Neurologi I SVERIGE
nr 3-2021

Här finns hjälp att komma tillbaka i livet

Teleneurologi efter pandemin – **VAD KAN VI VÄNTA OSS?**

Neuroradiologisk A-B och C-D-lära

Kan omprogrammerade **interneuron** hjälpa **neurologiska sjukdomar** i framtiden?

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 08/2021.

Tysabri SC ska administreras av sjukvårdspersonal.

Biogen-100480 september 2021

Tysabri intravenös (iv) och Tysabri subkutan (SC) ingår i förmånen.
Tysabri® (natalizumab) Rx ATC kod: L04AA23. Koncentrat till infusionsvätska 300 mg F, inom förmån. Förfylld spruta 150 mg F, inom förmån.
Baserad på SPC Tysabri IV & SPC Tysabri SC 08/2021

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:** 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:** Amning ska avbrytas under behandling.
Förfylld spruta ska administreras av sjukvårdspersonal.

För ytterligare information om dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar, förpackningar 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

Lång sommar har nått sitt slut

Höstdagjämningen har passerat och kvällarna blir allt mörkare. Ändå tycks sommaren 2021 vilja klamra sig kvar, åtminstone här i Skåne, med sol, blå himmel och ljumma vindar. Hur som helst kommer här årets första höstnummer av Neurologi i Sverige, fyllt med spännande innehåll.

Efter ett långt sommaruppehåll finns det en del intressanta rapporter från olika möten att ta del av. Du kommer att hitta referat från vad som traditionellt brukar vara årets stora neurologihöjdpunkt: Neurologiveckan – i år transformerad till en virtuell kongress under namnet Neurologidagarna. Trots att vi inte kunde ses fysiskt, var det en stor framgång med tanke på förra årets helt inställda möte. Vi bjuder även från personliga reflektioner från såväl AAN och EAN.

Med detta nummer startar vi en utbildningssatsning inom Neuroradiologi i samarbete med en av våra återkommande skribenter David Fällmar: Neuroradiologisk A-B och C-D-lära. Förhoppningsvis kan denna artikelserie bidra med en ännu bättre kommunikation mellan neurolog och radiolog. Följ med från början!

Jag är mycket fascinerad av grundforskning, det är ett faktum. Och därför är det kul att i denna utgåva kunna erbjuda flera spännande artiklar, med fynd som kanske kan leda vidare till vem vet vad?

Detta och en del annat är vad du kommer att hitta denna gång. Bläddra vidare!

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 höst.

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 5 700 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.

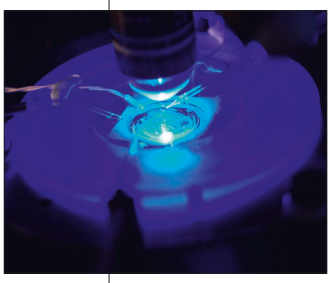
AJOVY® (fremanezumab), Rx, (F), ATC-kod N02CX09. Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 225 mg och i förfylld injektionspenna 225 mg. **Indikation:** AJOVY är avsett som migränprofylax mot migrän hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad. **Dosering:** 225 mg en gång per månad eller 675 mg 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: 06 2021.

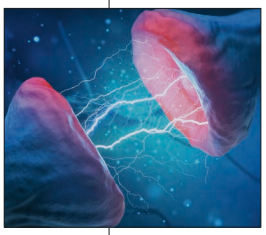
▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

Teva Sweden AB Box 1070 | 251 10 Helsingborg | www.tevacare.se | info@teva.se. | AJO-SE-00022 | September 2021

AJOVY®
(fremanezumab)
injection 225 mg/1.5 mL

innehåll





Grundforskning
Neurokemisk forskning ger nya möjligheter att utveckla läkemedel för behandling av nervgasförgiftning 14
Daniel Wiktelius, Nina Forsgren, Tomas Bergström, Anders Allgardsson, Fredrik Ekström och Elisabet Artursson

Kan omprogrammerade interneuron hjälpa neurologiska sjukdomar i framtiden? 22
Daniella Rylander Ottosson och Jessica Giacomoni

Opålitliga nervceller? 52
Martin Nilsson och Henrik Jörntell

Neuroloradiologi
Neuroradiologisk A-B och C-D-lära 26
David Fällmar

Referat
Neurologidagarna 2021 34
Shala Ghaderi Berntsson

AAN 2021 – Virtual Meeting 17–22 April 56
Magnhild Sandberg

Brains endure virtual – EAN 2021, VIRTUAL Congress 19–22 June 64
Dorota Religa

Kliniken i fokus
Här finns hjälp att komma tillbaka i livet 42
Marie Skoglund

Digitalisering
Teleneurologi efter pandemin – vad kan vi vänta oss? 70
Johan Zelano

Utbildning
The 3rd Nordic Migraine Symposium: Paving the way towards precision medicine in migraine 74

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

SANOFI GENZYME

Ny indikation för AUBAGIO® (teriflunomid)[1]

AUBAGIO är indicerat för behandling av vuxna patienter och **barn från 10 år** och äldre med skovvis förlöpande multipel skleros (MS)[1]

Läs mer på www.aubagio.se

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

Referens: 1. AUBAGIO SPC.

AUBAGIO® (teriflunomid) 7 mg filmdragerad tablett. Aubagio 14 mg filmdragerad tablett. Rx, F, L04AA31. **Indikation**: AUBAGIO är indicerat för behandling av vuxna och barn från 10 år och äldre med skovvis förlöpande multipel skleros (MS) **Dosering**: Den rekommenderade dosen av AUBAGIO för vuxna är 14 mg en gång dagligen. För barn (10 år och äldre) är den rekommenderade dosen beroende av kroppsvikt: Barn med kroppsvikt >40 kg: 14 mg en gång dagligen. Barn med kroppsvikt <40 kg: 7 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: 07/2021

AUBAGIO®
(teriflunomid)

MAT-SE-2100875, v1, sept 2021

Nya behandlingsmöjligheter för alzheimerpatienter på Karolinska

Patienter i ett tidigt skede av alzheimersjukdomen har hittills saknat en effektiv behandling. FINGER-studien visar att genom att ändra ohälsosamma levnadsvanor i riskgrupper för utveckling av minnesproblem kunde man förebygga uppkomsten av minnesnedsättning. FINGER-modellen, som är ett resultat av FINGER-studien, bygger på ett effektivt program för att ändra livsstilen till mer hälsosamma levnadsvanor och den modellen ska nu implementeras i vården.

– När vi testat FINGER-modellen på alzheimerpatienter som är i början av sin sjukdom har resultaten varit lovande. Patienterna själva säger att de mår bättre och de upplever att de kan göra mera själva för sin hälsa, säger Miia Kivipelto.

Kivipelto, som är forsknings- och utbildningschef på Tema Inflammation och Åldrande vid Karolinska Universitetssjukhuset, berättar att nästa steg är att ta i bruk denna modell på kognitiva mottagningen på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.

– Vi har tvingats förlita oss på symtomatiska läkemedel mot alzheimer, det vill säga läkemedel som lindrar symtomen men inte botar eller modifierar sjukdomen. Därför är den förebyggande vården så viktig och att den fås i ett så tidigt skede som möjligt, säger Kivipelto. Flera nya läkemedel testas just nu på vår enhet för kliniska prövningar och förhoppningen är att dessa ska kunna kombineras med FINGER-modellen. Tack vare FINGER-studien vet vi att cirka 40 procent av demens är kopplat till faktorer som man själv kan påverka. Förebyggande åtgärder kombinerade med nya biomarkörer och läkemedel är viktiga för framtida precisionsmedicin för alzheimer.

Källa: Karolinska Universitetssjukhuset

Framsteg inom proteinforskning förbättrar diagnostik vid alzheimer

Det senaste året har mycket har hänt som förbättrar möjligheterna att diagnostisera och behandla Alzheimers sjukdom. För första gången har ett biologiskt läkemedel riktat mot sjukdomsmekanismerna godkänts i USA och inom kort förväntas besked om godkännande inom EU. Blodprov, som mäter proteinet tau, väntas inom kort kunna ersätta invasiv lumbalpunktion inom diagnostiken. Dessutom har förståelsen ökat för ärftlig, aggressiv sjukdom. Utvecklingen uppmärksammades med anledning av internationella alzheimerdagen 21 september.

– Det senaste årets framsteg inom alzheimerforskningen är till förmån både för patienter, oss läkare och sjukvårdsekonomin, säger Martin Ingelsson, överläkare och professor inom geriatrik, Akademiska sjukhuset/Uppsala universitet

Det har bland annat gjorts framsteg när det gäller ärftliga former av Alzheimers sjukdom. På minnes- och geriatrikmottagningen vid Akademiska sjukhuset har man identifierat patienter i en familj med ärftlig och tidigt debuterande sjukdom. I en studie tillsammans med geriatrikens forskargrupp vid Rudbecklaboratoriet/Uppsala universitet har man nyligen funnit att dessa patienter bär en mutation i genen som reglerar bildandet av amyloid-beta-plack och att mutationen leder till att sex aminosyror saknas. Patienterna insjuknar redan i fyrtioårsåldern.

– Studien visar att mutationen leder till en kombination av tre olika effekter i tillverkning och ihopklumpning av amyloid-beta i hjärnan och är ett kraftfullt belägg för amyloidhypotesen. Studier av dessa slag är viktiga, dels för att förstå sjukdomsmekanismer, dels för att identifiera nya mål för läkemedelsbehandling, avrundar Martin Ingelsson.

Källa: Akademiska sjukhuset

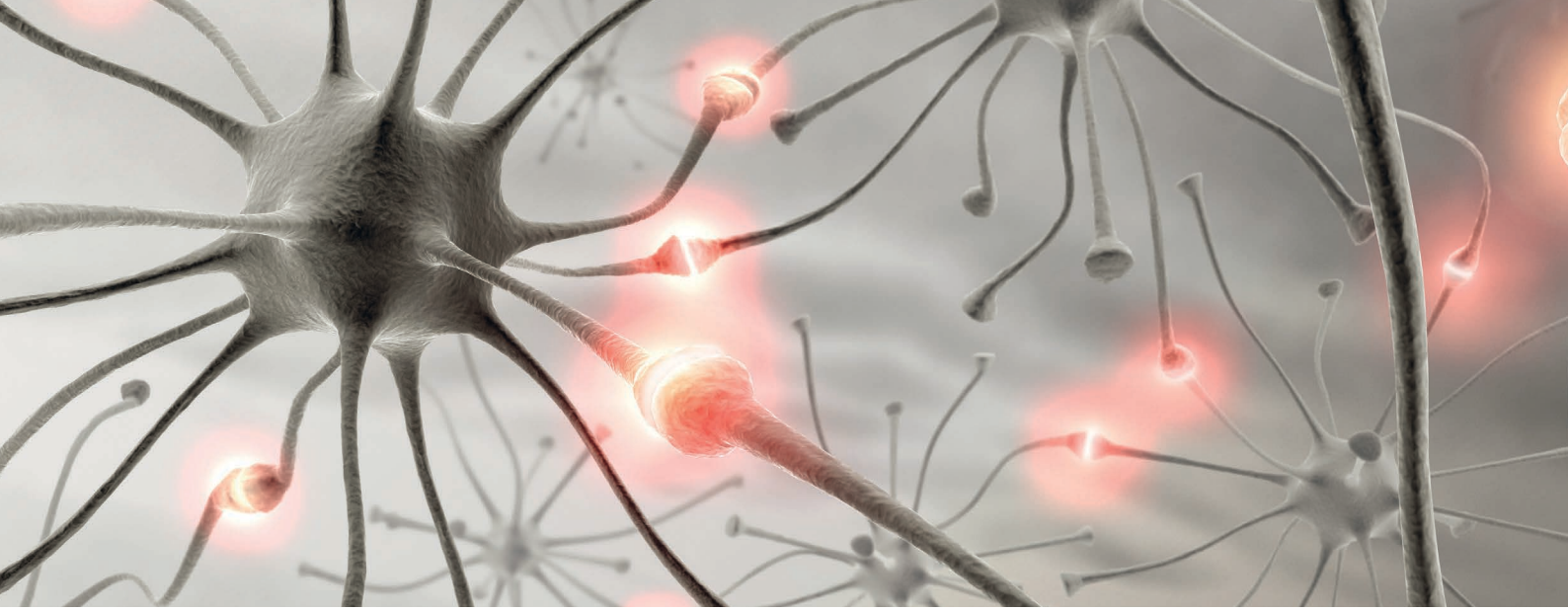
Agneta Nordberg belönas för framsteg inom alzheimerforskningen

Svenska Läkaresällskapet tilldelar Agneta Nordberg, professor i klinisk neurovetenskap vid Karolinska Institutet, Bengt Winblads pris 2021.

Professor Agneta Nordberg har en lång och framgångsrik karriär som forskare med fokus på Alzheimers sjukdom. I sitt arbete kombinerar hon klinisk och experimentell forskning på ett sätt som lett till viktiga framsteg i förståelsen av sjukdomen. I hennes tidiga forskning på receptorer för acetylkolin och kolinerga läkemedel blev hjärnavbildning med positronemissionstomografi en viktig utvecklingslinje. Hon har i sin fortsatta forskning gjort avgörande forskningsinsatser för utvecklingen av tekniker för visualisering av ett flertal molekylära markörer för Alzheimers sjukdom, och kombinerat det med analys av tidig sjukdomsutveckling, kognitiva symptom och strukturella hjärnförändringar.

Prisutdelningen kommer att äga rum i Svenska Läkaresällskapets hus den 9 november 2021. Pristagaren belönas med 150 000 kronor.

Källa: Svenska Läkaresällskapet



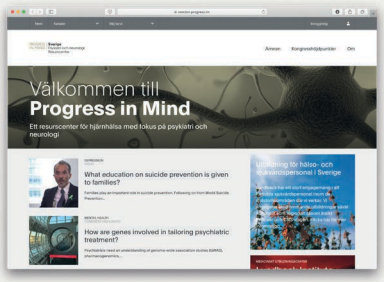
Vi avsätter alla våra forskningsresurser till behandling av CNS-sjukdomar

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

Orsaken till sambandet mellan migrän och menstruation

Omkring 1 miljard människor drabbas av migrän i varierande grad. Kvinnor i fertil ålder påverkas i tre gånger så hög grad än män. Sedan länge har vetenskapen antagit att en betydande orsak till detta har att göra med kvinnors reproduktionscykel och att hormonella aspekter spelar in. Exakt hur är däremot inte helt klarlagt. Nu publicerar ett internationellt forskarteam lett av migränforskaren Lars Edvinsson en hypotes om en migränhämmare i reproduktionscykeln.

Den hypotes som forskarna nu presenterar kring kopplingen migrän och kvinnors reproduktionscykel, kretsar kring hur östrogen och oxytocin i kvinnans kropp håller CGRP i schack under den största delen av hennes reproduktiva månadscykel, för att under menstruationen sjunka i nivå; ”migränbromsen” lossar och släpper fram migränattacker.

Det finns ett ganska fast sjukdomsmönster hos migrändrabbade kvinnor i fertil ålder. Migränen sätter i regel in en till två dagar innan menstruation. Det är vid denna tidpunkt som hormonerna östrogen och oxytocin sjunker till den lägsta nivån i hormoncykeln och det är den biokemiska signalen som indikerar att kvinnan ska ha menstruation. Frågan är, hur kan man förstå detta hormonfall i förhållande till huvudvärken som inträffar vid just den här tiden?

Enkelt kan forskarnas nya hypotes förklaras enligt följande: Östrogen och oxytocin måste anses fungera som en migränhämmare hos kvinnor i fertil ålder. När östrogen- och oxytocinnivåerna sjunker i samband med den förestående menstruationen kan hormonerna inte hålla den smärtframkallande signalsubstansen CGRP i schack utan migränvärken kommer.

Nu ska Lars Edvinsson och hans kollegor testa hypotesen i bland annat djurförsök och även undersöka vilka eventuella genetiska faktorer som kan ha betydelse.

Källa: Lunds Universitet

Drottning Silvias pris till unga alzheimerforskare

Drottning Silvias pris delades ut den 17 september av HM Drottningen till de internationellt verksamma forskarna Nicholas Ashton vid Göteborgs universitet och Rik Ossenkoppele vid Lunds och Amsterdams universitet. De tilldelas 125.000 kr vardera.

– Dessa båda forskare har genomfört banbrytande studier på hur hjärnförändringarna vid Alzheimers sjukdom kan upptäckas hos levande människor, dels genom avancerade hjärnavbildande undersökningsmetoder (Rik Ossenkoppele), dels genom nya blodtester (Nick Ashton). Deras forskningsresultat har revolutionerat alzheimerdiagnostiken och kommer att vara avgörande för utvecklingen av effektiva läkemedel, sade professor Henrik Zetterberg, ordförande i Alzheimerfondens vetenskapliga råd.

– Vi ser fram emot att få hedra dessa två unga forskare vid prisceremonin på Drottningholms Slottsteater. De är två välförtjänta unga forskare som Alzheimerfondens vetenskapliga råd har valt ut för sina viktiga framsteg inom diagnostik och undersökningsmetoder, sade Liselotte Jansson, generalsekreterare Alzheimerfonden.

Drottning Silvias pris till en ung alzheimerforskare Alzheimerfonden i samband med HM Drottningens 70-årsdag. Priset bär drottningens namn och hon är mycket hedrad över att ha fått dela ut priset varje år. Priset har också fått stort genomslag inom den yngre forskarkåren.

Källa: Alzheimerfonden

Miljöfaktorer kopplade till MS kartläggs i Uppsalastudie

Vilken roll spelar miljögifter, livsstil, ärftlighet och molekyler i blodet för uppkomsten av multipel skleros? Det ska en studie ledd av forskare vid Akademiska sjukhuset/Uppsala universitet kartlägga.

– Det finns fler än 150.000 kända kemikalier och användningen ökar stadigt. Detta kan bidra till att fler drabbas av MS. Vi vill förstå samspelet mellan kända riskfaktorer och yttre miljöfaktorer för att få en bättre kunskap om varför vissa individer drabbas. Om det finns en koppling till hormonstörande ämnen kan detta förklara varför kvinnor drabbas oftare idag än tidigare, säger Kim Kultima, forskare och kemist vid Akademiska sjukhuset/Uppsala universitet, som leder studien.

I studien kommer forskarna utgå från biobanker, en resurs som utvecklats under 15 år. Enligt Kim Kultima ger bankerna en unik möjlighet att studera de komplexa sambanden mellan arv- och miljöfaktorer som ligger till grund för utvecklingen av MS.

– Vi kommer att använda nyutvecklade, så kallade massspektrometribaserade metoder, som kan mäta koncentrationerna av flera tusen olika ämnen som finns i blodet, såsom små signalerande molekyler, enzymer, fetter, men även andra industriella kemikalier som vi får i oss och som lagras och mycket långsamt utsöndras från kroppen.

Källa: Akademiska sjukhuset

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

Koppling mellan adhd och demens över generationer

En stor studie vid Karolinska Institutet har hittat en koppling mellan adhd och demens över generationer. Studien visar att föräldrar och mor- och farföräldrar till personer med adhd hade högre risk för demens än de med barn och barnbarn utan adhd.

– Fynden tyder på att det finns en ärftlig och/eller miljömässig koppling mellan adhd och demens. Nu behöver vi ytterligare studier för att förstå de underliggande mekanismerna, säger studiens försteförfattare Le Zhang, doktorand vid institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik på Karolinska Institutet.

Forskarna inkluderade fler än två miljoner personer födda i Sverige mellan 1980 och 2001, varav drygt 3,2 procent hade en adhd-diagnos. Med hjälp av nationella register kopplade forskarna dessa personer till över fem miljoner biologiska släktingar, inklusive föräldrar, mor- och farföräldrar och föräldrars syskon, och studerade i vilken utsträckning dessa släktingar utvecklade demens.

Forskarna fann att föräldrar till personer med adhd hade 34 procent högre risk för demens än föräldrar till personer utan adhd. Risken för Alzheimers sjukdom, den vanligaste typen av demens, var 55 procent högre för föräldrar till individer med adhd. Det var också mer sannolikt att individer med adhd hade föräldrar med tidig snarare än sen demensdebut.

Forskarna noterar att den absoluta risken för demens var liten för föräldrakohorten; endast 0,17 procent av föräldrarna fick en demensdiagnos under uppföljningsperioden.

Kopplingen var lägre för andragradssläktingar till personer med adhd, dvs. mor- och farföräldrar och syskon till föräldrarna.

Källa: Karolinska Institutet

Neurokirurgen på Sahlgrenska har kortat operationsköerna

Fler operationer och kortad vårdkö är resultatet av ett nytt arbetssätt inom den neurokirurgiska vårdkedjan som nu nomineras till Svenska Leanpriset 2021 av Lean Forum.

– Det är väldigt roligt för oss att vårt arbete uppmärksammats även utanför vårdsektorn och att vi nu är nominerade till ett så prestigefullt pris, säger Göran Matejka, biträdande sjukhusdirektör på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Neurokirurgen på Sahlgrenska Universitetssjukhuset utreder och opererar patienter med sjukdomar eller skador på hjärna och nervsystem. Kirurgin är komplex med stora variationer i operationstid. Cirka 40 procent av patienterna kommer in akut, vilket ställer stora krav på flödet i en vårdkedja där flera specialiteter från olika delar av sjukhusets verksamheter är involverade, till exempel neurokirurg, narkossköterska, operationssköterska, narkosläkare, operationskoordinator, omvårdnadssköterskor, narkosläkare och städpersonal. Sedan några år tillbaka har neurokirurgen arbetat flitigt med att utveckla det gränsöverskridande arbetet med målet att minska de växande vårdköerna.

– Genom att se över hela den neurokirurgiska processen och utnyttja den samlade kapaciteten har vi fått effektivare flöden och fler patienter får nu sin operation i tid utifrån medicinska prioriteringar, säger Åsa Lundgren Nilsson, verksamhetschef för Neurosjukvården på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Källa: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Infektioner i tonåren kan öka risken för MS

Svåra infektioner under tonåren kan innebära en ökad risk att drabbas av MS senare i livet, enligt en ny studie.

– Det handlar framför allt om infektioner i hjärnan och ryggmärgen, men även i luftvägarna, säger Scott Montgomery, professor vid Örebro universitet.

I tidigare studier har Scott Montgomery, professor i klinisk epidemiologi och biostatistik vid Örebro universitet, funnit ett samband mellan hjärnskakning eller lunginflammation under tonåren och en ökad risk för att drabbas av MS senare i livet.

Den nya studien visar att även infektioner i centrala nervsystemet, alltså hjärnan och ryggmärgen, under tonåren ökar risken för att drabbas av MS med 180 procent.

– En infektion i det centrala nervsystemet verkar kunna trigga den autoimmuna processen, alltså att det egna immunsystemet attackerar en del av kroppen, vilket också är det som händer vid MS, berättar Scott Montgomery.

Forskarna såg även ett samband mellan svåra andningsinfektioner i tonåren och MS. Tonåringar som vårdats på sjukhus för andningsinfektion löper en ökad risk på 51 procent att drabbas av MS.

Det är viktigt att poängtera att bara en liten minoritet av de som drabbas av allvarliga infektioner under tonåren kommer att utveckla MS. Men studien ger stöd för teorin att tonåren är en period då man är extra känslig för exponeringar kopplade till risken att drabbas av MS.

Källa: Örebro universitet

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

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

Mejla till:

INFO@NEUROLOGIISVERIGE.SE

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

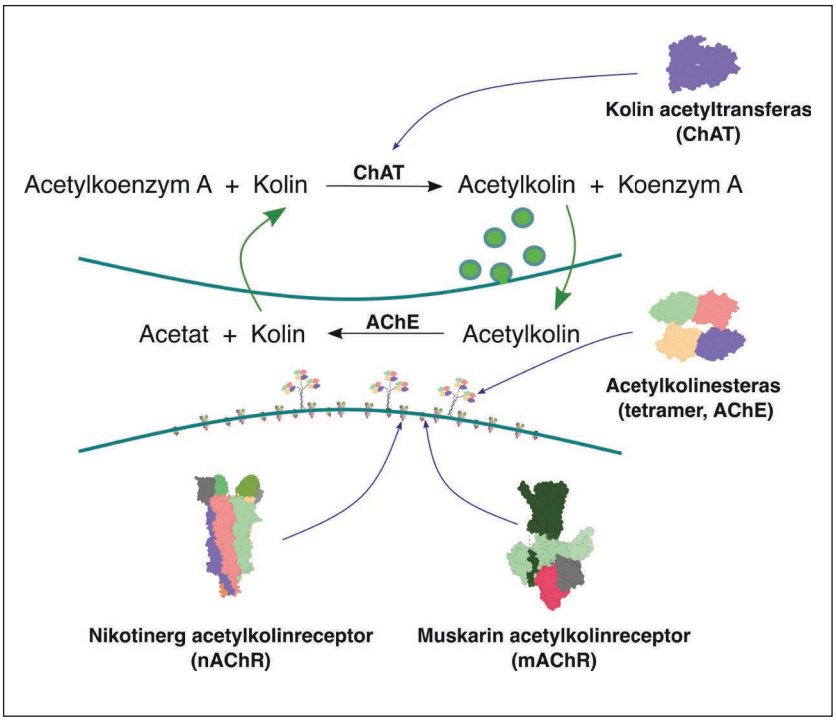
Neurologi I SVERIGE

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

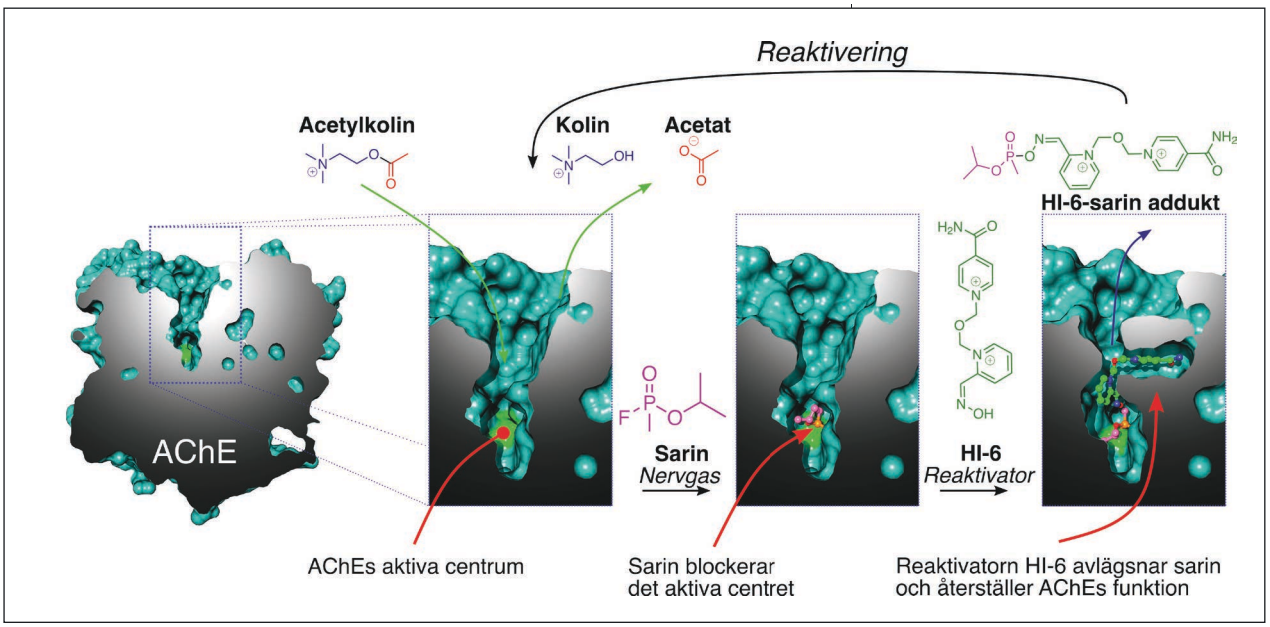
Neurokemisk *forskning ger nya möjligheter att utveckla läkemedel för behandling av* **nervgasförgiftning**

Nervgaser är kemiska stridsmedel som utövar sin toxiska verkan genom att förhindra terminering av kolinerg signalering. Behandlingsmetoder och motgifter som står till buds för att häva nervgasförgiftning börjar bli till åren och har många begränsningar. Ett forskarlag vid Totalförsvarets forskningsinstitut, FOI, avdelningen för CBRN-skydd och säkerhet, berättar här om sina studier som syftar till att förnya motmedelsforskningen, och på sikt bidra till utvecklingen av förbättrad behandling av nervgasförgiftning.

