Neurologi I SVERIGE
nr 4-2021

Neurology Clinic Stockholm har det mesta under samma tak

ANTIGENPRESENTATION
kan påverka risk och förlopp av
PARKINSONS SJUKDOM

ECTRIMS 2021 är historia!

Kliniska prövningar i neurologi
– hur mår läkemedelsforskningen?

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

SKYDD MOT OKONTROLLERADE FOKALA ANFALL[1]

Cirka en tredjedel av alla personer med epilepsi blir inte anfallsfria av sin läkemedelsbehandling.[2] Dessa personer lider av så kallad terapiresistent epilepsi*.[2] ONTOZRY (cenobamat) är en ny tilläggsbehandling av fokala anfall för vuxna personer med terapiresistent epilepsi.[1]

- ONTOZRY har en dubbel verkningsmekanism.[1]
- ONTOZRY + SOC** minskade signifikant anfallsfrekvensen‡,[1,3-4]
- ONTOZRY + SOC** visade beaktansvärda§ resultat gällande anfallsfrihet.‡ [1,3-9]
- De flesta biverkningar var milda eller måttliga i svårighetsgrad och dosrelaterade.[1,4]

ONTOZRY®
cenobamat

* Terapiresistent epilepsi: Fortsatta epileptiska anfall trots behandling med minst två korrekt valda antiepileptiska läkemedel, i adekvata doser enskilt eller i kombination.[2]

** Standardbehandling (SOC): innebär behandling med 1 till 3 korrekt valda antiepileptiska läkemedel, i adekvata doser enskilt eller i kombination.

‡ vs. placebo + SOC.

§ Även om ingen direkt jämförande studie data finns tillgänglig, så verkade anfallsfrihet rapporteras i högre utsträckning i de randomiserade placebo-kontrollerade studierna med ONTOZRY + SOC än i studier med andra antiepileptiska läkemedel.

1. ONTOZRY SmPC, okt 2021, fass.se. **2.** Socialstyrelsen; Nationella riktlinjer för vård vid epilepsi. https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2019-2-8.pdf. **3.** Krauss GL et al. Lancet Neurol. 2020;19(1):38–48. **4.** Chung SS et al. Neurology. 2020;94(22):e2311–e2322. **5.** Guignet M et al. Epilepsia. 2020;61(11):2329–2339. **6.** Strzelczyk A et al. Expert Opin Pharmacother. 2020;21(18):2215–2223. **7.** Steinhoff BJ. Der Nervenarzt. 2020;92:150–160. **8.** French JA. Nat Rev Neurol. 2020;16(3):133–134. **9.** Lattanzi S et al. CNS Drugs. 2020;34(11):1105–1120. **10.** TLV-bedömning, 2021-09-23, https://www.tlv.se/download/18.5be9dfc17c0c33d179153c0/1632403739478/bes210923_1105_2021_ontozry.pdf

ONTOZRY® (cenobamat) 12,5 mg odragerad tablett samt 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg och 200 mg filmdragerade tabletter. Rx F. Ontozry är indicerat som tilläggsbehandling av fokala anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna patienter med epilepsi, som inte kontrollerats tillräckligt trots tidigare behandling med minst två antiepileptika. **ATC-kod:** N03AX25 – antiepileptika, övriga antiepileptika. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, ärftligt kort QT-syndrom. **Varningar:** Patienter ska uppsöka läkare om tecken på självmordstankar/självmordsbeteende uppstår, samt om tecken och symptom på läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) inträffar. Innehåller laktos. Cenobamat kan minska exponeringen av substanser som metaboliseras via CYP3A4, CYP2B6 samt öka exponeringen av substanser som metaboliseras via CYP2C19. Cenobamat rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel eller vid amning. MAH: Angelini Pharma S.p.A. **Lokal kontakt:** Angelini Pharma Nordics, Östermalmstorg 1, 114 42 Stockholm. Datum för senaste översyn av SPC: 10/2021. För AUP och ytterligare information, se www.fass.se

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

nordics@angelinipharma.com

ANGELINI PHARMA

P-SE-CE-2100038 NOV 2021

Helgfirande i pandemins skugga

Ännu en gång väntar en rad helgdagar, där man dessvärre måste förhålla sig till covid-pandemin. I skrivande stund är det den nya omikron-mutationen som oroar. Kommer den att ge en lika svår sjukdom för riskgrupperna och framför allt vilken nytta har våra befintliga vacciner?

Forskning på Universitetssjukhuset i Linköping visar att få covid-patienter upplevde sig fullt återställda 3–4 månader efter sjukhusinläggningen. Viktigt att påpeka att patienterna sjukhusvårdades under mars till maj 2020 och var alltså inte drabbade av senare mutationer.

Och förstås påverkar pandemin fortfarande alla internationella kongresser. I detta nummer av tidningen finns rapporter från tre olika virtuella arrangemang: MDS, ECTRIMS och IEC. Hur kommer kongresserna se ut i framtiden? Visst är personliga möten viktiga, inte minst nu när många känt sig lite isolerade. Men det har också sina fördelar att kunna delta på distans.

Vi fortsätter även vår artikelserie Neuroradiologisk A-B och C-D-lära: Förhoppningsvis kommer du att känna dig både road och lite mer allmänbildad efter att ha läst.

För drygt fem år sedan besökte vi Neurology Clinic Stockholm, i byggnaden som tidigare var Stockholms BB. Mycket har hänt sedan dess och i dag kan man erbjuda en närmast heltäckande poliklinisk vård och rehabilitering för regionens neurologiska patienter. Och allt under samma tak.

Detta och mycket annat kan du läsa i årets sista utgåva av Neurologi i Sverige.
Vi på redaktionen vill passa på att önska dig många fina helgdagar.

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 vinter.

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

SANOFI GENZYME

Livet med MS kan kännas oförutsägbart

Bromsa MS med AUBAGIO® (teriflunomid)[1]

AUBAGIO har signifikant effekt på funktionsnedsättning jämfört med placebo i två studier.[1]
Läs mer på www.aubagio.se

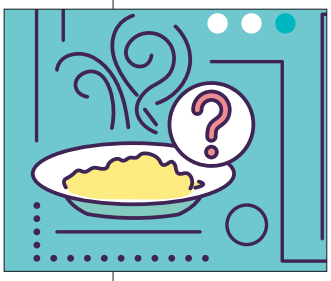
Referens: 1. AUBAGIO SPC.

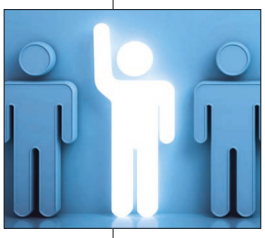
AUBAGIO® (teriflunomid) 7 mg filmdragerad tablett. AUBAGIO 14 mg filmdragerad tablett. Rx, F, L04AA31. **Indikation**: AUBAGIO är indicerat för behandling av vuxna och barn från 10 år och äldre med skovvis förlöpande multipel skleros (MS) **Dosering**: Den rekommenderade dosen av AUBAGIO för vuxna är 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-2101158, V1, NOV 2021

innehåll





Rehabilitering
Tankar kring post covid-syndromet 14
Richard Levi

Parkinson
Antigenpresentation kan påverka risk och förlopp av Parkinsons sjukdom 18
Filip Bäckström

Referat
MDS Virtual Congress, September 17–22 2021 22
Örjan Skogar

ECTRIMS 2021 är historia! 52
Magnhild Sandberg

34th International Epilepsy Congress 2021 65
Johan Bjellvi

Neuroradiologi
Neuroradiologisk A-B och C-D-lära 30
David Fällmar

Kliniken i fokus
Neurology Clinic Stockholm har det mesta under samma tak 38
Evelyn Pesikan

Klinisk forskning
Kliniska prövningar i neurologi – hur mår läkemedelsforskningen? 48
Johan Zelano

Omvårdnad
Specialistsjuksköterske-utbildning med inriktning mot neurosjukvård 60
Anneli Ozanne

Utbildningar
Fokus Neurologi – MS 71

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

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

Nu invigs SahlBEC Lab – stort kliv för specialiserade epilepsivården

Nu invigs ett nytt medicintekniskt forskningslabb i hjärtat av Sahlgrenska Universitetssjukhuset. SahlBEC Lab blir en plats för kliniknära forskning där vård, industri och akademi kan samarbeta inom flera områden. Ett viktigt steg framåt för den specialiserade epilepsivården, då teknikprototyper för magnetencefalografi, så kallad MEG, kommer att kunna testas.

Kristina Malmgren är professor vid Göteborgs universitet och överläkare inom neurosjukvården på Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Hon bedriver forskning inom epilepsi och ser fram emot att kunna använda magnetencefalografi, MEG, i sina studier på SahlBEC Lab. En avancerad teknik som används inom epilepsiutredningar för att mäta förändringar i magnetfältet i och runt huvudet, skapade av hjärnaktivitet. En viktig vägledning inför planering av eventuell kirurgi.

MEG-utrustning har hittills bara funnits på Karolinska Institutet i Stockholm.

– De här patienterna genomgår en rad utredningar, och att kunna genomföra MEG-undersökningarna här på Sahlgrenska kommer att bli en jätteskillnad. MEG är en icke-invasiv metod där man inte behöver göra något kirurgiskt ingrepp. Det utgör ett diagnostiskt tillskott där informationen kan skärpa våra hypoteser om var de epileptiska anfallen startar inför planering av så kallad invasiv utredning där elektroder opereras in i hjärnan, säger Kristina Malmgren.

Labbet kommer att bli en ö av forskning mitt i kliniken, där akademi, sjukhus och industri kan samarbeta för att använda – och utveckla – ny medicinteknisk utrustning.

Källa: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Bättre behandling mot Parkinsons med verktyget Manage PD

Många av Sveriges 20 000 Parkinsonpatienter får inte den behandling de behöver och många av de svårast sjuka får felaktig terapi. Med nya verktyget Manage PD och studien PD Pal hoppas Per Odin, professor vid Lunds universitet och överläkare vid Skånes universitetssjukhus, kunna förbättra omhändertagandet av Parkinsonpatienter.

– De senaste femton åren har vi fokuserat mer på de icke-motoriska symtomen som är väldigt viktiga att uppmärksamma och behandla om man vill ge god livskvalitet. Speciellt gäller det problem som depression, ångest, sömnproblem och dagtrötthet, säger Per Odin, professor vid Lunds universitets strategiska forskningsområde Multipark och överläkare vid Skånes universitetssjukhus.

I dag finns inget botemedel mot Parkinsons sjukdom, bara läkemedel som kan lindra besvären. I de första stadierna av sjukdomen behandlas patienterna ofta med tabletter som innehåller levodopa – en aminosyra som kroppen förvandlar till dopamin. I takt med sjukdomsutvecklingen ger tabletterna allt sämre effekt. Växlingen mellan bra tillstånd och stelhet, mellan orörlighet och överrörlighet blir allt svårare att hantera.

Med avancerad terapi blir det flesta patienter betydligt bättre och får högre livskvalitet. Men det är inte alla som behöver som får tillgång till den:

– I dag får cirka 1.100 patienter i Sverige avancerade terapier som är en siffra vi uppskattar borde ligga på 2–3.000. Om man får behandling eller inte beror väldigt mycket på var man bor och vilket sjukhus man hör till. Det är fyra gånger större chans att man får avancerad terapi om man bor i närheten av det flitigaste sjukhuset jämfört med om man bor vid det minst flitiga, säger Per Odin.

Källa: Lunds universitet

Neurokirurg får pris för hjärnforskning och utveckling av neurointensivvård

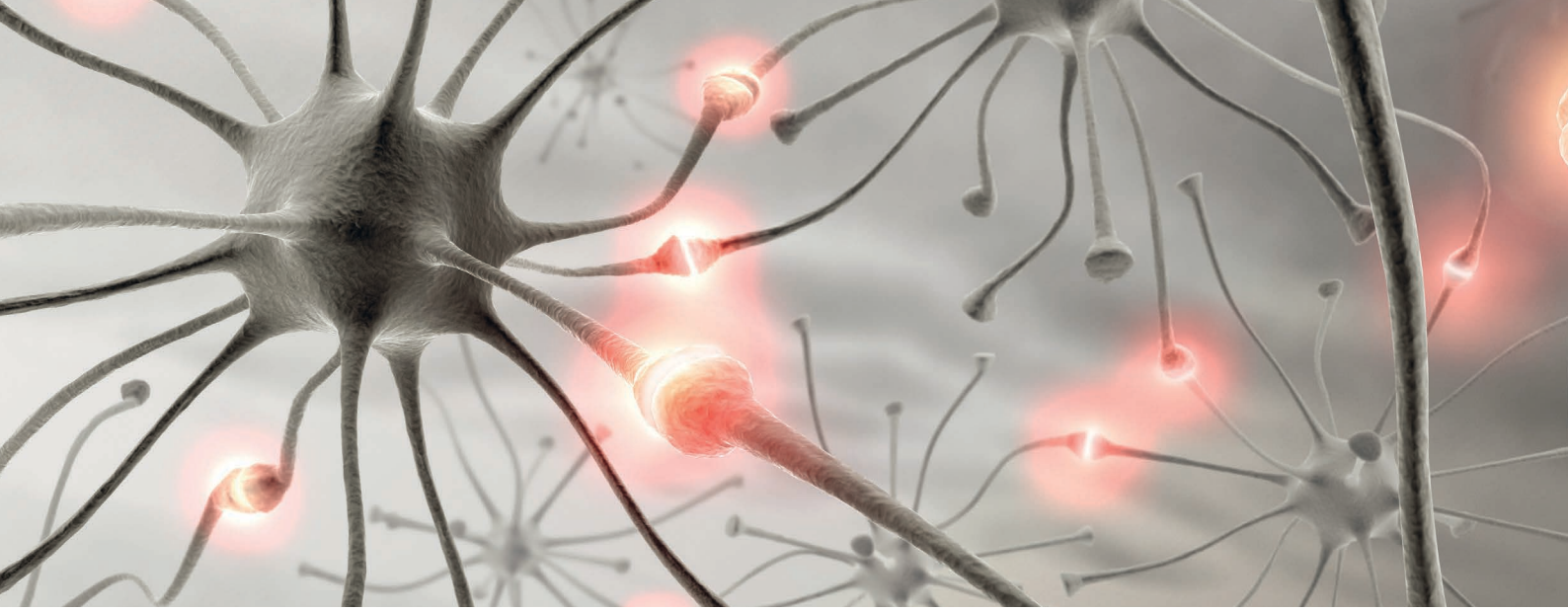
Per Enblad, överläkare inom neurokirurgi vid Akademiska sjukhuset och professor vid Uppsala universitet, får årets Mångbergspris för sin forskning inom neurovetenskap och för sina framsteg som hjärnkirurg.

Mångbergs pris delas ut till minne av makarna Amanda och Per Algot Mångberg från Västerbotten, vars besparingar från sina liv som småsparare går till framstående forskare i Norden.

Per Enblad är överläkare inom neurokirurgi vid Akademiska sjukhuset och professor i neurokirurgi vid Uppsala universitet.

Enligt motiveringen får han priset för sina studier på hjärnans reaktion på skallskador och hjärnblödning, samt för sin forskning om mekanismerna bakom dessa skador. Han uppmärksammas också för att ha utvecklat neurointensivvården och för att ha utvecklat ett verktyg som bland annat upptäcker sekundära händelser som kan skada en redan känslig hjärna.

Källa: Akademiska sjukhuset



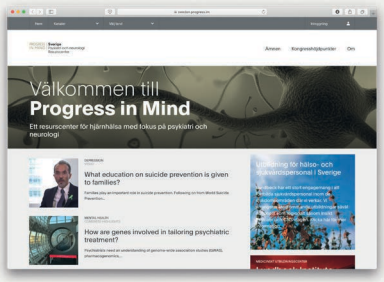
Vi avsätter alla våra forskningsresurser till behandling av CNS-sjukdomar

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

BioArctic utvecklar ny antikroppbehandling för ALS

BioArctic AB har tillkännagivit information om bolagets läkemedelsprojekt ND3014. Projektet syftar till att utveckla selektiva antikroppsläkemedel mot TDP-43, ett protein som tros spela en avgörande roll i utvecklingen av den sällsynta neurodegenerativa sjukdomen ALS.

ALS (amyotrofisk lateral skleros) är en svår neurodegenerativ sjukdom som påverkar kroppens förmåga att styra muskelaktivitet. Ett nyckelprotein i sjukdomsutvecklingen är TDP-43 (TAR DNA-binding protein 43). När detta protein veckas fel, klumpar det ihop sig och bildar toxiska aggregat som orsakar en stegvis nedbrytning av motoriska nervceller i hjärnan, hjärnstammen och ryggmärgen. Ansamling av aggregerat TDP-43 i centrala nervsystemet är ett vanligt kliniskt fynd i ALS som i studier påträffats hos de allra flesta ALS-patienter. Felveckat TDP-43 har även påvisats hos många patienter med frontotemporal demens och Alzheimers sjukdom.

Målet med BioArctics utveckling av selektiva antikroppsläkemedel mot TDP-43 är att minska nivåerna av toxiska TDP-43-aggregat i nervcellerna och på så vis uppnå en sjukdomsmodifierande effekt.

– BioArctics forskare arbetar systematiskt med att identifiera nya sätt att angripa neurodegenerativa sjukdomar. I takt med att kunskapen ökat om de bakomliggande orsakerna till ALS har vi sett en möjlighet att utveckla nya selektiva antikroppsläkemedel mot TDP-43, det protein som spelar en nyckelroll för sjukdomens progression. På sikt hoppas vi att vårt arbete ska leda till nya behandlingar som förbättrar livssituationen för dessa patienter och deras anhöriga, säger Gunilla Osswald, vd, BioArctic.

Källa: BioArctic

Invigning av ME-mottagningen i Umeå

Den första november öppnades ME-mottagningen i Umeå, en interdisciplinär utredningsenhet för patienter både från Region Västerbotten och andra delar av landet. Och den 10 november var det dags för invigning av mottagningen på Norrlands universitetssjukhus i Umeå.

ME, myalgisk encefalomyelit, är en kronisk multisystemsjukdom där nervsystem, immunförsvar och energiproduktion kan vara påverkade. ME är en sjukdom som under många år varit både osynlig och också ifrågasatt inom sjukvården. Det bedöms finnas cirka 10.000 personer med myalgisk encefalomyelit i Sverige

– Jag är glad att vi äntligen får en mottagning för den här patientgruppen som ibland farit illa i sitt sökande efter vård, sade regionrådet LiseLotte Olsson.

Vid invigningen medverkade, förutom LiseLotte Olsson, också Anna Nordström, överläkare i rehabiliteringsmedicin och Jennie Liling Ståhl, områdeschef för närsjukvården i Umeå.

Källa: Region Västerbotten

KI-forskare tilldelas anslag för Parkinsonforskning

Per Svenningsson professor och överläkare på Institutionen för klinisk neurovetenskap, har tilldelats ett anslag från initiativet Aligning Science Across Parkinson's (ASAP) för en ambitiös, tvärvetenskaplig satsning för att studera hur onormala proteinaggregat kan spridas från tarmen till hjärnan och driva på de tidiga stadierna av Parkinsons sjukdom. Det totala anslaget är 8,9 miljoner US-dollar under tre år.

Anslaget är en del av ett projekt som leds av projektledare, dr Kaplitt, professor i neurologisk kirurgi, vid Weill Cornell Medicine (USA).

Per Svenningsson och hans medarbetare kommer att använda en nyligen utvecklad musmodell för att utforska i detalj hur sjukdomen börjar i tarmarna och sprider sig till hjärnan och hur detta relaterar till tidiga tecken på Parkinsons sjukdom innan rörelsestörningarna upptäcks, inklusive sömnstörningar, samt om det skiljer sig mellan män – som är kända för att få Parkinsons i större utsträckning – och premenopausala kvinnor.

Konstantinos Meletis, professor vid institutionen för neurovetenskap, har också tilldelats ett anslag från initiativet Aligning Sciences Across Parkinson's.

– Detta är ett fantastiskt tillfälle att använda vår kunskap inom systemneurovetenskap för att förstå de grundläggande mekanismerna som styr beslutsfattande och val, till exempel utifrån arbetet vi har gjort med att definiera striatum med hjälp av optiska mätningar och optogenetik, säger Konstantinos Meletis.

Projektet fokuserar på axonerna hos nigrostriatala dopaminneuroner (DA) och hur de bestämmer funktionen och dysfunktionen hos striatala kretsar.

Källa: Karolinska Institutet

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

Nationell innovationsmiljö för individualiserade stamcellsbehandlingar

Anna Falk, professor i neurovetenskap vid Lunds universitet ska koordinera det nya nationella samarbetsprojektet Indicell. Målet är att utveckla nya stamcellsterapier för implementering av individanpassade behandlingar i vården. Det handlar om patientgrupper där det idag sällan finns behandlingar eller där behandlingarna syftar till att mildra symptom.

– Ett initiativ inom stamcellsbehandlingar behövs i Sverige och vi har samlat ett riktigt bra team där alla sektorer – akademi, industri, hälso- och sjukvård – har viktiga roller och där alla parter behövs för att genomföra projektet, säger Anna Falk.

Indicell är ett samarbetsprojekt utformat för att akademi, sjukvård och industri ska kunna generera ett arbetsflöde från akademisk stamcellsforskning till kliniken. Projektet koordineras av Anna Falk vid Lunds universitet (LU) tillsammans med samkoordinatorerna Malin Parmar också vid LU och Fredrik Lanner vid KI. Projektet inkluderar även andra partners vid LU, KI, KTH, Skånes universitetssjukhus, Karolinska sjukhuset samt Biolamina, Acousort AB och MAGic BioProcessing. IndiCell-teamet har som övergripande mål att ta fram stamcellsterapier till olika patientgrupper och att driva och utveckla fältet såväl i Sverige som globalt.

Källa: Lunds universitet

Kombinerat gång- och kognitionstest kan bidra till tidig upptäckt av demens

Förmågan att samtidigt utföra två uppgifter är ofta påverkad tidigt hos personer som håller på att utveckla demens. En studie vid Akademiska sjukhuset och Falu lasarett visar att ett kombinerat så kallat dual-task-test, där patienten går och samtidigt presterar kognitivt, kan användas som stöd vid utredning och prediktion av demenssjukdom.

– Behovet av ett smidigt test för tidig upptäckt är stort, inte minst i takt med att den äldre befolkningen ökar och alltfler insjuknar i demenssjukdomar. Dagens metoder för minnesutredning är kostsamma, tidskrävande och/eller invasiva. Ett kombinerat gång- och kognitionstest, ett så kallat dual-task-test, som är enkelt att genomföra, skulle kunna leda till att demenssjukdomar upptäcks tidigt och möjliggöra tidiga insatser, säger Hanna Bozkurt Åhman, doktorand inom geriatrik vid Uppsala universitet.

Tidigare forskning har visat att dual-task-testning har potential att användas för att avslöja en försämring i förmågan att samtidigt utföra två uppgifter, vilket kan vara orsakat av en demenssjukdom. Men ännu saknas konsensus kring hur ett sådant test ska utformas optimalt för detta ändamål.

Syftet har varit att undersöka om ett dual-task-test som består av gångtestet Timed Up-and-Go kombinerat med en kognitiv uppgift kan användas som stöd vid utredning och prediktion av demenssjukdom.

Källa: Akademiska sjukhuset

Forskning om geners roll vid tidig stroke prisas

Årets mottagare av Sparbanken Skånes Forskningspris är Andreea Ilinca, för sin kliniskt betydelsefulla forskning om ärftliga faktorers roll för utveckling av stroke hos unga vuxna.

De senaste tio åren har antalet personer som drabbas av stroke i Sverige minskat till cirka 25.000 personer per år. Men i gruppen som är 55 år eller yngre är antalet fall någorlunda konstant. Andreea Ilincas forskning inriktar sig på den här gruppen och hon kartlägger ledtrådar till varför de drabbas.

Det är tidigare känt att högt blodtryck, höga kolesterolvärden, diabetes och livsstilsfaktorer ger en högre risk att insjukna i stroke, men hos 40 procent av de yngre som drabbas saknas förklaring till sjukdomen.

– Många känner inte till att vissa olagliga droger är en riskfaktor för stroke och kan vara en anledning till att unga personer drabbas. Även hormonella behandlingar kan ligga bakom. Men i min forskning undersöker jag de patienter där stroken inte kan förklaras av kända riskfaktorer, säger Andreea Ilinca, forskare i klinisk neurologi vid Lunds universitet och överläkare i neurologi vid Skånes universitetssjukhus.

Man skulle kunna kalla Andreea Ilinca för en genetisk detektiv som söker svar på om generna kan förklara sjukdom när annan förklaring saknas. I forskningen utgår hon från Lund Stroke Register, ett patientregister som gör det möjligt att undersöka förekomst av stroke i samhället, vilka riskfaktorer som påverkar och hur prognosen efter stroke ser ut.

Källa: Lunds universitet

Ponvory®
(ponesimod) once-daily[1] tablets

NU TILLGÄNGLIG I SVERIGE OCH FULLT SUBVENTIONERAD[1]

En ny per oral behandling för vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definierats kliniskt eller med bilddiagnostik.[2]

PONVORY® (ponesimod) uppvisade en genomsnittlig minskning på 30,5 % av ARR# jämfört med teriflunomid vid avslutad studie (EOS), (p <0,001).[2-4]

PONVORY (ponesimod)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Immunsuppressiva medel. Filmdragerad tablett: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 och 20 mg. ATC kod: L04AA50, Rx, F.

Indikation: avsett för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definierats kliniskt eller med bilddiagnostik.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen. Immunbristsyndrom. Patienter som under de senaste 6 månaderna har haft hjärtinfarkt, instabil angina, stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenserad hjärtsvikt med sjukhusinläggning eller NYHA klass III / IV hjärtsvikt under de senaste 6 månaderna. Mobitz typ II AV block grad III eller sjuk sinusknuta, om inte patienten har en fungerande pacemaker. Svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner. Aktiva maligniteter. Måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B och C). Under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel. **Varningar och försiktighet:** Innan behandling genomför ett elektrokardiogram (EKG) på alla patienter. Hos patienter med vissa befintliga kardiologiska tillstånd rekommenderas första dosövervakning av minst 4 timmar. Övervaka patienter för infektioner och nedsatt leverfunktion. Använd inte under amning. **Interaktioner:** Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av antineoplastiska, andra immunmodulerande och immunsuppressiva läkemedel samt betablockerare. Samtidig användning av levande försvagade vacciner bör undvikas i upp till 1 vecka efter utsättande.

För fullständig produktinformation och pris se www.fass.se.

Datum för senaste översyn av produktresumén 2021/05.

Janssen-Cilag AB, Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden. Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.com/sweden.

#Genomsnittlig ARR=0,202 för PONVORY® 20 mg versus 0,290 för teriflunomid 14 mg, riskkvot: 0,695 (99 % KI: 0,536, 0,902).[3,4]

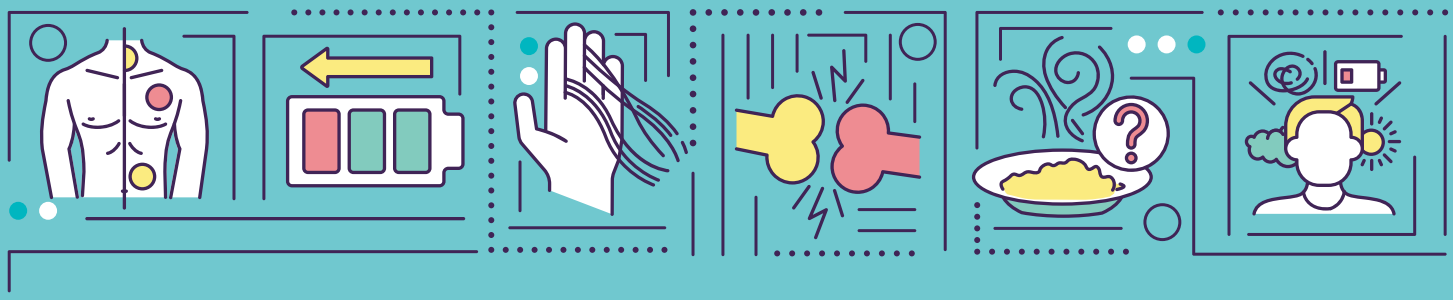
ARR = årlig skovfrekvens.

