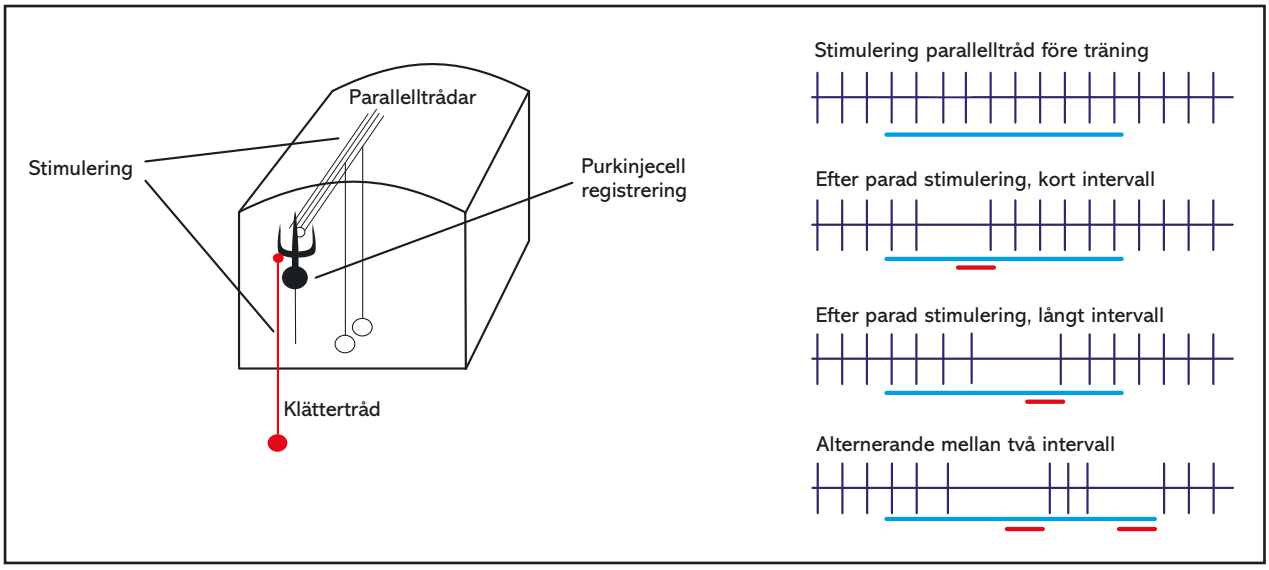


Bild 4: Experiment som visar att timermekanismen sitter i Purkinjecellen. Vid parad stimulering av parallell- och klättertrådar lär sig cellen att reagera med fyrningsmönster som visas till höger.

tryckning av fyrningen. Ett problem med denna hypotes är dock att den inte kan förklara timingen. För att lösa detta problem förde en del forskare fram hypotesen att det finns olika fördröjningar i granulacellerna så att bara de parallelltrådar som är aktiva samtidigt med luftpuffen blir påverkade.

Man kan testa denna hypotes genom att elektriskt stimulera parallelltrådar direkt. Några fördröjningar kan då inte uppkomma och om Purkinjecellen ändå kan lära sig timade svar, måste timingmekanismen sitta i cellen själv. Experiment på försöksdjur [Bild 4] har visat att Purkinjecellen kan lära sig timade pauser och till och med multipla timade pauser som svar på stimulering av parallelltrådarna.[11] Detta visar att timingmekanismen sitter i själva Purkinjecellen, som alltså måste ha någon form av mikroklocka, som kan registrera tiden mellan parallelltråds- och klättertrådssignalerna, det vill säga tonen och luftpuffen och sedan generera en respons med ett timing som motsvarar denna fördröjning. Experimentet visar förstås också att den klassiska synen på inlärning som förändring av synaptisk styrka måste kompletteras med en helt annan minnesmekanism, nämligen lagring av tidsintervall.

> Det förhållandet att cerebellum har reciproka förbindelser med områden som anses involverade i kognitiva och emotionella funktioner som prefrontala cortex och hypothalamus antyder att cerebellära mekanismer kan vara viktigt för icke-motoriska funktioner.

Det ligger nära till hands att tänka sig att pianospelarens tangentnedtryckning är som en betingad reflex, där Purkinjecellerna som styr en viss fingermuskel lärt sig att pausa vid rätt tidpunkt(er) när parallelltrådarna signalerar en kombination av toner, proprioceptiv information från fingrarna och åsynen av noterna.

Den grundläggande cerebellära modul som beskrivits ovan upprepas över hela cerebellums cortex och ser ungefär likadan ut överallt.[4] Troligen fungerar olika regioner på ungefär samma sätt fastän in- och utflödena är olika. Det förhållandet att cerebellum har reciproka förbindelser med områden som anses involverade i kognitiva och emotionella funktioner som prefrontala cortex och hypothalamus antyder att cerebellära mekanismer kan vara viktigt för icke-motoriska funktioner. Faktum är att när uppmärksamheten väl har fästs på detta, har man observerat såväl kognitiva som emotionella symtom vid cerebellära tillstånd och cerebellära anomalier har setts hos patienter med till exempel autism och ADHD.[12-15] Det är hög tid att även i kliniken uppmärksamma den struktur i hjärnan som innehåller mer än hälften av dess nervceller.

GERMUND HESSLOW
Professor i neurofysiologi, Lunds universitet
germund.hesslow@med.lu.se

REFERENSER

1. Petter EA, Lusk NA, Hesslow G, Meck WH. Interactive roles of the cerebellum and striatum in sub-second and supra-second timing: Support for an initiation, continuation, adjustment, and termination (ICAT) model of temporal processing. Neurosci Biobehav Rev 2016;71:739-755.

2. Bareš M, Apps R, Avanzino L, et al. Consensus paper: Decoding the Contributions of the Cerebellum as a Time Machine. From Neurons to Clinical Applications. The Cerebellum 2019;18:266-286.

3. Pavlov IP. Conditioned reflexes. An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex (transl. and edited by Anrep,G.V.). London: Oxford University Press, 1927.

4. Apps R, Garwicz M. Anatomical and physiological foundations of cerebellar information processing. Nature Reviews: Neuroscience 2005;6:297-311.

5. Yeo CH, Hesslow G. Cerebellum and conditioned reflexes. Trends in Cognitive Sciences 1998;2:322-330.

6. Jirenhed DA, Bengtsson F, Hesslow G. Acquisition, extinction, and reacquisition of a cerebellar cortical memory trace. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 2007;27:2493-2502.

7. Jirenhed DA, Hesslow G. Learning stimulus intervals--adaptive timing of conditioned purkinje cell responses. Cerebellum 2011;10:523-535.

8. Jirenhed D-A, Rasmussen A, Johansson F, Hesslow G. Learned response sequences in cerebellar Purkinje cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2017;114:6127-6132.

9. Cajal S. La fine structure des centres nerveux. Proc R Soc Lond 1894;55:444–468.

10. Ito M, Yamaguchi K, Nagao S, Yamazaki T. Long-term depression as a model of cerebellar plasticity. Prog Brain Res 2014;210:1-30.

11. Johansson F, Jirenhed DA, Rasmussen A, Zucca R, Hesslow G. Memory trace and timing mechanism localized to cerebellar Purkinje cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2014;111:14930-14934.

12. Koziol LF, Budding D, Andreasen N, et al. Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition. The Cerebellum 2014;13:151-177.

13. Adamaszek M, D'Agata F, Ferrucci R, et al. Consensus Paper: Cerebellum and Emotion. The Cerebellum 2017;16:552-576.

14. Schmahmann JD. Dysmetria of thought: clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. Trends in Cognitive Sciences 1998;2:371.

15. Buckner Randy L. The Cerebellum and Cognitive Function: 25 Years of Insight from Anatomy and Neuroimaging. Neuron 2013;80:807-815.

Lamotrigin Aurobindo
lamotrigin

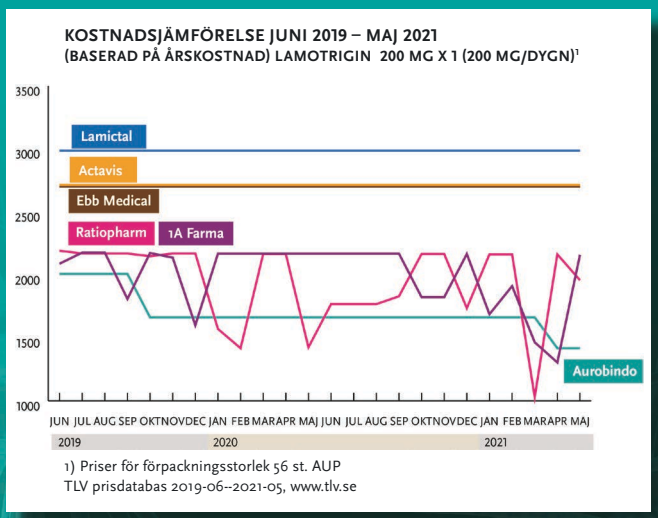
Vid behandling av bipolär sjukdom och epilepsi.

Väljer du det billigaste alternativet?

Flera regioner rekommenderar utbyte till det billigaste generikaalternativet.

Lamotrigin Aurobindo från Orion är det mest kostnadsbesparande alternativet över tid.[1]

Lamotriginläkemedel måste *väljas aktivt vid receptförskrivning* då de inte byts ut automatiskt på apotek.



1) Priser för förpackningsstorlek 56 st. AUP
TLV prisdatabas 2019-06--2021-05, www.tlv.se

1. Kostnadsutveckling (AUP), TLV prisdatabas juni 2019–maj 2021.

ORION PHARMA AB | BOX 85 | 182 11 DANDERYD | ORIONPHARMA.SE

Lamotrigin Aurobindo (lamotrigin) N03A [Rx] (F). **Epilepsi**: Vuxna och ungdomar från 13 år och äldre: Tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall. Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Lamotrigin Aurobindo ges som tilläggsbehandling men kan ges som initialt antiepileptikum vid start av behandling av Lennox-Gastaut syndrom. Barn och ungdomar från 2 till 12 år: Tilläggsbehandling av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Monoterapi av typiska absenser. **Bipolär sjukdom:** Vuxna från 18 år och äldre: Prevention av depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder. Lamotrigin Aurobindo är inte indicerat för akut behandling av maniska eller depressiva episoder. Tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2018-12-11

Tusentals personer med epilepsi saknar effektiv behandling

Nästan 13.000 patienter i Sverige lever varje dag med risk för epilepsianfall. Vi har pratat med läkaren och forskaren Elinor Ben-Menachem som har ägnat hela sin karriär åt epilepsi och gör sitt yttersta för att fler ska bli anfallsfria.

– För att hjälpa patienter med epilepsi måsta man vara kreativ, våga gå in i nya områden och ta chansen att testa nya behandlingsmöjligheter, säger Elinor Ben-Menachem.

Hon är pensionär men fortfarande adjungerad professor i neurologi med speciell inriktning mot epilepsi vid sektionen för klinisk neurovetenskap vid Sahlgrenska akademin. Elinor Ben-Menachem är född i Kalifornien. Efter att ha inlett sin karriär som neurolog på Sahlgrenska Universitetssjukhuset återvände hon till USA för att under några år utbilda sig till epilepsiläkare på UCLA, University of California, Los Angeles. Sedan många år bor hon nu i Sverige och träffar regelbundet patienter vid flera kliniker i Västra Götalandsregionen. Samtidigt forskar hon på Sahlgrenska akademin.

30 PROCENT BLIR INTE ANFALLSFRIA

I Sverige lever cirka 81.000 personer med manifesterad epilepsi. En tredjedel i patientgruppen har anfall som inte går att kontrollera med de läkemedel som finns i dag.

Ungefär 10 procent av epilepsipatienterna kan opereras för att bli i princip helt anfallsfria.

– Men vad gör du med resterande 90 procent som inte kan erbjudas kirurgi? Det är det jag har ägnat min karriär åt. Hur kan vi hjälpa dessa patienter? frågar sig Elinor Ben-Menachem.

Sjukdomen kan få allvarliga konsekvenser som ökad dödlighet och ökad risk för olycksfall, men Elinor Ben-Menachem vill inte gå in närmare på det. Istället fokuserar hon på vad som faktiskt är möjligt att göra.

Jag säger till alla mina patienter ”Jag ger inte upp om inte du gör det. Om vi inte hittar rätt medicin nu så kanske vi gör det i morgon. Men om du ger upp, då får du acceptera den behandling du har och vara nöjd med det. Vill du gå vidare så följ med mig så kan vi utforska om vi inte kan förbättra ditt liv”, säger hon.

STÄNDIG ORO FÖR ANFALL

Att leva med okontrollerad epilepsi innebär en stor påfrestning i livet. Anfallen kan komma vid olämpliga och oförutsägbara tillfällen. Många patienter vittnar om begränsningar i livet och känslan av att tappa kontrollen.

– Allt påverkas. Jobbet, familjesituationen och de sociala relationerna blir kanske inte det man hade tänkt sig. Om du har stora generaliserade kloniska anfall, där du ramlar och skakar, då är det

Elinor Ben-Menachem menar att det viktigt att fokusera på vad som faktiskt är möjligt att göra för personer med terapiresistent epilepsi.

ett liv med många benbrott, mycket mediciner, ingen bilkörning och du lever med en ständig oro, säger Elinor Ben-Menachem.

RÄTT BEHANDLING KRÄVER ENGAGEMANG

Det finns drygt 25 läkemedel för att behandla epileptiska anfall. Men för att kunna ge rätt medicin krävs mycket kunskap. Det läkemedel som fungerar felfritt för en patient kan ge starka biverkningar för någon annan, eller så har det ingen effekt alls. Elinor Ben-Menachem gör därför grundliga utredningar kring varje patient.

– Du måste veta vilka andra mediciner personen tar, om det finns psykiatriska problem, suicidförsök, kognitiva problem, minnessvårigheter, problem i skolan. Hur var uppväxten? Feberkramper? Hur var tonåren? Du måste se hela människan. Om du går igenom personens liv kronologiskt och håller dig till de viktiga frågorna för epilepsi och co-morbiditeterna, så bygger du upp en idé kring vilken behandling som kan fungera, säger hon.

VIKTIGT MED KLINISKA PRÖVNINGAR

För att driva utvecklingen framåt har Elinor Ben-Menachem större delen av sin karriär deltagit i olika forskningsprojekt i både Sverige och USA. Hon testar nya läkemedel och nya behandlingar i olika kliniska prövningar och undersöker verkningsmekanismer om olika epilepsimediciner och stimuleringsprocedurer.

– Jag håller mig uppdaterad om vad som är i pipeline. Hur olika preparat hjälper olika människor. Det måste testas. Jag kan bota en råtta med vilken epilepsi som helst, men att föra över det till en människa är något helt annat.

Hon tror att det finns ett motstånd mot att delta i kliniska prövningar hos många av kollegorna.

– Det är ett problem att det är så tidsödande. För att göra de avgörande stora studierna är det väldigt mycket administrativt arbete och allting är online, det blir allt tråkigare, opersonligt och jag tror att många inte vill lägga den tid det tar att genomföra studier. Men om ingen ägnar sig åt kliniska prövningar och nya läkemedel så står vi och stampar.