Kolinerga neuron styr flera basala kroppsfunktioner och medverkar till fysiologisk homeostas. I CNS har kolinerg signalering betydelse för bland annat minne och inlärning, och modulering av neuronens aktivitet. Kolinerga signaler används också av motorneuron som kontrollerar kontraktion av glatt muskulatur, reglerar sekretion och styr muskelrörelser. Signalsubstansen i det kolinerga nervsystemet är acetylkolin som frisätts ur presynaptiska neuron och stimulerar receptorer på anslutande nerv- eller muskelceller. Den kolinerga signalen termineras av enzymet acetylkolinesteras som ansvarar för att avsluta aktiveringen av de postsynaptiska receptorerna genom att mycket effektivt katalysera hydrolys av acetylkolin till kolin och acetat [Figur 1].[1] Acetylkolinesterasinhibitorer såsom pyridostigmin och donepezil har klinisk användning för att öka halten av acetylkolin i synapsen vid sjukdomar som exempelvis myastenia gravis och Alzheimers sjukdom. Potenta irreversibla acetylkolinesteras-inhibitorer som permanent förstör enzymets funktion kan emellertid orsaka mycket allvarliga förgiftningar. Ett exempel är exponering för organofosforbaserade pesticider (bekämpningsmedel) där förgiftningar årligen leder till ett stort antal dödsfall, framför allt i utvecklingsländer.[2] Kemiska stridsmedel av nervgastyp, såsom sarin, tabun och VX, är också acetylkolinesteras-inhibitorer och inaktiverar enzymet effektivt genom att binda dess katalytiska centrum kovalent [Figur 2]. Vid exponering av en acetylkolinesteras-inhibitor ansamlas acetylkolin i synapserna vilket utlöser en kolinerg kris. Vanliga symtom är mios, hypersekretion, bradykardi och kram-



Figur 1. Förenklad översikt över den kolinerga synapsen och metabolismen av neurotransmittorn acetylkolin. Kolin-acetyltransferas (ChAT) katalyserar produktion av acetylkolin från kolin med hjälp av acetyl-koenzym A i det presynaptiska neuronet. Acetylkolinesteras (AChE) katalyserar hydrolys av acetylkolin till kolin i synapsen vilket terminerar den kolinerga signalen.



Figur 2. Biokemin vid en nervgasförgiftning och reaktivering av inhiberat acetylkolinesteras (AChE). Enzymet inhiberas av en nervgas, i det här fallet sarin, vilket leder till en kolinerg kris. Det nervgasinhiberade enzymet kan reaktiveras genom administrering av en lämplig reaktivator, här representerad av HI-6. De högupplösta tredimensionella strukturerna är bestämda med röntgenkristallografi och kvantkemiska beräkningar har använts för analysen.

Trots att kemvapenkonventionen förbjuder användning av kemikalier som vapen i väpnade konflikter har senare års världshändelser visat att nervgaser fortsatt är ett hot mot fred, säkerhet och människors hälsa.

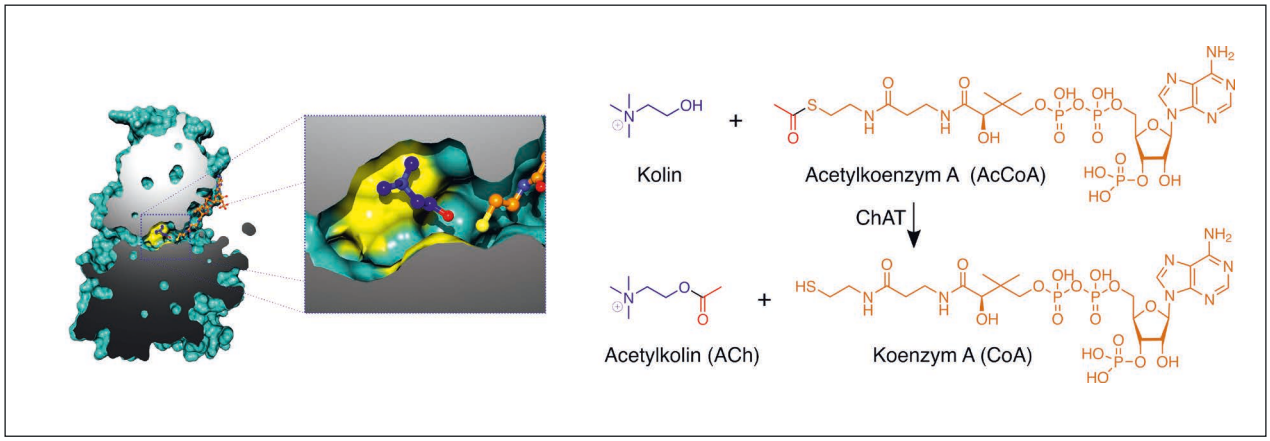
per. Trots att kemvapenkonventionen förbjuder användning av kemikalier som vapen i väpnade konflikter har senare års världshändelser visat att nervgaser fortsatt är ett hot mot fred, säkerhet och människors hälsa.

ETT OBESVARAT MEDICINSKT BEHOV AV EFFEKTIVA BEHANDLINGAR AV NERVGASFÖRGIFTNING

Nervgasförgiftning går i vissa fall att häva med medicinska motmedel. Behandlingens effektivitet beror på vilken typ av nervgas det är fråga om, omfattningen av exponeringen, och hur snabbt det medicinska omhändertagandet kan påbörjas. Symtomdämpande åtgärder spelar en viktig roll, där antikolinergika (exempelvis atropin) och benzodiazepiner (exempelvis diazepam) används för att mildra effekterna av den kolinerga överstimuleringen och lindra kramper. Ofta krävs även livsuppehållande intensivvård som kan vara mycket resurskrävande. För behandling av nervgasförgiftning finns även specifika motgifter, så kallade reaktivatorer, som avlägsnar nervgasen från acetylkolinesteras och därmed återställer funktionen hos det kolinerga nervsystemet. Nervgasinhiberat acetylkolinesteras genomgår en process kallad åldring, där en kemisk omlagring av den enzymbundna nervgasen ger ett ännu stabilare enzym-inhibitorkomplex. Det åldrade stadiet av hämmat acetylkolinesteras kan inte reaktiveras, och det är därför viktigt att reaktivatorer sätts in så tidigt som möjligt efter exponering. Beroende på vilken nervgas det rör sig om varierar tiden till åldring mellan ett fåtal minuter till dygn. Valet av reaktivator kan ha betydelse för behandlingsresultatet, eftersom de har olika förmåga att reaktivera acetylkolinesteras beroende på vilken nervgas som bundit enzymet.[3] Behandling av allvarlig nervgasförgiftning med de medel som finns tillgängliga kräver expertis inom klinisk toxikologi och intensivvård, snabbt insatta åtgärder och helst vetskap om vilken nervgas som orsakat förgiftningen. Den behandling som används i dag togs fram under 1970- och 1980-talen, med den tidens kunskap om det kolinerga nervsystemet som grund. Vår forskning syftar till att modernisera forskningsfältet om motmedel vid nervgasförgiftning genom att beakta ny kunskap om kolinerg neurokemi och till att introducera nya experimentella metoder för att påskynda utvecklingen av förbättrade läkemedel.

NYA EFFEKTIVA OCH BREDSPEKTRIGA REAKTIVATORER FÖR FRAMTIDEN

Reaktivatorer är motmedel som kan reagera med nervgaser bundna till acetylkolinesteras och frigöra enzymet som därmed återfår sin funktion [Figur 2]. Trots begränsningar hos befintliga reaktivatorer i fråga om effektivitet och ogynnsam specificitet för vissa nervgaser har inga nya läkemedel för behandling av nervgasförgiftning tillkommit på flera decennier. Genom vår forskning om de molekylära interaktionerna mellan nervgasinhiberat acetylkolines-



Figur 3. Kolin-acetyltransferas' (ChAT) struktur och funktion. Substraten kolin och acetyl-koenzym A möts mitt i den katalytiska tunneln där acetylgruppen överförs. Strukturrepresentationen i figuren har genererats genom sammanläggning av kristallstrukturerna 2FY3 och 2FY4 (protein data bank). Acetyl-koenzym A är inte stabilt i enzymet och har därför ersatts av koenzym A vid kristalliseringen.

Vi använder just nu den detaljerade kunskapen om reaktiveringskinetiken till att utveckla nya experimentella reaktivatorer med alternativa kontakter med enzymet som kan göra dem effektiva mot ett bredare spektrum av nervgaser.

teras och reaktivatorer har vi försökt öka förståelsen för de faktorer som styr dessa motmedels effektivitet och specificitet.[4] Sådan kunskap kan förbättra möjligheterna att designa effektivare reaktivatorer som är användbara mot förgiftningar orsakade av ett brett spektrum av organofosforbaserade nervgaser och pesticider. Vi har använt en kombination av röntgenkristallografi, avancerad reaktionskinetik och datorsimuleringar för att kartlägga reaktivatorers verkningsmekanism på atomär nivå. Interaktionen med nervgasinhiberat acetylkolinesteras har visat sig ha flera delsteg där reaktivatorn först måste anta rätt konformation för att ta sig in i enzymets aktiva centrum. Därefter sker flera förändringar av reaktivatorns läge för att positionera den korrekt i förhållande till den bundna nervgasen. En nukleofil attack överför sedan nervgasen till reaktivatorns oximgrupp. För att enzymet ska återfå full aktivitet krävs även att reaktivator-nervgasaddukten lämnar det aktiva centrat snabbt. För alla steg i processen har interaktioner med acetylkolinesteras och rörelser i enzymet en avgörande roll för hur effektivt reaktivering kan ske. Våra data visar tydligt hur sådana interaktioner skiljer sig beroende på vilken nervgas som bundit enzymet.[5] Vi använder just nu den detaljerade kunskapen om reaktiveringskinetiken till att utveckla nya experimentella reaktivatorer med alternativa kontakter med enzymet som kan göra dem effektiva mot ett bredare spektrum av nervgaser. Forskningen om reaktivatorer sker i samarbete med Professor Anna Linusson Jonsson vid Umeå universitet.

KOLIN-ACETYLTRANSFERAS ÄR EN NYCKELSPELARE I DET KOLINERGA NERVSYSTEMET

Acetylkolin tillverkas från kolin av enzymet kolin-acetyltransferas med hjälp av kofaktorn acetyl-koenzym A (AcCoA) [Figur 1]. Kolin-acetyltransferas är på så vis acetylkolinesteras' antipod. Acetylkolin som producerats av kolin-acetyltransferas lagras i vesiklar som fuserar med cellmembranet och frisätter acetylkolin vid en nervimpuls. Med tanke på kolin-acetyltransferas' centrala roll i nervsystemet och kopplingen mellan störningar i kolinerg signalering och flera vanliga och allvarliga sjukdomar såsom Alzheimers sjukdom och myastena syndrom är kunskapsläget om detta enzym bristfälligt. Exempelvis fanns tills helt nyligen ingen känd hämmare av enzymet med en vedertagen verkningsmekanism, och därför finns ännu inga användbara farmakologiska verktyg för att studera enzymets roll i kolinerg neurokemi.

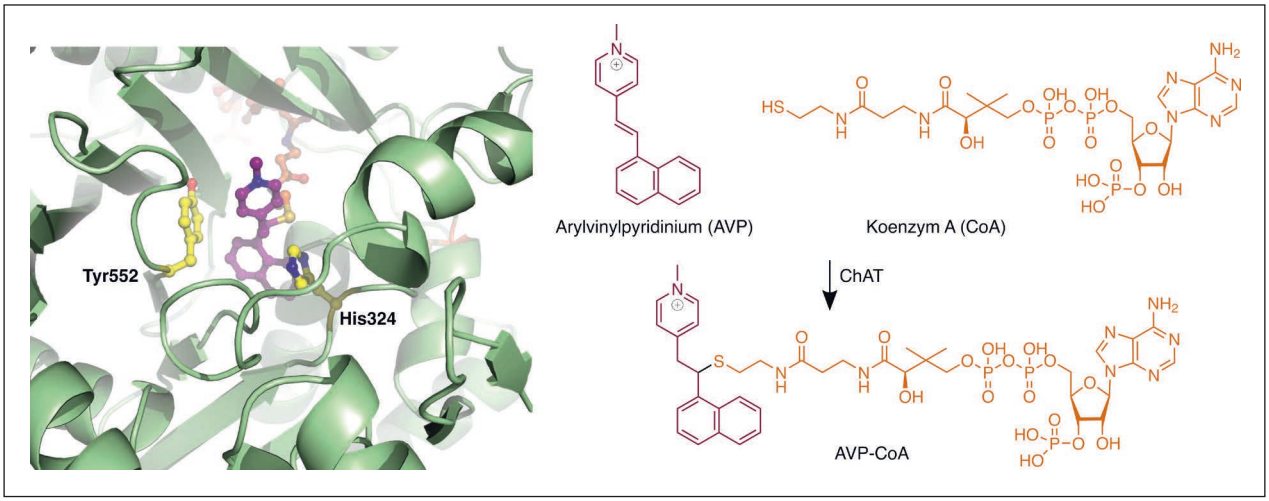
Vår forskning om kolin-acetyltransferas syftar till att vitalisera motmedelsområdet genom att belysa en ny möjlig väg att behandla nervgasförgiftning. Eftersom kolin-acetyltransferas står för produktionen av acetylkolin i de presynaptiska neuronen är det en rimlig hypotes att en sänkning av kolin-acetyltransferas' aktivitet vid ett förgiftningstillstånd där acetylkolinesteras är inhiberat kan minska den kolinerga överstimuleringen [Figur 1].[6] Eftersom kolin-acetyltransferas är ett uppströms mål för behandling skulle en sådan effekt vara relevant oavsett vilken nervgas som orsakat förgiftningen, eller om enzym-nervgaskomplexet har åldrats. För att undersöka kolin-acetyltransferas' potential som mål för behandling av nervgasförgiftning krävs en genomgripande genomlysning av enzymets strukturbiologiska förutsättningar för inhibitorutveckling och hur redan kända hämmare av enzymet fungerar. Vår forskning har på senare år varit inriktad på att

besvara dessa frågor. Kolin-acetyltransferas' struktur har studerats tidigare och med hjälp av röntgenkristallografi har interaktionsmönstret med koenzym A och kolin kartlagts.[7] Genom enzymet går en rörformad tunnel och i mitten av den möts substraten vid den katalytiska aminosyran histidin 324 som förflyttar en acetylgrupp från acetyl-koenzym A till kolin [Figur 3]. Acetyl-koenzym A är en långsträckt molekyl och har flera bidragande kontakter med enzymet. Koenzym A och acetyl-koenzym A finns båda i jämförlig halt i cellens cytoplasma och kolin-acetyltransferas har likvärdig affinitet för dem båda, vilket gör att enzymet kan ockuperas av såväl acetyl koenzym A som koenzym A.

Nyligen avlutade vi en studie vars målsättning var att förstå hur kända kolin-acetyltransferas-inhibitorer fungerar. Det långsiktiga syftet är att bygga en kunskapsbas för vidare utveckling av nya selektiva inhibitorer. Vi valde att fokusera på arylvinylpyridiner som upptäcktes redan 1967.[8] Även om dessa föreningar har god potens *in vitro* och har använts för försök *in vivo*, gör deras otydliga biokemiska och farmakologiska profil att de är olämpliga för användning inom forskning om kolinerg signalering. Arylvinylpyridin-klassen av inhibitorer omfattar mer än 160 kemiska analoger, men ingen har tidigare lyckats förklara hur arylvinylpyridiner fungerar eller de förbryllande struktur-aktivitetssamband som präglar dem. Genom att använda röntgenkristallografi för att

Vi strävar efter att kunna framställa ett experimentellt verktyg i form av en inhibitor som är potent, har god selektivitet för kolin-acetyltransferas, och har en hög permeabilitet i vävnad.

med atomär upplösning bestämma kolin-acetyltransferas' interaktion med arylvinylpyridiner försökte vi förstå hur dessa hämmare fungerar. De första åren gav våra ansträngningar inga tydliga resultat. Eftersom kofaktorn acetyl-koenzym A är så viktig för enzymets funktion och kanske även bidrar till att göra enzymets mottagligt för hämmare provade vi att också inkludera koenzym A i experimenten. Resultatet var häpnadsväckande, det tycktes som koenzym A hade reagerat med arylvinylpyridinen, och bildat en större molekyl, arylvinylpyridin-koenzym A [Figur 4]. I kristallstrukturen syns tydligt hur aminosyran histidin 324 är positionerad för att katalysera reaktionen, och att pyridiniumringen tar stöd mot tyrosin 552. Genom att sätta upp en testreaktion i buffert



Figur 4. Kristallstruktur som visar att kolin-acetyltransferas (ChAT) katalyserar reaktionen mellan arylvinylpyridiner (lila) och koenzym A (orange) vilket ger den aktiva hämmaren arylvinylpyridin-koenzym A som produkt. Två aminosyresidokedjor som är viktiga för reaktionen har inkluderats (gult).

mellan koenzym A och arylvinylpyridin i närvaro av kolin-acetyltransferas och analysera resultatet med masspektrometri kunde vi med en oberoende teknik bekräfta att arylvinylpyridin-koenzym A bildades, och att den hade en hämmande effekt på kolin-acetyltransferas. Våra resultat visar alltså att arylvinylpyridiner inte är hämmare av kolin-acetyltransferas utan är substrat som reagerar med koenzym A *in situ* för att bilda en produkt som är själva hämmaren.[9] Detta är en unik upptäckt, och såvitt vi vet har en liknande reaktion aldrig tidigare observerats. Vår kristallstruktur av arylvinylpyridin-koenzym A på plats i kolin-acetyltransferas kan liknas vid en karta över möjliga interaktioner mellan hämmare och kolin-acetyltransferas, och vi använder just nu denna karta för att designa nya kolin-acetyltransferas-inhibitorer som binder enzymet med ett väldefinierat interaktionsmönster. Vi strävar efter att kunna framställa ett experimentellt verktyg i form av en inhibitor som är potent, har god selektivitet för kolin-acetyltransferas, och har en hög permeabilitet i vävnad. Vår förhoppning är att ett sådant verktyg kan användas för att undersöka om kolin-acetyltransferas är ett relevant mål för behandling av nervgasförgiftning.

REFERENSER

1. Bertrand D, Wallace TL: A review of the cholinergic system and therapeutic approaches to treat brain disorders. I: Shoaib M, Wallace TL (Eds): Behavioural pharmacology of the cholinergic system. Cham: Springer Nature Switzerland; 2020. s 1-28.

2. Boedeker W, Watts M, Clausing P, Marquez E: The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: estimations based on a systematic review. BMC Public Health 2020, 20: 1875.

3. Worek F, Thiermann H, Wille T: Organophosphorous compounds and oximes: a critical review. Arch Toxicol 2020; 94: 2275-2292.

4. Allgardsson A, Berg L, Akfur C, Hörnberg A, Worek F, Linusson A, Ekström FJ. Structure of a prereaction complex between the nerve agent sarin, its biological target acetylcholinesterase, and the antidote HI-6. Proc Nat Acad Sci 2016; 113(20):5514-5519.

5. Artursson E, Andersson P-O, Akfur C, Linusson A, Börjegren S, Ekström F: Catalytic-site conformational equilibrium in nerve-agent adducts of acetylcholinesterase: Possible implications for the HI-6 antidote substrate specificity. Biochem Pharmacol 2013; 85:1389-1397.

6. Gray AP, Platz RD, Henderson TR, Chang TCP, Takahashi K, Dretchen KL: Approaches to protection against nerve agent poisoning. (Naphthylvinyl)pyridine derivatives as potential antidotes. J Med Chem 1988; 31(4):807-814

7. Kim AR, Rylett RJ, Shilton BH: Substrate binding and catalytic mechanism of human choline acetyltransferase. Biochemistry 2006; 45(49):14621-14631

8. Crispin Smith J, Cavallito CJ, Foldes FF: Choline acetyltransferase inhibitors: a group of styryl-pyridine analogs. Biochem Pharmacol 1967; 16(12):2438-2441.

9. Wiktelius D, Allgardsson A, Bergström T, Hoster N, Akfur C, Forsgren N, Lejon C, Hedenström M, Linusson A, Ekström F: In situ assembly of choline acetyltransferase ligands by a hydrothiolation reaction reveals key determinants for inhibitor design. Angew Chem Int Ed 2021; 60:813-819.

Forskarlaget vid Totalförsvarets Forskningsintitut (FOI): DANIEL WIKTELIUS, NINA FORSGREN, TOMAS BERGSTRÖM, ANDERS ALLGARDSSON, FREDRIK EKSTRÖM, ELISABET ARTURSSON
Kontakt: daniel.wiktelius@foi.se

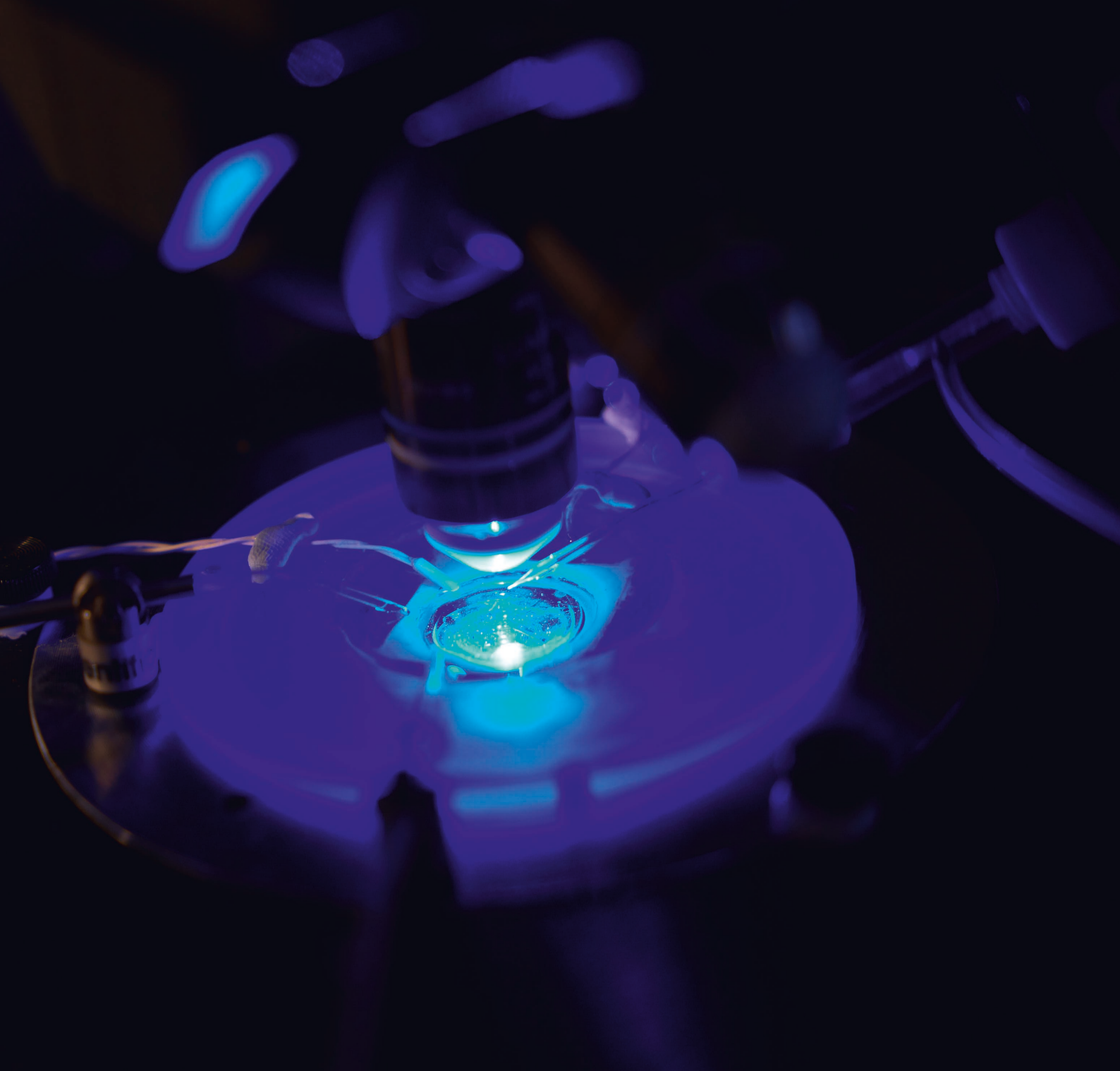
Hjärnan är ett livsviktigt organ som kontrollerar kroppsfunktioner såsom sinnen och rörelser. Här finns ett mycket komplext nätverk av elektriska signaler i en perfekt balans mellan stimulans och hämning (excitation och inhibition). För att denna balans ska fungera krävs små modulerande nervceller, så kallade interneuron. Om dessa celler inte fungerar, eller om de förloras helt, blir balansen rubbad – vilket kan leda till neurologiska sjukdomar såsom till exempel schizofreni, epilepsi eller autismspektrumstörningar – sjukdomar som i dag utgör globala hälsoproblem. Det finns för närvarande inget botemedel mot sådana hjärnsjukdomar – och behandlingen kräver ofta en kombination olika typer av terapier. Men tänk om man skulle kunde ersätta de förlorade eller skadade interneuroner direkt i patientens hjärna och därigenom återställa hjärnans balans?

I vår forskargrupp undersöker vi frågan närmare med hjälp av *direkt omprogrammering*, en teknik där en cell, till exempel en stödjecell eller hudcell kan omvandlas till en nervcell genom överuttryck av specifika nervcellsgener (genom transkriptionsfaktorer). Omvandlingen sker utan att passera stamcellsstadiet och är därför en relativt snabb process och minskar också risken för tumörbildning eftersom den undviker den omogna cellens okontrollerade delning. Av dessa skäl är det möjligt att direkt omprogrammera celler inne i den levande hjärnan och på så sätt skapa patientspecifika nervceller direkt på plats.

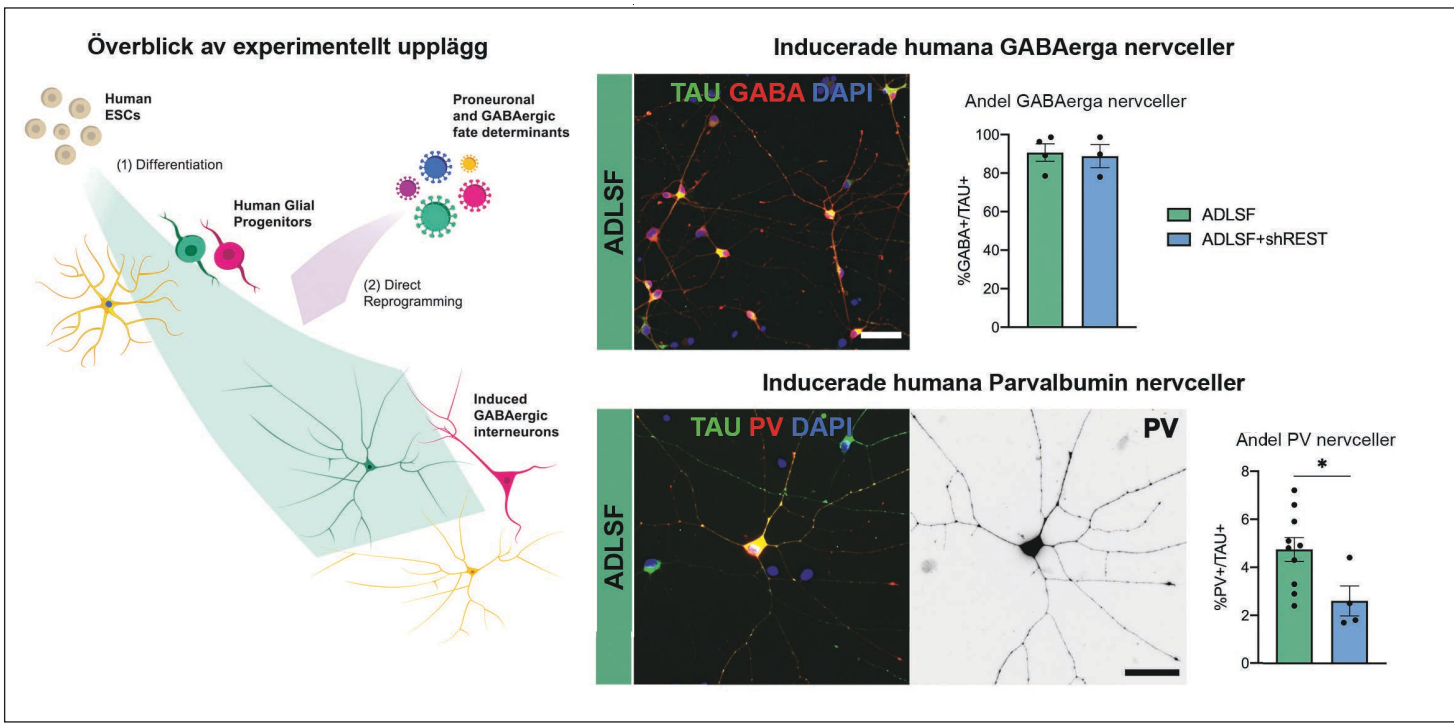
Vårt team har med direkt omprogrammering lyckats omvandla stödjeceller, så kallade gliaceller, till interneuron genom att injicera nervcellsgener i modifierade virus till mushjärnan.[1] Direkt i den levande mushjärnan genererades då interneuron av en viss typ, så kallade parvalbuminuttryck-

”Omvandlingen sker utan att passera stamcellsstadiet och är därför en relativt snabb process och minskar också risken för tumörbildning eftersom den undviker den omogna cellens okontrollerade delning.

Bild 1: Med hjälp av patch-clamp-elektrofysiologi fångas nervcellerna med elektroder för att mäta nervcellsfunktionen.



Kan **omprogrammerade** interneuron hjälpa **neurologiska sjukdomar** i framtiden?