References: 1. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Ponvory ingår i högkostnadsskyddet. 10/2021 at https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2021-10-22-ponvory-ingar-i-hogkostnadsskyddet---.html. **2.** PONVORY® (ponesimod) Summary of Product Characteristics. 05/2021 at https://www.fass.se. **3.** Kappos L, Fox RJ, Burcklen M et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study. JAMA Neurology. 2021; 78: 558-567. **4.** Aubagio® (teriflunomid) Summary of Product Characteristics. 07/2021 at https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&npId=20120228000034.

janssen Neuroscience
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson-Johnson

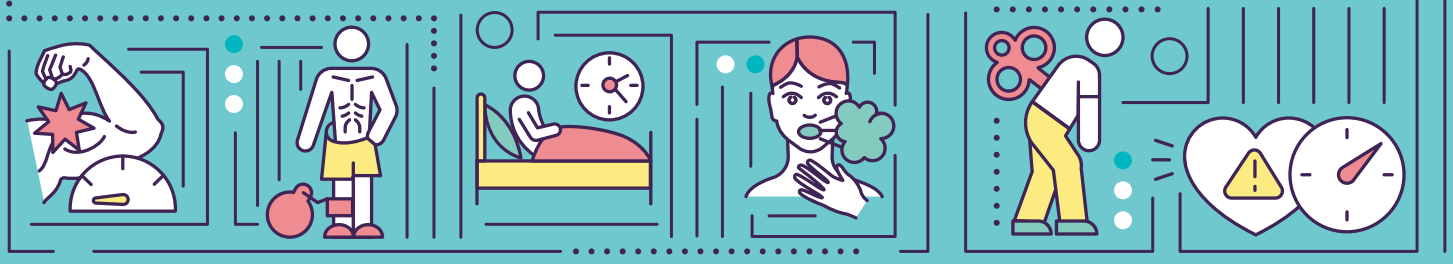
© Janssen Pharmaceutica NV 2021. All Rights Reserved. Date of preparation: December 2021. CP-277225.

jacse@its.jnj.com



Tankar kring post covid-syndromet

Covid-19-pandemin pågår fortfarande över hela världen och kunskapsläget om denna nya virussjukdom ökar exponentiellt. Här bidrar **Richard Levi**, adjungerad professor och överläkare, Rehabiliteringsmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping, med sina personliga reflexioner från en svensk sjukvårdsregion efter den tredje pandemivågen.



Cirka ett och ett halvt år har när detta skrivs förflutit sedan de första fallen med covid-19 lades in på sjukhus i den region där jag arbetar (Region Östergötland). Sedan dess har Sverige upplevt tre pandemivågor, och det är en öppen fråga i skrivande stund om det kommer fler. Redan i det avgränsade svenska perspektivet har denna pandemi utmärkts av sin karaktär av ”rörligt mål”, där förutom successivt ökande epidemiologisk, virologisk, klinisk och vetenskaplig kunskap, även fluktuerande och divergerande sociopolitiska och socioekonomiska överväganden bidragit till tvära kast i såväl professionens som allmänhetens förhållningssätt till covid-19 och vad som bör göras. Vidgar man perspektivet till den globala arenan, blir bilden än mer kalejdoskopisk och bitvis motsägelsefull. Även om covid-19 är en ny bekantskap, är epidemier och pandemier samt de mer eller mindre rationella reaktionerna på dessa ingen nyhet. Utpekandet av syndabockar, konspirationsteorier, floran av etiologiska spekulationer, pendlandet mellan alarmism och trivialisering – allt detta finns välbelagt från många katastrofalt spridda infektionssjukdomar genom århundradena. (Ett illustrativt skönlitterärt exempel är Albert Camus’ roman ”Pesten”, vilken varmt rekommenderas). I denna betraktelse skulle jag vilja fokusera på en specifik aspekt av pandemin så här långt – nämligen på sjukdomens långsiktiga konsekvenser.

Under den första pandemivågens första månad, var av naturliga skäl fokus nästan uteslutande inriktat på omhändertagandet av svåra akuta sjukdomsfall. Tidigt stod det klart att covid-19 kunde vara dödlig, och belastningen på akut- och intensivvård blev omfattande. Parallellt bedrevs nationellt och internationellt intensiv aktivitet för att samla empiri och etablera en state-of-the-art-kunskapsbas hur bäst behandla sjukdomen i akutskedet. Ett flertal behandlingsförslag dök upp. Flera mönstrades bort, andra blev accepterade och implementerade. Nästan allt kretsade initialt kring två faktorer: smittspridning och antal döda. Vi som till vardags sysslade med rehabilitering fick stänga ner vår normala verksamhet och ställa oss till förfogande i den akuta covidvården.

TILLFRISKNANDE VISADE SIG KUNNA TA TID

Under april 2020 kom emellertid allt fler, till att börja med anekdotiska, rapporter från den kliniska vardagen om

att många sjukhusvårdade covidpatienter inte återhämtade sig så snabbt och fullständigt som man hade förväntat sig. Parallellt kom vetenskapliga rapporter med liknande budskap. Förutom symtom relaterade till lungorna, uppvisade många en neuropsykologiskt präglad bild med abnorm trötthet, minnes- och koncentrationssvårigheter, nedstämdhet, sömnstörning, ångest med mera. Även sensomotoriska neurologiska symtom som kvarstående muskelsvaghet, känselrubbningar, synsvårigheter och lukt- och smakrubbningar föreföll vanliga. Patienter skrevs ut med funktionsstörningar som omöjliggjorde återgång till arbete, studier och dagliga aktiviteter som fungerat innan insjuknandet. I det skedet beslutade sig flera rehabiliteringsinriktade kliniker och forskare för att utreda ett fält som dittills varit okänt: den gråzon mellan ”död” och ”återställd” som nu framtonade som regel snarare än undantag.

Vår forskargrupp vid Rehabiliteringsmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping, fick en snabb start. Detta tack vare att den särskilda sjukvårdsledningen i regionen önskade information om rehabiliteringsbehov bland patienter som överlevt svår, sjukhusvårdkrävande covid-19. Skälet att inrikta sig på de sjukhusvårdade i detta tidiga skede var tvåfaldigt: dels var det rimligt att anta, att sjukhusvårdade hade en svårare form av sjukdomen och därför sannolikt hade ett större rehabiliteringsbehov; dels hade alla sjukhusvårdade PCR-verifierad diagnos, medan mycket få icke-institutionsvårdade hade testats. För att på ett säkrare sätt kunna tillskriva funktionsstörningar till covid-19 bedömde vi att en laboratorieverifierad diagnos var önskvärd.

”Förutom symtom relaterade till lungorna, uppvisade många en neuropsykologiskt präglad bild med abnorm trötthet, minnes- och koncentrationssvårigheter, nedstämdhet, sömnstörning, ångest med mera.

Själva studien baserades på analys av samtliga patienter som sjukhusvårdades på grund av covid-19 i Region Östergötland under perioden mars till maj 2020. Personer som sjukhusvårdades av andra orsaker (oaktat positiv PCR), liksom personer med svår komorbiditet, vilken skulle omöjliggöra bedömning av specifika covideffekter, liksom någon form av aktiva rehabiliteringsinsatser, exkluderades. Den första artikeln som publicerades från denna studie ger detaljerna.[1]

FÅ PATIENTER VAR FULLT ÅTERSTÄLLDA

Överlevande patienter som uppfyllde studiekriterierna intervjuades telefonledes 3–4 månader efter utskrivning. Med hänsyn till fokus på kvarstående rehabiliteringsbehov fick personerna, utöver angivande av vilka nytillkomna/aggraverade symtom de upplevde, även uppskatta graden av påverkan varje sådant symtom medförde i det dagliga livet. Sammanfattningsvis rapporterade endast 13 procent att de var fullt återställda. Av återstoden angav ungefär hälften (alltså totalt drygt 40 procent) att de upplevde kvarstående symtom i en omfattning att det i relevant grad påverkade deras dagliga liv. Värt att notera här är att denna situation alltså förelåg minst 12 veckor efter utskrivning. En uppföljning i tidigare skede skulle med största sannolikhet ha angivit än mer påtagliga problem, något som också bekräftas av andra studier.

Nästa fas av studien innefattade kallelse av de patienter som rapporterat påtagliga kvarstående problem till en efterföljande klinisk undersökning. Denna inträffade cirka 1–2 månader senare, och innefattade som ett minimum basal provtagning samt läkarbesök och neuropsykologisk testning. Med utgångspunkt från det tidigare intervjuresultatet kompletterades i förekommande fall med undersökning av fler rehabiliteringsprofessioner, exempelvis fysioterapeut, arbetsterapeut, logoped och/eller optometrist. Avsikten var att skapa ett utredningsmässigt underlag för bedömning av kvarstående rehabiliteringsbehov. Detta således såväl för vetenskaplig som klinisk implementering. Ett antal artiklar vilka redogör för detaljerna av-

seende kvarstående subjektiva och objektiva funktionsstörningar är inskickade för publikation.

> *Men triageringen i sig kräver mer specialiserad kompetens, och det är sannolikt en klok investering att en sådan bedömning görs av rehabiliteringsexpertis, gärna i teamform och i samråd med relevanta organspecialister.*

DE VIKTIGASTE RESULTATEN

En övergripande sammanfattning av de viktigaste resultaten ska redovisas här. Bedömningen av rehabiliteringsbehov skedde vid regelbundna teammöten, kompletterade med analys enligt den så kallade ”Rehabilitation Complexity Scale”,[2] vilken tar hänsyn till såväl komplexitet (antal professioner) som intensitet (erforderligt antal sessioner per tidsenhet). Kontentan enligt denna analys, som alltså speglade situationen bland personer som sjukhusvårdats under den första pandemivågen, var att cirka 20 procent av den gruppen ännu hade kvarstående rehabiliteringsbehov 5–6 månader efter utskrivning. Dock var andelen individer i behov av högspecialiserad, multiprofessionell rehabilitering i den undersökta populationen ganska liten. Det absoluta flertalet bedömdes kunna få adekvat hjälp via primärvården och dess rehabiliteringsresurser. Undantag utgjordes framförallt av personer med grava neurokognitiva nedsättningar, cerebro-visuell funktionsstörning och/eller critical illness polyneuropati/myopati. Ett mindre antal personer behövde organspecifik uppföljning via exempelvis lung-, infektions- eller njurmedicin.

Relevansen av dessa resultat för neuroområdet framgår då man kan notera, att de vanligaste kvarstående betydelsefulla funktionsbegränsningarna utgjordes av symtom och fynd till stor del hänförbara till störningar i nervsystemet. Exempel är fatigue, minnes- och koncentrationssvårigheter, objektiv kognitiv funktionsnedsättning, muskelsvaghet, smärta och känselstörningar. Till detta kan läggas lukt- och smakstörning samt olika symtom talande för dysautonomi. Detta är också kongruent med vilka vanliga symtom som förekommer vid det så kallade post covid-syndromet,[3] där åtminstone drygt hälften av angivna symtom har eller kan ha neurologisk koppling.

Hur kan man då rigga rehabiliteringsaspekten av covid-19? En central faktor är – liksom i all rehabiliteringsverksamhet – adekvat diagnostik och triagering. Många symtom är synnerligen ospecifika – fatigue är kardinalexemplet – och etiologisk/patofysiologisk diagnostik är nödvändig för att fastställa ”var skon klämmer”. Listan på covid-relaterade orsaker till exempelsymtomet fatigue (många fler av liknande valör förekommer) är lång, och rehabilitering av fatigue associerad med exempelvis lungfibros, njursvikt, critical illness polyneuromyopati, hyperinflammation, cerebral synstörning, depression, posttraumatiskt stressyndrom, dysautonomi eller hjärnskada måste se olika ut. Sedan detta med triagering/nivåstrukturering: sannolikt kan flertalet personer med rehabiliteringsbehov tas om hand fullt adekvat i primärvården (förutsatt att denna ges nödvändiga resurser). Men triageringen i sig kräver mer specialiserad kompetens, och det är sannolikt en klok investering att en sådan bedömning görs av rehabiliteringsexpertis, gärna i teamform och i samråd med relevanta organspecialister. För det relativa fåtal som behöver högspecialiserad (neuro)rehabilitering, har redan sedan tidigare rehabiliteringsmedicinska kliniker tillgång till applicerbara metoder och program, främst från erfarenhet av hjärnskaderehabilitering baserad på andra etiologier.

VAD KAN VI LÄRA?

Att covid-19 och dess sekvelae i form av post covid-syndrom inte är en renodlad ”kultursjukdom” får väl anses solklart vid det här laget. Runt 15.000 döda och tiotusentals långtidssjukskrivna talar ett tydligt språk härvidlag. Detta manar till ödmjukhet i handläggningen av denna sjukdom. Förhoppningen är att vaccinationer, epidemiologiska åtgärder och fortsatt behandlingsforskning ytterligare ska minska de negativa konsekvenserna av denna pandemi. Därtill är det hoppfullt att en viss, kanske betydande, spontanläkning av post covid-syndromet tycks vara vanlig.

En klar begränsning i vår studie är frånvaron av icke-sjukhusvårdade patienter. Allt eftersom det evidensbaserade vetenskapliga och kliniska underlaget snabbt ackumuleras, förefaller post covid-syndromet vara ett tillstånd som helt klart inte endast är begränsat till sjukhusvårdade fall. Sjukvården måste följaktligen ta höjd för att bistå med processen strukturerad uppföljning – triagering – nivåstrukturerad rehabilitering över hela linjen av medborgare som drabbats av denna, ännu delvis gåtfulla, infektionssjukdom. Behovet av ökat samarbete mellan specialiteterna (och även med övriga samhällsaktörer!) blir också tydligt, när samhällen på bred front träffas av en ny sjukdom med systemiska konsekvenser.

RICHARD LEVI
Adjungerad professor och överläkare, Rehabiliteringsmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
richard.levi@regionostergotland.se

REFERENSER

1. Divanoglou A, Samuelsson K, Sjödahl R, Andersson C, Richard L. Rehabilitation needs and mortality associated with the Covid-19 pandemic: a population-based study of all hospitalised and home-healthcare individuals in a Swedish healthcare region. EClinicalMedicine 2021 Jun;36:100920.

2. Turner-Stokes L, Disler R, Williams H. The Rehabilitation Complexity Scale: a simple, practical tool to identify ‘complex specialised’ services in neurological rehabilitation. Clin Med 2007;7:593–599.

3. https://www.socialstyrelsen.se/coronavirus-covid-19/socialstyrelsens-roll-och-uppdrag/postcovid/.

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.

Eller scanna **QR-koden** med din telefon och fyll i formuläret.

Neurologi
I SVERIGE

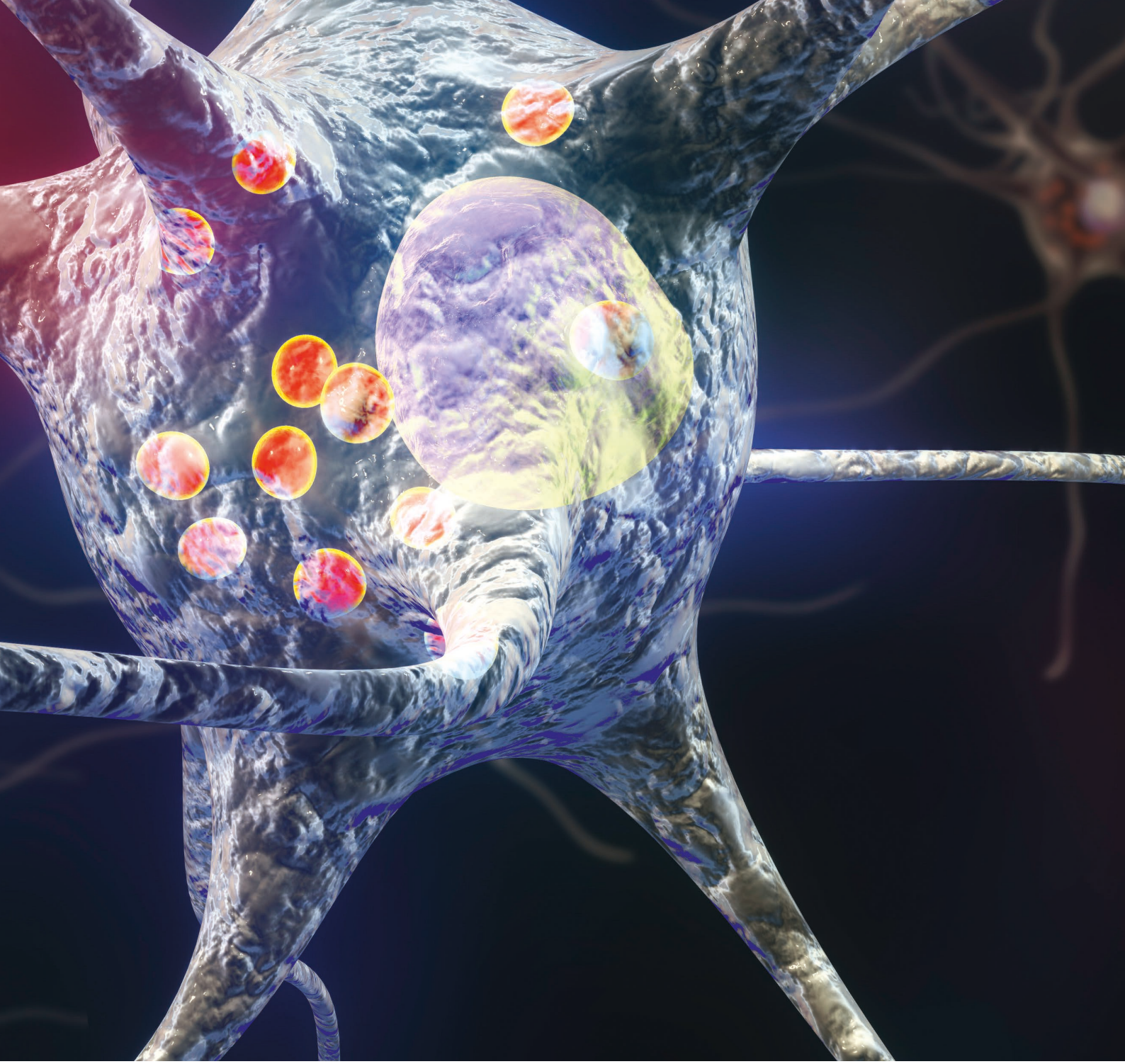
Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se

Antigenpresentation kan påverka risk och förlopp av Parkinsons sjukdom

Hur påverkar immunsystemet Parkinsons sjukdom? Behövs det för att hålla våra hjärnor friska, eller bidrar det till ett förvärrat sjukdomsförlopp. I denna artikel av **Filip Bäckström**, doktorand vid Lunds universitet, kan du läsa mer om hans forskning som går ut på att studera inflammatoriska processer i djurmodeller av Parkinsons sjukdom. Syftet är att identifiera inflammatoriska processer som kan bli måltavlor för att förbättra behandlingsmöjligheterna för sjukdomen.

Parkinsons sjukdom är den vanligaste neurodegenerativa sjukdomen efter Alzheimers och drabbar ungefär 1 procent av befolkningen över 65 års ålder. I Parkinsons sjukdom sker en progressiv degeneration av dopaminerga nervceller i de basala ganglierna vilket orsakar motoriska symtom såsom nedsatt rörelseförmåga, stelhet och skakningar. Även icke-motoriska symtom såsom depression, förstoppning och lågt blodtryck är vanliga vid Parkinsons sjukdom.

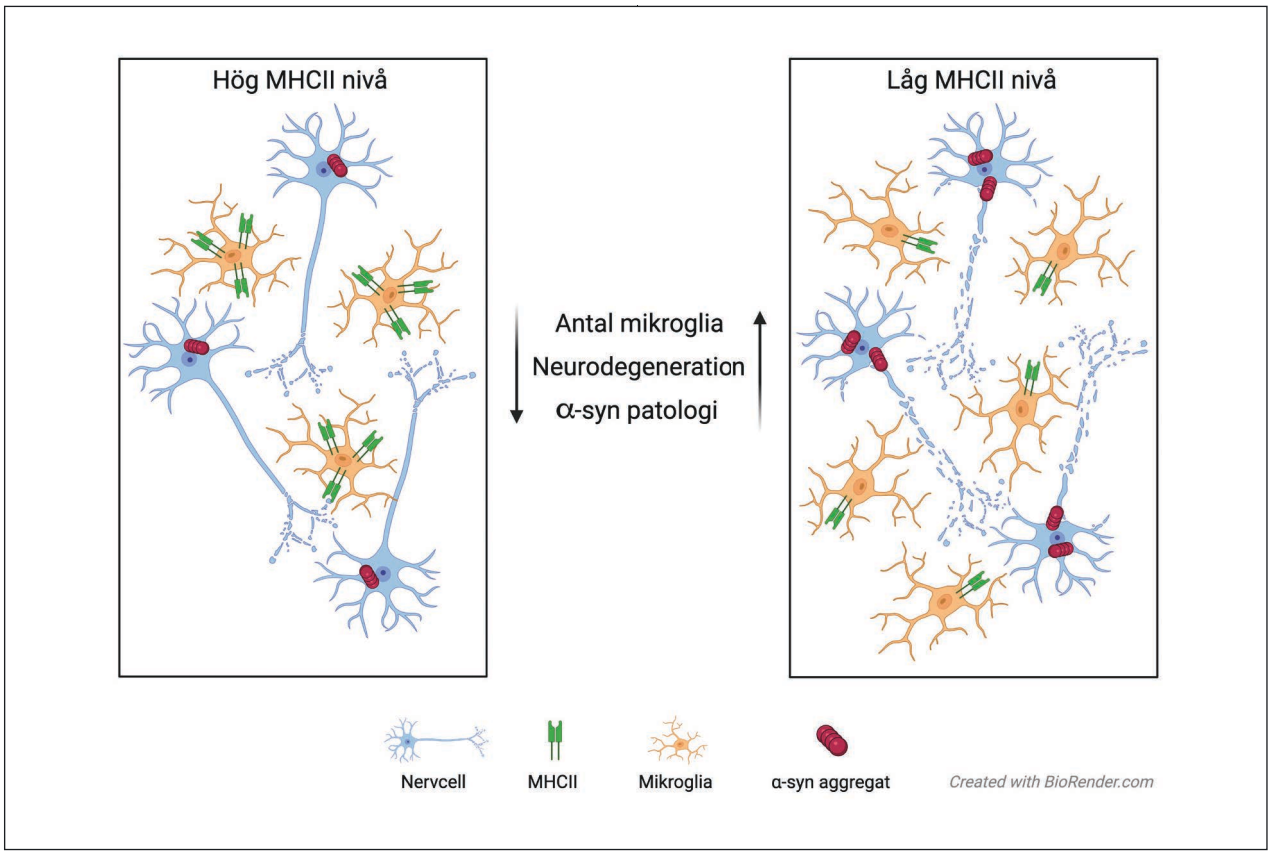
Patologiskt karaktäriseras Parkinsons sjukdom av proteinaggregat bestående av framför allt alfa-synuklein i nervceller. Dessa proteinaggregat tros i sin tur vara en av anledningarna till neurodegenerationen då cellulära funktioner som aktiv transport och autofagi kan störas. År 2003 presenterade Braak och kollegor en hypotes att aggregering av alfa-synuklein startar i *nervus vagus* eller i *nucleus olfactorius anterior* (steg 1–2); för att sedan stegvis spridas till *medulla oblongata,*



pons, mesencephalon (steg 3–4), där de dopaminerga cellkärnorna återfinns, och slutligen nå hjärnbarken (steg 5–6).[1] Denna hypotes lade grunden för en mängd kommande studier där man visade att aggregerat alfa-synuklein kan spridas mellan nervceller och påskynda ytterligare alfa-synukleinaggregering i den mottagande cellen. Även kliniska fynd styrker hypotesen, då aggregerat alfa-synuklein återfunnits i dopaminerga transplantat 11–16 år efter transplantation.[2] Denna process kallas prionlik spridning, eftersom skadade proteiner inducerar felveckning och aggregering av normala former av proteinet.

Uppskattningsvis är det endast hos 1–5 procent av alla som drabbats av Parkinsons sjukdom där sjukdomen kan härledas till nedärvda genetiska mutationer (familjär Parkinsons sjukdom). Istället orsakas Parkinsons sjukdom i de allra flesta fall av en kombination av genetiska variationer, miljö och livsstil (idiopatisk Parkinsons sjukdom). Genom så kallade genomiska associationsstudier, där man jämför allelfrekvenser mellan en patientpopulation och en kontrollpopulation, har man lyckats identifiera flera olika enbaspolymorfier som påverkar risken för Parkinsons sjukdom. År 2019 publicerades en stor metastudie baserat på flera tidigare genomiska associationsstudier där 90 enbaspolymorfier identifierades som förklarade ungefär 15–35 procent av risken att drabbas av idiopatisk Parkinsons sjukdom.[3] I studien ingick information om allelfrekvenser från cirka 38.000 parkinsonpatienter och 1,4 miljoner kontroller. Ett av de genområden där riskalleler identifierades var HLA-D. HLA-D kodar för histokompitabilitetskomplex II (MHCII), ett protein som har en nyckelroll i det specifika immunsystemet.

Redan i slutet på 1980-talet såg man att förekomsten av alfa-synuklein-aggregering korrelerade med aktivering av



Figur 1. Schematisk sammanfattning av parkinsonmodellen. De kongena råttorna med lägre MHCII-nivå (till höger) har mer påtaglig neurodegenaration och alfa-synuklein-patologi jämfört med bakgrundsstammen som har högre MHCII-nivåer (till vänster). Antalet MHCII+ mikroglia är fler hos de kongena råttorna (till höger), däremot är antalet MHCII-molekyler färre per cell.

hjärnans antigenpresenterade celler, mikroglia.[4] Utöver aktiverade mikroglia har förhöjda nivåer av pro-inflammatoriska cytokiner i blod och cerebrospinalvätska samt infiltration av T-lymfocyter i hjärnan observerats i Parkinsons sjukdom. Där finns alltså en tydlig koppling mellan patologin i Parkinsons sjukdom och inflammatoriska processer. När mikroglia blir aktiverade ändrar de morfologi från att ha många långa utskott som effektivt kan söka igenom närliggande områden för olika signaler till en mer svullen morfologi. Vid aktiveringen uppregleras också olika proteiner, däribland MHCII. MHCII sammanlänkar det medfödda immunsystemet med det adaptiva genom att presentera främmande antigen till T-lymfocyter för att få en specifik immunrespons. Trots att det neuroinflammatoriska svaret i Parkinsons sjukdom har varit känt under årtionden dröjde det ända till 2017 innan de första bevisen för förekomsten av alfa-synuklein-specifika T-lymfocyter kom.[5] Detta fynd betyder både att MHCII kan binda och presentera alfa-synuklein-peptider på antigenpresenterade celler (mikroglia, makrofager eller dendritiska celler) och att alfa-synuklein-autoreaktiva T-lymfocyter kan aktiveras av dessa. Vilken betydelse dessa processer har för uppkomst och progression av Parkinsons sjukdom är dock okänt.

FRÅGESTÄLLNING OCH HYPOTES

I min forskning studerar jag hur naturligt förekommande variationer i gener som reglerar immunsystemet påverkar risk och progression av Parkinsons sjukdom. Mer specifikt undersöker jag hur det inflammatoriska svaret påverkas vid Parkinsons sjukdom samt hur uttrycket av MHCII påverkar aggregering av alfa-synuklein, spridning av alfa-synuklein mellan nervceller och graden av neurodegeneration. Baserat på våra resultat från experimentella studier i råtta vet vi bland annat att ett lägre uttryck av MHCII bidrar till förvärrad progression såsom ökad spridning av alfa-synuklein-patologi och ökad neurodegeneration. En hypotes är att det adaptiva inflammatoriska svaret medierat av T-lymfocyter reduceras och därmed hanteras inte aggregerat alfa-synuklein lika effektivt vilket bidrar till att fler nervceller degenererar över tid.

METOD

Då mitt fokus är att studera effekten av naturligt förekommande genetisk variation använder vi oss av en kongen råttstam istället för de vanligt förekommande knockout-modellerna där man helt slår ut en specifik gen. De kongena råttorna vi använder har en enbaspolymorfi i promotorn för genen som kodar för MHCII-transaktivatorn (CIITA), ett protein som reglerar uttrycket av MHCII både hos gnagare och människor. Hos människor finns en homolog till denna enbaspolymorfi som påverkar risken att drabbas av inflammatoriska sjukdomar som multipel skleros och reumatoid artrit.[6] Utöver denna polymorfi är de kongena råttorna helt genetiskt identiska. På detta vis kan vi på ett mer fysiologiskt relevant sätt (jämfört med knockout-modeller) specifikt studera ef-

fekten av CIITA och MHCII på parkinsonlik sjukdom experimentellt. Genom att kombinera injektion av en viral vektor som överuttrycker humant alfa-synuklein i dopaminerga nervceller i *substantia nigra* med en injektion av aggregerat alfa-synuklein, två veckor senare, som kan agera som tidigare nämnda ”prioner” kan vi efterlikna alfa-synuklein-patologi, neurodegeneration och inflammatoriskt svar som observerats hos individer med Parkinsons sjukdom.