GÅTAN KOMMER ATT LÖSAS

Elinor Ben-Menachem tror att gåtan med epilepsi så småningom kommer att lösas.

– Epilepsi är ett symtom på att något är fel i hjärnan, men det kan vara många olika anledningar till vad som är fel. Vi kommer att kunna lösa det ena problemet efter den andra. Till exempel vet vi att genetik är extremt viktigt, det behöver utredas mer.

Hela tiden utvecklas nya mediciner och flera läkemedel som är godkända inom EU kan snart vara godkända även i Sverige. I framtiden tror Elinor Ben-Menachem även att vi kommer se laserbehandlingar och behandling med RNS-elektroder.

– Det är spännande med all forskning som pågår om nya terapimöjligheter. Det som verkligen har varit revolutionerande är RNS-elektroder i hjärnan – en platta som registrerar och ger stimulering, och som när man får ett anfall eller början till ett anfall kan avbryta det. Kanske kommer man snart att kunna få en varning en halvtimme innan ett anfall.

HAR PRISATS AV AMERIKANERNA

För sitt enträgna arbete belönades hon 2017 med utmärkelsen Lifetime Accelerator Award som varje år delas ut av *The Epilepsy Foundation of America*. Hon prisas för sin stora betydelse för många patienter, men också för att vara en viktig inspirationskälla för kollegor och framtida generationer av specialister inom fältet.

VAD ÄR DET SOM DRIVER?

– Jag har ett mantra, jag ger aldrig upp om patienten inte gör det. Jag tycker att det är så spännande eftersom man har patienter från bebisar upp till 120 år, det är för mig att se hela spannet av mänskligheten.

”TA INTE BORT LÄKEMEDEL SOM FUNGERAR”

Att patienter blir terapiresistenta och läkemedlet inte längre har någon verkan, det händer, men Elinor Ben-Menachem menar att det inte är det största problemet.

– För varje år som går och patienten är anfallsfri minskar risken för nya anfall. Sen händer det i svåra fall att patienten ändå får ett anfall, då måste vi börja om igen och försöka hitta ny behandling, men det är ovanligt.

Ett större problem menar hon är när läkare avslutar fungerande epilepsibehandling.

– Ett vanligt missförstånd är att det går att bota epilepsi med medicinering. Vi botar ingenting, vi håller bara sjukdomen i schack.

Ändå förekommer det att läkare rekommenderar patienter att trappa ner eller helt ta bort medicineringen.

– Patienten tycker att det låter rimligt eftersom man kanske har varit anfallsfri under många år och tror att epilepsin är botad, men det är mycket ovanligt att man botar epilepsi om det inte går att operera.

Elinor Ben-Menachem förklarar att det som sker när man tar bort läkemedlet är att epilepsin får fritt spelrum att bygga nya vägar och kopplingar i hjärnan och risken för anfall ökar.

– Sen är det inte så enkelt att sätta tillbaka medicinen och många gånger blir patienten inte anfallsfri igen. Därför menar jag att så länge patienten mår bra så gör vi ingen förändring, säger hon och fortsätter:

– Det finns en algoritm som heter Epilepsy Prediction Tools på internet där varje läkare som funderar över att ta bort epilepsimedicin kan gå in och räkna fram sannolikheten att patienten kan förbli anfallsfri efter utsättandet av medicinen. I bästa fall är det 20 procents risk att få tillbaka anfall och få patienter vill ta en så stor risk.

HÖGT PRIS FÖR OKONTROLLERADE ANFALL

Epilepsiläkemedlen är ofta dyra och många av de nya, ingår inte i högkostnadsskyddet eftersom TLV inte anser att nyttan motsvarar kostnaden. Elinor Ben-Menachem påpekar att det samtidigt är en stor samhällskostnad att många patienter inte blir anfallsfria.

– Om till exempel ett barn har epilepsianfall påverkar det hela familjen, det blir problem i äktenskapet, det blir problem med övriga barn i familjen, det krävs personliga assistenter, om det är nattliga anfall får ingen i familjen god sömn, barnet kan inte utvecklas i den grad som det skulle kunna eftersom barnet åker in och ut på barnsjukhuset hela tiden. Det är inte mänskligt när vi vet att vi skulle kunna hjälpa med rätt medicinering.

OJÄMLIK EPILEPSIVÅRD

Epilepsivården över landet ser också mycket olika ut. Elinor Ben-Menachem tror att det handlar om både personalbrist och avsaknad av intresse.

– Förhållandevis få vill ägna sig åt epilepsi eftersom det är ett svårt klientel. Epilepsivården är verkligen inte jämlik. Vi har riktlinjer och vi har epilepsicenter, men antalet patienter är enormt. Det är för många patienter för specialisterna att ta hand om. Resurserna räcker inte till.

Vad som måste till för att förbättra epilepsivården, tror Elinor Ben-Menachem, är att liksom i USA släppa fram yngre förmågor.

– I USA finns ”epilepsy fellowships”, det vill säga unga läkare som får träna inom epilepsi samt får forskningsanslag under vägledning av mer seniora kollegor.

Dessa traineeprogram bekostas av organisationer som *American Epilepsy Society* och *The Epilepsy Foundation of America*.

– Det är viktigt att ge de yngre en möjlighet att forska, föreläsa och vara delaktiga. Det kostar pengar och det stjäl uppmärksamhet från äldre kollegor, men det ska inte vara samma personer som hela tiden föreläser och får plats. Vi måste ge de unga en chans.

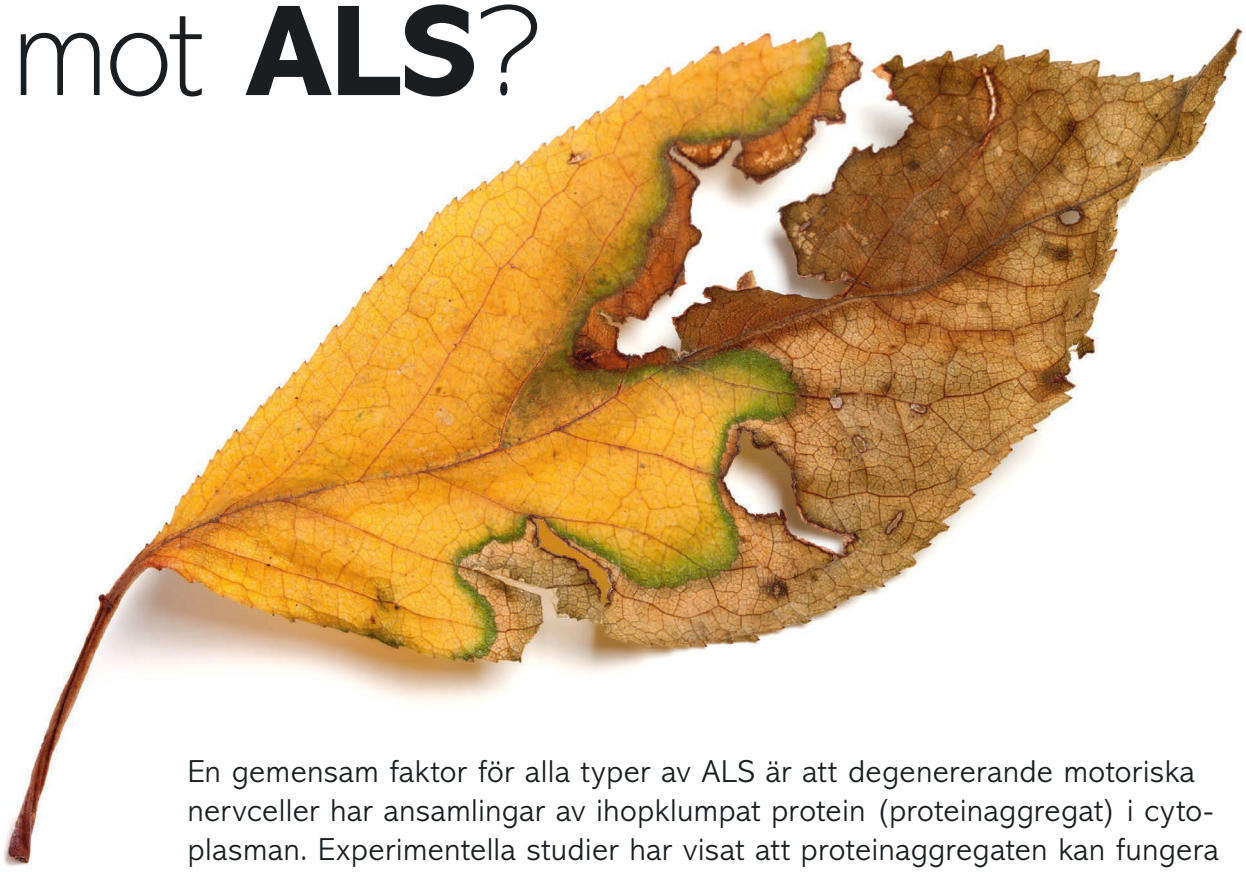
BETYDLIGT BÄTTRE I DAG

Innan Elinor Ben-Menachem måste rusa vidare till nästa möte betonar hon att det ändå hänt mycket de senaste decennierna.

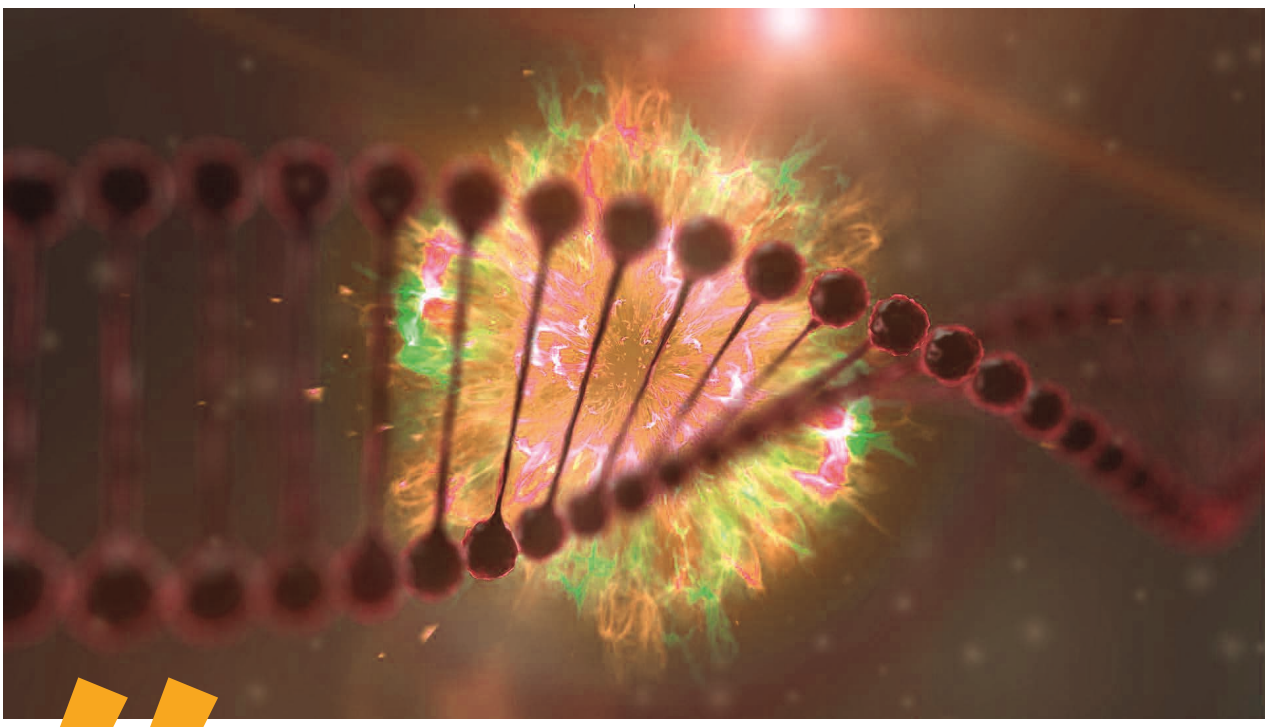
– Vi har hjälpt väldigt många och läget är mycket bättre i dag. De som får epilepsi nu har absolut en bättre framtid än de som diagnostiserades för 40 år sedan. Det är därför jag aldrig ger upp, utvecklingen går framåt.

MATILDA LANN,
medicinjournalist
Foto: TIM KRISTENSSON

Hopp om **nya immunterapier** mot **ALS**?



En gemensam faktor för alla typer av ALS är att degenererande motoriska nervceller har ansamlingar av ihopklumpat protein (proteinaggregat) i cytoplasman. Experimentella studier har visat att proteinaggregaten kan fungera som ”prioner”, som sprider sig mellan celler där de fortplantar sig för att bilda nya sjukdomsframkallande aggregat enligt samma mall. Fenomenet verkar vara en gemensam faktor för hur ALS och andra neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers- och Parkinsons sjukdom sprids mellan olika regioner i nervsystemet. ALS-forskare vid Umeå Universitet har nu utvecklat specifika antikroppar som kan binda, och minska spridning av sjukdomsassocierade SOD1-aggregat i transgena musmodeller för ALS. Försöken ger hopp om utveckling av nya immunterapier som kan bromsa sjukdomen.



> I dag har man identifierat ett 40-tal olika genetiska förändringar som kan orsaka eller öka risken för ALS. Sådana ALS-associerade genetiska förändringar kan i dag påvisas i omkring 15 procent av alla patienter.

ALS – EN MULTIVARIABEL GRUPP AV SJUKDOMAR

Amyotrofisk lateral skleros, ALS, är ett samlingsnamn på en grupp motorneurondegenerativa sjukdomar. Det finns många olika typer av ALS och symtomen och sjukdomsförloppet varierar. Gemensamt för alla varianter är att motoriska nervceller i hjärnan, hjärnstammen och/eller ryggmärgen degenererar och slutar signalera till skelettmusklerna. Musklerna som tappar nervimpulser blir allt svagare, och blir så småningom förlamade. Vanligtvis börjar symtomen i en enskild kroppsdel och sprider sig sedan stegvis till övriga skelettmuskler i kroppen. Patienterna avlider ofta inom 3 år efter diagnos, som ett resultat av koldioxidförgiftning eller lunginflammation när andningsmuskulaturen drabbas.

