Neurologi I SVERIGE
nr 1-2022



Utan **hopp** kan man inte **leva**

Reportage:
Epilepsicentrum i Göteborg

Analys av biomarkörer i blodet för **diagnos** och prognos **vid ALS**

Nya nanopartiklar hämmar amyloider i neurodegenerativa sjukdomar

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR



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 N02CD03. 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:** Anafylaktiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall. Patienterna ska informeras om symtomen på överkänslighetsreaktioner. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion uppstår ska lämplig behandling sättas in och fremanezumab-behandlingen avbrytas. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av AJOVY under graviditet. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. SPC datum: 12 2021. AJOVY tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg

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

Teva Sweden AB Box 1070 | 251 10 Helsingborg | www.tevacare.se | info@teva.se. | AJO-SE-00022 | Januari 2022

AJOVY®
(fremanezumab)
injection 225 mg/1.5 mL



Vår i luften!

När dessa rader skrivs är det sista dagen av covid-restriktioner i Sverige. Det känns otroligt härligt att vi på riktigt kan börja se slutet. Framför allt för alla som kämpat inom sjukvården. Förhoppningsvis har dessa två år gett oss viktiga kunskaper och erfarenheter som man kan ta med när tillvaron blivit ”normal”.

I detta nummer av tidningen har vi gjort ett besök på det nya Epilepsicentrum vid Sahlgrenska sjukhuset. Och detta skedde mitt under den värsta smittspridningen av omikron-varianten i slutet av januari! Resultatet blev en tredelad artikel – för det fanns ett par personliga historier som vi menade behövde få extra utrymme.

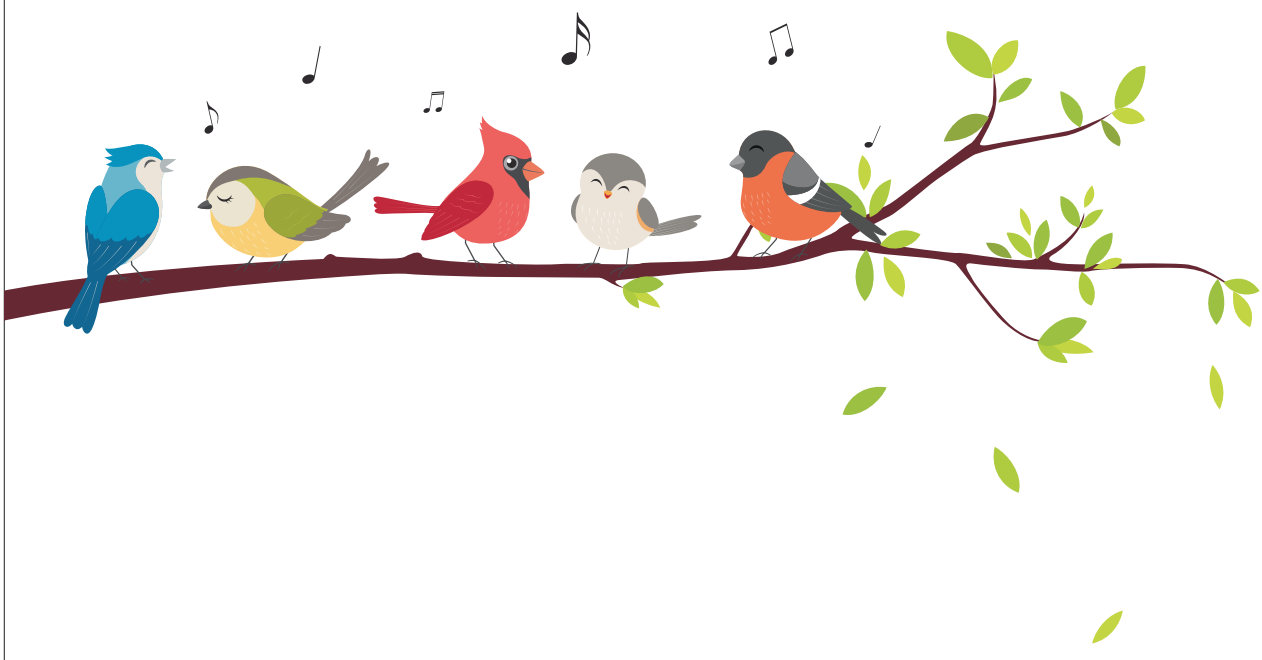
Vi bjuder också på en del nytt inom traumatiska hjärnskador. Dels en spännande artikel om ny svensk forskning som visar att individualiserad behandling utifrån hjärnans förmåga att reglera blodflöde kan leda till ytterligare förbättrade resultat. Här finns också en rapport från en svensk konferens kring idrottsrelaterade hjärnskakningar som ägde rum i Visby i augusti.

Du kommer även att kunna läsa om ny svensk forskning kring Alzheimers sjukdom och ALS. Fler upptäckta nycklar som bidrar till eventuella nya behandlingar. Och en hel del andra artiklar också.

Trevlig läsning!

Ingela Haraldsson
Chefredaktör

PS. Hör gärna av dig till redaktionen om du har synpunkter på tidningens innehåll eller om du själv har möjlighet att bidra.



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

Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 5 700 exemplar



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:

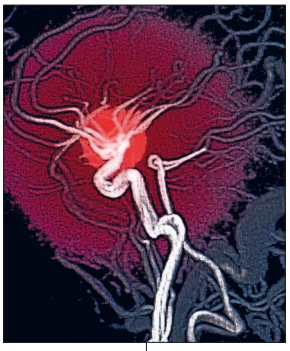
INFO@NEUROLOGIISVERIGE.SE

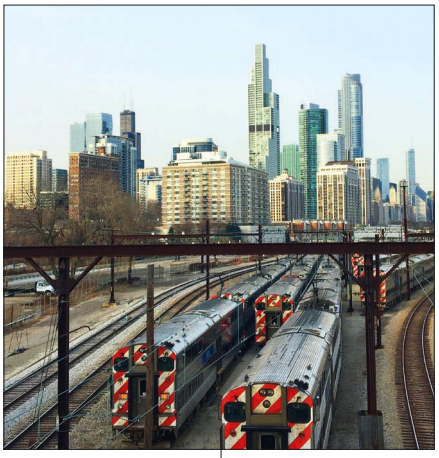
Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

Neurologi i Sverige

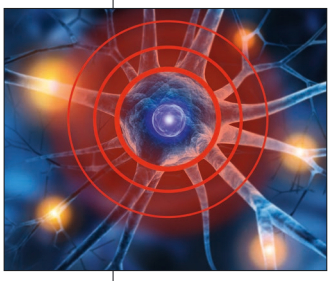
Neurologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, **www.neurologiisverige.se**

innehåll













Referat
American Epilepsy Society 75th Annual Meeting Chicago, 3–7 december 2021 14
Johan Zelano

Rapport från kongress i Visby: Svensk forskning om hjärnskakning inom idrotten står sig stark 36
Niklas Marklund och Yelverton Tegner

Alzheimers
Startar Alzheimers sjukdom inuti nervcellerna? 20
Tomas Roos

ALS
Analys av biomarkörer i blodet för diagnos och prognos vid ALS 26
Arvin Behzadi

Traumatisk hjärnskada
Autoregleringen av hjärnans blodflöde en viktig faktor vid behandling av traumatisk hjärnskada 30
Per Enblad

Kliniken i fokus
Epilepsicentrum i Göteborg 42

Epilepsisjuksköterskan viktig för patienterna 50

Laserablationen förändrade livet 56

Marie Skoglund

Etik
Utan hopp kan man inte leva 62
Åke Andrén-Sandberg

Grundforskning
Nya nanopartiklar hämmar amyloider i neurodegenerativa sjukdomar 66
Ludmilla Morozova-Roche, André Ohlin, Michael Holmboe och Željko Svedružić

Parkinsons
Vid Parkinsons sjukdom ökar kostnaderna med sjukdomens svårighetsgrad 70
Jenny Norlin, Frida Hjalte, Klas Kellerborg och Per Odin

Utbildningar 75
Fokus Neurologi – MS

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Biogen-145649 | December 2021

NEW

VUMERITY™ (DIROXIMELFUMARAT) FÖR VUXNA PATIENTER MED SKOVVIS FÖRLÖPANDE MULTIPEL SKLEROS[1]



SPELA VIDARE MED FÄRRE AVBROTT*[1,2]

VUMERITY™ är en ny oral fumaratbehandling, bioekvivalent med dimetylfumarat och med förbättrad tolerabilitet.*[1,2]

*Andel patienter med GI-biverkningar, DRF (diroximelfumarat): 34,8%, DMF (dimetylfumarat): 49,0%. Utsättning pga svåra GI-besvär: DRF: 0,8%, DMF: 4,8% (signifikanser ej beräknade). Justerat medelantal dagar med GI-symtom mätt med Individual GI Symptom and Impact Scale (IGISIS intensity score ≥2) 1,4 vs 2,6 (adjusted rate ratio 0,54 (95% CI) 0,39-0,75; p=0,0003). DRF 462 mg är bioekvivalent med DMF 240 mg i och med samma mängd av den aktiva metaboliten monometylfumarat. Farmakokinetisk bedömning har visat att exponeringen för monometylfumarat efter oral administrering av 462 mg diroximelfumarat och 240 mg dimetylfumarat hos vuxna är bioekvivalent.[1]

Referenser: 1. VUMERITY™ (diroximelfumarat) SPC 11/2021. **2.** Naismith R, Wundes A, Ziemssen T, *et al*. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase 3 EVOLVE-MS-2 study. *CNS Drugs.* 2020;34:185-196.

Vumerity™ (diroximelfumarat), **Rx, ATC-kod: L04AX09** Enterokapsel 231 mg. EF, Ej förmån, tillhandahålls ej. **Baserad på SPC 11/2021. Indikation:** Vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. **Kontraindikation:** Misstänkt eller bekräftad progressiv multifokal leukoencephalopati (PML). Överkänslighet mot andra fumarsyraestrar. **Varning och försiktighet:** Patienter kan utveckla lymfopeni vilket bör tas i beaktande under behandlingen. Lymfopeni är en riskfaktor för PML. **Graviditet:** Rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. **Amning:** Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Vumerity efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. **För ytterligare information om dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar, förpackningar och pris vänligen se www.fass.se**

Biogen

Kanalvägen 10 A, S-194 61 Upplands Väsby | www.biogenpro.se

VUMERITY™ (diroximelfumarat)



Världens farligaste gift kan göra stor nytta som läkemedel

Pål Stenmark, professor i biokemi vid Stockholms universitet, ser botulinumtoxin – världens farligaste gift – som en legobyggsats han kan förändra så att det får nya funktioner. Ett mål är att få fram nya och effektivare läkemedel, bland annat mot smärta. Via molekylär släktforskning har han också hittat en ny familj av botulinumtoxiner, där en variant kan bekämpa malariamyggor.

Nervgiftet botulinumtoxin, eller botox som det brukar kallas, är mest känt för att ha en undergörande effekt på rynkor. Giftet förlamar hudens muskler så att de slappnar av. Men botox används också inom vården mot en rad olika problem, exempelvis kronisk migrän, svåra svettningar och krampande muskler.

– En gång var jag på Astrid Lindgrens sjukhus för att se hur det används. De behandlade en tjej med en cp-skada. Hon hade kramper i vaden som gjorde att hon gick på tå. Men när man injicerade lite botox i musklerna slappnade de av och då kunde hon gå nästan normalt, säger Pål Stenmark.

I över tio år har han studerat olika botulinumtoxiner och han känner det giftiga proteinet in i minsta atomdetalj. Han ser det som en legobyggsats som han kan förändra för att det ska få nya funktioner och bli ännu mer användbart.

Just detta – att det är världens farligaste gift – fascinerar honom:

– De ryska nervgifterna är inget mot det här. Det är det mest potenta gift som finns. Just det gör det också så användbart som läkemedel.

Källa: Stockholms Universitet

Nya genetiska ledtrådar om risk för multipel skleros

Ett internationellt forskarlag lett av Karolinska Institutet har upptäckt att en celltyp i det centrala nervsystemet, oligodendrocyter, kan spela en annorlunda roll i utvecklingen av multipel skleros (MS) än vad man tidigare trott. Fynden som publicerats i tidskriften Neuron kan öppna för nya terapeutiska metoder för MS.

MS drivs av immunceller som attackerar oligodendrocyter och myelinet de producerar, vilket är ett skyddande lager som omsluter nervcellerna. Dessa attacker stör informationsflödet i hjärnan och ryggmärgen och orsakar nervskador som utlöser symtom förknippade med MS som skakningar och svårigheter att gå.

Att förstå vilka mekanismer som påverkar risken för MS är centralt för att hitta effektiva terapier. Tidigare genetiska studier har hittat regioner i det mänskliga genomet som innehåller mutationer i arvsmassan förknippade med ökad risk för MS. Många av dessa regioner är lokaliserade nära gener som är aktiva i immunceller.

I den här studien visar forskarna i möss och mänskliga hjärnprover att oligodendrocyter och deras föregångsceller har en öppen konfiguration av arvsmassan nära immungener och i MS-riskassocierade regioner. Detta indikerar att MS-riskmutationer kan ha en roll i aktiveringen av närliggande gener i oligodendrocyter och deras föregångare, vilket innebär att dessa celler kan spela en viktigare roll än man tidigare trott i utvecklingen av MS.

Källa: Karolinska Institutet

KI-forskare tilldelas pris av Arvid Carlsson-fonden

Professor emeritus Tomas Hökfelt tilldelas Arvid Carlssonfondens stora pris för framstående forskning 2022. Samtidigt tilldelas KI-forskaren Nitya Jayaram-Lindström och Simon Cervenka, professor vid Uppsala universitet och anknuten forskare vid KI, stiftelsens pris till yngre framgångsrika forskare. Utdelningsceremonin kommer att äga rum i Göteborg under senvåren 2022.

Tomas Hökfelt belönas i Arvid Carlssons anda för sina banbrytande och internationellt ledande insatser avseende kartläggningen av hjärnans peptiderga signalsubstanser.

Nitya Jayaram-Lindström belönas för sina integrerade experimentella och kliniska studier rörande betydelsen av hjärnans signalämnen för uppkomst och behandling av beroendesjukdom.

Simon Cervenka belönas för sina studier av signalämnens roll vid psykos och andra psykiatriska tillstånd.

Arvid Carlsson-fonden etablerades 2002 för att hedra Nobelpristagaren Arvid Carlssons framstående forskargärning. Arvid Carlsson-fonden främjar forskning och utbildning med inriktning på sjukdomar i hjärnan. Fonden främjar dessutom insatser för att förbättra metoderna för behandling av psykiatriska och neurologiska sjukdomar genom tillämpning av nya forskningsrön.

Källa: Karolinska Institutet



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.

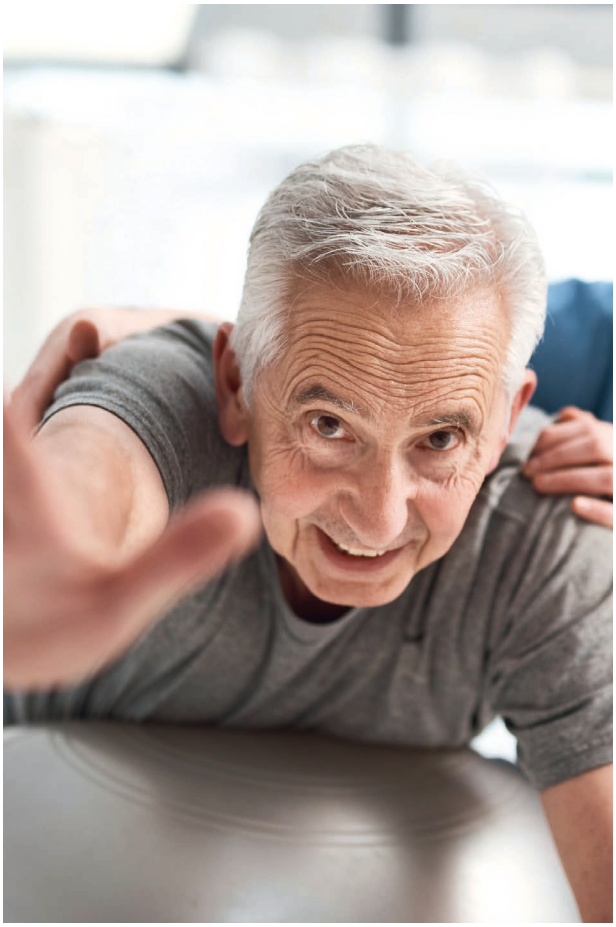
Anmäl dig till vårt nyhetsbrev via QR-koden i annonsen eller maila till:

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**



Fördjupad bild av balansträning vid Parkinsons sjukdom

Medicinering vid Parkinsons sjukdom minskar många av de symtom som drabbar patienterna, men oftast kvarstår problemen med försämrad balans och ökad risk för fall och skador. En ny studie i tidskriften NPJ Parkinson's Disease ger nu en fördjupad bild av balansträning som behandling vid Parkinsons sjukdom. De delvis nedslående resultaten talar för att träningsprogram kan behöva intensifieras eller individanpassas i större utsträckning för att få avsedd effekt och att mer forskning krävs.

Forskarna har utvärderat balansträningsprogrammet HiBalance, som utvecklats vid Karolinska Institutet. Programmet är avsett för personer med mild till måttlig Parkinsons sjukdom och har i tidigare studier visat positiva effekter på balans och gång för personer med Parkinsons sjukdom jämfört med de som inte deltar i ett träningsprogram.

– Men i den här mer utvecklade studiemodellen kunde vi inte se någon skillnad mellan de olika grupperna. Det verkar som att deltagarnas förväntningar på träningen och den sociala gemenskapen delvis kan förklara de positiva effekter vi sett i våra tidigare studier av HiBalance, säger Erika Franzén, professor vid institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, som lett studien.

Enligt Erika Franzén finns det visst stöd för att personer med svårare problem av Parkinsons sjukdom har mer nytta av HiBalance i tidigare skeden av sjukdomen och att träningen i högre utsträckning kan behöva individanpassas.

Källa: Karolinska Institutet

Konstant tinnitus är kopplat till förändrad hjärnaktivitet

Hittills har det saknats en pålitlig objektiv metod för att diagnostisera tinnitus. Nu visar forskare från Karolinska Institutet att så kallad hjärnstamsaudiometri kan användas för att mäta förändringar i hjärnan hos personer med konstant tinnitus.

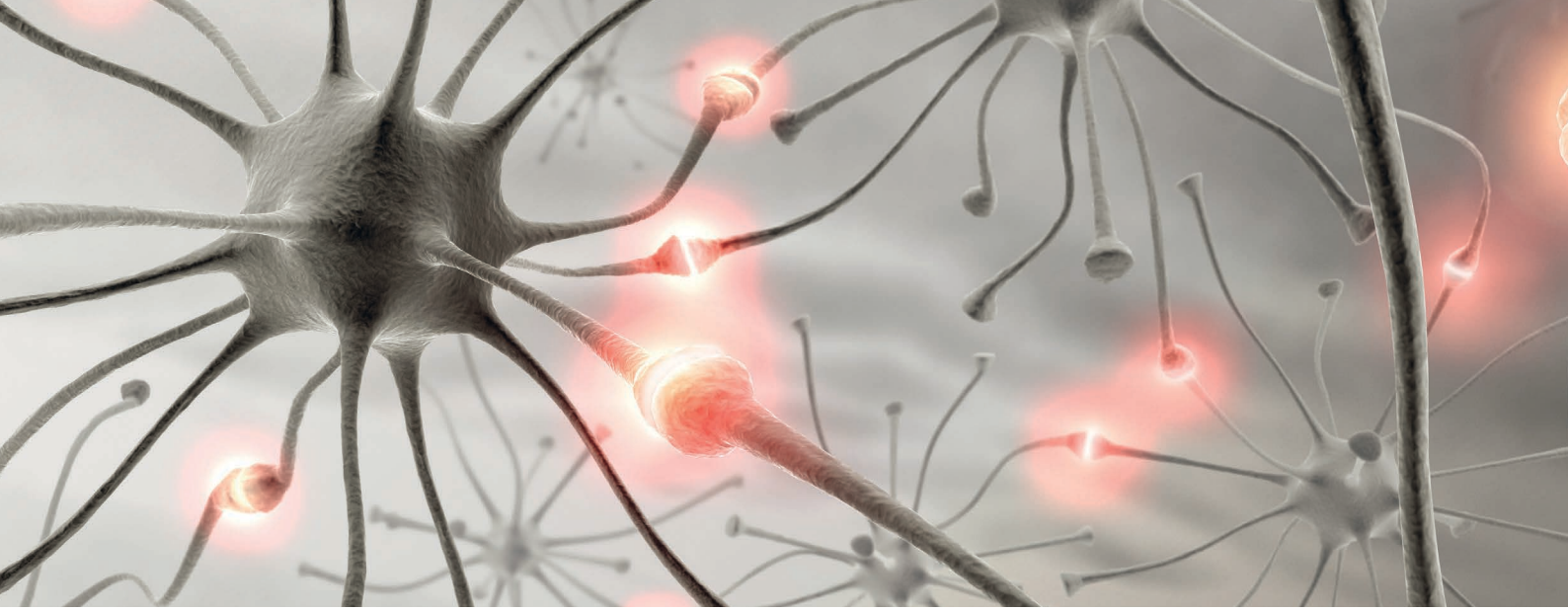
Tinnitus klassificeras i dag inte som en egen sjukdom men som ett symtom som kan ha många olika orsaker, till exempel en hörselnedsättning, buller, sjukdom eller stress. Ofta beskrivs tinnitus som fantomljud som inte hörs för någon annan än den som drabbas. I dag har cirka 20 procent av svenskarna någon form av tinnitus, och risken att drabbas ökar med åldern.

Svårighetsgraden av tinnitus definieras genom självskattning av den som drabbats. Nu visar en studie av forskare vid Karolinska Institutet, som genomförts i samarbete med företaget Decibel Therapeutics, att metoden hjärnstamsaudiometri (ABR) har potential att bli ett objektivt diagnosverktyg för att identifiera personer med konstant tinnitus. Hjärnstamsaudiometri mäter hjärnans aktivitet som svar på en specifik sekvens av ljudstimuli.

– Vi tror att vår ABR-metod kan ha en tillräcklig känslighet för att användas som ett diagnosverktyg. Metoden mäter den neurala förändringen i hjärnstammen hos personer med konstant tinnitus vilket skulle kunna bli en biomarkör i framtiden, säger Christopher R. Cederroth, forskare vid institutionen för fysiologi och farmakologi vid Karolinska Institutet.

Källa: Karolinska Institutet





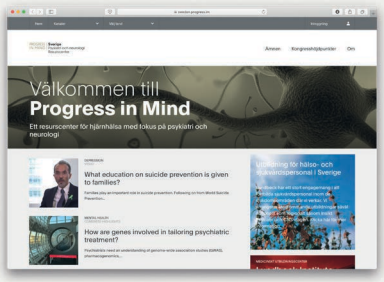
Vi avsätter alla våra forskningsresurser till behandling av CNS-sjukdomar

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

Bättre strokerehab med smarta glasögon

Med hjälp av smarta glasögon blir rehabiliteringen efter en stroke roligare och mer effektiv. Den som har på sig glasögonen ser både rummet och digitala animeringar som aktiverar hjärnan. Kalix sjukhus är ett av få sjukhus i landet som använder den nya tekniken.

– När träningen känns roligare och orkar patienterna träna längre tid. Vi får till en högre intensitet på träningen och det är exakt vad vi vill, säger Britt-Marie Esperi Kandelin, fysioterapeut.

Innan glasögonen kom in i bilden gjordes rehabilitering med övningar på papper och att terapeuten till exempel kunde kasta en boll som patienten skulle fånga.

– Men det blir ganska tråkigt att kasta en boll i tio minuter! Med glasögonen tänker du inte på att du tränar och det är bra, säger Mona-Lis Sundling, arbetsterapeut.

När du använder klassiska VR-glasögon försvinner det fysiska rummet omkring dig och man ser en helt ny värld. Med mixed reality-teknik, som de smarta glasögonen använder, ser patienten fortfarande rummet, men digitala element läggs till.

– Eftersom patienten fortfarande kan se omgivningen så får hen inte känslan av att man när som helst skulle kunna snubbla över något, det känns tryggare, säger Britt-Marie Esperi Kandelin.

Tekniken utvecklas i Umeå och finns bara på ett fåtal sjukhus i Sverige. Glasögonen styrs från en platta och kittet kan enkelt tas med hem till patienterna.

Källa: Region Norrbotten

Teknik kan underlätta diagnos av demenssjukdomar

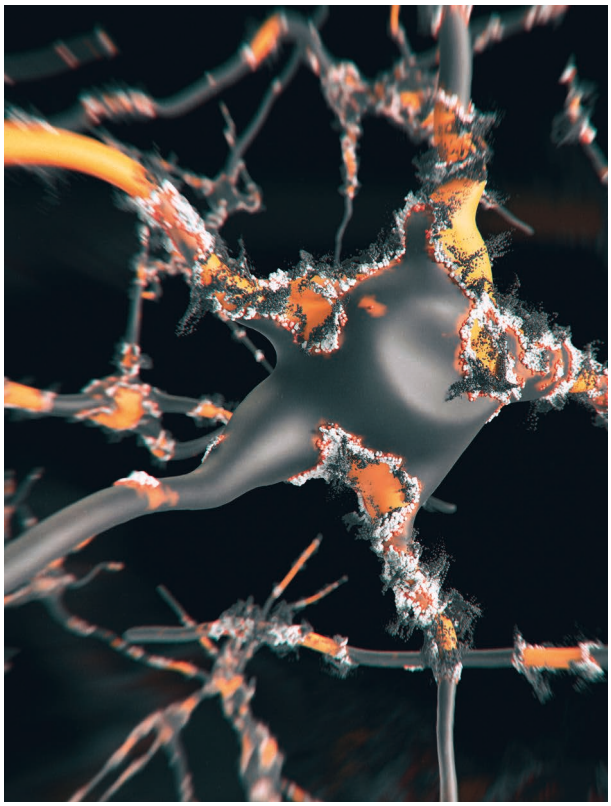
Ett nytt sätt att diagnostisera demens vid Parkinsons sjukdom och Lewy body-demens. Det är målet för ett tvärvetenskapligt forskningsprojekt som leds från Uppsala universitet där den nya tekniken avbildande masspektrometri (’spatial mass spectrometry’) spelar en framträdande roll.