PRELIMINÄRA RESULTAT

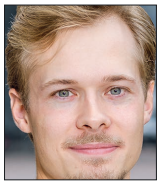
Genom att undersöka mRNA- och proteinnivåer av MHCII och CIITA har vi sett att de kongena råttorna har ett lägre uttryck av dessa gener och proteiner men däremot är antalet MHCII-positiva mikroglia fler, något vi tror är en kompensatorisk effekt.[7] Genom histologisk undersökning av dopaminerga nervceller har vi observerat att neurodegenerationen och spridningen av alfa-synuklein till andra områden i hjärnan är mer påtaglig i den kongena stammen som har lägre MHCII-uttryck.[8] Då vi tidigare har fokuserat på mikroglia, neurodegeneration och alfa-synuklein-patologi studerar vi nu effekter av CIITA och MHCII på det adaptiva immunsystemet i Parkinsons sjukdom. Vi har valt att karaktärisera de större populationerna av immunceller i hjärnan och blodet i råttmodellen. För att kategorisera immuncellerna fokuserar vi på proteiner som återfinns i den immunologiska synapsen mellan antigenpresenterande celler och T-lymfocyter.

Eftersom vi använder oss av flödescytometri som är en känsligare metod jämfört med histologisk analys kan vi identifiera mindre skillnader och få information om ett större antal immunceller jämfört med studier av vävnadssnitt. Vi har med denna teknik bland annat observerat att den kongena råttstammen med lägre grundnivåer av MHCII har ett större antal mikroglia redan innan injektion av alfa-synuklein-vektorn och aggregerat protein, något vi inte kunde observera i våra tidigare projekt.

Som en uppföljning till vår pågående studie planerar vi att göra funktionell karaktärisering av alfa-synuklein-specifika T-lymfocyter och hur de skiljer sig baserat på en naturlig variation av MHCII-nivåer på antigenpresenterande celler. Genom att isolera mikroglia ifrån vår parkinsonmodell och sedan odla dessa tillsammans med isolerade T-lymfocyter kan vi undersöka hur aktiveringen av T-lymfocyterna påverkas av MHCII-nivån. Här tror vi, som tidigare nämnts, att lägre CIITA-/MHCII-nivåer ger ett sämre T-lymfocytsvar alternativt färre alfa-synuklein-specifika T-lymfocyter i cirkulationen. Liknande funktionella studier kan utföras på immunceller isolerade från parkinsonpatienter, för att undersöka effekten av MHCII-polymorfier som är korrelerade till ökad risk av Parkinsons sjukdom.

SLUTSATS/FRAMTIDSASPEKT

I flera årtionden har vi känt till att det inflammatoriska svaret är centralt i patologin av Parkinsons sjukdom och neuroinflammation är ett fält som får mer och mer uppmärksamhet. Enbaspolymorfier i CIITA-genen är sedan tidigare kända att påverka inflammatoriska sjukdomar hos människan. Våra experimentella data visar att naturlig variation i CIITA/MHCII påverkar neurodegeneration, alfa-synuklein-patologi och mikrogliaaktivering och vi undersöker nu påverkan på det adaptiva immunsystemet. Immunogenetiska studier som dessa är ett viktigt verktyg för att identifiera biologiska processer som kan moduleras för att påverka sjukdomsförloppet och förbättra prognosen för individer med Parkinsons sjukdom.



FILIP BÄCKSTRÖM
Doktorand, Institutionen för experimentell medicinsk vetenskap och Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet
filip.backstrom@med.lu.se

REFERENSER

1. Steiner JA, Quansah E & Brundin P. The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: ten years after. Cell and Tissue Research 2018; 373, 161–173. https://doi.org/10.1007/s00441-018-2814-1).

2. Li J-Y, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. Nature Medicine 2008; 14:501–503. https://doi.org/10.1038/nm1746.

3. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. The Lancet Neurology 2019; 18:1091-1102. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30320-5.

4. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE & McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. Neurology 1988; 38(8):1285. DOI: 10.1212/WNL.38.8.1285.

5. Sulzer D, Alcalay R, Garretti F, et al. T cells from patients with Parkinson's disease recognize α-synuclein peptides. Nature 2017; 546:656–661. https://doi.org/10.1038/nature22815.

6. Swanberg M, Lidman O, Padyukov L, et al. MHC2TA is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and myocardial infarction. Nat Genet 2005; 37:486–494. https://doi.org/10.1038/ng1544.

7. Jimenez-Ferrer I, Jewett M, Tontanahal A, et al. Allelic difference in Mhc2ta confers altered microglial activation and susceptibility to α-synuclein-induced dopaminergic neurodegeneration. Neurobiology of Disease 2017; 106:279-290. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.07.016.

8. Jimenez-Ferrer I, Bäckström F, Dueñas-Rey A, et al. The MHC class II transactivator modulates seeded alpha-synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in an in vivo rat model of Parkinson's disease. Brain, Behavior, and Immunity 2021; 91:369-382. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.017.

MDS Virtual Congress,

Sedan det publika mötet i Nice år 2019 med 6.000 delegater har pandemin drivit utvecklingen mot virtuella internetbaserade kongresser. År 2020 var hela 20.000 personer registrerade och i år skulle mötet ha hållits i Köpenhamn, men av kända skäl blev även årets kongress virtuell. **Örjan Skogar** följde kongressen från sin dator och bidrar här med sina reflektioner.

Bra, stabila plattformar med parallella kalendrar för olika tidszoner gjorde mötet enkelt att följa.

I årets virtuella kongress hade vi nöjet att få höra såväl Patrik Brundin som Per Svenningsson i de patofysiologiska och genetiska föreläsningarna.

Nedan följer ett axplock av intryck från MDS 2021. Kongressens uppgift är ju flerfaldig: Utbilda nya kollegor inom Movement Disorders med mer grundläggande elementa, informera kliniker bekanta med traditionell behandling om nya farmakologiska men också icke-farmakologiska angreppssätt med presentation av studier från senaste året. Ytterligare uppgift är att – ofta på ett mycket teoretiskt plan – beskriva ”State of the art”-läget i grundforskning på området movement disorders. I sanning ett uppdrag i samverkan och med stor betydelse för att leda forskningen framåt inom området.

SCIENTIFIC SESSIONS:

Jee-Young Lee, Boramae Medical Center, startade upp Therapeutic Plenary Session med ”Parkinson’s Disease: Early Motor Aspects. Att de tidigaste motoriska tecknen kan detekteras 5 till 6 år före diagnos, kan också speglas i en mins-

September 17–22 2021

NAVIGATE-PD – COMPARISON BY SYMPTOM

Symptom	Apomorphine infusion	Deep brain stimulation	LCIG infusion
Dyskinesias	+	++	+
Slight ongoing hallucinations	+/-	+/-	+/-
Drug-related hallucinations and/or delusions in patient history	+/-	+	+
Marked ongoing hallucinations/psychosis (delirium)	-	-	+/-
Impulse-control disorders	-	+	+
Drug-related daytime somnolence	-	+/-	+/-
Maintenance insomnia	+	+	+
Mild cognitive impairment	+/-	+/-	+

++	Presence of symptom **strongly supports** decision to select
+	Presence of symptom **supports** decision to select
+/-	Presence of symptom **requires rurther investigation**
-	Presence of symptom **discourages** decision to select

Den ovan beskrivna modellen är hämtad ur NAVIGATE-PD (Odin P, et al. Parkinsonism Relat Disord 2015; 21(10):1133-1142). Den kan vara en hjälp i navigeringen mellan de olika avancerade behandlingsalternativen. LCIG=levodopa-carbidopa intestinal gel.

kad densitet i delar av basala ganglier och thalamus. Handstilsförändring, minskade amplitud på armrörelser, torra ögon sekundärt till sänkt blinkningsreflex, de utslätade anletsdragen, förändrad och ibland smärtsam fothållning, känsla av dålig balans och/eller frozen shoulder är exempel på tidiga motoriska symtom.

Tidig identifiering, diagnos och behandlingsinledning framhölls som väsentlig. Av potentiella verktyg som är under utveckling för att nå sjukdomsmodifierande behandling nämns immunterapi mot alfasynukleinaggregation, LRRK2-kinashämmare och GltCer-reducerande strategier, ämnen som stimulerar autofagi, restoration av dysfunktionell mitokondriefunktion, men också järnkelatorer och GLP-1-receptoragonister.

GLP-1 (glucagon-like peptide), antidiabetiska läkemedel, studeras för närvarande i fas 2-studier (exenatide, semaglutide, liraglutide etc) i sju olika studier med sammanlagt ett knappt 1.000-tal patienter involverade. Exenatide undersöks även i en fas 3-studie i England.

Tyvärr visade studien av kalciumkanalblockeraren isradipidin inte någon signifikant effekt på sjukdomsförloppet vid tidig Parkinsons sjukdom. Inte heller har simvastatin som modifierare visat effekt vid medelsvår Parkinsons sjukdom med wearing-off (2020). En lite studie i Taiwan studerade lovastatin i tidigt skede med skuggmarkör i form av 18F-Dopa-ratio efter 48 veckor i *caudatum* respektive *putamen*. Intressant positiva fynd visades i denna pilotstudie som bör följas upp.

Att avlägsna, kelera, järn vid tidig Parkinsons sjukdom har studerats och resultaten är inte övertygande.

De komplexa tillstånd som detta innebär att utvärdera ställer en rad utmaningar framför ögonen: Om biomarkörer visar positiva resultat, men inte UPDRS part 2 och 3 ger motsvarande, hur ska effekterna tolkas? Tyvärr är vägen framåt långsam och komplicerad. Är ”Deep phenotyping ” ett sätt att nå närmare den personcentrerade terapin? De kliniska uttrycken är heterogena, spridningen av alfasynuklein, vilken fenotyp den studerade tillhör, vilket/vilka är de dominerande motoriska symtomen? Studier av kognitiva och andra icke-motoriska symtomkonstellationer måste sannolikt fördjupas (Berg D, et al, Nat. Rev Neurol 2021).

Förenklat måste sannolikt ”kniven vässas” för att nå framgång i subklasser av tidig Parkinsons sjukdom för att uppnå signifikant sjukdomsmodifierande behandling. Detta beskrivs närmare i Journal of Parkinson’s Disease 11 (2021) ”Parkinson’s Disease Subtypes: Critical Appraisal and recommendations”.

Inte att förglömma har ”Medelhavskost” visat goda effekter vid en svensk kohortstudie (kvinnor)(Yin et al 2021), liksom positiva effekter visats av systematisk motion (Schenkman, JAMA Neurol 2018; Metcalf-Roach, Mov Disorders 2021)

Med vilka läkemedel ska då parkinsonbehandling initieras?

Traditionen bjuder olika regimer, i det långa loppet har man dock ej kunnat identifiera skillnader i outcome beroende på vad man påbörjat behandling med – dopaminagonister, L-dopa, rasagilin, etcetera.

Lågt BMI, kvinnligt kön, genetisk sensitivitet, insjuknande i yngre ålder och hög dopaminerg dosering av läkemedel är predisponerande för komplikationer i senare delar av sjukdomen.

Tove Henriksen på Bispebjergs Hospital, Danmark, fortsatte i sin föreläsning med en beskrivning av optimering av behandlingarna i mer avancerad Parkinsons sjukdom. Det sistnämnda kännetecknas av sänkt livskvalitet, komorbiditet, polyfarmaci, sjukdomsstigmata. Efter 5 års sjukdom utvecklar 12 till 60 procent symtomfluktuationer och 8 till 64 procent dyskinesier. Det senare ökar till mellan 60 och 96 procent efter 10 till 15 års duration.

> *I en svensk studie för nu ett tiotal år sedan framgick att 3 av 4 av parkinsonpatienter kände till avancerade behandlingar, 6 av 10 visade intresse för detta, men enbart 1 av 4 hade fått information av sin läkare och endast 1 av 10 hade erhållit avancerad behandling.*

Den enkla algoritmen ”5-2-1” kan vara ett enkelt ”take-home message” i det att man då får beskrivet en tidpunkt då det kan vara hög tid att informera patienten om avancerade behandlingsalternativ. 5 eller fler tillfällen med läkemedelsintag per dygn mot Parkinsons sjukdom, 2 eller fler timmar av off-tid per dag och 1 timme eller mer av besvärande dyskinesier.

I en svensk studie för nu ett tiotal år sedan framgick att 3 av 4 av parkinsonpatienter kände till avancerade behandlingar, 6 av 10 visade intresse för detta, men enbart 1 av 4 hade fått information av sin läkare och endast 1 av 10 hade erhållit avancerad behandling.

Modellen till vänster är hämtad ur NAVIGATE-PD (Odin P, et al. Parkinsonism Relat Disord 2015; 21(10):1133-1142). Den kan vara en hjälp i navigeringen mellan de olika avancerade behandlingsalternativen.

Vad gäller djup hjärnstimulering kan som bekant målområdet för stimulering vara olika beroende på önskad effekt. Elektrodplacering i *subthalamic nucleus* ger ett klart minskat behov av peroral medicinering men å andra sidan kanske något mer av neuropsykiatriska biverkningar (GBA mutationsbärare?). Placering i *glubus pallidus internus* reducerar dyskinesier bättre och gång och balansproblem förbättras i störst utsträckning vid placering i *pedunculopontina* kärnor. Detta finns beskrivet i artiklar från 2009 och framåt.

Icke-invasiv ”MR guided focused” ultraljudstalamotomi särskilt *ventral intermediate* kärnorna i tremordominant Parkinsons sjukdom, är tillsammans med motor cortex och ryggmärgsstimulering andra metoder som översiktligt beskrevs.

Maria Cerosimo avslutade denna session med att beskriva icke-motoriska symtom, deras kliniska uttryck och hur man bäst hanterar dessa. Det torde vara välbekant för alla läsare vid det här laget, att hyposmi, REM-sömnstörningar, förstoppning och depression tillhör de tidiga signalerna medan demensutveckling, psykos, dysfagi och viktförlust utgör sena symtom. Däremellan finns en flora av icke-motoriska symtom såsom smärta, ångest, erektil dysfunktion, dagtrötthet och svårigheter i exekutiva funktioner. Gastropares kan vara av särskilt värde att nämna då detta starkt kan påverka upptaget av antiparkinsonläkemedel. Likaså beskrevs problematiken runt ortostatisk hypotension ingående och både egenvårdsutbildning och farmakologiska interventioner med volymexpansion (fludrocortison, domperidone), vasokonstriktion (midodrin, droxidopa), NSAID och octreotide som förebygger vasodilatation.

Clonazepam och melatonin vid REM-sömnstörningar. Sömnfragmentering som förekommer i upp till 80 procent av alla parkinsonpatienter, dess olika orsaker – även neurodegeneration i *locus coeruleus* och *pedunculopontina* kärnor – samt dess behandling beroende på dominerande orsak, antidepressiva, kognitiv beteendeterapi, dopaminagonister vid restless leg syndrome och så vidare.

ALFASYNUKLEIN, 140 AMINOSYROR, 14 KDA.

Vad är nyckeln till parkinsongåtan? Hur många nycklar är det och vilken passar till vilket lås?

I lysat av alfasynuklein från multipel systematrofi- och parkinsonhjärnor får man fram en profil av olika storlek på detta protein. De filament som bildats kan klassificeras på olika sätt. Under 2020 publicerades flera artiklar på området. I en artikel i Nature (Schweghauser) delar man in i typ I och typ II alfasynukleinfilament i multipel systematrofi-hjärnor. Mindre ”twistade” är filamenten som identifierats i hjärna från Lewy body-demens.

Alfasynuklein är i sitt ursprung och före formering oveckat. Det förändras i sin form i kontakten med membran och kan bilda så kallade nanodiskar – detta iakttas experimentellt när proteinet blandas med lipid-vesiklar – eller kan helixvarianter bildas beroende på medium. I kontaktytan mellan luft och vatten skapas twistade trådar, men strukturen avgörs av mötet mellan olika medier (argon/luft/vatten/lipider) testat i olika experimentella studier.

I så kallad kryoelektronmikroskopi (CEM) kan man se de tredimensionella strukturer som fibrillerna skapar i form av protofilament.

Man vet att mutationer i alfasynuklein kan orsaka familjär Parkinsons sjukdom och fibrillsträngarna kallas ofta prionoida med syftning på dess prionliknande förmåga till spridning. I nuläget känner man till att olika ”stammar” av proteinet kan orsaka olika varianter av parkinsonism, Parkinsons sjukdom, multipel systematrofi, Parkinsons sjukdom med demens.

På en något mer generell nivå kan man beskriva det som olika kedjereaktioner där ett från början normalt protein aggregerar och skapar fibrillstrukturer som senare via olika kondenseringsmekanismer ger upphov till olika neurodegenerativa sjukdomar.

I försök har man identifierat olika muterade varianters olika kliniska uttryck. A30P ger upphov till tidig debut av Parkinsons sjukdom och karaktäriseras av sannolikt mycket snabb aggregationshastighet medan en annan variant G51D har en långsammare aggregationshastighet, även denna ger tidig debut av Parkinsons sjukdom, (19–61 års ålder). H50Q ger sent insjuknande (60–71 år). Den fibrillära polymorfism man iakttar har man delat in i polymorf 1a, polymorf 2a och polymorf 2b beroende på de molekylära varianternas huvuddrag.

Med PMCA-teknik (protein misfolding cyclic amplification) kan man med elektronmikroskopi erhålla olika skep-

nader av fibrillbildning beroende på om det är hämtat från Parkinsons sjukdom eller multipel systematrofi.

”So far, so good” skulle det kunna uttryckas. Utmaningarna är dock fortsatt många: Det faktum att 10 procent av tidigare friska personer uppvisar Lewy bodies vid PAD-undersökning av hjärna, en del parkinsonpatienter kan även helt sakna Lewy bodies, och det beskrivs flera andra genetiska defekter i andra proteinstammar som kan leda till Parkinsons sjukdom.

> *Sammanfattat: allt det vi beforskar avgörs av de tracers, de olika sätten och metoderna vi har att visualisera.*

I detta sammanhang diskuteras olika metoder för att visualisera ”prioner”. Man använder numera annan teknik än på 1970-talet när man färgade in substrat för patohistologisk bedömning. Korrelativ elektron- och ljusmikroskopi används mer i dag och ger en mer fullständig information. Henning Stahlberg avslutade sin dragning just med att visa hur olika bilder man kan visualisera med dessa olika tekniker. Kanske det till och med är så att det dominerande innehållet i Lewy bodies, membranfragment, försvann i de tidigare preparerings-arna och att fibrillformering samtidigt triggades? Sammanfattat: allt det vi beforskar avgörs av de tracers, de olika sätten och metoderna vi har att visualisera. Med ökad teknikutveckling finner man nya mönster som tidigare var okända.

Veerle Baekelandt redogjorde för sin alfasynukleinforskning som handlar om hur rekombinanta alfasynukleinstammar kan modifiera sjukdomsförlopp vid multipel systematrofi i musmodeller. Fibrilltypen av alfasynuklein är de mest toxiska varianterna och inducerar också infiltration av perifera immunceller. De bandformade (”ribbons”) påverkar däremot astroglios i högre utsträckning.

Olika alfasynukleinstammar kan alltså troligen utgöra basen för heterogeniciteten i de olika synukleinopatierna. Detta studerar man nu i olika kliniska preparat från London Brain Bank. Efter förstärkning av de olika stammar som hämtas från parkinson-, multipel systematrofi- och Lewy body-demenshjärnor kan man sedan göra molekylära in vitro-beskrivningar samt injicera i råtthjärna. Varje typ av synukleinopati hämtade från dessa hjärnor uppvisade distinkta strukturella mönster. Multipel systematrofi- och parkinsonstammarna liknar varandra mer än Lewy body-demensstammar och multipel systematrofi inducerar det kraftigaste immunsvaret.

Så ännu är det i stor utsträckning grundforskning som pågår avseende en av de mer ”heta nycklarna” till att lösa gåtorna runt dessa neurodegenerativa sjukdomar med prionliknande spridning och långsam förtvining och undergång av ”infekterade” dopaminerga celler.

Månne kan man finna rätt nyckel som passar i flera dörrar för att lindra/modifiera/stoppa kronisk progression av de olika parkinsonliknande formerna av sjukdom.

Update on Clinical Trials röner alltid ett särskilt intresse då det speglar frontlinjerna i parkinsonforskningen kliniskt. **Yih-Ru Wu** var chairperson i detta virtuella möte. Dr **Susan Fox**, University of Toronto redogjorde för kliniska prövningar för förbättrad motorisk symtomkontroll:

Studier – icke kirurgiska – publicerade under 2020 och fram till dags dato presenterades.

Parkinson’s Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2020 (Clinical Trials Review) kan rekommenderas som läsvärd artikel.

Tidig Parkinsons sjukdom: Symtomatisk behandling med Tavapadon, en partiell dopamin D1- och D5-receptoragonist. En fas 3-studie med lovande resultat så här långt; en ny större studie är initierad.

P2B001 en studie där man kombinerar pramipexol och rasagilin i låga doser (0,6mg/0,75mg). Drygt 500 patienter i en 12 veckors studie med UPDRS 2 och 3 som primary endpoint (DBRCT).

Exercise (fysisk träning) en singel blind 12 månaders studie av 370 *de novo* parkinsonpatienter utan farmakologisk behandling i åldrarna 40 till 80 år. Detta för att försöka få mer evidens för rekommendationerna om fysisk träning som behandling vid tidig Parkinsons sjukdom.

Ongoing:
Det finns ett större antal studier som berör tilläggsbehandling vid motoriska fluktuationer det vill säga senare parkinsonstadier.

CVT-301, levodopa i inhalationsform respektive sublingualt apomorfin är varianter på beredningsformer som studeras, liksom ND0612, subkutant administrerat levodopa/carbidopa. COMT-hämmaren Opicapone får en särskild beskrivning nedan.

Switch från off till on registrerades inom 60 minuter, en ganska lång tid kan man tycka, med CVT-301, 84 mg levodopa i inhalation, observationsstudie över ett år hos patienter med fluktuationer. Ingen lungpåverkan lär ha observerats.

Fortfarande är subkutant apomorfin det som ger snabbast resultat vad gäller från off till on.

Studien DUOGLOBE med 1-års outcomes in a real world study of Levodopa Carbidopa Intestinal Gel, presenterades i maj 2021 i Mov Dis Clin Pract. Minskad fluktuation med 3,9 timmar/dag och en sänkning av ”dyskinesia rating scale ” med 9,6 punkter, för övrigt i likhet med tidigare studier.

Pågående studier med *subkutant* levodopa/carbidopa (60mg/mL+7,5mg/mL) med 210 inkluderade patienter i en 12 månaders studie samt en kortare med 380 patienter i fluktuationsfas är pågående och till detta kommer en studie med 130 patienter (12 veckor) med levodopa phosphate/carbidopa phosphate – så kallade prodrugs som metaboliseras av alkalinfosfatas till levodopa/carbidopa som kan ha fördelar avseende steady state-koncentrationer av läkemedlet. Outcome är förändring av tid med besvärande fluktuationer.

Mochizuki et al publicerade i Parkinsonism Relat Disord i februari 2021 en ettårig studie med 200 parkinsonpatienter

med peroral dopaminagonistterapi och switch till plåsterbehandling med ropinirol – ingen ökning av biverkningar iakttogs.

Även med opicapone (COMFORT-PD) har man hos 437 japanska parkinsonpatienter och fluktuationer, med en i och för sig ganska låg levodopados – 400 till 450 mg/dygn, sett minskad off-tid med 0,74 timmar på 25 mg styrka och 0,62 på den högre 50 mg-styrkan (sic!). Signifikant mot placebo.

Från 2020 finns också resultaten från efficacy and safety-studier på safinamid (Xadago) 50 mg resp 100 mg. Båda studierna bekräftade ökad on-tid utan besvärande dyskinesier på 1,22 respektive 1,42 timmar. En av 20 i den japanska studien (1-årsuppföljning) med 200 patienter uppvisade dyskinesier som adverse events (Tsuboi et al J Neurol Sci 2020).

GPR6 inverse-agonist är egentligen en relativt nyupptäckt molekyl med ursprung i cannabinoidforskningen och denna studeras i en fas 2-studie på 66 parkinsonpatienter med fluktuationer i två olika styrkor, det vill säga ett nytt angreppssätt mot fluktuationsproblematiken som vi lär få resultat från senare liksom bumetanide, en blockerare av natrium-/kalium-/kloridkanaler med effekt på striatala GABA-erga neuron. Inga resultat så långt presenterade, indikation även här fluktuationer.

Eradikering av helicobacter för bättre absorption av levodopa har i en studie ej visat signifikanta resultat, likaså pågår en studie med maltodextrin för att påverka mikrobiotika i tarmen.

Studier av glutamatsystemet och dess korrelation med dyskinesier följs i en fas 2B/3-studie med Dipraglurant, 12 veckor, 140 patienter med medelsvåra till svåra dyskinesier, 300 mg versus placebo.

En D3-antagonist, Medopotam studeras i en fas 2B-studie på 140 patienter med besvärande dyskinesier mer än 2 timmar per dag, ej heller här finns resultat ännu.

Hur med fysisk träning och vetenskapliga studier?

”Brisk walking and balance exercise” visade goda resultat (J Parkinsons Dis 2021 May) med ett förbättrat UPDRS på 4,6 poäng (UPDRS 3) vid uppföljning efter 6 månader, 70 patienter med mild till måttlig Parkinsons sjukdom. 2–3 övningar per vecka.

Frisaldi et al presenterade i Neurol Sci 2021 ett förbättrat UPDRS på 2,7 poäng (UPDRS 3) efter 5 veckor med en kombination av dans och fysioterapi.

HUR SPRIDS PARKINSONS SJUKDOM

Tiago Outeiro inledde diskussionen som pågår om ”Where and how alpha-synuclein pathology spreads i PD”. Inte minst hypoteserna om spridning från magtarmkanalens neuronala system till CNS är fortsatt under debatt. Peng, Trojanski and Lee visade 2020 vikten av att förstå vilka avvikande ”stammar” som ger upphov till vilken fenotyp för spridning intercellulärt av patologiskt alfasynuklein. Studierna av hur Lewy bodies formeras och hur intracellulärt alfasynuklein lagras upp blandat med membrankomponenter är prioriterad forskning. Från monomer via dimer – oligomer – protofibriller – amyloida fibriller till Lewy bodies. Med hjälp av ”super resolution microscopy” eller så kallad nanoskopi har detaljrikedomen ökat ofantligt. Man har identifierat såväl membraninnehåll, vesikulära strukturer, organeller utöver alfasynuklein i Lewy bodies med dessa tekniker. Med ”multicolor STED microscopy” har de subcellulära strukturernas inbördes läge och placering kunnat studeras och även olika mognadsgrad av Lewy bodies. Med dessa metoder har man även kunnat studera olika immunoreaktiva antikroppar inom Lewy bodies.

En annan teknik som visades var ”Expansion Microscopy principle” där *superupplösning* uppnås genom att fysiskt expandera provmaterialet genom inbäddning i en särskild gelform.

Faktum kvarstår, ännu vet vi inte riktigt vilken form av patologiskt alfasynuklein som är toxiskt, är det oligomererna? Studier pågår av alfasynuklein antisense oligonukleotider som sjukdomsmodifierande behandling vid Parkinsons sjukdom. Genom att stimulera neurogenes och/eller omprogrammera icke-neuronala celler till neuron försöker man nå terapeutisk effekt genom att skapa ny viabel generation av dopaminneuron med hjälp av denna teknik.

Vad gäller immunterapiforskning har tyvärr såväl SPARK-studien respektive PASADENA-studien, båda fas 2-studier, inte uppnått målet för primary eller secondary endpoints.

> *”Sammanfattningsvis, man har alls inte nått vägs ände vad gäller immunomodulation för att förhindra aggregation av alfasynuklein, men man har ökat förståelsen och med de nya teknikerna lärt sig förstå hur aggregat och Lewy bodies formeras.*

Avslutningsvis presenterade Tiago Quteiro ett exempel i form av ”Anle 138 b” där man med en liten molekyl försöker modulera aggregationen av alfasynuklein.

Sammanfattningsvis , man har alls inte nått vägs ände vad gäller immunomodulation för att förhindra aggregation av alfasynuklein, men man har ökat förståelsen och med de nya teknikerna lärt sig förstå hur aggregat och Lewy bodies formeras. Även om studier i sig har haft negativa utfall, har förståelsen fortsatt att öka under det senaste året.

ANDRA MOVEMENT DISORDERS

Per Svenningsson från KI, Stockholm och King’s College, London, redogjorde för ”Basic Science: Other Movement Disorders”.