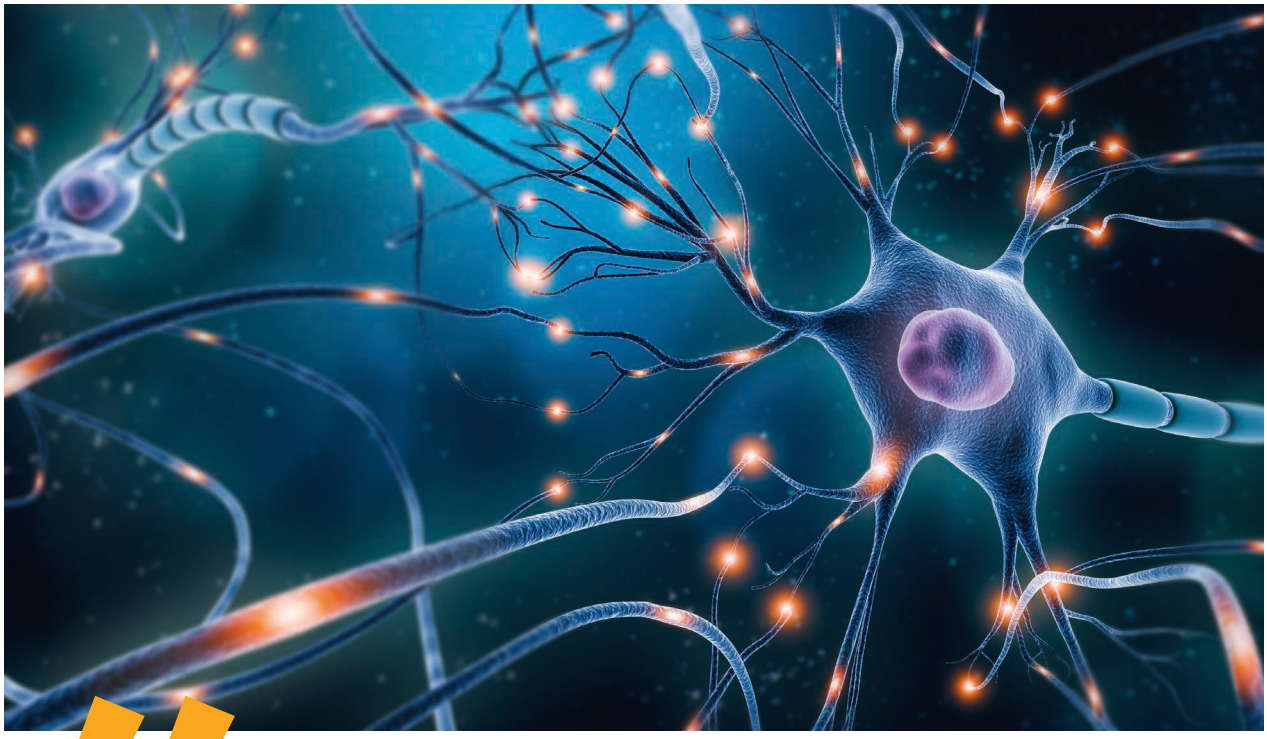
Åldrande är den största riskfaktorn och ALS drabbar fler män än kvinnor. Orsaken till 85 procent av fallen är dock fortfarande okänd. I dag har man identifierat ett 40-tal olika genetiska förändringar som kan orsaka eller öka risken för ALS. Sådana ALS-associerade genetiska förändringar kan i dag påvisas i omkring 15 procent av alla patienter. Det finns ett läkemedel som används rutinmässigt vid ALS – Rilutek. Det är en tablett som skall tas dagligen och skall förskrivas så fort man ställt diagnosen. Exakt hur Rilutek fungerar är inte känt i dag, men man vet att behandlingen bromsar förloppet och kan ge patienten 6–18 månader längre överlevnad. Ju tidigare Rilutek sätts in desto bättre effekt. Det finns ännu ingen behandling som botar sjukdomen, men med kunskapen om de många olika genetiska förändringar och cellulära processer som kan bidra till sjukdomsutveckling, står det klart att det kommer att behövas olika typer av läkemedel för att framgångsrikt behandla olika varianter av ALS.

MUTATIONER I SOD1-GENEN KAN ORSAKA ALS

Mutationer i SOD1-genen var den första orsakande faktor som associerades med ALS och är fortfarande, efter en expansion av en hexanukleotidsekvens i C9orf72-genen, den näst vanligaste kända orsaken till ALS. Cirka 20 procent av alla patienter med ärftlig ALS är bärare av SOD1-mutationer, men de förekommer även i sporadiska fall som ”de novo”-mutationer och återfinns, beroende på population, i 2–5 procent av alla patienter. I dag har forskare identifierat mer än 200 olika SOD1-mutationer i ALS-patienter. Olika mutationer i genen kan dessutom associeras till olika symtomutveckling och överlevnadstid. A4V-mutationen, som är vanligast i USA, leder till exempel oftast till en aggressiv sjukdomsutveckling med en medelöverlevnadstid på mindre än 2 år efter diagnos. D90A-mutationen, som är den vanligast förekommande SOD1-mutationen i Sverige, associeras istället till en exceptionellt långsam försämring och en överlevnadstid som ofta överskrider 10 år.

FELVECKLAT SOD1-PROTEIN ANSAMLAS I ANGRIPNA MOTORISKA NERVCELLER

SOD1-genen kodar för proteinet superoxiddismutas 1 (SOD1) vars normala funktion är att neutralisera syreradikaler (superoxider) som är extremt skadliga för cellen. SOD1-proteinet finns uttryckt i alla celler och utgör cirka 0,1 pro-



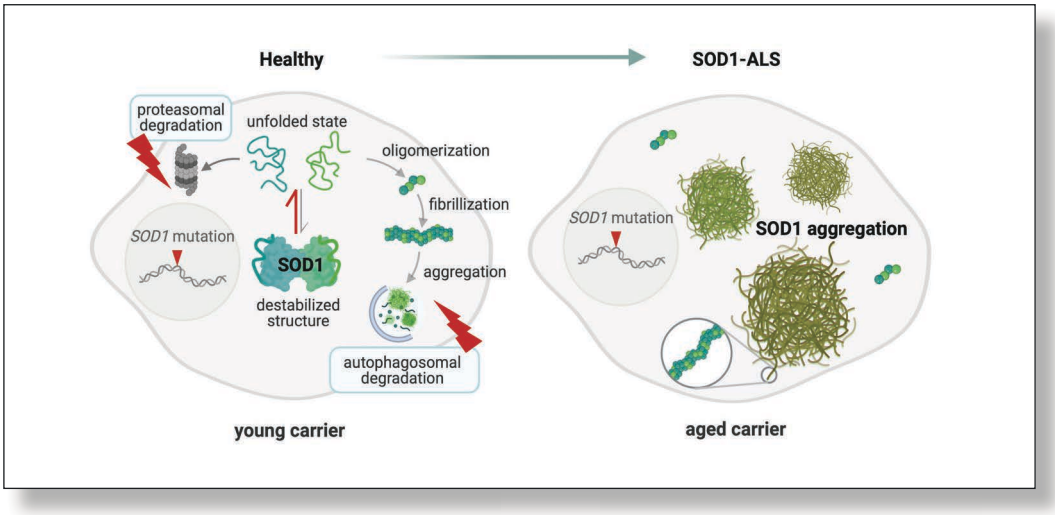
> Varför just cellerna i nervsystemets motorcentra, men inte celler i andra organ, degenererar på grund av muterat SOD1 är fortfarande okänt.

cent av det totala lösliga proteinet i det centrala nervsystemet. Varför just cellerna i nervsystemets motorcentra, men inte celler i andra organ, degenererar på grund av muterat SOD1 är fortfarande okänt. Mutationer i SOD1-genen bidrar till ALS genom att proteinet får en ny toxisk funktion, snarare än att proteinet förlorar sin vanliga funktion. Bevisen bygger bland annat på att mutationer som inte försämrar proteinets enzymatiska aktivitet också kan ge upphov till ALS. Klumpar av felvecklat SOD1 i motoriska nervceller och gliaceller är ett kännetecken för SOD1-ALS, men återfinns även i vävnad från sporadiska fall och patienter som är bärare av andra ALS-associerade gener. Proteinhomeostasen verkar vara satt ur spel i de angripna cellerna vid ALS, så även icke-muterade ostrukturerade SOD1-proteiner ansamlas och antar nya molekylära strukturer som klumpar ihop sig och bildar skadliga aggregat i cellerna.

SOD1-ALS – EN ”PRION-SJUKDOM”

För att kunna studera vilka mekanismer som påverkar felveckling och aggregering av SOD1 och hur de här proteinaggregaten påverkar celler och sjukdomsutveckling använder vi oss bland annat av transgena möss som sjukdomsmodeller. Transgent uttryck av en muterad SOD1-variant som orsakar ALS i människor, men även kraftigt överuttryck av den normala SOD1-genen, resulterar nämligen i en dödlig ALS-liknande förlamningssjukdom i möss. Vår tidigare forskning har dessutom identifierat två strukturellt olika typer av SOD1, typ A och typ B, som kan bildas i nervsystemet hos transgena möss. För att studera om de här aggregaten bidrar till utveckling av ALS, har vi tagit preparationer av aggregerat humant SOD1 från ALS-sjuka möss och sprutat in i ryggmärgen på möss som bär på sjukdomsgenen, men fortfarande är unga och friska. Försöken visade att både typ A- och typ B-aggregerat inducerade en ALS-liknande sjukdom. Symtomen började med muskelförsvagning i det ben som får sina nervsignaler från området i ryggmärgen som injicerades med SOD1-aggregat och spred sig senare i tur och ordning till musens övriga ben på ett sätt som liknar hur symtomen sprider sig hos ALS-patienter. Samtidigt började det bildas nya ansamlingar av felstrukturerade SOD1-proteiner som felvecklats enligt samma mall som den strukturella variant som sprutats in. Felaktigt strukturerat SOD1 kan alltså fungera som ett ”prion” som sprider sig genom nervsystemet. ”SOD1-prionet” kan också ta sig in i nya celler där det fungerar som en mall för att få andra SOD1-proteiner att forma sig enligt samma sjukdomsframkallande struktur.

De två olika sjukdomsframkallande SOD1-prionerna som kan bildas i ALS-sjuka möss ger båda upphov till ALS-liknande sjukdom men med olikheter i symtomutveckling och överlevnadstid. Eventuella skillnader mellan olika SOD1-strukturer som bildas i olika patienter, möjligen som resultat av olika SOD1-mutationer, skulle kunna vara en bidragande orsak till skillnader i symtom, sjukdomsutveckling och överlevnad. Tyvärr har vi har inte lyckats isolera tillräckliga mängder felvecklade SOD1-aggregat från patientvävnad för att kunna strukturbestämma dem ännu, men injektion av aggregatpreparationer av vävnad från två obducerade patienter med SOD1-aggregat gav liknande resultat och spridning av felvecklade SOD1-proteiner med typ A-struktur i transgena möss.



Figur 1 illustrerar hur SOD1-proteinet kan bidra till utveckling av ALS. När normalt SOD1-protein translaterats, modifieras det och vecklas ihop till dess specifika tredimensionella struktur som är extremt stabil och essentiell för dess normala enzymatiska funktion. De flesta sjukdomsassocierade mutationer förhindrar korrekt proteinstruktur eller försämrar stabiliteten i 3D-strukturen. Mängden SOD1-protein som vecklas upp och antar ett ostrukturerat tillstånd ökar. När proteinet vecklas upp, exponeras klibbiga ytor som normalt är dolda i proteinets inre struktur och gör att proteinmolekyler klistrar ihop sig med varandra på ett felaktigt sätt och bildar de sjukdomsassocierade proteinstrukturer som tros ligga bakom SOD1-ALS. I optimalt fungerande celler rensas ostrukturerat protein och felaktiga proteinstrukturer snabbt bort, via proteasomdegradering eller nedbrytning via autofagosomer, men i åldrade celler försvagas proteinhomeostasens kontrollfunktioner. Då kan mutationer eller andra stressfaktorer som resulterar i många felaktiga proteiner göra att systemet överbelastas och att felaktiga proteinstrukturer ansamlas i skadliga aggregat.

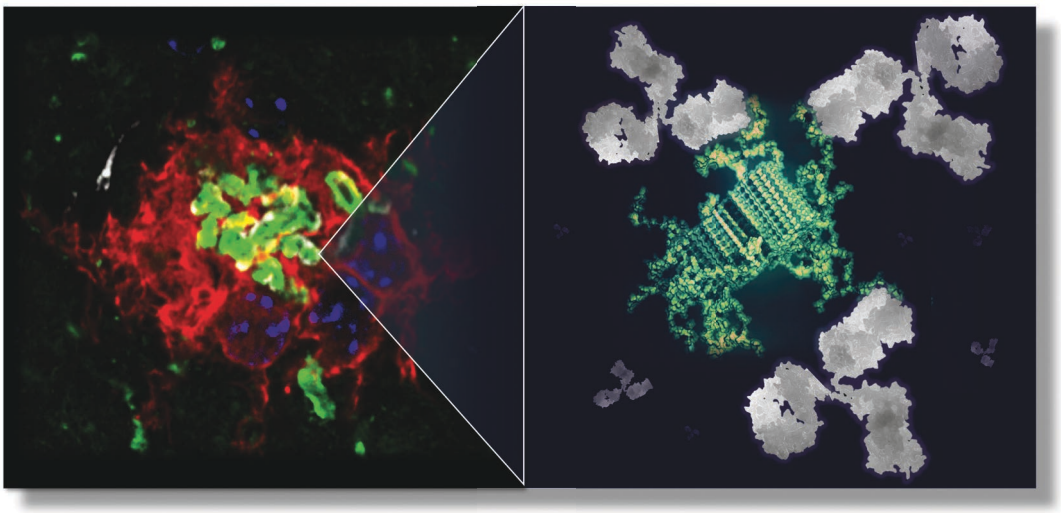
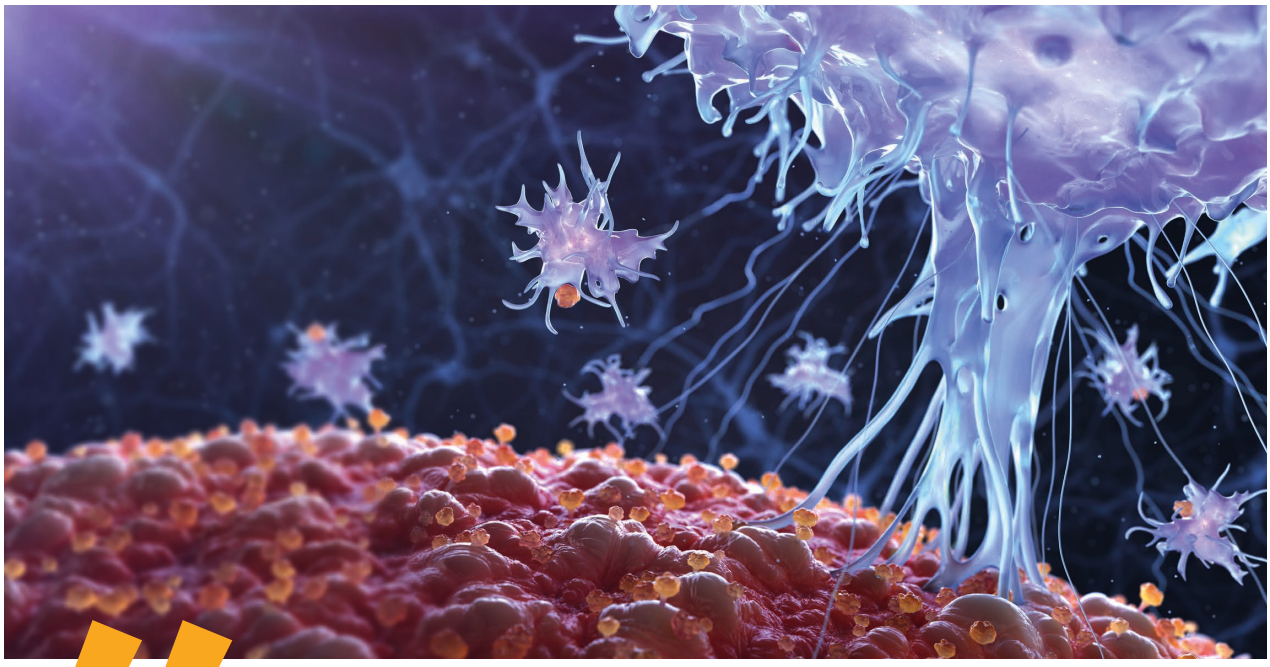


Bild 2. Bilden till vänster visar ett foto av immunofluorescensfärgad ryggmärgsvävnad från antikroppsbehandlade möss. Förhoppningen är att immunterapi med antikroppar som binder sjukdomsframkallande proteiner ska minska spridning i nervsystemet och förhindra att det tas upp av nya celler. Antikroppar som bundit kan, förutom att fungera som ett steriskt hinder för upptag, också signalera till astrocyter och mikrogliaceller, hjärnans immunceller, som kan rensa bort rester av döda celler och skadade proteiner. På fotot syns mikroglia celler (rött) som omringat en ansamling proteinaggregat med felvecklat SOD1 (grönt) med inbundna antikroppar (vitt).
Foto: Manuela Lehmann, Anna-Lena Bolender.
Bilden till höger är en illustration som visualiserar hur fibrillstrukturer av SOD1-protein (grönt) som ansamlas och aggregerar i cellerna kan se ut i förstoring. Ostrukturerade proteinsekvenser som sticker ut ur fibrillens kärna kan binda antikroppar (vitt). Antikropparna kan bromsa spridning och amplifiering av skadliga proteinstrukturer i nya celler.