– Vår nya och innovativa tvärvetenskapliga forskningsmiljö hoppas kunna ge banbrytande ledtrådar till de bakomliggande sjukdomsmekanismerna vid demens vid Parkinsons sjukdom och Lewy body-demens och starkt bidra till utvecklingen av våta biomarkörer för att diagnostisera dessa tillstånd, säger Per Andrén, professor vid institutionen för farmaceutisk biovetenskap, som leder projektet.

Personer med Parkinsons sjukdom har mycket högre risk att drabbas av demens än normalbefolkningen. Vanliga symtom är koncentrationssvårigheter, närminnesstörningar och exekutiv oförmåga.

Även personer med Lewy body-demens har dessa symtom men de har också svårigheter med den rumsliga uppfattningen och tankeförmågan. Sjukdomen är till en början svår att diagnostisera och misstas ofta för Alzheimers sjukdom, vaskulär demens eller Parkinsons sjukdom.

Källa: Uppsala universitet



Grundforskning till gagn för ALS-patienter

Genom att förstå varför vissa nervceller och musklerna de styr är motståndskraftiga mot att förtvina i den dödliga sjukdomen ALS går det att skapa nya möjligheter till behandlingar. Forskare vid Stockholms universitet försöker nu identifiera och överföra egenskaperna hos dessa motståndskraftiga nervceller.

Eva Hedlund är sedan den 1 november 2021 professor i neurokemi vid Stockholms universitet. Hon leder ett forskarlag som ägnar sig åt grundforskning med en medicinsk nyttoaspekt, att hitta nya behandlingar för patienter med svåra neurodegenerativa sjukdomar som ALS (amyotrofisk lateral skleros) och SMA (spinal muskelatrofi). Gemensamt för dessa sjukdomar är att de motoriska nervcellerna (motorneuroner) och deras långa utskott (nervbanorna), som reglerar alla våra viljestyrda rörelser, förtvinar och därefter även musklerna. Till slut blir patienterna förlamade.

– Vi har ett fokus på ALS och utmaningen är att kartlägga denna mycket komplexa sjukdom på cellnivå för att förstå hur den kan uppkomma och utvecklas och därmed hur kan man skulle kunna ingripa i sjukdomsprocesserna för att hjälpa de patienter som drabbats, säger Eva Hedlund

Det är främst tre stora frågor som hennes grupp fokuserar på. Den första är hur olika ärftliga ALS-orsakande genmutationer leder till motorneuroners degeneration och om det finns likheter med sporadiskt uppkommen sjukdom. En annan fråga är varför vissa motorneuroner är så motståndskraftiga mot ALS när de flesta av deras likartade grannar förloras till sjukdomen. För det tredje studerar forskarna vad orsakerna är till att motorneuroner och muskler förlorar kontakten med varandra tidigt i den patologiska processen.

Källa: Stockholms universitet



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





American Epilepsy Society 75th Annual Meeting Chicago, *3–7 december 2021*

Efter fjolårets heldigitala konferens genomfördes det 75:e årsmötet för det amerikanska epilepsisällskapet (AES) i Chicago den 3–7 december. Viktiga teman var pandemin, kardiovaskulär samsjuklighet, artificiell intelligens och långtids-EEG. **Johan Zelano**, neurolog vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, rapporterar här från mötet.

Chicago välkomnade de över 3.000 fysiska AES-deltagarna med varmt och vackert höstväder. Under mötets gång mulnade det dock betänkligt, parallellt med rapporter om allt hårdare covid-19-restriktioner i Europa. Pandemin märktes förstås även i USA, där smitt-

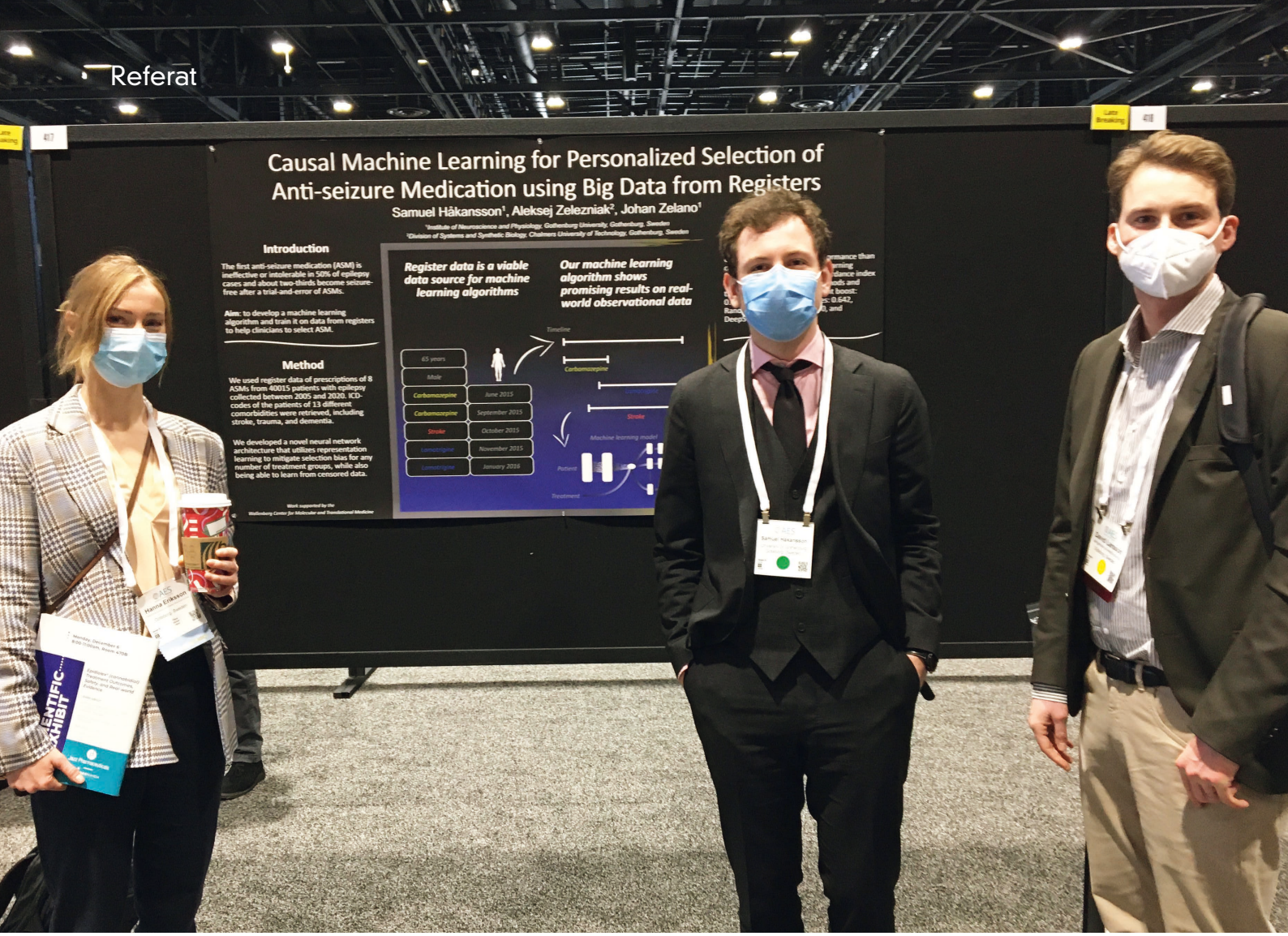
> *Trots detta var glädjen över ett fysiskt möte påtaglig och stämningen på många sessioner uppsluppen.*



Kongresscentret McCormic Place är enligt Wikipedia Nordamerikas största kongresscenter.

skyddsåtgärderna ur ett svenskt perspektiv var långtgående. En färgmarkering på mötets namnskylt indikerade hur nära bäraren ville vara andra människor. Ansiktsmask var obligatoriskt, liksom vaccinverifiering. Trots detta var glädjen över ett fysiskt möte påtaglig och stämningen på många sessioner uppsluppen. När Mike Sperling, chefredaktör för Epilepsia, presenterades passade panelens ordförande på att klaga över den berömda tidskriftens hårda krav och att hennes manuskript ideligen refuserades. Sperling höll helhjärtat med och förklarade att samma sak nyss hade hänt honom själv, två gånger.

AES (American Epilepsy Society) är den nordamerikanska motsvarigheten till Svenska Epilepsisällskapet och som sådan medlem i International League Against Epilepsy. ILAE:s ordförande



Doktoranderna Hanna Eriksson, Samuel Håkansson och David Larsson från Sahlgrenska Akademin, Göteborgs universitet.

Helen Cross talade via länk från Storbritannien, vars karantänsregler gjort resande alltför omständligt. Hon redogjorde för ILAE:s påverkansarbete, bland annat det nya globala målet ”90–80–70”: 90 procent av personer med epilepsi ska veta att de har en behandlingsbar hjärnsjukdom; 80 procent ska ha tillgång till effektiva, billiga och säkra antiepileptiska läkemedel och 70 procent av dem som behandlas ska uppnå anfallskontroll.

COVID-PANDEMIN

Under pandemin ställde många amerikanska epilepsivårdgivare om till distanssjukvård och på några sessioner utbyttes lärdomar av detta. Från ett stort pediatriskt centrum i Michigan rapporterades om goda erfarenheter – man hade väsentligen samma proportion akuta inläggningar, planerade utredningar och terapirevisioner efter distansbesök som efter vanliga sådana. En viktig faktor var sannolikt att man redan före pandemin arbetat med telemedicin. En annan talare beskrev situationen för ett mindre sjukhus, helt utan etablerad telemedicin före pandemin. Där hade man inte lika goda erfarenheter och pekade på bland annat administrativa svårigheter. Amerikanska försäkringar mot felbehandling och läkarlegitimationer är delstatsbaserade, så beroende på var patienten befinner sig krävs olika tillstånd. Under inledningen av pandemin gällde federala nödregler, men de var nu avskaffade och läkare därför oroliga för att råka praktisera utan tillstånd. Att få betalt för telemedicin upplevdes också krångligare än för fysiska besök. Frågan är komplex. Samtidigt som vissa sjukhus inte fått betalt, påtalades att det amerikanska justitiedepartementet uppskattar att 1,4 miljarder dollar troligen belastat de allmänna försäkringarna med missvisande eller bedrägliga räkningar för telemedicin under pandemin.

HELA PATIENTEN I CENTRUM

Samsjuklighet berördes på många symposier. En välbesökt specialsession handlade om lamotrigin och hjärtarytmier. I oktober 2020 uppdaterade FDA sin information om lamotrigin vad gällde risker ur ett hjärtperspektiv. Lamotrigin är både i Europa och USA ett av de mest populära valen för äldre, så oron spred sig i epilepsivärlden. ILAE satte samman en arbetsgrupp ledd av Emilio Perrucca och Jackie French, kända epilepsiläkare i Europa respektive USA.

Sessionen inleddes med att kardiologer, däribland professor Lennart Bergfeldt från Sahlgrenska akademin, berättade om arytmier. För att bedöma läkemedels proarytmiska potential studeras de först i datormodeller, därefter i odlade hjärtceller i så kallade CIPA (comprehensive in vitro pro-arrythmic assay) och slutligen i friska försökspersoner. FDA-varningen för lamotrigin byggde på resultat från en cellmodell, men i människa har man ännu inte sett något

särskilt illavarslande. Kardiologernas budskap var ungefär att ”Ja, lamotrigin kan nog ha effekter på hjärtat, men epileptiska anfall verkar ju också farligt”.

Därefter presenterades fall som illustrerade svårigheterna. En patient med svår anfallssituation med levetiracetam hade fått mycket god effekt av en kombination av lamotrigin och ett annat läkemedel. Personen hade också kardiomyopati. Vad skulle man nu göra i ljuset av FDA-varningen? Som väntat hade vare sig neurolog eller kardiolog något bestämt svar.

Jackie French höll en väldigt bra föreläsning om det kliniska perspektivet och lyfte fram att lamotrigin är ett populärt läkemedel av goda skäl. I studie efter studie (till exempel SANAD) presterar det synnerligen väl. Inget läkemedelsföretag marknadsför lamotrigin särskilt aktivt, men det används ändå mycket. Det är för tidigt att anta att lamotrigin är sämre än andra läkemedel, ansåg Jackie French, och varnade för alltför brådstörtade förändringar. Även små justeringar, som krav på obligatoriskt EKG före förskrivning, skulle kunna få oväntade negativa effekter. I Hongkong gjorde man till exempel gentest obligatoriskt före förskrivning av karbamazepin för att minska risken för Stephen-Johnsons syndrom. Tyvärr blev resultatet att förskrivningen svängde till fenytoin som inte krävde testning. Risken för Stephen-Johnsons syndrom är dock densamma och incidensen av detta förblev oförändrad efter reformen.

FDA begär nu in data om alla natriumkanalblockerare, så fler varningar baserade på in vitro-data är sannolikt i antågande. Då kommer vi att veta mer om lamotrigins relativa risker. ILAE:s råd är bland annat att man ska överväga EKG hos personer över 60 år, yngre med hjärtsjukdom och fråga kardiolog i vissa situationer. EKG behöver inte tas före behandling, utan kan tas under upptrappningen. Möjligen kan EKG upprepas vid måldos, eftersom eventuella effekter på hjärtat lär vara dosberoende. De exakta råden finns att hitta på ILAE:s hemsida.

Det kardiovaskulära temat återkom på många sessioner. På en av dessa avhandlades sambandet mellan epilepsi med sen debut och efterföljande stroke. David Larsson, ST-läkare och doktorand från Sahlgrenska Universitetssjukhuset (jäv: jag är huvudhandledare) presenterade svenska registerdata om den ökade risken, vilken låg i linje med vad stora amerikanska observationsstudier visat. Kardiovaskulär sjukdom, rökning och högt blodtryck i medelåldern ökar också risken för epilepsi, berättade dr Emily Johnson från Johns Hopkins Medicine på en annan session.

”En renässans för äldre tankar om chronoterapi (olika dosering vid olika tider på dygnet) kan således vara på väg, men nu med AI-styrning.

AI KOMMER PÅ BRED FRONT

Artificiell intelligens (AI) och maskininlärning har trängt in i varje fält inom epileptologin. Inför en hänförd och intellektuellt nog lite frånsprungen publik talade dr Chiang från UCSF om hur AI snart kommer att kunna leda till dynamisk epilepsibehandling. Den ökade användningen av långtids-EEG, i USA också med implanterade system, har tydliggjort att såväl anfall som interiktal epileptiform aktivitet är cykliska fenomen. Problemet är att cyklerna är många, komplexa och kan sträcka sig från dagar till år. Det är därför inte lätt att använda EEG för att bedöma en patients aktuella anfallsrisk. Med något som kallades för ”state-space models” kan maskininlärningstränade algoritmer nu ha kommit närmare att förutse om patienten är nära eller långt ifrån ett anfall. Dr Chiang påtalade att det egentligen är ologiskt att patienter har helt stabil läkemedelsterapi när epilepsi är en så dynamisk sjukdom. En renässans för äldre tankar om chronoterapi (olika dosering vid olika tider på dygnet) kan således vara på väg, men nu med AI-styrning. Andra områden där AI förutspåddes betydelse var att uppskatta sannolikheten för framgång vid epilepsikirurgi, ersätta timmar av mänsklig videoövervakning av möss i prekliniska experiment och bedöma risk för ”sudden unexpected death in epilepsy” (SUDEP).

På flera seminarier talade man om ”svarta lådan”-problematiken. De flesta AI-projekt som presenterades byggde på maskininlärning, där algoritmer börjar med jättestora datamängder och testar sig fram till att göra bra förutsägelser. Hur olika parametrar viktas är mer eller mindre okänt. Frågan blir då om resultat från ett datorprogram vi inte förstår verkligen kan betros i klinisk handläggning och hur myndigheterna ska kunna bedöma säkerhet. Förespråkarna menade att man nog inte ska tänka sig helt autonoma ”Terminator”-liknande intelligenser, utan snarare att algoritmer kommer att bli en pusselbit i den kliniska bedömningen, precis som MR-undersökningar.

En annan återkommande diskussion var om AI ska bygga på nyinsamlade perfekta data, eller om det är bäst att använda redan befintliga administrativa data (typ ICD-koder i patientregister, obearbetad journaltext, och så vidare). Utifrån frågestunden verkar neurologer tendera att vilja det förra, medan unga datavetare och statistiker verkar helt inriktade på det senare. Statistikern George Box citerades som svar på invändningen att datorn kanske inte tänker som en neurolog, ”All models are wrong, but some are useful.”

LÄNGRE OCH LÄNGRE EEG

Även en skeptiskt lagd europé, van vid amerikanska medicinska excesser, noterade att video-EEG av ungefär tre till sex timmars duration blivit väldigt populärt. I vart och vartannat fall rekommenderades det som handläggning (förstagångsanfall, äldre med episodisk förvirring, äldre med medvetandeförlust och så vidare). Det hela klarnade när jag fick förklarat för mig att kodningen i många försäkringar ändrats och att rutin-EEG inte längre ger ”rätt” ersättning. EEG verkar generellt mer i ropet



Chicagos skyline är en av världens högsta och rankas ofta bland de mest magnifika. Den ståtar bland annat med fyra av USA:s åtta högsta byggnader.

än förr. En föreläsande neurofysiolog såg framför sig en värld där man inte alls var så selektiv med EEG-undersökning, utan gjorde det på i princip alla med möjliga neurologiska besvär. Om man har ont i bröstet tar vi ju EKG, utan att våndas över om personen tillhör en högriskgrupp för hjärtinfarkt, löd argumentet. Att EKG ger lite klarare klinisk vägledning förbigicks med tystnad. Fler och fler sjukhus bygger också ut sina möjligheter till kontinuerligt EEG på intensivvårdsavdelningar. Resursfrågan blir förstås också komplex. Vem ska tolka alla EEG? Även här hoppades man på artificiell intelligens.

DEGENERATION OCH AVBILDNING

Årets AES var enormt faktaspäckat. Några blandade nedslag innefattade Mariam Galovic från Schweiz som talade om den eviga frågan huruvida epilepsi i sig kan ge neurodegeneration, eller är ett symtom på det senare. Den här gången visades fina bilder, exempelvis fall av new-onset refractory status epilepticus (NORSE) med tydlig global atrofi och fall av fokal epilepsi med kortikal atrofi i just de hjärnareor som med traktografi kunde ses vara förbundna med epileptiskt fokus. Fenomenet syntes dock inte hos alla patienter i studien. I andra vågskålen finns syskonstudier som visat hippocampusatrofi även hos epilepsifria syskon till patienter med temporallobsepilepsi.

Olika metoder för att avbilda hjärnans nätverk går också framåt, särskilt intressant var ett föredrag om juvenil myoklon epilepsi (JME). Vid denna epilepsiform är det visat på olika sätt att mer svårbehandlad epilepsi har sam-



> *I en enkätstudie hade 80 procent av personer med epilepsi önskat att deras epilepsivårdgivare skulle sköta deras psykiatriska behandling.*

band med impulsivitet i psykologiska test. Det har inte bara med compliance att göra, utan tros avspegla mer utbredd nätverkspåverkan. Nu har man i London fått fram fina fMRI-bilder till stöd för detta.

PSYKIATRI, STIGMA OCH JÄMLIK TILLGÅNG

En intressant session i debattformat behandlade huruvida neurologer ska sköta psykiatrisk medicinering för personer med epilepsi. Förespråkaren hänvisade till den konceptuella definitionen av epilepsi som också innefattar de kognitiva, psykologiska och sociala konsekvenserna av anfallsbenägenheten. Motargumentet gällde tid och resurser. Det är en sak att sköta screening (i USA görs den ofta med formulär i väntrummet) och agera enligt förspecificerade åtgärdsplaner om man upptäcker suicidalitet, en annan att ge högkvalitativ psykiatrisk vård. I replikskiften framkom att det är enorma rekryteringsproblem till psykiatrin i USA, man beräknas sakna 15.000 psykiatriker redan 2025. I en enkätstudie hade 80 procent av personer med epilepsi önskat att deras epilepsivårdgivare skulle sköta deras psykiatriska behandling.

Andra föredrag gällde stigmareduktion och tillgång till vård. En ny tvist på frågan var en föreläsare som var intresserad av hur sjukvårdens egna attityder påverkar vilka insatser som görs. Hennes stora epilepsikirurgiska center hade tittat på sina egna väntetider till pediatrisk epilepsikirurgi och funnit att dessa var mycket längre för personer med sämre försäkring, även om försäkringen täckte det man hade planerat att göra. Närståendes förmåga att navigera komplexa sjukvårdssystem och sjukvårdspersonalens attityder var några möjliga förklaringar som diskuterades.

PATIENTFÖRENINGAR OCH GRAVIDITET

Patientorganisationer är närvarande i hög grad på AES och viktiga finansiärer av epilepsiforskning. En berömd artist berättade om hur han avslöjat att han hade epilepsi i ett stort morgon-TV-program. Fram till dess hade han känt sig helt ensam med sin epilepsi, men så fort man efter hans berättelse klippte över till reklampausen hade båda programledarna och en kameraman vänt sig till honom och berättat om epilepsi i sina familjer eller vänkretsar. Han var nu en av patientorganisationens stora affischnamn. Flera föräldrar till barn som avlidit i epilepsi talade också om de organisationer de startat till stöd för forskning och sjukvård.

Det nordamerikanska graviditetsregistret presenterade nya data. Det var inga stora nyheter, förutom att man för vissa nyare läkemedel nu börjar få så mycket information att man vågar säga att de inte medför jättestor risk för missbildningar (osannolikt att överstiga dubblerad risk). Det var för tidigt att dra några kliniska slutsatser, men publikationer väntas inom några år.

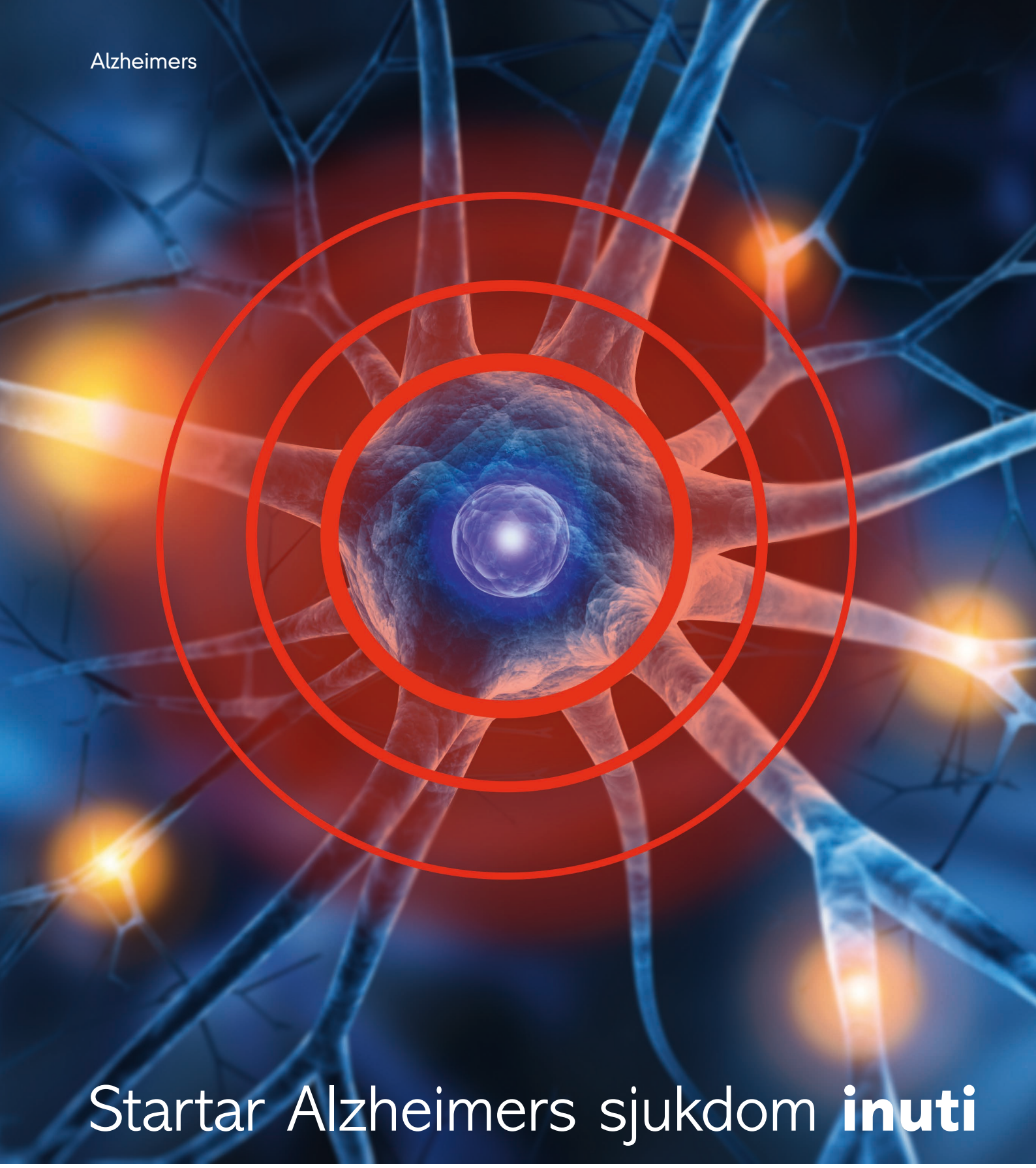
ETT MÖTE VÄRT ETT BESÖK

Trots pandemin var denna upplaga av AES en av de bättre på många år. Det spirar optimism i fältet, till följd av ökat fokus på epilepsi, nya läkemedel och ny teknologi. Glädjande var också den starka skandinaviska representationen. Förutom Sahlgrenska Universitetssjukhuset hölls presentationer från Astrid Lindgrens Barnsjukhus i Stockholm och Århus Universitet i Danmark, där Jakob Christensen driver framstående epidemiologisk epilepsiforskning.

Den som är intresserad av epilepsi bör efter pandemin försöka resa till AES. Det personliga deltagandet överträffar det digitala. Amerikanerna tar ifrån tårna, men optimismen och engagemanget smittar. Man vänder hem med nya kunskaper, högre ambitioner och mer energi. Värdet av det i fortbildning ska nog inte underskattas.