Huntingtons sjukdom har visat att defekta proteiner skapas redan i humant fosterstadium hos individer som bär på

de kända huntingtonorsakade mutationerna. Så kallade junctional complexes påverkas liksom sänkt mitosfrekvens. Neuroepitel påverkas och sammanfattningsvis finns nu så mycket kunskap om dessa tidiga förändringar att behandling mot Huntingtons sjukdom bör starta tidigt i livet.

Det redogjordes för olika monogena varianter vid dystoni. Denna studie gav en bra sammanfattning på hur genetiska varianter ger klara orsakssamband visavi hela spektrat av dystona varianter samt att defekter i metabolismen av purin bidrar till dystoni och andra ”neurodevelopmental disorders” (bra begrepp på svenska saknas).

> *Filamentstrukturerna är olika i olika tauopatier och studier av vad som driver utvecklingen av olika former är ett annat spännande forskningsområde för att bättre förstå dessa sjukdomar.*

MAPT-antisense-RNA1 är ett icke-kodande RNA som i sin tur kodas från MAPT-AS1-genen. Denna har förmågan att hämma bildning av tau och kommer att användas i framtida studier av tauopatier såsom progressiv supranukleär pares och kortikobasal degeneration.

Filamentstrukturerna är olika i olika tauopatier och studier av vad som driver utvecklingen av olika former är ett annat spännande forskningsområde för att bättre förstå dessa sjukdomar. Med hjälp av andra generationens PET-tracer (PPBB3) kan man med högkontrastverkan detektera olika tautransformer. Dess dynamiska förmåga klarar att differentiera olika tauopati-subtyper i såväl Alzheimers sjukdom och progressiv supranukleär pares. Tekniken blir värdefull i longitudinella studier.

UTMANINGAR I DAG OCH NYA VÄGAR I MORGONDAGENS PARKINSONFORSKNING

Samsjuklighet är vanligt vid rörelsestörningar av parkinsonistisk typ. I en artikel om ”Very old onset parkinsonism” av Jellinger et al (Parkisnonism and Related Disorders 2018) hade närmare hälften av patienter över 80 år samtidig förekomst av annan demensproblematik (demens vid Parkinsons sjukdom eller Lewy body-demens), av alzheimertyp men också vaskulär komorbiditet. Cerebral small vessel disease (CSVD) visade i en artikel 2021 en fyrfaldig ökning av ”burden score” avseende stämningsläge, motoriska funktioner och kognition jämfört med gruppen utan vaskulär samsjuklighet. Generellt gäller att Lewy body-patologier både med och utan kognitiv svikt uppvisar en omfattande heterogenicitet avseende såväl motoriska som icke-motoriska symtom och fluktuationer av dessa under sjukdomsförloppen.

I den mer klassiska nomenklaturen av Parkinsonism: Parkinsons sjukdom, demens vid Parkinsons sjukdom, Lewy body-demens utgör andelen av tau/betaamyloid vid så kallad ”biomarkör stratifiering” 10 procent vid Parkinsons sjukdom, 35 procent vid demens vid Parkinsons sjukdom och hela 70 procent vid Lewy body-demens. Självklart är detta också ingången för en felkälla vid analystolkningar av resultat. Kanske en subgrupp svarat bra men döljs av de övriga. Följer man logiken i detta landar man istället i ”synukleinspecifika terapier” respektive syn+ ”tau/betaamyloidspecifika terapier” i framtida kliniska prövningar. Coughlin et al resonerar i Mov Dis 2020 Jan; 35(1):5-19 om detta: *”Future work integrating harmonized assessments and genetics in PD with dementia, dementia with Lewy bodies followed to autopsy will be critical to further refine the classifications into biologically distinct endophenotypes” … ”this approach will help facilitate clinical trial design for both symptomatic and disease-modifying therapies to target more homogenous subsets of Lewy body disorders patients with similar prognosing and underlying biology”*. Så sammanfattningsvis kan man i ett framtidsscenario se en studie i prodromal fas av sjukdom med biomarkör/er som med tillräckligt stor säkerhet och relativt kort tidsrymd förutser switch från tidig prodromal fas till klinisk manifest fas. Gruppen som studeras bör vara genetiskt subgrupperad, fenotypad som med REM-sömnstörning respektive utan REM-sömnstörning och Alzheimers sjukdom ska vara exkluderat liksom vaskulär komorbiditet.

De rating scales man behöver för att följa förlopp är en stor utmaning i sig. Svagheter som dagens skalor har är till exempel begränsade möjligheter att studera neuroprotektiva effekter, mix av symtom som påverkar livskvalitet, krav på mycket långa uppföljningar och då helst av samma raters.

Progress kan också följas med neuromelanin MRI. RT-Quick har använts för att påvisa switch från alfasynukleinnegativitet till alfasynuklein-positivitet över tid i liquor hos patienter med REM-sömnstörning.

Real Time Quaking induced conversion (RTQit) ger information om olika alfasynukleinpatologisträngar vid multipel systematrofi respektive Parkinsons sjukdom. Dock är är ingen nytta avseende progressionsprofiler visat.

Digital teknik av typ ”PD Mobile Application” ger förutsättningar för objektiv självskattning över tid. Ett exempel är PASADENA-studien där man studerade effekterna av den monoklonala antikroppen prazinezumab parenteralt vid tidig Parkinsons sjukdom. Här visade man minskad progressionshastighet, som utgjorde ”secondary outcome” efter 1 år.

Ett tydligt exempel annars är aducanumab där FDA gett ett tidsbegränsat approval på grund av att man påvisat minskad amyloidinlagring i alzheimerstudierna EMERGE and ENGAGE men kräver kliniskt påvisad minskad progression kliniskt för att godkännandet ska kvarstå på sikt.

Framför allt gäller det att lära av tidigare misslyckanden och söka nya vägar framåt.

Beomseok Jeon från Seoul National University Hospital avslutade med **höjdpunkter och framåtseende mot 2022**.

Symtomatiska dopaminerga kliniska studier varvas med symtomatiska icke-dopaminerga och även sjukdomsmodifierande farmakoterapier. De förstnämnda har varit framgångsrika medan de sistnämnda inte har varit lika framgångsrika.

Sjukdomens heterogenecitet, utmaningen med att välja biologiska OCH kliniska biomarkörer som är lämpliga att följa. Samsjuklighet inom CNS hos individen är vanlig vid Parkinsons sjukdom, detta komplicerar också forskningen, och ses hos upp till tre av fyra i en äldre befolkning. Sannolikt måste man exkludera parallell tau-/betaamyloid-patologi hos studerade parkinsonindivider.

Vid insjuknande i hög ålder ser man mycket ofta vaskulär sjukdom, alzheimerpatologi med mera vid autopsi *post mortem*. För att kunna genomföra klinisk forskning föreslås genetisk subtypning och beskrivning av vilken fenotyp den undersökta individen utgör (RBD+/- etc.), samt att man exkluderar Alzheimers sjukdom och vaskulära förändringar.

Timing av studierna, det vill säga att starta i tidigare faser av sjukdomen är väsentlig. I dag görs många studier i fas 3 av 4 istället för i fas 2 av 4.

Real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) för detektion av prionproteiner presenterades i Lancet Neurology 2021:20, 203-12 och hade då använts i en longitudinell observationsstudie hos individer med isolerad rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. Likaså kan *hudbiopsier* för påvisande av alfasynuklein användas som biomarkör för Parkinsons sjukdom.

Begränsningar vad gäller kliniska rating scales är uppenbara. Fluktuationer, komplexiteten av olika faktorer som påverkar livskvalitet, behovet av lång uppföljningstid och en och samma uppföljare samt avsaknaden av markörer för neuroprotektiva effekter är uppenbara.

Behovet av att applicera modern ”PD mobile applications” som kan lagra och hantera data som enkelt kan kondenseras och analyseras beskrevs som en tydlig väg framåt.

Beomseok Jeon lyckades sammanfatta ett flertal av de vanligt förekommande misstagen som görs i den kliniska forskningen av dessa neurodegenerativa sjukdomar och hade flera goda exempel från till exempel demensområdet som brottas med liknande utmaningar. Så vägen framåt för att nå sjukdomsmodifierande behandling där forskningstekniska och praktiska utmaningar har identifierats och tagits hänsyn till, utnyttjandet av ny teknik i den ofta långvariga prospektiva utvärderingen pågår samtidigt som grundforskningen jobbar hårt för att finna rätt patofysiologisk struktur att angripa samt rätt skuggmarkör att följa förutom klinisk outcome.

När global forskning och möten kan fortsätta framåt utan pandemiska begränsningar ser vi framåt mot nya viktiga rön i den så viktiga forskningen runt neurodegenerativa sjukdomars patogenes.

ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD

Lamotrigin Aurobindo
lamotrigin

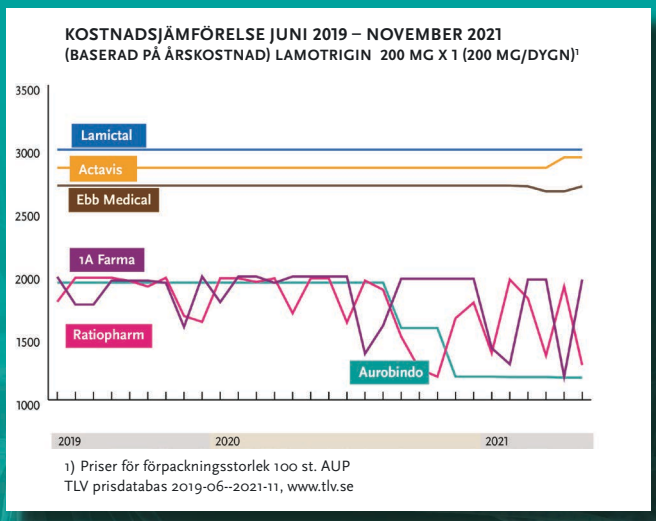
Vid behandling av bipolär sjukdom och epilepsi.

Välj ett billigt alternativ!

Flera regioner rekommenderar utbyte till det billigaste generikaalternativet.

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

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



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

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

Lamotrigin Aurobindo (lamotrigin) N03A [Rx] (F). **Epilepsi**: Vuxna och ungdomar från 13 år och äldre: Tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall. Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Lamotrigin Aurobindo ges som tilläggsbehandling men kan ges som initialt antiepileptikum vid start av behandling av Lennox-Gastaut syndrom. Barn och ungdomar från 2 till 12 år: Tilläggsbehandling av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Monoterapi av typiska absenser. **Bipolär sjukdom:** Vuxna från 18 år och äldre: Prevention av depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder. Lamotrigin Aurobindo är inte indicerat för akut behandling av maniska eller depressiva episoder. Tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2021-10-05

Neuroradiologisk A-B

I denna artikelserie av neuroradiolog **David Fällmar** kommer du att presenteras för fyra neuroradiologiska begrepp i varje nummer. Serien inleddes i förra numret, och turen har nu kommit till bokstäverna E, F, G och H. Det huvudsakliga syftet är att bidra till en neuroradiologisk allmänbildning – för att underlätta för dig som skriver neuroradiologiska remisser och läser utlåtanden, men även för att främja kommunikationen över telefon och under röntgenronderna.

> Strålning och stråldos kan mätas och uttryckas på en rad olika sätt, så det kan hända att samma fråga renderar olika svar.

E. EFFEKTIV DOS

Ett vanligt scenario i röntgenvärlden är att någon frågar hur stor en stråldos är för en viss undersökning. Frågeställaren har då oftast en spänd och sprittande förhoppning om att svaret ska vara begripligt, helst som en jämförelse med något annat, något som kan användas som en konkret måttstock. Innerst inne vet dock de flesta att svaret kommer bestå av en hypotetisk siffra följt av en enhet som man kan ta gift på att man ald-

Del 2.
E–H

och C-D-lära

rig någonsin hört talats om i hela sitt liv. Därmed finns en mental beredskap för att – oavsett hur svaret lyder – nicka eftertänksamt och därefter kvickt byta samtalsämne. Strålning och stråldos kan mätas och uttryckas på en rad olika sätt, så det kan hända att samma fråga renderar olika svar.

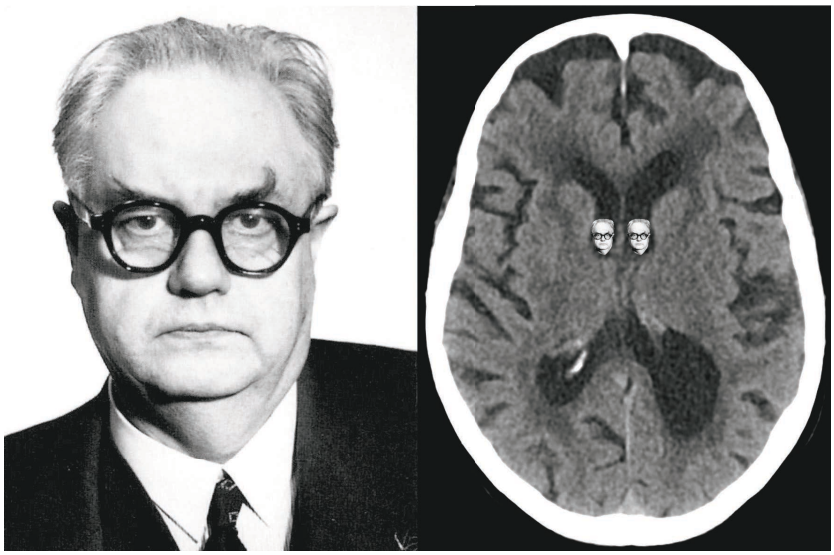
Radioaktivitet kommer av att instabila grundämnesisotoper spontant sönderfaller till ett mer stabilt tillstånd, till exempel när fluor-18 sönderfaller till syre-18. Detta sker med en viss halveringstid (110 minuter för ^{18}F), vilket kan mätas som Becquerel (Bq) eller Curie (Ci). Vad som avges vid sönderfallet kan vara av olika slag, och en specifik variant är när positroner avges, vilket i ett andra steg kan utnyttjas för att mäta fotonstrålning i en PET-kamera. När det handlar om nuklearmedicin och strålning från sönderfall är det värt att komma ihåg att det är patienten som strålar och inte kameran! Marie Curie, som dagligen hanterade radium och polonium utan skyddsutrustning, ligger begravd i en blykista av samma anledning. *Röntgenstrålning* – vilket ingår i en datortomografi – skiljer sig däremot från den strålning som radioaktiva ämnen genererar. Röntgen handlar istället om väldigt energirika fotoner som skapas på elektrisk väg med en kraftig rörspänning och skjuts genom patienten. Röntgenfotoner innehåller 100.000 gånger mer energi än synligt ljus, och har därmed mycket kor-

tare våglängd – vilket är synonymt med högre frekvens. Energinivån kan uttryckas med enheten elektronvolt (eV, oftast med prefixen kilo). Dos som absorberas i kroppen, och därmed har möjlighet att skada oss, alternativt bekämpa tumörceller, mäts i Gray (Gy). När det handlar om datortomografi (DT) får man en viss mängd strålning per ”snitt”. Multiplicerat med längden på den avbildade kroppsdelen får man det logiska måttet doslängdsprodukt (DLP), som uttrycks i enheten Graycentimeter (Gycm, oftast med prefixen milli). Om två olika DT-apparater eller protokoll ska jämföras är detta ett användbart mått. Den absorberade dosen kommer vara individuell för olika patienter men kan hållas jämn om jämförelsen görs på en plastdocka (ett fantom).

Både röntgenstrålning och strålning från radioaktivt sönderfall är *joniserande* strålning, vilket innebär att de – vilket namnet antyder – kan göra atomer till joner, och därmed skada molekyler. I synnerhet DNA-molekylen är känslig för sådan skada. Det är orsaken till att vi behöver bekymra oss för stråldoser. Vi strävar efter ett mått som har bäring på hur skadligt det är för oss som människor. Det första sättet att mäta stråldosens verkan var genom HED, HusErytemDosen, det vill säga hur röd huden blev efter strålningstillfället. Inte ett helt optimalt sätt kan vi retrospektivt konstatera. In kommer Rolf Sievert [Figur E], en svensk fysiker som studerade i Uppsala på 1910-talet och disputerade 1932 vid Uppsala universitet. Däremellan arbetade han bland annat på Radiumhemmet. Han lärde oss bland annat att de olika strålslagen (fotoner, elektroner, alfapartiklar) påverkar vävnad olika. En alfapartikel är 20 gånger så farlig för vävnad jämfört med en foton vid samma absorberade dos. Sedan 1979 har dosekvivalenten för joniserande strålning, vilket gör olika strålningstyper jämförbara, burit hans namn.

Till saken, vilket i detta fall är bokstaven E och begreppet effektiv stråldos. Det är alltså ett mått som vill visa oss hur stor *riskökning* vi tillför patienten. Olika organ i kroppen är olika strålkänsliga. Blodbildningen och vävnader som delar sig ofta är mycket mer känsliga än neuron och osteocyter. På det neuroradiologiska planet kan joniserande strålning orsaka eller påskynda katarakt medan risken att utveckla hjärntumörer är ganska liten, jämfört med malignitetsrisk i andra organ som utsatts för samma stråldos. Varje organ har en viktningsfaktor (en siffra mellan 0,01 och 0,12) som stråldosen multipliceras med för att räkna ut den effektiva dosen, eller ”risken”. Lite förvirrande är det dock att både ”ekvivalent dos” och ”effektiv dos” mäts i Sievert, och alla som suckar högt nu har mina fulla sympatier.

I praktiken är stråldoser olika höga på olika sjukhus, eftersom det alltid görs delvis subjektiva avvägningar för hur låg bildkvalitet man är beredd att acceptera för att hålla doserna nere. Olika kameror, eventuella filter och andra tekniska skillnader spelar naturligtvis också roll. Nu kommer det lite siffror: Ett exempel på effektiv dos för en DT hjärna* är 2 mSv (med en DLP på 850 mGycm), medan en DT buk kan ge 7 mSv (med en DLP på 400 mGycm). Som jämförelser kan nämnas att en FDG-PET kan ge 4,5 mSv, en tandröntgen kan ge 0,01 mSv och en flygning till New York kan ge 0,05 mSv. Ibland används begreppet ”medelsvenskens årsdos” och då avses en kombination av naturlig bakgrundsstrålning, bland annat kosmisk strålning och andra faktorer som vi i vardagen utsätts för (inklusive en genomsnittlig mängd medicinsk radiologi). Denna medeldos uppgår till 3 mSv per år. Som kuriosa kan nämnas att en dos på 3 Sv (utan milli!) sannolikt leder till döden inom några dagar och att saneringsarbetarna på Tjernobyl utsattes för 50 Sv av tio minuters saneringsarbete. Genom att äta en banan utsätts du för 0,1 mikroSievert eftersom den innehåller mycket kalium, vilket i viss utsträckning består av den aningen instabila isotopen kalium-40. Begreppet ”bananekvivalent dos” kan därför användas (med försik-



Figur E – effektiv dos. Bilden till vänster visar Rolf Sievert (bildkälla: Riksarkivet). Bilden till höger visar en vanlig DT hjärna med 2 milliSievert stråldos. Patienten som avbildats har lätt/måttlig generell atrofi och periventrikulära vitsubstansförändringar.

*Exemplet ovan gäller dubbelenergiprotokollet på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Vissa andra sjukhus ligger lite lägre i sin dosering av DT hjärna, men har också lägre bildkvalitet.

Neuroradiologisk A-B

tighet) för att på ett raljant sätt påpeka litenheten hos en strålkälla.

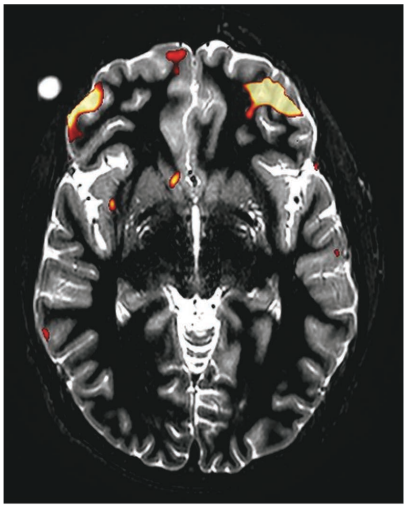
Den vetgiriga läsaren vill nu veta *exakt* hur mycket risken för cancer ökar av en undersökning. Grovt brukar siffran 5 procent per Sievert nämnas, vilket ger 0,005 procent per milliSievert, vilket i sin tur ger 0,01 procent för en DT hjärna. Det ska tydligt framhävas att risken dels är ett hypotetiskt estimat, och dels är påtagligt åldersberoende. För medelålders och äldre patienter som har en medicinsk indikation för undersökning är strålning från datortomografier i praktiken inte ett problem.

F. FMRI

Funktionell magnetresonanstomografi (fMRI) har inneburit en revolution för psykologisk grundforskning och har blivit ett flitigt använt verktyg. En sökning efter artiklar i Embase på termen ger över etthundratvåtusen träffar (skulle du läsa tre fMRI-artiklar om dagen skulle det alltså ta hundra år att läsa det som redan nu finns publicerat). Medan tidigare psykologiska paradigm har rört sig på en abstrakt nivå genom att tala i termer av betingning, arketyper, symbolik, samt de ökända ”jaget” och ”detet”, så har fMRI hjälpt till med att sätta psykologiska fenomen på plats – i hjärnan. Kring millennieskiftet var fokus mycket på ren lokalisation, och många frestades med viss rätta att kalla hela verksamheten för högteknologisk frenologi. Nyare teknik som analyserar konnektivitet tar istället hänsyn till olika funktionella eller kognitiva nätverk, som interagerar med varandra och som ligger närmare modern kognitiv psykologi. Men vi tar det från början:

Ordet ”funktionell” i fMRI är ospecifikt och kan egentligen ses som en bredare term för alla magnetkameratekniker som studerar funktioner. I praktiken avses en mätning av skillnader i blodflöde, som ett indirekt tecken på att en viss del av hjärnan ökat eller minskat sin aktivitet på grund av ett stimulus eller någon annan skillnad i tillstånd. Undersökningen kan genomföras i en helt vanlig MR-kamera med ekoplanarsekvenser. Det går bra i 1,5T men blir bättre signal i 3T. Extra utrustning är inte strikt nödvändigt men kan behövas för vissa moment, till exempel att visa bilder för försökspersonen eller erbjuda en tryckknapp för interaktion. Även luktämnen eller smärta kan åsamkas försökspersonen via icke-magnetisk apparatur. Klassisk fMRI med blockdesign går ut på att man (i block om cirka 30 sekunder) varvar två olika stimuli som har en väl utvald skillnad, under ett antal minuter. Ett exempel på ett paradigm kan vara bilder av arga ansikten jämfört med neutrala ansikten. En subtraktionsbild (sammanställt av hundratals mätningar) visar sedan vilken del i hjärnan som aktiveras av själva ”argheten” i bilden (jämfört med neutrala ansikten). Otaliga varianter av detta har publicerats. Det som mäts är den ökning av blodflöde som sker autoregulatoriskt i ett område av hjärnan efter en tillfälligt ökad neural aktivitet. Figur F1 visar vilka områden i min (författarens) hjärna som aktiveras, när jag ser bilder av min hustru Helena, jämfört med bilder av andra och för mig okända kvinnor i samma ålder. Undersökningen utfördes samma år som vi gifte oss och kan väl i ärlighetens namn representera den ganska torra form av romantik som bättre hälfter till neuroradiologer får nöja sig med.

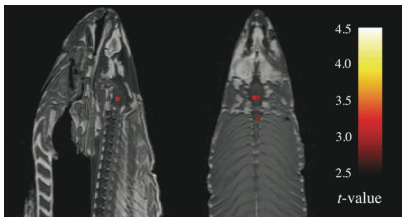
Den klassiska blockdesignen har en kusin som kallas eventbaserad design. Under tiden som försökspersonen (eller, i undantagsfall, patienten) ligger i kameran och undersöks noteras vissa tillfällen, eller ”events”. Detta kan till exempel vara att en försöksperson får se upprepade bokstavskombinationer, och ska trycka på en knapp när försökspersonen varseblir att någon kombination upprepas eller är betydelsebärande. Då kan områden för igenkännande eller språkförståelse lokaliseras. Ett kliniskt exempel är att en patient med epilepsi samtidigt (inne i kameran) har MR-kompatibel EEG-avläsning. Då kan exakta tidpunkter för epileptiforma händelser på EEG märkas ut och adderas ihop, varpå fMRI-bilden kommer visa vilken del av hjärnan som är aktiv vid dessa tidpunkter.



Figur F1 – fMRI. Bilden visar en transversell inversion recovery av författarens hjärna, med en färgkodad fMRI-sekvens överlagrad. Protokollet var en blockdesign där bilder av den nygifta författarens fru utgjorde testblocket, och bilder av andra (ungefär lika snygga) tjejer utgjorde kontrollblocket. Hustruspecifika områden förelåg främst prefrontalt och orbitofrontalt. Den vita sfären på tinningen är en vitaminkapsel tejpad på huden, som används för att säkerställa vilken sida som är höger när dicombilderna exporteras till ett separat program (och risk för spegelvändning föreligger).

Mycket av den omfattande fMRI-forskning som kom i början av 2000-talet har kritiserats metodologiskt. Dels så innehöll flera av de vanligaste mjukvarorna som räknar ut statistiska skillnader felaktigheter som ledde till en överrisk för falskt positiva fynd (vilket bland annat påpekades 2016 av Anders Eklund i Linköping), men ur ett större perspektiv omfattades fMRI-studier även av den replikationskris som kom att dominera den offentliga diskursen inom psykologisk forskning under stora

och C-D-lära



Figur F2 – fMRI. Bilden visar en adult Salmo salar som i en MR-kamera visades emotionellt laddade bilder av människor och där en BOLD-signal med t-värde 3,15 kunde uppmätas med ett p-värde <0,001 (ej korrigerat för upprepade jämförelser), trots att fisken var död. Bild från Bennett et al, 2009.

delar av 2010-talet. Många av studierna var ganska små och vid försök till upprepning erhölls inte samma resultat. Utöver individuella och kontextuella faktorer kunde små detaljer i upplägg, statistisk procedur eller teknik påverka resultatet. En publikation som satte fingret på flera av de nämnda problemen är den berömda laxen. Craig Bennett et al, visade emotionellt laddade bilder för en fullvuxen atlantlax och kunde uppmäta en statistiskt signifikant BOLD-differens i stora delar av laxens hjärna. Den starkaste poängen med denna studie var att laxen var död* vid undersökningstillfället, och att den uppmätta aktiviteten var en kombination av signalbrus och en låg tröskel för differens – utan korrektion för multipla jämförelser. Figur F2 visar den ”aktivitet” som på detta sätt kunde frammanas. Författarna belönades med IgNobel-priset för sin upptäckt.

En bidragande anledning till att fMRI kunde bli en så stark drivkraft för såväl akademisk som populärvetenskaplig förankring av psykologisk forskning är den starka visuella effekten som en bild av en hjärna med färglagda regioner bidrar med. De amerikanska forskarna McCabe och Castel visade bland annat i en uppmärksammad artikel 2008 att en vetenskaplig studie bedömdes vara mer trovärdig om resultaten presenterades i form av en bild av en hjärna med färgkodade regioner, jämfört med om samma resultat presenterades som ett stapeldiagram. Sannolikt spelar det an på våra förutfattade meningar om vad som är pålitlig och sanningssökande vetenskap. Med andra ord passar det väl in i det rådande upplevda paradigmet för modern vetenskap (eller, för att tala med Jung, med vårt ”kollektiva undermedvetna”).

> Om två relevanta områden i hjärnan har fått stärkt eller försvagad konnektivitet kan detta kopplas till förändringar i symtombilden och leda till ökad förståelse för de underliggande processerna.