> Förhoppningen är att vi ska kunna utveckla en optimerad antikropp och att studierna kan bidra till utveckling av fungerande immunterapi för patienter med SOD1-ALS.

GENTERAPI FÖR ATT BROMSA ELLER FÖRHINDRA SOD1-ALS

I dag pågår eller planeras studier av genterapibehandlingar för ALS som orsakas av genetiska förändringar i *SOD1-*, *FUS-* och *C9orf72*-genen. En strategi för att förhindra utveckling av SOD1-ALS, eller bromsa spridning av symtom, som redan är i klinisk prövning, är anti-sense oligos (ASOs), små stabiliserade RNA-molekyler som binder SOD1-mRNA-molekyler och begränsar nybildning av SOD1-protein. En sådan behandling skulle kunna bromsa utvecklingen av skadliga SOD1-strukturer men också stoppa redan existerande SOD1-prioner från att amplifieras och spridas. Ett eventuellt problem med en sådan strategi är att ASO-molekylerna inte kan skilja på muterat och normalt SOD1-RNA. Behandlingen förhindrar alltså även uttryck av normalt SOD1 från den friska genkopian. Studier i musmodeller där man slagit ut SOD1-genen har visat att möss kan leva och utvecklas normalt utan SOD1-protein. Åldrade möss utan SOD1-funktion utvecklar visserligen en partiell försvagning av neuromuskulära kopplingar, men de utvecklar inte ALS-liknande symtom. Människor verkar heller inte påverkas av en halverad SOD1-aktivitet men nya studier, där vi för första gången identifierat fall med total avsaknad av funktionellt SOD1-protein, har visat att förlust eller möjligen en kraftig nedsättning av SOD1-aktivitet kan vara betydligt allvarligare för människor. Barn som föds utan SOD1 utvecklar, redan som spädbarn, bland annat en kraftig muskelförtvining med tecken på skador på både hjärnans och ryggmärgens motoriska nervceller. En ny studie har visat att även hundar som föds utan SOD1-aktivitet får liknande symtom. De nya fynden väcker frågan om hur mycket man kan sänka produktionen av normalt SOD1 innan cellerna tar skada, och visar på att SOD1-aktivitet och nivåer av syreradikaler bör kontrolleras noga i försökspersonerna. Fas 1/2 ASO-studien har indikerat positiv effekt av den högsta dosen och försökspersonerna erbjuds en förlängd behandling av aktiv substans över 5 år för att undersöka eventuella bieffekter av långtidsbehandling. Även en fas 3 studie har påbörjats och Umeå kommer att vara svenskt studiecenter för en prövning av SOD1-ASO mot presymtomatisk familjär ALS i försökspersoner som är bärare av en SOD1-mutation men inte utvecklat symtom vid studiestart.

ANTIKROPPAR MOT SJUKDOMSASSOCIERADE PROTEINSTRUKTURER

En annan strategi för att bromsa SOD1-ALS, som är under utveckling på flera fronter, är immunterapi mot sjukdomsframkallande SOD1-proteinaggregat. Antikroppar som selektivt binder till aggregatspecifika strukturer skulle kunna förhindra prion-liknande spridning och fortplantning av toxiska SOD1-aggregat. En sådan metod skulle inte påverka den normala SOD1-funktionen och dess viktiga nedbrytning av skadliga syreradikaler. ALS-forskargruppen i Umeå har utnyttjat sin kunskap om SOD1-aggregatens ytstruktur för att ta fram specifika monoklonala antikroppar. Antikropparna binder till olika domäner som finns exponerade i både ostrukturerat SOD1 och de sjukdomsframkallande SOD1-aggregaten, men inte i normalt SOD1.

IMMUNTERAPI SOM BEHANDLING AV ALS

Antikropparna har testats i immunterapiförsök på våra musmodeller, där vi kan inducera ALS-likande sjukdom genom att injicera SOD1-prioner i ryggmärgen. I ett första försök lät

vi antikroppar binda SOD1-prionerna innan vi injicerade dem i transgena möss som uttrycker human muterat SOD1-protein. Försöken visade att antikropparna bromsade spridning av SOD1-prioner i nervsystemet och ALS-liknande förlamningssymtom. I nästa försöksomgång behandlade vi olika grupper av de transgena mössen med veckovis injektioner av två olika SOD1-antikroppar. Försöken visade att båda antikropparna passerade blod-hjärnbarriären och uppnådde liknande koncentrationer i cerebrospinalvätskan. Båda antikropparna band till SOD1-aggregaten i in vitro-studier, men våra analyser på behandlade djur visade att bara den antikropp som riktade sig mot en domän i proteinets terminala ände kunde binda in till aggregaten inne i nervsystemet. Antikroppen som band till SOD1-aggregaten i ryggmärgen kunde bromsa prion-liknande spridning och sjukdomsutveckling i djurmodellerna. Den andra antikroppen, som binder till en sekvens i mitten av proteinet, kunde däremot inte påvisas binda till SOD1-aggregat i ryggmärgen i de behandlade djuren. Den antikroppen visade sig ha rakt motsatt effekt, och resulterade istället till att sjukdomsutvecklingen accelererades.

Våra studier visade också att antikroppar inte tar sig in i celler i någon större utsträckning, så det är främst extracellulära proteinaggregat, och spridningen från cell till cell, som kan nås med antikroppsbaserad immunterapi. Försöken är så här långt lovande men vägen till patienter är lång. Vi har lärt oss mycket under studiens gång och nu vill vi testa fler lovande kandidater och modifiera våra befintliga antikroppar så att de kan bli ännu effektivare och kommunicera bättre med nervsystemets immunceller. Förhoppningen är att vi ska kunna utveckla en optimerad antikropp och att studierna kan bidra till utveckling av fungerande immunterapi för patienter med SOD1-ALS.

En första, fas 1/2 klinisk prövning av immunterapi med en antikropp, som utvecklats av ett läkemedelsbolag och riktar sig mot en annan domän av ostrukturerat SOD1, är planerad att startas upp under 2021. Studien ska även inkludera svenska ALS-patienter, både med och utan SOD1-mutation.

ULRIKA NORDSTRÖM
ALS forskning Umeå, Grupp Peter Andersen, Institutionen för klinisk vetenskap/Neurovetenskaper, Umeå universitet
ulrika.nordstrom@umu.se

REFERENSER:

Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? Nat Rev Neurol 2011;7:603-615.

Andersen PM, Nordström U, Tsiakas K, Johannsen J, Volk AE, Bierhals T, Zetterström P, Marklund SL, Hempel M, Santer R. Phenotype in an Infant with SOD1 Homozygous Truncating Mutation. N Engl J Med 2019 Aug 1;381(5):486-488.

Bergh J, Zetterström P, Andersen PM, Brännström T, Graffmo KS, Jonsson PA, Lang L, Danielsson J, Oliveberg M, and Marklund SL. Structural and Kinetic Analysis of Protein-Aggregate Strains in Vivo Using Binary Epitope Mapping. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112(14):4489-4494.

Bidhendi EE, Bergh J, Zetterström P, Andersen PM, Marklund SL, and Brännström T. Two Superoxide Dismutase Prion Strains Transmit Amyotrophic Lateral Sclerosis-Like Disease. J Clin Invest 2016; 126(6):2249-53.

Ekhtiari Bidhendi E, Bergh J, Zetterstrom P, Forsberg K, Pakkenerg B, Andersen PM, Marklund SL, and Brannstrom T. Mutant Superoxide Dismutase Aggregates from Human Spinal Cord Transmit Amyotrophic Lateral Sclerosis. Acta Neuropathol 2018, Dec;136(6):939-953

Lehmann M, Marklund M, Bolender AL, Bidhendi EE, Zetterström P, Andersen PM, Brännström T, Marklund SL, Gilthorpe JD, Nordström U. Aggregate-selective antibody attenuates seeded aggregation but not spontaneously evolving disease in SOD1 ALS model mice. Acta Neuropathol Commun 2020 Sep 14;8(1):161.

Maier M, Welt T, Wirth F, Montrasio F, Preisig D, McAfoose J, Vieira FG, Kulic L, Späni C, Stehle T, Perrin S, Weber M, Hock C, Nitsch RM, Grimm J. A human-derived antibody targets misfolded SOD1 and ameliorates motor symptoms in mouse models of amyotrophic lateral sclerosis. Sci Transl Med 2018 Dec 5;10(470):eaah3924

Miller T., Cudkowicz M., Andersen P.M. et. al., Phase 1–2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS, N Engl J Med 2020; 383:109-119

Paré B, Lehmann M, Beaudin M, Nordström U, Saikali S, Julien JP, Gilthorpe JD, Marklund SL, Cashman NR, Andersen PM, Forsberg K, Dupré N, Gould P, Brännström T, Gros-Louis F. Misfolded SOD1 pathology in sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. Sci Rep. 2018 Sep 21;8(1):14223.

Prusiner SB. Cell Biology. A Unifying Role for Prions in Neuro- degenerative Diseases. Science 2012; 336(6088):1511-1513. Reaume AG, Elliott JL, Hoffman EK, et al. Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. Nat Genet 1996;13:43-47.

Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature 1993;362:59-62.

Neuromyelitis optica spectrum-sjukdomar måste behandlas tidigt och kontinuerligt

Neuromyelitis optica är en inflammatorisk sjukdom som inte sällan förväxlas med MS, vars debutsymtom ofta är optikusneurit. I denna state-of-the-art-artikel får du lära dig mer om dessa sällsynta sjukdomar.

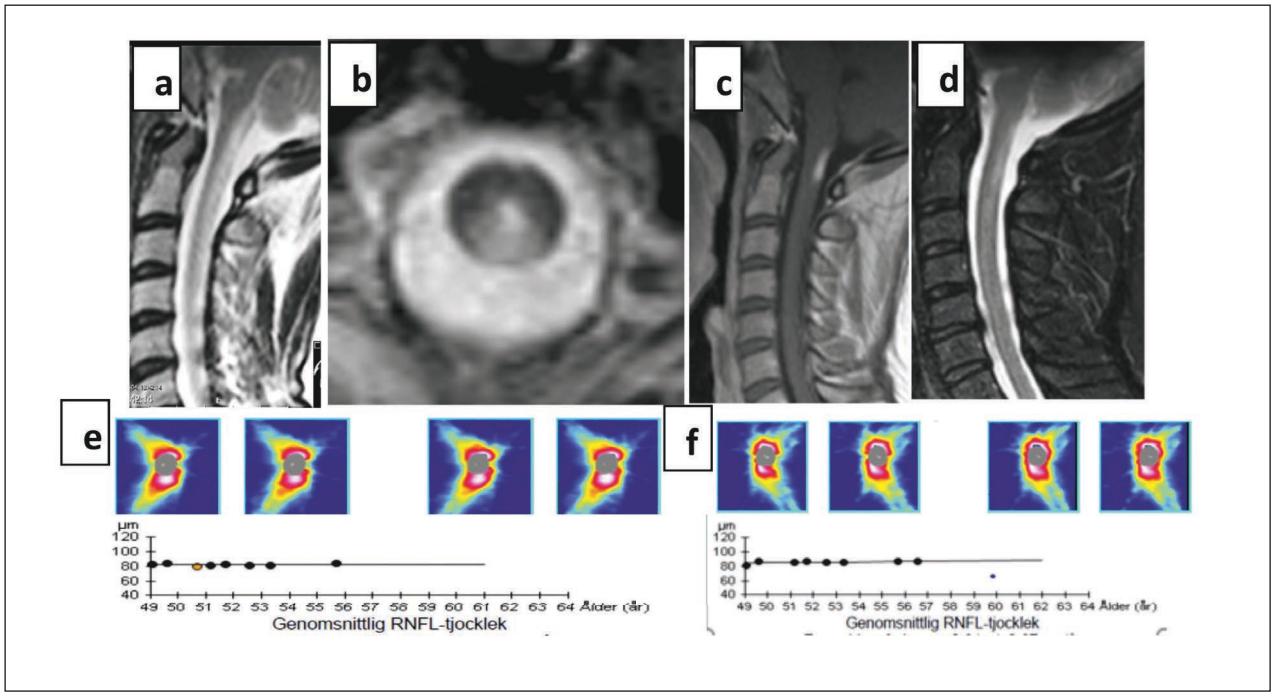
Neuromyelitis optica spectrumsjukdomar (NMOSD) är autoantikroppsmedierade kroniska inflammatoriska sjukdomar som drabbar centrala nervsystemet (CNS). Tillståndet beskrevs först av Gault och Devic 1894.[1] Diagnostiska kriterier för NMO fastställdes dock 1999, och var då baserade på förekomst av optikusneurit och akut myelit, samt avsaknad av kliniska tecken på sjukdom med annan lokalisation i CNS förutom i synnerv och ryggmärg.[2] En milstolpe för NMO-diagnostiken nåddes 2004 med upptäckten av serumantikropp mot akvaporin-4 (AQP-4 IgG). AQP-4 är dominerande vattenkanaler i bland annat njure och CNS. Sedan dess har NMO-kriterierna reviderats flera gånger.[3] Tio år efter AQP-4 IgG, definierades en distinkt undergrupp (cirka 25 procent) av NMOSD med seropositiv antikropp mot myelin-oligodendrocyt-glykoprotein (MOG IgG).[4] I dag kan NMOSD grupperas i AQP-4 IgG NMO, MOG IgG NMO och seroantikropp-negativ NMO.[1,5] Diagnostiska kriterier och terapeutisk strategi för NMOSD har standardiserats, men evolution sker ständigt.[1] Behandling har god effekt och hindrar progress av funktionsnedsättning.