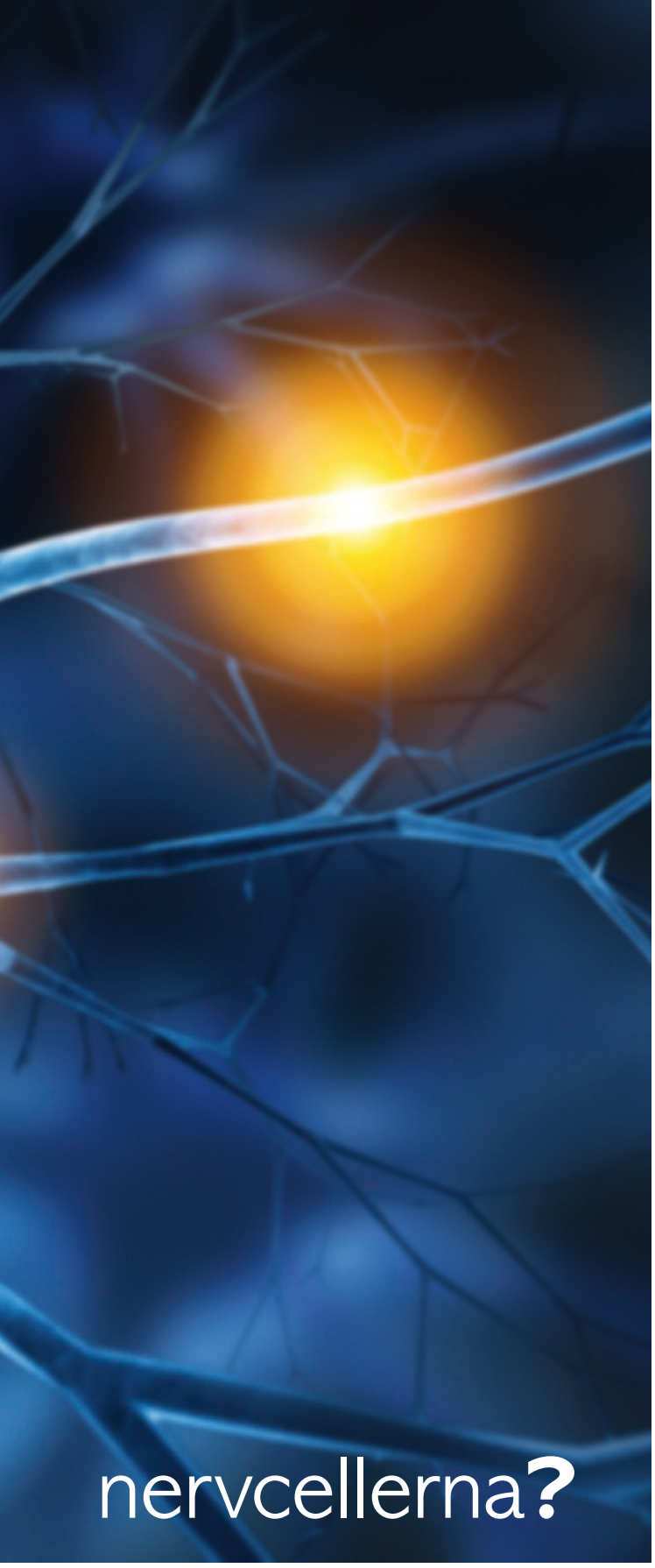


JOHAN ZELANO
Överläkare och docent, Neurosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
johan.zelano@vgregion.se



Startar Alzheimers sjukdom **inuti**

Amyloid-beta-peptiden är essentiell i utvecklingen av Alzheimers sjukdom. Men de amyloida placken är nog inte lika viktiga. Det menar **Tomas Roos**, doktorand vid Lunds universitet och ST-läkare inom neurologi vid Skånes universitetssjukhus i Lund, som här berättar varför.



nervcellerna?

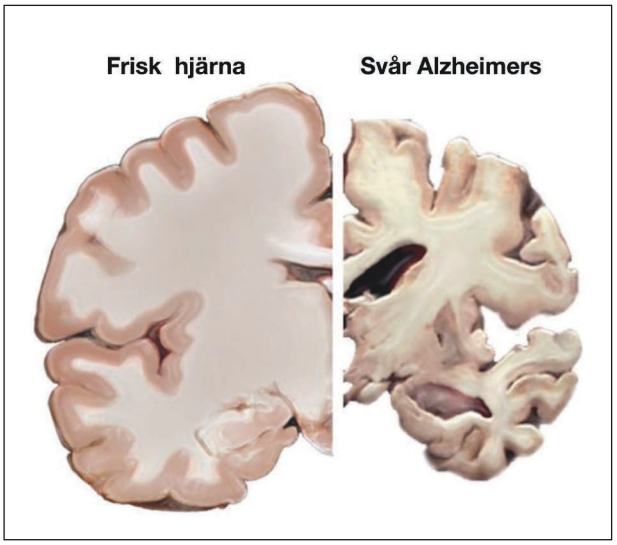


Bild 1. Mediala temporalloben är särskilt svårt drabbad av atrofi

Alzheimers sjukdom är en progressiv neurodegenerativ demenssjukdom. Den börjar vanligen med sämre korttidsminne som i början kan avskrivas som vanlig glömska. Minnet fortsätter dock att försämras och även exekutiv förmåga och orientering förfaller, detta kallas mild kognitiv svikt. Alzheimers sjukdom går sedan över i manifest demens då dagliga aktiviteter som att handla eller laga mat inte kan utföras självständigt, minnesproblemen är påtagliga och till sist, i sjukdomens sena stadier, blir även tal och grundläggande motorik påverkat. I slutet är den sjuka helt och hållet beroende av andra.

Över 30 miljoner människor lider av Alzheimers sjukdom, cirka 100.000 bara i Sverige, och med en globalt åldrande befolkning kommer siffran öka. Alzheimers sjukdom är och kommer vara en enorm börda, framför allt i lidande men även i form av stora vårdkostnader för samhället.

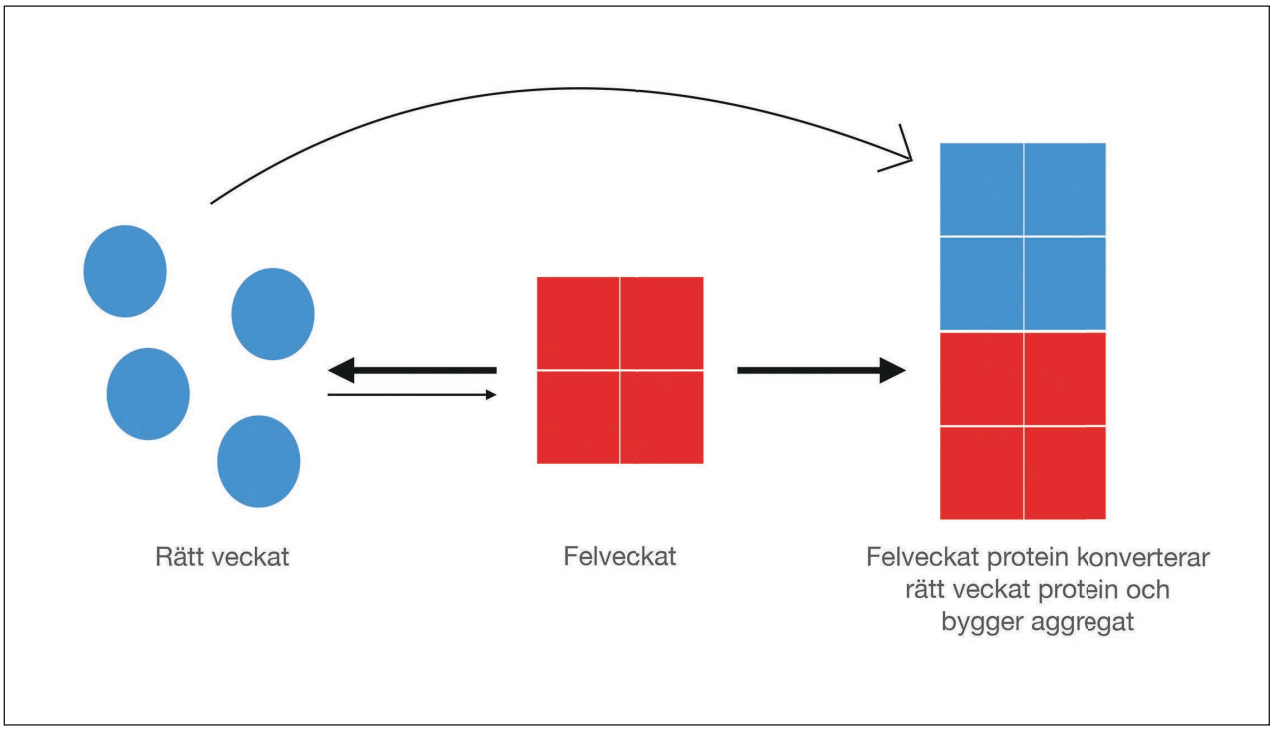


Bild 2. Att gå från rätt veckat protein till felveckat spontant är osannolikt men när det väl har skett kan det felveckade proteinet snabbt felvecka mer protein och bygga aggregat. Om man introducerar ett frö av felveckat protein hoppar man över det svåra första steget och aggregatbygget går därmed betydligt snabbare.

> Mängden amyloida plack i hjärnan hos den sjuka har svag till ingen korrelation till graden av demens och lokalisationen av placken har ingen korrelation till fenotypen av sjukdomen.

AMYLOID-BETAS ROLL VID ALZHEIMERS SJUKDOM

Neuropatologiskt kännetecknas Alzheimers sjukdom av två olika proteinaggregat. Neurofibrillära trassel (neurofibrillary tangles) av proteinet tau inuti nervcellerna och amyloida plack, som huvudsakligen består av peptiden amyloid-beta utanför cellerna. Alla dominant nedärvda former av Alzheimers sjukdom beror antingen på en större amyloid-beta-produktion och/eller amyloid-beta som har lättare att aggregera. I kontrast till detta kan mutationer i tau orsaka neurodegenerativa sjukdomar men inte Alzheimers sjukdom. Vidare, är en sänkning av amyloid-beta-mängden i likvor en av de första biomarkörförändringarna vid Alzheimers sjukdom, många år innan demensutveckling. På basen av detta formulerade man amyloid-kaskadhypotesen. Nämligen att deponeringen av de amyloida placken var grundorsaken till Alzheimers sjukdom som i sin tur orsakade tauinlagringen, synapsförlusten och neuronförlusten som gav demens. Det finns dock frågetecken kring amyloid-kaskadhypotesen. Mängden amyloida plack i hjärnan hos den sjuka har svag till ingen korrelation till graden av demens och lokalisationen av placken har ingen korrelation till fenotypen av sjukdomen. Det finns till och med många med stora mängder plack i hjärnan utan större kognitiv påverkan; dock kommer nog dessa människor utveckla kognitiv nedsättning med tiden. Man har också utvecklat djurmodeller för Alzheimers sjukdom, framför allt möss. Dessa möss har genmodifierats för att uttrycka mänskligt amyloidprekursorprotein (proteinet som amyloid-beta-peptiden klyvs ifrån, ofta kallat APP) och flera alzheimerorsakande mutationer. Mössen utvecklar plack tidigt och rikligt, mycket mer än hos människor. Mössen blir också kognitivt påverkade men inte i närheten av lika dåliga som vi människor blir. Det är alltså tydligt att amyloida plack på egen hand inte verkar orsaka så stor skada. Under det senaste decenniet har man också utvecklat många experimentella antikroppsbehandlingar riktade mot amyloid-beta. Många har framgångsrikt reducerat placken men ingen av dem har haft någon vidare effekt på demensutvecklingen. Den senaste, aducanumab, fick ett kontroversiellt godkännande av FDA (amerikanska läkemedelsmyndigheten). Aducanumab hade misslyckats att nå sin primära end-point, att stävja demensutvecklingen, men post-hoc-analys visade en möjlig liten effekt. Det är minst sagt misstänkt när enbart en subgrupp som analyseras post-hoc får positiva resultat. Oavsett, så är aducanumabs rapporterade effekt mot demens fortfarande sämre än den hos acetylkolinesterashämmare som redan används som symtomatisk lindring.

PRIONLIKNANDE SPRIDNING AV SJUKDOMEN

Vi har alltså utifrån genetik och biomarkörer god anledning att tro att amyloid-beta är essentiellt i alzheimerpatogensen men relevansen av de amyloida placken är mer tveksam. Vår forskning kombinerar två hypoteser för att kunna förklara hur amyloid-beta kan ha skadeverkningar innan och delvis oberoende av plackutvecklingen. 1) Amyloid-beta har prionliknande egenskaper. 2) Ansamling av intraneuronal amyloid-beta uppkommer innan plack.[1] Prioner är protein som när de felveckas orsakar felveckning av proteiner av samma typ vilket gör att sjukdomen kan sprida sig inom organismen och i ovanliga fall även mellan organismer.

Det mest kända exemplet är Creutzfeldt-Jakobs sjukdom som orsakar en snabb och dödlig neurodegenerativ sjukdom. Man spekulerar nu om flera av våra vanliga neurodegenerativa sjukdomar, Alzheimers sjukdom däribland dem, kan ha prionliknande mekanismer. Många experiment har visat att man kan påskynda plackbildningen genom att introducera ett frö av prionliknande amyloid-beta (alltså felveckat amyloid-beta som kan konvertera rättveckat) [Bild 2], specifikt ett frö i form av en liten mängd alzheimerhjärna som injiceras i hjärnan hos en mus som uttrycker mänskligt amyloid-beta.[2]

Förutom vid extraordinära omständigheter[3] blir inte frön av felveckat amyloid-beta introducerat i människors hjärnor. Om den prionliknande hypotesen för Alzheimers sjukdom stämmer sker alltså en spontan konvertering från rättveckat amyloid-beta till prionliknande, felveckat amyloid-beta som sedan fungerar som frö för vidare felveckning och aggregering av amyloid-beta. Denna felveckning lär ske mer än 20 år innan demensutvecklingen, det är en långsam process. En högst relevant fråga blir därför, var i hjärnan felveckningen av amyloid-beta sker? Vi tror att den första felveckningen av amyloid-beta sker inuti ett neuron. Detta eftersom man ser ansamling av amyloid-beta inuti neuron innan plackutvecklingen. Vidare, inuti ett neurons endosomer (en slags organell och bland annat förstadium till lysosomer) kan man uppnå en mycket hög koncentration av amyloid-beta eftersom volymen är så liten och de har även ett lågt pH, båda omständigheter som främjar felveckning av amyloid-beta.

TIDIGA INTRACELLULÄRA FÖRÄNDRINGAR

I vår forskning har vi använt mus- och cellmodeller av Alzheimers sjukdom för att påvisa att prionliknande amyloid-beta kan uppkomma inuti en cell, att det sker förändringar av intracellulärt amyloid-beta i början av Alzheimers sjukdom och att dessa intracellulära förändringar kan förklara en del av de förändringar vi ser i alzheimerhjärnan. I en studie 2018[4] visade vi att man kunde få amyloid-beta att aggregera inuti celler på ett prionliknande vis. Vi behandlade en neuronliknande cell-linje med homogenat av musalzheimerhjärna. Detta inducerade prionliknande transformation av amyloid-beta i vissa av cellerna vilka vi kunde klona och isolera. Dessa celler fortsatte sedan att alstra prionliknande amyloid-beta generation efter generation. Man kunde också behandla nya celler med homogenat av celler med prionliknande amyloid-beta och på så sätt få de nya cellerna att producera prionliknande amyloid-beta. Vi utförde strukturell analys (framför allt proteinelfores under denaturerande och icke-denaturerande förhållanden och infraröd spektroskopi) av aggregaten som visade att de prionliknande amyloid-beta-aggregaten i cellerna, till skillnad från det i plack, var lösligt. Detta arbete visade för första gången att prionliknande amyloid-beta kunde uppstå inuti en cell. Men arbetet var också helt och hållet i cellkultur (*in vitro*).

I vårt senaste arbete[5] använde vi oss även av alzheimermusmodeller. Vi visade då att vi kunde ta de prionliknande cellerna från vår 2018-studie, injicera dem in i hippocampus på en alzheimermus [bild 3] och likt injektion med hjärnhomogenaten accelererade detta också plackformationen. Vi studerade sedan hur injektion av prionliknande amyloid-beta påverkade intraneuronal amyloid-beta. Vi tittade på entor-

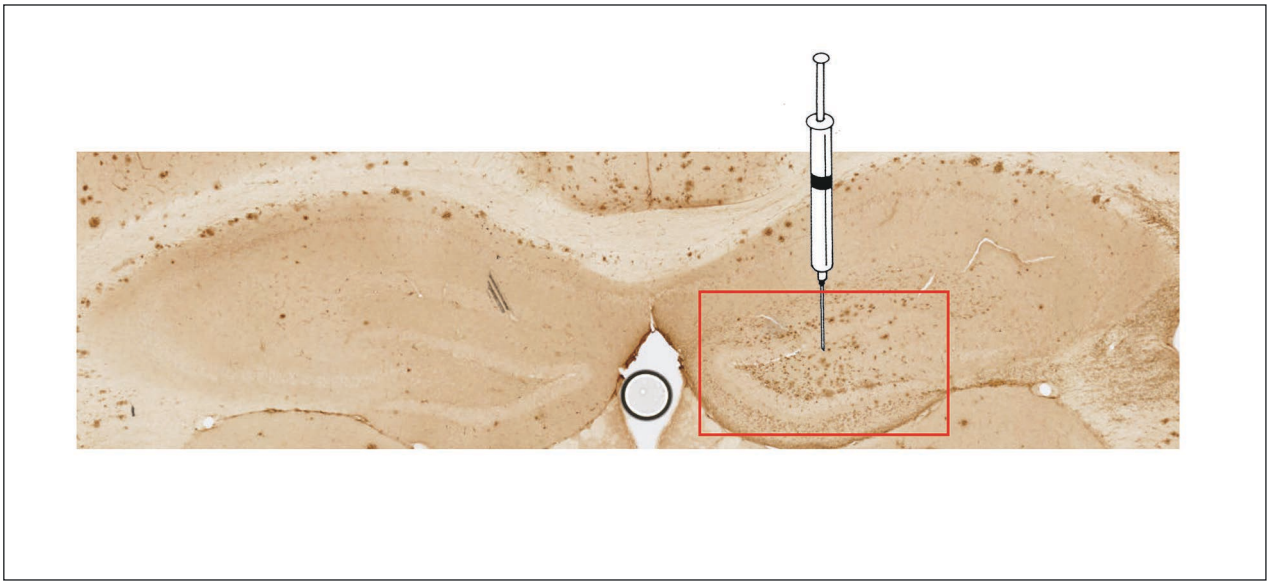


Bild 3. Mushjärna där vi injicerat homogeniserad musalzheimerhjärna (hjärnhomogenat) i ena hippocampus och därmed inducerat plack.

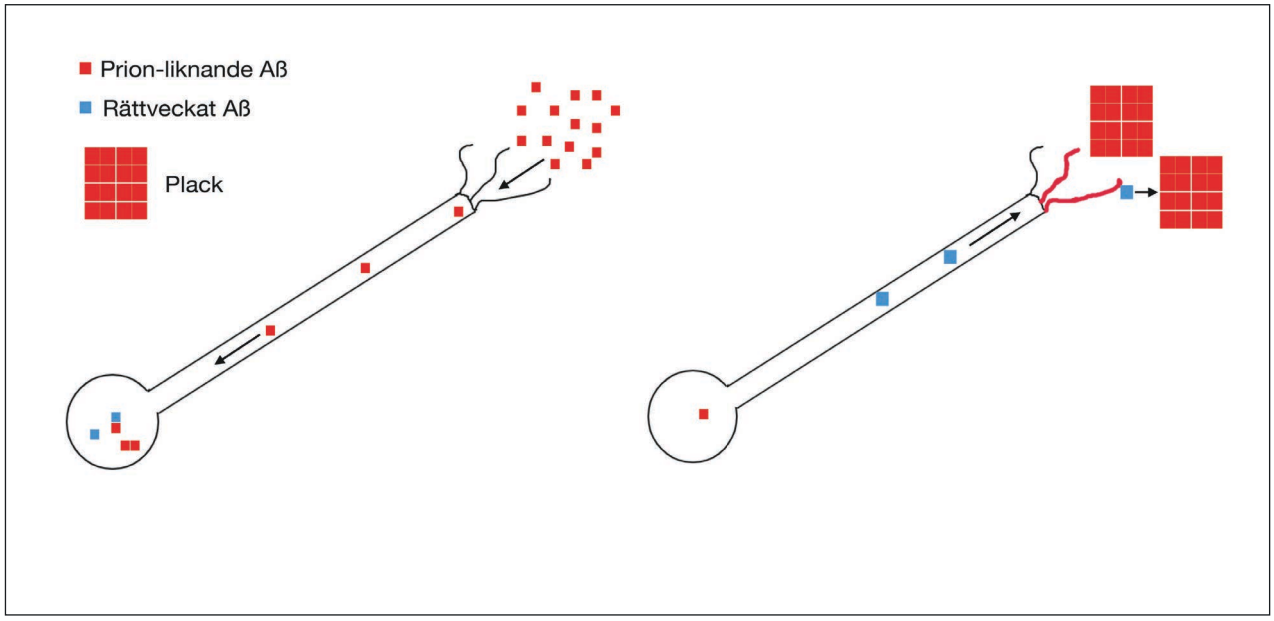


Bild 4. Vänstra bilden: Injektion av prionliknande amyloid-beta (Aß) (hjärnhomogenat) leder till upptag av felveckat amyloid-beta vid axonen som transporteras till cellkroppen vilket ökar mängden intraneuronal amyloid-beta och därmed produktionen också. Högra bilden: Senare bildas plack vid skadade axonterminaler (dystrofiska neuriter) och placken främjar amyloid-beta-utsöndring via jämviktsmekanismer vilket också ökar amyloid-beta-produktionen.

hinala kortex som har rikligt med synapser till hippocampus och är viktigt för minnet. Entorhinala kortex har sparsamt med plack men mycket intraneuronal amyloid-beta och blir tidigt skadad vid Alzheimers sjukdom.[6] Efter att vi injicerat hippocampus med hjärnhomogenat fann vi först att intraneuronal amyloid-beta i entorhinala kortex blev kraftigt ökat, detta var innan man kunde se någon anmärkningsvärd mängd plack i hippocampus. Detta kan indikera en spridning av prionliknande amyloid-beta via axon. Sedan, när placken hade blivit robust inducerade i hippocampus såg vi en minskning av intraneuronal amyloid-beta i entorhinala kortex. Plack vid axonterminaler (entorhinala kortex har många axonterminaler i hippocampus) verkade alltså kunna påverka amyloid-beta i cellkroppen. Vi såg liknande fenomen i CA1 pyramidneuronen i hippocampus som förlorade intracellulärt amyloid-beta när de var nära inducerade plack. De extracellulära amyloid-beta-förhållanden verkade alltså påverka de intracellulära.

DET UPPSTÅR EN OND SPIRAL

Vid Alzheimers sjukdom ökar det intraneuronala amyloid-beta och det extracellulära (likvor) amyloid-beta minskar.[7] Vi ville därför titta närmare på interaktionen mellan extra- och intracellulärt amyloid-beta i en cellmodell med dels normala celler, dels celler med intracellulärt prionliknande amyloid-beta. I denna modell ledde en minskning av extracellulärt amyloid-beta till ett utflöde av intracellulärt amyloid-beta och en ökning av den cellulära amyloid-beta-produktionen. Man skulle kunna se det som ett reglerat jämviktsförhållande. När vi upprepade experimenten fast med celler med prionliknande amyloid-beta såg vi att jämvikten var störd. En minskning av extracellulärt amyloid-beta ledde inte till ett utflöde av det intracellulära. Troligtvis kunde inte det aggregerade amyloid-beta utsöndras lika väl, ökningen av amyloid-beta-produktionen kvarstod dock. Genom dessa två mekanismer kan man tänka sig en ond spiral av att aggregerat intracellulärt amyloid-beta leder till mindre amyloid-beta-utsöndring → mindre lösligt extracellulärt amyloid-beta → högre amyloid-beta-produktion → mer intracellulärt amyloid-beta. Det sker en enorm ökning av amyloid-beta i alzheimerhjärnan. En ung frisk person har mindre än 1 mikrogram i amyloid-beta(42) i hjärnan, en frisk 50-åring har cirka 100 mikrogram, för en 70-åring med Alzheimers sjukdom kan det handla om 5.000 mikrogram amyloid-beta(42).[8] För att ackumulera 4.900 mikrogram amyloid-beta på 20 år krävs det nästan en ökad produktion, för även om all amyloid-beta(42) i likvor skulle bli deponerat i plack under 20 år skulle det inte kunna förklara en så enorm ökning.

> Om vår hypotes stämmer betyder det att många av amyloid-betas skadeverkningar beror på ansamling inuti celler oberoende av amyloida plack.

Sammanfattningsvis, amyloid-beta-peptiden är essentiell i utvecklingen av Alzheimers sjukdom. Men de amyloida placken är nog inte lika viktiga. Vår forskning pekar på att intraneuronalt prionliknande amyloid-beta kan spela en stor roll. I våra djur och cellmodeller kan intraneuronalt prionliknande amyloid-beta förklara många av de fenomen som man ser i Alzheimers sjukdom såsom entorhinala kortex'

känslighet, hur sjukdomen kan sprida sig via axon och hur nedbrytning av jämvikten mellan intra- och extracellulärt amyloid-beta kan leda till en ökning av dess produktion. Om vår hypotes stämmer betyder det att många av amyloid-betas skadeverkningar beror på ansamling inuti celler oberoende av amyloida plack. Uppkomsten av prionliknande amyloid-beta lär också ske väldigt tidigt, man kan argumentera att det är det första steget vid Alzheimers sjukdom och att det därmed sker åtminstone 20 år innan klinisk demens. Detta har implikationer för hur en framtida behandling mot Alzheimers sjukdom kan se ut. Man behöver starta tidigt och man behöver nå inuti nervcellerna.