Modern fMRI-forskning har till viss del lämnat ovan nämnda problem bakom sig. Fokus ligger nu istället på att studera nätverk och konnektivitet. Redan tidigt i utvecklingen av kognitiv psykologi beskrevs nätverk av nervceller med komplexa nivåer av inbördes konnektivitet, och hierarkiska nivåer av olika skallösa nätverk, som tillsammans genomför kognitiva processer. Funktionell konnektivitet kan nu mätas kvantitativt med hjälp av ”resting state fMRI” (begreppen förkortas ibland fc respektive rs). En försöksperson ligger i kameran utan några särskilda instruktioner, och ett stort antal mätningar av blodflödesförändringar samlas in under ett antal minuter (till exempel 7 minuter). Områden i hjärnan som samvarierar, det vill säga får ökat blodflöde samtidigt, bedöms vara fysiologiskt ihopkopplade, och vice versa. Det kan tyckas kontraintuitivt att man kan uttyda hjärnans dolda arkitektur utan alla fiffiga upplägg som vi vant oss vid från de tidigare fMRI-försöken. Faktum är dock att rs-fMRI, där objekten bara ligger still i kameran, kan urskilja en handfull separata nätverk på ett ganska robust och reproducerbart sätt. Detta är fascinerande och förtjänar en helt egen artikel, men det mest uppmärksammade av dessa allmänmänskliga nätverk är utan tvekan ”default mode network”. Det handlar om en uppsättning ej angränsande regioner i hjärnan som stiger i aktivitet när vi inte gör något särskilt utan bara är passiva (eller ligger och ”tänker på annat”, eller hur man nu vill uttrycka det). Detta nätverk styrs från precuneus och är starkt kopplat till Alzheimers sjukdom. Två generella fördelar med resting state är att det tar bort en del metodologisk bias och att det går att genomföra utan medverkan – till och med på medvetslösa patienter. Funktionell konnektivitet kan användas före och efter en intervention för att kvantitativt mäta vad som har hänt i hjärnan, till exempel efter en behandling med kognitiv beteendeterapi eller transkraniell magnetstimulering. Om två relevanta områden i hjärnan har fått stärkt eller försvagad konnektivitet kan detta kopplas till förändringar i symtombilden och leda till ökad förståelse för de underliggande processerna. Personligen ser jag fram emot att denna teknik kan leda till att vi i framtiden kommer kunna förstå sjukdomar som schizofreni och autism, och kanske till och med hjälpa till med differentialdiagnostik och subgruppering. En annan applikation som skulle kunna användas kliniskt är att undersöka kognitiva processer hos en med-

*Försteförfattaren till laxartikeln avslöjade senare i en intervju att han å ena sidan köpte laxen för egna pengar, men å andra sidan åt upp den efter att studien var genomförd.

Neuroradiologisk A-B

vetslös person för att avgöra om högre funktioner är intakta.

I klinisk rutin finns ett visst utrymme för klassisk uppgiftsbaserad fMRI, främst vid preoperativ utredning av patienter med epilepsi eller vid tumörer som ligger nära ”elokventa” områden. Viktiga funktioner som språkexekution, samt handens och ansiktets motorik, har högt värde i ett avgörande mellan nytta och risk med en operation. Det finns många olika varianter av språkparadigm, men ett av de mest robusta går ut på att patienten visas en bokstav i taget och har i uppgift att, tyst för sig själv under tiden kameran skannar, hitta på ord som börjar på den bokstaven. Resultatet kan i första hand användas för att påvisa språkproduktionens lateralitet. Det är nästan alltid på vänster sida, även hos vänsterhänta. Dessutom ses starkast BOLD-signal oftast i Brocas area. Handens motorik testas med fingeroppositionsrörelser och munnens motorik genom att (exempelvis) pressa tungan mot gommen eller kinden. Paradigmen begränsas delvis av att huvudrörelser måste undvikas till varje pris eftersom metoden är mycket känslig för rörelseartefakter.

> ”Kontentan blir att vi kan fortsätta använda kontrastmedel när det behövs, men att en allmän försiktighet råder och att det är bättre att avstå när det inte behövs.

G: GADOLINIUM

Inte mindre än nio av våra naturligt förekommande grundämnen har upptäckts i den oansenliga Ytterby gruva, belägen i Stockholms skärgård. Flera av dessa har fått sina namn efter själva fyndplatsen (Yttrium, Ytterbium, Terbium, Erbium), eller av den geografiska platsen i vidare bemärkelse (Holmium, Scandium, Tulium). Den svensk-finske kemisten Johan Gadolin, utbildad vid Uppsala Universitet, blev också förevigad med ett eget grundämne, vilket är få förunnat. Många år senare kom någon på den häpnadsväckande idén att injicera denna sällsynta jordartsmetall i blodet på patienter, för att störa det lokala magnetfältet i patologisk vävnad (men det är en helt annan historia). Gadolinium är så pass skadligt för oss att vi måste gömma det från kroppen i ett stort skyddande hölje som kallas kelat. De skyddande kelatmolekylerna kan vara linjära eller cykliska till formen, vilket vi får anledning att återkomma till.

Konceptet med jodhaltiga och bariumhaltiga kontrastmedel, som används vid DT och röntgengenomlysning, är enkelt; stora atomer bromsar röntgenstrålning och syns som högattenuerande på bilden (vit). De kontrastmedel som används till MR fungerar annorlunda. När gadoliniumatomen passerar genom kroppen kommer närliggande protoner (som framför allt ingår i vattenmolekyler) att påverkas magnetiskt. Mer specifikt förkortas deras relaxationstid, vilket är det vi mäter med T1-viktade MR-bilder. Den skillnad som ses mellan T1-viktade bilder utan och med kontrastmedel beror alltså på hur mycket gadolinium som hamnat där, men det är inte kontrastmedlet i sig som syns utan dess påverkan på andra protoner. När hjärnan avbildas ”med kontrast” görs det oftast flera minuter efter att kontrastmedlet injicerades. En kontrastmedelsuppladdning i hjärnan speglar således i stor utsträckning områden där plasma läckt ut till det extracellulära rummet utan att omedelbart återgå till kretsloppet. Detta kan ses vid blodhjärnbarriärskador, som kan utgöras av inflammatoriska lesioner eller av tumörer med patologiska (läckande) blodkärl.

Alla läkare vet att jodhaltiga kontrastmedel bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion. Situationen är lite liknande för gadolinium, men av delvis andra orsaker. Gadoliniumhaltiga kontrastmedel kan vara nefrotoxiska på ett liknande sätt som jodhaltiga, men eftersom doserna (räknat i mol) är så mycket lägre är problemet avsevärt mindre. Om patienterna redan fått en dos jodkontrast ska man inte glömma att dosen och risken blir kumulativ, om man går vidare med kontrastförstärkt MR. Parallellt finns en komplikation som heter nefrogen systemisk fibros (NSF). Detta uppmärksammades mycket i början av 2000-talet och kopplades till gadoliniumhaltiga kontrastmedel vid samtidig låg njurfunktion. Det finns alltså två orsaker till att vara försiktig vid låg GFR, men trots detta kan gadolinium ges med större frikostighet än jod. I synnerhet i spannet mellan 30 och 45. Om den förväntade nyttan av undersökningen bedöms som stor kan kontrastmedel naturligtvis ordineras trots relativa kontraindikationer, men då efter en individuell läkarbedömning. De senaste åren har väldigt få fall av NSF noterats, vilket kan bero på en kombination av en större försiktighet och modernare (icke-linjära) preparat.

En tredje orsak till försiktighet med att administrera gadolinium diskuterades livligt under andra halvan av 2010-talet och handlar om inlagring. Det har länge varit känt via biopsier och obduktioner att gadolinium till viss del lagras, men det som fick fart på debatten var en serie artiklar som visade att inlagringen syntes på MR-bilder av hjär-

och C-D-lära

Figur G – gadolinium. Nio av våra naturligt förekommande grundämnen har upptäckts i Ytterby gruva, Resarö, Stockholms skärgård. Ett av dessa är gaudolinium som fått sitt namn efter den svensk-finske kemisten Johan Gadolin. Foto: Lennart Halling/Tekniska Museet Stockholm.

nan, bland annat i nucleus dentatus. Sådant väcker nämligen radiologers intresse, och på kongresserna stod företrädarna för industrin på kö för att lugna bekymrade åhörare. Kontrastmedeltillverkaren Guerbets annars så klatschiga slogan ”Contrast for life” kändes inte längre lika fräsch. För att göra en lång historia kort så är det främst kontrastmedel som har sitt gadolinium i ett linjärt kelat som orsakar bekymmer, och inom neuroradiologin har det länge varit rutin att använda makrocykliska kontrastmedel. Kontentan blir att vi kan fortsätta använda kontrastmedel när det behövs, men att en allmän försiktighet råder och att det är bättre att avstå när det inte behövs.

Gravida patienter däremot får inte gadolinium. Detta passerar nämligen till fostervattnet, men inte tillbaka, utan återcirkulerar till fostret om och om igen. Som alltid går det att göra undantag i yttersta nödfall, men det är svårt att tänka ut ett scenario där gadolinium är helt nödvändigt på en gravid patient. Såväl perfusionsbilder (arterial spin labelling, ASL) som arteriella och venösa angiografier kan göras utan kontrastmedel. Nya tekniker såsom IVIM (intravoxel incoherent motion) och APT (amide proton transfer) och många andra är också på väg in i radiologens verktygslåda, exempelvis för att kartlägga tumörer. Men ammande kvinnor då? Det finns vagt formulerade råd om att pumpa ut mjölk inför undersökningen som sedan kan ges på flaska första dygnet efter. Orsaken till rådet är svagt förankrade och anses som en försiktighetsåtgärd. Slår vi upp kontrastmedlet Gadovist i FASS läser vi: ”Vid kliniska doser förväntas inga effekter på spädbarn på grund av de små mängder som utsöndras i mjölken och låg absorption från tar-

Neuroradiologisk A-B

men”. Det finns däremot en tanke om att mjölken kan smaka annorlunda vilket (teoretiskt) kan påverka barnets vilja att amma. Det uppenbara kontraargumentet är att plötslig flaskmatning under stökiga omständigheter på sjukhus kan störa amningsrutinerna ännu mer, vilket kan ge negativa konsekvenser. En review-artikel om neuroradiologi vid graviditet och amning som nyligen publicerades i Neuroradiology (Proenca et al, 2021) lyfter fram att det är kvinnans beslut men att flera olika internationella riktlinjer nu rekommenderar att amningen fortsätter som vanligt.

> Utifrån befintliga studier brukar ett fönster mellan tredje och femte dagen anges som optimalt för prognostisering.

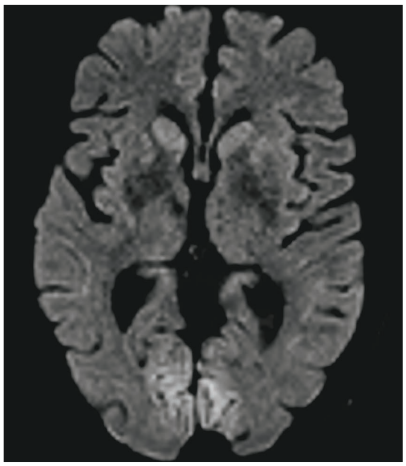
H: HJÄRTSTOPP

Efter en klassisk hjärninfarkt uppstår en serie förändringar som på olika sätt kan påvisas radiologiskt. Redan efter några minuter uppstår nedsatt diffusion på grund av ett cytotoxiskt ödem i den skadade vävnaden, vilket kan påvisas med MR. Under de första timmarna kan vävnaden se normal ut på nativ DT, men perfusionsundersökning kan i samma tidsfönster avslöja en informativ kombination av sänkt blodvolym och förlängd genomblödningstid, och en DT-angiografi kan ofta påvisa en ockluderad artär. Efter några timmar blir den infarcerade vävnaden lågattenuerande på DT (på grund av ett joniskt ödem) och om patienten avbildas igen efter några dagar kan vi ibland se laminär nekros eller hemorragiska inslag.

Efter en generell hypoxi, som efter ett tillfälligt hjärtstopp eller hängningsförsök, är händelseförloppet annorlunda. Den radiologiska bilden kommer bero på hur grav och hur långvarig hypoxin var. En viktig skillnad är att de radiologiska fynden utvecklas enligt ett långsammare förlopp. I praktiken görs nästan alltid en akut DT hjärna mycket tidigt i förloppet för att inte missa en blödning, och då förväntar vi oss inga särskilda fynd. Även om vi ibland kan se diffusionsnedsättningar på MR redan efter några timmar är bilden inte fulminant förrän senare i förloppet. Utifrån befintliga studier brukar ett fönster mellan tredje och femte dagen anges som optimalt för prognostisering. Då avses att den radiologiska bilden blommat ut fullt och att risken för att underskatta skadornas omfattning är som lägst. Om MR av praktiska skäl inte kan genomföras kan en DT ge en liknande bild, men med betydligt lägre sensitivitet och ett högre inslag av osäkerhet. Ibland kan generell hjärnsvullnad och lågt attenuerande basala ganglier avslöja en (omfattande) skada.

Infarkter och hypoxier som inte avbildas förrän efter cirka två veckor kan underskattas. På MR kan då den utmärkande diffusionsnedsättningen ha gått tillbaka, och på DT finns ibland en ”pseudonormalisering” som innebär att död vävnad i ett visst skede av nedbrytning har samma attenuering som frisk hjärnvävnad.

En generell hypoxi kan ge utslag i olika delar av hjärnan, men det typiska är ett symmetriskt mönster. En del patienter får generellt nedsatt diffusion i basala ganglierna, medan andra har fläckvis kortikal påverkan. En del får omfattande skador i areorna för syn, motorik och sensorik vilket ger en distinkt radiologisk bild. De patienter som överlever kan i efterförloppet få kortikala atrofier inom samma områden. Omfattande kortikalt engagemang är naturligtvis förenligt med sämre prognos, men inga gränsvärden finns som är lämpliga för klinisk rutin. En bred och informativ artikel i Läkartidningen från juni 2017 finns tillgänglig för den som vill veta mer.



Figur H – Hjärtstopp. Figur H visar en patient som genomgått två hjärtstopp under samma dygn. Hjärt-lung-räddning pågick i 20 respektive 5 minuter. Detta är en diffusionsviktad MR-bild med b-värde 1000 som togs på tredje dygnet efter ictus. Occipitalt och i nucleus caudatus ses förhöjd signal som tecken till nedsatt diffusion. Det ses dock ingen uttalad hjärnsvullnad. Vid kliniskt uppvakningstest gjorde patienten ett försök att öppna ögonen.

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

Faktagranskat av Per-Erik Åslund, sjukhusfysiker, och Johan Wikström, professor i neuroradiologi.

och C-D-lära

Ortopedverkstaden är i direkt anslutning till Neurology Clinic. Vilket ger patienterna en effektivare och personligare behandling.

Neurology Clinic Stockholm

har det mesta under samma tak

17 år efter starten på Läkarhuset Odenplan med bara två läkare är neurologen Tor Ansved i dag verksamhetschef på Neurology Clinic Stockholm med 36 medarbetare och drygt 20.000 fysiska patientbesök per år. Kliniken har inte bara vuxit utan även utvecklat ett ovanligt och fruktbart samarbete med fysioterapeuter och ortopedingenjörer som finns i samma byggnader vid Sophiahemmet. Att ha allt samlat fysiskt och att arbeta teambaserat är till stort gagn för både patienter och personal.

Tor Ansved är docent och specialist i både neurologi och klinisk neurofysiologi. För snart 18 år ledsnade han på det alltmer administrationstyngda arbetet som överläkare och studierektor på Neurologiska kliniken på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna och bestämde sig 2004 för att tillsammans med en kollega öppna den privata mottagningen Neuroenheten vid Odenplan.

– 2010 bytte vi namn till Neurology Clinic Stockholm och två år senare flyttade vi till de nuvarande lokalerna nära Sophiahemmet, i det som tidigare var gamla allmänna BB, berättar han.

Och sedan dess har mycket hänt. När Neurologi i Sverige besökte kliniken för fem år sedan (2/2016) var antalet patientbesök per år omkring 15.000, i dag är siffran över 20 000. Antalet medarbetare har inte ökat lika mycket, i dag finns det totalt 36 anställda, bland annat 12 neurologer och fem neurofysiologer. Två av neurologerna är även neurofysiologer.

Kliniken är privat men har ett avtal med regionen och tar emot runt 8.500 remisser från primärvården och olika organspecialister varje år.

– Vi har ett utmärkt samarbete med både storsjukhusen och primärvården. Det blev en revidering av vårdvalet i september vilket bland annat innebär att vi numera bara kan ta emot remisser från legitimerade läkare, inte längre några från andra vårdaktörer och ej heller egenremisser.

Neurology Clinic Stockholm är en öppenvårdsverksamhet som arbetar med utredning, diagnos och uppföljning av neurologiska sjukdomstillstånd. Behandlingar av till exempel MS och ALS sköts till största delen av storsjukhusen.

– Vi har sedan september i år fått ett större kostnadsansvar för labbprover, utredningar och undersökningar, även dyrbara sådana som till exempel LP, MR och radioisotopundersökningar och vi har tyvärr ingen möjlighet att påverka prissättningen. Detta riskerar på sikt att leda till att patienter som kräver kostbara utredningar inte längre kan utredas hos oss, en utveckling som vore väldigt olycklig ur flera perspektiv, säger Tor Ansved och fortsätter:

– Eftersom vi har allt samlat under samma tak, inklusive den neurofysiologiska verksamheten, har vi möjlighet att utreda snabbare och mer effektivt. Våra patienter behöver inte slussas runt till olika mottagningar för undersökningar, i princip all hjälp finns här, förklarar han och berättar med stolthet hur klinikens verksamhet har utvecklats de senaste fem åren:

– Vi har i dag en specialiserad fysioterapeutmottagning, Neurocampus, med nio neurologispecialiserade fysioterapeuter, och vi samarbetar med ortopedingenjörerna på CampPro. Tillsammans med dessa verksamheter har vi öppnat teambaserade mottagningar för bland annat spasticitet och dystoni

och vi har även gemensamma ronder. Dessutom har vi startat en ortos-gåskola tillsammans med CampPro och det finns också en polyneuropatiskola, säger Tor Ansved och sparar det bästa till sist:

– All verksamhet ligger på samma ställe, i samma byggnader. Och tack vare den geografiska närheten kan vi erbjuda våra patienter snabb access till olika behandlingar.

– Och för medarbetarna är de dagliga tvärprofessionella interaktionerna i till exempel fikarummet jätteviktiga, tillägger han.

Neurology Clinic Stockholm erbjuder med andra ord en närmast heltäckande poliklinisk vård och rehabilitering för regionens neurologiska patienter. Man utreder, diagnostiserar och följer upp i princip alla slags neurologiska sjukdomar.

Tor Ansved, verksamhetschef för Neurology Clinic, är nöjd över hur de har sammanfört flera viktiga komponenter under samma tak. Kliniken huserar i byggnaden som tidigare varit Stockholms BB.

– Vi har en välfungerande samexistens med sjukhusen. De skickar patienter till oss och vi till dem. Det fungerar som en ömsesidig avlastning.

Under pandemin har kliniken haft öppet men digitala besök har prioriterats.

– Erfarenheterna av covid-19 har lett till ett språng framåt när det gäller den digitala utvecklingen.

När det gäller utvecklingen av de mycket långa väntetiderna för att få träffa en neurolog eller neurofysiolog är han dock mindre optimistisk. I dag får patienterna som ska besöka en neurolog på kliniken vänta cirka 24 veckor. Motsvarande siffra för den som söker en neurofysiolog är omkring sju veckor.

– Det är liknande väntetider överallt och det beror på den stora bristen på neurologer i hela landet, säger Tor Ansved, som tycker att allt positivt som har hänt inom neurologin, inte minst många nya, effektiva behandlingsmetoder, borde locka fler till yrket.

NERVSYSTEMET ÄR JU REN ELEKTRONIK

Katarina Giske, specialist i neurofysiologi, valde att byta arbetsplats för två år sedan, från Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge till Neurology Clinic.

– Jag stortrivs här där man arbetar mer strukturerat och inte har tio bollar i luften samtidigt. Samarbetet med andra professioner fungerar utmärkt och jag håller nu på att lära mig ett helt nytt och mycket spännande sätt att arbeta på, med ultraljud.

På sjukhuset i Huddinge handlade Katarina Giskes arbete bland annat om akutundersökningar och ibland IVA-övervakningar.

– På Karolinska Universitetssjukhuset tar man emot svårare och sjukare patienter än här. Deras patienter kräver ofta fler undersökningar och ibland inläggning. Men det betyder inte att vår klinik enbart tar emot mindre krävande patienter. Vi hjälper Karolinska genom att avlasta dem, vi har ett mycket välfungerande samarbete, förklarar Katarina Giske, som i sitt arbete som neurofysiolog huvudsakligen arbetar med sjukdomar i det perifera nervsystemet.

Kollegorna Katarina Giske (till vänster) och Snjólaug Arnardottír (till höger) är båda överens om att klinikens geografiska utsnitt öppnar för viktiga samarbeten och ger mer tid för patienterna.

Orsaken till att hon valde att bli neurofysiolog istället för neurolog handlade om hennes stora intresse för teknik.

– Jag funderade faktiskt på Kungliga Tekniska Högskolan, men det blev ändå läkarlinjen där jag lockades av blandningen av teknik, elektronik och fysiologi i mitt nuvarande yrke. Hela nervsystemet är ju faktiskt ren elektronik.

Katarina Giske är en av fem neurofysiologer på Neurology Clinic.

– Vi tar emot mellan åtta och tio patienter per läkare om dagen och får mellan 100 och 150 remisser i veckan.

– Jag ägnar en stor del av min tid åt epilepsiutredningar, patienter med neuropati, traumatiska nervskador, myopati, karpaltunnelsyndrom med mera.

Hon lär sig för närvarande att använda ultraljud, en ganska ny metod inom neurofysiologi.

– Ultraljud har ändrat vårt arbete mycket. Det är så kul att lära sig något nytt, säger hon och tillägger att hon uppskattar det nära samarbetet med neurologerna på kliniken.

– Det är mycket värdefullt att ha dessa specialistkollegor så nära, särskilt om vi är i behov av akuta konsultationer. Vi har ett tätt samarbete med biomedicinska analytiker och ibland även fysioterapeuter. Det är dessa kollegiala samarbeten som gör att det är så givande att arbeta här där vi alla är under samma tak. Det skapar en trevlig, harmonisk atmosfär, inte minst i det gemensamma fikarummet som betyder mycket för trivseln.

MER TID FÖR PATIENTERNA

Snjolaug Arnardottir har arbetat som neurolog sedan 1998. De senaste åtta åren har hon delat sin tid mellan Karolinska Universitetssjukhuset och Neurology Clinic Stockholm.

– Det är en bra kombination. På Karolinska är jag subspecialist inom muskelsjukdomar, här på kliniken arbetar jag med alla typer av neurologiska sjukdomar. Det är ingen jour här och betydligt färre möten vilket ger mer tid att ägna sig åt patienterna.

Snjolaug Arnardottir kom till Sverige från Island 1994 och valde att utbilda sig till neurolog på inrådan av en chef på den neurologiska klinik på Island där hon arbetade tidigare.

– Jag tänkte, javisst varför inte satsa på neurologi, och det visade sig vara ett klokt beslut. Att arbeta med neurologiska sjukdomar är så spännande, komplext och varierande, säger Snjolaug Arnardottir, som parallellt med det kliniska arbetet började forska om muskelsjukdomar. 2003 disputerade hon med avhandling om muskelsjukdomen inklusionskroppsmyosit.

En viktig orsak till att hon valde att söka en halvtidstjänst på den här privata kliniken tio år senare var att hon ville behålla en bred kunskap om neurologiska sjukdomar, och inte bara arbeta med muskelsjukdomar.

– Jag gillar att man får arbeta med nästan alla typer av sjukdomar inom neurologin här. Som subspecialist finns det en risk att man fastnar i sin specialitet och jag trivs med att träffa olika patientkategorier.

De olika avdelningarna ligger nära varandra vilket har öppnat för goda samarbeten. Tor Ansved tar här emot en patient tillsammans med fysioterapeut Sara Vive och ortopedingenjör Pernilla Ekroth.

Neurologen Rosemary Bremler ser fördelen med att ha fysioterapeuten Anneli Wall nära till hands. Bara en halv trappa upp från hennes undersökningsrum hittar hon fysioterapeuterna när hon behöver diskutera patientfall.

– Vi har fullt upp hela tiden men är ändå mindre splittrade här än på Karolinska Sjukhuset. Där är det alltid något annat som ska göras, jourer, möten, undervisning. På Neurology Clinic kan vi ägna oss mer ostört och engagerat åt patienterna vilket gör oss mer produktiva, vi tar emot fler patienter än på storsjukhusens mottagningar.

Snjolaug Arnardottir är väl medveten om att det är svårt att få yngre kollegor att intressera sig för neurologi och hon har en teori om varför det är så.

– Många tror att man inte kan göra så mycket för patienter med neurologis-

Ortopedingengör Pernilla Ekroth jobbar tätt tillsammans med fysioterapeuterna och uppskattar att de finns på samma våningsplan som verkstaden där hjälpmedlen för patienterna tillverkas.

ka sjukdomar, att det är hopplöst, men det är ju en helt felaktig föreställning. Jag har följt hela utvecklingen inom till exempel MS och strokevården och det har hänt jättemycket. I dag kan man verkligen hjälpa patienterna på ett helt annat sätt än förr. Jag tror det är viktigt att aktivt sprida denna information till läkarkandidater för att få fler att välja neurologi.

PATIENTUTREDNINGAR ETT SPÄNNANDE DETEKTIVARBETE

I stora delar av landet råder det brist på neurologer. Rosemary Bremler, som har arbetat på Neurology Clinic Stockholm sedan 2020 och älskar sitt jobb, har svårt att förstå varför.

– Det som gör neurologi så spännande är detektivarbetet i patientutredningarna. Man får ofta lägga ett pussel och där är vårt breda samarbete här på kliniken till stor hjälp.

Rosemary Bremler blev färdig med sin specialistutbildning för drygt tre år sedan. Efter en period på Danderyds sjukhus sökte hon sig till Neurology Clinic Stockholm. Redan under grundutbildningen väcktes intresset för neurologi.

– I AT-tjänstgöringen ingår inte neurologi normalt sett men jag fick möjlighet att få vara på en neurologklinik en månad vilket bidrog till mitt val för ST, berättar hon.

Valet att ägna sig åt komplexa sjukdomar i hjärnan och nervsystemet visade sig passa henne utmärkt.

– Vägen fram till rätt diagnos kräver att man arbetar som en detektiv. Ledtrådarna kommer från patientens anamnes och neurologstatus. Vi saknar ju avgörande blodprover eller röntgenundersökningar till skillnad från andra specialistområden. Styrkan på vår kli-

nik är att vi har stor hjälp av varandra. En gång i veckan träffas vi neurologer och bedömer patienterna tillsammans, och på så sätt lär vi av varandra, säger hon och tillägger:

– Dessutom har vi förmånen att ha röntgenronder regelbundet vilket förbättrar vår möjlighet att hjälpa patienterna. Vi har också ett nära samarbete med fysioterapeuterna och ortopedteknikerna som ligger vägg i vägg med våra lokaler. Med fysioterapeuterna på Neurocampus har vi även en gemensam tonus- och spasticitetsmottagning.

– Vi kan också på ett enkelt sätt ta hjälp av neurofysiologerna, vi behöver bara gå en halvtrappa upp för att kunna diskutera patientfall med dem. Det finns inga skarpa gränser mellan professionerna här, alla känner alla och det är en skön prestigelös och positiv atmosfär på hela kliniken.

Förutom allt det ovan nämnda uppskattar hon att det finns möjlighet att arbeta med patienterna på ett annat sätt på Neurology Clinic jämfört med ett akutsjukhus.

– Vi träffar förstås inte patienterna i ett akut skede och vi har heller inte alla typer av behandlingar här men den största skillnaden mot vardagen på ett storsjukhus är att vi kan styra vår tid lättare. Stressen på sjukhusen gör att man lätt känner sig otillräcklig som doktor. Tack vare det lugnare tempot och den välfungerande vårdkedjan är det enklare att strukturera och planera arbetet med patienterna och därmed kunna ge dem lite mer tid.

Arbetet på kliniken må vara mindre stressigt men remisserna är många och bristen på neurologer gör att kapaciteten inte räcker till vilket leder till långa väntetider.

– Om blivande läkare kunde inse charmen med att arbeta inom neurologi skulle säkert många fler välja den karriären, tror Rosemary Bremler och tillägger:

– Vi kanske borde göra bättre reklam för oss.

EVELYN PESIKAN
Medicinsk skribent
Foto: PÄR OLSSON

Kliniska prövningar i neurologi –

De senast årens terapeutiska utveckling inom neurologin är svindlande. Inom MS finns i dag en bred palett av potenta läkemedel, vilka helt förändrat sjukdomens prognos. För epilepsi har minst fem nya läkemedel lanserats. Migrän har också fått tillskott, liksom muskelsjukdomar. Stroke står inte MS långt efter – med utökade tidsfönster för revaskularisering och nya antikoagulantia. Ändå hörs varningsrop vad gäller den kliniska forskningen inom svensk sjukvård. **Johan Zelano**, neurolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, ställer därför frågan hur det står till med kliniska prövningar i neurologi.

Att döma av alla nya läkemedel verkar neurologisk forskning må prima. Nya behandlingsalternativ baseras ju på evidens från kliniska prövningar, så gissningsvis bör antalet kliniska prövningar inom neurologi ha ökat markant.