NMOSD är sällsynt och kan förväxlas med annan CNS-sjukdom, såsom multipel skleros (MS) som är 50–100 gånger vanligare än NMOSD i västra Europa och Nordamerika.[6] När typiska kliniska karakteristika inte utvecklats fullständigt och serologin är negativ för autoantikroppar, riskerar diagnosen att bli felaktig och resultera i utebliven potentiellt effektiv behandling mot sjukdomen.

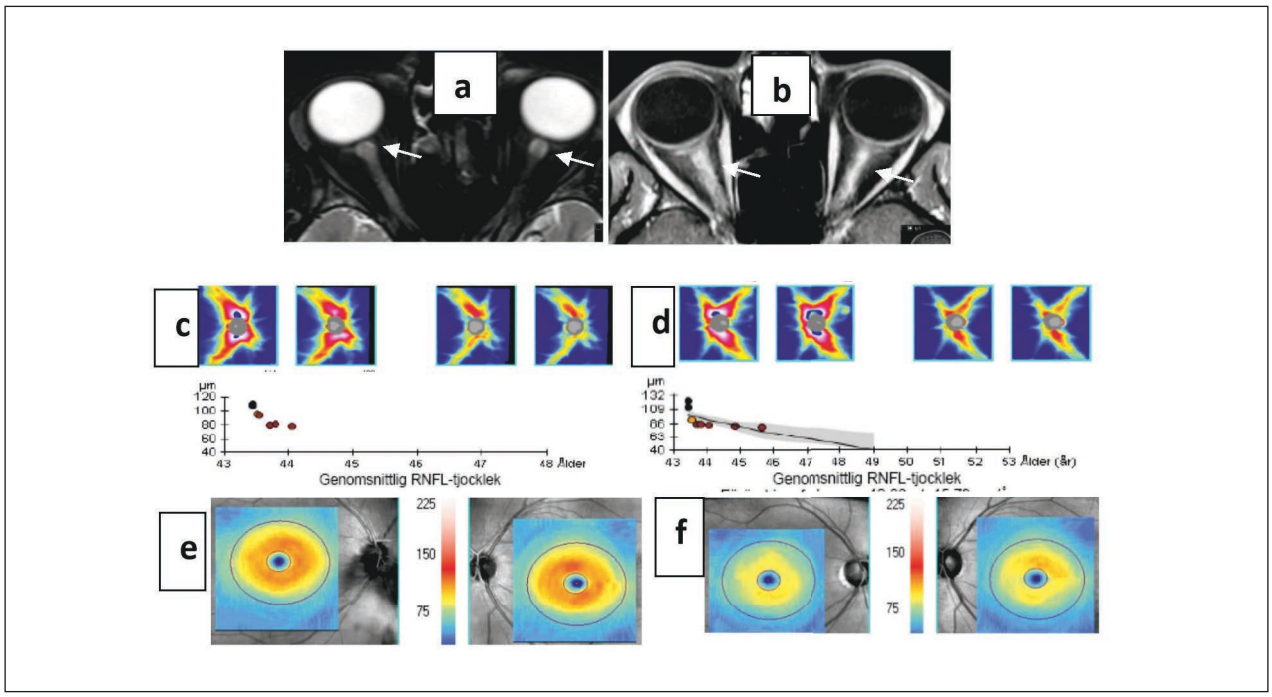
Med hjälp av 3 fall presenteras här en översikt av sjukdomens utveckling och ges förslag till diagnostik och behandling vid AQP-4 IgG, MOG IgG respektive antikropp-negativ NMO.

FALL 1 MED AQP-4 IGG NMO

49-årig kvinna övertogs till Neurologiska kliniken, Linköpings universitetssjukhus i april 2013 på grund av yrsel, huvudvärk, illamående och spastisk parapares. Patienten hade i anamnesen 2008 efter bältros drabbats av myelit med spastisk parapares. Cerebrospinalvätska undersöktes 3 gånger med normalfynd inklusive celltal, viraltest och avsaknad av oligoklonala band. MR visade tecken på myelit. Patienten svarade bra på Solu-Medrol i infusion följd av prednisolon oralt. Nervstatus visade nedsatt känsel



Figur 1. Signalförändringar på MR av ryggen och normala opticusnerverna på optisk koherenstomografi från patient med AQP-4 IgG. T2-viktad sagittal MR visade lång lesion från area postrema med sträckning ned till C3-4 (a) centralt dorsalt på axial MR (b) med en 1.6 cm lång kontrastladdning från foramen magnum till C1 på T1-viktad med gadolinium-kontrast MR (c). Uppföljning av MR sedan 2013 har utförts årligen under behandling med rituximab, senast september 2020 med sagittal MR T2-viktad (d) visar ingen nytillkommen lesion eller kontrastladdning. Optisk koherenstomografi visade normal tjocklek av retinalnervfiberlageri höger (e) respektive vänster öga (f) under 8 års uppföljning utan förändring med normalfynd.



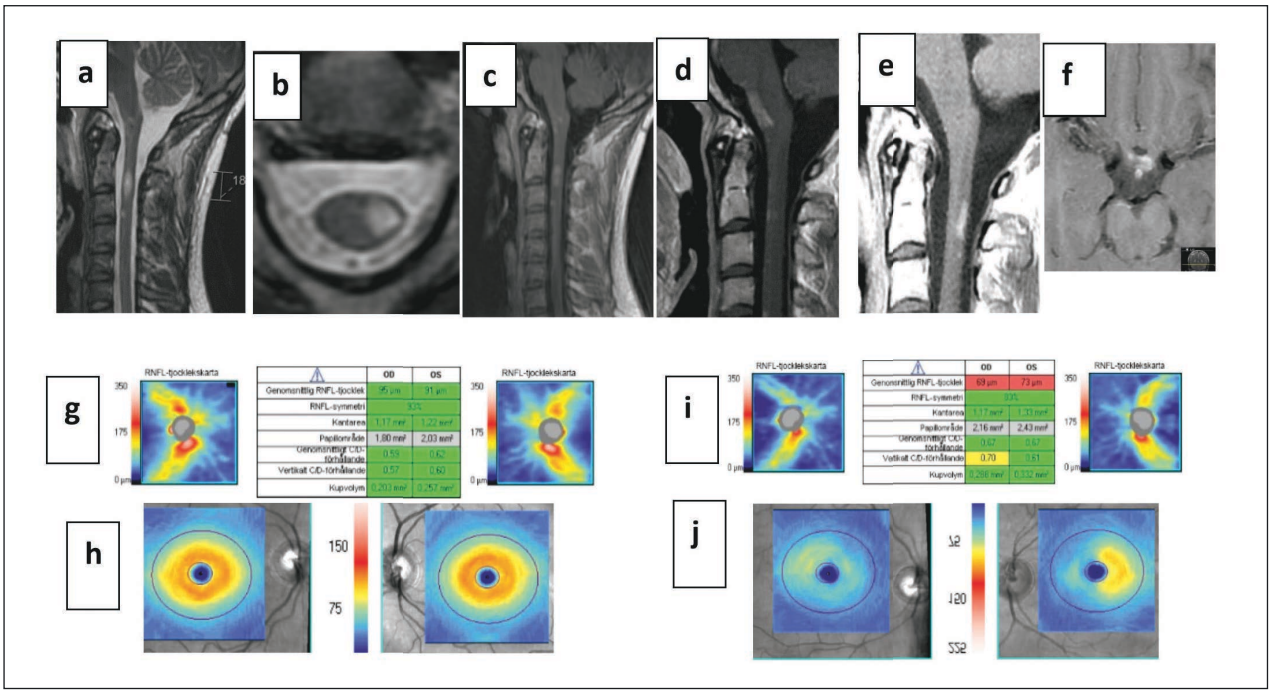
Figur 2. Signalförändring på MR av orbita och förändring av retinalnervfiberlager och ganglioncellager påvisad med optisk koherenstomografi från patienten med MOG IgG. MR-orbita FLAIR visade 5 mm lång ödemsignal bilateralt retrobulbärt (pilarna, 2a) och lång kontrastladdning i nervus opticus intra-orbitalt bilateralt (b). Optisk koherenstomografi visade ökad tjocklek av retinalnervfiberlager i höger (c) respektive vänster öga (d), vilket inom 6 månader successivt förtunnades och sedan förblev stationärt bilateralt. Ganglioncellager var initialt normalt i tjocklek (e, höger respektive vänster) men förtunnades inom 3 månader i såväl höger som vänster öga (f).

för samtliga kvalitéer inklusive proprioception i båda benen. Måttligt nedsatt kraft förelåg i benen, med livliga senreflexer och positiv Babinskis tecken bilateralt. MR av huvud och orbita, visuella reaktionspotentialer och optisk koherenstomografi var normala, utan tecken till genomgången optikusneurit. MR av rygg visade utbredda, långa sträckor av T2-lesioner från area postrema ned till C3-4 centralt dorsalt. Det fanns en 1,6 cm lång kontrastladdning från foramen magnum till C1 [Figur 1a-c]. Aquaporin-4 IgG var positiv och MOG IgG var negativ i serum. Patienten behandlades med Solu-Medrol 1 g dagligen i 3 dagar, följt av rituximab 500 mg 2 gånger per år samt prednisolon i minskande dos (10 mg till 5 mg dagligen) fram till 2018, då man övergick till rituximab 500 mg en gång årligen plus prednisolon 2,5 mg dagligen. Uppföljning av MR skedde 2013 årligen under behandling med rituximab, senast september 2020. Senaste MR september 2020 [Figur 1d] visade inga nytillkomna lesioner eller konstrastladdning. Optisk koherenstomografi visade normal tjocklek av retinalnervfiberlager i höger (e) respektive vänster öga (f) under 8 års uppföljning utan förändring.

Patienten har sequelae med lätt spastisk pares i vänster ben där kraften är 4/5. Hon arbetar 75 procent som lantbrukare.

FALL 2 MED MOG IGG NMO

43-årig man insjuknade oktober 2015 med huvudvärk och dimsyn på höger öga. Några dagar senare registrerades synfältsbortfall i övre kvadranten på vänster öga. Ögon- och neurologstatus var normala förutom färgsinnesnedsättning vänster och svullnad i vänster papill. Två veckor senare uppstod kraftig bilateral synnedsättning; synfältsindex var 0 procent höger och 71 procent vänster, och papillerna var svullna bilateralt. MR av huvud och rygg var normal. Patienten remitterades till Neurologiska kliniken på misstanken bilateral optikusneurit. Cerebrospinalvätska visade pleocytos med 5 polynukleära och 12 mononukleära celler. MOG IgG i serum var positiv (titer 32, referensvärde <10) och AQP-4 IgG var negativ. MR-orbita FLAIR visade 5 mm lång ödemsignal retrobulbärt [Figur 2a] och lång kontrastladdning i nervus opticus intraorbitalt [Figur 2b]. Optisk koherenstomografi visade ökad tjocklek av retinalnervfiberlager i höger [Figur 2c] respektive vänster öga [Figur 2d], vilket inom 6 månader successivt förtunnades och sedan förblev stationärt bilateralt. Ganglioncellager var initialt normalt i tjocklek [Figur 3e] men förtunnades inom 3 månader i såväl höger som vänster öga [Figur 3f]. Behandling inleddes med 1 g Solu-Medrol dagligen i 5 dagar följt av rituximab 500 mg var 6:e månad till 2019, därefter rituximab 500 mg årligen. Färgsinnet och synfältsindex var normaliserade efter 6 månaders behandling. Patienten har förblivit skovfri. Vid senaste uppföljning maj 2021 var nervstatus normalt. Optisk koherenstomografi visade stationärt tillstånd beträffande atrofi av retinalnervfiberlager och ganglioncellager, utan progress. Visuella reaktionspotentialer visade normal P100. Visus, färgsinne och synfältsindex var normala. MR av huvud, rygg och orbita



Figur 3. Signalförändring på MR av rygg och hjärna, och förändring av retinalnervfiberlager och ganglioncellager, påvisad med optisk koherenstomografi från patienten med antikropp-negativ NMO. T2-viktad sagittal MR 2014 visade ödemsignalerande förändring i ryggmärg C2-3 (a) lateralt till vänster (axial MR, b). Det fanns även ytterligare små kontrastladdande lesioner belägna ventralt i medulla oblongata och centralt i märgen i höjd med C1-3 (c). Två månader senare påträffades nytillkommen lesion ventralt i medulla oblongata med kontrastladdning (d). Efter 18 månaders uppehåll av behandlingen visade MR 2010 nytillkomna lesioner med kontrastladdning i höjd med C2-3 dorsalt lateralt till vänster (e), och kontrastladdning i chiasma opticum (f). Jämfört med optisk koherenstomografiundersökning från september 2019 (g, h) fanns uttalad bilateral atrofi av retinalnervfiberlager (i) och ganglioncellager (j) symmetriskt.

var normala. Patienten arbetar 100 procent som brevbärare.

FALL 3 MED ANTIKROPP-NEGATIV NMO

29-årig man arbetar som grävmaskinist. Han insjuknade januari 2014 med vänstersidig spastisk pares och känselnedsättning i vänster arm och ben. MR visade en ödemsignalerande förändring i ryggmärgen C2-3 lateralt till vänster [Figur 3a, b]. Det fanns även ytterligare små kontrastladdande lesioner belägna ventralt i medulla oblongata och centralt i märgen i höjd med C1-3 [Figur 3c]. Ögonstatus, visuella reaktionspotentialer och optisk koherenstomografi var normala. Lumbalpunktion utfördes 3 gånger och visade normalt celltal, lätt förhöjt albumin 355-415 mg/L (referensvärde <320) och albuminkvot 7-8,2 (referensvärde <6,8) tydande på lätt barriärskada. Celltal, laktat, glukos och IgG-index var normala, och oligoklonala band saknades i cerebrospinalvätskan. Upprepad serologi var negativ för AQP-4 IgG och MOG IgG. På misstanken demyeliniserande sjukdom behandlades patienten med Solu-Medrol 1 g/dag i 3 dagar. Två månader senare fick patienten ökad spastisk pares i vänster ben, mådde illa och hade yrsel. MR av huvud och ryggmärg visade en nytillkommen lesion ventralt i medulla oblongata med kontrastladdning [Figur 3d]. Förnyad cerebrospinalvätska och serologi var normala inklusive celltal och frånvaro av oligoklonala band, avsaknad av AQP IgG och MOG IgG. Patienten fick Solu-Medrol följt av rituximab 500 mg var 6:e månad. Patienten var skovfri både kliniskt och MR-mässigt och arbetade 100 procent. Under 2018–2019 drabbades patienten av upprepade infektioner inklusive erysipelas även under antibiotikumbehandling, trots normaliserade lymfocytprofiler och normala IgG och IgA med något lågt IgM 0,22-0,23 g/L (referensvärde 0,27-2,1). 2019 gjordes uppehåll med rituximab. Arton månader senare, utan rituximab, återfick patienten i april 2020 ökad svaghet i vänster ben. MR visade nytillkomna lesioner med kontrastladdning i höjd med C2-3 dorsalt lateralt till vänster [Figur 3e] och kontrastladdning i chiasma opticum [Figur 3f]. Jämfört med optisk koherenstomografiundersökning från september 2019 [Figur 3g, h] fanns utalad bilateral atrofi av retinalnervfiberlager [Figur 3i] och ganglioncellager [Figur 3j] symmetriskt, talande för genomgången subklinisk optikusneurit bilateralt. Patienten bedömdes kliniskt uppfylla diagnosen NMOSD med dubbelnegativitet för AQP-4 och MOG IgG. Behandling mot NMOSD återinsattes med Solu-Medrol följt av tillägg av ocrelizumab tillsvidare.