TOMAS ROOS
Doktorand, Lunds universitet, och ST-läkare inom neurologi, Skånes universitetssjukhus i Lund
tomas.roos@med.lu.se

1. Gouras GK, Tsai J, Naslund J, Vincent B, Edgar M, Checler F, Greenfield JP, Haroutunian V, Buxbaum JD, Xu H, Greengard P, Relkin NR (2000) Intraneuronal Abeta42 accumulation in human brain. Am J Pathol 156:15–20

2. Walker LC, Schelle J, Jucker M (2016) The Prion-Like Properties of Amyloid-β Assemblies: Implications for Alzheimer's Disease. Cold Spring Harb Perspect Med 6. doi: 10.1101/cshperspect.a024398

3. Ritchie DL, Adlard P, Peden AH, Lowrie S, Le Grice M, Burns K, Jackson RJ, Yull H, Keogh MJ, Wei W, Chinnery PF, Head MW, Ironside JW (2017) Amyloid-β accumulation in the CNS in human growth hormone recipients in the UK. Acta Neuropathol 134:221–240. doi: 10.1007/s00401-017-1703-0

4. Olsson TT, Klementieva O, Gouras GK (2018) Prion-like seeding and nucleation of intracellular amyloid-β. Neurobiol Dis 113:1–10. doi: 10.1016/j.nbd.2018.01.015

5. Roos TT, Garcia MG, Martinsson I, Mabrouk R, Israelsson B, Deierborg T, Kobro-Flatmoen A, Tanila H, Gouras GK (2021) Neuronal spreading and plaque induction of intracellular Aβ and its disruption of Aβ homeostasis. Acta Neuropathol. doi: 10.1007/s00401-021-02345-9

6. Welikovitch LA, Do Carmo S, Maglóczky Z, Szocsics P, Lőke J, Freund T, Cuello AC (2018) Evidence of intraneuronal Aβ accumulation preceding tau pathology in the entorhinal cortex. Acta Neuropathol 136:901–917. doi: 10.1007/s00401-018-1922-z

7. Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E, Janelidze S, Zetterberg H, Brix B, Eichenlaub U, Dage JL, Chai X, Blennow K, Mattsson N, Hansson O (2019) Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. EMBO Mol Med 11:e11170. doi: 10.15252/emmm.201911170

8. Roberts BR, Lind M, Wagen AZ, Rembach A, Frugier T, Li Q-X, Ryan TM, McLean CA, Doecke JD, Rowe CC, Villemagne VL, Masters CL (2017) Biochemically-defined pools of amyloid-β in sporadic Alzheimer's disease: correlation with amyloid PET. Brain 140:1486–1498. doi: 10.1093/brain/awx057

Levetiracetam Orion
levetiracetam

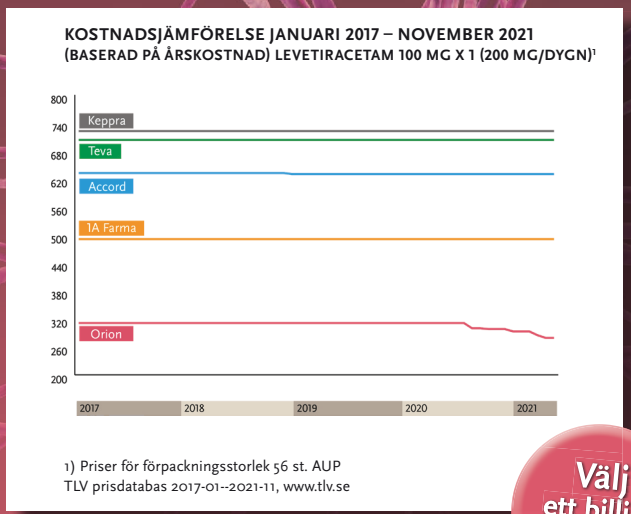
Vid behandling av epilepsi.

Välj ett billigt alternativ!

Flera regioner rekommenderar utbyte till det billigaste generikaalternativet.

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

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



1) Priser för förpackningsstorlek 56 st. AUP
TLV prisdatabas 2017-01--2021-11, www.tlv.se

Välj ett billigt alternativ!

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

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

ORION PHARMA

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



Analys av biomarkörer prognos vid ALS

ALS är ett neurodegenerativt syndrom som innefattar nervcellsdöd i hjärnan och ryggmärg vilket resulterar i förlust av viljestyrda rörelser i armar, ben och i huvud- och halsregionen. Intensiv satsning har gjorts för att hitta kliniskt användbara biomarkörer i ryggmärgsvätska och moderna metoder har möjliggjort tillförlitlig analys av biomarkörer som förekommer i förhållandevis låga koncentrationer i blodet. Detta har öppnat upp nya möjligheter till att utforska biomarkörer i blodprover från patienter och i insamlade prover från biobanker. I denna artikel av **Arvin Behzadi**, doktorand vid Umeå universitet, får du veta mer.



i blodet för diagnos och

NEUROFILAMENT VID OLIKA FENOTYPER OCH GENOTYPER AV ALS

Neurofilament utgör nervcellernas intermediärfilament och består av heteropolymerer i form av neurofilament light chain (NFL), neurofilament medium chain och fosforylerad neurofilament heavy chain (pNFH), samt α-internexin i de övre motorneuronen och peripherin i de nedre motorneuronen där neurofilamenten bidrar till nervcellernas stabilitet och flexibla struktur.[1,2] Även om neurofilament är en ospecifik skademarkör för nervceller så har vi kunnat visa att NFL och pNFH förekommer i så höga koncentrationer hos patienter med ALS att denna egenskap i sig ger hög area under kurvan (AUC), sensitivitet och specificitet samt hög *positiv* sannolikhet och låg *negativ* sannolikhet för att urskilja patienter med ALS från patienter som har andra neurologiska sjukdomar som kan likna ALS.[3] Dessutom har vi kunnat visa en hög negativ korrelation mellan dessa biomarkörer och överlevnad vid ALS[3] där man även med måttligt hög AUC kan urskilja ALS-patienter med kort respektive lång överlevnad räknat från patientens debut av pares.[3] NFL i *ryggmärgsvätska* upp-

mätt genom ELISA och NFL i *plasma* uppmätt genom single-molecule array (SIMOA) har visats ha hög korrelation till varandra för patienter med ALS[3] vilket är en förutsättning för att man ska kunna använda NFL i blodprov vid longitudinell uppföljning av patienter. Höga värden av NFL och pNFH är förknippat med sämre överlevnad vid ALS.[3] I vår studie har vi också kunnat kartlägga uppmätta skillnader av NFL i plasma mellan olika typer av ALS, där patienter med bulbär ALS har visat sig ha högre värden av plasma-NFL och sämre överlevnad jämfört med spinal ALS.[3] Vidare har vi kunnat visa att patienter med hexanucleotide repeat expansion i chromosome 9 open reading frame 72-genen (*C9orf72HRE*) har högre värden av plasma-NFL och sämre överlevnad jämfört med patienter med mutation i superoxide dismutase 1-genen (*SOD1*).[3] Vid analys på subgruppsnivå har vi även kunnat visa att ALS-patienter som är homozygot eller heterozygot anlagsbärare av mutationer i *SOD1* D90A har lägre plasma-NFL jämfört med ALS-patienter med andra *SOD1*-mutationer som inkluderats i studien.[3]

> *Fördröjning med bara några enstaka månader kan möjligtvis vara till nackdel för studier där man vill kartlägga skillnader i terapeutisk effekt, med tanke på den relativt korta överlevnaden för flertalet patienter med ALS.*

NFL, som utgör ett mått på nervskada, har visat sig stiga innan patienter får symtom förknippade med ALS och har även relativt stabila värden under ALS-patientens sjukdomsförlopp efter symtomdebut.[4] Detta fenomen ger NFL en särskild egenskap att man vid ett provtagningstillfälle efter att patienten fått debut av pares kan göra en uppskattning av ALS-patientens prognos räknat från symtomdebut där vi kunnat visa högre korrelation mellan plasma-NFL och överlevnad från symtomdebut, jämfört med den kliniska skattningsskalan ALS functional rating scale revised (ALSFRS-R) som har lägre korrelation till ALS-patientens överlevnad från symtomdebut när den är gjord i nära anslutning till provtagningstillfället för plasma-NFL.[3] Även om ALSFRS-R progression rate (ΔFS) som mäter en funktionsförlust över en viss tid har i vår studie visat sig ha högre korrelation till patientens överlevnad från symtomdebut jämfört med plasma-NFL och ALSFRS-R,[3] har ΔFS nackdelen att man behöver uppskatta patientens ALSFRS-R vid två tillfällen. Detta kan komma att ge en fördröjd estimering av prognos och inkludering till kliniska studier om man använder sig av ΔFS, då risken finns att man förlorar dyrbar tid vid invänтandet av det andra tillfället för klinisk bedömning av sjukdomens förväntade prognos. Detta till skillnad från användningen av plasma-NFL och andra kliniska parametrar som genomförs vid ett provtagningstillfälle tidigt i sjukdomsförloppet. Fördröjning med bara några enstaka månader kan möjligtvis vara till nackdel för studier där man vill kartlägga skillnader i terapeutisk effekt, med tanke på den relativt korta överlevnaden för flertalet patienter med ALS.

ALS-patienter med frontotemporal demens eller patienter som enbart debuterat med frontotemporal demens innan debut av pares utgör en särskild grupp av patienter, där den kliniska skattningsskalan Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) har fått en betydande roll vid bedömning av ALS-patienters kognitiva funktioner.[5] Precis som plasma-NFL, som har en negativ korrelation till ALSFRS-R och en positiv korrelation till ΔFS,[3] skulle det finnas fördelar med att finna biomarkörer associerade till psykiatriska symtom såsom affektlabilitet och biomarkörer förknippade med förlust av kognitiva funktioner såsom försämrat icke-verbalt minne och som går att mäta i blodprov samt korreleras till ECAS. Man har i en tidigare studie kunnat visa att patienter med frontotemporal demens-beteendevariant har högre NFL i blodprov jämfört med patienter med schizofreni, bipolär sjukdom, depression samt kontroller med förhållandevis höga AUC för serum-NFL vid jämförelse mellan frontotemporal demens-beteendevariant och samtliga av dessa grupper.[6] Denna företeelse skulle kunna öppna upp möjligheten för läkare inom psykiatrin att i framtiden ta blodprov för att mäta NFL för att öka den differentialdiagnostiska träffsäkerheten och remittera dessa patienter till neurologmottagning i ett tidigare skede vid misstanke om frontotemporal demens.

ANDRA BIOMARKÖRER

Vi har kunnat visa högre koncentration av plasma-NFL hos patienter med ALS jämfört med patienter med andra motorneuronsjukdomar där vi inkluderat patienter med spinobulbär muskelatrofi, primär lateralskleros och progressiv spinal muskelatrofi i denna patientgrupp och där gruppen med andra motorneuronsjukdomar i sin tur också visat sig ha högre värden av plasma-NFL än patienter med andra neurologiska sjukdomar som ingått i studien.[3] Plasma-NFL kan i praktiken komma att vara svårt att använda i ett kliniskt sammanhang för att urskilja ALS från andra motorneuronsjukdomar tidigt i sjukdomsförloppet. Trots att ALS, primär lateralskleros och progressiv spinal muskelatrofi ur en patofysiologisk synpunkt har stora likheter, kan överlevnaden skilja sig påtagligt,[7,8] vilket kan vara av stor vikt när man vill utföra kliniska studier och följa upp parametrar som är korrelerade till överlevnad. Det är därför av värde att kunna selektera patienter med korrekt ALS-diagnos vid provtagningstillfället och kunna urskilja ALS-patienter där man kan förvänta sig kort respektive lång överlevnad inför inkludering till kliniska studier. α-internexin och peripherin skulle tillsammans med NFL eller pNFH potentiellt kunna komma att ha en roll vid framtida bedömningar av patienter där man kan komma att få ett mer specifikt mått på övre och nedre motorneuronskada jämfört med NFL och pNFH. Att finna patofysiologiskt helt unika biomarkörer för olika mo-

torneuronsjukdomar efter patientens debut av pares kan vara svårt med tanke på att så många olika proteiner läcker ut från nervceller vid nervcellsdöd. Det kan komma att finnas möjligheter att kombinera olika biomarkörer inom en biomarkörpanel för ALS för att bättre karaktärisera dessa patienter utifrån biomarkörprofil, utöver att beakta klinisk fenotyp och genetisk mutation, vid bedömning av patienter och för eventuell inkludering till kliniska studier, samt för att urskilja dessa patienter från andra neurologiska sjukdomar som kan likna ALS. Tre exempel på andra biomarkörer som har väckt intresse inom ALS-forskning är ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1 (UCHL1), transmembrane glycoprotein non-metastatic melanoma protein B (GPNMB) och chitotriosidase 1 (CHIT1).[9,10]

> *Biomarkörer som kan ge indikation på synapsdysfunktion samt dysreglering av metabolism tidigt i sjukdomsförloppet eller till och med innan symtomdebut för exempelvis kända anlagsbärare kan komma att utgöra intressanta forskningsområden inom ALS.*

FRAMTIDEN FÖR BIOMARKÖRER INOM ALS OCH ANDRA NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

Att mäta biomarkörer för nervcellsskada i blodet för kartläggning av patienternas biomarkörprofil och fenotyp kan komma att ha en betydande roll för studiedesign och vid inkludering till kliniska studier och för kvantifiering av terapeutisk effekt vid kliniska läkemedelsprövningar. Blodprov kan även möjliggöra den praktiska fördelen att uppföljning med tätare intervall blir enklare jämfört med lumbalpunktion vid longitudinella studier där det ingår flera provtagningstillfällen. Däremot kan biomarkörer som stiger vid nervcellsskada anses vara relativt sena tecken på pågående sjukdom. Biomarkörer som kan ge indikation på synapsdysfunktion samt dysreglering av metabolism tidigt i sjukdomsförloppet eller till och med innan symtomdebut för exempelvis kända anlagsbärare kan komma att utgöra intressanta forskningsområden inom ALS. Detta bör utforskas som ett komplement till analys av ovannämnda biomarkörer. Plasma-NFL skulle möjligtvis kunna introduceras inom primärvården där nivåer över ett visst gränsvärde skulle kunna utgöra en viktig hörnpelare och även skulle kunna vara föremål för utveckling av framtida standardiserade vårdförlopp för motorneuronsjukdomar och andra neurologiska sjukdomar. Sammantaget kan känsliga analysmetoder som kan mäta koncentrationer av biomarkörer på ett tillförlitligt sätt i blodet och blodprover i biobanker underlätta upptäckten av nya och i framtiden kliniskt användbara biomarkörer för neurologiska sjukdomar.

REFERENSER

1. Fuchs E & Cleveland DW. A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. Science 1998; 279:514-519, doi:10.1126/science.279.5350.514.

2. Zhao J & Liem RKH. α-Internexin and Peripherin: Expression, Assembly, Functions, and Roles in Disease. Methods Enzymol 2016; 568:477-507, doi:10.1016/bs.mie.2015.09.012.

3. Behzadi A, et al. Neurofilaments can differentiate ALS subgroups and ALS from common diagnostic mimics. Sci Rep 2021; 11:22128, doi:10.1038/s41598-021-01499-6.

4. Benatar M, Wuu J, Andersen PM, Lombardi V & Malaspina A. Neurofilament light: A candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenoconversion. Ann Neurol 2018; 84:130-139, doi:10.1002/ana.25276.

5. Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J & Bak TH. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2014; 15:9-14, doi:10.3109/21678421.2013.805784.

6. Al Shweiki MHDR, et al. Neurofilament light chain as a blood biomarker to differentiate psychiatric disorders from behavioural variant frontotemporal dementia. J Psychiatr Res 2019; 113:137-140, doi:10.1016/j.jpsychires.2019.03.019.

7. Tartaglia MC, et al. Differentiation Between Primary Lateral Sclerosis and Amyotrophic Lateral Sclerosis: Examination of Symptoms and Signs at Disease Onset and During Follow-up. Arch Neurol 2007; 64:232-236, doi:10.1001/archneur.64.2.232.

8. Kim WK, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. Neurology 2009; 73:1686-1692, doi:10.1212/WNL.0b013e3181c1dea3.

9. Oeckl P, et al. Proteomics in cerebrospinal fluid and spinal cord suggests UCHL1, MAP2 and GPNMB as biomarkers and underpins importance of transcriptional pathways in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol 2019; 139:119-134, doi:10.1007/s00401-019-02093-x.

10. Steinacker P, et al. Chitotriosidase as biomarker for early stage amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2021; 22:276-286, doi:10.1080/21678421.2020.1861023.



Foto: PATRIK HJELT

ARVIN BEHZADI
Doktorand, Institutionen för klinisk vetenskap, Neurovetenskaper, Umeå universitet
arvin.behzadi@umu.se



Autoregleringen av hjärnans blodflöde en viktig faktor vid behandling av **traumatisk hjärnskada**

Modern neurointensivvård har förbättrat behandlingsresultaten vid traumatisk hjärnskada betydligt och behandlingsprinciperna har delvis överförts till andra typer av akuta hjärnskador med positiva resultat. Traumatisk hjärnskada innebär dock fortfarande risk både för morbiditet och mortalitet. Aktuell forskning talar för att en mer individualiserad behandling styrd av hjärnans förmåga att reglera sitt blodflöde, vilket ofta kan vara påverkat i samband med hjärnskador, kan vara en lovande nyckel till ytterligare förbättring av behandlingsresultaten både för traumatisk hjärnskada och andra akuta hjärnskador.

TRADITIONELL NEUROINTENSIVVÅRD MED ÖVERVAKNING AV DET CEREBRALA PERFUSIONSTRYCKET

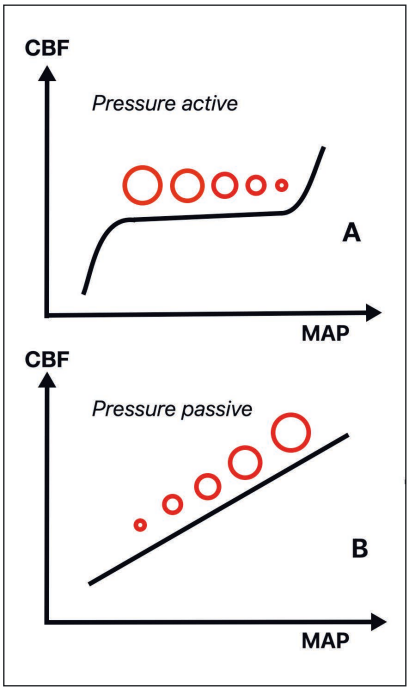
Neurointensivvårdens viktigaste uppgift är att förhindra sekundära händelser som kan leda till utveckling av sekundär hjärnskada vilken oftast är ischemisk. Ischemi innebär att det cerebrala blodflödet är för lågt för att tillföra tillräckligt med syre till hjärnans metabolism. Allvarliga sekundära händelser som kan sänka cerebrala blodflödet och resultera i ischemi är stegring av det intrakraniella trycket, exempelvis på grund av ökande blödningar eller hjärnödem, och hypotension. Det är därför centralt att monitorera intrakraniellt tryck under neurointensivvården, antingen med ett ventrikelkatetersystem kopplat till en extern tryckgivare eller med en intracerebral tryckgivare. Medelartärtrycket monitoreras via artärnål. När det gäller cerebrala blodflödet finns det inga metoder för kontinuerlig monitorering utan istället måste man utnyttja indirekta sätt. Cerebrala blodflödet är direkt proportionellt mot det så kallade cerebrala perfusionstrycket. Cerebrala perfusionstrycket är skillnaden mellan medelartärtrycket och intrakraniella trycket. Genom att monitorera intrakraniellt tryck och medelartärtrycket kan cerebrala perfusionstrycket kalkyleras som ett indirekt mått på cerebrala blodflödet, vilket görs automatiskt i övervakningsmonitorerna där värdet syns. De flesta eftersträvar i dag ett intrakraniellt tryck under 20 mmHg och ett cerebralt perfusionstryck på 60–70 mmHg. Vad som ansetts optimala nivåer för cerebralt perfusionstryck har debatterats mycket genom åren och målnivåerna har varierat över tid. Forskningen talar för att utvecklingen kommer att gå mot mer individualiserad behandling istället för fixerade generella målnivåer. I artikeln ges en historisk tillbakablick över hur filosofierna för behandling av cerebralt perfusionstryck utvecklats och en aktuell uppdatering var vi står nu och vart vi är på väg i framtiden.

FILOSOFIER KRING CEREBRALT PERFUSIONSTRYCK

På 1960-talet var man väl medveten om vikten att undvika lågt cerebralt perfusionstryck på grund av risken för hypo-



”Genom att monitorera intrakraniellt tryck och medelartärtrycket kan cerebrala perfusionstrycket kalkyleras som ett indirekt mått på cerebrala blodflödet, vilket görs automatiskt i övervakningsmonitorerna där värdet syns.



Figur 1. Normal (A) och utslagen (B) ***pressure autoregulation*** av cerebralt blodflöde (CBF). Vid normal autoreglering minskar kärlens diameter när blodtrycket stiger och ökar när blodtrycket sjunker så att cerebralt blodflöde hålls konstant (pressure active). Vid utslagen autoreglering varierar kärldiametern passivt med blodtrycket så att diametern ökar vid stigande blodtryck och minskar vid sjunkande blodtryck (pressure passive). (MAP=medelartärtryck.)

perfusion och ischemi, och man var också rädd för högt cerebralt perfusionstryck på grund av den skadade blod-hjärnbarriären och risken för hjärnödem. Banbrytande forskning av Lassen på 1950- och 1960-talet visade att cerebralt blodflöde var konstant trots att medelartärtrycket varierade, så kallad *pressure autoregulation* [Figur 1A]. Kliniska studier talade för att pressure autoregulation kunde slås ut vid trauma men ofta inte helt [Figur 1B]. Detta var en av orsakerna till att Rosner på 1990-talet förespråkade att cerebralt perfusionstryck var det viktiga målet för behandlingen, det vill säga cerebralt perfusionstrycksorienterad terapi.[1] Supranormalt cerebralt perfusionstryck >70 mmHg skulle induceras, vilket blev den dominerande skolan under en period. Från Lund lanserade Nordström och Grände istället en modell med lågt cerebralt perfusionstryck (>50 mmHg) där det hydrostatiska kapillärtrycket minskades genom sänkning av blodtrycket och bevarande av ett högt kolloidosmotiskt tryck med transfusioner av albumin.[2] Syftet var att minska läckaget genom den skadade blod-hjärnbarriären och förhindra hjärnödemutveckling. Chesnut introducerade konceptet att cerebralt perfusionstrycksterapin kanske skulle kunna individualiseras och han kunde visa att genom att analysera hur förändringar i medelartärtryck/cerebralt perfusionstryck påverkade intrakraniella trycket var det möjligt att karakterisera en patients vasoreaktivitet (pressure autoregulation) som *pressure active* [Figur 1A] eller *pressure passive* [Figur 1B].[3]

I Uppsala var vår behandling mer orienterad mot det intrakraniella trycket, men med cerebralt perfusionstryck >60 mmHg som krav.[4] Vid problem med högt intrakraniellt tryck och samtidigt högt cerebralt perfusionstryck sänktes blodtrycket för att testa om intrakraniellt tryck skulle sjunka utan att cerebralt perfusionstryck blev för lågt vilket kan fungera för patienter som är pressure passive och har störd autoreglering. I andra fall med intrakraniella tryckproblem kunde det noterades att det intrakraniella trycket låg mer normalt med högre blodtryck vilket indikerade att patienten var pressure active och då eftersträvades ett högre blodtryck. I ett samarbetsprojekt med Edinburgh som använde Rosners cerebralt perfusionstrycksorienterade terapi studerade vi insamlade data för intrakraniellt tryck och cerebralt perfusionstryck i relation till behandlingsresultaten och jämförde med vår mer intrakraniellt tryckorienterade terapi.[5] Till vår förvåning såg det ut som att lågt cerebralt perfusionstryck gav bättre resultat i Uppsala men sämre resultat i Edinburgh och omvänt med högt cerebralt perfusionstryck. Vid noggrannare analys där patienterna karakteriserades som pressure active och pressure passive visade det sig att pressure active-patienter fick bättre utfall med Edinburgh-behandlingen och pressure passive-patienter med Uppsala-behandlingen. Vi kunde därmed visa att en mer individualiserad behandling vore fördelaktig utifrån autoregleringsstatus vilket introducerades i amerikanska guidelines 2017.

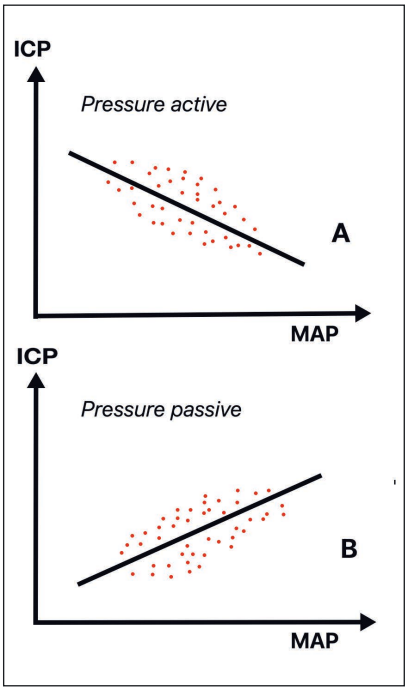
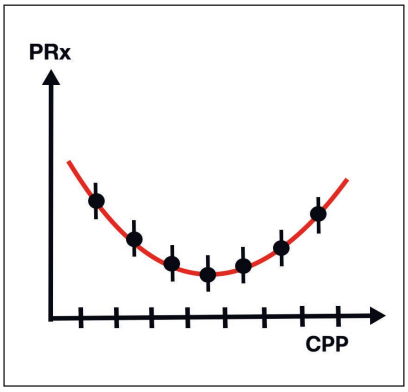


Figure 2. Pressure reactivity index (PRx) är korrelationskoefficienten för 40 konsekutiva femsekunders medelvärden av intrakraniellt tryck (ICP) och medelartärtryck (MAP). Vid bevarad pressure autoregulation (pressure active) blir pressure reactivity index negativ på grund av att intrakraniellt tryck är lägre när blodtrycket är högre på grund av den minskade cerebrala cirkulerande blodvolymen orsakad av vasokonstriktionen (A). Vid utslagen pressure autoregulation (pressure passive) blir pressure reactivity index positiv på grund av att intrakraniella trycket är högre när blodtrycket är högre på grund av den ökade cerebrala cirkulerande blodvolymen orsakad av vasodilatationen (B).