Figur 2. **Omprogrammering av humana gliaceller till interneuron**. Humana embryonala stamceller differentierades först till humana gliaceller. Dessa behandlas/transfekteras sedan med nervcellsgener och gener som är involverade i GABA-erga nervcellers utveckling i modifierade viruspartiklar och omprogrammeras till GABA-erga interneuron. De inducerade cellerna hade efter 26 dagars omprogrammeringsprotokoll börjat uttrycka nervcellsgener som tau och även GABA i 90 procent av nervcellerna med ADLSF-genkombinationen (liknande genererades med annan genkombination). En del av de inducerade nervcellerna (tau+) uttryckte parvalbumin. Nervcellerna visade en mycket komplex nervcellsmorfologi efter bara 26 dagar men antalet celler var fortfarande lågt (5 procent av tau+ nervcellerna).
Elektrofysiologiska mätningar av de fluorescerande nervcellerna visade nervcellsspecifik funktion, som aktionspotentialer vid 4 och 8 veckor efter omprogrammeringen. Inducerade nervceller visade synaptiska kontakter i små nedåtgående strömmar över cellmembranet i vanlig buffert (artificiell cerebrospinalvätska). När vi tillsatte GABA-antagonist till bufferten blockerades strömmarna vilket tyder på att den synaptiska signaleringen var GABA-erg.

ande interneuron. Dessa utgör en stor grupp av interneuron som tros spela särskilt viktig roll i hjärnans plasticitet och har visat sig vara involverade i till exempel psykiska sjukdomar vilket gör dem extra intressanta att forska vidare på. Parvalbumin-interneuron är dessutom vanligtvis mycket svåra att framställa i labbet, till exempel från stamceller.

Men i vår studie verkade parvalbumincellerna bildas oberoende av vilka nervcellsgener vi injicerade i musen vilket kan tyda på att gliacellerna där har en särskild fallenhet att omvandlas till dessa interneuron.[1] Både gliaceller och interneuron utvecklas intressant nog från samma tidiga hjärnstruktur i fosterutvecklingen.

KAN NYA NERVCELLER FUNGERA I HJÄRNAN?

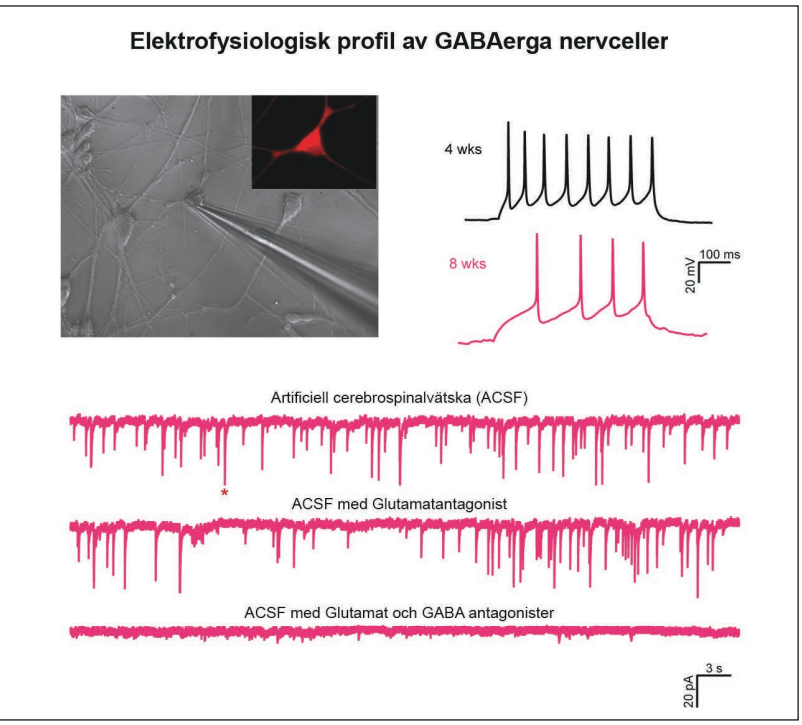
Vi har valt att gå vidare med projektet för att ta reda på hur väl de nyskapade interneuronerna elektriskt fungerar, kopplar och integreras i hjärnans nätverk med hjälp av patch-clamp-elektrofysiologi [Bild 1]. Här används små elektroder som fångar eller ”patchar” nervcellerna och mäter den enskilda nervcellens funktion och kopplingar. För att kunna identifiera de nya omprogrammerade nervcellerna bland alla andra nerveller i till exempel musvävnaden, används en fluorescerande markör som börjar uttryckas i nervcellsomvandlingen.[2] Om en omprogrammerad cell fungerar som en nervcell har man inte bara påvisat en lyckad omprogrammering; man har också fått information som kan särskilja de olika nervcellstyperna, såsom deras specifika fyrningsmönster som nervceller elektriskt signalerar med.[2]

Så i korthet fångar vi grönt fluorescerande interneuron i mushjärnan som omvandlats från gliaceller och mäter den elektriska funktionen på dem. Det hela är lite ”science fiction” kan vi medge, men visar ändå möjligheten för tekniken att fungera i den levande hjärnan.

Att mäta hur de nya nervcellerna integreras och synaptiskt kontaktar celler i sin omgivning är aspekter som är mycket viktiga om man vill återställa hjärnans nätverk vid en neurologisk sjukdom. Därför har vi valt att nischa oss på detta, även om tekniken tar flera år att lära sig och involverar avancerad och dyr utrustning. Just nu kombinerar vi tekniken med sekvenseringsmetoder och tredimensionella mätningar vilket kommer att ge oss viktig information om de omprogrammerade nervcellerna, även ner på encellsnivå. Då kan vi verkligen jämföra dem med de endogena/naturliga nervcellerna och se hur mycket och vad som skiljer dem åt.

EN FRAMTIDA BEHANDLING MED INTERNEURON?

Hjärnans gliaceller lämpar sig särskilt bra för omprogrammering bland annat eftersom de har en egen regenerativ kapacitet, vilket innebär att även om en del av dem omvandlas till interneuroner kommer de återstående cellerna att ersätta



de omvandlade gliacellerna. Gliaceller är också jämnt utspridda i hjärnans olika strukturer vilket gör det möjligt att omprogrammera nervceller i olika strukturer av hjärnan som kan vara intressanta för olika sjukdomar. Frågan är om även *mänskliga* gliaceller kan omprogrammeras till interneuron?

För att undersöka detta behövs tillgång till mänskliga gliaceller, men dessa utvecklas sent i fosterutvecklingen vilket gör tillgången till sådant humant material mycket begränsad. För att lösa problemet har vi i vårt team tagit nytta av mänskliga embryonala stamceller som utvecklats till gliaceller enligt särskilt protokoll.[3,4]

I en ny studie har vi testat de *humana* gliacellerna för omprogrammering till interneuron genom att överuttrycka nervcellsgener och gener som är involverade i GABA-erga nervcellers utveckling i en särskild gen-cocktail [ADLSF i Figur 2].[5] Våra resultat visade att de mänskliga gliacellerna (som ursprungligen härstammade från stamceller) kunde omprogrammeras till GABA-erga nervceller och uttrycka typiska nervcellsmarkörer som tau tillsammans med GABA (hämmande signalsubstans som uttrycks av GABA-erga nervceller). Vi provade olika genkombinationer och såg att en viss genkombination var bättre än den andra (ADLSF). Hela 90 procent av de omprogrammerade cellerna uttryckte GABA, vilket visade en hög produktion av GABA-erga nervceller [Figur 2]. En del av nervcellerna uttryckte även parvalbumin, men även andra subtypspecifika proteiner som calbindin vilket tyder på att olika subtyper av interneuron bildades.[5] Intressant nog, visade nervcellerna en oväntad komplex nervcellsmorfologi redan en månad efter omprogrammering, något som annars tar betydligt längre tid för till exempel stamcellsderiverade nervceller [Figur 2].

Elektrofysiologiska mätningar av de fluorescerande nervcellerna i cellkulturerna visade att cellerna kunde skapa aktionspotentialer, vilket tyder på en lyckad nervcellsomvandling. Däremot verkade de inte vara kapabla att skapa fler och tätare aktionspotentialer med tiden, som en parvalbuminnervcell karakteristiskt gör. Troligen behöver dessa nervceller mogna i en mer naturlig *in vivo*-miljö för att utveckla sina synaptiska kontakter och nödvändiga jonkanaler som krävs för att mogna fullt ut. Nervcellerna kunde i alla fall motta synaptiska inhibitoriska signaler (i form av små elektriska strömmar över membranet) från de omgivande cellerna i kulturen, signaler som totalt uteblev när GABA-antagonist tillsattes [Se rosa linje i Figur 2].

SLUTSATS

Våra resultat visar att mänskliga gliaceller framtagna från en unik stamcellsmodell framgångsrikt kan omprogrammeras till GABA-erga interneuron, uttrycka subtypspecifika interneuronmarkörer såsom parvalbumin och utveckla en komplex nervcellsmorfologi. Detta visar på möjligheten att skapa nya GABA-erga interneuron från ett förnybart in vitro-system och kan utgöra en bas för vidareutveckling av cellterapier för interneuronpatologier.

Om dessa mänskliga interneuronen kan fungera likt hjärnans egna interneuron och återställa en felaktig signalering vid sjukdomstillstånd, återstår att se. Men visst skulle det utgöra en spännande framtida cellterapi för neurologiska sjukdomar, en terapi som till och med kan skapas på plats i patientens hjärna.

REFERENSER

1. Pereira M, Birtele M, Shrigley S, Benitez JA, Hedlund E, Parmar M, and Ottosson DR. Direct Reprogramming of Resident NG2 Glia into Neurons with Properties of Fast-Spiking Parvalbumin-Containing Interneurons. Stem Cell Reports 2017; 9(3): 742-751.

2. Pereira M, Birtele M, and Rylander Ottosson D. In Vivo Direct Reprogramming of Resident Glial Cells into Interneurons by Intracerebral Injection of Viral Vectors. J Vis Exp 2019; (148).

3. Wang S, J. Bates J, Li X, Schanz S, Chandler-Militello D, Levine C, Maherali N, Studer L, Hochedlinger K, Windrem M, and Goldman SA. Human iPSC-derived oligodendrocyte progenitor cells can myelinate and rescue a mouse model of congenital hypomyelination. Cell Stem Cell 2013; 12(2): 252-64.

4. Nolbrant S, Giacomoni J, Hoban DB, Bruzelius A, Birtele M, Chandler-Militello D, Pereira M, Ottosson DR, Goldman SA, and Parmar M. Direct Reprogramming of Human Fetal- and Stem Cell-Derived Glial Progenitor Cells into Midbrain Dopaminergic Neurons. Stem Cell Reports 2020; 15(4): 869-882.

5. Giacomoni J, Bruzelius A, Stamouli CA, and Rylander Ottosson D. Direct Conversion of Human Stem Cell-Derived Glial Progenitor Cells into GABAergic Interneurons. Cells 2020; 9(11).

DANIELLA RYLANDER OTTOSSON
Biträdande universitetslektor, gruppledare, Regenerativ neurofysiologi, Lunds universitet
daniella.ottosson@med.lu.se.

JESSICA GIACOMONI
Doktorand, Utvecklings- och regenerativ neurobiologi, Lunds universitet
jessica.giacomoni@med.lu.se

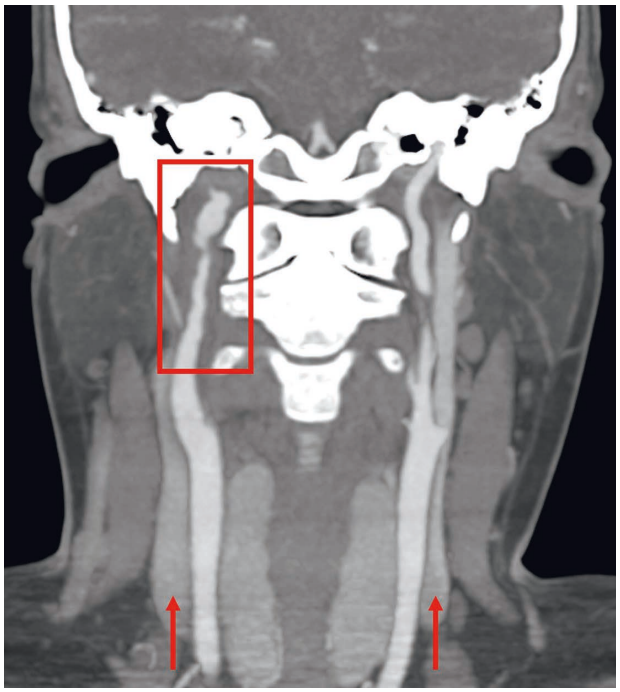
Neuroradiologisk A-B

I denna nya artikelserie av neuroradiolog **David Fällmar** kommer du att presenteras för fyra neuroradiologiska begrepp i varje nummer. Det huvudsakliga syftet är att underlätta för dig som skriver neuroradiologiska remisser och läser utlåtanden, men även för att främja kommunikationen över telefon och under röntgenronderna.

Varje läkarspecialitet håller sig med favoritformuleringar, egna termer och förkortningar. Begrepp som hanteras dagligen känns självklara och hemtama, och vi glömmer ofta bort att förklara oss. Den stressade – eller borde jag skriva tidspressade – mottagaren kanske inte alltid kostar på sig kontrollfrågor, utan nöjer sig med en kvalificerad gissning om vad som egentligen menas. Någon enstaka gång kanske stoltheten kommer emellan. Den medicinska terminologin har ett imponerande och ständigt växande omfång, och även om vi randar oss under vår ST har vi i ärlighetens namn inte några rimliga möjligheter att upprätthålla en komplett förståelse inom alla sektorer.

Detta är den första av en rad artiklar som har för avsikt att skildra det neuroradiologiska alfabetet på ett sedelärande och matnyttigt sätt. Greppet är lånat från Albert Engström, som tillsammans med några fryntliga vänner (bland andra Verner von Heidenstam och Gustaf Fröding) skrev en skämtsam läsebok tillägnad Birger Mörners dotter Marianne, som kallades Pyttan. Resultatet var en blandning av högt och lågt, både i litterär och humanistisk bemärkelse, men på lekfullt rim och berikade med Engströms härliga gubbar. Teckningar och rim kommer du tyvärr inte bjudas på i denna blygsamma exposé, men förhoppningsvis kan bild och prosa få ett eller annat begrepp att klarna en smula!

och C-D-lära



A – Angiografi. DT-angiografi av hals och hjärna (beskuren) visar högersidig carotisdissektion med pseudoaneurysm under skallbasen (rektangel). Undersökningen är utförd i artärfas men relativt god fyllnad ses även i vener (pil).

A. ANGIOGRAFI

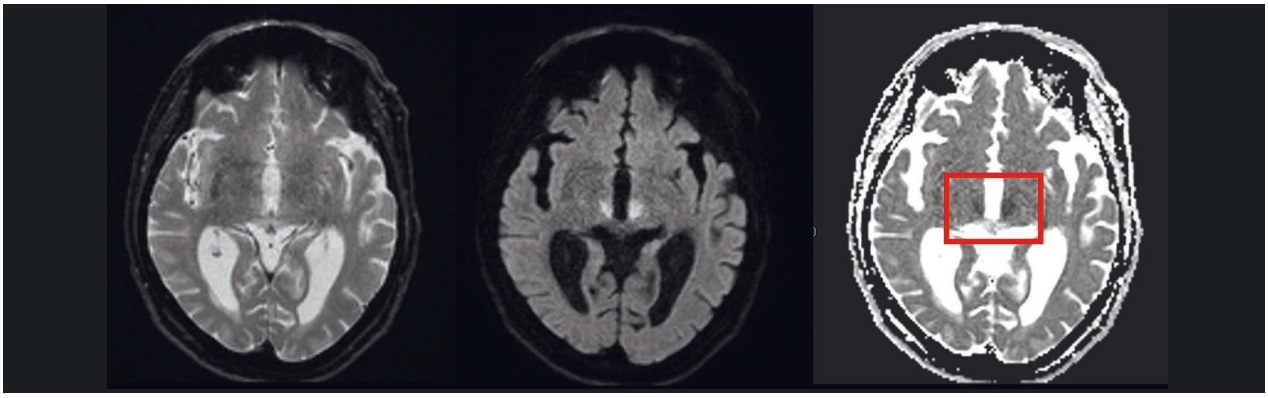
Angiografi betyder inget annat än avbildning av kärl, och många olika tekniker ryms i detta breda koncept. I neuroradiologiska sammanhang skiljer vi på konventionell angiografi, DT-angiografi och MR-angiografi. Vi behöver även hålla isär venografier från arteriografier, så det i folkmun slarviga ”angio” har massor av tänkbara betydelser och är ett påtagligt kontextkrävande ord med stor potential för att orsaka missförstånd. Låt oss börja med konventionell angiografi, där det konventionella står för sättet vi applicerar röntgenstrålning, det vill säga att vi erhåller en tvådimensionell bild eller bildserie av en genomlyst patient. Dessa undersökningar sker efter arteriell kateterisering, oftast av en interventionist. Innan de tomografiska metoderna kom att dominera specialiteten var angiografier en vanlig arbetsuppgift för en neuroradiolog. Många av oss som på senare tid utbildats inom diagnostisk neuroradiologi har liten eller ingen praktisk erfarenhet av detta. Kontrastmedlen som används är jodbaserade, precis som vid datortomografi. Angiografin kan göras mer selektiv genom att katetern förs till en mer perifer artär inför injektionen. Konventionell angiografi har en mycket hög spatiell upplösning vilket tillåter analys även av mycket små kärl (såsom hypoplastiska kommunikanter), och misstänkta aneurysm kan bedömas med hög säkerhet. Diskreta kaliberväxlingar kan påvisas, exempelvis vid vasospasm och vaskulit. Tidsförloppet för kontrastmedlets omsättning låter sig fångas i genomlysning eller i en bildserie, från stora artärer till

> ”Innan de tomografiska metoderna kom att dominera specialiteten var angiografier en vanlig arbetsuppgift för en neuroradiolog.

arterioler, kapillärer och över till det venösa systemet. Detta innebär att fistlar och arteriovenösa missbildningar kan identifieras, och dess uppbyggnad med tillförande och avförande kärl kan kartläggas. Digital subtraktionsangiografi (DSA) innebär att en vanlig röntgenbild tas innan kontrastmedlet injiceras, varpå skelettet kan subtraheras från bilden och blodkärlen framhävas. Med modern teknik kan tredimensionella rekonstruktioner erhållas även vid konventionell angiografi.

Vid datortomografi kan angiografi åstadkommas med intravenös injektion av jodhaltigt kontrastmedel. Om artärerna ska avbildas är det viktigt att medlet injiceras snabbt, oftast krävs en grön nål eller grövre. En PICC-line eller PVK på handryggen leder oftast till att undersökningen blir inkonklusiv eftersom tidsförloppet blir för utdraget. En venografi (oftast med frågeställningen sinustrombos) är inte lika känslig för detta. En remiss för datortomografi ska i första hand ha en bra frågeställning så att bedömande radiolog kan ta ställning till metodval, och om en angiografi uttryckligen önskas måste det framgå om det är en arteriell eller venös som eftersträvas – och varför. Det är också skillnad på att bara avbilda hjärnans artärer (aneurysm, fistel, kärlmissbildning), jämfört med att avbilda halsens + hjärnans artärer (stroke, dissektion, stenoser). Om undersökningen begränsas till bara hjärnan blir stråldosen förstås lägre, och bildkvaliteten kan ibland bli något högre. Det som skiljer en arteriell från en venös undersökning är inget annat än väntetiden från det att kontrastmedlet injiceras tills bilderna tas. Det finns en individuell variation i hur snabbt patienterna omsätter kontrastmedlet och väntetiden fastslås oftast genom mätningar efter en separat testbolus. Vissa protokoll eftersträvar en blandbild, där fyllnad kan ses i både artärer och vener. På en

Neuroradiologisk A-B



B – B-värde. Bilderna visar en diffusionsviktad undersökning. De två första bilderna visar b-värde 0 respektive b-värde 1000. Bilden till höger visar ADC-kartan som bekräftar nedsatt diffusion (lågt värde, mörkt) i mediala thalamus bilateralt (rektangel). Fyndet är typiskt för färsk infarkt i territoriet för Percherons artär.

del undersökningar går det därför att med relativt stor säkerhet utesluta sinustromboser och samtidigt bedöma artärerna, men detta är delvis avhängigt individuella faktorer. Inte så sällan kan en undersökning sparas in genom att eftergranska befintliga bilder med en ny frågeställning. Om separata dedikerade angiografier av både artärer och vener ska utföras innebär detta dubbel dos av strålning (kanske också av kontrastmedel), men detta kan oftast undvikas. Under de senaste tio åren har det skett en påtaglig ökning av antalet DT-angiografier (se tidigare artikel i Neurologi i Sverige, 1/2018). Allt för ofta innehåller dessa remisser ingen konkret frågeställning som motiverar angiografi, och ibland skiner remittentens osäkerhet igenom. Där behöver vi alla hjälpas åt med att upprätthålla en god nivå av medicinskt berättigande. Ett specifikt missförstånd som vi ofta ser är att vissa remittenter vill ha en DT-angiografi på grund av en vag eller svag misstanke om infarkt i bakre cirkulationen. Metoden är förvisso bra på att påvisa och utesluta basilaristromboser, men ofta handlar dessa remisser om isolerad yrsel eller andra tecken som kan tyda på en liten infarkt i cerebellum eller hjärnstam. I sådana lägen är MR med protokoll för strokescreening (diffusionssekvens) betydligt bättre lämpat. Det ska också sägas att en modern DT är ganska bra på att visa infarkter i lillhjärnan.

Både arteriella och venösa angiografier kan utföras i en magnetkamera. Det finns åtskilliga tekniker och sekvenser, både med och utan injektion av gadolinium, som kan användas med olika för- och nackdelar. Dessa ryms inte i denna artikel, men gemensamt för alla MR-angiografier är att upplösningen är sämre än för de andra modaliteterna, och att det finns risk för falskt positiva fynd samt osäkerheter på grund av artefakter. När MR av hjärnan utförs kan angiografi enkelt läggas till. De vanligaste exemplen utan kontrastmedel är arteriell angiografi med inflödesteknik (TOF, Time of Flight), och venografi med faskontrastteknik (PC). Normal signal från kärlen talar starkt emot ocklusion, medan avsaknad av signal antingen kan ha tekniska orsaker eller tala för faktisk ocklusion. Således kan MR-angiografi ofta utföras utan kontrastmedelsinjektion, med förbehållet att det ibland blir svårtolkade bilder och nödvändigt att komplettera undersökningen. I synnerhet vid diagnostik av sinustrombos finns olika åsikter även bland neuroradiologer om vilken strategi som är smartast. Förhållandet vid dissektion är också lite komplicerat – vid MR-angiografi kan den klassiska lumeninskränkningen vara mer svårbedömd än med röntgenbaserade tekniker, men å andra sidan kan både hematomet i kärlväggen och emboliska infarkter påvisas med MR. Ibland kan det behövas både DT-angiografi och MR för att erhålla en helt konklusiv bedömning.

Det finns även andra tänkbara fördelar med MR-angiografiska metoder (såsom selektiv framställning av specifika kärl eller territorier med ASL-teknik), men i nuläget främst som forskningsredskap.

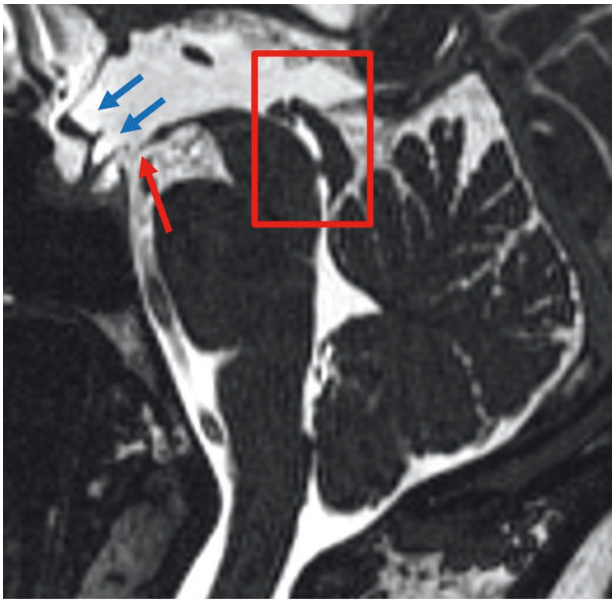
B. B-VÄRDE

På relativt kort tid har den diffusionsviktade MR-sekvensen (DWI) blivit en av de viktigaste i klinisk rutin. Nedsatt diffusion kan påvisas i form av en signalförändring i vissa patologiska tillstånd (ofta används begreppet inskränkt diffusion, vilket ur strikt och renlärigt fysikaliskt perspektiv kan anses som missvisande). Det klassiska exemplet på sjukdom med nedsatt diffusion är en färsk eller subakut infarkt, som går med ett joniskt ödem på grund av upphävd funktion i jonkanaler. Diffusionen blir nedsatt i det skadade området bara

och C-D-lära

minuter efter infarkten, vilket sedan håller i sig i en till två veckor. Separat nedsatt diffusion i kortex kan exempelvis ses vid Creutzfeldt-Jakobs sjukdom och ibland vid autoimmun encefalit. Celltäta tumörer såsom lymfom och medulloblastom har också nedsatt diffusion. Om det finns blod eller luft i eller i direkt anslutning till en vävnad blir diffusionen svår eller omöjlig att bedöma. En diffusionsviktad MR-sekvens kan producera två, tre eller ännu fler bildserier och det är där b-värdet kommer in. Sekvensen mäter med minst två olika b-värden, vilket representerar olika nivåer av diffusionsviktning. Ett vanligt exempel är b-värdena 0 och 1000, vilket betyder ingen respektive ganska hård viktning för diffusion. En bild med b-värde 0 kommer se ut ungefär som en vanlig T2-viktad bild men med sämre upplösning. En bild med högt b-värde kommer avslöja områden med nedsatt diffusion, som blir högsignalerande. Förenklat representerar den höga signalen vattenmolekyler som inte diffunderar fritt, och därmed inte tappar signal. Det krävs ingen större skicklighet att se ljusa partier på en diffusionsbild (b=1000), och minimala punktformiga infarkter kan synas med stor tydlighet. Däremot krävs lite vana för att känna igen de typiska artefakter som brukar finnas på diffusionsviktade bilder, och det finns en mycket viktig fallgrop. Vävnad som har hög T2-signal kan nämligen vara signalstarka även på diffusionsviktade bilder eftersom det finns inslag av T2 i bilden (”T2 shine through”). Därför granskas alltid en till sekvens som heter ADC (Apparent diffusion coefficient). Det är en framräknad bild som använder informationen från två bildserier med olika b-värden och ger ett kvantitativt resultat. Det som vissa uppfattar som förvirrande är att pixelvärdena skiljer sig – ett område med nedsatt diffusion kommer att vara ljus på b=1000 men mörk på ADC. Om detta inte är sant kan fyndet representera något annat än nedsatt diffusion.

Vissa artiklar har påvisat att väldigt höga b-värden kan vara känsligare i vissa lägen. Det ska dock nämnas att andra tekniska förutsättningar spelar stor roll. Vid 3T är artefakter (till exempel runt shuntklockor och i närheten av luftförande hålrum) större än vid 1,5T vilket kan vara en nackdel. Olika tillverkare av MR-kameror har också olika teknik och skillnaden kan vara påtaglig, i synnerhet när kortex ska bedömas. Diffusion kan också användas för speciella sekvenser såsom kurtosis, IVIM och DTI – vilket kan användas till traktografier. Mer om det sistnämnda kommer i ett senare nummer!

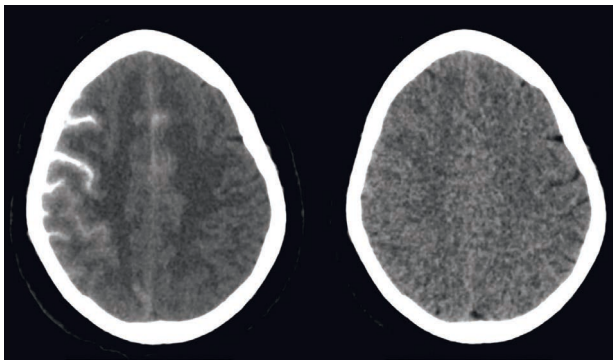


C – CISS. Sagittal bild över hjärnstammen med CISS-sekvens på patient med hydrocefalus. Akveduktstenos påvisas i form av förträngning (rektangel). Patienten har redan erhållit behandling i form av ett stoma genom golvet av tredje ventrikeln (röd pil). Tredje ventrikelns recesser är tydliga (blå pilar).

C. CISS (CONSTRUCTIVE INTERFERENCE IN STEADY STATE)

En av de största skillnaderna mellan modern radiologi och den som fanns i början av 2000-talet är att vi nu ofta eller nästan alltid har tillgång till tunna snitt. Vid en snittjocklek på 3 mm eller mer måste många oklara fynd antas vara partiella volymseffekter (vilket förklaras i ett senare nummer). En viktig MR-sekvens med tunna snitt är CISS, som egentligen är ett produktnamn från Siemens, men i det här alfabetet får representera en typ av sekvens. Liknande sekvenser kan exempelvis heta Balanced eller Fiesta, med vissa skillnader sinsemellan. Det som avses är en sekvens som lyfter fram cerebrospinalvätskan i relation till alla former av parenkym. På bilderna blir likvor ljus medan all annan vävnad blir mörkgrå eller svart. Kombinationen av tunna snitt, hög upplösning och bra åtskillnad mellan likvor och vävnad gör att CISS och dess systersekvenser lämpar sig utmärkt för en rad specifika uppdrag. Ett klassiskt exempel är att se om aqueductus cerebri är öppetstående eller ej – vilket är nästan omöjligt på andra sekvenser. Sekvensen är också enastående på att avgränsa kranialnervernas förlopp kring hjärnstammen, inklusive de sjunde och åttonde nervernas väg genom den inre hörselgången. Neurovaskulär konflikt är en typisk frågeställning där CISS är en viktig sekvens. Både kärl och nerver avtecknas tydligt i den prepontina cerebrospinalvätskan. Att dessa möts och har kontakt skall inte övertolkas, det är ett vanligt bifynd. Symtomgivande konflikt uppstår främst om kärlet ligger an mot nervens allra första del, precis efter utträdet från hjärnstammen, eftersom myeliniseringen är betydligt svagare där.