DISKUSSION

NMOSD är en ovanlig inflammatorisk sjukdom i centrala nervsystemet, med kliniska särdrag av optisk neurit, transvers myelit och vissa hjärn- och hjärnstamssyndrom. Prevalensen är 1–4/100.000 och incidensen är <1/miljon i den vita befolkningen.[6,7] NMOSD anses snarast vara en distinkt enhet än en MS-variant. Äldre patienter med NMOSD-debut har ofta longitudinellt extensiv transversell myelit (LETM) som första presentation och har ofta dålig återhämtning. Omvänt har yngre patienter vid NMOSD-debut ofta optikusneurit som första attack och kan senare utveckla myelit. De flesta unga patienter med myelit återhämtar sig väl utan permanent funktionshinder, men återkommande optikusneuritattacker med blindhet förekommer oftare än hos äldre patienter.

AQP-4 IgG NMO är kvinnligt-dominant (upp till 9:1) med debutmedelålder runt 40 år, det vill säga äldre än vid MS. Patologiskt är AQP-4 IgG NMO främst astrocytopati än en demyeliniserande sjukdom.[4] Vid MOG IgG NMO är könsförhållandet nära 1:1, och vanligare hos unga personer. MOG-antikroppar medierar främst inflammatorisk demyelinisering. MOG-antikroppar finns även vid akut eller multifasiskt disseminerande encefalomyelit (ADEM/MDEM), hjärnstams- och cerebral kortikal encefalit och kranialnervsengagemang. Kliniska manifestationer överlappar bland annat MS, AQP4- och MOG-antikroppssjukdomar avseende optikusneurit och myelit. Dubbel AQP4- och MOG-IgG-seronegativ sjukdom är för närvarande gåtfull och kräver ytterligare klinisk och laboratorieforskning för specifik klassificering.

Enligt internationell koncensus finns det sex kliniska kärnegenskaper för NMO-diagnos.[3,8] De innefattar 1. optikusneurit, 2. akut myelit, 3. postremasyndrom (episod av oförklarlig hicka, illamående, kräkningar), 4. akut hjärnstamssyndrom, 5. symtomatisk narkolepsi eller akut diencefaliskt syndrom med typiska MR NMOSD-lesioner i diencefalon, 6. symtomatiskt cerebralt syndrom med typiska MR NMOSD-lesioner i hjärnan. Specificiteten av AQP4-IgG möjliggör NMOSD-diagnos med närvaro av 1 eller flera av 6 kliniska kärnegenskaper tillsammans med positivitet för AQP4 IgG. Fall 1 har klassiska NMO-symtom med 2 kärnegenskaper: återkommande akut myelit och postremasyndrom samt karakteristisk MR lesion sträckande sig över 3 kontinuerliga ryggmärgssegment och till dorsal medulla area som vid LETM [Figur 1a-d]. Därutöver har patienten avsaknad av oligoklonala band, som förekommer hos <20 procent av patienter med NMOSD. Behandling med anti-CD20 plus låg dos kortison har hållit patienten skovfri kliniskt och lesionsfri neuroimagingmässigt i 8 år utan ytterligare funktionsnedsättning.

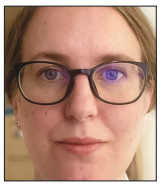
Hittills finns inte evidens för överlapp mellan MOG IgG och AQP-4 IgG tydande på två kliniskt och patologiskt olika sjukdomsenheter. MOG IgG förekommer oftast hos patienter med isolerad optikusneurit och kombinerad optikusneurit med myelit, sällan hos patienter med isolerad myelit.[9] Bilateral optikusneurit ses hos mer än en tredjedel patienter med MOG IgG och verkar vara ett kännetecken för denna grupp jämfört med NMO eller MS. MOG-optikusneurit har signifikant längre lesion i optikusnerv än MS- eller NMO-optikusneurit. Ökad pleocytos inklusive ökad neutrofil i cerebrospinalvätska förekommer ofta, och oligoklonala band i cerebrospinalvätska saknas vanligtvis hos patienter med MOG IgG. MRI-fynd vid MOG IgG NMO kan överlappa med både MS och AQP-4IgG NMO, trots mindre vanligt avseende supratentoriella lesioner och LETM. 70–80 procent MOG-optikusneurit visar kontrastförstärkning i optikusnerven intraorbitalt. Fall 2 visar typisk bilateral optikusneurit med svullen optisk disk och långsträckt lesion med kontrastladdning i båda optikusnerver intraorbitalt på MR [Figur 2 a, b]. Cerebrospinalvätska är negativ för oligoklonala band men upp-

visar pleocytos med polynukleära celler. Optisk koherenstomografi visualiserar dynamisk optikusnervförändring från svullnad till atrofi över 6 månader, sedan kvarstående stationärt retinalnervfiberlageratrofi [Figur 2c, d]. Det tar 3 månader för ganglioncellager att atrofiera [Figur 2 e, f]. Patienten är skovfri kliniskt och lesionsfri på MR i 6 år utan funktionsnedsättning under behandling med rituximab.

En av de största diagnostiska utmaningarna är att skilja antikropp-negativ NMO från de med optikospinal MS. Antikropp-negativ NMO kan eventuellt delas i 3 undergrupper: MS-liknande, NMOSD-liknande och låg hjärnskada.[10] Avsaknad av typiska NMO-symtom och MR-fynd utgör viktiga utmaningar hos patienter med antikropp-negativ NMO, eftersom flertalet av de kliniska manifestationerna inte är specifika för NMO och också påträffas vid MS eller andra demyeliniserande tillstånd, eller idiopatisk myelit eller optikusneurit. Noggrann diagnos är avgörande för att minimera skador från olämplig behandling eller fördröjd effektiv behandling. I sådana fall bör man undvika MS-läkemedel, särskilt interferon-beta, natalizumab och fingolimod, vilka kan förvärra NMO dramatiskt. De läkemedel som oftast används i klinisk praxis för överlappande syndrom mellan MS och NMOSD inkluderar anti-B cell- eller anti-IL-6-receptormonoklonala antikroppar såsom rituximab eller tocilizumab. Fall 3 med negativa antikroppar hade återkommande låga hjärnlesioner. Patienten var skovfri i 5 år under behandling med rituximab, men återfick skov i form av bilateral optikusneurit efter 18 månaders behandlingsuppehåll på grund av infektioner.

Sammanfattningsvis, är NMOSD autoantikroppsmedierade kroniska inflammatoriska sjukdomar i CNS. AQP-4 IgG NMO har ofta återkommande attacker av optisk neurit, LETM och/eller hjärnstamssyndrom. MOG IgG NMO debuterar ofta med bilateral optikusneurit som föregår akut myelit. Tidig diagnos och initiering av adekvat terapi, till exempel med rituximab, är avgörande – åtminstone hos seropositiva för NMOSD – för att undvika sjukdomsattacker och ihållande underskott. Vid seroantikropp-negativ NMO, är det viktigt att kombinera kliniska manifestationer, ytterligare laboratorietester, MR-avbildning och optisk koherenstomografi för diagnostik. Terapeutiska alternativ mot akuta attacker såväl som långvarig immunsuppression med anti-B cells-behandling ska sättas in så fort som möjligt, medan MS-läkemedel bör undvikas.

YUMIN HUANG-LINK
Överläkare och docent, Neurologiska kliniken, Linköpings universitetssjukhus och Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper, Medicinska fakulteten, Linköpings Universitet, Linköping
yumin.link@gmail.com



KRISTINA SÖDERBERG
Specialistläkare, Neuroradiologiska enheten, Röntgenkliniken, Linköpings universitetssjukhus, Linköping

CHARALAMPOS GEORGIOPOULOS
Specialistläkare och med. dr., Neuroradiologiska enheten, Röntgenkliniken, Linköpings universitetssjukhus, Linköping

HANS LINK
Professor emeritus, Karolinska Institutet, Stockholm

REFERENSER

1. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Still evolving and broadening. Curr Opin Neurol 2019; 32(3):385-394. doi:10.1097/WCO.0000000000000694

2. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica spectrum disorders. Contin Lifelong Learn Neurol 2010; 16(5):105-121. doi:10.1212/01.CON.0000389937.69413.15

3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015; 85:177-189.

4. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibodypositive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. Neurology 2014; 82(6):474-481. doi:10.1212/WNL.0000000000000101

5. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: A multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. J Neuroinflammation 2016; 13(1):1-45. doi:10.1186/s12974-016-0718-0

6. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. Front Neurol 2020; 11(June):1-13. doi:10.3389/fneur.2020.00501

7. Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, Brundin L. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. Neurology 2019; 93(2):E181-E189. doi:10.1212/WNL.0000000000007746

8. Borisow N, Mori M, Kuwabara S, Scheel M, Paul F. Diagnosis and treatment of NMO spectrum disorder and MOG-encephalomyelitis. Front Neurol. 2018;9:1-15.

9. Weber MS, Derfuss T, Metz I, Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. Thr Adv Neurol Dis 2018; 11:1-15. doi:10.1177/https

10. Yeo T, Probert F, Jurynczyk M, et al. Classifying the antibody-negative NMO syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019; 6:1-13. doi:10.1212/NXI.0000000000000626

Miia Kivipelto kartlägger faktorerna som kan förebygga demenssjukdom

Hon har själv flera år kvar till 50 men har varit fascinerad av ålderdom – och hur den påverkar hjärnhälsan – i mer än två decennier, ja egentligen ända sedan barndomen. Professor Miia Kivipelto på Karolinska Institutet har hunnit få otaliga utmärkelser, senast det prestigefyllda Rymanpriset, för sin banbrytande forskning om hur vi genom livsstilsförändringar kan förebygga och påverka demenssjukdom.

När någon har ett så tydligt, brinnande yrkesengagemang som Miia Kivipelto, professor i klinisk geriatrik, brukar det tyda på att det finns tidiga personliga erfarenheter som har präglat vägvalen i livet.

– Ja, det stämmer för min del. Redan som barn var jag mycket intresserad av hjärnan och av att försöka förstå människors beteenden. Det fanns inga läkare eller liknande i släkten men jag älskade att läsa och hade också förmånen att få växa upp i ett generationsboende. Min farmor och farfar bodde i samma hus och det präglade mig mycket, säger Miia Kivipelto, som är född 1973 i Alajärvi i Finland.

När hon var i tonåren började hennes älskade farmor sakta förändras.

– Hon var fortfarande en mycket varm och lugn person, men hon blev lite annorlunda, hon började bland annat gömma sin plånbok. Men det dröjde ganska länge innan hon fick en diagnos vilket ju fortfarande inte är något ovanligt när det gäller demenssjukdomar.

Farmor var 80 år gammal när hon gick bort i Alzheimers.

– Jag gick på gymnasiet när hon var sjuk och hade känt en stark önskan under hela hennes sjukdomsperiod om att kunna hjälpa till, att få lära mig mer om den sjukdom hon hade drabbats av. Direkt efter gymnasiet började jag på läkarutbildningen i Kuopio.

Miia blev färdig läkare 1999, endast 26 år gammal. Därefter blev hon raskt specialist i geriatrik och började också forska. 2002 disputerade hon på en mycket uppmärksammad avhandling om vaskulära riskfaktorer vid Alzheimers sjukdom.

Mellan 1993 och 1994, under läkarutbildningen, hade hon deltagit i ett svenskt utbytesprojekt för läkarstudenter, något som banade väg för hennes post doc-period på Karolinska Institutet under åren 2002–2005. Därefter arbetade hon på KI:s Alzheimercentrum och Aging Research Center.

Redan som doktorand hade hon börjat intressera sig för prevention och tidig diagnostik inom demenssjukdomar, något som väckte stor uppmärksamhet även internationellt.

Flerfaldigt prisbelönta och internationellt välkända professor Miia Kivipelto har intresserat sig för ålderdom och hjärnhälsa sedan tidiga år.

– Fram till dess var det vanligt med en fatalistisk inställning till demenssjukdomar, säger hon. Och visst är ålder fortfarande den viktigaste riskfaktorn men i dag vet vi att det finns många andra faktorer och att det med hjälp av livsstilsförändringar går att påverka sjukdomsutvecklingen, att det är möjligt att flytta fram sjukdomsdebuten flera år. Man uppskattar att omkring 40 procent av all demens är kopplad till faktorer som går att påverka och modifiera.

Trauma, stress, negativa livshändelser, social isolering, dålig kost och låg fysisk aktivitet är förutom högt blodtryck, annan hjärt-och kärlsjukdom och genetiska faktorer kända risker för att utveckla demens i någon form.

– Till detta kan läggas felaktig medicinering och brist på vitamin B12 som kan påverka kognition. Båda är vanligt förekommande fenomen bland äldre.

Vanligt förekommande är också något som verkligen utmärker demenssjukdom i vår tid. Miia Kivipelto tvekar inte att använda ordet demensepidemi.

– Ökningen är enorm i hela världen. Det finns cirka 50 miljoner demenssjuka i dag och antalet fortsätter att öka mycket snabbt. År 2050 tror man att siffran har ökat till 150 miljoner. Hjärnhälsa är utan tvekan en av vår tids största utmaningar och pandemin har förvärrat läget ytterligare, säger Miia och tillägger att denna utveckling utan tvekan skapar stor motivation för den internationella demensforskningen.

2011 utnämndes hon till professor vid Karolinska Institutet och hon är även FoU-chef för medicinsk enhet Åldrande på Karolinska Universitetssjukhuset, där många av de kliniska studierna genomförs. Hon leder i dag ett team som består av cirka 100 forskare som är placerade på olika håll i världen.

2015 publicerades de första resultaten av den så kallade FINGER-studien (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) – en banbrytande randomiserad klinisk interventionsstudie, ledd av professor Kivipelto.

Studien kunde visa att de deltagare som ingick i interventionsgruppen lyckades förbättra sin kognitiva förmåga betydligt tack vare näringsriktig kost, fysisk och kognitiv träning, social stimulans och vaskulär kontroll.

– Detta var första gången det gick att bevisa vetenskapligt att det går att förebygga och påverka kognitiv svikt, det blev ett verkligt genombrott, konstaterar hon och tillägger att det första FINGER-nätverket nu har vuxit och blivit det globala forskarnätverket World-Wide FINGERS där ett 30-tal länder ingår.

WHO har klassat demens som en folkhälsoprioritet och World-Wide-FINGERS spelar en viktig roll i det globala, förebyggande arbetet.