MONITORERING AV PRESSURE AUTOREGULATION OCH OPTIMALT CEREBRALT PERFUSIONSTRYCK

För att man fullt ut ska kunna använda en cerebralt perfusionstrycksterapi som styrs av autoregleringen krävs en metod som möjliggör kontinuerlig monitorering av autoregleringens status. Från Cambridge introducerade Czosnyka ett pressure reactivity index (PRx) beräknat som en rörlig korrelationskoefficient för 40 konsekutiva femsekunders medelvärden av intrakraniellt tryck och medelartärtryck [Figur 2].[6] Ett positivt värde för pressure reactivity index indikerar störd autoreglering (pressure passive) och ett negativt värde fungerande autoreglering (pressure active). Lågt pressure reactivity index är associerat med bättre behandlingsresultat. Cambridge har också introducerat optimalt cerebralt perfusionstryck (CPPopt) som är den nivå där



Figur 3. Optimalt cerebralt perfusionstryck (CPP). Pressure reactivity index (PRx) plottas i olika intervaller av cerebralt perfusionstryck vilket i regel ger en U-formad kurva och optimalt cerebralt perfusionstryck är då det cerebrala perfusionstryck där det lägsta värdet på pressure reactivity index ligger.

autoregleringen fungerar bäst. Optimalt cerebralt perfusionstryck fås fram genom att pressure reactivity index plottas i olika intervaller av cerebralt perfusionstryck vilket i regel ger en U-formad kurva och optimalt cerebralt perfusionstryck är då det cerebrala perfusionstryck där det lägsta värdet på pressure reactivity index ligger [Figur 3]. Avvikelser från optimalt cerebralt perfusionstryck har också visat sig vara associerat med sämre behandlingsresultat. Vi har också genom neurokemisk monitorering med intracerebral mikrodialys kunna visa att patienter med nivåer nära optimalt cerebralt perfusionstryck hade bättre energimetabolism.[7]

> Konklusionerna blev att individualiserad behandling utifrån hjärnans pressure autoregulation av blodflödet är genomförbart och utan ökad risk för biverkningar.

BLODTRYCKSBEHANDLING STYRD AV PRESSURE AUTOREGULATION

Även om mycket talar för att mer individualiserad behandling utifrån hjärnans pressure autoregulation av blodflödet skulle kunna vara fördelaktigt vid traumatisk hjärnskada så har det inte varit helt klart hur genomförbart detta skulle vara på ett systematiskt sätt i praktiken. Hur blodtrycksbehandlingen exakt skulle kunna göras på bästa sätt har varit osäkert. Erfarenheterna från Rosners cerebrala blodtrycksbehandling till supranormala nivåer där hög användning av dopamin, epinefrin och fenylepinefrin resulterade i stora lungproblem har rönt vissa farhågor. Ett annat tänkbart problem som diskuterats har varit att man inte alltid får fram en U-formad kurva när pressure reactivity index plottas i olika intervaller av cerebralt perfusionstryck så att optimalt cerebralt perfusionstryck kan fastställas. Det har därför genomförts en randomiserad multicenterstudie (COGiTATE) där fyra centra ingick för att utvärdera genomförbarheten och säkerheten med autoregleringsstyrd cerebralt perfusionstrycksbehandling. Patienterna randomiserades antingen till en kontrollgrupp med ett fixerat cerebralt perfusionstrycksmål på 60–70 mmHg som mål enligt rekommendationer i amerikanska guidelines eller till en interventionsgrupp med kalkylerat optimalt cerebralt perfusionstryck som mål, vilket visades 6 gånger per dygn i denna grupp. Sättet att påverka blodtrycket i interventionsgruppen var valfritt. Optimalt cerebralt perfusionstryck kunde fås fram och presenteras i 74 procent av de planerade tillfällena. Medelvärdet av cerebralt perfusionstryck blev 68 mmHg i kontrollgruppen och 73 mmHg i interventionsgruppen. Medianvärdet för optimalt cerebralt perfusionstryck var 70 mmHg och detta uppfylldes i 46,5 procent av tiden (median). Interventionsgruppen hade inte fler komplikationer/biverkningar. Konklusionerna blev att individualiserad behandling utifrån hjärnans pressure autoregulation av blodflödet är genomförbart och utan ökad risk för biverkningar. Nu planeras en större studie för att utvärdera effekten på behandlingsutfallet.

OPTIMERING AV PRESSURE AUTOREGULATION

Utöver att styra behandlingen efter optimalt cerebralt perfusionstryck skulle man också kunna tänka sig att finna sätt att förbättra pressure autoregulation.[8] Hyperventilation som används för att sänka intrakraniellt tryck har kritiserats för att den inducerade vasokonstriktionen skulle kunna resultera i hypoperfusion och ischemi, särskilt vid kraftig hyperventilation. Å andra sidan har det funnits indikationer på att hyperventilation skulle kunna förbättra pressure autoregulation. Vi har kunnat visa att måttlig hyperventilation förbättrade pressure autoregulation utan att den neurokemiska monitoreringen med intracerebral mikrodialys visade tecken på ischemi.[8] Lätt till måttlig hyperventilation skulle därmed kunna vara ett sätt att förbättra vasoreaktiviteten utan att påverka blodflödet på ett kritiskt sätt.

Flera andra faktorer som kan försämra vasoreaktiviteten har också identifierats. Vi och andra har kunnat visa att hyperglykemi är associerat med sämre autoregulation.[8] Noggrann blodsockerkontroll är därför sannolikt också viktigt för att optimera pressure autoregulation. Det finns indikationer på att höga kroppstemperaturer försämrar vasoreaktiviteten vilket talar för vikten av feberbehandling också i detta sammanhang. Vi har funnit att högre arteriella syrgasnivåer >12 kPa var associerat med bättre pressure reactivity index.[8] Ytterligare studier inom detta område är nödvändiga för att bekräfta dessa fynd och för att finna andra sätt att förbättra vasoreaktiviteten.

PRESSURE AUTOREGULATION VID ANDRA AKUTA HJÄRNSKADOR

Studier av pressure autoregulation vid andra akuta hjärnskador än traumatisk hjärnskada är få men förefaller vara ett viktigt område att utforska. Vi har undersökt cerebralt blodflöde på patienter med subaraknoidalblödning bedside på neurointensivvårdsavdelningen med Xenon-datortomografi och fann då att patienter med sämre autoreglering (högre pressure reactivity index) hade lägre cerebralt blodflöde och att patienter med aktuellt cerebralt perfusionstryck under kalkylerat optimalt cerebralt perfusionstryck oftare hade kritiska cerebralt



Fynden talar för att monitorering av pressure autoregulation vid subaraknoidalblödning kan vara av värde men fler studier behövs för att visa detta säkert.

blodflödesnivåer.[9] När vi studerade pressure reactivity index över tid fann vi att autoregleringen var sämre i vasospasmfasen och att lägre cerebralt perfusionstryck då var associerat med sämre utfall.[10] Fynden talar för att monitorering av pressure autoregulation vid subaraknoidalblödning kan vara av värde men fler studier behövs för att visa detta säkert.

Vi har också studerat pressure autoregulation med pressure reactivity index på patienter med svår samhällsförvärvad meningit som vårdats på neurointensivvårdsavdelningen och fann då att vasoreaktiviteten var kraftigt störd hos hälften av patienterna och att bättre pressure autoregulation var associerat med bättre utfall.[11] Det förefaller viktigt med fortsatta studier av pressure autoregulation och möjligheten till autoregleringsstyrd cerebralt perfusionstrycksbehandling vid samhällsförvärvad meningit vilket kan vara en nyckel till förbättrade behandlingsresultat.

FRAMTIDEN

Våra och andras forskningsresultat talar hittills för att autoregleringsstyrd cerebralt perfusionstrycksbehandling och optimering av vasoreaktiviteten kan vara viktiga koncept för att förbättra behandlingsresultaten vid traumatisk hjärnskada och även vid andra typer av akuta hjärnskador som vid exempelvis subaraknoidalblödning och samhällsförvärvad meningit. Neurointensivvården erbjuder en unik forskningsplattform för fortsatta kliniska studier inom området genom utnyttjandet av multimodal monitorering och kraftfulla datorsystem för datainsamling och analys av data tillsammans med avancerad imaging.



PER ENBLAD
Professor och överläkare i neurokirurgi, Uppsala universitet och Akademiska sjukhuset, Uppsala
per.enblad@neuro.uu.se

REFERENSER

1. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. J Neurosurg 1995; 83:949-62.

2. Asgeirsson B, Grande PO, Nordstrom CH. A new therapy of post-trauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation. Intensive Care Med 1994; 20:260-7.

3. Lang EW, Chesnut RM. A bedside method for investigating the integrity and critical thresholds of cerebral pressure autoregulation in severe traumatic brain injury patients. Br J Neurosurg 2000; 14:117-26.

4. Elf K, Nilsson P, Enblad P. Outcome after traumatic brain injury improved by an organized secondary insult program and standardized neurointensive care. Crit Care Med 2002; 30:2129-34.

5. Howells T, Elf K, Jones PA, Ronne-Engström E, Piper I, Nilsson P, Andrews P, Enblad P. Pressure reactivity as a guide in the treatment of cerebral perfusion pressure in patients with brain trauma. J Neurosurg 2005; 102:311-7.

6. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. Neurosurgery 1997; 41:11-7; discussion 7-9.

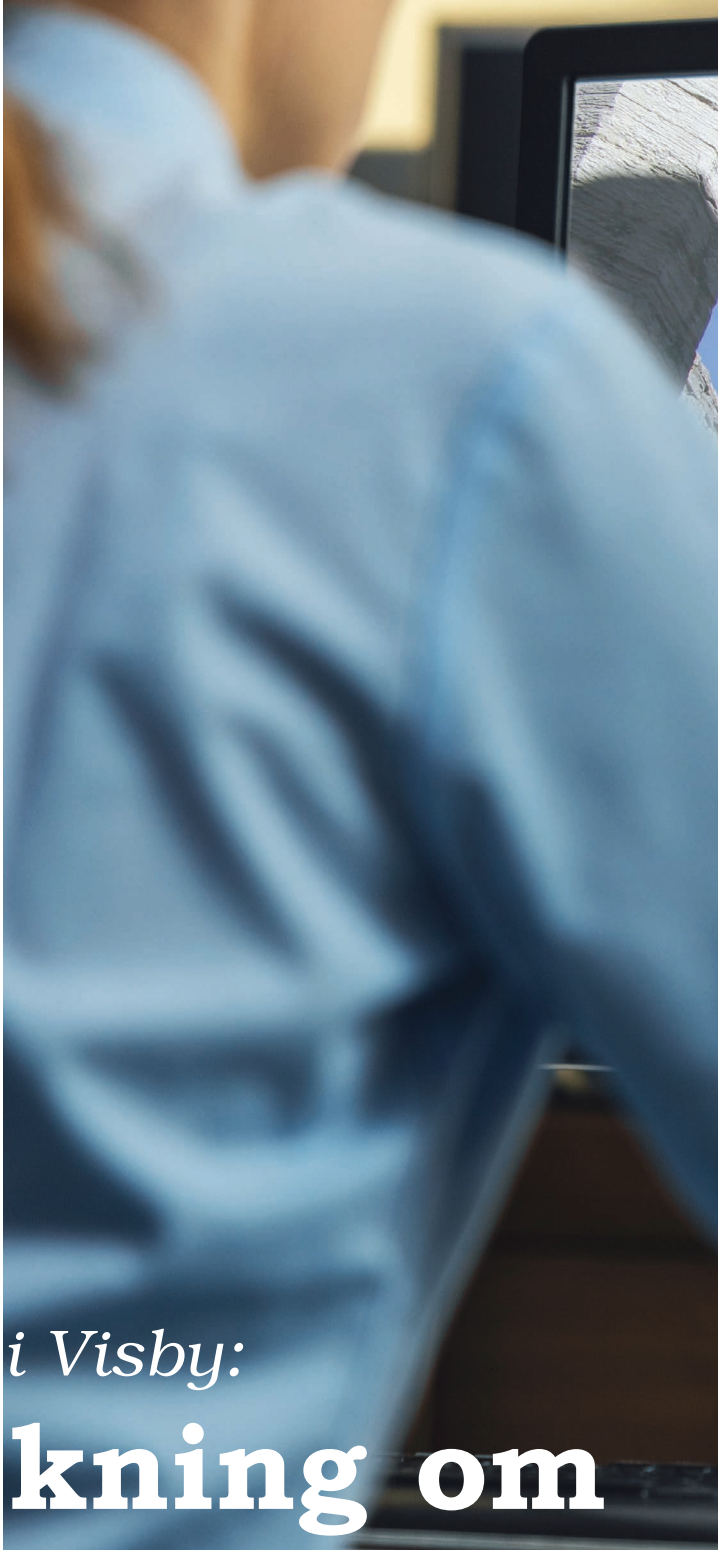
7. Wettervik TS, Howells T, Hillered L, Rostami E, Lewén A, Enblad P. Autoregulatory or Fixed Cerebral Perfusion Pressure Targets in Traumatic Brain Injury: Determining Which Is Better in an Energy Metabolic Perspective. J Neurotrauma 2021.

8. Svedung Wettervik TM, Lewen A, Enblad P. Fine Tuning of Traumatic Brain Injury Management in Neurointensive Care-Indicative Observations and Future Perspectives. Front Neurol 2021; 12:638132.

9. Johnson U, Engquist H, Lewén A, Howells T, Nilsson P, Ronne-Engström E, Rostami E, Enblad P. Increased risk of critical CBF levels in SAH patients with actual CPP below calculated optimal CPP. Acta Neurochir (Wien) 2017; 159:1065-71.

10. Svedung Wettervik T, Howells T, Lewén A, Ronne-Engström E, Enblad P. Temporal Dynamics of ICP, CPP, PRx, and CPPopt in High-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and the Relation to Clinical Outcome. Neurocrit Care 2021; 34:390-402.





Svensk Förening För Fysisk Aktivitet och Idrottsmedicin anordnade tillsammans Riksidrottsförbundet-Studieförbundet SISU Idrottsutbildarna (RF-SISU) en kongress om Hjärnskakning inom Idrotten i Visby den 28–29 augusti 2021. **Niklas Marklund** och **Yelverton Tegner** ingick i arrangörsgruppen och bidrar här med en sammanfattning av två intensiva kongressdagar.

Rapport från kongress i Visby:

Svensk forskning om hjärnskakning inom idrotten står sig

Hjärnskakning inom idrotten – SRC efter engelskans Sports-Related Concussion – har i Sverige blivit allt vanligare de senaste åren och är inom många idrotter en av de vanligaste skadorna. Då Svenska Ishockeyförbundet firar sitt 100-årsjubileum 2022 förlades en pojkishockeylandskamp till Gotland under hösten 2021. För att uppmärksamma detta, och att Svensk ishockeyläkarförening under lång tid arbetat med diagnostik och förebyggande av idrottsrelaterad hjärnskakning, beslutades att anordna en vetenskaplig konferens i Visby om aktuellt kunskapsläge och forskning om idrottsrelaterade hjärnskakningar. En styrgrupp, där artikelförfattarna ingick, bildades under ledning av *Tönu Saartok* från Visby. Inbjudan till konferensen utgick till idrottsorganisationer, intresseföreningar inom idrottsmedicin och medicinska teams inom idrottsrörelsen, men även till forskare inom området idrottsrelaterad hjärnskakning . På grund av pandemin genomfördes kongressen som en hybridkongress – analogt på plats i Visby samt webb-baserat. Totalt kom närmare 200 personer att delta och de flesta aspekterna av idrottsrelaterad hjärnskakning belystes. Sammanfattningsvis kan sägas att det finns många starka svenska forskningsgrupper om idrottsrelaterad hjärnskakning , men att ökat samar-



hjärnskakning stark

bete mellan de olika forskningsgrupperna är nödvändigt. Vid kongressens avslutning togs beslut om bildandet av Swedish Sport Concussion Society (SSCS) som kommer att ha stor betydelse för att ytterligare stärka den svenska forskningen om idrottsrelaterade hjärnskakningar.

INTRODUKTION OM IDROTTSRELATERAD HJÄRNSKAKNING

En idrottsrelaterad hjärnskakning är per definition en lätt traumatisk hjärnskada som uppträder i idrottssammanhang. Även om termen commotio fortfarande används, är termen hjärnskakning att föredra. I samband med skadetillfället utsätts hjärnan för ett direkt eller indirekt våld som leder till en, vanligen, övergående störning av centrala nervsystemets funktion. Till de akuta symtomen hör huvudvärk, förvirring, minnesstörning, yrsel och balansstörning, sömnproblem och att ”det inte känns 100”. Gradvis återhämtning är vanligt och normal symtomduration är 10–14 dagar för vuxna och upp till en månad för yngre och barn. Andelen med förlängd återhämtning ökar och är ett stort kliniskt problem. Termen post-komotionellt syndrom används fortfarande, men är mycket svårt att definiera och istället används alltmer ”persisterande post-komotionella besvär”. Idrottare med kvarstå-

ende symtom har nedsatt livskvalitet och behandlingsalternativen är otillräckliga. Trots att avbildning med datortomografi eller magnetkamera (MR) inom rutinsjukvården vanligen är normal, kan man med högupplöst MR som används inom forskningen ofta påvisa strukturella förändringar i den vita substansen. Dessutom finns hos de med upprepade idrottsrelaterade hjärnskakningar en risk för förtida demensutveckling med inlagring av demensproteiner (framför allt fosforylerat tau; p-tau) i hjärnan som i värsta fall kan leda till chronic traumatic encepalopathy (CTE). CTE har uppmärksammats stort i USA senaste 10 åren, då ett antal amerikanska fotbollsspelare drabbats av förtida personlighetsförändringar och kognitiva problem och senare obduktion uppvisat oregelbunden inlagring av p-tau i djupet av hjärnans fåror.

Unikt för en idrottsrelaterad hjärnskakning är att skadan sker då idrottaren har förhöjd kroppstemperatur – och därmed också hjärntemperatur – vilket markant kan accelerera de sekundära skademekanismerna. Ett annat karakteristikum för idrottsrelaterad hjärnskakning är risken för förnyat våld mot huvudet under den första fasen efter hjärnskakningen, då hjärnan är mycket känslig (vulnerabel). Det behövs därför förfinad diagnostik och omhändertagande av idrottsrelaterad hjärnskakning för att förhindra skadeutvecklingen och förbättra outcome för idrottare i Sverige.

FREDAG 28 AUGUSTI

Förmiddagen ägnades åt ”Den kliniska bilden och diagnostik i det akuta skedet” och på eftermiddagen diskuterades handläggning av idrottsrelaterad hjärnskakning.

Niklas Marklund beskrev skademekanismen och patofysiologin vid idrottsrelaterad hjärnskakning. Skadeprocessen är komplex, men karakteriseras akut av en störning av blodflöde och energimetabolism i hjärnan. Han beskrev också hjärnans känslighet efter skadan och att en förnyad skada leder till en accelererad skadeprocess. En grundläggande skademekanism är att snabb huvudrotation i skadeögonblicket leder till skador och dysfunktion av hjärnans vita substans. Då initieras även en inflammatorisk process, som pågår under lång tid vilket på sikt kan bidra till att p-tau inlagras. Framförallt sker detta hos de med upprepade idrottsrelaterade hjärnskakningar.

Yelverton Tegner, som har 40 års erfarenhet av att arbeta som idrottsläkare, pratade om svårigheten med diagnostiken av idrottsrelaterad hjärnskakning. Det finns inga biomarkörer eller specifika tester som kan etablera diagnosen idrottsrelaterad hjärnskakning i det akuta skedet, och den medicinskt ansvariga måste förlita sig på den kliniska bilden. I det akuta skedet kan det vara svårt att skilja en trivial skada från en allvarligare underliggande skada. Idrottaren kan initialt ha endast diskreta symtom, som dock kan förvärras över tid. Tecken som talar för en idrottsrelaterad hjärnskakning är medvetslöshet, ett annorlunda uppträdande eller desorientering. Vanligt är att idrottaren uppger sig ”se stjärnor” eller att efter en kollision ligger stilla och tar sig åt huvudet. En enkel fråga till idrottaren är: Hur mår du på en skala mellan 0 och 100? Om svaret inte blir 100, blir nästa fråga: Vad gör att du inte mår 100? En viktig information är att alla idrottare, där en idrottsrelaterad hjärnskakning misstänks, omedelbart måste avsluta sin aktivitet och tas av planen/idrottsarenan till en avskild plats för närmare bedömning. Där bör den skadade värderas med protokollet SCAT5 (Sport Concussion Assessment Tool, version 5).

Yelverton presenterade också resultaten från en studie av behandling med nedkylning av nacke och huvud efter idrottsrelaterad hjärnskakning hos elithockeyspelare. Denna behandlingsstudie har genomförts på spelare med idrottsrelaterad hjärnskakning i Svenska Hockeyligan (SHL) och Allsvenskan där så snart som möjligt efter hjärnskakningen skalle och hals kylts med en speciell kylhjälm (PolarCap®). Det viktigaste resultatet var att antalet spelare med långdragna besvär var betydligt lägre i behandlingsgruppen och att återgången till idrott var snabbare.

Hans Westergren, tidigare neurokirurg och läkare inom smärtrehabilitering, nu arbetandes med rehabilitering i Helsingborg, diskuterade differentialdiagnostiken mellan nackskador och idrottsrelaterad hjärnskakning. Skademekanismen vid idrottsrelaterad hjärnskakning kan innefatta en whiplash-liknande mekanism och symtomen kan vara likartade som de vid nackskador. Kunskap och erfarenhet är nödvändigt för att differentialdiagnostisera mellan dessa två entiteter, vilket många gånger är mycket svårt. Smärtgeneratorer i nacke diskuterades också.

Johan Undén, docent och anestesiläkare från Halmstad samt specialist på neurotrauma, diskuterade barn och idrottsrelaterad hjärnskakning. Han konstaterade inledningsvis att skallskada är den vanligaste skadan hos barn på en akutmottagning och utgör cirka 13 procent av alla skadorna, och att 30 procent av barnen skadar sig vid idrott. Handläggningen av barn skiljer sig i princip inte från vuxenbehandlingen. Dock bör man låta den stegvisa rehabiliteringen, hjärntrappan, ta lite längre tid i varje steg. De flesta barn återhämtar sig inom 4 veckor men långdragna besvär är inte ovanliga.

Henrik Zetterberg, professor och klinisk kemist från Göteborg samt världsledande inom biomarkörforskning, gjorde en uppdatering av kunskapsläget om biomarkörer vid idrottsrelaterad hjärnskakning. Han konstaterade att det i dag inte finns någon biomarkör som kan användas för att diagnostisera idrottsrelaterad hjärnskakning. Det pågår en intensiv forskning med olika markörer i blod, likvor och även saliv. Den markör som verkar vara mest lovande för att använda kliniskt är neurofilament light (NFL) i serum eller plasma. Tidpunkten för provtagning är viktig. Flera svenska studier har gjort hos bland annat ishockeyspelare med idrottsrelaterad hjärnskakning. Tau verkar stiga snabbare än vad NFL gör, men NFL verkar vara mera pålitlig. NFL stiger bland annat hos ishockeyspelare som senare utvecklar långdragna post-komotionella besvär. Ökningen av Tau och NFL är också relaterad till svårighetsgraden av idrottsrelaterad hjärnskakning. De som återkom till idrotten <10 dagar hade en mindre uttalad stegring av nivåer i blod än de som var borta längre.

HJÄRNTRAPPAN HAR BLIVIT EN NORM

Lars Lundgren, fysioterapeut från Luleå med lång erfarenhet av idrottare med post-komotionella besvär, presenterade och diskuterade den så kallade Hjärntrappan. Denna rehabiliteringsstege har blivit en norm vid rehabiliteringen av idrottsre-

HJÄRNTRAPPAN

Steg 1 – hjärnvila.
Initialt ska idrottaren vila helt från både fysisk och psykisk anspänning – »hjärnvila«. Detta begrepp betonar vikten av minskad stress på hjärnan, en stress som uppkommer vid såväl psykisk som fysisk belastning. Hjärnvilan pågår fram till dess att alla symtom har försvunnit. Följaktligen innebär detta att man ska avstå från exempelvis TV-tittande, datorarbete, läxläsning och liknande hjärnpåfrestningar. I steg 1 ska all fysisk aktivitet som ger en pulsstegring undvikas. Lugna promenader är dock tillåtna.

Steg 2 – lätt aerob träning.
Sådan träning påbörjas när idrottaren varit besvärsfri i 24 timmar. Det är lämpligt att använda en ergometercykel, som ger en bra överblick av träningens intensitet, då belastningen lätt kan beräknas och justeras. Idrottaren bör anpassa ansträngningsgraden till maximalt 12 på en 20-gradig Borgskala, vilket innebär träning utan känsla av mjölksyra.

Steg 3 – grenspecifik individuell träning.
Joggning, skridskoåkning, friåkning alpint och liknande grenspecifik träning kan ingå i detta steg. Intensitet och mängd anpassas efter individens »normala« kapacitet.

Steg 4 – grenspecifik träning utan kroppskontakt.
Teknikövningar tillsammans med laget, med full fysisk belastning, ingår i steg 4.

Steg 5 – grenspecifik träning med full kroppskontakt.
Kroppstacklingar inom ishockey och nickningar inom fotboll tillåts i steg 5.

Steg 6 – återgång till match och tävling.

Hjärntrappa: rehabilitering genom stegvis återgång till idrott. Minst 24 symtomfria timmar mellan varje steg. Detta schema är utarbetat för vuxna individer. Vid rehabilitering av hjärnskakningar hos barn gäller i princip samma riktlinjer, men man bör vara försiktigare och försöka styra rehabiliteringen och återgången till idrott i en långsammare takt än vad som gäller för vuxna. (Tegner Y, et al, Läkartidningen 2007; 104:1220-1223.)

laterad hjärnskakning inte bara i Sverige, utan även i resten av världen. Vid hjärntrappan ska idrottaren efter initial hjärnvila om minst 24–48 timmar stegvis öka belastningen för att nå full ansträngning och matchspel efter som tidigast 6–7 dagar efter hjärnskakningen. Många idrotter har utvecklat hjärntrappor specifikt anpassade för verksamheten. Lars Lundgren poängterade att Hjärntrappan endast skall används för den initiala rehabiliteringen och tar den längre tid än 4 veckor eller om man får flera bakslag med ökande symtom under behandlingen måste en individuell anpassning ske.