Samtidigt förs en debatt om den kliniska forskningens förutsättningar och de kliniska prövningarnas svårigheter. Läkemedelsindustriföreningen (Lif), intresseorganisationen för de forskande läkemedelsföretagen, har under flera år påtalat att antalet företagssponsrade kliniska läkemedelsprövningar minskar.[1] Även från akademiskt håll hörs varningsrop. Våren 2021 lyfte professor Petter Brodin vid Karolinska Institutet att trots att covid-19-pandemin visat på vikten av starka akademiska sjukvårdssystem, ser han själv snarast en nedmontering av klinisk forskning i svensk sjukvård.[2]

hur mår läkemedelsforskningen?

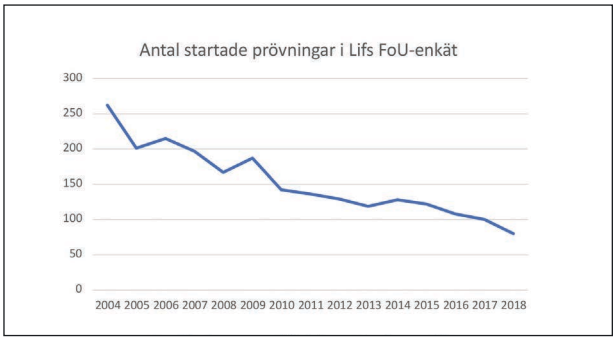
Samtidigt som vi inom neurologin får en stadig ström av nya läkemedel verkar det alltså vara illa ställt. Klinisk forskning är under press, också på våra största sjukhus. De två bilderna är svåra att få ihop. Hur står det egentligen till med kliniska prövningar inom neurologi?

> *Den sammanvägda trenden är, enligt Lif, färre kliniska prövningar i Sverige – särskilt sådana som sponsras av företag.*

KLINISKA PRÖVNINGAR I ALLMÄNHET

Kliniska läkemedelsprövningar är avancerad forskning. De högra kraven från myndigheter såsom Läkemedelsverket innebär att studierna är vetenskapligt väldesignade och kan nå de högsta evidensgraderna. Samtidigt är de resurskrävande och omgärdade av ett omfattande regelverk. En klinisk prövning av ett läkemedel i utvecklingsfas görs av ett läkemedelsbolag (sponsorn), som köper själva utförandet av sjukvården, där en anställd läkare (prövaren) är ansvarig för utförandet. Det är främst den sortens studier som Lif diskuterar i debatten. Därutöver finns andra kliniska prövningar – utan företagssponsring – där forskare tagit initiativet till studien.

Sponsrade kliniska prövningar verkar onekligen vara på fallrepet i Sverige. I Lifs FoU-enkät till sina medlemsföretag har antalet startade kliniska prövningar stadigt minskat och är nu nere på ungefär 80 per år, att jämföra med över 200 per år omkring år 2004 [Figur 1]. Antalet pågående kliniska prövningar under samma period har fallit till under 350, från att under 2004–2009 ha legat över 500.



Figur 1. Antalet startade kliniska prövningar 2004–2018 enligt Lifs FoU-enkät till deras medlemsföretag.

Figur 2. Antalet ansökningar om kliniska prövningar till Läkemedelsverket 2014–2020.

Antalet ansökningar om kliniska prövningar till Läkemedelsverket har också minskat – men inte lika mycket [Figur 2]. Dessa var i Lifs enkät omkring 240 per år 2018–2020, att jämföra med 280 per år under den föregående treårsperioden. Allt färre studier är också fas I-III, alltså de studier som kan leda till registrering av nya läkemedel. Den sammanvägda trenden är, enligt Lif, färre kliniska prövningar i Sverige – särskilt sådana som sponsras av företag.

Bilden kan kanske nyanseras något. I en rapport från Vetenskapsrådet 2017 påtalades att andelen patienter som rekryteras till kliniska prövningar i Sverige ligger relativt konstant. Av patienter med sjukdom i nervsystemet är det 0,6 procent som deltar i någon klinisk prövning. I rapporten utgick man från EU:s databas över prövningar, EudraCT, istället för Läkemedelsverkets ärendehanteringssystem. Där låg antalet prövningar relativt konstant – omkring 270 per år.[3] Att företagssponsrade studier av nya läkemedel minskat i Sverige verkar dock oomtvistat.

NEUROLOGI I VÄRLDEN

Tittar man globalt verkar det forskas som aldrig förr på nervsystemets sjukdomar. WHO:s studiedatabas fick in omkring 1.100 nya studier (både kliniska prövningar och observationsstudier) som gällde nervsystemets sjukdomar år 2010, men de senaste åren är det snarare 2.500 stycken; en mer än tvåfaldig ökning [Figur 3]. Terapiområden som det forskas mest inom är epilepsi, demyeliniserande sjukdomar, migrän och stroke – men många studier är också registrerade för ”nervsystemssjukdomar” i allmänhet.

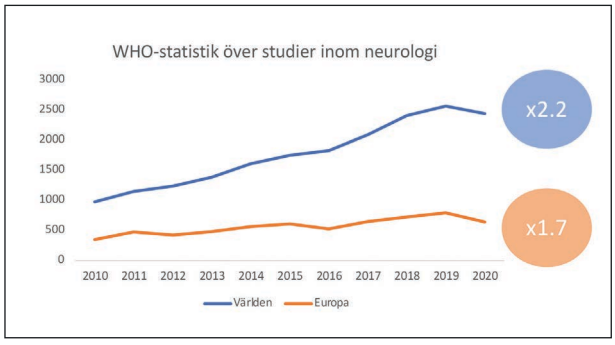
Intressant nog verkar Europa inte hänga med i ökningen [Figur 3]. Från omkring 400 prövningar per år i början av 2010-talet har det de senaste åren varit strax över 700 – så ökningen har bara skett med en faktor om 1,7. Relativt sett verkar Europa alltså tappa mark.

NEUROLOGI I SVERIGE

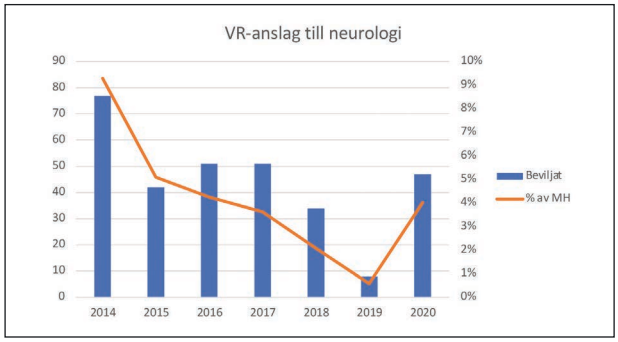
Kliniska prövningar görs inte i ett vakuum, utan förutsätter fungerande forskningsmiljöer. Vetenskapsrådet har under perioden 2014–2020 beviljat strax över 40 miljoner per år till forskning inom neurologi [Figur 4]. Det går inte att utläsa av statistiken hur mycket som gått till verksamhetsnära forskning – miljöer där man kan tänka sig att kliniska prövningar kan göras. Neurologi får bara några procent av vad Vetenskapsrådet totalt satsar på området Medicin och hälsa, men akademisk neurologisk forskning tynar knappast bort.

Hur det står till med kliniska prövningar inom neurologi är lite svårare att få ett klart svar på. I databasen EudraCT registrerades ungefär 50 studier per år inom de stora neurologiska sjukdomarna i Sverige under åren 2018–2020, att jämföras med ungefär 80 per år under 2011–2013. Gör man exakt samma sökning för alla europeiska länder under samma tid i samma databas har det istället skett en liten ökning [Figur 5]. I EudraCT registreras alltså färre studier i Sverige nu än förr. Samtidigt går det inte att se hur många av studierna som är regelrätta kliniska prövningar.

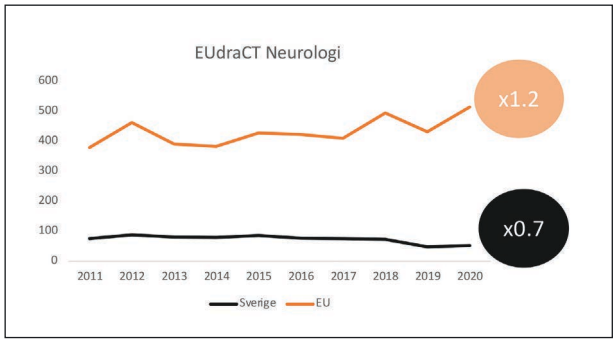
För den här artikeln har Läkemedelsverket också tagit fram information om ansökningar om prövningar inom neurologi. Antalet ligger relativt stabilt om man jämför 2018–2020 med 2011–2013 [Figur 6]. Läkemedelsverkets ansökningsstatistik är inte perfekt – frågan om ämnesområde är inte ifylld i alla ansökningar.



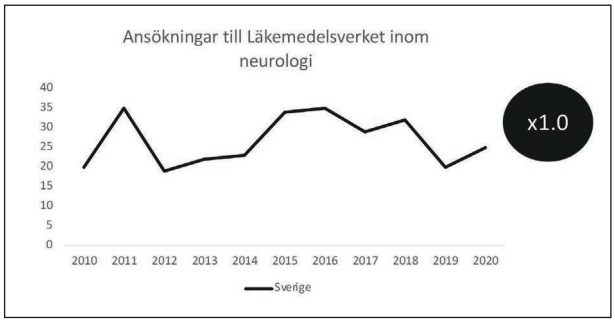
Figur 3. WHO:s statistik kring studier inom neurologi 2010–2020. Globalt ses en stor ökning, men Europa tycks inte hänga med i denna utveckling.



Figur 4. Vetenskapsrådets anslag till forskning inom neurologi 2014–2020.



Figur 5. Studier inom de stora neurologiska sjukdomarna registrerade i EUdraCT 2011–2020.



Figur 6. Ansökningar till Läkemedelsverket om prövningar inom neurologi 2010–2020.

Den samlade bilden oavsett datakälla blir att globalt verkar antalet studier inom neurologi ha ökat markant, i Europa likaså, men i Sverige ligger antalet konstant eller lägre. Vi verkar alltså tappa mark vad gäller prövningar som registreras i databaser – däribland kliniska prövningar. Om man sedan antar att andelen av de företagssponsrade prövningarna som rör nervsystemet inte förändrats det senaste decenniet verkar läget särskilt prekärt för den studietypen.

VAD KAN VARA FÖRKLARINGEN?

På en övergripande nivå – svenska staten och Sveriges kommuner och regioner – verkar enigheten stor om att Sverige ska ha mycket klinisk forskning, inklusive kliniska prövningar. Så varför görs inte fler sådana? Samtal med läkare på flera universitetssjukhus pekar på att saker och ting nog hakat upp sig en bit nedom policydokumenten.

Kliniska prövningar är komplexa och kräver samverkan mellan sjukvården, prövare och sponsrande företag. För enskilda verksamheter har det blivit mindre tydligt att sponsrade kliniska prövningar är bra. Fokus på vårdproduktion är stort och varje nytt budgetår innebär krav på effektiviseringar, även på universitetssjukhusen. Visst ger kliniska prövningar intäkter, men de är rekryteringsberoende och oförutsägbara. Dessutom måste man hitta ersättare för läkare och sjuksköterskor som ska göra studier, vilket knappast är enkelt. Verksamhetschefer kan därför ha aldrig så goda avsikter och vilja stödja forskning, men utvärderas till syvende och sist på vårdproduktionen. Petter Brodin beskriver det som att forskning i dag ses som viktigt för sjukvårdens ”PR-material”, men absolut inte som något som får belasta produktiviteten.[2]

För studier krävs också ansvariga prövare. Vad svenska neurologer ser för hinder för klinisk forskning är inte systematiskt undersökt, men amerikanska neurologföreningen gjorde 2018 en enkät på ämnet. Amerikanska neurologer uppgav tidsbrist (74 procent), att rekrytera patienter (58 procent), regelverk (45 procent), hitta och behålla forskningspersonal (44 procent), anslag (44 procent), och administrativ börda (40 procent) som de mest betydande svårigheterna.[4] En inte helt orimlig hypotes är att det reella priset för kliniska prövningar – utebliven produktion, administration och tidsförluster – har blivit svårare att betala också för den enskilda forskaren.

Kanske har även attityderna bland forskande läkare förändrats? Forskaren är ju också medarbetare och i ett nytt narrativ där forskning innebär produktivitetsförluster är sponsrade kliniska prövningar nog bland det första som ryker. Vetenskapligt och meritmässigt är sådana studier mindre intressanta – det är sponsorns forskning som görs på beställning. Ändrade prövarattityder skulle kunna förklara varför antalet kliniska prövningar totalt ligger ganska stabilt, medan företagssponsrade studier minskar drastiskt. Tyvärr är det den senare studietypen som behövs för nya läkemedel.

UTVECKLINGEN FRAMÅT

En fördel med den dystra debatten om svensk klinisk forskning i allmänhet är att neurologisk forskning ändå verkar må rätt bra – i alla fall relativt. Vi har kanske inte hängt med helt i den internationella utvecklingen, men det görs i alla fall kliniska prövningar i ungefär samma skala som för tio år sedan. Därmed torde det finnas forskningsmiljöer att försvara. Hur det ska gå till är lite mer oklart. Det satsas enorma resurser på forskning, så där finns knappast lösningen. Om staten, Svenska kommuner och regioner och andra menar allvar med att man vill ha fler läkemedelsprövningar behövs nog istället mer kunskap om vilka verksamhetsnära hinder för chefer och forskande läkare som just nu grusar maskineriet.

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

Jävsdeklaration: Johan Zelano är som anställd på Sahlgrenska Universitetssjukhuset huvudprövare i en sponsrad läkemedelsprövning inom epilepsi, men bedriver mest akademisk (icke-företagssponsrad) forskning.

1. Lif. 2017; https://lif.se/statistik/forskning-och-utveckling-av-lakemedel-i-sverige/, 2021.

2. Brodin P. Kraften sitter i starka akademiska sjukvårdssystem. Lakartidningen.se 2021-03-05.

3. Thörn C. Statistik för läkemedelsprövningar ur ett patientperspektiv. Stockholm: Vetenskapsrådet; 2017.

4. Hall DA, Ramos AR, Gelfand JM, et al. The state of clinical research in neurology. Neurology 2018; 90(15):e1347-e1354.

ECTRIMS 2021 **är historia!**

Den 13–15 oktober avhöll ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) sin årliga kongress – även i år var den virtuell. På plats framför datorskärmen fanns **Magnhild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, som här bidrar med en personlig och lärorik sammanfattning.

ECTRIMS 2021 blev – naturligtvis – en virtuell konferens med sina för- och nackdelar. För många blev det sannolikt lättare att delta, eftersom det tog mindre tid och blev mindre kostnader – man slapp både res- och hotellkostnader. Men man gick miste om de många personliga kontakterna, som är en värdefull del av ECTRIMS.

Organisationen skall ha en eloge för att det fungerade så väl. Presentationerna var inspelade tidigare, men alla diskussioner och Q&A-sessioner var ”live” och uppenbarligen livligt besökta med tanke på alla frågor som ställdes, även om många av tidsskäl inte alltid blev belysta eller besvarade, vilket naturligtvis var synd.

Jag har lyssnat på ett stort antal presentationer och diskussioner – utbudet är oerhört stort – och har blivit ombedd att kommentera några av dem här. Jag har valt ut en liten del av allt som jag fann intressant. Det ligger i sakens natur att någon annan sannolikt hade gjort andra val!

ECTRIMS/EAN GUIDELINES ON THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Denna ”update” presenterades lustigt nog inte förrän sista dagens eftermiddag, strax före ”late-breaking news”. Det är en stor kommitté med två ”chairs” (Xavier Montalban och Maria Pia Amato) och 31 ”övriga medlemmar” från medlemsländerna. Hur medlemmarna ”väljs” eller ”utses” är inte uppenbart – åtminstone inte för mig! Tyskland har till exempel 6 medlemmar, Storbritannien har 4 medlemmar, Frankrike och lilla Danmark (!) vardera två. Sverige har en medlem. Vi representeras av Ellen Iacobaeus. I kommittén ingick också två patientrepresentanter, en vardera från MSIF respektive EMSP.

Guidelines består av ett antal ”Topics”, till exempel Efficacy, Monitoring, Treatment suspension, med mera. För beslut krävs att 80 procent av medlemmarna godkänner förslaget.

Såvitt jag kunde utröna stämmer våra svenska guidelines i stort sett med dessa ECTRIMS/EAN guidelines; vi skall naturligtvis följa svenska riktlinjer.

SCIENTIFIC SESSION #2: BLOOD-BRAIN-BARRIER

Det var två ytterst kompetenta kollegor, som diskuterade hur blodcellerna – närmare bestämt de vita blodkropparna – tar sig genom blodhjärnbarriären.

Alexandre Prat är verksam i Montreal och enligt egen uppgift lärjunge till Jack Antel, som är välkänd i vida kretsar både som kliniker och immunolog, och som jag har glädjen att samarbeta med i flera iDMCs (data safety-kommittéer).

Prat beskrev först hur leukocyterna i blodbanan tar sig genom endotelet in i hjärnan. Det inflammerade endotelet uppreglerar **cell**a**d**hesions**m**olekylerna (CAM) VCAM och ICAM och utsöndrar kemokiner, som leder till att de vita blodkropparna uttrycker VLA-4 och LFA-1, som binder sig till VCAM respektive ICAM. Genom denna bindning kan leukocyterna ta sig genom blodhjärnbarriären och in i hjärnvävnaden. (Natalizumab utövar sin effekt genom att blockera den här processen.)

Prat visade att det finns flera olika celladhesionsmolekyler:

• *MCAM* uttrycks av en del T-celler (Tc17/1 CD8 T-celler) som finns i ökat antal hos personer med MS under skov. I försök med bland annat en spontan EAE-modell (**e**xperimentell **a**llergisk **e**ncefalit i möss) har man visat att en antikropp mot MCAM påverkar och lindrar förloppet av EAE.[1] Anti-MCAM-antikroppar testas för närvarande i en fas 2-studie i personer med MS.

• *DICAM* uttrycks av CD4 Th17-lymfocyter och är uppreglerat i både skovvis förlöpande MS, sekundärprogressiv MS och primärprogressiv MS. En antikropp mot DICAM blockerar migrationen över blodhjärnbarriären och har också visat sig kunna mildra EAE.

• *ALCAM* uttrycks på aktiverade B-celler och kontrollerar rekrytering av B-celler i både EAE och MS. Genom att blockera ALCAM kunde man hindra B-cellerna från att ta sig igenom blodhjärnbarriären.

Prat påpekade i sin sammanfattning att man genom blockad av selekterade celladhesionsmolekyler kan påverka olika faser av MS; det kan bli möjligt att undvika en total immunsuppression i CNS, som fallet är med anti-VLA-4.

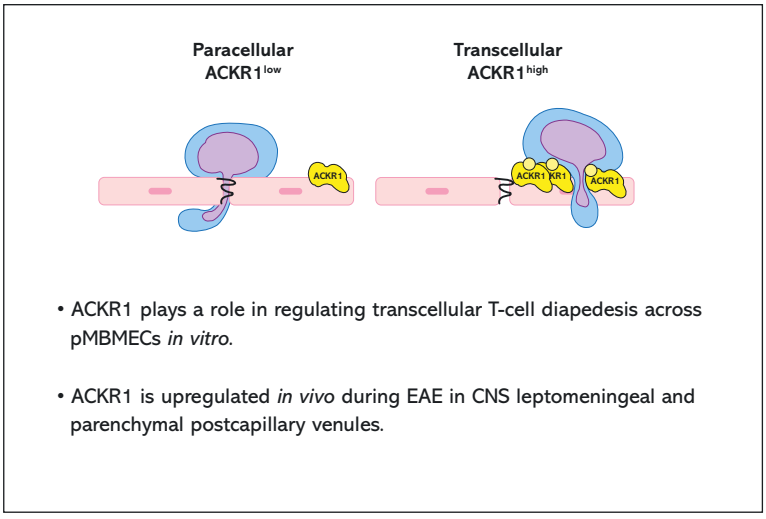
Britta Engelhardt arbetar vid Kocher Institute i Bern sedan många år och hennes laboratorium publicerar enastående arbeten. Hon är en utomordentligt god pedagog och föreläsare. Jag vet inte någon som överträffar Britta, när komplicerade resultat skall presenteras i ord och bild. Hon har en makalös förmåga att på en bild visa både en filmsekvens av ett förlopp och bredvid visa samma celler i en stillbild, så att hon i lugn och ro kan förklara skeendet! På det viset blir den rörliga bilden begriplig …

Britta Engelhardt har arbetat med vad som händer vid blodhjärnbarriären. För att skydda hjärnan fungerar blodhjärnbarriären som en funktionell och fysisk barriär. För att upprätthålla homeostas har endotelcellerna unika egenskaper. De saknar fenestrering och har komplexa ”adherence junctions” and ”tight junctions”. Detta gör att blodhjärnbarriären kan upprätthålla ”immune surveillance” och kontrollera celltrafiken över barriären.

Vid MS påverkas integriteten i blodhjärnbarriären och det sker ett ökat inflöde av CD4+ T-celler genom post-kapillära venules vilket resulterar i inflammation i hjärnparenkymet. Diapedesen kan ske via två olika vägar: paracellulärt *mellan* endotelceller eller transcellulärt via en por *genom* själva endotelcellen.

Tidigare har Britta Engelhardt och hennes medarbetare visat att i samband med lätt inflammation sker inflödet av CD4+ T-celler framför allt ”paracellulärt” via ”tight junctions”. Vid kraftig inflammation dirigeras T-cellerna om och den transcellulära diapedesen ökar.

Migration av T-cellerna över blodhjärnbarriären sker i en serie steg, som börjar med att T-cellerna i blodbanan bromsas upp av celladhesionsmolekylen VCAM-1, de ”crawlar” längs kärlväggen mot blodflödet och tar sig slutligen genom blodhjärnbarriären via transcellulär eller paracellulär diapedes. Det har tidigare visats att endotelcellerna har en aktiv roll och dirigerar T-cellerna till ställen för diapedes. Nu visade man i ett helt nytt arbete[2] att en gen, *ACKR1*, kan styra T-cellsdiapedesen [se figur 1]. Det är därför viktigt att utröna hur *ACKR1* styr transporten genom blodhjärnbarriären, eftersom detta är ett ”key step” när autoaggressiva T-celler invaderar hjärnvävnaden under neuroinflammation.



Figur 1. Migration av aktiverade T-celler genom blodhjärnbarriären. Genen ACKR1 tycks spela en roll för om diapedesen sker paracellulärt eller transcellulärt.

SCIENTIFIC SESSION #4: REAL WORLD EVIDENCE DATA AND MS REGISTRIES

Här presenterade vår kollega **Peter Alping** *et al* resultatet av den så kallade ”COMBAT-MS studien” med data från det Svenska MS-registret. Materialet innefattade 1 938 patienter, prospektivt inkluderade från deras första behandling med ett sjukdomsmodifierande medel: interferon beta eller glatirameracetat (n=858), dimetylfumat (n=339), natalizumab (n=269) samt rituximab (n=742). Baseline data inkluderade ålder, kön, sjukdomsduration, geografisk region, EDSS score samt skov. Patienter som behandlades med natalizumab var yngst, hade kortast sjukdomsduration och flest skov före behandling. Alla behandlingar jämfördes med rituximab.

Hazard Ratio (HR) för *tiden fram till första skov* på respektive behandling jämfört med rituximab var 6,0 för interferon beta och glatirameracetat, 2,9 för dimetylfumarat, 1,8 för natalizumab. Mera oväntat var ”level of disability” efter 3 års behandling endast marginellt bättre i rituximab-gruppen, men det kan sannolikt förklaras med den korta uppföljningstiden (3 år).

Orsaken till att en behandling avbröts skilde sig signifikant mellan de olika behandlingarna: HR jämfört med rituximab var 32,7 för ”injectibles”, 20,3 för dimetylfumarat och 16,3 för natalizumab. Den vanligast orsaken var biverkningar och bristande effekt (interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat) eller beträffande natalizumab stigande antikroppstiter mot JC-virus och risken för PML.

Likartade resultat presenterade **Tim Spelman** *et al* under ”Poster tour4” i en jämförelse mellan behandlingsprinciperna i Danmark och Sverige. Resultaten publicerades nyligen.[3] I Danmark startar behandling med teriflunomide om inte särskilda skäl (till exempel planerad graviditet) talar mot detta. I Sverige startar behandling oftare med ”high efficacy therapies”. Data från de svenska och danska MS-registerna visade betydande skillnader. ”Time to 24-week confirmed disability worsening” var primary endpoint. Den svenska behandlingsstrategin resulterade i 29 procent ”reduction in the rate of post-baseline 24-week confirmed disability worsening relative to the Danish treatment strategy” ($P=0{,}004$) samt 24 procent minskning i patienter som uppnådde EDSS 3 ($P=0{,}03$) och 25 procent minskning som uppnådde EDSS 4 ($P=0{,}01$).

HOT TOPIC #7: DISEASE MODIFYING TREATMENT – IF AND WHEN TO STOP

I sin kliniska vardag under en ”MS-mottagning” konfronteras man med frågor kring diagnostik och behandling av MS, men ibland ställs man inför frågan om en behandling kan eller bör eller skall fortsätta eller avbrytas. Detta diskuterades under ett ”hot topic” med titeln *”Disease modifying treatment – if and when to stop – in RRMS, in SPMS, and How to monitor after treatment stop”*.

Ilya Kister (New York) hade gjort en litteraturgenomgång avseende skovvis förlöpande MS och fann ett drygt dussin publikationer. Alla var emellertid observationsstudier och många var retrospektiva. Ett antal variabler hade identifierats som skulle kunna vara relevanta för skattning av ”risk” för ny sjukdomsaktivitet efter behandlingsavbrott, däribland demografiska (”older age”), kliniska (”prolonged disease stability”), radiologiska (”absence of MRI activity”), biomarkörer (”neurofilament light chain”, NfL). Det påpekades emellertid att även bland patienter som bedömts ha låg risk för förnyad sjukdomsaktivitet var det oklart om någon av dessa variabler påverkade ”PIRA” (”Progression Independent of Relapse Activity”). Slutsatsen blev att det saknas tydliga, evidensbaserade riktlinjer för om och när det kan anses vara säkert att avbryta behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel. Det rapporterades att det pågår tre randomiserade studier avseende ”DMT discontinuation” som förväntas ge ett bättre underlag för dessa svåra beslut.

Gavin Giovannoni (London) diskuterade ”progressive MS”. Han visade en bild med titeln *”Guidelines: stopping DMTs in MS”* från National MS Society, AAN och EAN, men påpekade med emfas att inte någon av dessa är evidensbaserad! Sedan påpekade han att *inflammation* och *degeneration* förekommer under *alla* stadier av sjukdomen från den allra tidigaste asymtomatiska till den terminala fasen. Det är därför riskabelt att avbryta en anti-inflammatorisk behandling också under den sena progressiva fasen, eftersom risken för ”rebound” med ny inflammatorisk aktivitet är stor. Han underströk att vårt beslutsunderlag är bristfälligt. Våra funktionsskalor övervärderar till exempel gångförmåga och undervärderar handfunktion och bulbära funktioner som tal och sväljning, trots att dessa funktioner har mycket större betydelse för patientens oberoende och livskvalitet än balans och gångförmåga. En möjlighet är därför att inte avbryta behandlingen utan istället byta till säkrare terapi. En annan möjlighet kan vara att välja en immunrekonstitutionsbehandling, eftersom den innebär immunsuppression under en definierad tid.

Deborah Miller från Cleveland Clinic diskuterade *”How to monitor patients after treatment stop”*. Hon framhöll också att det saknas AAN-guidelines avseende ”off DMT monitoring” men påpekade – liksom Gavin Giovannoni – att det finns samma behov av fortlöpande uppföljning, som när patienten behandlas med sjukdomsmodifierande läkemedel.

Under den efterföljande diskussionen upprepade Gavin Giovannoni att det inte finns någon *biologisk* skillnad mellan skovvis förlöpande MS och progressiv MS. Att det är samma sjukdom framgår bland annat av undersökningar *post mortem*, där man ser både inflammation och degeneration i alla stadier av sjukdomen. Orsaken till benämningarna ”relapsing-remitting” (RR), ”secondary progressive” (SP) och ”primary progressive” (PP) MS beror – enligt Gavin Giovannoni – på att man i samband med den första läkemedelsstudien rörande MS under 1990-talet önskade få MS godkänd som en ”orphan disease”, det vill säga en sjukdom med färre än 200.000 fall i USA! ”Orphan disease status” innebär fördelar för den som ansöker om att få ett nytt preparat godkänt som läkemedel av FDA, bland annat exklusivitet på marknaden under sju år. Detta är viktigt för att läkemedelsföretag skall våga satsa resurser på ovanliga sjukdomar där den potentiella ”kundkretsen” är liten.