– Eftersom det fortfarande saknas botande behandlingar är prevention den allra viktigaste åtgärden för att hejda den snabba ökningen av demens i världen. Vi måste verkligen skynda på. Det finns flera lovande läkemedelskandidater som testas men vi vet inte hur länge det dröjer innan vi har fått fram effektiva behandlingar, säger hon och påminner om att det hittills finns över 200 negativa läkemedelsstudier inom alzheimerforskningen.

Trauma, stress, negativa livshändelser, social isolering, dålig kost och låg fysisk aktivitet är förutom högt blodtryck, annan hjärt-och kärlsjukdom och genetiska faktorer kända risker för att utveckla demens i någon form.

Miia Kivipeltos banbrytande och mycket uppmärksammade forskning handlar bland annat om livsstilens betydelse för demenssjukdom.

– Det är utan tvekan så att hjärnan är mer komplex än vad vi har trott. I dag tänker vi lite bredare och vi vet nu att Alzheimers inte är EN sjukdom utan att det finns en rad subgrupper som måste kartläggas mer. Och att en framgångsrik behandling består av en kombination av livsstilsförändring och läkemedel, inte det ena eller det andra.

FINGER-studien har lett till en rad olika nya projekt. Ett av dem är MIND-AD, en studie som har anpassat FINGER-modellen till patienter med lindrig Alzheimer.

– Resultaten är lovande. Vi vet att livsstilsförändringar, även ganska små sådana, kan påverka sjukdomen men vi vet också att människor är olika, att alla har olika riskprofil.

– I vår nya MET-FINGER-studie kombinerar vi skräddarsydda insatser och optimerade livsstilsinterventioner hos

Professor Kivipelto försöker leva som hon lär – hon äter sunt och motionerar mycket.

riskindivider med ett möjligt sjukdomsmodifierande läkemedel för ännu bättre effekt. Ett resultat från våra studier visar att det kan vara extra viktigt och effektivt för personer med en ärftlig risk (ApoE4-bärare) för Alzheimers att ha en hälsosam livsstil.

Miia beskriver sig som en utpräglad team-människa. Att arbeta tillsammans med andra professioner och att stimulera yngre forskare är viktigt för henne.

– Ett pris som jag är mycket glad och stolt över är det handledarpris jag fick av KI 2014.

Jag är i dag också stolt över att jag vågade ta steget och kliva fram då för snart 20 år sedan och stå för de oväntade forskningsresultaten. Man måste driva forskningen framåt och se nya möjligheter.

Förutom att Miia har en ljus, sprudlande glad röst är social, positiv, ansvarstagande och orädd några andra egenskaper som kännetecknar henne. Var hon inte ängslig över att som ung kvinna (bara 29 år gammal) träda fram och presentera kontroversiell ny forskning i en värld som åtminstone då 2002 huvudsakligen präglades av manliga forskare?

> Den 4 december förra året fick hon det nyzeeländska Rymanpriset, världens största pris för personer som arbetar med äldre människors hälsa.

– Nej, inte alls, skrattar hon. Jag har fostrats av mycket starka kvinnor, min mamma, min farmor och min handledare i Finland. Jag har aldrig känt mig hämmad eller begränsad på grund av att jag är kvinna.

Och på tal om genus berättar Miia att hon framöver gärna vill studera vilken roll kön och hormonella faktorer spelar vid demenssjukdom.

– Vi vet att fler kvinnor än män drabbas av dessa sjukdomar men det beror ju till stor del på att kvinnor lever längre. Det finns också hypoteser om att inflammatoriska och immunologiska mekanismer är kopplade till Alzheimers, något som kan vara relevant även för könsskillnader, säger Miia, som räknar med att det om fem år kommer att finnas nya spännande resultat om bland annat könsskillnader i WW-FINGERS-studien.

Hon tror också att den långvariga pandemin med påtvingad social isolering, andra negativa effekter på livsstilen och hantering av andra sjukdomar, kan leda till en ökning av kognitiv svikt och även demens.

Med tanke på allt hon själv vet om livsstilens betydelse för god hjärnhälsa är det naturligt att fråga hur hon själv lever?

– Jag försöker hitta sådant som ger mig energi i livet. Jag spelar tennis, jag joggar och jag tillbringar mycket tid med mina två söner, 11 och 9 år, och ofta sportar vi tillsammans. Det är min man som lagar maten hemma och vi äter mycket naturlig, hälsosam mat, oftast så kallad Medelhavskost, förklarar hon och påminner om det enkla budskap som har genomsyrat hennes forskning: Det som är bra för hjärtat är också bra för hjärnan.

> Med den snabbhet och effektivitet som har präglat hennes världsomfattande forskning hittills tyder allt på att de nämnda målen kommer att kunna uppnås inom en inte alltför avlägsen framtid.

Det senaste tillskottet i hennes digra prissamling är också det hittills största. Den 4 december förra året fick hon det nyzeeländska Rymanpriset, världens största pris för personer som arbetar med äldre människors hälsa. Bidraget är på 1,5 miljoner kronor och den internationella juryn valde att belöna professor Kivipelto för hennes ”outtröttliga engagemang och forskning om prevention, diagnos och behandling av kognitiv svikt”.

– Det är stort för oss att få det här priset, det ger ännu mer energi till hela forskargruppen och är ett fantastiskt erkännande av vårt arbete, kommenterar hon.

Hon månar extra mycket om nordiskt samarbete och tycker att Sverige ligger i frontlinjen när det handlar om demensforskning.

– Det som är viktigast framöver är att implementera forskningsresultaten i klinisk praxis, att vi blir bättre på tidig diagnostik genom att hitta biomarkörer, att vi lyckas få fram effektiva läkemedel och att vi med hjälp av ökad kunskap ska få det stigma som präglar demenssjukdomar att försvinna. Det är detta stigma som ofta försenar diagnoser, många väntar för länge med att söka läkarvård.

Med den snabbhet och effektivitet som har präglat hennes världsomfattande forskning hittills tyder allt på att de nämnda målen kommer att kunna uppnås inom en inte alltför avlägsen framtid.

– Vi har inte tid att vänta för länge. Om vi vill få stopp på denna globala epidemi är det faktiskt bråttom, men jag är övertygad om att det går, säger hon avslutningsvis.

EVELYN PESIKAN
Medicinsk skribent
Foto: PÄR OLSSON

Botoxbiverkningar

misstas för neuromuskulära sjukdomar och grumlar diagnostiken

Den ökande användningen av botox i kosmetiskt syfte ökar risken för nervgiftsrelaterade biverkningar, som kan misstas för neuromuskulär sjukdom. **Anna Rostedt Punga**, professor och överläkare, Institutionen för Neurovetenskap, Klinisk Neurofysiologi, Uppsala Universitet och Akademiska sjukhuset, uppmanar därför neurologer att fråga patienter med dessa symtom om de genomgått botoxbehandling.

Botulinumtoxin (botox) är ett ytterst potent nervgift som produceras av flera olika bakteriestammar, bland annat *Clostridium Botolinum*. Som behandlingsform är det framförallt botulinumtoxin A som används i låga doser för kosmetiskt och medicinskt bruk. Syftet med botoxbehandlingen är att minska muskelaktiviteten genom att hindra frisättningen av signalsubstansen acetylkolin, som krävs för muskelaktivering. Den förväntade farmakologiska effekten av botulinumtoxin är därmed lokal muskelsvaghet.

Botox anses generellt vara ett säkert läkemedel, förutsatt att det administreras i låga doser och genom korrekt intramuskulär injektion. Användning av olika botox-preparat har de senaste åren ökat nästan explosionsartat både inom neurologiska medicinska användningsområden, framför allt svår huvudvärk/migrän, dystoni, tortikollis, facialishemispasm och inom hud-/kosmetikbranschen för korrigering av rynkor. Inom kosmetikbranschen injiceras botox i ansiktets mimiska muskler, vilket minskar möjligheten att till exempel forma en bekymmersrynka i pannan. **Den ökande och alltmer spridda användningen av botox främst i kosmetiskt syfte leder dock till att riskerna ökar för nervgiftrelaterade biverkningar, som liknar de symtom som uppstår vid neuromuskulära sjukdomar.**

SPRIDNINGSRELATERADE BIVERKNINGAR AV BOTOXINJEKTIONER I ANSIKTSMUSKLER

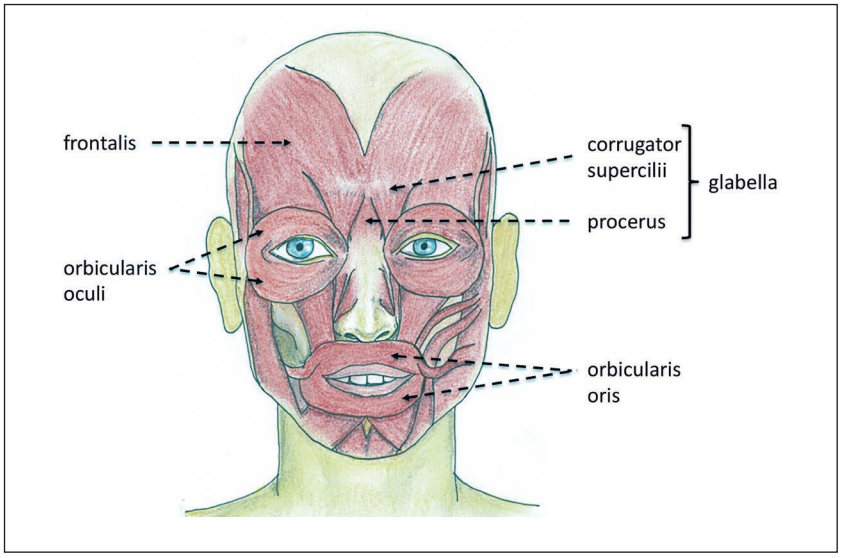
De ansiktsmuskler som ofta sprutas med botox inom kosmetisk användning är flera men de vanligaste användningsområdena inom kosmetikområdet är följande [se figur 1, modifierad från Alimohammadi & Punga, 2017[1]]:

1) Korrigering av den så kallade ”bekymmersrynkan” i glabella-området genom injektion i procerus- och corrugator-musklerna.
2) Horisontella rynklinjer i pannan som orsakas av spänning i frontalismuskeln.
3) ”Kråksparkar” som omger laterala delen av ögonen på grund av spänning i orbicularis-oculi-muskeln.
4) Rynkor kring munnen som beror på spänning i orbicularis-oris-muskeln.

Dessa kosmetiska indikationer har expanderat avsevärt efter 2002, då FDA i USA godkände botox för tillfällig korrigering av den så kallade bekymmersrynkan i glabella.

Spridning av botox till muskler både nära och långt ifrån injektionsplatsen kan leda till kliniska symtom som liknar neuromuskulära sjukdomar, framför allt hängande ögonlock, sväljningssvårigheter, svaghet i munmuskler, svaghet i nacken med mera. De allvarligaste biverkningarna, som kommer timmar till veckor efter botoxinjektion, inklude-

rar allergisk reaktion, sväljnings- och andningsproblem och uttalad muskelsvaghet i hela kroppen, framför allt vid hög dos eller hos personer med andra sjukdomar. En systematisk genomgång av kliniska studier som utvärderade säkerheten av botox inom kosmetikbranschen rapporterade hängande ögonlock hos cirka 3 procent, ögonrelaterade symtom hos cirka 3 procent med mera, vilka sedan gick över spontant.[2] Dessa mer akuta biverkningar är dock ofta dosberoende och beror på spridningen, framför allt till nack- och svalgmuskler vid injektioner i hals-/nackområdet.[3] Den mer kroniska muskelförsvagande effekten sitter normalt i mellan 3–6 månader, men kan sitta i längre och riskerar att bli permanent, framför allt vid upprepade injektioner i samma muskel. Vad som också är viktigt att påtala är att samtliga studier på kosmetisk behandling med botox maximalt har 3 års uppföljning. Det innebär att långtidsstudier på säkerhet och biverkningar därmed saknas.



Figur 1: Schematisk illustration av de ansiktsmuskler som ofta injiceras med botulinumtoxin A, primärt i kosmetiskt syfte. Initialt målad av Dr Maarika Liik.

NEUROFYSIOLOGISKA METODER KAN MÄTA EFFEKTEN AV BOTOX

Inom klinisk neurofysiologi finns det flera metoder som kan mäta den förväntade muskelparalyserande effekten samt den tappade nervförsörjningen av muskeln (så kallad *denervation*) efter botoxinjektion i ansiktsmuskler. Vid elektrisk stimulering av den motoriska nerven till en ansiktsmuskel som injicerats med botox ses ett förväntat minskat sammansatt muskelsvar.[4] Elektromyografi (EMG) av ansiktsmuskler kan påvisa denervation från cirka 2 veckor efter botoxinjektion.[4] En ännu känsligare undersökning, singel-fiber EMG (SFEMG), kan mäta störd neuromuskulär signalering på detaljnivå. I en studie där endast corrugator-muskeln på ena ansiktshalvan injicerades med botox uppmätte SFEMG störd neuromuskulär signalering även i andra ansiktshalvans pannmuskel, vilket bekräftar spridning från ena ansiktshalvan till den andra.[5]

En viktig aspekt avseende botoxbehandling av de små ansiktsmusklerna är att dessa muskler är mer känsliga för denervation på grund av störd neuromuskulär signalering än muskler i andra delar av kroppen.[6] I praktiken innebär detta att det således finns en större risk för att upprepad långtidsanvändning av botox i ansiktsmusklerna leder till komplett muskelförtvining. En randomiserad studie undersökte muskelsvaret i glabellamusklerna efter en enda injektion av botox. Den minskning av muskelsvaret som sågs strax efter injektionen höll i sig ända fram till 6 månader efter injektionen med muskelvärden kring 60 procent av de som uppmättes från början och med ännu lägre värden hos patienter som fått en större botoxvolym.[7]

SYMTOMEN SOM LIKNAR DE VID NEUROMUSKULÄRA SJUKDOMAR

De senaste åren har vi vid Klinisk Neurofysiologi, Akademiska sjukhuset, i Uppsala fått ett ökande antal remisser på patienter med frågeställning neuromuskulär sjukdom, främst från neurologläkare i hela Region Uppsalas upptagningsområde, som vi sett beror på tidigare botoxbehandling.[8] Frågeställningarna inkluderar främst motorneuronsjukdom (amyotrofisk lateralskleros, ALS), myasthenia gravis (MG) och myopati. De flesta av dessa patienter har haft debutsymtomet ensidigt hängande ögonlock, ibland med tillägg av dubbelseende, vilket naturligt för tankarna till den autoimmuna sjukdomen MG. Vid MG orsakar antikroppar, huvudsakligen riktade mot acetylkolinreceptorn, muskeltrötthet och just ögonmuskeltrötthet i form av hängande ögonlock och dubbelseende. En av de känsligaste undersökningarna för att ställa diagnosen MG är just SFEMG, med påvisande av störd neuromuskulär signalering i orbicularis oculi- eller frontalismuskeln [figur 1]. Hos flera av dessa patienter har vi sett en klinisk bild som inte överensstämt med de onormala SFEMG-fynden. På direkt fråga till patienterna har det då framkommit att de i de flesta av fallen fått botoxinjektion på kosmetisk indikation vid privata hudkliniker. I åtminstone ett av fallen hade patienten med MG-frågeställning, på grund av hängande ögonlock och dubbelseende, behandlats i flera år med botoxinjektioner på en privat ”huvudvärksklinik”. I ett fall var frågeställningen bulbär ALS, och patienten genomgick extensiv utredning i flera månaders tid på öronnäsa-hals-kliniken och neurologkliniken med svalgröntgen, magnetröntgen av hjärnan med mera innan hon kom till neurofysiologisk undersökning. Det framkom då att hennes symtom i form av sväljningssvårigheter, nacksvaghet och dryga 11 kg viktnedgång hade debuterat cirka 10 dagar efter att hon fått botoxinjektioner i ansiktsmusklerna hemma hos en sköterska. Vid ALS är det diagnostiska målet med EMG-undersökningen att påvisa tecken på nedre motor-neuron-skada, vilket inkluderar denervation på EMG. Om man erhållit höga botoxdoser i ansikts-/halsmuskler kommer man att kunna se denervation och andra onormala fynd i dessa muskler samt omkringliggande muskler, vil-

ket gör den neurofysiologiska diagnostiken väldigt svår. Dessutom nämndes inte att patienterna erhållit botox på remissen i något av dessa fall.