Tony Pansell, optiker och docent vid ögonkliniken på Karolinska Sjukhuset i Stockholm och som länge forskat om synproblem hos idrottare med idrottsrelaterad hjärnskakning, visade att en systematisk ögonundersökning kan ge mycket värdefull information. I det akuta skedet har King-Devick (K-D) testet – ett ”rapid number-naming” test – hög känslighet vid idrottsrelaterad hjärnskakning, där en idrottare med hjärnskakning tydligt visar försämrade resultat. K-D-testet kräver baslinjeundersökning innan säsongen, och är ett licenstest. Ett annat enkelt och bra frågetest är CISS (Convergence Insufficiency Symptom Survey). Här får den skadade besvara ett antal frågor rörande symtom vid visuellt närarbete. Ett provokationstest – VOMS – har även det visat sig vara ett bra test för evaluering av idrottsrelaterad hjärnskakning. I både det akuta och sena skedet kan olika oftalmologiska behandlingar, som till exempel glasögon mot synfel, solglasögon, synträning, samt filterglasögon, bidra till ett snabbare tillfrisknande.

Göran Kenttä, idrottspsykolog och högskolelektor vid Gymnastik- och Idrottshögskolan (GIH) i Stockholm, belyste de psykologiska effekter av en idrottsrelaterad hjärnskakning. Idrottens attityd att ”lite skall man väl tåla” kan vara deletär för idrottaren. Symtom som ”jag såg stjärnor”, ”det burrade till i huvudet” eller liknande nonchaleras ofta. Eliidrottare betraktas ofta, och betraktar sig själva, som osårbara supervarelser varför uppfattningen blir att de lätt klarar av den motgång som en idrottsrelaterad hjärnskakning innebär. Det är dock snarare regel än undantag att idrottaren drabbas av psykiska problem såsom ångest, depression och/eller oro efter en hjärnskakning. Detta är speciellt vanligt om idrottaren får långdragna, persisterande besvär. För att rehabiliteringen skall gå så bra som möjligt är det viktigt att dessa problem uppmärksammas och behandlas tidigt.

HUR HANTERA KVARDRÖJANDE SYMTOM

Jan Lexell, professor och rehabiliteringsläkare i Lund, poängterade att det ofta krävs ett multidisciplinärt omhändertagande av idrottare med persisterande symtom. Han diskuterade också den farmakologiska behandlingen. Den posttraumatiska huvudvärken kan med framgång behandlas med paracetamol och inflammationshämmande läkemedel, där så kallade NSAID dock bör undvikas i tidigt skede efter skadan. Vid sömnproblem kan exempelvis zopiklon, zolpidem, melatonin eller mirtazapin vara effektiva. Emotionella symtom är inte ovanliga där citalopram eller mitrazapin rekommenderas. Läkemedelsbehandling bör inledas tidigt vid persisterande symtom, och pågå i 6 månader eller mer.

Anna Gard, leg. läkare och doktorand inom neurokirurgi i Lund, presenterade resultaten av olika undersökningar av idrottare med långdragna besvär efter idrottsrelaterad hjärnskakning. Resultaten visade att ishockeyspelare som slutat på grund av persisterande symtom hade sämre upplevd livskvalitet samt beteendeförändringar. En annan kohort av idrottare uppvisade tydligt nedsatt minne och koncentrationsförmåga många år efter den senaste hjärnskakningen, relaterade till utbredda förändringar i vita substansen mätt med högupplöst 7T MR.

Efter de vetenskapliga presentationerna intervjuades fyra elitidrottare som alla varit tvingade att sluta på grund av persisterande symtom efter, vanligen, flera idrottsrelaterade hjärnskakningar. De vittnade om dels svårigheten att, trots flertal skador och mycket besvär, fatta beslutet att sluta. Vidare upplevde de att det var svårt att få förståelse och hjälp för besvären, inte minst inom sjukvården.

Grant Iverson, professor vid Harvard Medical School, Boston, USA avslutade eftermiddagen med en Keynote-föreläsning via länk. Hans föreläsning omfattade fyra områden: Faktorer som påverkar idrottarens återhämtning, neuropsykologins roll, när skall idrottaren sluta samt långtidseffekter efter idrottsrelaterad hjärnskakning.

Ett flertal studier har gjorts för att klarlägga vilka faktorer som kan påverka återhämtningen efter idrottsrelaterad hjärnskakning. Dr. Iversons litteraturgenomgång visar på en varierande betydelse av olika prediktorer. Klart är att uttalade akuta/subakuta symtom och om idrottaren har en neuropsykiatrisk diagnos såsom ADHD, påverkar förloppet negativt. Betydelsen av kön, ålder, tidigare commotio, kronisk huvudvärk, medvetslöshet, posttraumatisk amnesi och multipla tidigare hjärnskakningar är inte fastställt, men sammantaget tyder litteraturen på att tonåringar och flickor har en längre återhämtning.

Neuropsykologisk bedömning är mycket populär i USA och Canada. Det är dock oklart vilken betydelse den har för handläggningen av idrottsrelaterad hjärnskakning. Däremot kan de ha en betydelse för hur idrottarens problem dokumenteras. Dr. Iverson diskuterade även svårigheterna relaterade till att sluta med idrotten. Faktorer att ta hänsyn till är antalet aktiva år, antalet och svårigheten av tidigare idrottsrelaterade hjärnskakningar, psykiskt mående och vilken betydelse kvarstående symtom har för individen.

Slutligen diskuterades långtidseffekter av multipla hjärnskakningar. Det verkar föreligga en koppling mellan kognitiva besvär och neurodegenerativa sjukdomar å ena sidan och flertal hjärnskakningar å andra sidan, men data är inte entydiga. Problemet är att orsaken till degenerativa sjukdomar är multifaktoriell och hur pass avgörande idrottsrelaterad hjärnskakning är för utvecklingen av bland annat demenstillstånd har ännu inte fastställts.

LÖRDAG 29/8

Inga Körte, professor vid Ludwig-Maximilian Universitet, München och vid Harvard Medical School, inledde lördagen med en mycket informativ föreläsning av om nickningar inom fotbollen och så kallade ”subconcussive blows”. Med subconcussive blows menas trauma mot huvudet som inte ger akuta symtom, men där det trots den relativt ringa kraften i traumat kan uppstå skador i hjärnan. Betydelsen och konsekvenserna av subconcussive blows är fortfarande relativt outforskat. Flera studier av bland annat före detta fotbollspelare har påvisat en ökad sjuklighet i neurodegenerativa sjukdomar såsom demens och Parkinsons sjukdom. Det finns fortfarande oklarheter om denna riskökning kan associeras till nickningar eller om det finns andra faktorer som kan förklara. Denna farhåga har dock lett till att många länder, inklusive Sverige, infört restriktioner för nickträning inom ungdomsfotbollen. Det pågår många studier av effekterna på hjärnan av nickningar och subconcussive blows vilket kommer att publiceras närmaste åren.

Efter denna föreläsning följde ett block där prevention diskuterades.

Svein Kleiven, professor och expert på biomekanik från Karolinska Institutet, diskuterade biomekaniken vid idrottsrelaterad hjärnskakning och om hjälmar som prevention. Beroende på islagsriktning uppstår olika typer av skador. Hjärnskakning uppstår framförallt vid rotatoriskt våld mot huvudet. Rekonstruktion av cykelolyckor visade en reduktion av risken för hjärnskakning med upp till 54 procent med hjälm. Är hjälmen utrustad med rotationsskydd (så kallad MIPS-teknologi) minskar risken för hjärnskakning ytterligare.

Anja Eskilsson, sjukgymnast och doktorand vid IKVL, Neurokirurgi, Lund, diskuterade nackmuskelträning som terapi och förebyggande vid skall- och nackskador. Hon konstaterade att det i dag inte finns någon säkerställd evidens för att nackstärkande terapi minskar skador hos vuxna idrottare.

Morgan Johansson, mångårig ishockeydomare, redovisade resultat av projekt nollvision som syftar till att förebygga hjärnskakningar inom ishockeyn. Genom att tillåta ett mera fysiskt spel och bättre utbildning av spelare och ledare, samt en striktare bedömning av regler för att skydda målvakterna, kunde antalet hjärnskakningar inom damishockeyn reduceras. Studier inom herrishockey pågår där det ses en trend till minskning av antalet hjärnskakningar.

ERFARENHETER FRÅN OLIKA IDROTTER

Att problemen med idrottsrelaterad hjärnskakning skiljer sig mellan olika idrotter framstod klart då representanter för ishockey, fotboll, handboll, alpint, ridsport och parasport redovisade förekomsten och de specifika problemen som finns med hjärnskakningar inom sina verksamheter. Inom ishockeyn finns en lång erfarenhet av skaderegistrering och det har skett en klar förändring i skadepanoramat – från att ha varit en idrott med många sårskador och skador på knä och ljumskar, är nu hjärnskakning den dominerande skadan.

Inom fotbollen har det skett en del regelförändringar som syftar till att förbättra omhändertagandet. Hit hör 3 minuters spelstopp för att bättre bedöma förekomst av hjärnskakning, införandet av VAR och möjligheten till extra hjärnskakningsbyten.

Handbollen har infört en ny datainsamlingsmetod – AIM control. Här noterades att hälften av elithandbollspelarna rapporterade en tidigare skada mot huvudet. Inom alpin skidåkning tycker man sig ha noterat en ökning av antalet hjärnskakningar. Även ridsporten visar enligt försäkringsstatistik att huvudet är den mest utsatta kroppsdelen för skador. Majoriteten av skadorna inträffar då ryttaren trillar av hästen.

Erfarenhet från parasporten rapporterades också, och incidensen av idrottsrelaterad hjärnskakning är jämförbar med den för icke-parasportare.

Jan Lexell och *Lars Lundgren* ledde på fredag eftermiddag ett pass om postkommotionella besvär – det vill säga persisterande besvär efter idrottsrelaterad hjärnskakning. De fles-

ta med idrottsrelaterad hjärnskakning blir återställda inom 4 veckor men en varierande andel har besvär ett år eller längre efter skadan. En tidig och aktiv behandling tros minska de kroniska besvären. Symtomen vid de långdragna problemen är många och varierande. Vanligt är en palett av kognitiva och psykiska symtom såsom trötthet, huvudvärk, ljus- och ljudkänslighet, irritabilitet, oro och depression. Ett interdisciplinärt samarbete mellan läkare, neuropsykolog, arbetsterapeut, fysioterapeut och kurator anses vara centralt för att uppnå förbättring i de långdragna fallen. De vanliga mer okomplicerade fallen skall kunna handläggas inom primärvård, hos idrottsklubbarnas medicinska team eller hos privata vårdgivare. Fysioterapeuten har en central roll i rehabiliteringen, där ett flertal besök för att testa funktioner och deras koppling till olika symtom kan behövas. Många av rehabiliteringsövningarna skall vara pulsstyrda och ligga nära den pulsfrekvens som är symtomgivande. Sömn och kost måste regleras, och regelbundenhet och rutiner i det dagliga livet poängterades.

Göran Kenttä tog upp viktiga psykologiska aspekter. Han pratade om idrottarens svårighet att hitta andra saker att göra då karriären är över, eftersom personens identitet är så nära knuten till idrottandet. Många drabbas därför av depression efter att ha tvingats – eller valt – att sluta idrotta. Han framhöll bland annat också att mindfulness kan vara en viktig faktor för tillfrisknande.

Henrik Zetterberg pratade sedan om boxning och mixed martial art (MMA). Vid dessa sporter uppstår, av självklara skäl, upprepade trauman mot huvudet. Vid biomarköranalyser ses ökade nivåer av markörer för hjärnskada även efter matcher utan någon knockout. Där ses framförallt en ökning då av hjärnskademarkörerna tau och NFL. En varierande tid efter matchen normaliseras nivåerna av biomarkörer.

Fredrik Vedung, neurokirurg och nyligen disputerad vid Uppsala universitet, talade om värdet av modern bilddiagnostik. Det kan konstateras att idrottsrelaterad hjärnskakning inte bara är en funktionell skada utan det kan påvisas strukturella förändringar, åtminstone hos de med ett flertal hjärnskakningar. Dr. Vedung visade på sänkning av blodflödet med MR, och inlagring av tau och en pågående inflammation med postitronemissionstomografi (PET) hos symtomatiska idrottare med upprepade hjärnskakningar. Den moderna bilddiagnostiken, där funktionell MR, DTI (diffusion tensor imaging), MR-S (MR-spektroskopi) och PET ingår, är ännu inte i kliniskt bruk men är viktiga instrument för att öka vår förståelse vad som händer i hjärnan vid idrottsrelaterad hjärnskakning.

KONGRESSEN AVSLUTADES MED 7 FRIA FÖREDRAG

Kajsa Johansson, fysioterapeut och docent från Linköping, redovisade en intervjustudie med läkare och fysioterapeuter angående återgång till spel efter idrottsrelaterad hjärnskakning i handboll. Det efterlystes bland annat klarare riktlinjer och tydligare regler. En god kunskap om spelarnas personlighet ansågs också vara av vikt för korrekt individuell handläggning.

Kajsa Johansson berättade i ytterligare ett föredrag om idrottsrelaterad hjärnskakning inom handbollen att det visat sig att mer än 1/3 av spelarna hade haft en handbollsrelaterad skallskada.

Helena Stigson, docent och forskningsansvarig vid Folksam, redovisade en studie från ridsporten avseende rehabilitering med hjärntrappan. De flesta kände till den men endast ett fåtal kände sig säkra på hur den ska användas.

Johan Davidsson, docent i mekanik vid Chalmers, Göteborg, presenterade en studie där man videoanalyserat hjärnskakningar i elitishockey. En vanlig orsak till en hjärnskakning i ishockey var våld mot huvudet från motståndarens axel eller armbåge. Cirka 80 procent av dessa händelser bedömdes som medvetna men endast en mindre del resulterade i utvisning.

Mikael Swarén, forskare vid Idrotts- och hälsovetenskap, Högskolan i Dalarna, Falun, redovisade studier som mätt kraften av våldet mot huvudet med hjälp av sensorer inbyggda i munskydd. Det kunde påvisas könsskillnader, där kvinnliga ishockeyspelare fick färre trauma men högre linjär och rotatorisk acceleration i samband med traumat. Detta ansågs bero på att de flesta trauma mot kvinnor var oväntade, då tackling inte är tillåten inom damhockey.

Helena Stigson visade i ett föredrag om ridhjälmar att det behövs bättre hjälmar för att minska idrottsrelaterad hjärnskakning. Det är framförallt den rotationsdämpande effekten av hjälmar som behöver förbättras.

Anna Gard har med avancerade balanstester kunnat visa att postkommotionella balansbesvär hos idrottare efter hjärnskakning inte orsakas av en central skada på lillhjärnan utan av en perifer nervskada – troligen på den nedre grenen av vestibularis-nerven.

SWEDISH SPORT CONCUSSION SOCIETY

Vid ett eftermöte på lördagen togs beslutet att bilda ”Swedish Sport Concussion Society (SSCS)”. Denna förening skall vara en ”paraplyförening” som skall samla alla som är intresserade av omhändertagande och forskning om idrottsrelaterad hjärnskakning i Sverige. En arbetsgrupp under ledning av Henrik Zetterberg och Niklas Marklund tillsattes och den kommer bland annat att ta fram förslag till stadgar. Med Niklas Marklund som sökande har SSCS erhållit bidrag från Centrum för Idrottsforskning (CIF) för att kunna initiera möten och att bygga upp verksamheten.

Deltagarna instämde att det blev en lyckad kongress, och den fortsatta verksamheten av SSCS kommer ytterligare att stärka svensk hjärnskakningsforskning.



NIKLAS MARKLUND
Professor, Institutionen för kliniska vetenskaper, Neurokirurgi, Lunds universitet
niklas.marklund@med.lu.se



YELVERTON TEGNER
Professor emeritus i Hälsovetenskap med inriktning Idrottsmedicin, Institutionen för hälsa, lärande och teknik, Luleå Tekniska Universitet
yelverton@tegner.com



Epilepsicentrum i Göteborg

Till Centrum för högspecialiserad epilepsisjukvård, i dagligt tal Epilepsicentrum, remitteras personer från hela Sverige och även Danmark med svårbehandlade former av epilepsi.

Sedan Epilepsicentrum vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg öppnade i november 2019 har all kompetens runt epilepsi samlats under ett tak. Eller snarare två. På Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Sahlgrenska, finns ett team för vuxna patienter, och på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Drottning Silvias barnsjukhus, sluter ett annat upp runt barnen. De två teamen arbetar tätt tillsammans. Även om Epilepsicentrum är relativt nytt har epilepsisjukvården länge varit framstående i Göteborg, vilket redan tidigare lett till att högspecialiserad epilepsisjukvård utsågs till ett av två profilområden för Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

– Epilepsi är ett heterogent tillstånd kopplat till många andra sjukdomar. Epilepsicentrums fokus är svåra epilepsier och komplexa behandlingar, främst epilepsikirurgi men också ketogen kost, vagusnervstimulering och individuella högspecialiserade behandlingar. Vi har länge varit drivande i att barn- och vuxenvården ska arbeta tillsammans då många barn, framför allt de med svårbehandlad epilepsi, fortfarande har epilepsi då de blir vuxna, säger Centrumföreståndare professor Kristina Malmgren.

Epilepsiverksamheten vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset har under flera decennier arbetat aktivt med Svenska nationella epilepsikirurgiregistret. Här finns data över de som opererats i Sverige sedan registrets start 1990, tillsammans med långtidsuppföljningar upp till 25 år.



Sveriges största barnsjukhus, Drottning Silvias barnsjukhus i Göteborg, är en del av Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Avdelningarna är anpassade så att hela familjen kan vara delaktig utifrån barnets behov.


g Silvias barnsjukhus
7 7
7

– Patienterna följs upp regelbundet så vi ser hur det går på sikt. Personer som överväger epilepsikirurgi – vilket ju är ett oåterkalleligt ingrepp – behöver ha noggrann information såväl om chanserna för anfallsfrihet eller påtaglig förbättring både på kort och lång sikt som om riskerna för komplikationer. Vi kan nu ge sådan information grundad på 30 års svenska erfarenheter, säger Kristina Malmgren.

– För att kunna stötta patienterna måste vi även förstå de kvalitativa aspekterna bättre, hur patienternas och deras anhörigas liv påverkas, säger docent Tove Hallböök, biträdande centrumföreståndare och verksamhetsöverläkare på barnneurologen.

– Vår forskning är otroligt handfast och vi kan ge råd som är grundade på evidens. En patient som känner sig trygg mår bättre och vi jobbar även nära patientföreningar och intresseorganisationer. I ett nystartat forskningsprojekt ska vi intervjua vuxna patienter som varit anfallsfria minst fem år efter epilepsikirurgi om hur de ser på att sluta med sin medicinering. Det är en komplex bild där en del varit angelägna om att sluta med medicinen, medan andra hellre fortsätter då de är oroliga för anfallsrecidiv. I dag har vi har inget bra underlag för att ge patienterna tydliga råd.

Hälften av de opererade är helt anfallsfria efter tio år. En studie visar att fyra av tio vuxna och så många som åtta av tio anfallsfria barn då har slutat med sin medicin.

– Hos barn utan annan bakomliggande sjukdom, där epilepsifokus kan opereras bort och som blir anfallsfria har den plastiska hjärnan möjlighet att utvecklas. I en annan studie har vi visat att de som vuxna blir yrkesverksamma i samma utsträckning som alla andra. Anfallsfria vuxna fortsätter arbeta i stor utsträckning.

NU KAN VÅRDEN BLI MER JÄMLIK

De nationella riktlinjerna för vård av epilepsi 2019 slår fast att epilepsivården i Sverige är bristfällig och ojämlik. När patienter från hela Sverige och även Norden nu kan remitteras till Epilepsicentrum för bedömning bidrar det till ökad kunskap och spetskompetens, men också en mer jämlik vård.

– Det hålls regelbundet nationella videokonferenser där fall med svårbehandlad epilepsi diskuteras, vilket hjälper till att jämna ut tillgången till högspecialiserad epilepsivård i Sverige. Det har varit en fantastisk utveckling, säger Kristina Malmgren.

Även arbetet med att utveckla digitala vårdbesök som påbörjades före coronapandemin har utökats snabbt. Personer med svårbehandlad epilepsi som remitteras från olika delar av landet kan göra vissa vårdbesök digitalt, vilket underlättar för dem med lång resväg.

Epilepsicentrum representerar Sverige i det europeiska referensnätverket för ovanliga och komplexa epilepsier – EpiCARE – där 28 sjukhus från 13 länder tillsammans arbetar för att förbättra Europas epilepsivård. Även här hålls regelbundna videokonferenser för att diskutera med kollegor.

– EpiCARE öppnar dörren till hela Europa. Om vi vid en nationell videokonferens diskuterat ett patientfall och kommit fram till att vi behöver fler synpunkter kring diagnostik och behandlingsförslag än vi kan ge i Sverige kan vi lyfta diskussionen till en EpiCARE-konferens. På så vis får svensk epilepsisjukvård tillgång till hela Europas expertis. Med hjälp av det europeiska nätverket kan familjer där barnet har en komplex epilepsi få en second opinion och läkaren får stöd i sitt beslut, säger Tove Hallböök.

– Just nu är EpiCARE i färd med att lansera ett register för ovanliga och komplexa epilepsier där länder i hela EU ingår. På så sätt kan vi lättare identifiera exempelvis ovanliga genetiska tillstånd. Tillsammans har vi ett patientunderlag för randomiserade kontrollerade studier av nya behandlingar där det inte finns tillräckligt många deltagare i enskilda länder men däremot inom EpiCARE:s upptagningsområde. Detta skapar bättre förutsättningar för att identifiera nya behandlingsmöjligheter, säger Kristina Malmgren.



Tove Hallböök är biträdande centrumföreståndare och verksamhetsöverläkare på barnneurologen.



På epilepsiutredningsenheten gör anfallsregistreringar som ett led i epilepsikirurgiutredningar. Här sitter ansvarig överläkare Anna Edelvik Tranberg och epilepsikirurgikoordinator Christina Charling vid kontrollstationen utanför registreringsrummen – stående Kristina Malmgren föreståndaren för Epilepsicentrum.
Foto: Bildbyrån Photo Agency.



I taket vid mottagningen svävar en färgglad luftballong.





På epilepsikirurgikonferensen går det multidisciplinära epilepsiteamet igenom alla detaljer i de aktuella utredningarna som MRT, EEG och neuropsykologisk utredning. Här diskuterar epilepsikirurgikoordinator Barbro Lundgren, barnneurolog Ivett Körhegyi och barnradiolog Åsa Wiksell bilder från en magnetkameraundersökning.

KIRURGI NÄR LÄKEMEDEL INTE HJÄLPER

De flesta med epilepsi blir anfallsfria av läkemedel, men för cirka en tredjedel fungerar inte antiepileptika och biverkningarna är stora. Epilepsikirurgi kan då vara ett alternativ. Beslutet sker efter bedömning av symtom och anfallens karaktär. Hjärnan avbildas med magnetkamera, anfallen registreras med video-EEG och med neuropsykologisk undersökning skapas en kognitiv profil. Om magnetkameraundersökningen inte visar några strukturella avvikelser eller om de är diffust utbredda kan ytterligare utredningar bli aktuella som positronemissionstomografi eller magnetencefalografi. Anfallsregistrering med inopererade elektroder blir då ofta aktuell. En sådan metod är stereoelektroencefalografi – SEEG. Vid SEEG måste man först på basen av all föregående utredning skapa en hypotes om anfallsstart och spridningsvägar. Därefter placeras djupelektroder i hjärnan för att kartlägga det epileptiska nätverket, och här nås djupt liggande hjärnområden. Av de 30 första patienterna som utreddes med denna metod och sedan opererades vid Epilepsicentrum blev majoriteten anfallsfri: 12 barn upp till 18 år och 18 vuxna, alla med fokal anfallsstart.

De opererades med så kallad resektiv epilepsikirurgi, där den skadade och anfallsgenererande delen av hjärnan tas bort.

– Målet med epilepsikirurgi är att öka livskvaliteten genom att få ner antalet anfall. Det gör vi genom att försöka hitta exakt från vilket område i hjärnan anfallen startar och sedan slå ut de hjärnceller som orsakar dem. Vi ska skydda det som är friskt, ofta är den skadade delen så svårt skadad att även om det blir resttillstånd är det en vinst. Epilepsikirurgi är inte alltid botande men även en lindring av anfallen kan förbättra förutsättningarna för andra delar av hjärnan, säger Bertil Rydenhag, professor i neurokirurgi.

Sedan ett år tillbaka utförs laserablation vid Epilepsicentrum, en ny metod vid epilepsi eller tumörkirurgi som även når hjärnans djupare delar.

– Med laserablation kan fler opereras med kanske något sämre anfallsresultat men med lägre risk för att minnesfunktionen påverkas. Laserablation ger en så liten kirurgisk risk att vi i dag kan utföra operationer som vi för tio år sedan hade fått avböja, säger neurokirurg docent Daniel Nilsson.

Patienter med svåra anfall och utan ett tydligt definierbart område för anfallsstart kan ha nytta av palliativ kirurgi. Att dela stora hjärnbalken och på så sätt isolera den anfallsgenererande hjärnhalvan och skydda den friska kan ha bra effekt för vissa patienter. Omfattande missbildningar eller skador i ena hjärnhalvan kan förutom terapiresistent epilepsi påverka funktionen i motsvarande kroppshalva. Sedan många år har



epilepsikirurgiska operationer med så kallad hemisfärotomi utförts på Epilepsicentrum, där den sjuka hjärnhalvan kopplas bort. Denna typ av operation görs framför allt på barn. Tack vare anfallskontroll skyddas den friska hjärnhalvan och barnet kan utvecklas även om funktionsnedsättningen finns kvar.

– I epilepsiteamet görs alltid en väldigt noggrann avvägning mellan vinst och risk med en operation, säger Bertil Rydenhag.

Det viktigaste för det framtida arbetet menar de är att fler patienter ges möjlighet till epilepsikirurgiutredning.