Neuroradiologisk A-B



D – Dubbelenergi. Ett användningsområde för datortomografiska bilder med dubbelenergi är framställandet av virtuella nativbilder. Bilden till vänster visar en vanlig DT-bild på en patient som genomgått endovaskulär behandling för aneurysm i bakre kommunikanten på höger sida. Fyndet kan misstolkas som kraftig subaraknoidal blödning. Virtuell nativserie (till höger), framtaget från samma rådata, bekräftar att den högattenuerande utfyllnaden i subaraknoidalrummet nästan helt utgjordes av kontrastmedel.

Dessa sekvenser tar lång tid och i nuläget är det inte praktiskt att avbilda hela hjärnan. Därför kommer radiologen som prioriterar remissen att ange till sköterskorna vilken del som ska avbildas med CISS och i vilket plan. Om vestibularisschwannom är frågeställningen kommer meatus acusticus interna att avbildas transversellt, men om akvedukten är målorganet kommer bilderna istället tas över medellinjen och sagittellt. Taget över orbita kan sekvensen ofta påvisa protrusion av synnerven, vilket ofta motsvarar det kliniska statusfyndet papillödem. Återigen blir budskapet att remittenten ansvarar för att framställa tydliga och motiverade frågeställningar, och att radiologen ansvarar för att anpassa undersökningen efter det. På senare år har det uppmärksammats att venplexat i sinus cavernosus blir något ljusare om undersökningen görs efter gadoliniuminjektion (trots att bilderna främst är T2-viktade). På så vis kan kranialnerverna som passerar genom cavernosus identifieras, vilket kan vara till hjälp vid utredning av vissa specifika kranialnervssymtom.

D. DUBBELENERGI

Många datortomografer på marknaden har nu möjlighet till undersökning med dubbelenergi. Rent tekniskt finns olika sätt att åstadkomma detta, men förenklat kan det beskrivas som att två bildsekvenser tas med olika kilovolt, det vill säga olika stor energinivå på fotonerna. Röntgenstrålar med låga energinivåer har större tendens att bromsas (attenueras) i kroppen, vilket bland annat möjliggör kontrastundersökning med lägre dos kontrastmedel. Strålar med högre energinivå har bättre penetrans vilket bland annat ger färre artefakter. De olika energinivåerna ger alltså olika fördelar. Ofta kombineras dessa till en ”optimal” bild i samband med själva datorrekonstruktionen. Ibland skickas alla de enskilda bildserierna till PACS-systemet vilket kan orsaka risken att en ovan radiolog tittar på fel sekvens och bara ser en ovanligt brusig bild (exempelvis bilderna med låg kilovolt). Hur den optimala bildserien benämns är olika på olika röntgenkliniker (exempelvis det föga intuitiva ”F 0,7”).

Stråldosen vid dubbelenergi är inte, som vissa kanske tror, avsevärt högre utan ungefär samma som vid monoenergetisk DT (eller ibland lägre, när en hel undersökningsfas kan undvikas).

Om två bildserier med olika energinivå kombineras finns dock även potential att utläsa nya parametrar. Det här är delvis ett område för pågående forskning men några applikationer används redan kliniskt. Den utan tvekan mest användbara ur ett neuroradiologiskt perspektiv är den virtuella nativserien (VNC; virtual non-contrast). På grund av jodmolekylens fysikaliska egenskaper vid röntgenbestrålning kan datapunkter som innehåller jod identifieras. Detta kan antingen användas för att ta fram en jodkarta (”var nånstans i bilden finns det kontrastmedel?”), eller tvärtom – att räkna bort kontrastmedlet. Det sistnämnda blir således en virtuellt framtagen nativ bild – alltså hur bilden hade sett ut om kontrastmedel inte hade givits. Detta kan användas för att hålla nere stråldosen, istället för att undersöka patienten före och efter injektion av kontrastmedel räcker det med efter. Ett annat värdefullt sätt att använda tekniken är på patienter som nyligen genomgått neurointervention, såsom trombektomi. Ganska ofta har dessa patienter läckage av kontrastmedel till subaraknoidalrummet, eller stagnation av kontrastmedel i skadat parenkym. Detta kan misstolkas som subaraknoidalblödning eller göra infarkter svårbedömda (misstolkas ibland som blödningar). Eftersom det retinerade kontrastmedlet innehåller jod kan den virtuella nativserien bringa klarhet.

Utöver jod är även kalk och urinsyra (gikt, urinstenar) lämpliga för att urskiljas med dubbelenergi. Det förstnämnda kan bland annat användas till att räkna bort skelettet på angiografibilder för att framhäva kärlen, som vid DSA. Det kan tilläggas att alla manipulationer av bilden ökar risken för att det som ses på bilderna inte är helt ”sant”. Ett exempel på det är att VNC-bilder har falskt låg differentiering mellan grå och vit substans vilket ökar risken att missa en infarkt.

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

Faktagranskat av professor Johan Wikström

och C-D-lära

SVENSKA
NEUROLOGFÖRENINGEN
The Swedish Neurological Society

Programmet uppdateras löpande

Läs mer på neurologiveckan.se

Välkommen att anmäla dig när registreringen öppnar 1 december.

Svenska Neurologföreningen arrangerar Neurologiveckan i ett samarrangemang med Akut Neurologi i Neuromuskulära arbetsgruppen, Swemodis och den lokala arrangörsorten. Programmet kommer att ha

NEUROLOGIVECKAN 2022
17-20 maj, Uppsala Konsert & Kongress

VARMT VÄLKOMMEN TILL UPPSALA
17-20 MAJ 2022

Sverige, Svenska Epilepsisällskapet, Svenska Migränsällskapet, Svenska MS-sällskapet, Svenska
stor spännvidd och utgör en sammanhållen plattform för årlig neurologisk fortbildning.

Virtuellt möte 19–21 maj

Neurologidagarna 2021, Sveriges viktigaste årliga möte anordnat av Svenska Neurologföreningen (SNF) har genom tiderna genomgått ett antal namnbyten. Först var det Vårmötet, de senaste åren Neurologiveckan och i år ”Neurologidagar” i ljuset av pandemin. **Shala Ghaderi Berntsson**, docent vid Institutionen för neurovetenskap Uppsala universitet och överläkare vid Akademiska sjukhuset, bidrar här med en sammanfattning från detta virtuella möte.

”Neurologidagar 2021” gick av stapeln under tre vackra vårdagar 19–21 maj. Årets event som var kortare än tidigare ägde rum virtuellt och på digitala mötesplattformer. Representanter från SNF samt sällskapen vid respektive session hjälpte till att skapa diskussionsforum i anslutning till föredragen. I årets program på det virtuella kongresscentret såg man föreläsningarna live. Dessvärre fanns det i år inget utbildningsutrymme för omvårdnadspersonal eller vårdadministratörer.

Detta blev en helt ny erfarenhet både för SNF som arrangerade mötet, för föreläsare samt deltagarna. Mötet var sponsrat av ett flertal större läkemedelsföretag bland annat Roche, Teva, UCB, Allergan, Biogen, Sanofi Genzyme med flera. Glädjande nog var deltagarsiffran kring 200 personer, dock färre än vid tidigare åren då programmet enbart var riktat till läkargruppen. Vid varje session närvarade kring 65–90 neurologer. Programmets innehåll skulle vara tillgängligt 2 veckor efter avslutat event, vilket är en stor fördel för att kunna fånga upp det man inte hinner med under de korta och intensiva mötesdagarna.

> ”Mycket smidigt och lätt att hitta och det gav en känsla av att man verkligen befann sig fysiskt på plats och kunde gå runt till olika rum.

ONSDAG 19 MAJ

INTRODUKTION

Mötet inleddes av Johan Zelano, ordförande för SNF som hälsade alla välkomna och förklarade varför det är viktigt med årliga möten. Syftet är att förmedla de senaste rönen inom neurologi samt att träffas och utbyta erfarenheter och skapa nätverk. Detta är årets ”event” för neurologer och SNF satsade stort för att upprätthålla mötet om än i virtuell form. Han uppmanade deltagarna att ta del av utställarinformationen och gå till montrarna samt besöka chattrummen (PNS och CNS) för att hålla igång diskussionen och nätverket. Vidare välkomnade han förslag på förbättring och innehåll till mötet i nästa år. Han informerade och välkomnade medlemmarna till SNF:s årsmöte som var planerad samma eftermiddag. Avslutningsvis betonade han vikten av att få medlemmarnas åsikter och engagemang i neurologföreningen som arbetar för neurologins utveckling i Sverige.

Ett detaljerat schema jämte länken till mötet skickades till deltagarna några dagar innan mötet. Vid anslutning till mötet öppnades en websida med olika rum bland annat huvudscen, PNS, CNS, mingelrum, samt olika utställarskyltar som man kunde välja att besöka. Mycket smidigt och lätt att hitta och det gav en känsla av att man verkligen befann sig fysiskt på plats och kunde gå runt till olika rum. Samtidigt fanns det moderatorer vid varje session från respektive sällskap som höll igång diskussionerna och förmedlade frågorna som kom in via chatten till föreläsarna. Några styrelsemedlemmar valde att vara synliga på chatten i mingelrummet för

att besvara frågor och träffa kollegor under mötets gång. Under alla pauser, om än ibland något för korta, uppmanades publiken att besöka utställarna där en läkemedelsrepresentant var närvarande för frågor och diskussion. Modern och vilsam musik spelades bakom skärmen under pauserna. Tekniken med hjälp av företaget Vivenius fungerade utmärkt, förutom vid några enstaka tillfällen i början. Totalt sett och utifrån rådande omständigheter får man säga att det blev en minnesvärd upplevelse och inte minst en guldgruva vad gäller inhämtande av nya rön och uppdateringar inom samtliga viktiga neurologiområden. Den sociala delen med att träffa kollegor, utbyta erfarenheter, nätverka, och gemensam middag fick dessvärre ingen plats i årets neurologidagar av förklarliga skäl med pandemins överhängande skugga, men inte desto mindre var det vetenskapliga programmet av högsta kvalitet och sällskapen gjorde en utmärkt arbetsinsats.

ST-dagen med temat Neuroonkologi inträffade 26 april. Ett detaljerat program med omfattande och multidisciplinära föreläsningar (neurolog, neurokirurg, arbetsterapeut, radiolog, logoped samt patientrepresentant) presenterades och avslutningsvis diskuterades det viktiga temat ”vem tar hand om doktorn?”

SWEMODIS – SWEDISH MOVEMENT DISORDER SOCIETY

Per Svenningsson, ordförande för SWEMODIS, inledde mötet med att informera om den 8:e versionen av behandlingsriktlinjerna för Parkinson sjukdom på hemsidan jämte digitala föreläsningar, intressanta filmer och fallbeskrivningar tillgängligt för medlemmarna. Ett fysiskt möte är planerat redan den 11–12 november. Man är också i färd med att planera för en SK-kurs under 2022 i Stockholm.

Huvudrubriken för denna halvdag med SWEMODIS var Genetik i praktiken. Först ut var Niklas Dahl, professor i klinisk genetik Uppsala Universitet, som informerade om en mer praktisk gendiagnostik för motoriksjukdomar. NGS (Next Generation Sequencing) i de proteinkodande delarna (exoner), helgenomsekvensering samt specifika genpaneler finns att tillgå. Man rekommenderar genpanel och avgränsad frågeställning utifrån den kliniska bilden i första hand, exom-analys i andra hand och efter kontakt med genetiker eventuellt helgenomanalys. Han avslutade med denna tankeväckande fras ”det är viktigt att komma ihåg att vi inte kan ändra våra gener och att miljön har en begränsad effekt”.

Nästa talare Karin Wirdefeldt, överläkare Karolinska Universitetssjukhuset, tog över för att informera om de 21 parkinsongener som man har identifierat och menade att Parkinsons sjukdom inte är en sjukdom utan består av flera subtyper som kan visa samma kliniska bild. Därefter berättade hon mer ingående om de dominanta generna (SNCA, LRK2, VPS359) samt de recessiva (PARKIN, PINK1, DJ19) och deras respektive fenotyper. Konklusionen blev att monogen Parkinsons sjukdom är sällsynt och genetisk testning är aktuell i vissa fall med tidig debut, tydlig hereditet och atypiska fynd. Hon avslutade, intressant nog med att ”gener spelar roll vid Parkinsons sjukdom, men miljöfaktorer har större betydelse”.

Fokus för nästa föreläsning var Huntingtons sjukdom med en prevalens på cirka 1.000 personer i Sverige, presenterad av professor Åsa Petersen, Skånes universitetssjukhus Lund. Denna triad av kognitiva, motoriska och psykiatriska symtom är i 10–15 procent en effekt av nya mutationer. Intressant nog vill bara 15 procent av presymtomatiska testa sig och 10 procent av patienterna saknar chorea. Man är egentligen aldrig för gammal för att få Huntingtons sjukdom (ingen övre åldersgräns). Förmågan att tolka ansiktsuttryck påverkas tidigt hos de drabbade och en suicidrisk på 6 procent föreligger. MOCA-test har en hög reliabilitet och kombinationen SSRI och mirtazapin fungerar utmärkt. Flera kliniska studier pågår där man försöker minska huntingtin, en studie har nyligen stoppats i fas III då man inte såg någon förbättring vid behandling med antisense-huntingtin (Tabrizi, et al). Viktigt att uppfriska minnet med att de kognitiva och psykiatriska symtomen kan förekomma så långt som 10–20 år innan debuten av de motoriska!

Martin Paucar, överläkare Karolinska Universitetssjukhuset, som var sista talare på programmet berättade om ataxi som är långt vanligare i förvärvad form än ärftlig. Viktigt att nämna att cerebellär atrofi är varken obligat eller korrelerar till graden av ataxi såsom många andra fakta man har fått begrava genom tiden allteftersom kunskapen går framåt. Tredje generationssekvensering från 2016 har underlättat diagnostiken i en betydande omfattning och 8 nya nukleotidexpansioner har hittats. CANVAS (cerebellär ataxi, neuropati, vestibular areflexi syndrom) beskrevs i detalj och har visat sig vara vanligare än Friedrichs ataxi. Man har samlat in en kohort på 18 patienter med CANVAS på Karolinska Sjukhuset. Slutligen finns ingen korrelation mellan CAG-expansion och debutåldern. Det finns för de intresserade en efterlängtad artikel om ataxi och utredningsgång i Läkartidningen utgivet av samma forskargrupp på Karolinska som rekommenderas i klinisk vardag.

Under lunchpausen presenterade Neurorapporten 2021 av Sara de Haas, utredare och intressepolitiskt ansvarig vid Neuro. Rapporten visade på ojämlik tillgång till individuell rehabiliteringsplan (10 procent) och funktionsuppehållande träning (28 procent). Regionernas gap-analys visade på stora brister mellan vård av patienten och rehabiliteringen. Under 2020 inställdes 80 procent av de planer som var tänkt med rehab/egen träning för patienterna. Klimatrehabiliteringen är på upphällningen. Sammanfattningsvis betonades rehabiliteringsteamens betydelse för helheten, behov av varaktiga rehabiliteringsplaner och slutligen regionernas ansvar för att snarast utföra nya gap-analyser med uppföljningsplaner.

AKUT NEUROLOGI I SVERIGE – ANS

Denna eftermiddag var temat CNS och infektioner, och först på plats var Martin Glimåker, överläkare Karolinska Universitetssjukhuset, som pratade om bakteriell meningit och det viktiga med att initiera behandling av patienten med antibiotika och steroider inom en timme från ankomst, då mortaliteten stiger ju senare man startar behandling. Rädslan för att göra lumbalpunktion och därmed förorsaka inklämning, menade han är snarare en myt, och den studien man hänvisar till innehöll barnmaterial till 85 procent och även osäkra tidssamband. De svenska riktlinjerna ändrades

2010 till fördel för en helt annan frikostighet med lumbalpunktion. Studier från hans egen forskargrupp har visat på lägre mortalitet och bättre prognos oavsett RLS-nivån om lumbalpunktion görs före CT. Tänk på att CT hjärna har en sensitivitet på 50 procent i att upptäcka högt intrakraniellt tryck. Steroider motverkar inflammation och svullnad som uppkommer efter insättning av antibiotika som leder till cytokinfrisättning.

Neurointensivvård och ventrikeldrän minskade mortaliteten (10 procent vs kontrollgruppen 30 procent).

När ska man avvakta med lumbalpunktion? Om misstanke om abscess, fokal expansiv process, TRC <30 och PK >1,6.

Elisabeth Aurelius, överläkare i infektionssjukdomar Karolinska Universitetssjukhuset, fortsatte i samma anda med virala CNS-infektioner och beskrev symtomen och de vanliga agens vid encefalit samt 50 procent chans att hitta dem vid virala encefaliter. Särskild uppmärksamhet riktades mot herpesencefalit, TBE och slutligen enterovirusmeningit. Varicella-zostervirus som kan ge granulomatös angit med multifokala härdar är en underskattad orsak till stroke, meningoencefalit, myelit, cerebellit och facialispares. Kom ihåg att det saknas hudblåsor i hälften av fallen.

Jan Sjölin, professor emeritus Uppsala universitet, diskuterade CNS-infektioner vid nedsatt immunförsvar. Förutom de vanligaste svampinfektionerna hos transplanterade patienter så nämnde han toxoplasma, JC-virus med PML och inte minst vikten att beakta förhållandet mellan nedsatt T-cellsfunktion (sänkta antal CD4) och CNS-infektioner hos patienter med kraftig immunosuppression. Känsligheten för att fånga upp ett positivt svar blir sämre hos patienter med nedsatt immunförsvar. Med andra ord ett sämre negativt prediktivt värde är att förvänta hos dessa patienter.

ANS avslutade med en kort översikt över temat stroke och covid-19. Michael Mazya, docent och överläkare Karolinska Universitetssjukhuset, berättade om färre stroke, färre strokeinläggningar på sjukhus och något högre reperfusionsprocent (20 procent mot tidigare 16 procent) under 2020. Pandemin skulle kunna förklara detta utifrån epidemiologiska faktorer samt svårare stroke vid covid-19. Överläkare Tiago Moreira, Karolinska Universitetssjukhuset, diskuterade mekanismen bakom covid-19 och koagulopati. 1,6 procent av covid-19-patienter har drabbats av stroke med en mortalitet på 30 procent. Vaccininducerad trombotisk trombocytopeni är vanligast vid AstraZenecas vaccin, med debut cirka 4–16 dagar efter första dosen i form av sinus- och buktrombos med en mortalitet på 24 procent [Figur 1].

Vaccin-inducerad trombotisk trombocytopeni (VITT)

- AstraZeneca, incidens 1/100.000 (?), 4–16 dagar efter först dos, mortalitet 24%
- Oftast sinustrombos och buktrombos, LE, DVT
- Låga trombocyter
- Provtagning HPF-4 och HIT-antikroppar, antitrombin, D-dimer, PK, APT
- Behandlas med exempelvis Eliquis, Argatroban, inte med heparin/fragmin

Figur 1. Trombotisk trombocytopeni i samband med covid-19-vaccination.

Dagens absolut sista möte var SNF:s årsmöte med en deltagarsiffra på 15 stycken. Verksamhetsberättelsen drogs av ordföranden Johan Zelano och styrelsen beviljades ansvarsfrihet av årsmötet.

stort bekymmer både vad gäller en högre ”disability score” och kognitiv påverkan som återspeglas i socioekonomiska konsekvenser (10 procent saknar inkomst och 10 procent är arbetslösa vid 40 års ålder).

Under nästa rubrik om immunomonitorering vid behandling med rituximab berättade Susanne Hallberg, överläkare Danderyds sjukhus, om att anti-CD20-behandling inte bara är förknippad med högre risk för bakteriella övre luftvägsinfektioner, urinvägsinfektioner (HR 1,7) och reaktivering av latenta infektioner (hepatit B och tuberkulos), utan även sämre vaccinationseffekt och högre risk för svårare covid-19-förlopp är att förvänta. På sikt utvecklar patienter med rituximab hypogammaglobulinemi och late-onset neutropeni. Sammanfattningsvis bör man ha lägre tröskel för infektionsutredning och behov för att mäta vaccinationseffekten hos rituximabbehandlade patienter. Förlängning av dosintervallen, sänkning av dosen, monitorering av IgG och IgM under och efter behandling samt andra alternativ än CD20-hämmare föreslogs och inte minst upprepade IVIg vid konstaterad hypogammaglobulinemi (IgG <4g/L).

> Sammanfattningsvis bör man ha lägre tröskel för infektionsutredning och mäta vaccinationseffekten hos rituximab-behandlade patienter.

TORSDAG 20 MAJ

SVENSKA MS-SÄLLSKAPET

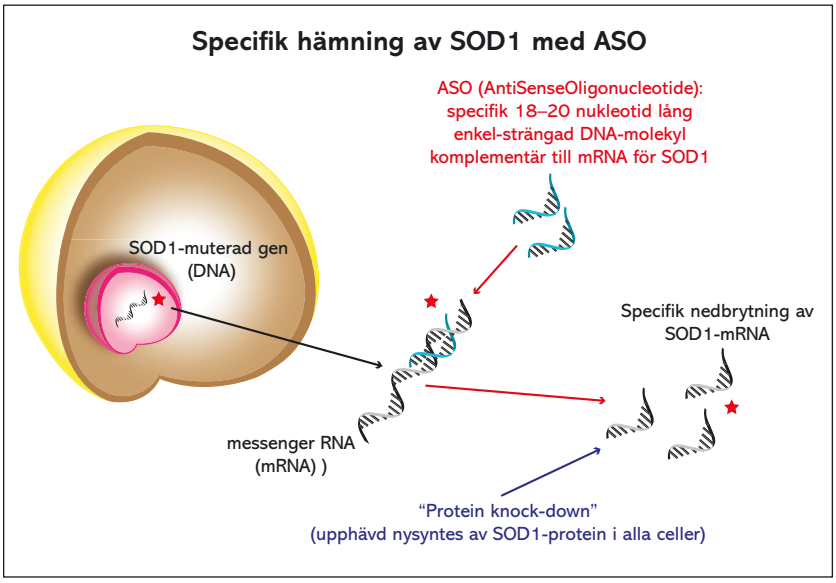
Andra dagen började i vanlig ordning klockan 9. Först ut var docent Kyla McKay, Karolinska Institutet, som talade om pediatrisk MS och de likheter och olikheter som finns jämfört med vuxna patienter. Hos barn finns inga progressiva patienter och förloppet är mer skovvist. Riskfaktorer och klinik är likartade men långtidseffekterna är ett

Jan Hillert, överläkare och prefekt för Karolinska Institutet, redovisade senaste data från MS-registret där 909 MS-patienter har registrerats som covid-19-positiva, varav 119 behövt sjukhusvård och av dem stod 67 procent på rituximab. Det finns i dag minst 200 vetenskapliga artiklar baserade på MS-register. Big data kring MS behövs vid genetisk stratifiering, för att undergruppera, kartlägga behandlingskonsekvenser, validera biomarkörer och inte minst när det är bråttom såsom i pandemitider. Metaanalyser, federerad analys och pooled analys är exempel på analysprinciper vid tillgång till olika dataset/register.

Därefter var det dags för Anders Svenningsson, professor och överläkare Danderyds sjukhus, att tillsammans med Anna Cunningham, MS-sjuksköterska Centrum för neurologi vid Akademiskt Specialistcentrum, vägleda oss genom en praktisk användning av MS-registret. I filmen som var inspelad på mottagningen kunde man följa en MS-patient som tas emot av MS-sjuksköterskan och därefter se hur neurologen hanterar data i registret. Mycket illustrativt och lärorikt. I dagsläget finns ingen automatisk koppling mellan MS-registret och Cosmic utan data måste matas in vid sidan om, men det pågår arbeten för att underlätta denna överföring.

Förmiddagens MS-session avslutades med en föreläsning av professor Fredrik Pihl, Karolinska Universitetssjukhuset, som inledde med historiken vid MS och sedan den moderna behandlingen med start på 1990-talet och framåt i tiden. Modern MS-behandling innebär en högeffektiv behandling som på sikt ger bättre resultat. I dag har man övergett tanken på ”same size fits all”, patienterna är mer involverade i behandlingsbeslut, man följer upp behandlingsutfallen och livsstilsfaktorer diskuteras med patienter. Målet på sikt är precisionsmedicin med hjälp av imaging och lösliga biomarkörer, bättre diagnostisk precision, prognosbedömning och uppföljning av behandling.

Under lunchpausen presenterade årets mottagare av SNF:s forskningsstipendium till Göran Jahnsons minne, Ivan Kmezic, specialistläkare Karolinska Universitetssjukhuset, sitt forskningsprojekt som handlade om inflammatoriska polyneuropatier och de aktuella biomarkörer som finns till hands samt incitament för nya biomarkörer.



Figur 2. Anti-SOD-1-terapi med anti-sense-oligos (ASOs) minskar syntesen och volymen av SOD-1, stabiliserar och blockerar aggregatbildning samt transmission/transport av SOD-1-proteinet.

SNEMA

SNEMA:s ordförande Rayomand Press, överläkare Karolinska Universitetssjukhuset, inledde med att ”det är en spännande tid för neuromuskulära sjukdomar utifrån den snabba tillväxten med nya terapier för SMA-1, amyloidos och totalt 195 nya läkemedelsstudier som har blivit utvärderade för bland annat ALS och Duchennes muskeldystrofi.

En halvdag med ALS ur olika aspekter var SNEMA:s tema för årets Neurologidagar.

Jens Werner, andningssjukgymnast Karolinska Universitetssjukhuset, var först på arenan och på ett mycket pedagogiskt sätt förklarade den komplexa delen som berör andningen vid ALS.

Metodiskt förklarade han hur andningsarbetet långsamt försämras, inte minst nattetid, och hur man kan observera detta i statusfynd. För behandling av slemmet som är ett betydande problem föreslog han per oral slemlösande som i senare fas kan bytas ut mot inhalationer. Antikolinergika och botox kan hjälpa att minska salivproduktionen och hostmaskin har en viktig roll i att hantera slemmet. Man ska undvika att ge syrgas då frånvaro av hypoxi sänker andningsdriven och leder till en försämring. Övertrycksbehandling är att rekommendera för att förbättra huvudvärken, minska kognitiv påverkan och dagtrötthet. Försvagade inspiratoriska och expiratoriska muskler leder till atelektaser med sekretansamling som följd och dålig hoststöt.

Nästa talare var Ulf Kläppe, specialistläkare och doktorand vid Karolinska Universitetssjukhuset, som berättade om sitt forskningsprojekt. I dagsläget finns inga godkända biomarkörer vid ALS. Neurofilament light vid ALS stiger cirka 1–2 år innan symtomdebut, fortsätter sedan att stiga ett år efter debuten, och förblir därefter stabilt. Ett högt neurofilament light-värde är tecken på snabb försämring och dålig prognos. Troponin-t hjärtspecifikt är förhöjt i blodet vid ALS och har visat sig vara av värde som markör vid sjukdomsprogress. Stegrat kitotriosidas-1 i likvor, en markör för aktivering av mikroglia, är bäst studerad vid ALS; denna brukar vara stabil över tid vilket gör att dess prognostiska värde är osäkert.

Andra aspekter av ALS såsom rollen av bilddiagnostik avhandlades av Tobias Granberg, Med. Dr, specialistläkare Karolinska Universitetssjukhuset. Den mest klassiska är en hög vätskesignal utmed kortikospinala banor som uppkommer till följd av wallersk degeneration och som syns hos 1 av 20 ALS-patienter vid debut. Motor band sign som är en järninlagring i motorcortex är ett tidigt tecken och visar god korrelation

till den kliniska bilden. Sammanfattningsvis har ALS-patienter en normal MR-bild vid debut, men senare ser man ökad vätskesignal i pyramidbanorna. PET FDG kan påvisa metabola förändringar förenligt med ALS/FTD.

Peter Andersen, professor och överläkare vid Umeå universitet, talade om den genetiska aspekten av ALS. Det som är sporadiskt kan vara genetiskt! 6 procent av alla ALS-patienter har SOD-1-mutation. SOD-1 finns i alla celler i kroppen och funktionen är att neutralisera fria radikaler. För tillfället finns 45 nya läkemedelsstudier globalt för behandling av ALS varav 8 nya genterapistudier. Anti-SOD-1-terapi med antisense-oligos (ASOs) minskar syntesen och volymen av SOD-1, stabiliserar och blockerar aggregatbildning samt transmission/transport av SOD-1-proteinet [Figur 2].