För att uppnå ”orphan disease status” delade man därför in MS i tre ”sjukdomar”, skovvis förlöpande, sekundärpro-

> Det råder uppenbarligen stora olikheter mellan olika institutioner och olika länder avseende omhändertagandet och uppföljningen av patienter som avbrutit behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel.

gressiv och primärprogressiv MS! Skovvis förlöpande MS blev då en ”orphan disease” – och FDA godkände det första läkemedlet mot MS, dåvarande Scherings interferon beta-1b!

Gavin Giovannoni framhöll också att ”rebound activity” inträffar vid olika tidpunkter efter en avbruten behandling: För fingolimod så tidigt som efter 6–8 veckor, för natalizumab efter 3–4 månader och för anti-CD20 preparat kanske först efter 18 månader! Framtida studier av avbruten behandling måste därför ta detta i beaktande och vara ”class specific”.

Det råder uppenbarligen stora olikheter mellan olika institutioner och olika länder avseende omhändertagandet och uppföljningen av patienter som avbrutit behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel. Gavin Giovannoni upprepade, att MS är en livslång sjukdom och att behovet av uppföljning med neurologstatus och MRT därför kvarstår. Han rekommenderade sin egen institutions ”regelverk” med årliga kontroller av alla patienter oavsett sjukdomsstadium med EDSS, 5-HPT, NfL-nivåer och MRT. ”Co-morbidities” ökar också med åldern, särskilt risken för kardiovaskulära komplikationer, diabetes, infektioner och cancer. Det ankommer på oss neurologer att dessa utreds och behandlas antingen av neurologen själv eller av någon annan specialist.

EDUCATIONAL SESSION #3: TREATMENT OF PROGRESSIVE MS

Tre utomordentligt kompetenta föreläsare bidrog säkerligen till den livliga diskussionen efter deras presentationer: ”Which progressive patients should be treated”; ”How to monitor treatment responses in progressive patients” samt ”Future treatment options for progressive MS”.

Xavier Montalban (*”Which progressive patients should be treated?”*) är välkänd chef för en stor MS-klinik i Barcelona med många hängivna medarbetare och ett stort antal patienter. Data rörande patienterna är samlade i ett väl fungerande register, ur vilket man kan få fram viktiga data. Montalban och hans medarbetare deltar i praktiskt taget alla behandlingsstudier och besitter ett stort kunnande.

Han nämnde att globalt ökar både prevalensen och medelåldern bland personer med MS.[4] Det beror åtminstone delvis på en kombination av bättre sjukdomsmodifierande MS-behandlingar och bättre behandling av co-morbidities, särskilt vaskulära. Jämfört med ”allmänheten” har personer med MS trots detta en kortare livslängd: 6–10 år enligt data från bland annat British Columbia och Norge.[5,6]

Primärprogressiv MS (PPMS) skiljer sig demografiskt från skovvis förlöpande MS (RRMS).. Insjuknandet inträffar vid högre ålder, ungefär lika många är män och kvinnor, men totalt utgör den här gruppen endast cirka 15 procent av alla som insjuknar i MS. Bland personer med initialt skovvis förlöpande MS anses omkring 65 procent övergå i sekundärprogressiv MS inom 20 år.

De enskilda symtomen är de samma vid PPMS och RRMS, men bland symtomen är främst förflyttningsförmåga, smärta och sömnbesvär mer uttalade vid PPMS.[7] Hittills är det sannolikt endast ocrelizumab, en B-cell-depleting monoklonal antikropp, som har testats fullt ut i en randomiserad dubbelblind studie med PPMS-patienter. Den visade emellertid effekt främst i gruppen med tecken på inflammation på imaging. Detta resulterade i att EMA (den europeiska läkemedelsmyndigheten) begränsade indikationen för behandling av PPMS inom EU till patienter med ”bilddiagnostiska fynd som är typiska för inflammatorisk aktivitet”. Det pågår studier med ocrelizumab, där patienter med större funktionshinder deltar. Den bakomliggande tanken är att bevarad handfunktion och tal- och sväljningsförmåga är viktigare än gångförmåga för individens självständighet.

Montalban avslutade med en bild, där han förutspår bland annat att incidensen av MS kommer att öka, att diagnosen kommer att bli mera specifik och att prognosen kommer att bli mera korrekt.

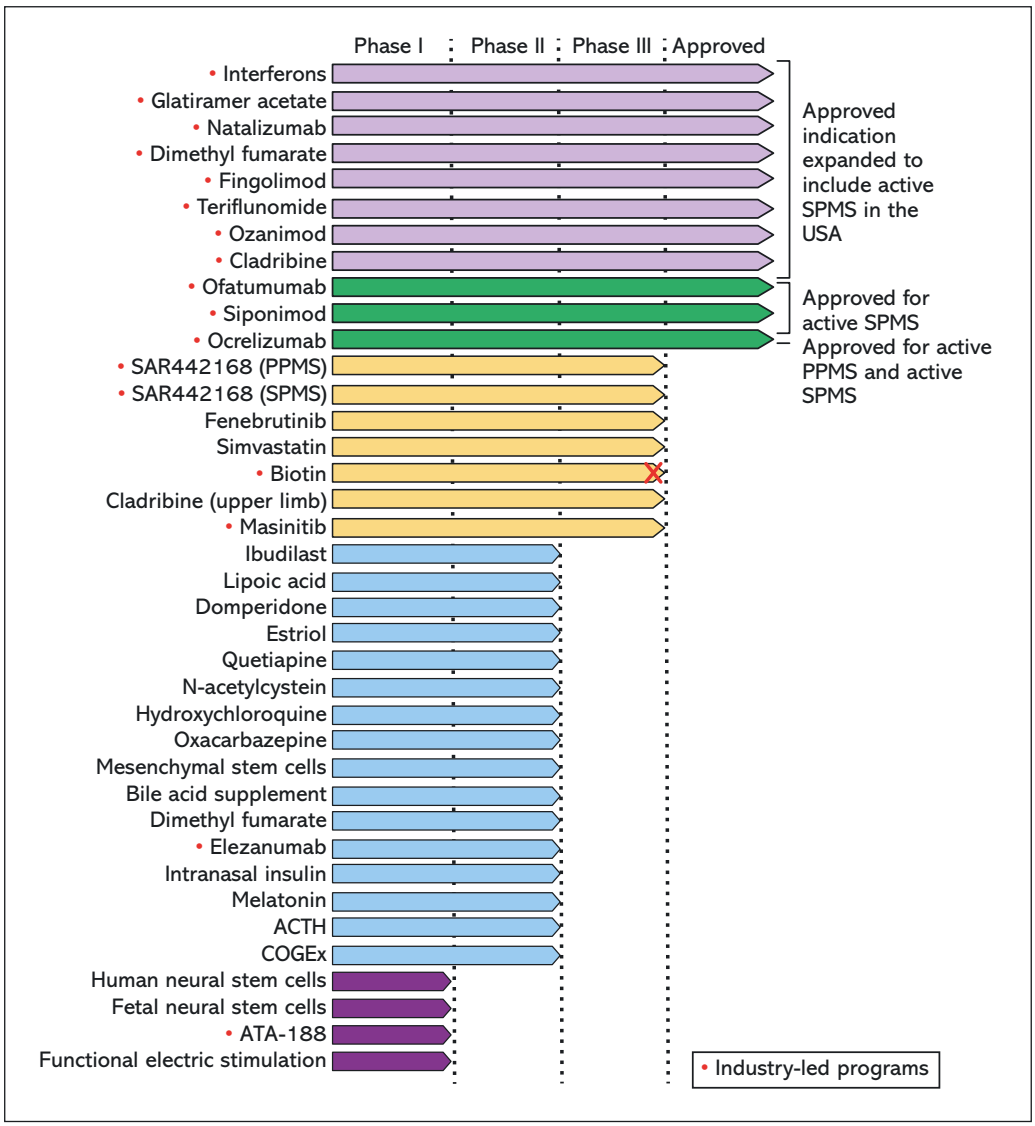
> Den bakomliggande tanken är att bevarad handfunktion och tal- och sväljningsförmåga är viktigare än gångförmåga för individens självständighet.

Daniel Ontaneda (*”How to monitor treatment response in progressive patients?”*) är en mycket välrenommerad kollega från Cleveland Clinic, som liksom Barcelona har en stor MS-klinik och många namnkunniga medarbetare.

Ontaneda framhöll att livslängden har ökat i samhället av en rad orsaker, och att detta kommer också personer med MS till del.

Behandling av patienter med skovvis förlöpande MS har som mål att uppnå sjukdomsstabilitet genom att släcka ner inflammationen. Därför monitorerar vi effekten i form av kliniska skov, nya lesioner på MR-bilder och biomarkörer som neurofilament light chains (NfL).

Behandling av patienter med progressiv MS skall däremot *inte* ha sjukdomsstabilitet som mål enligt Ontaneda, eftersom de flesta patienter med nuvarande behandlingar kommer att erfara en långsam försämring. Det är därför viktigt att förväntningarna på behandlingen är korrekta. För att understryka detta visade han en dramatisk serie MR-bilder, där



Figur 2. Framtida behandlingsmöjligheter för progressiv MS; var är vi i dag och vart är vi på väg?.

både central och kortikal atrofi successivt ökade under ett drygt decennium.

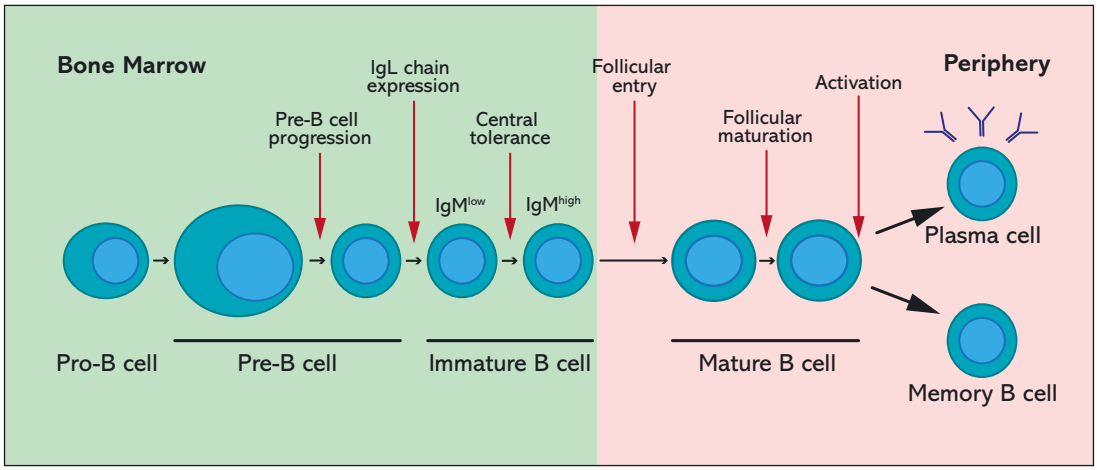
Ontaneda gick mycket förtjänstfullt igenom en rad olika funktionsskalor – EDSS, MS Functional Composite (MSFC), EDSS Plus, NEPAD samt skalor som bedömer kognition, fatigue, smärta, handfunktion – och deras begränsningar. Han konstaterade att ”defining treatment response in progressive MS is challenging”.

Jeremy Chataway (*”Future treatment options for Progressive MS”*) hade fått den sannolikt mest utmanande uppgiften att informera om framtida behandlingar. Det var en utomordentligt hörvärd presentation. Chataway är en av de många högt kvalificerade neurologerna vid berömda Queen Square i London, där Ian McDonald var chef för den kliniska verksamheten i många år, David Miller var chef för MR-enheten och där Alan Thompson fortfarande arbetar.

Jeremy Chataway delade in behandlingarna i ”*anti-inflammatory, neuro-protective, re-purposing and remyelinating or stemcell therapies*”. Bilden figur 2 ovan visar, som Chataway uttryckte det, “where we are and where we are going”![8]

Bland ”*anti-inflammatory treatments*” ingår medel som är tillgängliga och godkända för behandling av MS i olika delar av världen, men där indikationen varierar beroende på jurisdiktion. En del godkända läkemedel, till exempel cladribine och ocrelizumab, ingår i dag i nya studier där man testar olika aspekter av progressiv MS. I London testar man cladribine i ”the Chariot trial”, medan ocrelizumab testas i en internationell studie av primärprogressiv MS med ”upper limb function” som endpoint (O’Hand trial).

Till denna grupp hör också BTK-inhibitorer (inhibitors of Bruton’s tyrosine kinase), som nyligen blivit godkända för behandling av NMOSD, men nu också studeras i progressiv MS. Figur 3 på nästa sida visar ett antal möjliga angreppspunkter i olika stadier av B-cellens utmognad.[9]



Figur 3. Olika stadier av B-cellens utmognad och möjliga angreppspunkter för framtida läkemedelskandidater.

Bland ”*Neuroprotective treatments*” nämndes bland annat high-dose biotin, medan high-dose simvastatin och ibudilast är ”re-purposing”. Biotin testades tidigare i en mindre fas 2-studie med positiva resultat,[10] men den större fas 3-studien med det ambitiösa målet ”improvement of EDSS or 25FtWalk” utföll negativt. Det är möjligt, kanske till och med sannolikt, att 12 månader är för kort tid för att kunna påvisa förbättring. Längre studier med simvastatin och ibudilast pågår.

”*Remyelinating treatments*” med en rad olika targets diskuteras i en läsvärd översiktsartikel.[11]

Resultaten av två placebokontrollerade fas 2-studier har publicerats: SYNERGY som testade opicinumab (tidigare anti-LINGO)[12] samt ReBUILD som testade clemastine. Båda studierna hade ”improvement” som endpoint, och båda utföll negativt. Som påpekats tidigare är 12 månader sannolikt för kort tid för att kunna påvisa ”improvement”. Fas 3-studier har initierats med båda preparaten.

Resultaten av en studie med bexarotene publicerades tidigare i år.[13] Man såg ingen signifikant effekt mätt med magnetization transfer ratio (MTR) eller visual evoked potentials (VEP). Biverkningarna ansågs utesluta vidare behandling med bexarotene.

Bland ”*re-purposing medications*” visade en fas 2-studie med högdos-simvastatin effekt på hjärnatrofi. Det positiva resultatet har lett till en större fas 3-studie med omkring 965 patienter inkluderade och randomiserade. Den skall pågå i 3 år med ”slowing progression” som endpoint.

NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER – NMOSD

De allra tidigaste rapporterna om ett samband mellan sjukdom i ryggmärgen och synnerverna går tillbaka till slutet av 1700-talet och början av 1800-talet. År 1870 skrev Sir Thomas Clifford Allbutt en rapport om detta ovanliga syndrom. Det dröjde emellertid till 1894 innan Eugène Devic och hans doktorand Fernand Gault beskrev 16 patienter som hade förlorat synen på ena eller båda ögonen och inom loppet av veckor utvecklade en spastisk svaghet i extremiteterna och förlust av känsel samt ofta nersatt kontroll av blåsan.

Eugène Devic föddes i Lyon 1858, där han också studerade medicin och arbetade vid två olika sjukhus. Han förblev Lyon trogen till sin bortgång 1930. Vår välkände men sedan några år bortgångne kollega Christian Confavreux berättade för mig vid något tillfälle att hans hustru var barnbarn till Devic och att Christian och hans hustru bodde i Devics hus Lyon!

Devic beskrev 1894 ett fall med myelit som komplicerades av synnervsinflammation. Samma år publicerade hans elev, Dr Fernand Gault, sin doktorsavhandling som omfattade 16 fall av denna ovanliga sjukdom.

Mer än 100 år senare publicerade Vanda Lennon och medarbetare (Mayokliniken, Rochester, Minnesota) ett epokgörande arbete om en IgG-autoantikropp som en specifik markör för neuromyelitis optica (NMO).[14,15]

Under ECTRIMS i år lyssnade jag på en diskussion om NMOSD mellan Benjamin Greenberg (Houston, Texas) och Friedemann Paul (Charité, Berlin).

> Patienter med MS försämras gradvis under den progressiva fasen av sjukdomen, medan patienter med NMOSD får funktionsförlust genom bristande återhämtning efter akuta attacker.

Benjamin Greenberg inledde med en bakgrund. Antigenet AQP4 är lokaliserat till astrocyternas ”fotutskott” och reglerar därigenom passagen av vatten genom blodhjärnbarriären. Bindningen av antikroppen till antigenet kan orsaka skada på olika sätt: genom dysfunktion eller nedreglering av vattenkanalen men också genom att aktivering downstream kan leda till destruktion av vävnader, där vattenkanalen uttrycks. Tidigt visade Jeffrey Bennet i Colorado (USA) att antigenet finns i två isoformer, M1 och M23, och att olika patienter (men ock-

så en och samma patient) har antikroppar som binder till M1 och M23 på olika sätt. Benjamin Greenberg påpekade att detta ändrar vårt sätt att betrakta sjukdomen från en monoklonal sjukdom med en enda monoklonal antikropp till att konstatera att bland individer och även inom en individ kan det finnas polyklonala antikroppar med olika funktioner. I vävnaden kunde man se både områden med demyelinisering och områden med nekros runt celler som hade bundit antikropp.

Antikroppen är nödvändig för att patologi skall uppstå, men det finns ”inte ett enda antigen och inte en enda antikropp” utan en mycket mer komplex uppkomst av antikroppsmedierad vävnadsskada.

Friedemann Paul talade om det kliniska förloppet och om nya behandlingar. Han underströk den tydliga kliniska skillnaden mellan MS och NMOSD och betydelsen av korrekt diagnos. Patienter med MS försämras gradvis under den progressiva fasen av sjukdomen, medan patienter med NMOSD får funktionsförlust genom bristande återhämtning efter akuta attacker. Det understryker vikten av tidig behandling, så snart patienten har fått en säker diagnos. Målet är att förhindra en ny attack.

Olika guidelines är mycket lika varandra. Förstahandsval har hittills varit rituximab eller azathioprin, ibland tillsammans med steroider. Andrahandsval har varit cyclophosphamide, mitoxantrone eller mycophenolate. Dessa läkemedel har inte genomgått samma rigorösa tester som nya behandlingar, men de har funnits under lång tid, de har använts av många patienter, och de har visat god effekt. Det underströks på nytt att immunmodulerande terapier mot MS är kontraindicerade och kan åstadkomma stor skada.

Nu befinner vi oss i en ”brytningstid” – flera nya behandlingar har genomgått strikta testningar och har fått indikation eller är på väg att godkännas för behandling av NMOSD.

• *Eculizumab* blev först med att godkännas för behandling av NMOSD. Det är en monoklonal antikropp som binder till komplementfaktor C5 och förhindrar att den klyvs i C5A och C5B. Detta är ett viktigt steg, eftersom det hindrar ansamling av pro-inflammatoriska celler. Eculizumab testades i PREVENT-studien i vilken endast AQP4-positiva patienter ingick. Jämfört med placebo fick patienter som behandlades med eculizumab signifikant färre nya attacker. Patienter måste vaccineras mot meningokocker före behandling, eftersom risken för hjärnhinneinflammation är stor.

• *Satralizumab* har nyligen som andra medel godkänts för behandling av NMOSD. Det är en monoklonal antikropp riktad mot IL-6R, både membranbunden och löslig IL-6-receptor. IL-6 produceras av många olika slags celler och är involverad i många inflammatoriska processer. Satralizumab testades i två olika studier. I den ena studien fick patienter fortsätta med tidigare ordinerad immunsuppressiv behandling. Jämfört med placebo fick patienter som behandlades med satralizumab signifikant färre attacker. Satralizumab hade ingen effekt bland patienter som var AQP4-negativa.

• *Inebilizumab* har nyligen godkänts för behandling av NMOSD. Det är en anti-CD19 monoklonal antikropp, men den attackerar ett bredare spektrum av CD19-positiva B-celler än ocrelizumab och rituximab.

Friedemann Paul sammanfattade situationen så här:

Snabbt insatt behandling är viktig, så snart det finns en diagnos. Sannolikt kommer patienter även i fortsättningen att behandlas med rituximab. Andra kommer sannolikt att starta med någon av de nya läkemedlen. Hur eller om eller när man skall byta från ett läkemedel till ett annat saknas det evidens för. Patienter som står på någon av de äldre behandlingarna med god effekt, skall inte byta behandling. Patienter skall behandlas på ”expert-centers”.

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

REFERENSER

1. Larochelle *et al.* Ann Neurol 2015;78(1):39-53.

2. Marchetti *et al.* Eur J Immmunol 2021. doi: 10.1002/eji.202149238. Online ahead of print.

3. Spelman *et al.* JAMA Neurol 2021;78(10):1197-1204.

4. Marrie *et al.* Neurology 2010;74:465-471.

5. Kingwell *et al.* JNNP 2012;83:61-66.

6. Lunde *et al.* JNNP 2017;88:621-625.

7. Vaughn *et al.* Nat Rev Neurol 2019;15:329-342.

8. Thompson & Ciccarelli. Nature Rev Neurol 2020;16(11):589-590.

9. Torke & Weber. Exp Opin Invest Drugs; 2020;29:1143-1150.

10. Cree *et al.* Lancet Neurol 2020;19:988-997.

11. Baldassari *et al.* Exp Rev Neurotherapeutics 2019;19(10):997-1013.

12. Cadavid *et al.* Lancet Neurol. 2019;18():845-856.

13. Brown *et al.* Lancet Neurol 2021;20(9):709-720.

14. Lennon *et al.* Lancet 2004;364(9451):2106-12.

15. Lennon *et al.* J Exp Med 2005;202(4):473-7.

Specialistsjuksköterskeutbildning med inriktning mot neurosjukvård

Neurosjukvården har likt andra områden behov av specialistkunskaper, vilket också innefattar omvårdnaden. Det har under många år efterfrågats en specialistsjuksköterskeutbildning med inriktning mot neurosjukvård, men detta har av olika skäl varit svårt att genomföra. Det är därför väldigt glädjande att utbildningen har kommit på plats, att den ges för tredje året i rad och att de första specialistsjuksköterskorna nu är klara och arbetar i den kliniska vården!

VARFÖR BEHÖVS UTBILDNINGEN?

Att vårda en person med neurologisk sjukdom eller skada är ofta komplext och det krävs att samtliga professioner har en gedigen kunskap i ämnet. Med den utveckling som sker inom neurosjukvården är det nödvändigt att det också finns specialistinriktade sjuksköterskor med särskilda kunskaper inom neurosjukvård och omvårdnad.

Utbildningen till legitimerad sjuksköterska ger en bred och gedigen kunskap på grundnivå. Samtidigt är det viktigt att arbetsgivare och medarbetare känner till att grundutbildningen inom neurosjukvård ofta är relativt begränsad på de olika lärosätena i Sverige. För att kunna bedriva den komplexa omvårdnad som det många gånger handlar om inom neurosjukvården, är det nödvändigt att sjuksköterskor har fördjupad kunskap om neurologisk sjukdom och skada och hur vård till dessa patienter kan ges utifrån ett personcentrerat och säkert förhållningssätt, något som inte ryms inom dagens grundutbildning. Specialistsjuksköterskeutbildningen kan möjliggöra detta.

Förstås finns många sjuksköterskor inom neurosjukvården som genom klinisk erfarenhet och genom att ha deltagit i olika kurser har god kunskap och stor yrkesskicklighet. Samtidigt har utvecklingen inom neurosjukvården gått snabbt framåt och det har under många år funnits en klinisk efterfrågan, från såväl sjuksköterskor som arbetsgivare, av en mer sammanhållen formell utbildning där specialistkompetens kan införskaffas. Detta för att en mer säker vård ska kunna ges, för utvecklingen av yrkesrollen och för att sjuksköterskor ska få en formell kompetens med en akademisk förankring att stå på. Det ligger ett ansvar inom professionen att kontinuerligt införskaffa sig ny kunskap och att kunna söka och bedöma vetenskaplig litteratur inom sitt område. Genom spe-

> *Det ligger ett ansvar inom professionen att kontinuerligt införskaffa sig ny kunskap och att kunna söka och bedöma vetenskaplig litteratur inom sitt område.*

cialistutbildningens upplägg, med en blandning av teori och verksamhetsförlagd utbildning och lärare som både arbetar kliniskt och bedriver forskning, ökar möjligheten att uppfylla detta behov.

Mål för utbildningen har varit att sjuksköterskorna ska få fördjupade kunskaper inom neurosjukvård i relation till omvårdnad som de kan använda i sitt kliniska arbete samtidigt som de också får en ökad akademisk kunskap för att lättare kunna genomföra utvecklingsarbeten, värdera forskning samt få behörighet till fortsatta forskningsstudier.

EN UTBILDNING I SAMVERKAN

Utifrån dessa premisser påbörjades ett samverkansarbete mellan Institutionen för vårdvetenskap och hälsa och Institutionen för neurovetenskap och fysiologi vid Göteborgs universitet. Ledningen för neurosjukvården vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset var också drivande i frågan vilket ökade möjligheterna att genomföra utbildningen och att knyta såväl kliniker som forskare till utbildningen.

Det finns en nationell relevans att sjuksköterskor från hela landet och från olika områden inom neurosjukvården ska kunna gå utbildningen. Det har därför varit viktigt att utforma den utifrån ett vårdkedjeperspektiv och utifrån teamarbete med inriktning mot omvårdnad. Det har visat sig ge en syner-

gieffekt med ökad kunskap om och förståelse för såväl den egna professionen som andra professioner. De sjuksköterskor som nu går utbildningen arbetar inom verksamhetsområden såsom neurokirurgi, neurologi, stroke, rehabilitering och hemsjukvård. Utbildningens olika kurser gör att de får kunskap från akut neurosjukvård till rehabilitering. Eftersom teamarbetet är så avgörande för en god och säker vård inom neurosjukvården har utbildningen också ett tvärvetenskapligt fokus och såväl studenter och kursledning som föreläsare och seminarieledare kommer från olika discipliner och representerar olika professioner.

Institutionen för vårdvetenskap och hälsa ansvarar för specialistutbildningen och specifikt för introduktionskursen, den kliniska kursen, vetenskaplig metod och uppsatsarbetet medan utvecklingsenheten vid Institutionen för neurovetenskap och fysiologi ansvarar för de neurologiskt inriktade kurserna. Utvecklingsenheten har sedan 1990-talet bedrivit kurser inom neurosjukvård på såväl grund- som avancerad nivå vilket har bidragit stort till att utformningen av specialistsjuksköterskeprogrammet har blivit så bra. Eftersom utvecklingsenhetens kurser också ges som uppdragsutbildning och är tvärprofessionella, deltar olika professioner och det är också möjligt för en sjuksköterska som har gått dessa kurser tidigare att vid ett senare tillfälle söka till specialistsjuksköterskeutbildningen och få kurserna tillgodoräknade.

Arbetet med att driva igenom utbildningen tog cirka två år och hösten 2019 påbörjade de första specialistsjuksköterskestudenterna sin utbildning. Intag sker varje hösttermin och nu har den tredje omgången startat med flest deltagare hittills.

SPECIALISTUTBILDNINGENS INNEHÅLL

Utbildningen omfattar två års studier på halvfart (60 högskolepoäng) och ges delvis på campus och delvis på distans. Den innefattar också mycket självständiga studier. Detta upplägg möjliggör att studenter från hela landet kan gå utbildningen och vi har hittills haft deltagare från Umeå i norr till Malmö i söder.

Ansökning sker via www.antagning.se mellan datumen 15/2–15/3.

> *Detta upplägg möjliggör att studenter från hela landet kan gå utbildningen och vi har hittills haft deltagare från Umeå i norr till Malmö i söder.*

Utbildningen ger en dubbelexamen där studenten får en akademisk yrkesexamen som specialistsjuksköterska med inriktning mot neurosjukvård och en magisterexamen i omvårdnad. Målet är att specialistsjuksköterskan efter utbildning ska:

- kunna genomföra avancerad bedömning, vårdplanering, stöd till egenvård och uppföljning av personer med neurologisk sjukdom eller skada.

- utifrån kunskap om neurologisk sjukdom eller skada och utifrån ett personcentrerat förhållningssätt, självständigt och i samverkan med patienter och närstående, identifiera, bedöma och hantera komplexa vårdsituationer.

- utöva ett pedagogiskt ledarskap, samordna åtgärder inom verksamhetsområdet, samt utveckla samverkan med patienter, närstående, personal inom området såväl som med andra professioner.

KURSINNEHÅLL FÖR DE OLIKA TERMINERNA.