– Vi kan erbjuda alla befintliga metoder för epilepsikirurgisk behandling. Det finns så många dimensioner att ta in i ekvationen: Livskvalitet, socioekonomi och kognitiva funktioner är viktiga aspekter. Om hela tillvaron handlar om epilepsianfallen kan det räcka att patienten blir bättre, det behöver inte vara att bli helt anfallsfri.



MARIE SKOGLUND,
frilansjournalist
Foto: LINA HASKEL

FAKTA OM EPILEPSI

Epilepsi kan debutera i alla åldrar men främst under första levnadsåret och över 65 års ålder. I Sverige beräknas 80.000 personer ha epilepsi, varav 12.000 är barn. Ungefär lika många män som kvinnor lever med epilepsidiagnos i Sverige. Omkring 5.500 personer får diagnosen epilepsi varje år, varav cirka 4.000 är vuxna och cirka 1.500 barn.

Orsakerna kan vara:

- Tidigare cerebrovaskulär sjukdom
- Missbildningar och skador under perinatalperiod eller spädbarnsår
- Primär eller sekundär hjärntumör
- Neurodegenerativ sjukdom
- Tidigare traumatisk hjärnskada
- Tidigare CNS-infektion
- Genetisk epilepsi

I cirka 40 procent av fallen är orsaken okänd, kryptogen epilepsi.



Epilepsisjuksköterskan *viktig för patienterna*

– Jag önskar att vi kunde tala om epilepsi på samma sätt som diabetes eller astma. Det finns så många föreställningar, säger epilepsisjuksköterskan Annika Alexandersson. Drygt 12.000 barn i Sverige lever med epilepsi. Runt 1.700 av dem finns i Västra Götalandsregionen och 6–700 är knutna till Barnneurologen och epilepsienheten vid Drottning Silvias barnsjukhus i Göteborg.



– Det är en väldigt speciell arbetsplats med få sjuksköterskor och många läkare, säger epilepsisjuksköterskan Annika Alexandersson.

Alla barn i Västra Götalandsregionen som fått sitt första epilepsianfall innan de fyllt två år utreds på sjukhus, de flesta på Drottning Silvias barnsjukhus då det vid en tidig debut är vanligt med bakomliggande sjukdomar. Ett äldre barn som snabbt svarar på behandling kan följas på sin vanliga barnmottagning.

Epilepsisjuksköterskan Annika Alexandersson gick tidigt den första – och fram tills nyligen enda – högskolekursen i Sverige för sjuksköterskor om epilepsi hos barn och vuxna. Den har utvecklats av epilepsiteamen i Göteborg och ges regelbundet i ett samarbete mellan Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Sahlgrenska Akademin.

Mycket av arbetet innebär rådgivning och uppföljningar med föräldrar, ungdomar och skolor.

– Det är en väldigt speciell arbetsplats med många läkare och få sjuksköterskor. Mitt jobb är snarare information än handfast vård och det är viktigt med ett bra nationellt samarbete mellan oss epilepsisjuksköterskor eftersom så få jobbar som vi gör. Om jag är tveksam över något kan jag ringa och fråga en kollega.

Du måste vara trygg i din yrkesroll för att kunna fånga upp oron från föräldrarna, säger Annika Alexandersson. Att se sitt barn få epilepsianfall är skrämmande och otäckt.

– Det finns ett jättestort behov av stöd och information, men behovet ser så olika ut för familjerna. Vi i teamet ska kunna stötta där just de befinner sig. Ibland gör det mycket att jag underlättar för dem genom att tala med skolan och förklara situationen.

Det finns en stor samsjuklighet i gruppen av barn och ungdomar med svårbehandlad epilepsi, speciellt neuropsykiatriska tillstånd som autismspektrumstörning, uppmärksamhetsstörningar (ADD/ADHD) men också fysiska funktionsnedsättningar.

– Därför behövs hela epilepsiteamet med neuropsykolog, psykolog, kurator, fysioterapeut, arbetsterapeut och ibland även barnpsykiater. Kontakten med förskola eller skola är också viktig.

Då ungdomarna fyller 18 år flyttas de över till vuxenepilepsivården vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Barn- och vuxenteamen har sedan många år, även före Epilepsicentrum, ett nära samarbete.

– Många gånger finns den största oron hos föräldrarna som tagit ett väldigt stort ansvar och har svårt att släppa taget. Vi börjar tidigt att lägga grunden för ungdomarna så att de klarar sin vuxna tillvaro, hur de ska ha koll på mediciner och annat praktiskt.

Om ett barn testat två läkemedel i adekvata doser och inte blir fri från anfall är epilepsin terapiresistent. Cirka 30 procent av barn med epilepsi är så svårbehandlade att läkemedel inte hjälper tillräckligt. Epilepsikirurgi är då ett av flera alternativ som övervägs. Om epilepsikirurgisk åtgärd inte är möjligt kan behandling med ketogen kost provas. Metoden att behandla läkemedelsresistent barnepilepsi med ketogen kost har använts sedan 1920-talet. Det finns lång er-

farenhet av att epilepsianfall kan lindras av fasta. Fastan leder till att kolhydratdepåerna förbrukas och kroppens fettreserver bryts ner till fria fettsyror. De ketonkroppar som bildas i levern används i stället för glukos i mitokondrierna. För att imitera detta och använda fett som alternativ energikälla komponeras en kost med hög andel fett i relation till protein och kolhydrater. Vid det metabola skiftet sker många biokemiska, metabola, hormonella och fysiologiska förändringar som kan bidra till att minska nervcellernas retbarhet, vilket ger en bättre anfallskontroll. Lågt och jämnt insulin och blodsocker kan spela roll. Flera kontrollerade studier har visat behandlingseffekt vid epilepsi hos barn.

Vid vissa neurometabola rubbningar där epilepsi ingår kan hjärnan inte tillgodogöra sig glukos som bränsle för energiproduktion (ATP) men kan utnyttja ketonkroppar. Vid exempelvis vid GLUT1-brist (glucose transporter deficiency syndrome type 1) och PDHC-defekt (pyruvatdehydrogenascomplex defekt), kan ketogen kost vara den enda verksamma epilepsibehandlingen.

– 50 procent får 50 procents anfallsreduktion och 10 procent blir anfallsfria, men många upplever andra positiva effekter som ökad vakenhet och bättre sömn, säger Annika Alexandersson. 15–20 barn vid Drottning Silvias barnsjukhus behandlas med ketogen kost.

Ett av barnen är Elias, en pigg 2,5-åring som gillar att leka och pussla. Så har det inte alltid varit. Ett år och tre månader gammal fick han sitt första epileptiska anfall. Anfallen började eskalera för att till slut komma fem till tio gånger per dygn. De kunde ta sig olika uttryck. Någon gång var det bara ryckningar i munnen, ibland blev Elias helt stel och vid tre tillfällen förlorade han medvetandet och fick inte luft.

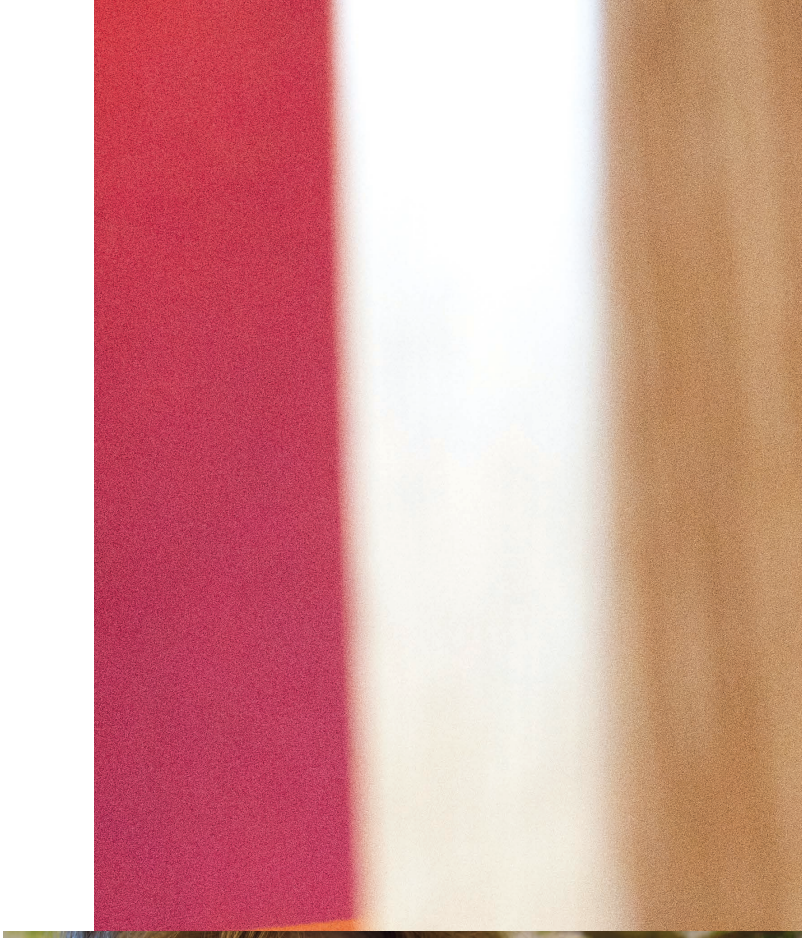
– Vi åkte in och ut från sjukhuset var vecka. I maj 2021 hade han 78 epileptiska anfall. Efteråt blev han väldigt trött och kunde sova fyra timmar, vilket ledde till att han inte fick i sig den näring och energi han behövde, säger mamma Linda Norberg.

Familjen var först kopplade till Barn och ungdomsmottagningen i Lerum där de bor, men eftersom Elias har en väldigt svårbehandlad form av epilepsi remitterades han till barnneurolog i Borås. Inga svar hittades på alla tester som gjordes, bland annat EEG, lumbalpunktion och magnetkameraundersökning. Han fick prova sammanlagt fyra olika mediciner, men inget hjälpte. I stället blev han vinglig och läkemedelspåverkad och fick i perioder ha en tjock hjälm för att inte skada sig vid anfallen. Han slutade också helt att tala.

I februari 2021 skickades en remiss till Epilepsicentrum och Drottning Silvias barnsjukhus där epilepsiteamet och överläkare Tove Hallböök tog över. Att sjukhuset ligger tio minuter från hemmet var ett stort plus.

– Alla hade verkligen gjort allt i sin makt för att behandla anfallen men utan resultat, så när Tove berättade att tio procent av barnen blir anfallsfria av ketogen kost bestämde vi oss för att försöka.

Den 3 maj blev Elias, Linda och pappa Anders inlagda för ”ketosskola” på sjukhuset. Förutom i Göteborg finns behandlingscentra för ketogen kost för barn i Lund, Stockholm, Umeå och Uppsala. Familjen fick träna matlagning och hos Elias kontrollerades toleransen samtidigt som blodsocker och







Den feta kosten har inneburit en oerhörd förbättring. Nu leker och springer Elias som vilken liten 2,5 åring som helst.

Cirka 20 barn vid Drottning Silvias barnsjukhus behandlas med ketogen kost. Elias är ett av dem, och två gånger om dagen mäts hans blodsocker och ketoner. Mamma Linda Norberg hjälper till.

blodgaser mättes. Hans måltidsupplägg beräknades av dietisterna Anna Dahlberg och Siri Nordén, och Elias kost fick en fetthalt på 67 procent.

Effekten kom inom ett par månader. I juli hade antalet epilepsianfall halverats. Då fetthalten ökades till 75 procent kunde föräldrarna se hur sonens anfall snabbt minskade till något enstaka i månaden.

I dag äter Elias sex gånger per dag. Familjen växlar mellan att ge Elias fiberdrycken KetoCal fyra gånger och fast föda vid två mål. Han får också ett stick i fingret två gånger per dag för att kolla glukos och ketoner, så inte kroppen blir för sur av den feta maten.

– Kosten är inget hokus pokus utan använder kroppens normala system. Vi lägger ner mycket tid runt måltider efter-



Elias på upptäcktsfärd med Tove Hallböök, biträdande centrumföreståndare och verksamhetsöverläkare på barnneurologen.



– Det finns ett jättebehov av stöd och information till familjerna, säger epilepsisjuksköterska Annika Alexandersson.

som han måste ha i sig hela målets energi, han får inte äta själv och riskera att något hamnar på golvet. Han måste också få i sig 1100 milliliter vätska om dagen för att inte bli förstoppad av den feta maten. Han får medicin två gånger per dag och den tar han med specialkomponerad yoghurt och hallon så han får i sig lite kolhydrater. Varje måltid är noga beräknad av dietisten och han ska få i sig exakt mängd i gram, vare sig mer eller mindre. Han äter aldrig ris, pasta eller potatis.

Från att ha varit väldigt negativt påverkad i sin utveckling springer och hoppar Elias nu som vilken annan liten 2,5 åring som helst och leker med storebror Samuel. Förra sommaren började talet att komma tillbaka. Nu märks inte något förutom att talet fortfarande är försenat. I augusti är han anmäld till förskola, fram tills dess är Linda föräldraledig.

– Det har varit ett fantastiskt initiativ från läkarna på Epilepsicentrum och Drottning Silvias barnsjukhus att se utanför boxen, bort från mediciner. Jag tycker det är modigt av dem. Att passa så mycket på matsituationen tar energi och kraft från hela familjen, men att se Elias pigg och glad är värt allt. Förhoppningsvis är hans epilepsi något som går över då hjärnan växer till sig.



MARIE SKOGLUND,
Frilansjournalist
Foto: LINA HASKEL



Framåt och uppåt. En period försvann Elias tal men började komma tillbaka förra sommaren. Att peka på det man vill ha gör det extra tydligt.



Innan laserablationen hade Alexander Mattssons högra sida slutat fungera.

Laserablationen förändrade livet

Alexander Mattsson fick sitt första epilepsianfall 2016. Då var han fyra år. I december 2020 blev han en av de första i Sverige att opereras med laserablation. Åren där emellan var fulla av traumatiska sövningar och inläggning på intensivvårdsavdelningar.
– Operationen är ett mirakel, säger hans mamma Johanna Mattsson.
– Det är ett helt nytt liv. Från att ha fått från upp till 90 epilepsianfall varje dygn är Alexander nu fri, även om vi haft ett par misstänkta tillbud senaste tiden. Man kan leva med epilepsi. Däremot går det inte att leva som han gjorde tidigare.

2016 såg Alexanders föräldrar hur deras fyraåring plötsligt började skratta oförklarligt och högt, allt medan pupillerna vidgades och han blev stel i kroppen. Det var Alexanders första epileptiska anfall.

Alexander, som numera bor i småländska Algutsboda, blev knuten till neurologen i Linköping. Inget syntes på magnetkameraundersökningen, men då epilepsin visade sig i tydliga fokala epilepsianfall och påverkat tal var teorin tidigt att dess centrum satt nära insula och talcentrum. Alexander visade sig ha fokal kortikal dysplasi (FCD), en medfödd missbildning som ofta leder till svårbehandlad epilepsi.

Alexander blev snabbt sämre. I skov på tre månader kunde han få anfall upp till 90 gånger per dag, och det enda som lindrade ett svårare anfall var djup sömn eller att han var klarvaken. Alexander svarade dessutom inte på medicinering, det gav istället besvärliga biverkningar.

– Varje gång vi har provat en medicin har det gått åt helvete, han har blivit väldigt dålig. Från februari 2016 har Alexander legat djupt nedsövd i så kallad i burst suppression tre gånger, testat transkraniell magnetstimulering (TMS) på neurokliniken i Linköping, firat två födelsedagar där och försökt med de flesta epilepsimediciner, säger Johanna Mattsson.

På hösten 2019 började Alexander första klass. Då han drabbades av ett förkylningsvirus ledde det till att epilepsianfallen ökade, och istället för att sitta i skolbänken blev han inlagd i Linköping och sövdes ner i koma. Därefter började en lång återhämtning. Den avbröts i januari 2020 då han reagerade oerhört starkt på ögondroppar han fick vid en synundersökning.

– Av dem fick han generella kramper med syrebrist, något jag aldrig sett tidigare. Då är jag ändå en fett tränad krampmorsa. Under 2020 hade han närmare 9.000 anfall. Du hinner inte tänka utan blir en lejonmamma. Visst, svåra patienter ger utveckling i medicintänkande men inte roligt när det är din son.

Alexander kopplades nu samman med Drottning Silvias barnsjukhus i Göteborg med barnepileptolog Tove Hallböök och neurokirurgen Daniel Nilsson på Epilepsicentrum. Enda möjligheten var operation och i februari startade en stor epilepsikirurgutredning. Eftersom EEG inte hade visat på några förändringar undersöktes Alexander först med SEEG, där flera djupelektroder placerades i hjärnan för att kartlägga det epileptiska nätverket. I Alexanders fall genomfördes undersökningen med hjälp av en minirobot, en av de första i värl-

den i sitt slag, och med hjälp av den programmerade roboten kunde elektroderna placeras exakt. Nu bekräftades att epilepsins centrum satt i insula, precis som man trott.

– Strax innan klippte han av sitt långa hår som han sparat i fyra år. En period hade vi varit placerade på barnonkologen och han hade sett många barn som tappat sitt hår av behandlingen. ”Jag ska låta mitt hår växa ut och ge bort, så kan ett annat barn bli glad”. Inför undersökningen klippte han av sin fläta som blev peruk åt något annat litet barn.

I april var det dags för den hjärnoperation, där den lilla del av hans hjärna där epilepsin satt skulle avlägsnas. Operationen är ytterst känslig och Alexander var illa däran, men ingreppet gick bra.

– Neurokirurgen beskrev att vid en dysplasi känns den delen av hjärnan annorlunda, och därför känner sig kirurgen försiktigt fram med händerna. Det är viktigt att bara den skadade delen tas bort. Eftersom området satt nära talcentrum fanns en oro att det skulle påverka hans talförmåga, men i stället skedde motsatsen. När sköterskan på uppvaket sa att ”din son frågar efter dig” tänkte jag att ”nu ljuger de”. Men det var sant, talet hade blivit bättre. Under två veckor var det helt perfekt.

Tyvärr räckte inte operationen för att få bort hela området för Alexanders epilepsi, ytterligare en ytterst liten del behövde avlägsnas. Inom två veckor var epilepsianfallen tillbaka och talet försämrades igen. Att göra ännu en stor operation skulle vara för riskfyllt, så sommaren 2020 blev dyster. Alexander blev allt sämre. Han kunde inte längre svälja, blev sondmatad och började förlora funktionerna i högersidan. Nu diskuterades möjligheten att med laserablation ta bort ett ytterst litet svåråtkomligt område, där kirurgen försiktigt värmer upp och förstör missbildad hjärnvävnad med hjälp av laserteknologi. Metoden gör det möjligt att komma åt svåråtkomliga områden i hjärnan.

– Vi tar beslut för att vi inte har andra val och vi var fullt införstådda med att det behövdes flera operationer. Vi litade helt på Daniel och hans team, som i sin tur överlade med kollegor i USA.

Ambulansflyget gick från Kalmar den 9 december 2020. Dagen därpå låg Alexander på operationsbordet. Det var en komplicerad process då epilepsins centrum satt nära många viktiga blodkärl, men sammanlagt kunde en bit stor som en fingertopp tas bort.

– Tack vare den teknik de använt tidigare hade de en 3D-karta över Alexanders hjärna, en kartläggning som utfördes av Josefin Nilsson, docent i klinisk neurofysiolog. En annan av hjältarna var applikationsspecialisten Anders Hammas som såg till att det värmeskyddande röret som används för att skydda hjärnans omgivande delar placerades så exakt som möjligt. Tack vare teamets och Anders samarbete fungerade det. Redan vid uppvaknandet var Alexander helt reko. Några dagar innan julafton sade han sina första ord efter närmare tre månader med total tystnad.

Just nu, säger Johanna Mattsson, lever familjen i en period av återhämtning.

– Alexander har alltid älskat att måla och teckna, och under de svåra åren var det hans frihet. Vi hade turen att förlamningen försvann. Han har talsvårigheter, men vi tränar





Josefin Nilsson, docent i klinisk neurofysiologi, gjorde en 3D-karta över Alexanders hjärna.



Alexander i hybridsalen i väntan på att bli sövd.





– I epilepsiteamet görs alltid en väldigt noggrann avvägning mellan vinst och risk med en operation, säger Bertil Rydehag, professor i neurokirurgi. Till höger neurokirurg docent Daniel Nilsson. Neurokirurgerna Bertil Rydenhag och Daniel Nilsson är specialiserade på epilepsikirurgi.

att börja läsa och räkna igen. Sedan har han naturligtvis blivit starkt påverkad av allt. Han har trauman från sövning och behandlingar och minns allt, har ofta mardrömmar och är oerhört rädd för sprutor så nu tjatar jag om behandling för posttraumatisk stress och sjukgymnastik. Men hjärnan är plastisk och det ger hopp. Daniel, Josefin, Anders och teamet är våra hjältar som i pandemitiden lyckades få ihop det så att Alexander överlevde. Mediciner är bra då de fungerar, men då de inte gör det behövs andra lösningar. Jag har en stark tilltro till teknik och att vi måste våga se nya lösningar för sjukdomar.



MARIE SKOGLUND, frilansjournalist
Foto: JOHANNA MATTSSON och LINA HASKEL



Lilla Lammis kunde ge tröst och stöd.



Utan hopp kan man

Få kan ha missat den senaste tidens debatt om assisterad dödshjälp, och det är en fråga som engagerar många. I denna krönika lyfter **Åke Andrén-Sandberg**, professor emeritus i kirurgi, fram sina personliga funderingar.

Efter en folkkär sommarpratares uppmärksammade – nästan spektakulära – avslutande av livet i slutstadiet av plågsam ALS har debatten om dödshjälp blossat upp igen. Dessvärre förs diskussionen i massmedia oftast med obevekliga ord, trots att verkligheten är så mycket mer nyanserad. Jag vill därför här ge några personliga reflexioner av den art som mer sällan hörs i diskussionen om assisterad dödshjälp. Jag är emellertid helt ointresserad av att ge rekommendationer av hur andra bör tycka, mer än att det i denna fråga gäller att inte tänka i schabloner utan att förstå att ett problem kan ha mer än en lösning och att vi kan tänka olika men ha det mesta rätt på ömse håll ändå.

HUR LÅNGT HAR VI KOMMIT I DAG?

Jag var medicinstudent på 1960-talet och ivrig att lära mig allt, allt. I första hand ingick då den praktiska medicinen – hur skall jag göra praktiskt för att bli en bra läkare?. Men för oss som upplevde ”68-åren” var det naturligt att också ta upp sociala och psykologiska (ibland kallade etiska) aspekter på vad vi stod inför. Såsom helt oerfarna hade vi ofta skarpa och djärva lösningar på problemen och var mycket nöjda med oss själva. När jag nu har 50 år bakom mig sedan jag började som AT-läkare är jag inte lika skarp och djärv i mina uttalanden längre (även om grundkoncepten finns kvar) och någon kanske säger att jag mjuknat i ryggen. Själv tror jag att jag fått erfarenheter av livets olikheter och förståelse för att man måste ta hänsyn till flera aspekter samtidigt.

Min far var distriktsläkare på 1960-talet och berättade att han under-

låtit att behandla lunginflammationer och urinvägsinfektioner på döende människor, och det verkade så enkelt och rimligt. I flertalet fall är det kanske nästan lika enkelt i dag för geriatrikern och distriktsläkaren, medan neonatologen, intensivvårdsläkaren, onkologen och neurologen – kanske, kanske – har det svårare i dag. Svårigheterna består mest i att vi kan så mycket i dag, och att vi människor har en större benägenhet att försöka göra något än att hejda oss och låta bli att agera. Tekniska möjligheter är emellertid inte liktydigt med tekniska skyldigheter. Kunskapen ger oss således inte rätt att enbart tänka i evidensbaserade termer, eftersom livet självt har så få evidens om hur det skall levas respektive avslutas.

Det finns goda argument både för och emot assisterat döende. I Statens medicinsk-etiska råds (SMER) kunskapssammanställning (2017) ställs de vanligast förekommande argumenten i relation till empiriska data. De argument som är av värdekaraktär blir då oftast kvar i debatten, medan de praktiska effekterna av sammanställningen inte heller i dag ger ett rakt svar på frågan.

DET DÖR NÄSTAN 100 000 SVENSKAR PER ÅR

När vi nu lever i en era då en majoritet av alla läkare och sköterskor tror på ”personcentrerad vård” är det svårt att tänka sig att alla som avlider skall göra det på samma sätt – och därför bör få samma vård. Några kommer att avlida plötsligt genom en trafikolycka, andra på minuter eller timmar efter en hjärtinfarkt eller hjärnblödning, en betydande andel dör i sömnen därhemma och många andra under ordnade och förutsedda förhållande på sjukhus. Vi avlider på olika sätt!

Min erfarenhet är emellertid att det finns några sätt att dö på som alla vill försöka undvika. Det ena är ett utdraget lidande i en situation då döden är den enda utvägen – lidande var måhända något moraliskt gott en gång i tiden, men det är det inte längre. Den andra situationen ingen vill avlida i är på en intensivvårdsavdelning kopplad till en respirator, med slangar och kanyler överallt och med total oförmåga att kunna påverka vad som sker. Men … de flesta avlider under ordnade förhållanden efter att ha kunnat ta adjö av sina anhöriga. Döden är i de flesta fall inte något som upplevs som ett stort problem, utan är snarare en händelse och ett förlopp som vi inte har någon vana vid.

inte leva

> *Kunskapen ger oss således inte rätt att enbart tänka i evidensbaserade termer, eftersom livet självt har så få evidens om hur det skall levas respektive avslutas.*

EN KVANTITATIV ASPEKT

Ett bekymmer i den pågående debatten är att det i diskussionen ofta verkar som om motståndarna till assisterad dödshjälp tycks tro att om handlandet tillåts – moraliskt eller juridiskt – så kommer det att bli en stor kvantitativ verksamhet. Det liknar lite argumentet som mamman har när barnet inte ställer undan sina skor utan låter dem stå precis innanför dörren: ”Tänk om alla gjorde så? Då skulle vi snart inte kunna komma in genom dörren?” Nej, om tusentals eller fler skulle ställa skorna precis innanför dörren skulle det bli ett problem – men om ett eller några barn gör det är det faktiskt ett lätt lösbart problem (om det är ett problem över huvud taget).