Caroline Ingre, docent och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, avslutade med att presentera pågående nya läkemedelsstudier i Sverige. Alexionstudien som utvärderar om en C5-hämmare (ravulizumab) minskar muskelsvagheten, resultat inväntas efter sommaren. NOVARTIS PET i fas II, Retrotope, Magnet, AP101, CY503 med flera. Mastinib försenar debuten av kliniska symtom hos de som bär på en mycket aggressiv SOD-1-mutation.

FREDAG 21 MAJ

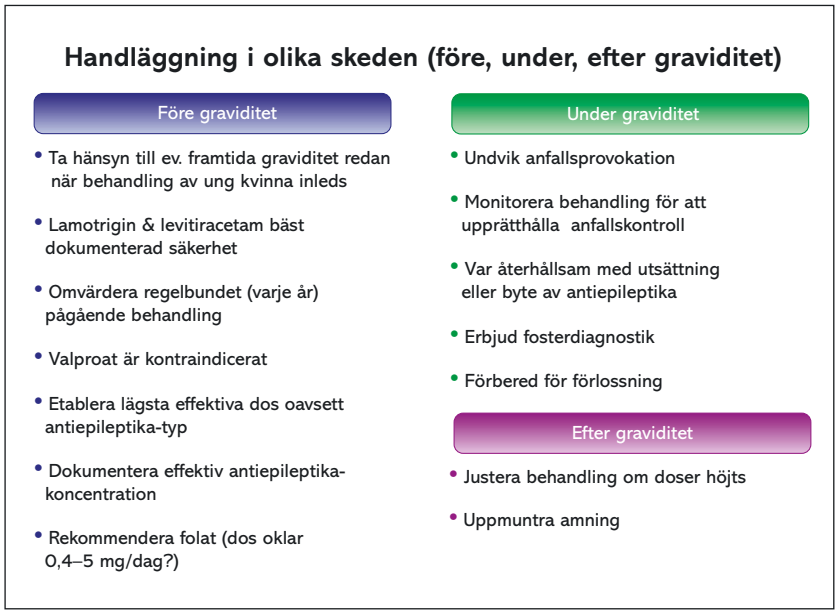
SVENSKA EPILEPSISÄLLSKAPET

Tredje och sista dagen startade Svenska epilepsisällskapet med Kristina Källén, professor och överläkare vid Lunds universitet, som gick igenom uppdaterade behandlingsrekommendationer vid nydebuterad epilepsi. Olika ILAE-kriterier för klassificering av olika studier räknades upp. Vid fokala anfall rekommenderas karbamazepin, lamotrigin och levetiracetam i första hand och vimpat, zonegran och zebinix i andra hand. Vid generaliserade anfall rekommenderas lamotrigin, levetiracetam, topiramat och valproat i första hand. Det enklaste är trots allt att komma ihåg vilka läkemedel man inte ska välja som monoterapi: Cave valproat till fertila kvinnor, cave karbamazepin till folk från Sydostasien och cave lamotrigin till epilepsi med myoklonier. Den komplexa interaktionsproblematiken med fenytoin, fenobarbital och vigabatrin nämndes. Intressant nog finns bara en studie på äldre och gabapentin, så underlaget är ganska tunt. Sedan var det professor Torbjörn Thomson, Karolinska Universitetssjukhuset, som bjöd på en uppdatering inom behandling av epilepsi inför och under graviditet [Figur 3]. Vi har länge vetat om att man ska undvika valpronsyra på fertila kvinnor på grund av allvarliga missbildningar. EURAP-studien visar att missbildningsrisken har minskat över 25 procent på 14 år tack vare denna kunskap.

Budskapen kan summeras enligt följande: Lamotrigin och levetiracetam har bäst dokumenterad säkerhet under graviditeten; man ska vara återhållsam med att byta/sätta ut antiepileptika under graviditeten på grund av risk för generaliserade anfall; undvik anfallsprovokation; erbjud fosterdiagnostik, förbered för förlossning, efter graviditeten ska man uppmuntra amning och doshöjningar kommer att behövas, oavsett vilket läkemedel ska man sträva efter lägsta effektiva dosen och mäta koncentrationen före graviditet.

Nästa session efter pausen handlade om terapiresistens vid epilepsi och här berättade Anna Edelvik Tranberg, överläkare Sahlgrenska Universitetssjukhuset, om definitionen på terapiresistent epilepsi som förkommer hos cirka 30 procent av patienter med epilepsi. Epicare är ett internationellt samarbete kring terapiresistent epilepsi. Sahlgrenska Universitetssjukhuset är det enda sjukhus i Sverige som har anslutit till Epicare. Vikten av tidig remiss för avancerad utredning diskuterades. Genetisk, metabol utredning, autoimmun, strukturell epilepsi? Hörnpelarna i epilepsikirurgi består av anfallsbeskrivning (semiologi), MR för att visualisera lesion, video-EEG och slutligen neuropsykologisk utredning. Ofta krävs ytterligare utredningar med bland annat PET, SPECT, SISCOM, MEG, fMRI med mera. Vid temporallobsresektion får 50 procent bestående anfallsfrihet. Siffran är lägre vid vagusstimulering där enbart 50 procent får 50 procent färre anfall. Djup hjärnstimulering (DBS) används sällan i Sverige. Ketogenbehandling fungerar för barn, men är mer tveksamt för vuxna. Responsiv nervstimulering har inte fått europeiskt godkännande.

Paneldiskussionen som följde efter dessa sessioner berörde många intressanta frågor från deltagarna. De nya riktlinjerna kan redan när de kommer ut vara utdaterade, det är en mycket tid- och resurskrävande process. Pandemin har lett till distansepilepsivård och uppföljning av nationella riktlinjer har halkat efter, video-EEG har varit svårt att få till under 2020. Avslutningsvis påpekade panelen att den största neurologis-



Figur 3. Behandling av epilepsi inför och under graviditet.

> Svenska Neurologföreningen håller dock fanan högt och har redan nu planerat att genomföra en helt traditionell Neurologivecka med alla dess ingredienser i Uppsala maj 2022.

ka sjukdomsgruppen (81.000 med epilepsi i Sverige) är i stort behov av fler neurologer/epileptologer för att hjälpa patienterna och motarbeta stigmata.

Under lunchen delade SNF ut den traditionella gyllene reflexhammaren till årets bästa kliniska handledare. För år 2020 tilldelades Björn Holmberg, överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, priset för sin fantastiska handledning vid gaffelmottagning. Årets pedagogiska pris 2021 delades ut till Anne Zachau, överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, också för en föredömlig handledning.

Under lunchen höll Anneli Ozanne, universitetslektor samt sjuksköterska Göteborgs universitet, ett föredrag om den nya utbildningen för specialistsjuksköterskor inom neurosjukvård.

HUVUDVÄRKSSÄLLSKAPET

Fredag eftermiddag inleddes med en internationell föreläsare, Patricia Pozo-Rosich Vall d'Hebron University Hospital Barcelona, som hade den intressanta rubriken "Is the CGRP mab hype justified?" på sitt föredrag.

Det visar sig att 60 procent av migränpatienterna är responders, 10–15 procent är excellenta responders, 10–15 procent är non-responders. Det är viktigt att identifiera non-responders.

CGRP rekommenderas ej till gravida då halveringstiden är 4,5 månader; graviditet bör planeras först 5 månader efter avslutad behandling.

Lars Edvinsson, professor Lunds universitet, berättade om nya migränbehandlingar. Vi vet att triptaner har kärlsammandragande effekt och kan därför ge bröstsmärta. Lasmiditan, 5HT1F, saknar denna effekt och kan passera blodhjärnbarriären till viss del, kan ge trötthet och man får inte köra bil inom 7 timmar efter intaget. Vidare är gepanter som är småmolekyl CGRP-receptorantagonister på gång. De passerar blodhjärnbarriären, tas per oralt och har kortare halveringstid till skillnad från monoklonala antikroppar. Vid profylaktisk medicin i form av tricykliska antidepressiva och antiepileptika slutar cirka 80 procent efter 1 år på grund av bristande effekt (42 procent) och biverkningar (41 procent).

Effekten för alla monoklonala antikroppar har visat sig vara likartad, de är väl tolererade och har smärre biverkningar. Kombinationen botox och antikroppar används i USA vid mycket besvärlig migrän.

Nästa talare på plats var Elisabet Waldenlind, docent och överläkare Karolinska Universitetssjukhuset, som berättade om huvudvärksregistret vars syfte är att skapa en likvärdig vård både nationellt och internationellt med över-

Huvudvärksregistret 2021-05-17

	2018	2021
Neuroenheter/huvudvärkscentra	8	46
Antal patienter 247 2933		
Migrän 2.581, varav kronisk migrän1.342		
Hortons huvudvärk 317		
Antal pågående behandlingar (alla)		3220
Aimovig		882
Ajovy		412
Emgality		52
BTX		739

Figur 4. Huvudvärksregistret har som syfte att skapa en likvärdig vård både nationellt och internationellt med överblick över patientens behandling samt som beslutsstöd vid patientmötet.

blick över patientens behandling samt vara beslutsstöd vid patientmötet. Maj 2021 var 2.933 patienter registrerade varav 2.581 med migrän (882 stod på Aimovig, 412 på Ajovy, 52 på Emgality och 739 på botox) och 317 patienter med Hortons huvudvärk [Figur 4]. Vad registrerar man? Jo, bland annat symtom och funktionella skalor (HIT-6, MIDAS, EQ5D, ISI, HAD för ångest/depression). Elisabet Waldenlind fortsatte sedan på nästa rubrik, Läkemedelassocierad huvudvärk, där riskfaktorer såsom metabolt syndrom, övervikt, rökning, användning av lugnande medel, muskuloskletal smärta, depression och ångest är välkända. Huvudvärken är vanligare hos kvinnor. Patofysiologin är oklar och behandlingen går ut på avgiftning, profylax samt undervisning. Återfall är vanligt i 25–35 procent av fallen inom 2–60 månader. Absolut effektivast avgiftning är när man slutar helt (enligt en dansk studie).

Mattias Linde, professor, Trondheims universitet, avslutade huvudvärkssessionen med att prata om posttraumatisk huvudvärk. Resultatet av en omfattande studie på 36.961 deltagare varav 1.001 hade trauman visade att denna typ av huvudvärk är att betrakta som ett specifik sekundärt sjukdomstillstånd med migränfenotyp. Akut huvudvärk, illamående och yrsel är negativa prognostiska markörer. Dosförhållandet har med antal trauman att göra och inte intensiteten. Man får behandla utifrån fenotypen, amitriptylin fungerar, undvik andra mediciner.

SLUTORD

Den virtuella formen av Neurologidagar 2021 gav oss alla tillfälle att uppdatera våra kunskaper tack vare de mångfaldiga och gedigna program som sällskapen arrangerade i samarbete med organisatören Svenska Neurologföreningen som under det gångna året arbetat intensivt med att upprätthålla det viktigaste av allt i pandemitider: Inspirationen, nyfikenheten och möjligheten till fortbildning inom neurologin på hemmaplan i ordets rätta bemärkelse. Den sociala samvaron och aktiviteterna, de glada ropen och känsla av gemenskap saknades dessvärre under årets Neurologidagar. Svenska Neurologföreningen håller dock fanan högt och har redan nu planerat att genomföra en helt traditionell Neurologivecka med alla dess ingredienser i Uppsala maj 2022. Vi ser fram emot det!

SHALA GHADERI BERNTSSON
Docent vid Institutionen för neurovetenskap Uppsala universitet och överläkare vid Akademiska sjukhuset
shala.berntsson@neuro.uu.se

Levetiracetam Orion
levetiracetam

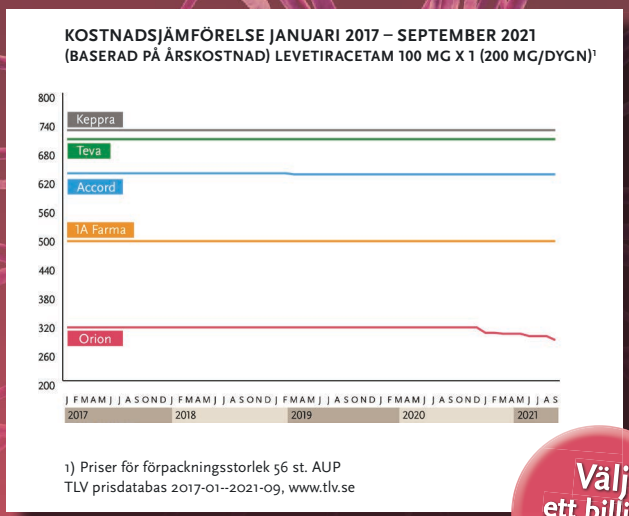
Vid behandling av epilepsi.

Välj ett billigt alternativ!

Flera regioner rekommenderar utbyte till det billigaste generikaalternativet.

Levetiracetam Orion är det mest kostnadsbesparande alternativet över tid.[1]

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



Välj ett billigt alternativ!

1. Kostnadsutveckling (AUP), TLV prisdatabas januari 2017–september 2021.

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

ORION PHARMA

Levetiracetam Orion (levetiracetam) antiepileptika [Rx]. Förmån. Som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi. Som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi. Som tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi. Som tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi. Tabletter 250 mg, 500 mg, 750 mg och 1000 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2021-08-16. För priser och ytterligare information se www.fass.se.

Ovan:
Björn Sund laddar med några veckors träning varje år vid FrykCenter. I bakgrunden syns Anders Gräsberg.

Till höger:
Rehabiliteringsassistent Ilona Persson anställdes 1978 och började med att skruva ihop möblerna inför FrykCenters öppnande.

Här finns **hjälp** att **tillbaka i livet**

komma

När FrykCenter i värmländska Torsby öppnade för 43 år sedan var tidigare statsminister Tage Erlander en av grundarna. Den icke-vinstdrivande stiftelsen bedriver medicinsk rehabilitering där helhetssyn och teamarbete är några av fundamenten.

Du går hemifrån som vanligt en morgon. Så händer något som gör att livet ställs på ända och villkoren för din tillvaro är väldigt annorlunda när du kommer tillbaka hem flera månader senare. För många blir FrykCenter ett viktigt steg på vägen att greppa den nya situationen. Här bedrivs medicinsk rehabilitering inom ryggmärgsskadevård, men också runt neurologiska sjukdomar och skador, multitrauma/-ortopedi och långvarig smärta. Vanligast är patienter med ryggmärgsskador, stroke, traumatiska hjärnskador och MS.

Rehabiliteringsassistenten Ilona Persson har varit med redan från start. 1978 skruvade hon ihop möblerna inför centrets premiäröppnande, och här har hon stannat kvar.

– I början hade vi mycket trafikskadad ungdom och omvårdnad. Det övergick så småningom i rehabilitering och teamarbete runt patienterna, så att de ska kunna återgå till livet och arbetet. Skillnaden mellan då och nu är väldigt stor. Förr hamnade många på långvården efter en skada, oavsett ålder, nu finns det boenden eller så åker man hem till sitt eget, med stöd från kommunen. Jag träffar så många olika patienter och ser framstegen, säger hon.

NÄRA SAMARBETE MED SJUKHUSET

På FrykCenter finns internatplatser för 16 patienter. En nyskadad patient med ryggmärgsskada kan stanna längre tid, medan en rehabiliteringsperiod på tre till fyra veckor är vanligast för patienter med andra diagnoser. Barn och ungdomar med funktionshinder på grund av cerebral pares eller medfödd/förvärvad skada intensivtränar under speciella temaveckor. Patienterna kommer huvudsakligen via remisser och

Ovan:
Kristina Lindgren är en av tre rehabiliteringsläkare på FrykCenter.
– Vi följer regionens ryggmärgsskadade på uppdrag från Region Värmland. Vårt uppdrag är tvådelat; rehabilitering här för nyskadade och ett fortsatt anpassat liv då de kommer hem med uppföljande kontroller och rehabperioder.

Till höger:
Under FrykCenters inledande år gällde ofta tuff träning och idrott, berättar fysioterapeuterna Anna Olsson, Kristina Eriksson och Hanni Troje. Nu arbetas också intensivt med motiverande samtal och mål.

sina regioner – samarbete finns med Region Värmland, Västra Götaland, Vårdval Stockholm och Dalarna – men också försäkringsbolag, kommuner och privatpersoner kan boka plats.

Specialistläkaren Kristina Lindgren är en av tre rehabiliteringsläkare. Läkarna har halva sin arbetstid här, övrig tid är de på plats på neurologi- och rehabiliteringskliniken vid Karlstads centralsjukhus.

– Det är en fördel att arbeta på båda platserna. På sjukhuset kan vi bedöma vilka som är lämpliga att komma hit och samarbetet runt patienterna blir lättare. Här är det mer renodlad rehabilitering och inte så mycket fokus på medicinska frågor, patienterna har redan fått sin diagnos, säger hon.

– Vi följer regionens ryggmärgsskadade på uppdrag från Region Värmland, så FrykCenter har ett helhetsansvar där läkaren ingår. Vårt uppdrag är tvådelat; rehabilitering här för nyskadade och ett fortsatt anpassat liv då de kommer hem med uppföljande kontroller och rehab-perioder. Patienter med andra sjukdomar och skador där vi inte har helhetsansvar är här en tid, sedan skickar vi remissvar och rapporterar till hemortens rehab-personal när det är möjligt.

PATIENTERNA KAN FÖLJAS HELA DYGNET

FrykCenters teambaserade rehabilitering är uppdelade i tre grupper: ryggmärgsskador, stroke/traumatiska hjärnskador och MS/smärta/postcovid. Varje patient omges av sitt team

där specialistläkare, sjuksköterska, fysioterapeut, arbetsterapeut och kurator ingår. Vid behov kopplas psykolog och logoped in. Eftersom patienterna bor på internat går det att se hur livet fungerar över hela dygnet och skapa nödvändiga redskap. Personalen jobbar med de funktioner som behöver tränas och hjälper till med schema, och varje vecka följs behandlingen upp och anpassas efter framsteg eller motgångar.

– Personalen har en väldigt hög kompetens, vi har samarbetat med Akademiska sjukhuset i Uppsala i flera år. Nya ryggmärgsskadade får i nuläget oftast sin primära rehabilitering där, sedan kommer de direkt hit, säger rehabiliteringschef Åsa Vålvik.

– När nyskadade ryggmärgsskadade kommer hit ser teamet över var de befinner sig. Det är en balansgång. Läkning, återhämtning och rehabilitering är alla lika viktiga faktorer. Det är betydligt fler inkompletta än kompletta ryggmärgsskadade i dag och fler äldre som drabbas, säger rehabiliteringsläkare Kristina Lindgren.

HITTA NYA STRATEGIER ÄR ETT BEHANDLINGSMÅL

Utöver ryggmärgsskador är stroke och traumatiska hjärnskador stora patientgrupper vid centret. Här är målsättningen att patienterna ska bli så aktiva och självständiga som möjligt. Då de kommer till FrykCenter är de utskrivna från slutenvården och har varit hemma en period. Patienten har hunnit få målsättningar och startat sin rehab på hemmaplan.

– Dagens samhälle har krav på ett högt tempo, men en strokepatient med hjärntrötthet fixar inte det. Vi kan förmedla hoppet att det finns ett okej liv efter detta, säger fysioterapeuten Hanni Troje.

Även personer med MS är en vanlig patientgrupp. Många gånger är det kvinnor mitt i livet med småbarn; de fysiska besvären är inte så stora men trötttheten är besvärlig och de kommer ofta till FrykCenter tidigt i sjukdomen för att delta i en MS-grupp. Målet är att hitta strategier för att hantera sjukdomen och kunna öka funktions- och aktivitetsförmågan.

– För 25 år var MS betydligt dystrare, nu finns bromsmediciner men man kan uppleva andra typer av problem som exempelvis trötthet. Även cp-skadade med rörelsehinder behöver strategier. De klarar sig bra 30–40 år men när de blir äldre tar marginalerna slut. De måste inte minst träna på att kunna ta emot hjälp och att hushålla med sina resurser, det är jobbigt att inse att du kanske måste börja sitta i rullstol för att minska överbelastningsbesvär. Lyckligtvis känns det som att vi kan göra mycket för gruppen, säger Åsa Vålvik.

Under året har även personer med neurologiska komplikationer och andra symtom efter covid-19 kommit till FrykCenter. Framför allt har frågeställningen gällt nedsatt ork, muskelsvaghet och neuropati.

Till vänster:
Anders Gräsberg och Anna Olsson ser till att träningstyngden blir optimal.

Ovan:
– Varje ryggmärgsskada berör. Vi vill att när de går härifrån ska de ha den kunskap som behövs för att bemästra sitt liv och sin situation. Vi kan förmedla hoppet att det finns ett liv efter detta, säger sjuksköterskan Ninni Robertsson.

”Under året har även personer med neurologiska komplikationer och andra symtom efter covid-19 kommit till FrykCenter.

– Ingen har kommit direkt från sjukhus, det har inte varit en tsunami av sjuka, men vi har haft ett tiotal svårt drabbade. Det är i stort samma upplägg som vanlig rehab med möjlighet att se över hur de behöver anpassa sig för att återuppta aktiviteter och bli uthålligare. Vi kommer att starta upp post-covid-grupper efter sommaren för de som har långvariga symtom av olika slag, säger Åsa Vålvik.

VIKTIGT TRÄFFA ANDRA I SAMMA SITUATION

Det kan behövas mycket acceptans för att möta det nya livet, så nyskadade får möjlighet att träffa personer som tidigare varit inlagda och kan berätta hur det går att få styr på tillvaro och tankar.

– Det är så värdefullt att få träffa människor i samma situation som kan ge tips, många känner sig ensamma och det kan ta tid att acceptera livet som det blivit. Träningen är en sak men det som händer i mötet med andra är lika viktigt, säger sjuksköterskan Ninni Robertsson som ingår i teamet för ryggmärgsskadade.

Björn Sund kom hit första gången 1989. Då var han 20 år och ett dyk som gått väldigt fel resulterade i en bruten nacke. Nu laddar han här med träning några veckor vart år.

– Jag arbetar på kontor och blir stel i ryggen. Perioderna här gör att jag får mindre värk. Träningen är individuell och beror på vad man definierat för mål. Vissa är i träningshallen hela tiden. Jag tränar bålstabilitet och axlar och har lyckats få bort värk så jag kan fortsätta jobba. Att komma hit blir en årlig check, lite som en kontrollbesiktning. När jag är hemma med familjen och barnen är inte mitt fokus att jag sitter i rullstol utan vad vi ska fixa till middag.

Karin Mitzer som haft en stroke känner motivationen återvända på FrykCenter.

– Jag fick en stroke efter att ha burit tunga säckar som tryckte på halspulsådern. Det var väldigt jobbigt att komma tillbaka, jag tänkte ”vad blir livet nu?” och jag har nog aldrig fullt ut accepterat min sjukdom. Jag har mycket spasmer och en högerarm som inte vill hänga med. Nu övar jag mycket gångträning. Människorna och träningen här ger en stor puff framåt som håller i sig flera månader då jag kommer hem, säger Karin Mizer.

Morgan Andersson var 23 då han krockade med en älg. Han vårdades först akut i Uppsala för den ryggmärgsskada som blev resultatet och kom sedan till FrykCenter.

– Det sociala, att träffa andra, är minst lika viktigt som träningen. Man lär sig mycket vid sidan av och känner sig inte lika ensam. Då jag kom hit första gången hade jag inget jobb och tänkte oj, hur blir det nu, men fick öva på hur det skulle bli då jag kom hem. Till sist sa jag till min tidigare chef att jag kunde börja jobba igen. Under veckorna här kan vi träna hela tiden, något som inte fungerar hemma, och jag är betydligt starkare då jag kommer härifrån. Några veckors intensiv träning gör mycket, säger han.

TRÄNING FÖR EN FUNGERANDE VARDAG

För nyskadade är det ofta basala saker som att ta av och på kläder och personlig vård som behöver tränas. Hur skalar jag en potatis när armen inte fungerar? Hur måste köket anpassas? Arbetsterapeuterna Helena Lindh och Karin Videgård har en central roll för att anpassa till livet hemma.

Ovan:
Mycket måste fungera på ett nytt sätt för den som kommer hem. Kanske behöver köket ändras? Filip Sköld är på plats i träningsköket med arbetsterapeut Karin Videgård.

Till vänster:
Arbetsterapeuterna Karin Videgård och Helena Lindh har en central roll för att anpassa till livet hemma.
– Vi ger patienterna en push i rätt riktning och hjälper till att hitta strategier att hantera tillvaron.

Till höger:
Det finns många fritidsaktiviteter att välja mellan. Ute i trädgården tittar fritidspedagogen Siv Malmström till tomatplantorna tillsammans med Anne-Mari Grepperud.

– Olika aktivitetsproblem kartläggs och identifieras av oss i teamet. Vi jobbar i den här anpassade miljön och samtidigt påbörjar vi processen med hemkommunen. Kök och toalett måste kanske ändras för att klara av livet, bostadsanpassningsbidrag ska sökas och hjälpmedel måste till. Vi ger dem en push i rätt riktning och hjälper till att hitta strategier att hantera tillvaron. Erfarenhetsutbytet med andra i samma situation är enormt viktigt, säger de.

Under FrykCenters första inledande år var fokus ofta tuff träning och idrott, berättar fysioterapeuterna Kristina Eriksson och Anna Olsson. Nu arbetar fysioterapeuterna också med motiverande samtal, mål i rehabplaner, eget ansvar och basal kroppskännedom. Det är lätt att må bra på rehabiliteringscentret men ofta väntar en besvärligare period när patienten kommer hem.

– De lämnade ju hemmet på morgonen och kommer hem fem månader senare med en kropp som är annorlunda. Kriser har olika faser. Här kan vi jobba mycket med svåra delar under en begränsad tid. På natten kommer ofta ångesten, men rehabassistenterna som är här på kvällar och nätter är så duktiga och fångar upp det som sker. Vi har respekt för gråt och ilska och det som är svårt, säger Kristina Eriksson.

Rehabassistenten Ilona är en av dem som finns på plats under kvällar och helger.

FRYKCENTER
REHABILITERING

– På kvällen släpper mycket, det är då sorg och ångest kommer fram. Vi försöker ha aktiviteter även kvällstid och helger. Som patient är det samtidigt viktigt att förstå att vilan är lika viktig som träningsprogrammet. All personal känner till patientens träning och målsättningar i rehabiliteringsplanen.

Kurator Maria Jillskog finns tillhands för stödsamtal och krisbearbetning. Hon ingår i alla team och träffar alla patientgrupper efter behov.

– Eftersom flera yrkeskategorier sluter upp i teamen har vi fördelen att kunna se hela människan. Vår neuropsykolog Audun Lyngstad är på plats en dag varannan vecka, och arbetar övrig tid på sjukhuset i Karlstad. Här finns många livsöden som berör, och även som paersonal är det skönt att ha teamet att prata av sig med om något är tungt.

– För en nyskadad eller nyinsjuknad är det mycket praktiska saker att ordna med den första tiden. Ibland har vi föreläsningar, många patienter vet inte vilka rättigheter de har. Det kan vara långa handläggningstider med Försäkringskassan men jag tycker ändå det fungerar bra.

Den som drabbats av neurologisk skada måste lära sig hur den nya kroppen fungerar. Det gäller att få tillbaka rörelseglädje, och yoga och balansgrupp är viktiga redskap för att kunna undvika framtida fall.

– När du varit dålig måste du få en aktivitetsbalans. Smärtpatienter är ofta rädda för att röra på sig; går jag sönder? Det gäller att våga utmana smärtan. Teamet blir en trygghet, det är många ögon som ser dig. Inom fysioterapin doserar vi aktivitet och vila för att de ska orka resten av dygnet också, säger Anna Olsson.

– Vi arbetar mycket med intensiv träning och kroppskännedom. Vid funktionsträning gäller det att reflektera på vad som är syftet med den. Är det att kunna krama barnbarnen eller plocka svamp? Vad behövs för aktiviteten? Allt det är viktiga

Till vänster:
Bengt Bengtsson kör ett parti biljard.

Ovan:
Kurator Maria Jillskog ingår i alla team och finns tillhands för stödsamtal och krisbearbetning.

delar för träningen. Upplägget ändras från vecka till vecka beroende på framsteg och bakslag, säger Kristina Eriksson.

TRÄNING OCH AKTIV FRITID

Ute i trädgården tittar fritidspedagogen Siv Malmström till tomatplantorna tillsammans med Anne-Mari Grepperud. Anne-Mari tränar just nu rullstolsteknik och bålstabilitet. En medfödd cp-skada har fört henne till FrykCenter fyra gånger.

– Det är en pärla. Här jobbar personalen med individen, inte dennes diagnos. Personalen och atmosfären är stommen, det finns ingen prestige, alla hjälps åt. Jag kan träna på många olika sätt, är jag helt slut en dag är det okej så länge jag håller målen. Alla små och stora bekymmer kan lösas här, även om vissa av oss är lite knöliga i början, säger hon.

Genom de fritidsaktiviteter centret erbjuder kan patienterna prova på efter eget intresse, här finns såväl ridning som trädgårdsskötsel. För en tid sedan hittades material till makramé som legat i källaren sedan senast det var populärt. Nu har det åter tagits i bruk.

– Makramé ger bra handträning och är lätt att fortsätta med hemma, säger Siv.

Via en ramp från behandlingscentret nås såväl asfalterade skogsspår som Torsbys skidtunnel, i vilken det går det att träna längdåkning året runt.