STOR OKUNSKAP HOS PATIENTER OM SAMBANDET MELLAN BOTOX OCH ANSIKTSMUSKELSVAGHET

På direkt fråga från undersökande neurofysiolog har flera av patienterna svarat att de inte visste om eller förstod att de fick behandling med ett nervgift. Även om patienterna visste om att de fått botox kunde de oftast inte själva göra kopplingen mellan muskelsymtomen och botoxinjektionen de fått. Andra patienter har gått tillbaka till den läkare/sjuksköterska som injicerat botox och frågat om deras symtom från ansiktet kan bero på botox, varpå behandlaren nämnde att det inte kunnat finnas något samband mellan svaghet i ansiktsmuskler och deras botoxbehandling. De flesta neurologer är fullt medvetna, åtminstone i teorin, om de muskelverkningar och biverkningar som kan orsakas av botox, men problemet är att patienterna inte nämner att de fått botox i kosmetiskt syfte och neurologerna har inte heller efterfrågat detta. Förutom hudkliniker, där injektioner oftast ges av sköterskor, har det framkommit att injektioner ges på samma indikationer under så kallade ”botox-partyn”, där en sköterska erbjuder botox hemma hos sig själv eller hos någon av patienterna. Det finns således en stor okontrollerad botoxanvändning, som inte alltid dokumenteras, vare sig doser eller preparat, och patienterna kan inte själva redogöra för vad som givits och i vilka muskler. Om botoxbiverkningar misstänks är det dessutom mycket svårt att som undersökande neurolog eller neurofysiolog få tag på journaluppgifter angående de injektioner som gjorts, eftersom det ofta är en kringresande konsultsköterska som då och då kommer till hudkliniken och ger injektioner på regelbunden basis.

NEUROLOGER BÖR FRÅGA PATIENTER MED NEUROMUSKULÄRA SYMTOM OM DE FÅTT BOTOX!

Ovanstående problematik och de ökande fallen som fått neuromuskulära biverkningar efter botox har gjort att patienter som kommer för neuromuskulär utredning på Klinisk Neurofysiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, rutinmässigt tillfrågas om de fått botox. Problemet är att om en patient kommer med frågeställningen MG och vi hittar onormal neuromuskulär signalering på SFEMG kan vi ändå inte säkert ställa diagnosen MG ifall patienten tidigare fått botox. Vi behöver då följa patienten över tid för att se att de onormala fynden minskar. Det är av största vikt att neurologer runt om i Sverige rutinmässigt börjar fråga patienter med neuromuskulära symtom från ansikte och halsregion om de fått botox tidigare. Om detta inte sker riskerar patienter att få fel diagnos, eftersom fynd på EMG och SFEMG kan likna de vid vissa neuromuskulära sjukdomar, när de i själva verket istället beror på akuta eller kroniska effekter av botox. Med tanke på att den relativt okontrollerade kosmetiska användningen av botox ökar mest, är det mycket viktigt att efterfråga botoxbehandling på samma sätt som man efterfrågar vilken annan medicinering som helst. Om detta inte sker finns risken att patienter får genomgå onödiga diagnostiska utredningar, som tar onödiga vårdresurser i anspråk, får fel diagnos och i förlängningen även riskerar att få felaktig medicinering.

De patienter som vi sett på Klinisk Neurofysiologi i Uppsala är sannolikt toppen av ett isberg. Vi behöver runt om i Sverige få upp ögonen för dessa relativt unga, oftast kvinnliga, patienter med neuromuskulära symtom som beror på botoxbiverkningar och inte neurologiska sjukdomar.

ANNA ROSTEDT PUNGA
Professor; Överläkare, Institutionen för Neurovetenskap, Klinisk Neurofysiologi, Uppsala Universitet och Akademiska sjukhuset
anna.rostedt.punga@neuro.uu.se

REFERENSER

1. Alimohammadi M, Punga AR. Neurophysiological Measures of Efficacy and Safety for Botulinum Toxin Injection in Facial and Bulbar Muscles: Special Considerations. Toxins (Basel) 2017; 9(11). Epub 2017/10/31. doi: 10.3390/toxins9110352. PubMed PMID: 29084148; PubMed Central PMCID: PMC-PMC5705967.

2. Cavallini M, Cirillo P, Fundaro SP, Quartucci S, Sciuto C, Sito G, et al. Safety of botulinum toxin A in aesthetic treatments: a systematic review of clinical studies. Dermatol Surg 2014; 40(5):525-36. Epub 2014/03/01. doi: 10.1111/dsu.12463. PubMed PMID: 24575858.

3. Eleopra R, Tugnoli V, Caniatti L, De Grandis D. Botulinum toxin treatment in the facial muscles of humans: evidence of an action in untreated near muscles by peripheral local diffusion. Neurology 1996; 46(4):1158-60. Epub 1996/04/01. doi: 10.1212/wnl.46.4.1158. PubMed PMID: 8780112.

4. Alimohammadi M, Andersson M, Punga AR. Correlation of botulinum toxin dose with neurophysiological parameters of efficacy and safety in the glabellar muscles: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Acta Derm Venereol 2014; 94(1):32-7. Epub 2013/08/27. doi: 10.2340/00015555-1647. PubMed PMID: 23975053.

5. Punga AR, Eriksson A, Alimohammadi M. Regional diffusion of botulinum toxin in facial muscles: a randomised double-blind study and a consideration for clinical studies with split-face design. Acta Derm Venereol 2015; 95(8):948-51. Epub 2015/03/15. doi: 10.2340/00015555-2093. PubMed PMID: 25766591.

6. Punga AR, Lin S, Oliveri F, Meinen S, Ruegg MA. Muscle-selective synaptic disassembly and reorganization in MuSK antibody positive MG mice. Exp Neurol 2011; 230(2):207-17. Epub 2011/05/14. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.04.018. PubMed PMID: 21565192.

7. Punga AR, Alimohammadi M, Fagrell D, Nyberg F, Rees D, Wong C. A Randomized, Comparative Study to Evaluate Efficacy and Safety of Two Injection Volumes of AbobotulinumtoxinA in Treatment of Glabellar Lines. Dermatol Surg 2016; 42(8):967-76. Epub 2016/07/12. doi: 10.1097/DSS.0000000000000805. PubMed PMID: 27399956; PubMed Central PMCID: PMC-PMC5414763.

8. Punga AR, Liik M. Botulinum toxin injections associated with suspected myasthenia gravis: An underappreciated cause of MG-like clinical presentation. Clin Neurophysiol Pract 2020; 5:46-9. Epub 2020/03/07. doi: 10.1016/j.cnp.2020.01.002. PubMed PMID: 32140629; PubMed Central PMCID: PMC-PMC7044641.

Eli Lilly Sweden bjuder in till: Lilly Migränwebinar 2021.
Terapiinriktad utbildning med produktinformation om Emgality® (galkanezumab) forekommer under mötet.

VÄLKOMMEN TILL VIRTUELLT MIGRÄNWEBINAR

Lyssna till de senaste nyheterna om hormonell migrän, migrän under graviditet och "medication overuse headache" och diskutera tillsammans med specialistläkarna Anna Sundholm och Ulf Frejvall

Medication overuse headache

- **Måndag 7. juni kl. 16:00 –16:45**
- **Onsdag 9. juni kl. 12:00 – 12:45**
- **Fredag 11. juni kl. 8:00 – 8:45**

Hormonell migrän och migrän under graviditet

- **Måndag 14. juni kl. 16:00 – 16:45**
- **Tisdag 15. juni kl. 12:00 – 12:45**
- **Onsdag 16. juni kl. 8:00 – 8:45**

För mer info & anmälan till webinaret vänligen kontakta Account Manager Patrik Berntsson via epost: berntsson_patrik@network.lilly.com eller tel 072-542 75 85

Det finns möjlighet att anmäla en grupp av deltagare [max 20 pers.] och då samtidigt boka en representant som hjälper till med det praktiska under mötet. Mötet vänder sig till migränintresserade läkare och sjuksköterskor. Arrangemanget planeras och genomförs i enlighet med Läkemedelsbranschens Etiska Regelverk [LER]. Deltagaren ansvarar for 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!

www.lilly.se
PP-GZ-SE-0037 / 05.2021

© Eli Lilly and Company 2021. All rights reserved.
Lilly and Emgality® are registered trademarks of Eli Lilly and Company.

Inbjudan – Webinar

TYSABRI (NATALIZUMAB)
SUBKUTAN ADMINISTRERINGSFORM

Välkommen att välja det mötestillfälle som passar dig bäst.
Det är samma mötesinnehåll vid båda tillfällena. Anmäl dig enkelt via QR-koden eller länken.

2 juni 2021
12.00–13.00

bit.ly/biogen-webinar-2-jun

7 juni 2021
12.00–13.00

bit.ly/biogen-webinar-7-jun

Agenda

12:00 Välkomna och presentation av panelen
– Moderator Christina Gip, Biogen

12:05 Medicinsk datagenomgång Tysabri SC
– Anna Almroth, Medical Liaison Manager, Biogen

12:15 Paneldiskussion
– Moderator Christina Gip, Biogen

12:50 Q&A
– **Moderator Christina Gip, Biogen**

12:55 Summering och mötet avslutas
– Moderator Christina Gip, Biogen

Diskussion med panel

Professor **Jan Lycke**
MS-Centrum,
Sahlgrenska
universitetssjukhuset

MS-sjuksköterska
Anna Cunningham
Centrum för
neurologi, Akademiskt
specialistcentrum

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

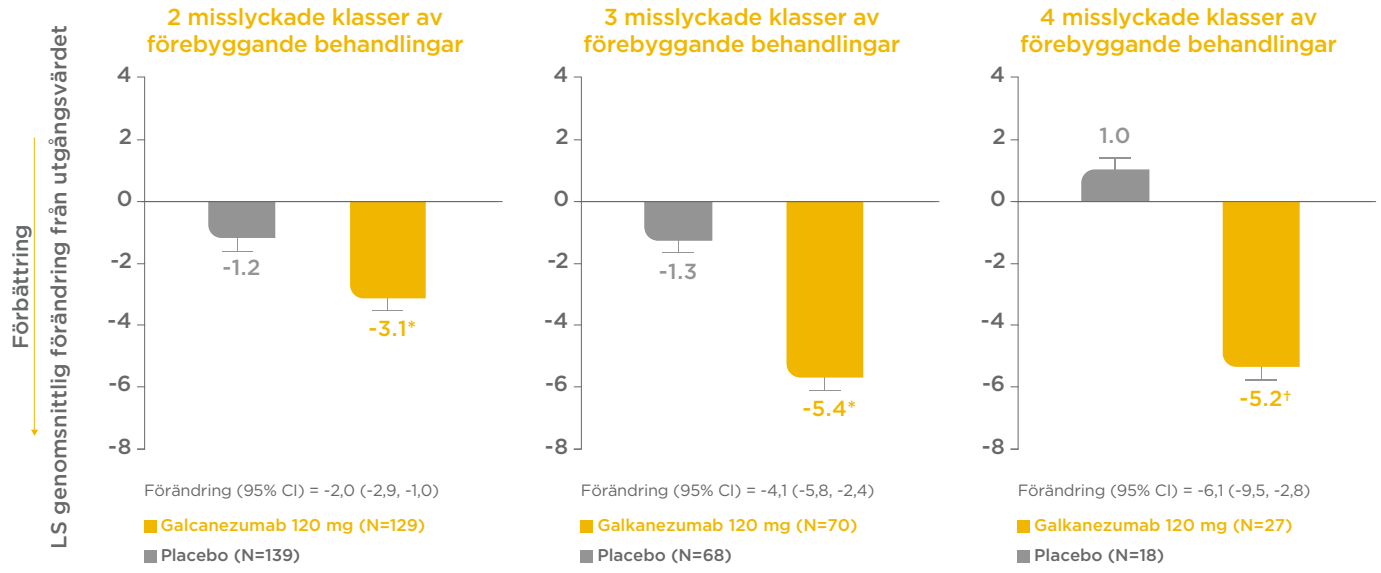
Biogen
Kanalvägen 10A | 194 61 Upplands Väsby, Tel 08-594 113 60 www.biogen.se | www.biogenpro.se

Biogen-101935 april 2021

Emgality®
(galcanezumab) injection

Ge dina patienter möjligheten att uppleva **fler dagar utan migrän**[1]

Förändring i antalet månatliga migränhuvudvärksdagar (MHD) från utgångsvärdet hos patienter som tidigare inte fått lindring av 2, 3 eller 4 olika klasser av förebyggande migränbehandling.[2]



*p<0.0001
†p=0.0008
Figures created by Lilly based on Mulleners WM et al. *The Lancet Neurology*, 2020. 19(10), pp.814-825.

För mer info vänligen kontakta Account Manager Patrik Berntsson via epost: berntsson_patrik@network.lilly.com eller telefon: 072-542 75 85

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

Emgality (galkanezumab) N02CD02, Analgetika, kalcitoningenrelaterad peptid (CGRP) antagonister. 120 mg, lösning för injektion (injektionsvätska), förfylld injektionspenna. **Indikationer:** Emgality är indicerat för migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Rapporterade allvarliga överkänslighetsreaktioner innefattar fall av anafylaxi, angioödem och urtikaria. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion inträffar ska behandlingen med galkanezumab avbrytas omedelbart och lämplig behandling sättas in. Inga säkerhetsdata finns tillgängliga för patienter med kardiovaskulär risk. **Datum för översyn av produktresumén:** 2020-03-26 **För ytterligare information och priser se** www.fass.se Rx, (F) Begränsningar av subvention: 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. Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning: Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna. 08-737 88 00, www.lilly.se

References
1. Emgality SPC [summary of product characteristics], 2020
2. Mulleners WM et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. The Lancet Neurology, 2020. 19(10), pp.814-825.

PP-GZ-SE-0036 / 04.2021
Eli Lilly Sweden AB. Box 721 SE-169 27 Solna SWEDEN, +46 8 737 88 00
Lilly and Emgality® are registered trademarks of Eli Lilly and Company. © 2021 Eli Lilly and Company. All rights reserved.

Lilly