Den valfria kursen under termin 2 kan läsas på någon av institutionerna ovan eller vid annat lärosäte. Exempel på kurser vid Institutionen för neurovetenskap och fysiologi som är av relevans är sjukdomsspecifika kurser i exempelvis Epilepsi för barn och vuxna, Hjärntumörer, MS, Neuromuskulära sjukdomar för barn och vuxna, Fortsättningskurs i stroke eller Parkinson och atypisk parkinsonism. På Institutionen för vårdvetenskap och hälsa kan man välja att läsa kurser om exempelvis Ledarskap och lärande eller Palliativ vård tillsammans med andra specialistprogram, men uppgifter och examinationer utgår från den specifika inriktningen så att man där får in ämnet neurosjukvård.

FÖRSTA SPECIALISTSJUKSKÖTERSKORNA KLARA!

I våras examinerades de första specialistsjuksköterskorna med inriktning mot neurosjukvård i Sverige. Det firades med stor glädje hos både studenter och utbildningsansvariga från de båda institutionerna. Utbildningen fick mycket goda omdömen från studenterna och de beskriver att den har gett dem mer kunskap inom neurosjukvård och en bättre akademisk kompetens vilket i sin tur har ökat tryggheten i deras yrkesroll. De upplever sig ha lättare att argumentera för den omvårdnad som bedöms rele-

Termin 1	Specialistsjuksköterskans funktion med inriktning mot neurosjukvård 1,5 hp Akut neurosjukvård, 7,5 hp Stroke – ett interprofessionellt vårdprocessperspektiv 7,5 hp
Termin 2	Stroke – ett interprofessionellt vårdprocessperspektiv (forts) Klinisk fördjupning (VFU) 6 hp Valfri kurs med relevans för neurosjukvård 7,5 hp
Termin 3	Vetenskaplig metod 7,5 hp Examensarbete i omvårdnad med inriktning mot neurosjukvård 15 hp
Termin 4	Examensarbete i omvårdnad med inriktning mot neurosjukvård (forts) Rehabiliteringsmedicin med inriktning mot personer med neurologiska funktionshinder 7,5 hp

Utbildningen fick mycket goda omdömen från studenterna och de beskriver att den har gett dem mer kunskap inom neurosjukvård och en bättre akademisk kompetens vilket i sin tur har ökat tryggheten i deras yrkesroll.

vant för patienten, att de i praktiken nu kan arbeta utifrån ett vetenskapligt förhållningssätt där de för samman teori och praktik lättare. Inte minst har de också fått ett stort utbyte av varandra utifrån att de både arbetar på vitt skilda arbetsplatser, från akutsjukvård till rehabilitering och hemsjukvård, och utifrån att de kommer från olika delar av landet vilket har gett en insyn i neurosjukvårdens förutsättningar nationellt.

Att kunna ta vara på den nya kunskapen är väldigt viktigt och ansvaret ligger både på specialistsjuksköterskan och på arbetsgivaren. Eftersom det inte finns någon specifik arbetsbeskrivning rörande vad som bör innefatta specialistsjuksköterskans arbetsuppgifter är det upp till specialistsjuksköterskan och arbetsgivaren att tillsammans skapa relevanta uppgifter som gagnar vården, arbetsplatsen och som också ger stimulans och utveckling för specialistsjuksköterskan.

De färdiga examinerade specialistsjuksköterskorna arbetar nu delvis kliniskt och delvis har de blivit tilldelade andra arbetsuppgifter där de bland annat ansvarar för olika förbättringsarbeten och för internutbildningar på avdelningen/mottagningen de arbetar på, ett par studenter har fått chefstjänster och någon arbetar på att få sin magisteruppsats publicerad i vetenskaplig tidskrift. På Sahlgrenska Universitetssjukhuset arbetar nu specialistsjuksköterskorna från de olika enheterna inom neurosjukvården gemensamt med att genomföra olika utbildningseftermiddagar för sjuksköterskor inom hela verksamheten med förhoppningen att stärka omvårdnaden och öka kunskapen inom neurosjukvård.

HEMSIDOR OCH KONTAKTUPPGIFTER

Ansökan till specialistsjuksköterskeprogrammet med inriktning mot neurosjukvård mellan 15/2–15/3:
www.antagning.se

Kontaktuppgifter för specialistsjuksköterskeutbildningen:
anneli.ozanne@gu.se

Hemsida för kurser vid utvecklingsenheten, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Göteborgs universitet:
www.gu.se/neurovetenskap-fysiologi/studera-hos-oss/uppdragsutbildning

Kontaktuppgifter till utvecklingsenheten, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi:
uppdragsutbildning@neuro.gu.se eller hanna.persson@neuro.gu.se

ANNELI OZANNE
Docent, lektor, inriktningsansvarig för specialistsjuksköterskeprogrammet med inriktning mot neurosjukvård.
Institutionen för vårdvetenskap och hälsa, Sahlgrenska akademin, Göteborgs universitet.
Universitetssjukhusöversjuksköterska neurosjukvården, Sahlgrenska universitetssjukhuset.
anneli.ozanne@gu.se

34th International
Epilepsy Congress 2021

League Against Epilepsy (ILAE) är en organisation som sedan grundandet 1909 samlar forskare och vårdpersonal med intresse för epilepsi från hela världen. ILAE har i dag totalt omkring 17.000 medlemmar och omfattar fler än hundra nationella föreningar, däribland Svenska epilepsisällskapet med sina 475 medlemmar. En av ligans stora högtider är den internationella epilepsikongressen, som brukar äga rum vartannat år någonstans i världen. I år hade man planerat att genomföra kongressen i Paris, men av väl kända skäl fick man ställa om till en virtuell kongress. Här följer ett axplock ur kongressens programpunkter sammanställt av **Johan Bjellvi**, överläkare, Epilepsicentrum, Sahlgrenska Universitets-sjukhuset.

Kongressen skulle ha ägt rum i Paris, men fick upplevas virtuellt denna gång.

TELEMEDICIN

Telemedicin är inte bara en nödvändighet i pandemitider utan har även förutsättningar att främja kunskapsspridning och tillgänglighet i vården. Att ett symposium om detta ämne tilldelades rubriken ”The future of epilepsy care” talar åtminstone för att ILAE ser en stor potential för telemedicin inom epilepsisjukvården.

En viktig del av uppföljningen av epilepsibehandling är rapporter om anfall från patienter eller anhöriga, ibland sammanställt i så kallade anfallsdagböcker. Av många skäl kan anfall missas och anfallsdagböcker har en varierande grad av osäkerhet. Automatisk detektion av anfall skulle ge större säkerhet både i den kliniska vardagen och i behandlingsstudier, till exempel läkemedelsstudier. Det finns också förhoppningar om att anfallsdetektion i framtiden ska kunna minska risken för SUDEP, plötslig död vid epilepsi, om det kopplas till någon form av epilepsilarm. Sándor Beniczky, Danmark, berättade om de alternativ för ”wearable devices”, bärbara anfallsdetektorer, som hittills har studerats. De vanligaste principerna som används är accelerometri (registrerar stereotypa kroppsrörelser under anfall), yt-EMG (mäter muskelaktivitet), EEG (med varierande montage) och hjärtfrekvensvariabilitet (registrerar karaktäristiska autonoma förändringar i samband med anfall). Falsklarm är vanliga, vilket gör att anfallsdetektorer ännu inte kan användas i behandlingsstudier. För flertalet metoder gäller att den diagnostiska säkerheten är bättre för tonisk-kloniska anfall än för andra anfallstyper. En arbetsgrupp inom ILAE drar slutsatsen att det hittills saknas evidens för att rekommendera anfallsdetektorer i klinisk rutin, men gruppen föreslår att vissa produkter kan övervägas för enstaka patienter med hög frekvens av tonisk-kloniska anfall.[1] En viktig förutsättning är då att anfallsdetektion kopplas till en larmfunktion och en intervention, till exempel att personer i närheten har tillgång till anfallsbrytande medicin och möjlighet att ingripa.

> En välkänd utmaning vid differentialdiagnostik av epilepsi är att anfallen vanligen inträffar när klinikern inte är på plats.

En välkänd utmaning vid differentialdiagnostik av epilepsi är att anfallen vanligen inträffar när klinikern inte är på plats. Inneliggande video-EEG är den ”guldstandard” alla diagnostiska alternativ jämförs med. Tillgången till video-EEG är dock begränsad och även om resurserna vore oändliga kan användningen begränsas av glest uppträdande anfall eller om patienten inte kan tänka sig slutenvård i en ovan miljö. Sameer Zuberi, Storbritannien, ställde i sin presentation frågan ”Do we all carry half a video-EEG monitoring unit in our pocket?” I genomsnitt 48 procent av jordens befolkning har i dag en smarttelefon med videofunktion. Fördelningen är mycket ojämn mellan länder och i Sverige lär motsvarande siffra vara 85 procent. En systematisk översikt indikerar att hemvideor kan öka den diagnostiska säkerheten betydligt om patienten presenterar dessa för en erfaren kliniker som komplement till anamnes och vittnesbeskrivning.[2] Det är viktigt att känna till begränsningarna i användning av hemvideor. Mobilen saknar EEG, den andra halvan av video-EEG-enheten, som är oumbärligt vid många anfallstyper, och hemvideor omfattar mycket sällan anfallets start. Zuberi och medarbetare har utvecklat en säker internetportal där patienten kan ladda upp sina filmer och fylla i uppgifter om anfallet, när det inträffade, hur ofta liknande anfall uppkommer, med mera. På så sätt kan klinikern ta del av filmerna och vid behov inhämta synpunkter från epilepsiexperter på större sjukhus. Preliminära data från flera sjukhus i Storbritannien tyder på att hemvideor har ett särskilt stort värde för att påvisa icke-epileptiska anfall, en vanlig källa till felaktig epilepsidiagnos. Det vore mycket välkommet om vi kunde få ett liknande system hos oss, exempelvis kopplat till 1177 Vårdguidens e-tjänster.

> Barnteamet behöver kontinuerligt stötta barnet i ökad självkännedom och självständighet, medan vuxenteamen ofta kan bli bättre på att involvera familjerna kring unga med epilepsi och hjälpa dem att navigera mellan olika specialistområden i sjukvården.

Nathalie Jetté, USA, pratade om patientrapporterade utfallsmått (patient-reported outcomes, PRO), det vill säga uppgifter patienten själv fyller i om sitt hälsotillstånd. PRO ingår till exempel i Svenska neuroregister inklusive Epilepsiregistret, och flera undersökningar har visat att de kan förbättra registerdata och öka patienters delaktighet i vården om de länkas på ett bra sätt till vårdkedjan. En ännu olöst fråga är hur sjukvården ska hantera ”PRO alerts”, det vill säga rapporter om att patienten inte mår bra, som kommer in till dessa system i stället för via konventionella kanaler.

ÖVERGÅNG FRÅN BARNSJUKVÅRD TILL VUXENSJUKVÅRD

Epilepsi debuterar ofta i barndomen och för många personer fortsätter anfall och/eller behandling upp i vuxen ålder. I många länder är epilepsisjukvården liksom i Sverige uppdelad mellan barn- och vuxensjukvård. Förutom överföring av behandlingsansvaret från en barnläkare eller barnneurolog till en neurolog krävs ofta tillgång till andra specialistområden som allmänmedicin, psykiatri och habilitering.

Rima Nabbout, Frankrike, presenterade ett antal ”barriärer” i övergången mellan barn- och vuxensjukvård. Över-

gången handlar inte bara om anfall utan ofta även om intellektuell funktionsnedsättning, rörelsestörningar, sociala faktorer och självständighet. Barnteamet behöver kontinuerligt stötta barnet i ökad självkännedom och självständighet, medan vuxenteamen ofta kan bli bättre på att involvera familjerna kring unga med epilepsi och hjälpa dem att navigera mellan olika specialistområden i sjukvården. Fallbeskrivningar illustrerade utmaningar vid juvenil myoklon epilepsi, ett tillstånd som ofta påverkas av livsstilsfaktorer som sömnbrist och alkoholanvändning, och epileptisk encefalopati, ett samlingsbegrepp för tillstånd där anfallsaktivitet direkt bidrar till patientens funktionsnedsättning. Danielle Andrade, som deltog i sessionen, har tillsammans med kollegor i Kanada skrivit ett läsvärt dokument om strukturerad övergång från barn- till vuxensjukvård.[3] Utöver det psykosociala perspektivet trycker författarna på att övergången till vuxenneurologin kan vara ett gyllene tillfälle att förfina diagnostiken av epilepsin, till exempel genom att ta ställning till epilepsikirurgiutredning eller förnyad genetisk utredning.

ANFALLSSEMIOLOGI OCH EPILEPTOGENA NÄTVERK

Kongressen bjöd på flera grundliga genomgångar med videofilmer av epileptiska och icke-epileptiska symtom. Philippe Kahane, Frankrike, presenterade fokala epileptiska anfall. Bland annat gick han igenom anfall som engagerar den supplementära motorarean, ofta med en bilateral asymmetrisk tonisk hållning (om än relativt sällan den klassiska ”fäktarställningen”) men ibland med subjektiva symtom som en upplevelse av att behöva röra sig. I en annan presentation diskuterade Kahane hypermotoriska anfall som traditionellt förknippas med frontallobsepilepsi. En fallgrop vid lokalisation av fokala anfall är anfallsspridning från närliggande eller ”tysta” områden i hjärnan, och hypermotoriska symtom kan även uppstå med ursprung temporalt, insulärt eller parietalt. Lyckligtvis ger detaljer i symtombilden viss vägledning om det mest sannolika alternativet.

Rent allmänt har man mer och mer gått från idén att fokal epilepsi är en sjukdom i ett avgränsat patologiskt område eller fokus till förmån för tanken att även fokala anfall uppstår i ett större nätverk. Anfallsymtomen beror inte bara på vilka delar av kortex som engageras utan även med vilken frekvens som urladdningen sker, hur anfallet sprider sig och om subkortikala strukturer engageras. Det sker också en tvåvägskommunikation mellan olika ”noder” i nätverket.[4] Detta synsätt har sitt ursprung i användningen av stereo-EEG, som med inopererade elektroder tillåter oss att registrera anfallsaktivitet i djupt liggande områden och karaktärisera anfallsspridning över större områden med hög tidsupplösning. Flera sessioner behandlade nya metoder för kartläggning av nätverk som tillämpas både i experimentella modeller och hos patienter med epilepsi.[5]

NEURORADIOLOGI

Många kongresser erbjuder förutom sessioner i ämnen nära forskningsfronten kurser av mer redovisande karaktär. Tyvärr är platsantalet ofta litet, och många gånger tillkommer en kostnad utöver kongressavgiften. En av de stora fördelarna med årets internationella epilepsikongress var att man erbjöd flera bra kurser som ingick i anmälningsavgiften. Bland annat gav man en heldagskurs i neuroradiologi, som åtminstone under delar av dagen samlade cirka 300 kursdeltagare. Det är förstås utmanande att göra en kurs med så många deltagare interaktiv, men här gjorde man ett bra jobb med intressanta neuroradiologiska fall där funktionen ”break-out rooms” kom till flitig användning.

De flesta personer som har haft ett oprovocerat epileptiskt anfall eller får diagnosen epilepsi bör genomgå undersökning med MR av hjärnan. Ungefär en fjärdedel av vuxna patienter med nydebuterad epilepsi har något patologiskt fynd på sin MR. Ibland indikerar det en sjukdom som behöver behandlas, och det har även en prognostisk betydelse genom att personer med MR-fynd har högre risk för ytterligare anfall. Araknoidalcystor, venösa anomalier med mera är i epilepsisammanhang vanliga bifynd som även finns hos ett par procent bland friska undersökta. Föreläsarna framhöll att MR vid epilepsifrågeställning bör göras enligt ett särskilt konsensusprotokoll, ”harmonized neuroimaging of epilepsy structural sequences” (HARNESS).[6] Syftet med detta är att öka sannolikheten att finna lesioner som är särskilt relevanta för farmakologiskt terapiresistent epilepsi, till exempel kortikala dysplasier och mesial skleros. Undersökningsprotokollet kan kombineras med bildbearbetning och maskininlärning för att hitta subtila epileptogena förändringar, vilket är särskilt viktigt vid utredningar för epilepsikirurgi. Föreläsarna gick igenom vanliga patologier vid fokal epilepsi, bland annat fokala kortikala dysplasier vars klassifikation nyligen har förfinats med hjälp av genetiska metoder.[7] Fokal kortikal dysplasi är den vanligaste orsaken till svårbehandlad fokal epilepsi hos barn och unga vuxna.

Särskilda föreläsningar tog upp kompletterande bilddiagnostiska metoder som PET, fMRI och iktal SPECT/SISCOM, som framför allt används i utredning av MR-negativ fokal epilepsi. Under en session med titeln ”Defining the seizure onset zone” förklarade Fernando Cendes, Brasilien, hur visuellt och automatiskt analyserade data kan integreras för att definiera det anfallsgenererande området vid svårbehandlad epilepsi. En utmaning är att skilja välavgränsade dysplasier med god prognos vid kirurgi från mer utbredda förändringar. Julia Scholly, Frankrike, och Julia Jacobs, Kanada, berättade om avancerade beräkningsmodeller för ”epileptogenicitetsindex” baserade på data från stereo-EEG[8] Det pågår studier som undersöker om dessa index kan predicera utfallet efter epilepsikirurgi.

Epilepsikirurgi

Föreläsningarna om epilepsikirurgi fokuserade i stor utsträckning på den preoperativa utredningen. Vad gäller behandling är det en trend mot så kallade minimalt invasiva metoder som syftar till att uppnå anfallsfrihet med ett så litet ingrepp i hjärnan som möjligt.

Michael Sperling och Robert Gross, USA, berättade om laserablation (LITT), där man använder termisk energi från en laserprob för att åstadkomma en liten lesion i ett anfallsgenererade område. Metoden finns sedan en tid även i Sverige och har en särskild plats som alternativ till öppen neurokirurgi i svårtillgängliga områden, till exempel för hypotalamushamartom. Det pågår en randomiserad studie av LITT vid temporallobsepilepsi. En systematisk översikt av retrospektiva studier talar för att resultaten vad gäller anfallsfrihet är lovande om än något sämre än för traditionell neurokirurgi.[9] Kostnaden för själva operationen är hög, men vårdtiden tenderar att bli kortare. Hittills saknas det jämförande studier avseende risken för synfältsdefekter, som är en välkänd och vanlig negativ effekt vid traditionella temporallobsresektioner.

Vid LITT använder man MR i operationsrummet för att kontrollera omfattningen av ablationen. Intraoperativ MR är resurskrävande men har fått en ökad spridning. Karl Rössler, Österrike, berättade att det, förutom vid LITT och andra ablationstekniker, används för att kontrollera att man har opererat bort så mycket som möjligt av en tumör eller en epileptogen lesion, att kontrollera omfattningen av en diskonnektion vid hemisfärotomi, att upptäcka tidiga komplikationer som blödning, samt för att öka precisionen vid implantation av invasiva elektroder.[10]

”Vad gäller behandling är det en trend mot så kallade minimalt invasiva metoder som syftar till att uppnå anfallsfrihet med ett så litet ingrepp i hjärnan som möjligt.

STATUS EPILEPTICUS

En kurs och ett par sessioner behandlade status epilepticus. Den svåraste formen, superrefraktärt status epilepticus, definieras av att sövning inte bryter status epilepticus utan anfallen kommer tillbaka när patienten väcks. Det finns flera molekylära mekanismer som bidrar till detta och Matthew Walker, Storbritannien, redogjorde för bland annat plasticitet i uppsättningen av receptorer och jonkanaler, excitotoxicitet, inflammation, nedsatt blod-hjärnbarriär, ökade tillväxtfaktorer och epigenetiska förändringar. Enligt Walker har mortaliteten varit i stort sett konstant under de senaste 25 åren vid superrefraktärt status epilepticus, även om den genomsnittliga durationen har minskat något. Det finns med andra ord ett stort behov av nya terapier. De senaste randomiserade studierna i området som gällde hypotermibehandling och brexanolon var tyvärr nedslående. Walker nämnde bland annat forskning kring interleukin 1-receptorantagonister, TGF-ß1-inhibitorer, P2X7-receptorantagonister och metoder för att reducera oxidativ stress, men åhöraren fick intrycket att det dröjer länge innan någon av dessa kan nå kliniskt bruk.

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 till vårt nyhetsbrev via QR-koden i annonsen eller maila 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**

Nicholas Gaspard, Schweiz, ledde en ”brainstorming session” om NORSE (new-onset refractory status epilepticus), superrefraktärt status epilepticus utan uppenbar orsak hos patienter utan tidigare epilepsi. Även om formatet inte skilde sig från en vanlig föreläsning hade Gaspard mycket intressant att berätta. Trots att kontrollerade studier saknas har olika former av immunterapi blivit alltmer etablerade vid NORSE och övervägs tidigare i förloppet. Enligt opublicerade data från ett prospektivt register inleds behandling med hög dos kortison och intravenösa immunglobuliner alternativt plasmaferes i genomsnitt efter 5–7 dagar med status epilepticus. I vissa fall följer andra immunterapier, enligt Gaspard vanligen rituximab för fall med påvisad autoimmun epilepsi, medan anakinra och tocilizumab övervägs för fall utan påvisad orsak, så kallad kryptogen NORSE.

AVSLUTNING

Den 34:e internationella epilepsikongressen innehöll många intressanta presentationer av framstående forskare och kliniker. Den goda tillgången till kurser var särskilt positiv, medan interaktiviteten hade kunnat vara bättre och ett relativt stort inslag av upprepningar bland programpunkterna blev påtagligt i och med att man ändå kunde backa till föreläsningar som redan ”sänts”. Den 14:e europeiska epilepsikongressen, som ställdes in 2020, kommer att genomföras i Genève den 9–13 juli 2022, och vi ser fram emot att man så småningom ska kunna tillkännage en 35:e internationell epilepsikongress på en fysisk plats någonstans i världen. Kanske kan man då kombinera den fysiska kongressens fördelar med den virtuella kongressens större tillgänglighet och mindre klimatpåverkan.

JOHAN BJELLVI
Överläkare, med dr, Epilepsicentrum, Neurosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
johan.bjellvi@vgregion.se

REFERENSER

1. Beniczky S, Wiebe S, Jeppesen J, et al. Automated seizure detection using wearable devices: A clinical practice guideline of the International League Against Epilepsy and the International Federation of Clinical Neurophysiology. Epilepsia 2021;62(3):632-646.

2. Ricci L, Boscarino M, Assenza G, et al. Clinical utility of home videos for diagnosing epileptic seizures: a systematic review and practical recommendations for optimal and safe recording. Neurol Sci 2021;42(4):1301-1309.

3. Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E, et al. Epilepsy: Transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force. Epilepsia 2017;58(9):1502-1517.

4. McGonigal A, Bartolomei F, Chauvel P. On seizure semiology. Epilepsia 2021;62(9):2019-2035.

5. Davis KA, Jirsa VK, Schevon CA. Wheels Within Wheels: Theory and Practice of Epileptic Networks. Epilepsy Curr 2021:15357597211015663.

6. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. Epilepsia 2019;60(6):1054-1068.

7. Blumcke I, Cendes F, Miyata H, Thom M, Aronica E, Najm I. Toward a refined genotype-phenotype classification scheme for the international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia. Brain Pathol 2021;31(4):e12956.

8. Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, et al. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. Epilepsia 2017;58(7):1131-1147.

9. Barot N, Batra K, Zhang J, et al. Surgical outcomes between temporal, extratemporal epilepsies and hypothalamic hamartoma: systematic review and meta-analysis of MRI-guided laser interstitial thermal therapy for drug-resistant epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021.

10. Englman C, Malpas CB, Harvey AS, Maixner WJ, Yang JY. Intraoperative magnetic resonance imaging in epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis. J Clin Neurosci 2021;91:1-8.

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

Välkommen till det nationella symposiet

Fokus Neurologi – MS

24 mars 2022

WEBINAR

Scanna QR-koden och anmäl dig till detta webinar

https://bit.ly/fokus-neurologi-2022-reg

Programkommitté & moderatorer:

JAN LYCKE | Professor, överläkare neurologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg
LOU BRUNDIN | Professor, överläkare neurologi, Nya Karolinska Universitetssjukhuset
CHARLOTTE DAHLE | Docent, överläkare klinisk immunologi och neurologi, Linköpings Universitetssjukhus

Föreläsare:

IGAL ROSENSTEIN | Specialistläkare neurologi, doktorand, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
MARKUS AXELSSON | Docent, överläkare neurologi, MS Centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
OLA WINQVIST | Professor, överläkare, ABClabs
TOMAS OLSSON | Professor, överläkare neurologi, Karolinska Institutet

FOKUS NEUROLOGI - MS

Moderatorer: Jan Lycke, Lou Brundin, Charlotte Dahle

13:20–13:30	**CHECK-IN TILL MÖTET**
13:30–13:40	Välkommen **Christina Gip, Biogen**
13:40–13:45	Inledning av programkommittén **Jan Lycke, Lou Brundin, Charlotte Dahle**
TEMA	**BIOMARKÖRER I BLOD OCH CEREBROSPINALVÄTSKA I MS-VÅRDEN**
13:45–14:15	Biomarkörer i cerebrospinalvätska för MS-diagnostik och monitorering **Igal Rosenstein**
14:15–14:25	Frågestund **Programkommittén modererar**
14:25–14:45	Plasma neurofilament – hur ska det användas i klinisk praxis? **Markus Axelsson**
14:45–14:55	Frågestund **Programkommittén modererar**
14:55–15:00	BENSTRÄCKARE
TEMA	**COVID-19; RISKER OCH VACCINATIONSSVAR VID MS**
15:00–15:20	T-cellssvar vid COVID-19 **Ola Winqvist**
15:20–15:35	Erfarenheter och Studier av COVID-19 vaccination vid MS i Sverige **Tomas Olsson**
15:35–15:50	Frågestund **Programkommittén modererar**
15:50–15:55	BENSTRÄCKARE
TEMA	**PEDIATRIC MS**
15:55–16:20	Prognosis and characteristics in pediatric MS **TBD**
16:20–16:30	Frågestund **Programkommittén modererar**
16:30–16:40	Summering och avslut av programkommittén **Jan Lycke, Lou Brundin, Charlotte Dahle**
16:40	**MÖTET AVSLUTAS**

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

Biogen-142731 November 2021

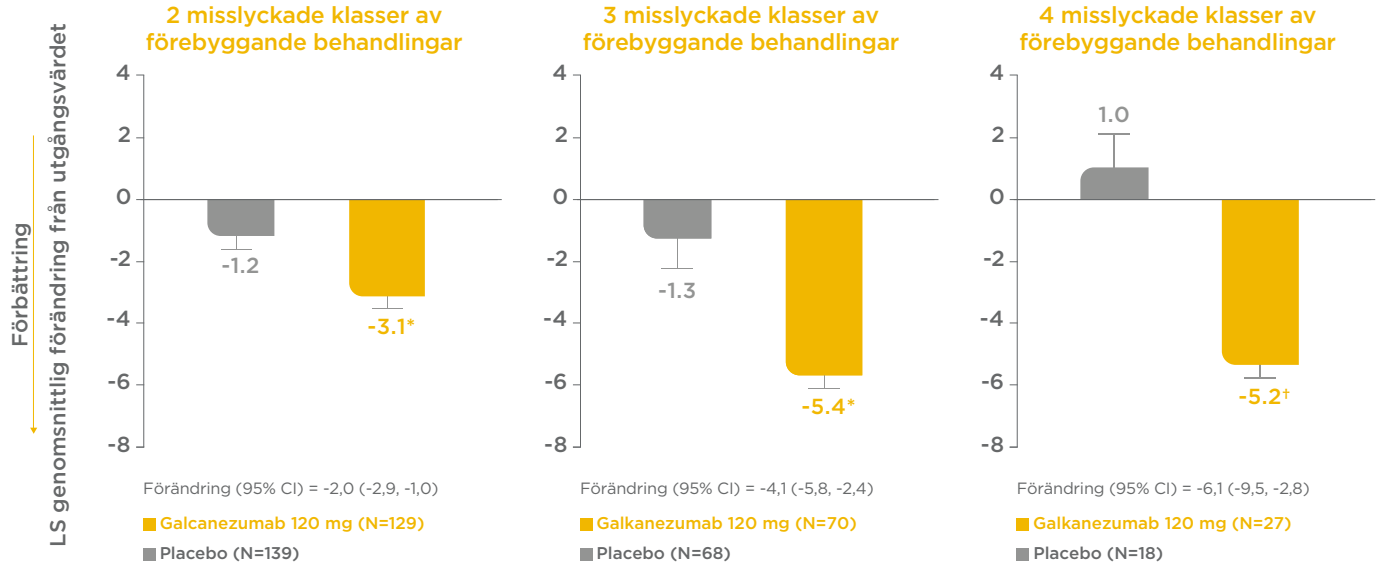
Biogen Sweden AB | Kanalvägen 10A | 194 61 Upplands Väsby
Tel. 08-594 113 60 | www.biogen.se | www.biogenpro.se

Biogen

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