– Vi utnyttjar naturen, fördelen med landsbygden är att allt är så nära. Det är bra det finns möjlighet att komma ut även med rullstol. Det är viktigt att se att du inte behöver sitta hemma, du kan ha ett socialt liv. Alla vill bli sedda och det är så lärorikt att jobba här. Jag lär mig något nytt varje dag, konstaterar Siv.

MARIE SKOGLUND
Frilansjournalist
Foto: Sofia Röjder

Opålitliga nervceller?

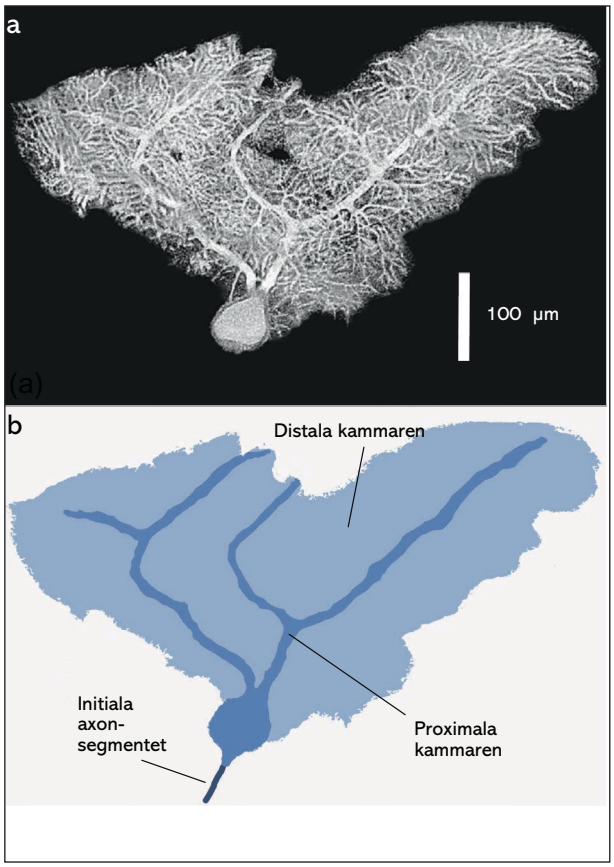
Grunden för alla hjärnans funktioner utgörs av hur nervcellerna fungerar. Eftersom nervceller i huvudsak bara skickar information mellan varandra blir en kritisk aspekt att förstå hur den informationsöverföringen går till. En opålitlighet i informationsöverföringen kan till exempel skapa en variation som gör att vårt beteende blir mindre stereotypt, mindre dator- eller maskinlikt, och mer ”biologiskt”. Denna variation kan vara till fördel genom att sänka risken att våra tankar hela tiden hamnar i samma hjulspår, vilket kan driva kreativitet och på så sätt ge bättre problemlösningsförmåga. **Martin Nilsson**, RISE Research Institute of Sweden, och **Henrik Jörntell**, Lunds universitet, har nyligen utfört en grundlig analys och rekonstruktion av hur signalerna som skickas mellan nervcellerna skapas och har på så sätt kunnat ge en helomfattande bild av hur signalöverföringen fungerar.

MYSTISKA VARIATIONER I UTSIGNALEN

Det har länge spekulerats i hur nervceller, eller neuroner, representerar och överför information, men det finns fortfarande ingen riktig konsensus. Det är välkänt att utsignalen från en typisk neuron består av en följd spänningspulser (spikar eller aktionspotentialer). Avstånden mellan dessa spikar kan variera kraftigt, men hur variationen uppstår har varit oklart. Enligt den klassiska Hodgkin-Huxley-modellen,[1] som erbjöd den första systematiska förklaringen av hur en neuron fungerar i signalöverföringen (ledde till ett Nobelpris 1963), borde variationen kunna härledas till variationer i insignalerna, men genom att farmakologiskt blockera insignalerna till neuroner visar det sig att variationen i utsignal kvarstår, trots avsaknaden av insignal! Den stora frågan är: Hur uppkommer dessa variationer och vad betyder de egentligen?

EMPIRISKA KONTRA MEKANISTISKA MODELLER

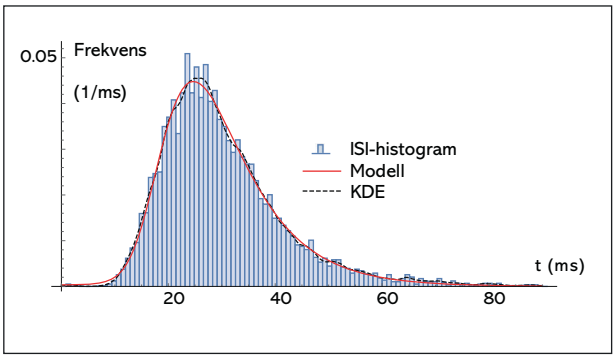
De flesta neuronmodeller är empiriska eller fenomenologiska, eftersom detta gör att modellen lätt kan anpassas till ex-



Figur 1: Cerebellär purkinjeneuron som modellsystem. (a) Mikroskopfoto. (b) Uppdelning av Hodgkin-Huxley-modellen i tre kammare ger en mycket bra överensstämmelse med experimentella registreringar *in vivo* [se figur 2]. Bild från Nilsson & Jörntell 2021 (CC BY 4.0).

> *Idealet är förstås att finna en mekanistisk modell som överensstämmer lika bra med mätdata som den bästa empiriska modellen.*

perimentella data. Om inget annat fungerar kan parametrar adderas tills modellen överensstämmer tillräckligt bra med data. Nackdelen med detta tillvägagångssätt är att en empirisk modell inte kan **förklara** neuronens funktion. Det finns alltid en risk att vi har missat någon viktig egenskap hos neuronen som inte är uppenbar. En tillfredsställande förklaring kräver en **mekanistisk** modell, som istället baseras på neuronens underliggande biofysikaliska maskineri.[2] Det är dock svårt att hitta en detaljerad mekanistisk modell som ger tillräckligt hög noggrannhet. Idealet är förstås att finna en mekanistisk modell som överensstämmer lika bra med mätdata som den bästa empiriska modellen.



Figur 2. Jämförelse av teoretisk modell med experimentella registreringar. Den heldragna kurvan visar modellen, och histogrammet visar intervaller mellan spikar (ISI) för ett typiskt spiktåg registrerat från en purkinjeneuron. Den streckade kurvan visar KDE (Kernel Density Estimator), som är en generalisering av histogrammet som bättre bibehåller informationen från experimentet. Bild från Nilsson & Jörntell 2021 (CC BY 4.0).

> *Slumpmässigheten verkar orsakas av att vissa kaliumkanaler i neuronens membran öppnas och stängs på ett slumpartat sätt under inflytande av termodynamiskt brus.*

TREDELNING OCH SLUMPMÄSSIGHET

Vi använde den cerebellära purkinjeneuronen [figur 1a] som modellsystem. Biologiska experiment visade på ett tidigt stadium att neuronen filtrerar bort högfrekventa insignaler, så det var tydligt att högfrekventa komponenter i utsignalen måste ha genererats internt. Efter omfattande experiment och räkningar [se faktaruta] fann vi att neuronens utsignal kan beskrivas väl med en enkel mekanistisk modell som bara använder tre fria parametrar. En central observation är att Hodgkin-Huxley-modellen måste delas upp i tre kammare (”compartments”) och tillåta slumpmässighet (stokasticitet). Uppdelningen i visas i figur 1b, där den första, distala kammaren utgörs av de delar av dendritträdet som ligger avlägset från soma; den andra, proximala kammaren av soma och närliggande delar av dendritträdet; och den tredje kammaren (AIS-kammaren) av axonens initialsegment. Slumpmässigheten verkar orsakas av att vissa kaliumkanaler i neuronens membran öppnas och stängs på ett slumpartat sätt under inflytande av termodynamiskt brus. Denna slumpmässighet förstärks och får makroskopiska effekter på utsignalen.

VAD GÖR NEURONERNA, KONKRET?

I korthet säger modellen att purkinjeneuronerna först jämför den interna potentialen med en tröskel, adderar en viss mängd kanalbrus och därefter kodar potentialen som en

FAKTARUTA

Utgående från den teoretiska modellen kunde vi beräkna den teoretiska fördelningen av spikintervallen (ISI, ”interspike intervals”) i utsignalen. Jämförelse av denna med ISI-histogrammen från långa registreringar in vivo visade konsekvent mycket god överensstämmelse [figur 2].

Modellen kan tolkas så att den distala kammaren ansvarar för att integrera insignalen; den proximala kammaren genererar och samplar en spänningsramp; medan axonens initialsegment detekterar membranpotentialens tröskelpassage och genererar spikarna till utsignalen.

Ur detta har vi dragit slutsatsen att neuronernas signalering verkar förhållandevis enkel matematiskt sett, och detta indikerar att biologiska neuroner skulle kunna beskrivas på en högre abstraktionsnivå än spikande neuronmodeller. Neuronens inbyggda stokasticitet är visserligen oundviklig, och detta måste tas hänsyn till, men man behöver inte oroa sig för dolda och ännu oupptäckta fenomen som äventyrar vår bild av vad neuroner är kapabla till. Orsaken till detta är den närapå perfekta matchningen mellan modell och data, som inte kan förbättras på något väsentligt sätt, även om modellen skulle vara avsevärt mer avancerad.

Den huvudsakliga begränsningen med denna modell är antagandet att insignalen är stationär. Detta är avsiktligt, eftersom vi ville eliminera okontrollerbara felkällor som signaler från cerebrala cortex. I cerebellum kan detta åstadkommas experimentellt genom decerebrering. Genom att observera den distala kammarens lågpassfiltrerande egenskaper kan man generalisera modellen till att hantera icke-stationära insignaler med ett pseudo-stationärt angreppssätt.

pulsfrekvensmodulerad signal – och det är allt! En av de tre fria parametrarna beskriver den synaptiska insignalens styrka, och de övriga två beskriver neuronens tröskelfunktion (”activation function”). Se referens för detaljer.[3]

VAD HAR SLUMPMÄSSIGHETEN FÖR FUNKTION?

Det är svårt att ge ett definitivt svar på om slumpmässigheten uppfyller någon viktig funktion. När det gäller neuron-nivån kan man dock visa matematiskt att slumpmässigheten får till följd att pulståg kan representera information mer precist. Det bygger på så kallad stokastisk resonans, ett fenomen som innebär att noggrannheten i signaler som överförs i form av pulståg paradoxalt nog kan förbättras om en liten mängd brus (jitter) adderas till signalen.

På psykofysisk och högre nivå är det svårare att peka på tydliga konsekvenser av slumpmässigheten, men man kan i alla fall konstatera att det finns en inherent källa till slumpmässighet i neuroner som gör att deras signalering aldrig kommer vara helt förutsägbar, och det är som sagt möjligt att detta till och med skulle kunna utgöra en evolutionär fördel.

REFERENSER

1. Hodgkin AL & Huxley AF. Currents Carried by Sodium and Potassium Ions Through the Membrane of the Giant Axon of Loligo. J Physiol 1952; 116:449-472. DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004717.

2. Craver CF. When mechanistic models explain. Synthese 2006; 153:355-376. DOI: 10.1007/s11229-006-9097-x.

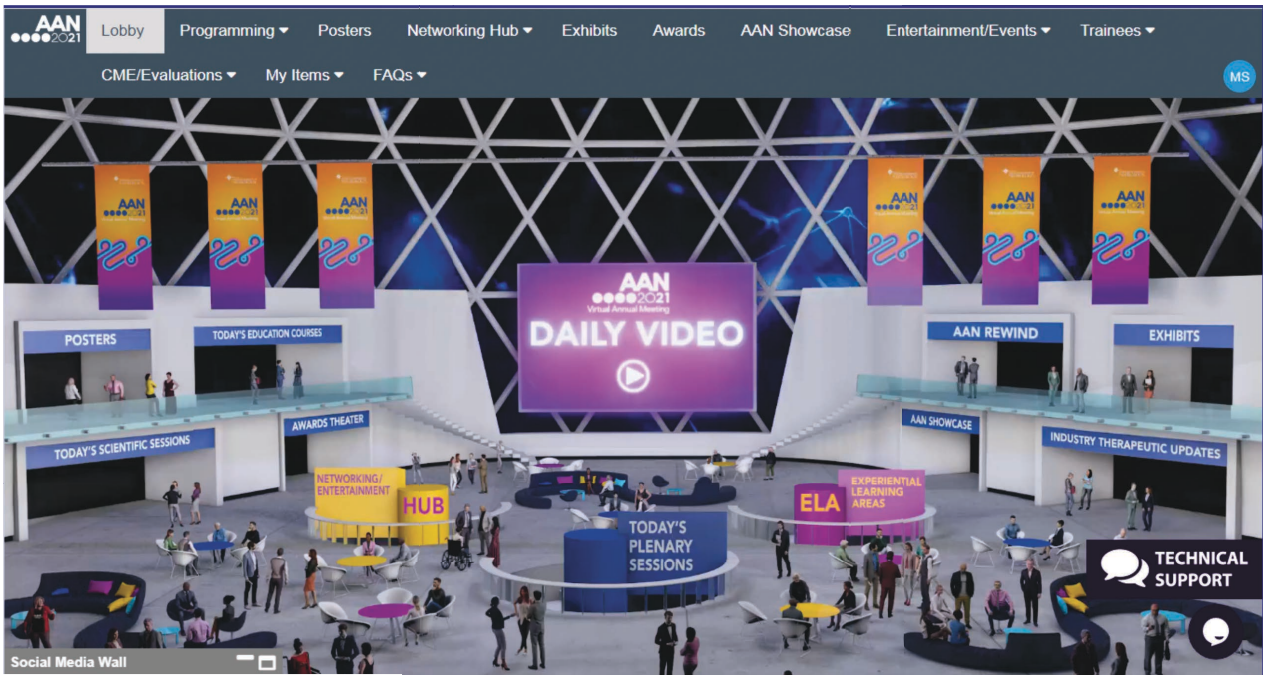
3. Nilsson MNP & Jörntell H. Channel current fluctuations conclusively explain neuronal encoding of internal potential into spike trains. Phys Rev 2021; E 103:022407. DOI: 10.1103/PhysRevE.103.022407

MARTIN NILSSON
Docent, RISE Research Institutes of Sweden, Kista
martin.nilsson@ri.se

HENRIK JÖRNTELL
Professor, Experimentell medicinsk vetenskap, Lunds Universitet
henrik.jorntell@med.lu.se

AAN 2021 – Virtual Meeting 17–22 April

American Academy of Neurology avhöll sin årliga kongress i april. Liksom så mycket annat i år arrangerades mötet virtuellt. På plats framför sin datorskärm fanns *Magnhild Sandberg*, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, som här bidrar med sin personliga och lärorika sammanfattning.



Den virtuella kongresslobbyn för AAN 2021 bjöd på många olika ingångar.

För det fåtal svenska neurologer som brukar resa till det årliga vetenskapliga mötet med American Academy of Neurology var det naturligtvis trist men nödvändigt att sitta hemma vid en datorskärm i stället för att resa till San Francisco, lyssna på spännande presentationer och träffa mångåriga vänner och kollegor från olika håll i världen. Även höstmötet med American Neurological Association i mitten av oktober blir virtuellt. AAN nästa år har sedan länge planerats att äga rum i Seattle 2–8 april, och man kan hoppas att det blir så, men det kan naturligtvis ändras om smittläget i USA försämras ytterligare eller nya mutationer av SARS-CoV-2 uppstår.

AAN:s vårmöte är ett möte för alla neurologer, både unga oerfarna och äldre etablerade, både icke-specialister och de allra mest erfarna med spetskompetens. Det ges kurser, det informeras om nya kliniska studier, nya behandlingar, nya tekniker, med mera. Varje förmiddag ägnas en–två timmar åt ”plenary sessions”, då spännande nyheter, viktiga kliniska eller tekniska framsteg ges utrymme – och ingenting annat finns på programmet! Men i år var ingenting sig likt …

När detta skrives, har det gått mer än 4 månader sedan AAN ägde rum, och när det läses har det gått ytterligare någon eller några månader. Mycket har hänt, men jag hoppas att dessa rader ändå känns relevanta. En del som jag hade planerat att infoga här, har jag måst ta bort, eftersom det nyligen avhandlats i denna tidskrift.

COVID-19

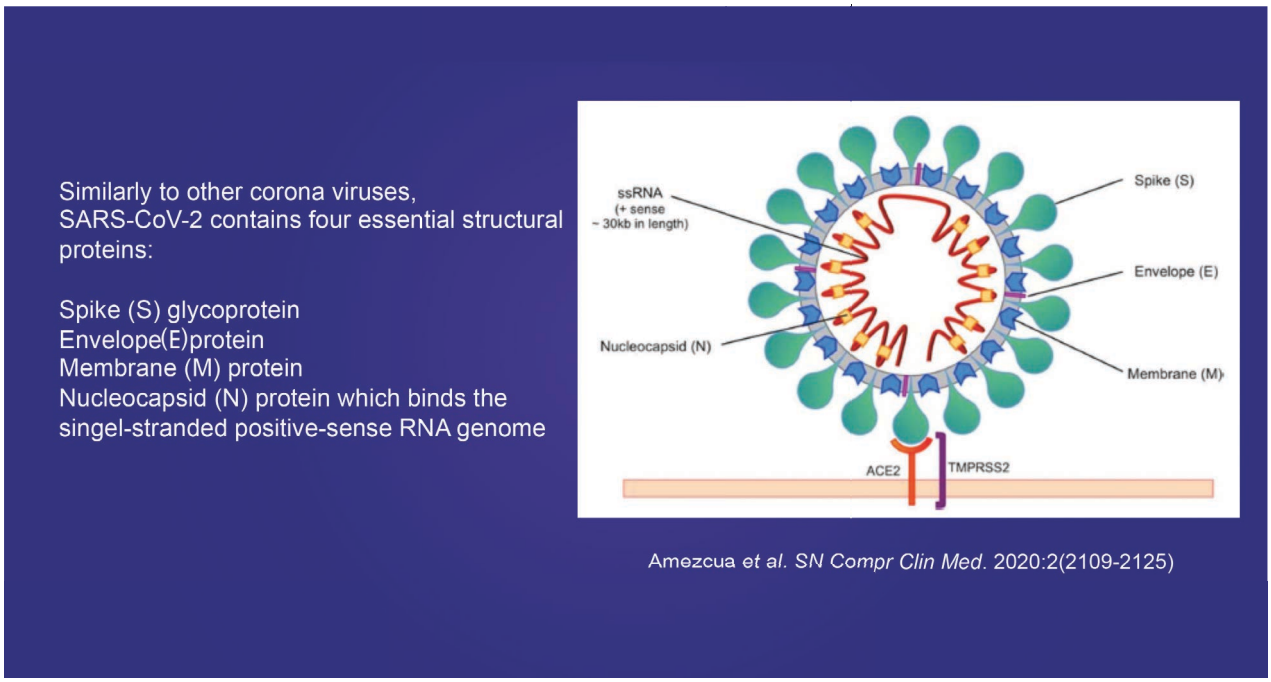
Det är omöjligt att gå förbi **covid-19,** som har präglat allas tillvaro de senaste 18 månaderna och fortfarande gör det! Det första fallet med en svår pneumoni av oklar genes rapporterades i Wuhan i Kina den **8 december 2019** och följdes samma månad av ett antal liknande fall. Sekvensen av detta nya virus blev klarlagd den **7 januari 2020** och publicerades online den 3 februari 2020 i Nature![1] WHO kungjorde en ”WHO global alert” den **30 januari 2020** och den **11 mars 2020** meddelade WHO att man klassade covid-19 som en pandemi. Mycket snabbt spreds sjukdomen över stora delar av jordklotet, inklusive Europa och USA. Lika remarkabel som den snabba spridningen av sjukdomen är den oerhörda hastighet med vilken flera vaccin togs fram och testades i kliniska studier. Pfizer-BioNTech erhöll redan den **1 december 2020** ”emergency use authorization (EUA) for a vaccine for the prevention of COVID-19 caused by SARS-CoV-2” av FDA[2] och kort därefter godkännande också av EMA. Därefter har ett flertal vaccin godkänts, bland annat från Moderna och AstraZeneca.

Vi kan glädjas och känna litet stolthet över att Mikael Dolsten fick sin forskarutbildning i Lund hos tumör-immunologen Hans-Olov Sjögren och via anställningar vid bland annat Pharmacia och Astra i Lund värvades till Pfizer i New York, där han sedan flera år är internationell forskningschef och i hög grad har bidragit till Pfizer-BioNTechs framgångar!

Det är klarlagt att covid-19 orsakas av ett coronavirus (SARS-CoV-2) och att det kommer från fladdermöss. SARS-CoV-2 är det sjunde coronavirus som visats kunna infektera människa.

Det är emellertid fortfarande oklart, hur smitta från fladdermöss till människa har skett. WHO:s expertkommitté har inte kunnat klarlägga detta, eftersom de kinesiska ledarna inte har tillåtit expertkommittén att fritt besöka det kinesiska högrisklaboratorium, där denna typ av forskning bedrivs!

Rebecca D. Folkerth är Associate Professor of Forensic Medicine vid New York University School of Medicine och har också titeln ”City Medical Examiner II, NYC OCME”, det vill säga hon är rättsmedicinare. Hon och hennes kollegor hade en oerhörd arbetsbörda när pandemin drabbade New York City fullt ut förra året. När det var som värst,



SARS-CoV-2 består av fyra strukturella proteiner i likhet med övriga corona-virus.

använde institutionen OCME 20 olika team per skift, och man behövde assistans av både militär och begravningsentreprenörer för transporter och använde ”refrigerated trailers” vid sjukhuset för att kunna ta hand om kropparna. Vid AAN-mötet höll hon en fin föreläsning om covid-19.

SARS-CoV-2 består av fyra strukturella proteiner i likhet med övriga corona-virus: Spike (S) glykoprotein, Envelope (E) protein, Membrane (M) protein och Nucleocapsid (N) protein.[3] **Spike (S)** glykoproteinet ger virus dess ”corona”-liknande utseende och bidrar också till virus’ förmåga att tränga in i värdcellen. Det består av två subunits: **S1** och **S2**.

S1 innehåller den receptorbindande domänen (RBD) som bestämmer virus’ tropism genom att den binder till angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). ACE2-receptorn uttrycks bland annat av pneumocyter, endotelceller och pericyter i de cerebrala kapillärerna, neuroner och mikroglia, makrofager, glatta muskelceller, cardiomyocyter, renala proximala och distala tubulära celler. SARS-CoV-2 binder ACE2 med mer än 10 gånger så hög affinitet som SARS-CoV-1, vilket kan förklara dess högre transmissibilitet och infektivitet.

S2 resulterar i fusion av virus och värdcellen.

Det har blivit alltmer påtagligt under pandemins framfart att SARS-CoV-2-virus utöver primära symtom från andningsvägarna också leder till betydande skador på nervsystemet, både centrala och perifera nervsystemet. Tidigt blev det uppenbart att förlust av lukt och smak var vanliga symtom med osäker prognos av båda. Men efterhand har det blivit tydligt att andra neurologiska symtom också är mycket vanliga, ”pronounced brain involvement … panencephalitis … meningitis … localized cell loss” för att nämna några[4,5] men också ADEM-lik ”multifocal perivascular demyelination”[6]. En fallserie med vaskulär skada, inflammation och tromboser trots behandling med lågmolekylärt heparin har beskrivits av Reichard och medarbetare.[6] Fall av uttalad Guillain-Barrés syndrom har publicerats.[7]

Rebecca Folkerth beskrev **fem mekanismer** som kan orsaka neurologisk skada:

1. Direkt infektion av vaskulära celler, neuron, mikroglia, astrocyter.

2. Direkt infektion av cirkulerande monocyter och makrofager.

3. Excessiv frisättning av pro-inflammatoriska cytokiner (IL-6, TNF-alfa, IL-1-beta, IL-12 och det därmed sammanhängande ”inflammatory response syndrome”).

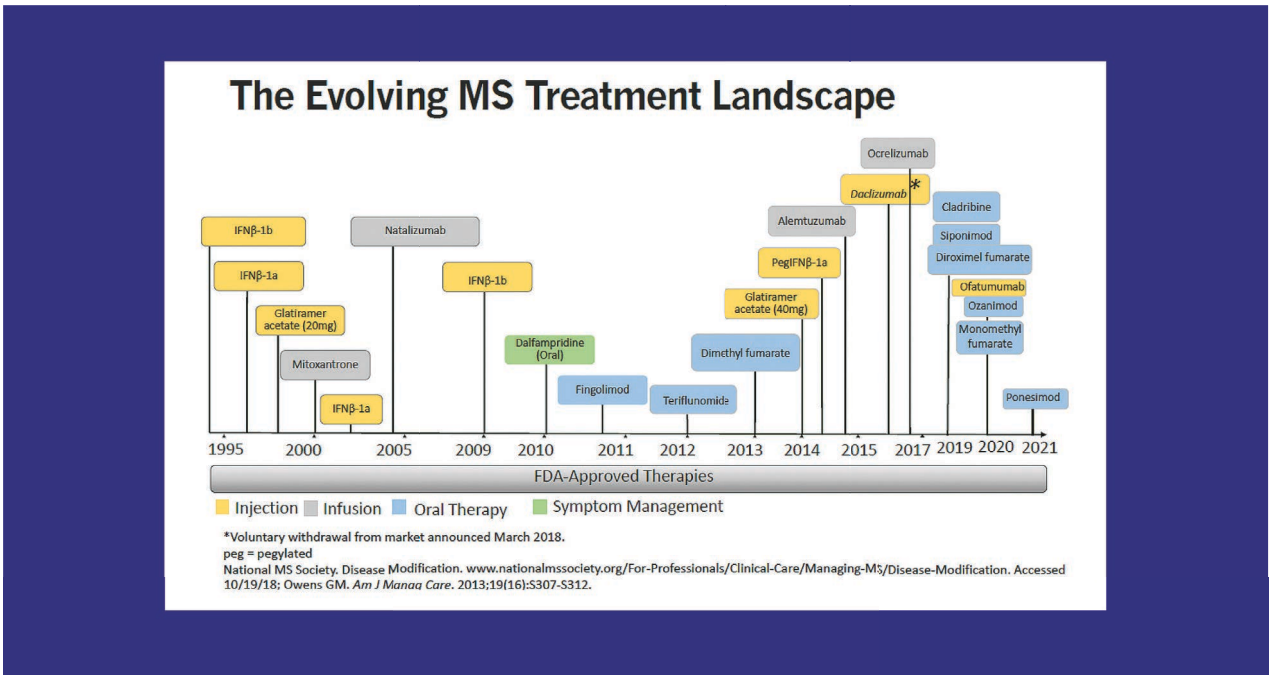
4. Mikrovaskulär skada och dysfunktion med intravaskulär koagulation och mikrotromber.

5. Ökad frekvens av emboliska händelser.

Vaskulära skador har beskrivits både i form av förtjockade kärlväggar, mikrotromber, fokala blödningar och som ansamling av inflammatoriska celler med infiltration av monocyter och lymfocyter i och runt blodkärlen.

Rebecca Folkerth diskuterade också ”virus entry and spread”. Man har visat att virus kan spridas till centrala nervsystemet via olika vägar: nervus olfactorius (från ”olfactory epithelium” längs nervus olfactorius till ”olfactory bulb”), transsynaptisk transfer från infekterade neuron, infektion via vaskulärt endotel, samt med migration av leukocyter över blodhjärnbarriären.

Covid-19 är vanligare och prognosen sämre bland äldre personer. Det har emellertid visat sig att både ungdomar och barn kan drabbas, ibland med dålig prognos. Detta illustrerade Rebecca Folkerth med en 7-årig pojke vars föräldrar hade varit sjuka i covid-19 en månad innan pojken insjuknade i buksmärtor,



Utvecklingen av MS-behandlingar från 1995 till i dag.

kräkningar, huvudvärk, yrsel och feber. SARS-CoV-2-prov (nasal pharyngeal swab) var positivt. CT hjärna utföll normalt och visade inte något anmärkningsvärt. EEG visade frontotemporal slowing på vänster sida, förlust av snabb aktivitet på höger sida och ökning av delta-vågor på vänster sida. Några timmar senare försämrades pojken plötsligt, förlorade hjärnstamsreflexerna och CT visade ett diffust cerebralt ödem, där man inte längre kunde urskilja grå och vit vävnad. Det intrakraniella trycket steg och svarade inte på terapi. Några timmar senare avled pojken.[3] Dr Folkerth sammanfattade med att påpeka att det fortfarande är för tidigt att karaktärisera denna nya sjukdom helt och hållet, att neuropatologin varierar i mycket hög grad.

MULTIPEL SKLEROS

Varje år brukar föreläsningarna om MS försiggå i en av de största föreläsningssalarna eftersom de drar stor publik. I år kändes det, åtminstone för mig, som om det inte fanns någon riktigt stor nyhet inom diagnostik, imaging eller behandlingar – kanske för att vi har blivit bortskämda med stora framsteg under de senaste 25 åren.

Jag kan se tillbaka på mer än 50 år – ett halvt sekel! – som neurolog och minns många patienter där det känns som om jag misslyckades totalt, när patienterna förlorade allt fler viktiga funktioner. Men jag kan också glädjas med några patienter som jag träffade första gången i slutet av 1960-talet och som fortfarande kommer gående till neurologmottagningen! Trots vår ökade kunskap är detta fortfarande ett mysterium för mig.

Våra ”moderna” diagnostiska kriterier – uppkallade efter Ian McDonald, kär vän och legendarisk neurolog vid Queen Square i London – publicerades första gången 2001 och har uppdaterats flera gånger, senast 2017,[8] föranlett av ny kunskap inom bland annat imaging. Samtidigt har våra behandlingsalternativ blivit allt fler, och vi kan välja mellan ”injectibles, oral therapies and infusions”. Trots antalet godkända behandlingsalternativ testas medel med nya verkningsmekanismer.

Framgångarna med rituximab och ocrelizumab i behandling av MS har flyttat fokus i ”MS-community” från T-celler till B-celler. Det har i sin tur lett vidare till studier av Bruton’s tyrosine kinase-hämmare som en ny behandling av MS. Det finns inte mycket data publicerade, men det pågår ett antal fas 3-studier, där resultaten dock inte kommer förrän om några år.

Jag har under många år förknippat Brutons namn med en helt annan sjukdom! Ogden C. Bruton (1908–2003) var pediatriker vid Walter Reed Army Hospital i Washington DC, där han vårdade en 8-årig pojke med upprepade pneumonier och andra bakteriella infektioner samt hypogammaglobulinemi. Bruton publicerade fallet i Pediatrics 1952.[9] Tillståndet har senare kommit att kallas Bruton-type eller X-linked agammaglobulinemia och orsakas av en mutation i genen för ”Bruton’s tyrosine kinase” (BTK). Genen för BTK publicerades av Edvard Smith och medarbetare (Karolinska Institutet) i Journal of Immunology 1994.[10]

BTK är ett membranbundet protein som reglerar viktiga delar av både det adaptiva och det innata immunsystemet. I perifert blod uttrycks BTK på alla celler utom T-celler, NK-celler och plasmaceller. I CNS uttrycks BTK på myeloida celler (makrofager och mikroglia).[11] Makrofager och mikroglia är talrika i inflammatoriska MS-lesioner och bidrar till både inflammatoriska och reparativa funktioner.

BTK har betydelse för B-cellers utmognad, proliferation och differentiering till antikroppsproducerande plasmaceller. I monocyter och granulocyter kontrollerar det cytokinproduktion, fagocytos och produktion av inflammatoriska mediatorer. I autoimmuna sjukdo-

mar bidrar B-celler till uppkomsten av sjukdomar som reumatoid artrit och SLE genom olika mekanismer, bland annat produktion av autoantikroppar. Resultaten av ”B-cell depleting”-läkemedel styrker B-cellernas betydelse för sjukdomar som reumatoid artrit, SLE och MS, medan långlivade plasmaceller fortsätter att producera auto-antikroppar och framkalla skov. Eftersom BTK uttrycks på många slags celler, kan hämmare av BTK få betydelse genom att de inte endast blockerar B-celler utan också andra celler.[11]

BTK-hämmare är små molekyler, och de kan därför ta sig in i CNS med möjlighet att angripa både B-lymfocyter och myeloida celler. De blockerar aktivering av B-celler och frisättning av cytokiner och hämmar aktivering och differentiering av pro-inflammatoriska makrofager och frisättning av deras cytokiner. Det finns därför förutsättningar för BTK-hämmare att verka både i CNS och perifert, att både undertrycka sjukdomsaktivitet och hindra progress av MS genom påverkan på både akut och kronisk inflammation. Man har visat att BTK-hämmare har effekt i EAE.[12]

Det finns tre BTK-hämmare i olika stadier av utveckling och studier: evobrutinib (Merck), tolebrutinib (Sanofi) och fenebrutinib (Roche). För två år sedan publicerades positiva resultat av en fas 2-studie med evobrutinib.[13] I dagarna har positiva resultat av en fas 2-studie med tolebrutinib publicerats i Lancet Neurology.[14] Fas 3-studier pågår med alla tre BTK-hämmare. I två studier jämför man effekten av **ebobrutinib** med teriflunomid i patienter med skovvis förlöpande MS. Endpoint i den ena studien är ”Annualized Relapse Rate” och i den andra ”time to first occurrence of 12-wk confirmed disability progression”.

I tre studier skall effekten av **tolebrutinib** jämföras med placebo i patienter med ”non-relapsing secundary progressiv MS” (NRSPMS). Ambitionen är hög med primär endpoint ”delaying disability progression in NRSPMS”. Man skall också utvärdera effekten på ”magnetic resonance imaging (MRI) lesions, cognitive performance, physical function, and quality of life”. Studiens längd kommer att variera mellan olika patienter eftersom den är ”event driven”, men den förväntas pågå under 24–48 månader. Det pågår två andra studier där effekten av tolebrutinib jämförs med teriflunomid i patienter med skovvis förlöpande MS. I båda dessa är endpoint ”annualized relapse rate”.

I två studier jämförs effekten av **fenebrutinib** med teriflunomid i patienter ”relapsing MS”. Dessa studier, som är identiska, har två primära endpoints: Först ”annualized relapse rate (ARR)” under 96 veckor. Sedan ser man på ”time to onset of composite 12-week confirmed disability progression (cCDP12)”. I en tredje studie skall man utvärdera effekten av fenebrutinib jämfört med ocrelizumab i patienter med primär progressiv MS (PPMS). Endpoint i denna studie är ”cCDP12”.

Neurofilament Light Chain (NfL) har under många år studerats på Sahlgrenska som en biomarkör som avspeglar vävnadsskada i CNS.[15] Den har på senare tid fått mycket uppmärksamhet inom MS sedan man med känsliga metoder kunnat påvisa NfL i serum som en biomarkör av ”recent, ongoing, and future disease activity and tissuse damage” för att citera arbetet i Neurology 2019.[16] Under AAN 2021 visades en poster där man redovisade effekten av **evobrutinib** på NfL i serum.[17] Proverna hade samlats in under den nämnda fas 2-studien. Evobrutinib 75 mg morgon och kväll minskade nivån av NfL i serum så tidigt som vecka 12 och fortfarande vecka 24 (den sista tidpunkten) som tecken på att evobrutinib reducerade ”neuro-axonal damage in MS”.[17]

Utmaningarna i dag, när vi möter en person som fått diagnosen MS säkerställd – vilka är de?

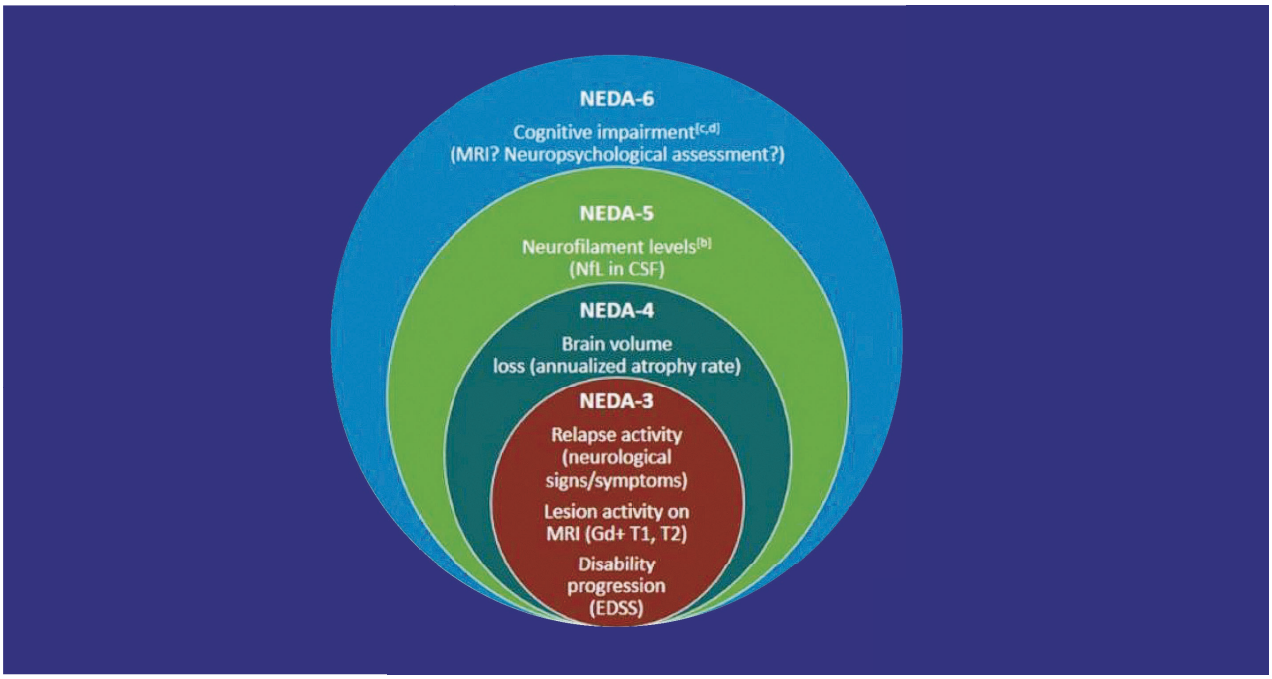
I dag är det sannolikt oftast en diskussion med patienten om tidig behandling.

En del som diskuterades under AAN är inte tillämpligt i Sverige, och det är viktigt att vi följer de svenska riktlinjerna som publiceras på MS-sällskapets hemsida.[18] Immunmodulerande terapier är vårt viktigaste hjälpmedel för att påverka prognosen. Det finns många faktorer att ta hänsyn till, däribland naturligtvis patientens synpunkter, förmodad följsamhet, rädsla för biverkningar, önskemål om graviditet, med mera. Principiellt finns det två principer för behandling, ”escalation” och ”induction”. Trots att MS-sällskapets riktlinjer för behandling gäller för hela landet, är det uppenbart att neurologer i olika delar av landet har olika preferenser beroende på våra olika erfarenheter av behandlingarna. Patienter har också olika preferenser som sammanhänger med sociala faktorer som studier, arbete, resor, med mera.

Begreppet NEDA – No Evidence of Disease Activity – är naturligtvis ett riktmärke att sträva efter. Från början gällde NEDA-3 som betyder No Relapse Activity, No MRI Activity, No Disability Progression. NEDA har emellertid utvecklats över tid, så att det nu finns sex olika ”kategorier”. För NEDA-4 tillkommer Brain Volume Loss; för NEDA-5 Neurofilament levels; för NEDA-6 Cognitive Impairment.[19,20]

I slutet av föreläsningen under AAN diskuterades ”When to STOP DMT in MS”. Med allt fler patienter i 50- och 60-årsåldern och äldre än så, som får immunmodulerande behandling, har denna fråga aktualiserats åtminstone bland en del av mina patienter. Problemet är att det ännu inte finns data att basera ett beslut på. ”Natural History studies” visar att risken för nya skov eller nya MRT-lesioner minskar med stigande ålder, särskilt efter 55 år. Sannolikt kan därför behovet av fortsatt medicinering också minska.

I USA pågår sedan 2017 en randomiserad studie ”Discontinuation of MS” eller ”DISCOMS” med vår kollega John Corboy i Denver som principal investigator.[21] Patienter, som är 55 år eller äldre, som inte har haft något kliniskt skov de senaste 5 åren eller någon ny MRT-lesion de senaste 3 åren har randomiserats till att antingen avbryta pågående behandling eller fortsätta med pågående behandling (oavsett vilken). Primary endpoint är antalet fall med ny sjukdomsaktivitet i de två grupperna. Bland secondary endpoints nämns ”Quality of Life” enligt MSIS-29 Scale, antalet nya T2-lesioner på MRT, förändring i EDSS. Totalt har 260 patienter randomiserats till de två grupperna, och studien skall pågå till februari 2021. För-



Begreppet NEDA – No Evidence of Disease Activity – har utvecklats över tid så det finns sex kategorier inom MS.

hoppningsvis kommer det att finnas resultat när AAN går av stapeln nästa år.

I det här sammanhanget vill jag påminna om ett arbete från NIH som publicerades redan 2017 i ”Frontiers in Neurology” med Ann Marie Weideman som första författare.[22] I en meta-analys av 38 kliniska studier med drygt 28.000 patienter som behandlades med något av 13 registrerade immunmodulerande läkemedel studerade författarna effekten av ”disease modifying treatments on disability progression”. Man sammanfattade resultaten så här ”The efficacy of immunomodulatory DMTs on MS disability strongly decreased with advancing age (R2 = 0.6757, p = 6.39e-09) /…/. The regression predicts zero efficacy beyond approximately age 53 years.”

Det är därför med spänning jag inväntar resultaten av ”DISCOMS” nästa år!

”**The Neurology of Wine Tasting**” får avsluta denna korta sammanfattning av ”AAN 2021”

Kollegan Jaime R. López, professor i neurologi vid Stanford, presenterade en kort review om ”physiology of wine tasting” och diskuterade hur ”emotion and other factors” påverkar vår upplevelse av smak.[23] Det är många av våra sinnen inblandade: López nämnde ”vision, olfaction (smell by nose and retro-nasal), gustatory, mouth-feel (trigeminal)”. Alla dessa sensoriska impulser kommer vår hjärna att sätta samman till ”flavor”, som enligt mina lexika bäst kan översättas med ”arom”. Emellertid, påpekar Jaime López, är ”flavor” endast en komponent, för man upplever också ”emotions” (nöje, spänning, tillfredsställelse eller besvikelse), ”social interactions” och ”cultural experiences” och minnen från olika erfarenheter.

Hur vi analyserar data är viktigt: ”Bottom-up” or ”Top-down”? Enligt Jaime López är ”bottom-up” ”data driven”, och vår analys baseras enbart på ”sensory information” från näsa och mun. ”Top-down” är i stället ”idea based” och inbegriper redan existerande information, förväntningar med mera. I en publikation från 2003[24] undersökte man huruvida ”what we already know influences what we smell”. Man lät en grupp vinexperter och en grupp ”social drinkers” smaka på Pinot Noir och Chardonnay i glas som var klara respektive opaka. Chardonnay hade också ändrats för att simulera ett gammalt vitt vin och ett ungt rött vin. Det visade sig att vinexperterna klarade testet bättre än ”social drinkers”, särskilt när vinet serverades i opaka glas, så att synintrycket reducerades!

I ett ambitiöst projekt undersökte man med fMRI (!) om det fanns skillnader mellan hjärnaktiviteten hos italienska sommeliers (n=7) och naïva vinsmakare (n=7, age- and sex-matched).[25] Man förmodade att skillnader i hjärnaktiviteten skulle spegla den inlärda förmågan att integrera information från smak- och luktsinnena med tidigare erfarenheter. Medan vanligt vatten med glukos visade hjärnaktivitet endast under smakfasen (det vill säga när lösningen befann sig i munhålan), resulterade vinet i en bifasisk kurva: En första peak under smakfasen och en andra peak under ”after-taste”. Denna andra peaken tolkade man som orsakad av olfaktorisk stimulering via de retronasala nervbanorna. Under denna fas aktiverades också flera områden i hjärnan av båda grupperna, men i naiva personer endast på höger sida medan sommelierer aktiverade bilaterala områden i hjärnan! Sommelierer hade därför ett större och mera väldefinierat cerebralt nätverk som aktiverades av vinprovning. Skillnaden orsakades av större aktivitet under ”after-taste”. Sommelierer hade en mera analytisk approach till vinprovning jämfört med de naiva kontrollpersonernas mera emotionellt präglade inställning.

I ett annat försök med fMRI[26] testade man om information om priset påverkade de nervbanor som har med ”pleasantness” att göra. Personerna fick

10, 35, 45 och 90 samt en neutral dryck. Försökspersonerna visste inte att viner som påstods kosta $5 och $45 var identiska liksom viner som påstods kosta $10 och $90. Det visade sig att vin som uppgavs kosta mer ökade den positiva rapporten av smak (”pleasantness”) men ökade också ”blood-oxygen-level-dependent activity in medial orbito-frontal cortex” (!), ett område som tros sammanhänga med angenäma erfarenheter.

Under pandemin har ett dominerande symtom varit förlust av lukt och smak. Det är allmänt omvittnat att förlust av lukt och smak har betydande negativ effekt för alla drabbade. Det är naturligtvis ett problem av ett helt annat slag om detta drabbar en sommelier, vars arbete är starkt förknippat med just lukt och smak. En artikel i Wine Spectator[27] tar upp denna problematik. ”French Enologists Union” med 1.300 medlemmar samlade en arbetsgrupp för att bland annat diskutera med franska regeringen om förtur till vaccination!

SLUTORD

Som jag nämnde i början av artikeln är AAN redan avlägset och det har påverkat den här artikeln. Det har naturligtvis funnits mycket mer att skriva om, men det får anstå till dess att livet blir mera normalt!

REFERENSER:

1. Wu et al. Nature 2020;579():265-269.

2. www.FDA.gov/COVID19vaccines.

3. Amezcua et al. SNCompr Clin Med. 2020;2:2109-2125.

4. Solomon et al. New Engl J Med. 2020;383(10):989-992.

5. von Weyhern et al. Lancet 2020;395(10241):e109.

6. Reichard et al. Acta Neuropathol. 2020;140():1-6.

7. Toscano et al. New Engl J Med. 2020;382(26):2574-2576.

8. Thompson et al. Lancet Neurology 2018;17(2):162-173.

9. Bruton OC. Pediatrics 1952;9(6):722-728.

10. Smith et al. J Immunology 1994;152(2):557-565.

11. Haselmayer et al. J Immunol. 2019;202(10):2888-2906.

12. Neys et al. Front Cell Dev Biol. 2021;9:668131.

13. Montalban et al. New Engl J Med. 2019;380(25):2406-2417.

14. Reich et al. Lancet Neurol. 2021;20(9):729-738.

15. Lycke et al. JNNP 1998;64(3):402-404.

16. Kühle et al. Neurology 2019;92():e1007-e1015.

17. Kühle et al. AAN 2021; poster.

18. https://www.ms-guiden.se/behandling.

19. Giovannoni et al. MultSclerRelatDis. 2018;20(2):228-230.

20. Lu et al. MultSclerRelatDis. 2018;20(2):231-238.

21. ClinicalTrials.Gov (DISCOMS).

22. Weideman et al. Front.Neurol. 2017;8:art577.

23. Lopez J. AAN 2021.

24. Parr et al. J Wine Research. 2003;14(2-3):79-101

25. Castriota-Scanderbeg et al. NeuroImage 2005;25(2):570-578.

26. Plassman et al. PNAS (USA). 2008;105(3):1050-1054.

27. Camuto & Harans. Wine Spectator. 2021 (mars).

MAGNHILD SANDBERG
Docent i neurologi, Lunds universitet. överläkare vid neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund
magnhild.sandberg_wollheim@med.lu.se

Brains endure virtual

EAN 2021, VIRTUAL Congress 19–22 June

EAN 2021, European Academy of Neurologys sjunde kongress, i juni erbjöd möjligheten att lära oss av experter inom specifika områden, utöka vårt professionella nätverk och upptäcka de senaste och bästa metoderna inom neurologi, allt i vårt hems bekvämlighet. Kongressens huvudtema var: Towards Precision Neurology. Här är en sammanfattning av **Dorota Religa**, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset och professor vid Karolinska Institutet.

European Academy of Neurology har beslutat att gå virtuellt igen under den 7:e EAN-kongressen som ursprungligen skulle hållas i Wien.

Huvudtemat 'Towards Precision Neurology' belyser fokus på aktuella och framtida användning av precisionsverktyg som genetik, bildbearbetning och omics för både diagnos och individuell behandling av neurologiska sjukdomar.

EAN-kongressen blev inte kostnadsfri som förra året. Beslutet att ta avgift resulterade i färre deltagare – 11.000 i jämförelse med 42.502 registrerade deltagare under digitala kongressen 2020. Under fysiska kongresser brukar siffran ligga på 6.000 deltagare.

EAN 2021 är nu officiellt över men det finns kvar möjlighet att se alla presentationer ON DEMAND via EAN:s hemsida. För att göra det ännu mera tillgängligt för många i Europa finns det även översättning av symposier till ryska och spanska.

Alla abstrakt publicerades i European Journal of Neurology (EJN) som fick högre effekt genom IF 4,5 i år. EJN:s Editor har berättat att under pandemin ökade antalet inskick mycket och de var tvungna att tacka nej till flera intressanta publikationer.

EAN Virtual Congress har, som tidigare, haft ambitionen att täcka alla neurologiska sjukdomar i ett modernt vetenskapligt program, inklusive "de stora sju": Epilepsi, stroke, huvudvärk, demens, multipel skleros, rörelsesjukdomar och neuromuskulära sjukdomar.

KARRIÄRUTVECKLING MED NYA VERKTYG

EAN fokuserar också på medlemmarnas utveckling. Detta markerades genom att betona starten av nya verktyg med fokus på både äldre och yngre medlemmar.

Digital Coffee

För andra gången tillät tekniken en ny form av ett karriärutvecklingspass. Det fanns en möjlighet att chatta med professorer såsom Walther Struhal (Österrike), Irena Rektorova (Tjeckien), Kristl Vonck (Belgien) eller Antonio Pisani (Italien) i ett slutet, livestreamat möte med 30 deltagare. Passet var snabbt fullbokat av kaffesugna ST-läkare.

Mentorprogram

Under en välbesökt specialsession har EAN lanserat ett mentorprogram, en stor resurs för unga läkare som söker en mentor och en möjlighet för ledande neurologer för mentorskap:

Ansökan är möjlig under hela året via ean.org, men matchningen av mentees och mentorer sker bara två gånger om året, 15 mars och 15 september.

CHALLENGES FOR WOMEN IN NEUROLOGY

Sedan många år inbjuder EAN att delta i sessionen med fokus på utmaningar för kvinnor inom neurologi för att hjälpa till att identifiera och övervinna det som kvinnor kan stöta på under sin akademiska och sjukhuskarriärutveckling inom neurologi. Symposium brukar besökas av kvinnliga neurologer och ST-läkare, men män är mer än välkomna att delta. Att förstå de utmaningar kvinnor står för är mycket viktigt också för deras manliga kollegor, mentorer och chefer. Det som var mycket intressant i år var den inspiration som delades av dr Marina de Koning-Tijssen, professor i neurologi med fokus på patientvård och forskning om hyperkinetiska rörelsestörningar. Till vardags är hon chef för kompetenscentret rörelsestörningar University of Groningen, Nederländerna. Hennes enhet deltar i ett europeiskt referensnätverk kring sällsynta neurologiska sjukdomar. Professorn delade med sig av några personliga tips:

1. Njut av ditt liv
2. Rum för personlig utveckling
3. Vidga din horisont
4. Hitta en bra mentor/coach
5. Försök att behålla autonomi
6. Hitta din nisch
7. Skapa rum för dig själv
8. Ordna saker så gott du kan för att göra livet lite enklare – satsa på vård och stöd för ditt hushåll
9. Fokus
10. Gör val och lär dig att säga nej

De andra kvinnorna som presenterade var italienska professorn Matilde Leonardi samt Alia Hassan Mansour från Egypten.

Patientorganisationer var också mycket aktiva under kongressen. Representant för Alzheimer Europe Jean Georges har twittrat att han var speciellt glad över att närvara

vid ett möte på hög nivå mellan ledningarna för att diskutera det stora existerande samarbetet och identifiera framtida samarbetsområden. Läkemedelsindustrin presenterade Biogens preparat adukanumab som godkändes av FDA under samma månad.

PLENARY SYMPOSIUM

Plenary Symposium öppnades av en spännande föreläsning av Marcel Salathé. Han förklarade att drivkraften för digital epidemiologi är att enheter är snabbare, mindre och mer anslutna. Den situationen utvecklar och accelererar. Data som existerar om patient och det som kommer till läkare är bara några megabyte av text, man skulle kunna ha mycket mera redan i dag.

Forskare och akademi har mycket mera data. Han presenterade tre exempel på hur data kan användas. Det ena använde mobiltelefoner för att spåra sjukdomsutbrott. Det andra var att analysera söktermer under kolera- eller influensautbrott (Google-, Twitter- eller även Wikipediaanalyser) för vaccination och behandling. Digital epidemiologi har stora fördelar: Det är prisvärt, snabbt och kan producera nya dataströmmar. Många länder går direkt till digital epidemiologi eftersom det inte finns infrastruktur i landet för klassisk epidemiologi. Digital epidemiologi kan också vara till hjälp för att analysera svårare frågor såsom nutrition som är inte så lätt att fånga. Den stora frågan kvarstår: Vad kan man göra när man ser att saker pågår på sociala medier?

Professor Henrik Zetterberg höll den andra föreläsningen: ”Nuvarande och framtida användning av exakta vätskebiomarkörverktyg för personlig diagnos och prognos”. I början av sin presentation beskrev han biomarkören för Alzheimers sjukdom – amyloid-beta 42 (AB42). AB42-nivåerna är vanligtvis låga hos patienter med Alzheimers sjukdom. Det finns bättre biomarkörer som används redan i dag. AB42/AB40 eller AB42/AB38 kan bättre förutsäga patienter med Alzheimers sjukdom. Till sist presenterade han lovande resultat för blodbaserade testet av AB, p-tau och neurofilament light.

5 PRESIDENTS SYMPOSIUM FUTURE OF SLEEP MEDICINE

EAN:s president, professor Claudio Basetti, som till vardags är verksam i Bern med speciellt fokus på sömnstörningar, ville göra sömnmedicin mer uppmärksammat. Han organiserade ett symposium med fem olika presidenter, inkluderande presentation av Sömnapné och cerebrovaskulär sjukdom – 2021 uppdatering av James Stevens, president för American Academy of Neurology (AAN). Symposiet är av hög kvalité och rekommenderas att titta på en gång till. Det var praktiska råd att implementera som att man i USA screenar alla patienter på strokeavdelning för sömnapné eller de som har risk att utveckla detta för utredning och behandling. Professorn berättade om nya stora studier som pågår i USA som kan ge ännu mera evidens till området, med konkret information när ska man starta behandling av sömnapné efter stroken.

FYRA I PRESIDENTIAL LECTURE

Det är alltid hög kvalité på presentationerna som kommer med Presidential Lecture, där prisvinnarna har möjlighet att visa oss de arbeten som blev grunden till priset. Professor Adriano Aguzzi, Zürich, Schweiz fick Camillo Golgi-pris. Golgi (Nobelpris 1906) blev berömd för sin Golgi-färgningsteknik som ledde till stora upptäckter av nervsystemets anatomi. Professor Aguzzi blev känd för upptäckter kring prionsjukdomar, och fick möjligheten att presentera hur han har utvecklat diagnostiska och terapeutiska metoder inom överförbara spongiforma encefalopatier.

Moritz Romberg-föreläsningen presenterades av professor Gábor M. Halmágyi från Sydney, Australien ”Romberg och hans berömda test – vad mer vet vi 170 år senare?” Professor Halmágyi diskuterade patofysiologi och påpekade att det är stora svårigheter att inte övertolka Rombergtestet. Normal hållning bygger på tre sensoriska ingångar: Syn, proprioception och vestibulär funktion. Rombergtestet, försök att stå med fötterna tillsammans och stängda ögon, är bekant för varje läkare som ett test av distal proprioceptiv försämring. Vestibulära systemets funktion var inte välbeskrivet för 170 år tidigare. Vi vet nu att att stå med ögonen stängda på en följsam snarare än en fast yta är mer ett test av vestibulär än proprioceptiv funktion. Perifera vestibulära funktionstester i klinisk användning i dag är alla beroende av mätningar av oligosynaptiska hjärnstamreflexer. Ögonrotationer med kort latens som svar på snabba, korta huvudrotationer (huvudimpulser) ger ett exakt, robust och reproducerbart mått på funktionen hos alla de sex halvcirkelformade kanalerna. Framkallade potentialer med kort latens från musculus sternocleidomastoideus och musculus obliquus capitis inferior som svar på höga klick eller vestibulära framkallade myogena potentialer ger ett bra mått på funktionen hos de fyra otolitorganen. Professor Halmágyi har sammanfattat detta i en reviewartikel.

Professor Jean-Claude Baron, som arbetar både i Paris och i Cambridge levererade **Charles-Édouard Brown-Séquard**-föreläsningen, där han beskrev den aktuella förståelsen av ”core/penumbra model” och konsekvenser för behandling av akut stroke och patienturval när vi arbetar år 2021.

Den berömda neurologiprofessorn Huda Zoghbi, Houston, USA höll den prestigefyllda ”**Brain Prize Lecture**”. Denna föreläsning ska främja ”Excellence in Neurology” genom att sprida mycket originella och inflytelserika framsteg inom neurovetenskap som erkänns av Brain Prize. Detta är ett personligt forskningspris som årligen delas ut av Lundbeck-stiftelsen och EAN-styrelsen utser Brain Prize-föreläsaren bland tidigare Brain Prize-vinnare.

I år beskrev professor Zoghbi kliniska och molekulära aspekter av Retts syndrom. Hon tog oss på en virtuell resa över 20 år som började för henne 1999 med att hon med forskarkollegan Ruthie Amir gjorde en stor upptäckt att mutationer i MECP2, genen som kodar för metyl-CpG-bindande protein 2, orsakar Retts syndrom. Upptäckten att den Rett-orsakande genen finns på x-kromosomen visade sig bortom någon tvekan om att det mestadels sporadiska Retts syndrom är en genetisk störning och x-länkad – ett fynd som också hjälper förklara de kliniska observationerna att det vanligtvis förekommer främst hos flickor.

EPILEPSI

Sammanfattning av epilepsipunkter under kongressen kom från Eugen Trinka från Salzburg. Han började med bakgrundsinformation och ville betona först att 70 procent av nydiagnostiserade patienter uppnår remission från anfall och vi har goda bevis på vilka behandlingar som ska användas. Vi har bra stöd för att vi kan minska dödligheten hos epilepsipatienter när vi behandlar dem på komprehensiva epilepsicentra eller om vi följer epilepsiriktlinjer och -program. Detta ökar förmågan att förutsäga dem med en dålig prognos för målinterventioner. Vi har upplevt tekniska revolutioner under vårt liv: MRI, fMRI, stereo-EEG, molekylär bildbehandling, laserablation och detektorer. Han tackade professor Mark Cook från Melbourne för hans spännande studier och utrustning som Minder™ System (Epiminder).

Antalet epileptiska anfall som räknas och rapporteras av patienter är inte tillförlitligt och det enda sättet att gå vidare är detektorer av anfall.

Professor Cook har specialiserat sig på behandling av epilepsi. Han har lett första studier av implanterbara system för anfallsprediktion och intrakraniell läkemedelsleverans. Deltagare under kongressen har diskuterat att nu är det dags att börja implementera detta som ett modernt sätt att arbeta med patienter med epilepsi.

När det gäller patogenes av epilepsi betonades rollen för miljömässiga, genetiska och immunologiska faktorer för etiopatogenes. Rollen av antiepileptisk behandling (föredragna preparat är levetiracetam och fenytoin) vid förebyggande av tidiga (mindre än 7 dagar efter skadan) posttraumatiska epileptiska anfall, men inte av sena anfall, presenteras. I sin tur bör risken för epilepsi efter stroke anpassas utifrån SeLECT-skalan (ischemisk stroke) och CAVE-skalan (hemorragisk stroke).

LITE AV VARJE

Sessionen ägnades åt könsskillnaderna vid utvalda neurologiska sjukdomar – migrän, multipel skleros och epilepsi.

Ökningen av frekvensen av sen multipel skleros, det vill säga >50 år, noterades också. Denna grupp inkluderar både återfallande och primärprogressiva förlopp. På grund av det annorlunda mönstret för immunsvaret hos dessa patienter är effektiviteten hos tillgängliga immunmodulerande preparat lägre och ålder är en av riskfaktorerna för allvarliga infektiösa komplikationer av denna behandlingsform (till exempel progressiv multifokal leukoencefalopati, som en komplikation av natalizumab-behandling, förekommer främst hos patienter över 45 år). Behovet av att anpassa behandlingen av patienter med MS betonades också med hänsyn till den palliativa vården som tilldelas patienter med svår sjukdom.

Inom området polyneuropati ägnades en separat session åt paranodopatier orsakade av förekomst av antikroppar mot neurofascin 155, 186 och 140 i IgG4-klassen. Den kliniska bilden av dessa neuropatier domineras av ataxi och darrningar, och det är möjligt att involvera centrala nervsystemet. Denna grupp av sjukdomar har ett blygsamt svar på immun-

globuliner, och rituximab förblir den valda behandlingen.

När det gäller myasthenia gravis var förekomsten av sena former av sjukdomen också vanligare än tidigare beräknat. Behovet av att exakt definiera patientens serologiska profil genom att identifiera specifika antikroppar uppmärksammades, vilket är oerhört viktigt för individualiseringen av terapeutisk hantering.

En separat session ägnades åt neuro-onkologi, där monoklonala antikroppars roll som immunkontrollpunktshämmare (ICI) vid behandling av primära hjärntumörer diskuterades i stor utsträckning (hittills genomförda studier har avslöjat deras effektivitet vid behandling endast av metastaser av melanom och lungcancer i hjärnan). Potentiella neurologiska biverkningar av ICI-behandling betonades också, vars risk ökar vid användning av läkemedelspolyfarmaci och främst inkluderar komplikationer av det perifera neuromuskulära systemet, såsom Guillain-Barrés syndrom, myastenisk syndrom och polymyosit. Centralnervösa komplikationer av ICI-terapi inkluderar limbisk inflammation, meningit och encefalit, cerebellit och kranial neuropati.

Viktigt att visa populationsstudier om depression och epilepsi. Det finns ett dubbelriktat samband mellan depression efter epilepsidiagnosis och epilepsi vid depression.

DEMENS OCH KOGNITIVA SJUKDOMAR

I den sista så kallade Highlight-sessionen av kongressen avhandlades ytterligare möjliga läkemedel som kommer eller har kommit till marknaden. Det sistnämnda är adukanumab av Biogen som efter FDA-beslut i USA väntar på utvärdering i Europa. Samtidigt påpekade man att läkemedel kommer att verka mest på prekliniska patienter med mild kognitiv störning. Prekliniska stadier kräver nya diagnostiska metoder att kunna fånga detta rätt. Vi måste fokusera på subtila förändringar i kognitiva system, som vi inte brukar undersöka i dag hos varje patient. I symposiet ”Disorders of spatial orientation and navigation” fanns nya studier med fokus just på spatiala förmågor som testmetoder för prekliniska kognitiva problem. Det är värt att börja testa detta mera i forskningen och kliniken eftersom det verkar som en bortsedd markör. Det finns många stora satsningar att utveckla enkla och pålitliga smart phone-baserade test, exempelvis en studie där min grupp från Karolinska Institutet är med, RADAR-AD (https://www.radar-ad.org/).

STROKESYMPOSIUM

Vid kongressen EAN 2021 ägnades mycket utrymme åt personlig terapi, vilken ofta är svår att planera enbart baserat på studier som utförts på stora kohorter. Inom området kärlsjukdomar i CNS rekommenderades det att individualisera penumbra-metoden och reperfusionsbehandling hos patienter med ischemisk stroke, med hänsyn tagen till sjukdomens olika svårighetsgrad. Behovet av att överväga sömnstörningar vid primär och sekundärt förebyggande av ischemisk stroke betonades.

NÅGRA EAN-PANELER

Demenspanel

I demenspanelen diskuterades man situationen i USA i jäm-

förelse med Europa när nya demensläkemedel kommer till samt hur man kommer att kunna möta behovet både för diagnostik (med PET och flera MRI) samt uppföljning av patienterna. Man har diskuterat detta med kollegor som behandlar patienter med MS eftersom de har upplevt behov av att organisera sig när nya läkemedel kom till bred användning.

SPECIALISTEXAMEN I NEUROLOGI

Professor och överläkare Sten Fredrikson (Karolinska Universitetssjukhuset) är aktiv medlem i EAN. Sten Fredrikson var även i år med i examinationskommittén för den europeiska specialistexamen i neurologi och har lämnat följande rapport:

Till följd av covidsituationen genomfördes examen 2021 i digital form uppdelad i muntlig del vid ett tillfälle och skriftligt prov vid annat tillfälle. Att ha digital/virtuell examen gjorde det möjligt för många examinander att delta, då de slapp kostsamma och tidskrävande resor. Antalet examinander var i år nästan 200, varav cirka hälften från Europa (två från Sverige) och hälften från länder utanför Europa. Det muntliga förhöret skedde via Zoom där två examinatorer från olika länder (med hjälp av teknisk support i Wien) ”förhörde” examinand som satt i sitt hemland. Examinanden fick presentera ett kliniskt fall, en vetenskaplig sammanställning (critical appraisal of a topic) och en kort uppsats över ett etiskt dilemma eller folkhälsoproblem inom neurologins område med efterföljande diskussion under en timme. Det allmänna intrycket är att det fungerade mycket bra att genomföra detta via Zoom! Det senare skriftliga provet skedde med flervalsfrågor (open and closed books) enligt speciell teknisk lösning. Det var god överensstämmelse mellan resultat i muntligt och skriftligt prov, vilket kan tala för att ”fusk” inte var av avgörande omfattning i det skriftliga digitala provet. Sammantaget visar den europeiska examen i neurologi 2021 vilka fantastiska utvecklingsmöjligheter det finns med digital examination när examinatorer och examinander kan sitta i olika länder (och världsdelar)!

Vi gratulerar även professor Bo Norrving, Lunds universitet som kommer att ha hedersuppdraget att presentera *Moritz Romberg*-föreläsningen under EAN-kongressen 2022.

Redan nu kan du planera inför nästa EAN-kongress, som äger rum i Wien 25 till 28 juni 2022, via EAN:s hemsida: www.ean.org. Kongressens huvudtema blir: Getting Evidence Into Practice. Fokus kommer att ligga på att visa hur vi implementerar ny kunskap i det dagliga kliniska livet. Följande frågor kommer att besvaras: Är riktlinjer ett användbart verktyg för att förbättra resultaten? Hur får vi riktlinjer tillämpade och implementerade?

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

NÅGRA ORD AV ERFARNA EUROPEISKA KLINIKER.

HALLÅ DÄR DR MARTIN!

Dr Martin Rakusa, neurolog från Institutionen för neurologi, University Medical Center, Maribor, Slovenien, har besökt nästan alla EAN-kongresser. Vi har träffats där många gånger och jag har besökt hans kliniska center i Slovenien tidigare.

– Det vetenskapliga programmet för sjätte EAN-kongressen hade många intressanta föreläsningar.

I år introducerade EAN ett spännande nytt koncept och bjöd in medicinstudenter med stort intresse för neurologi. Med gratis registrering och onlinetillträde nådde den andra virtuella EAN-kongressen fler yngre kollegor runt om i världen jämfört med andra in-face eller virtuella kongresser tidigare.

Om jag måste välja en händelse från det rika vetenskapliga programmet skulle jag rekommendera pro et contra-sessionen om huvudvärk och neuropatisk smärta, där de diskuterar hur man diagnostiserar neuropatisk smärta med neurofysiologiska tester.

HALLÅ DÄR DR LUKASZ!

Dr Lukasz Rzepinski, disputerad neurolog från Bydgoszcz, har också besökt nästan alla EAN-kongresser.

– I årets EAN var min uppmärksamhet inriktad på de nya EAN-riktlinjerna för diagnos och behandling av trigeminus autonom huvudvärk, Guillain-Barrés syndrom och kronisk inflammatorisk polyradikulonеuropati (CIDP).

– Mycket utrymme ägnades åt negativa effekter av covid-19-pandemin på den vetenskapliga utvecklingen för unga neurologer och utbrändhetssyndromet bland neurologer. Potentiella vägar för viral invasion till nervsystemet (via bulbus olfactorius och perifera nerver) och det faktum att trots den stora skillnaden i antalet fall är infektionsförloppet som orsakas av SARS-CoV-2 mycket lika i olika regioner av världen. De vanligaste symtomen på inblandning av centrala nervsystemet som kräver sjukhusvistelse inkluderar encefalopati, akut cerebral cirkulationssvikt och encefalit. Guillain-Barrés syndrom är ett bland symtomen då covid-19 påverkar det perifera nervsystemet. Att avgöra vilka neurologiska syndrom som är en direkt följd av ett smittämne och som kommer från ett förändrat immunsvar är fortfarande den verkliga utmaningen.

> Modern strokesjukvård är ett under av logistik och snabba beslutsvägar, så det är inte överraskande att just stroke ligger i teleneurologisk framkant.

Pandemin har fungerat som accelerator för distanskonsultationer inom sjukvården och neurologkliniker världen över har förändrat sina arbetssätt. Är detta det nya normala? **Johan Zelano,** neurolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset har läst en ny bok om världen efter pandemin och undrar: Vilken roll får teleneurologin?

Teleneurologi efter pandemin

Pandemin har förändrat arbetssätt på svenska neurologkliniker. Patientmöten sker nu regelmässigt på telefon eller video, likaså morgonmöten, undervisning och fortbildning. Digitalisering är samtidigt tillbaka som sjukvårdsmodeord. Redan för tio år sedan talades det om sammankopplade journaler. Dessutom skulle patientdata samlas in automatiskt och kommuniceras till en handlingsberedd sjukvård. Hälsomässiga och samhällsekonomiska vinster hägrade. Så värst mycket blev det inte av de visionerna. Istället har vi nu fått en helt annan sorts digitalisering – brådstörtad omställning till fjärrkontakt. Är istället detta den stora digitala transformationen av sjukvården?

Professor Scott Galloway vid New York University beskriver i boken Post Corona (2020) hur pandemin kommer att påverka bland annat sjukvården. Utifrån hans specialområden – ekonomi, varumärken och teknologi – spås stora förändringar. Den spridning av underhållning, arbete och tjänster till hemmet som pandemin accelererat har även omfattat sjukvården. Nu finns ingen väg tillbaka. Allt fler kommer att vilja sköta vårdkontakterna hemifrån. Trenden förstärks av att teknologijättarna samtidigt behöver sjukvårdssektorns pengar. Galloway rangordnar amerikanska industrier efter inkomststorlek och ser att sjukhus, sjukvårdsförsäkringar och läkemedel dominerar. Så mer digital hälsa kommer det bli.

– vad kan vi vänta oss?

Det finns helt enkelt ingen annan bransch det storleksmässigt är meningsfullt för Amazon eller Google att ge sig på. Dessutom, menar Galloway, är den amerikanska sjukvården mogen för att transformeras med digitala tjänster. Patientupplevelsen är ofta dålig och kostnaderna har exploderat utan ökad kvalitet, vilket är två tydliga signaler på att omdaning kommer. Amerikaner kommer att älska nya aktörer, eftersom förhållandet till existerande försäkringsbolag och vårdgivare är uruselt. För den som kan erbjuda förbättrad användarupplevelse och en känsla av revolt finns stor potential.[1]

VAD SKER INOM NEUROLOGIN?

Det som sker i det stora landet i väst kommer ofta till oss, så det är nog läge att fundera. Vad innebär egentligen Galloways spaning för neurologin? Grunden är att patientens interaktion med sjukvården flyttas till hemmet så ofta det går. Videobesöken är därmed här för att stanna. Snart väntar även provtagning, andra diagnostiska tester och enklare behandlingar i hemmet. Logistik är ju något teknologijättar gör väldigt bra.

Redan före pandemin beskrev översiktsartiklar hur teleneurologi skulle kunna ge större räckvidd för neurologisk vård.[2] Syftet var då antingen att sprida neurologi till den som

annars inte hade tillgång, eller förbättrad neurologisk vård genom tekniska framsteg. Får Galloway rätt kommer pandemin att bredda användningen av teleneurologi. Den distanssjukvård han ser i covid-19:s kölvatten har inte som främsta mål att kompensera brister i jämlik tillgång till vård eller att göra sjukvården medicinskt bättre. Snarare handlar det om bekvämlighet, bättre patientupplevelse och effektivisering. Mot den bakgrunden kan det vara intressant med en liten teleneurologisk översikt. Vad har man provat att göra på distans i vår specialitet?

DIGITALA SJUKVÅRDSKONTAKTER

Distansbesök är numera vardag. Att döma av rapporter från vårdgivare världen över verkar omställning till teleneurologi under pandemin ha fungerat inom de flesta neurologiska sjukdomsområden.[3-6] Patientnöjdheten rapporteras vara god, men man vet förstås inte om det beror på låga förväntningar. Kanske har en del patienterna helt enkelt varit glada över att överhuvudtaget få kontakt med sjukvården.

Mottagningars telefonköer har också fått ökad konkurrens. Internetbaserade meddelandetjänster, som Mina vårdkontakter på 1177.se, har ökat i popularitet. Patienten kan önska receptförnyelse när som helst på dygnet, utan att behöva passa mottagningens telefontider. För patienter som har behov av regelbundna avstämningar kan kontakterna delvis automatiseras. Vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset har vi utvecklat en tjänst som ger schemalagda påminnelser om provtagning för läkemedelskoncentrationer hos gravida kvinnor med epilepsi. Motsvarande digitala kontaktverktyg finns för många andra sjukdomar.

Mer avancerade sjukvårdsinsatser går också att göra med teleneurologi. En randomiserad prövning utförd vid elva amerikanska sjukhus av motorisk armträning via teleneurologi visade bra resultat för en lämplig patientgrupp.[7] Även för andra neurologiska sjukdomar, exempelvis MS, finns en del publikationer om distansstöd vid rehabilitering.

AKUT STROKESJUKVÅRD

Distansteknologi kan också användas för att sprida akutneurologisk diagnostik och kompetens. Modern strokesjukvård är ett under av logistik och snabba beslutsvägar, så det är inte överraskande att just stroke ligger i teleneurologisk framkant. Man vill snabbt kunna behandla med propplösande trombolys. Mobila strokeenheter, där datortomografi, infusionskapacitet och beslutskompetens flyttas i en (rätt stor) ambulans till patienten, är en klassisk variant från Tyskland, som sedan spridits till ganska många länder.[8] Teleneurologisk utveckling kan snart komma att göra den lösningen otymplig. Till exempel kan videobedömningar göras av strokeläkare redan i ambulansen. I en studie från Skåne tyckte både strokeläkare och ambulanssjuksköterskor att konceptet verkade användbart.[9] Tillsammans med nya tekniker som kan upptäcka kontraindicerande hjärnblödningar prehospitalt, som göteborgsutvecklade ”Strokefinder”, finns grunden till en kraftfull kombination.[10]

Teleneurologi gör också redan i dag att patienter på alla typer av sjukhus kan få tillgång till högsta strokekompetens. En rapport från Harvard University förra året visade en snabb utveckling av så kallad telestroke. Ungefär en fjärdedel av alla amerikanska sjukhus har någon sorts distanslösning där strokeexperter ger direkta råd i akutsituationen till icke-strokeexperter.[11]

> Vid neurologisk sjukdom är det inte helt lätt att veta vad som ska mätas, vad som är en relevant avvikelse och vad som bör behandlas.

EGENVÅRD, DEVICER OCH BIG DATA

Runt hörnet väntar kanske större förändringar. Det kommer fler och fler digitala stöd för egenvård. Appar låter personer med till exempel migrän eller epilepsi registrera sjukdomsaktivitet. Övervakande utrustning används alltmer utanför sjukhusen. Epilepsilarm kan tjäna som exempel på det sistnämnda. De senaste åren har dessa blivit mer portabla och lättanvända. I USA har vristburna varianter godkänts av myndigheterna och armbanden köps inte bara av vårdgivare som hjälpmedel, utan också direkt av patienter. Utveckling av smarta sensorer i kläder eller andra ”wearables” pågår. Epilepsilarm är ännu inte så bra att de kan larma sjukvården vid särskilt farliga anfall, men teoretiskt tror man att det kan bli möjligt i framtiden.[2] Inom motorik pågår motsvarande utveckling av sensorer som övervakar tremor och bradykinesi.[12]

När appar eller medicinteknik samlar in information uppstår förstås möjligheter. Sökningar i PubMed på ”Big data in” + valfri större neurologisk sjukdom resulterar i många sökträffar. Grundtanken är att insamling av stora datamängder om patienter ska ge nya medicinska insikter. Dels ska sjukvården kunna övervaka och reagera på avvikelser, dels ska statistik ge stöd för behandlingsbeslut för just den patient man har framför sig. På sikt ska artificiell intelligens kunna hjälpa till.

Storskalig implementering av Big data-visionen verkar dock ännu avlägsen i vår specialitet. Det är inte så förvånande. Den kliniska tolkningen i neurologi och problemet med datakvalitet (skräp in – skräp ut) innebär svårigheter. Vid neurologisk sjukdom är det inte helt lätt att veta vad som ska mätas, vad som är en relevant avvikelse och vad som bör behandlas. Forskning pågår, men det verkar dröja innan vi kan hoppas på datorsystem som kontaktar patienter som borde komma på återbesök utifrån bradykinesiläget, eller AI-tolkade nervstatus.

UTMANINGAR – JÄMLIKHET OCH KVALITET

Om man ska tro på Post Corona kan vi vänta oss en kraftigt ökad efterfrågan på teleneurologi också efter pandemin. Det kommer att innebära utmaningar. En viktig aspekt är jämlikhet. Vilka får tillgång till neurologi via distanslösningar? Ofta nämns äldre och personer med intellektuell funktions-

nedsättning som grupper som riskerar att missgynnas om sjukvård ges mer i nya kanaler. Kritiken är kanske inte helt rättvis. Sjukvården har stora utmaningar med jämlik tillgång för de grupperna redan i dag.

Distansteknik kan lika gärna öka tillgång till vård. Till exempel har man använt teleneurologi under humanitära kriser. En lärdom var att efterfrågan på neurologi inte verkar jättestor under svält och krig. De tio neurologer som deltog rådfrågades totalt bara 150 gånger på ett år. Men när de konsulterades gjordes flera meningsfulla insatser, som råd om antiepileptisk behandling efter posttraumatiska epileptiska anfall och bättre behandling av misstänkt CNS-infektioner.[13] Ett annat exempel är ett epilepsisjukvårdsprojekt i Chicago med syfte att förbättra epilepsisjukvård till socioekonomiskt svaga grupper. Bland annat lånar man ut surfplattor till nydiagnostiserade personer med epilepsi, där de kan finna informationsmaterial och snabba digitala kontaktvägar till sin vårdgivare.[14]

> Teleneurologi kan inte bara skapa bekvämare kontaktvägar, utan också användas för att sprida neurologisk vård dit den inte finns eller när den akut behövs.

SAMMA GAMLA NEUROLOGI?

Sammantaget finns en enorm bredd i den teleneurologiska utvecklingen. Om framtiden innebär att mötet med patienten ibland flyttar till videoplattformar och att internetbaserade kontaktvägar underlättas, då verkar neurologin ganska redo. Det finns en växande litteratur om teleneurologi. Hur neurologiska vårdgivare kunnat ställa om under pandemin bådar också gott.

Den del av teleneurologin som handlar om att ge neurologisk vård för den som inte kan ta sig till sjukvården kan kanske därmed hoppas på en skjuts framåt efter pandemin. Tekniken är inte så komplex och används underlättande, snarare än nyskapande. Patienter har ju länge kunnat tala i telefon med läkare och sjuksköterskor. Sjukvårdens olika aktörer har kunnat mötas via distanstekniker på multidisciplinära ronder i många år. Det nya nu verkar mest vara enkelheten, skalan och snabbheten i mötestekniken.

Men det måste också framhållas att teleneurologi som forskningsfält drivs av betydligt högre ambitioner än vad marknaden spås åstadkomma i Post Corona. Teleneurologi kan inte bara skapa bekvämare kontaktvägar, utan också användas för att sprida neurologisk vård dit den inte finns eller när den akut behövs. På längre sikt finns också en förhoppning om en bättre neurologi. Det blir spännande att följa om också de visionerna kan dra kraft från den distanssjukvårdstillväxt som pågår.

REFERENSER

1. Galloway S. Post corona. New York: Portfolio; 2020.

2. Dorsey ER, Glidden AM, Holloway MR, Birbeck GL, Schwamm LH. Teleneurology and mobile technologies: the future of neurological care. Nature reviews Neurology 2018; 14(5):285-97.

3. McGinley MP, Gales S, Rowles W, et al. Expanded access to multiple sclerosis teleneurology care following the COVID-19 pandemic. Mult Scler J Exp Transl Clin 2021; 7(1):2055217321997467.

4. Al Kasab S, Almallouhi E, Holmstedt CA. Optimizing the Use Of Teleneurology During the COVID-19 Pandemic. Telemed J E Health 2020; 26(10):1197-8.

5. McGinley MP, Ontaneda D, Wang Z, et al. Teleneurology as a Solution for Outpatient Care During the COVID-19 Pandemic. Telemed J E Health 2020; 26(12):1537-9.

6. Roy B, Nowak RJ, Roda R, et al. Teleneurology during the COVID-19 pandemic: A step forward in modernizing medical care. J Neurol Sci 2020; 414:116930.

7. Cramer SC, Dodakian L, Le V, et al. Efficacy of Home-Based Telerehabilitation vs In-Clinic Therapy for Adults After Stroke: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2019; 76(9):1079-1087.

8. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, et al. Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2012; 11(5):397-404.

9. Johansson A, Esbjornsson M, Nordqvist P, et al. Technical feasibility and ambulance nurses' view of a digital telemedicine system in pre-hospital stroke care - A pilot study. Int Emerg Nurs 2019; 44:35-40.

10. Persson M, Fhager A, Trefna HD, et al. Microwave-based stroke diagnosis making global prehospital thrombolytic treatment possible. IEEE Trans Biomed Eng 2014; 61(11):2806-17.

11. Richard JV, Wilcock AD, Schwamm LH, et al. Assessment of Telestroke Capacity in US Hospitals. JAMA Neurol 2020; 77(8):1035-7.

12. Mahadevan N, Demanuele C, Zhang H, et al. Development of digital biomarkers for resting tremor and bradykinesia using a wrist-worn wearable device. NPJ Digit Med 2020; 3:5.

13. Saadi A, Mateen FJ. International Issues: Teleneurology in humanitarian crises: Lessons from the Medecins Sans Frontieres experience. Neurology 2017; 89(3):e16-e9.

14. Pandey DK, Dasgupta R, Levy J, et al. Enhancing epilepsy self-management and quality of life for adults with epilepsy with varying social and educational backgrounds using PAUSE to Learn Your Epilepsy. Epilepsy Behav 2020; 111:107228.

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

Nordic Migraine Symposium 21

Registration deadline 24th October 2021

THE 3rd NORDIC MIGRAINE SYMPOSIUM

Paving the way towards precision medicine in migraine

Nordic meeting with Swedish hub at
Clarion Hotel Sign, Stockholm
26-27 November 2021

The meeting will also be live streamed from the national hubs

SESSIONS TO BE COVERED

November 26	*November 27*
Session 1: Genetics of migraine	**Session 4:** Chronic and Episodic Migraine - distinct states or different sides of the coin?
Session 2: New targets: Neuropeptides and ion channels	**Session 5:** Different reimbursement strategies of anti-CGRP monoclonal antibodies in Nordic countries – a clinical or political decision?
Session 3: Specific issues of anti-CGRP treatment	**Session 6:** Digital aids helping towards precision medicine in headache management

For registration and more information, go to
www.nordicmigrainesymposium.com
Deadline for registration is 24th October 2021.

TEVA is paying lecturers fees, venue and the delegates hospitality during the meeting.

teva

Cosponsor:
WILEY

Teva Sweden | Box 1070 | 25110 Helsingborg | Tel: 042 12 11 00 | www.teva.se

MIG-SE-00006 sept 2021

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

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

Mejla till:

INFO@NEUROLOGIISVERIGE.SE

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

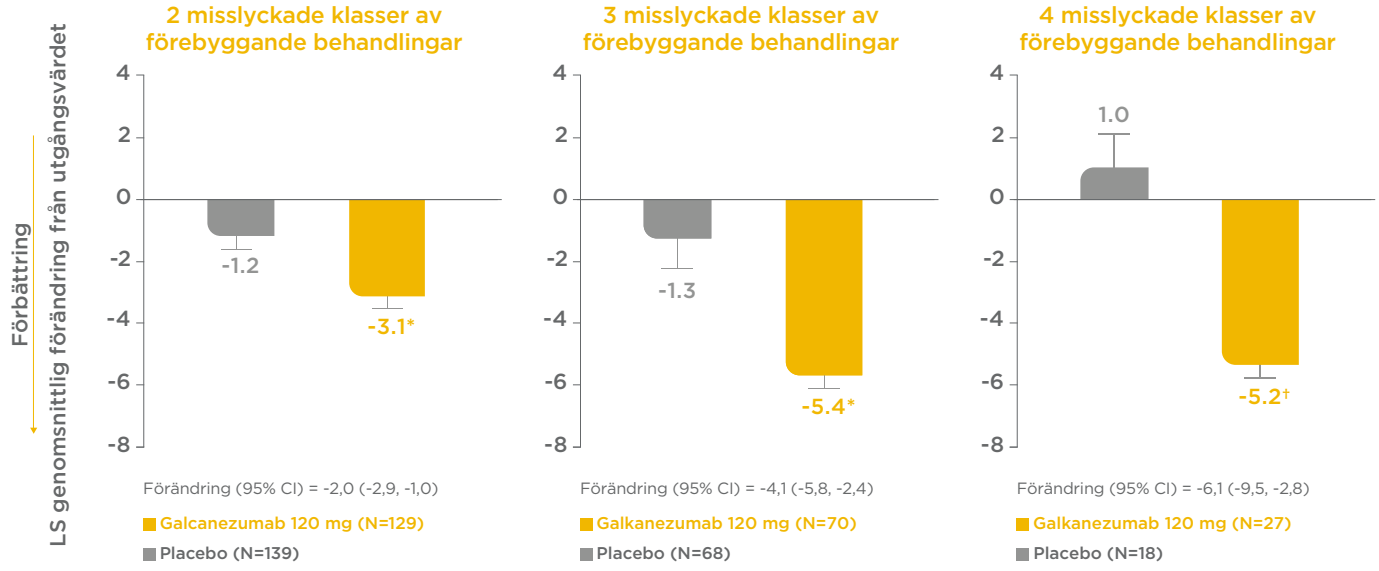
Neurologi i Sverige

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

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. Allvarliga överkänslighetsreaktioner kan uppstå inom 1 dag efter administrering av galkanezumab, men fall med fördröjd debut har också rapporterats. Inga säkerhetsdata finns tillgängliga för patienter med kardiovaskulär risk. **Datum för översyn av produktresumén:** 2021-07-16. För ytterligare information och priser se www.fass.se. Rx, (Förmån). **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-0048 / 09.2021
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