Vi bör också dra lärdom av hur man gjort i andra länder; frågan är faktiskt löst i ett tjugotal länder och delstater genom att dödshjälp är tillåten. Hur har det gått där: Är det ett ständigt ökande antal som väljer denna utväg? Har möjligheten till dödshjälp förvanskats av kommersiella krafter? Har förtroendet för sjukvården i livets slutskede minskat i dessa länder och finns det där personer som är rädda för att bli utsatt för dödshjälp mot sin vilja?

Det är således viktigt att inte bara lägga etiska, kvalitativa aspekter på frågan utan att också tänka in det kvantitativa i problemet – och inte göra det större än det är.

KAN MAN LITA PÅ LÄKARNA?

Läkare har en speciell position i den mänskliga samvaron genom att de så påtagligt kan påverka liv och död. Alla vet att läkarna inte är gudar i så måtto att de inte kan rädda alla till livet – den medicinska kunskapen kan inte övertrumfa att alla någon gång kommer att dö. Det hindrar inte är dagens medicinska utövare har fantastiska möjligheter att bota också patienter med mycket svåra sjukdomar, ibland med några enkla penicillintabletter, ibland genom maximala intensivvårdsinsatser. Samtidigt visar exempel som refereras i massmedia att relativt begränsade fel i diagnostik eller terapi kan bli fatala. Det vet alla och är nästan alltid benägna att acceptera.

Samtidigt finns det ju situationer där medborgarna lämnat mycket svåra beslut till läkarkåren och där enskilda läkare – oftast efter diskussion med sina närmsta medarbetare – praktiskt kommer att bestämma över liv och död. Åtgärder vid mycket för tidigt födda barn kan vara ett exempel, vården efter mycket stora hjärnskador kan vara en annan. Varje sådant enskilt beslut kan diskuteras, men vi känner ännu inte till något bättre sätt än att överlåta till kloka läkare att ta besluten i dessa fall, och det förefaller som om huvudparten av befolkningen tycker att det är så man vill ha det.

Tror vi då att befolkningen – de kommande patienterna – inte kommer att lita på läkarnas omdömesförmåga i dessa svåra fall även när man i vissa fall tar beslut som innebär att patienterna dör. I vissa fall har man ju formaliserat beslutsprocessen direkt eller indirekt som exempelvis när det gäller att stänga av en respirator hos hjärndöda individer. Är det sannolikt att eventuellt tillåtande av dödshjälp under specificerade förhållanden kommer att minska patienterna förtroende för läkarna – eller kanske kommer förtroendet till och med att öka? Måste det bästa bli det näst bästas fiende?



”Vi behöver alla hopp för att kunna leva, och de flesta behöver mycket stöd för att kunna dö på ett bra sätt också.

EXISTENTIELLA FRÅGOR

Ytterst kommer naturligtvis frågan om att eventuellt tillåta dödshjälp att vara en fråga om hur vi ser på livet och dess mening. Det är uppenbart att alla vill leva så länge som möjligt så länge livet är bra, men för de flesta blir livets längd till slut underordnat livets innehåll. När

människorna ser slutet av livet närma sig sätter de ofta upp ganska konkreta mål, där exempel är ”jag vill se mina barnbarn växa upp”, ”jag vill se X en gång till innan jag dör” eller ”jag vill vara med på min dotters bröllop till sommaren.” När livet börjar bli tunt och ensamt, är dessa mål till hjälp att uthärda dagens tilltagande svårigheter, vilka så småningom kan betyda både smärta, minnessvårigheter och en allt högre grad av beroende av andra. Det är dock högst rimligt att tänka sig att det finns en situation då det inte längre finns något ytterligare mål man vill uppleva och att det inte längre finns något hopp. Då är det svårt att leva vidare.

Det saknade hoppet exemplifieras också – fast mindre uttalat – av att man inte sällan ser att, då den ena parten efter ett långt äktenskap dör, även den andra parten ganska snart går bort. Det handlar då inte om depression, självmord eller assisterat självmord, utan om att den inre mening livet haft har försvunnit. Det finns också exempel på personer som haft ett långt framgångsrikt och lyckligt liv, men som när den utåtriktade delen av livet tagit slut ganska snart säger att de önskar att de fick sluta sina dagar. De säger det inte i sorg eller depression utan eftersom de tycker sig ha levt tillräckligt. Ibland kan det kännas rimligt.

Vi måste också inse att vi aldrig kommer att komma fram till en situation där 100 procent av befolkningen – eller ens läkarkåren – har samma uppfattning i frågan. Det måste vi acceptera och leva vidare med sida vid sida på samma sätt som vi gör trots att det exempelvis finns abortmotståndare och vaccinationsmotståndare, om än i minoritet.

SLUTORD

Det är viktigt att vi alla visar full respekt för varandras ställningstaganden utan att lägga den egna slutsatsen som mall för andras. Vi måste förstå det orimliga i att alla kommer att dö på samma sätt – liksom vi faktiskt lever olika liv. Detta samtal om livets slut måste därför fortsätta med full respekt för den andre, oavsett vad denne står för och undvika att använda ord som ”aldrig” och ”alltid.”

Vi har redan en lagstadgad rätt att tacka nej till vårdåtgärder vi inte vill vara med om. Det gäller även livsförlängande åtgärder. Även den som tackar nej till livsförlängande åtgärder har dessutom full rätt till symtomlindring, omsorg och närståendestöd som behövs.

Vi behöver alla hopp för att kunna leva, och de flesta behöver mycket stöd för att kunna dö på ett bra sätt också.



ÅKE ANDRÉN-SANDBERG
Professor emeritus i kirurgi

Instruktionsfilmer
inom **NEUROLOGI**

– för dig och dina patienter

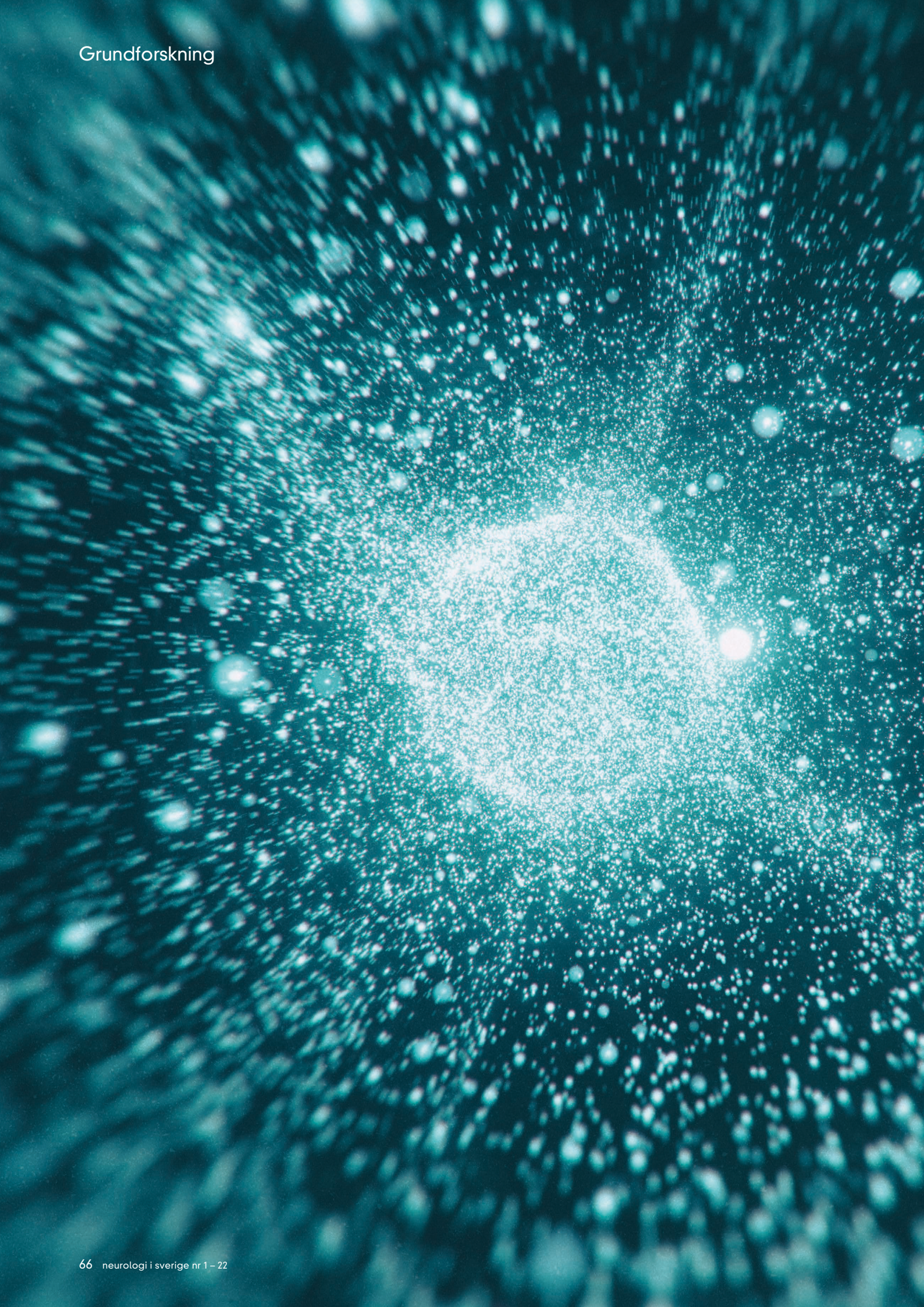
Även som APP

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

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se



Nya **nanopartiklar** hämmar amyloider i **neurodegenerativa sjukdomar**

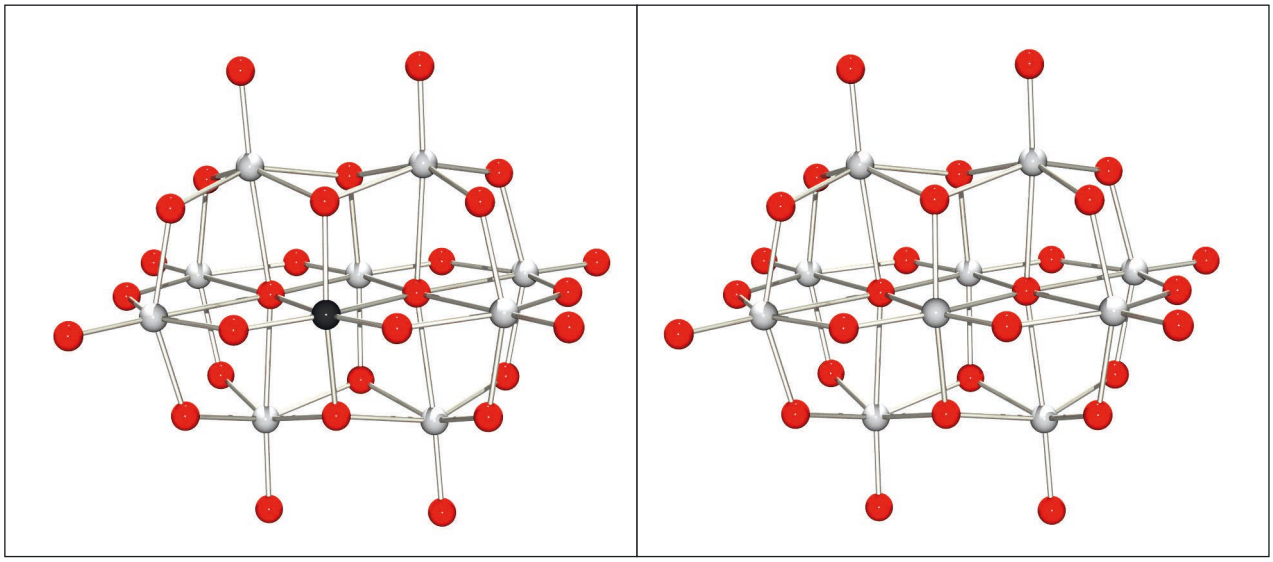
Nyligen utvecklade polyoxometalatpartiklar i nanostorlek har visat sig kunna hämma och till och med disaggregera amyloida plack som leder till neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Denna upptäckt är resultatet av ett interdisciplinärt och internationellt samarbete mellan Umeå universitet och Rijeka University i Kroatien.

AMYLOIDKASKADEN I ALZHEIMERS OCH PARKINSONS SJUKDOM

Neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers och Parkinsons är globala hälsoproblem. Dessa sjukdomar drabbar ett växande antal i den äldre populationen över hela världen.[1] Centralt för dessa sjukdomar är amyloidkaskaden och neuroinflammation, där den senare förvärrar amyloidbördan.[2,3] Amyloider byggs spontant upp av normalt fungerande peptider och proteiner. Men när dessa normalt fungerande polypeptider bildar amyloider, får de senare nya och strukturella och funktionella egenskaper. Små amyloidformationer såsom oligomerer blir mycket cytotoxiska och skadar eller dödar nervceller. Långa amyloidfibriller, när de deponeras i hjärnvävnaden, stör det neuronala nätverket. Omfattande forskning runt om i världen har bedrivits med syfte att förebygga och reversera utvecklingen av amyloider. På grund av amyloidstrukturernas heterogenitet, deras stabilitet och brist på mekanismer för att avlägsna dessa ansamlingar i den åldrande hjärnan, har behandling och prevention visat sig vara väldigt svårt att uppnå. Många kliniska prövningar har misslyckats att ta fram effektiva sjukdomsmodifierande behandlingar och endast symtomatiska behandlingar finns tillgängliga. Det första FDA-godkända alzheimerläkemedlet adacanumab, som är en antikropp mot A-beta amyloid, blev nyligen tillgänglig även om dess effekt har begränsningar, och nya mer robusta och effektiva behandlingar behövs.

PROTEINET S100A9

Proteinet S100A9 är involverat i neuroinflammation som en alarminmolekyl, det vill säga en molekyl som utlöser olika inflammatoriska signalvägar. Om S100A9-koncentrationen ökar på grund av pågående inflammation, kan S100A9 bilda amyloider på ett koncentrationsberoende sätt, vilket leder till en nedåtgående spiral av den fortskridande amyloidkaskaden. Således kan S100A9 kopplas till både amyloidbildningen och inflammationen och bidra till den patologiska processen vid neurodegenerativa sjukdomar – den så kallade amyloid-neuroinflammatoriska kaskaden. Vi har visat att denna kaskad är central



Figur 1. Strukturer för två polyoxymetalater: Dekaniobat Nb_{10} = $[Nb_{10}O_{28}]$ (vänster) och monotitanoniobat $TiNb_9$ = $[TiNb_9O_{28}]$ (höger). Niobatomer visas med vita sfärer, titanatomer visas med svarta sfärer och syreatomer av röda kulor

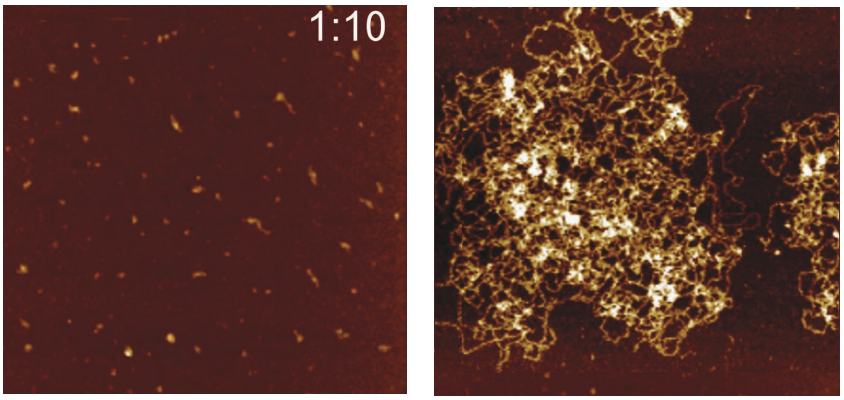
vid Alzheimers, Parkinsons och traumatisk hjärnskada.[4-6] Viktigt att notera är att traumatisk hjärnskada kan spela en roll som utlösare och prekursortillstånd för många neurodegenerativa tillstånd.[6] Vi har funnit att i Alzheimers sjukdom samaggregerar S100A9 med A-beta-peptid, vilket leder till utveckling av senila plack,[4] medan S100A9 vid Parkinsons sjukdom samverkar med alfa-synuklein och bildar Lewy-kroppar.[5] Både plack och Lewy-kroppar är amyloidavlagringar som är karakteristiska för dessa neurodegenerativa sjukdomar. Samaggregationen av ledande amyloidogena proteiner öppnar en möjlighet att hämma amyloidkaskaden genom att rikta in sig på en av komponenterna i denna kaskad. Därför riktade vi oss specifikt mot S100A9 med våra nyutvecklade nanopartiklar.

POLYOXOMETALATNANOPARTIKLAR

Nyligen har nanopartiklar och material i nanostorlek undersökts mycket intensivt som framtida behandlingar av amyloidrelaterade sjukdomar. Bland dem representerar polyoxometalater en stor, mångsidig och anmärkningsvärt inställbar klass av oorganiska föreningar.[7] Polyoxometalater är polyoxianjoner av övergångsmetaller, vanligtvis närvarande i deras högsta oxidationstillstånd. Egenskaperna hos polyoxometalater kan ställas in eller ändras beroende på specifika användningsområden, exempelvis genom ändrad sammansättning, struktur, laddningstäthet, redoxpotential, surhet och löslighet. Eftersom polyoxometalater är molekyler med hög symmetri är deras strukturer också väldefinierade. Vi använde niob- och titanbaserade polyoxometalatnanopartiklar – Nb_{10} och $TiNb_9$ – på grund av deras motståndskraft mot oxidation och reduktion, lägre tendens till variantbildning och bättre stabilitet vid neutralt och förhöjt pH. Dessa egenskaper gör dem lämpliga för biologiska tillämpningar, eftersom det finns minskad sannolikhet för spontana störningar. De har fått ökad användning som implantat i kroppen. De används också i amyloidhämningen och här har de fördelar i sin enkla struktur och stabilitet, jämfört med mycket mer komplexa och potentiellt mindre stabila proteinbaserade föreningar [Figur 1].

HÄMNING OCH REVERSERING AV AMYLOIDER MED POLYOXOMETALATER

Denna forskning skulle inte vara möjlig utan att föra samman expertis från kemi, biologi, biomedicin, biofysik och beräkningsvetenskap. Teamet kring Ludmilla Morozova-Roche är fokuserat på studier av mekanismerna för den amyloid-neuroinflammatoriska kaskaden i neurodegenerativa sjukdomar. André Ohlins grupp forskar på niob- och tantaloxidmaterial för tillämpningar inom materialvetenskap och medicin, och Michael Holmboes grupp utvecklar nya beräkningsmetoder för komplexa material, framför allt leror som används i slutförvaring av kärnavfall. Željko Svedružić är expert på beräkningsvetenskap, som undersöker intrikata detaljer om komplexa mekanismer för molekylära interaktioner med hjälp av superdatorer. Genom att kombinera expertis från dessa laboratorier och använda ett brett utbud av biofysiska, biokemiska och molekylär dynamiska simuleringstekniker har vi visat att polyoxoniobatpartiklar i nanostorlek effektivt kan avbryta bildningen av S100A9-amyloider.[8] Dessa partiklar verkar genom att hämma både amyloidkärnbildningen, det vill säga det initiala och kritiska steget i amyloidutveckling, när några molekyler samlas till små kärnor, och även efterföljande amyloidtillväxt, om amyloider har börjat samlas till långa fibriller. Atommikroskopi visade fullständigt försvinnande av långa amyloidfibriller vid tillsats av ökande koncentration av niob- och titanbaserade nanopartiklar [Figur 2]. Både Nb_{10}- och $TiNb_9$-nanopartiklar binder till nativ S100A9 homo-dimer genom att bilda joniska interaktioner med de positivt laddade Lys-restrika fläckarna på proteinytan. Dessa regioner i proteinstrukturen visade sig vara direkt involverade i amyloidbildningen och därför avbryts denna process helt efter nanopartikelbindning. De nya nanopartiklarna har en enorm terapeutisk potential och vi kommer att fortsätta att utveckla deras tillämpningar inom detta forskningssamarbete.



Figur 2. AFM-bilder av amyloidfibriller av S100A9 efter inkubation vid 75 µM koncentration i 50 mM HEPES, pH 7,0 och 42 °C i 150 timmar (vänster). Frånvaron av amyloidfibriller i avbildningsfältet när S100A9 inkuberades med Nb_{10} i molförhållandet 1:10 (indikeras i det övre högra hörnet av bilden) under samma tidsperiod och samma förhållanden (höger). Bildstorleken är 5 × 5 µm.

REFERENSER

1. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi H M. Forecasting the Global Burden of Alzheimer's Disease. Alzheimer's Dementia 2007; 3:186–191.

2. Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. Science 2002; 297(5580):353.

3. Lim, S.; Chun, Y.; Lee, J. S.; Lee, S.-J. Neuroinflammation in Synucleinopathies. Brain Pathol 2016; 26(3):404-409.

4. Wang C, Klechikov AG, Gharibyan AL, Wärmländer SKTS, Jarvet J, Zhao L, Jia X, Narayana VK, Shankar SK, Olofsson A, Brännström T, Mu Y, Gräslund A, Morozova-Roche LA. The Role of Pro-inflammatory S100A9 in Alzheimer's Disease Amyloid-neuroinflammatory Cascade. Acta Neuropathol 2014; 127:507-522.

5. Horvath I, Iashchishyn IA, Moskalenko RA, Wang C, Warmlander SKTS, Wallin C, Graslund A, Kovacs GG, Morozova-Roche LA. Co-aggregation of Pro-inflammatory S100A9 with Alpha-synuclein in Parkinson's Disease: ex vivo and in vitro studies. J Neuroinflamm 2018; 15(1):172.

6. Wang C, Iashchishyn IA, Pansieri J, Nyström S, Klementieva O, Kara J, Horvath I, Moskalenko R, Rofougaran R, Gouras G, Kovacs GG, Shankar SK, Morozova-Roche LA. S100A9-Driven Amyloid-Neuroinflammatory Cascade in Traumatic Brain Injury as a Precursor State for Alzheimer's Disease. Sci Rep 2018; 8(1):12836.

7. Bijelic A, Aureliano M, Rompel A. Polyoxometalates as Potential Next-Generation Metallodrugs in the Combat Against Cancer. Angew Chem Int Ed 2019; 58(10):2980-2999.

8. Chaudhary H, Iashchishyn IA, Romanova NV, Rambaran MA, Musteikyte G, Smirnovas V, Holmboe M, Ohlin CA, Svedružić ŽM, Morozova-Roche LA. Polyoxometalates as Effective Nano-inhibitors of Amyloid Aggregation of Pro-inflammatory S100A9 Protein Involved in Neurodegenerative Diseases. ACS Appl Mater Interfaces 2021; 13:26721-26734.



LUDMILLA MOROZOVA-ROCHE
Institutionen för medicinsk biokemi och biofysik, Umeå universitet



ANDRÉ OHLIN
Institutionen för kemi, Umeå universitet

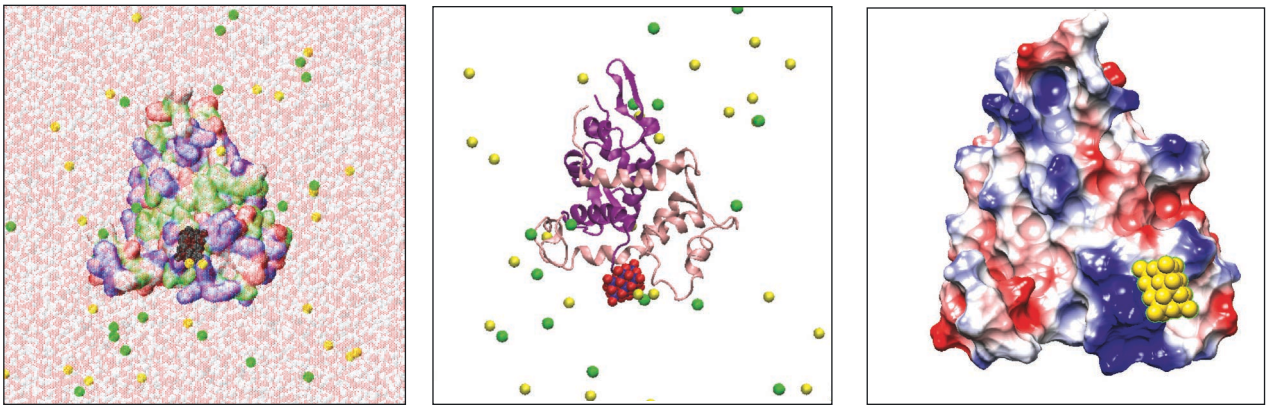


MICHAEL HOLMBOE
Institutionen för kemi, Umeå universitet



ŽELJKO SVEDRUŽIĆ
Institutionen för bioteknologi, University of Rijeka, Kroatien

Foto: Goran Novotny



Figur 3. S100A9-komplex med polyoxymetalat-nanopartiklar framställda med hjälp av molekylär dynamisk simulering. Superdatorer kan användas som mikroskop för att visualisera utvecklingen av sjukdomen på molekylär nivå, något som är avgörande för design av nya läkemedel och utveckling av noggranna diagnostiska metoder. Molekylära rörelser och interaktioner beräknas med mellan 100 miljoners och 1 miljards beräkningssteg och cirka 400.000 atomer. Det stora antalet atomer behövs eftersom proteiner och läkemedel kan ha hundratals olika molekylära former och fungerar endast när de är omgivna av salt och hundratusentals vattenmolekyler.
(Vänster) S100A9-proteinmolekyl med dess positiva, negativa, våta och feta aminosyrarester färgade i blått, rött, grönt respektive vitt. Polyoxymetalat-molekyl bunden till S100A9 visas i svart. Hundratusentals vattenmolekyler visas som röd-vit bakgrund, medan motsvarande saltjoner presenteras som sfärer (natrium i gult, klor i grönt).
(Mitten) S100A9 molekylär ryggradsstruktur i banddiagram.
(Höger) Beräknade elektriska fält skapade av S100A9-ytaminosyrarester (positivt laddade ytor visas i blått, negativt laddade i rött och neutralt i vitt); polyoxymetalat-molekylen, visad i gult, binder till S100A9-positivt laddad yta.



Vid **Parkinsons sjukdom** ökar kostnaderna med sjukdomens **svårighetsgrad**

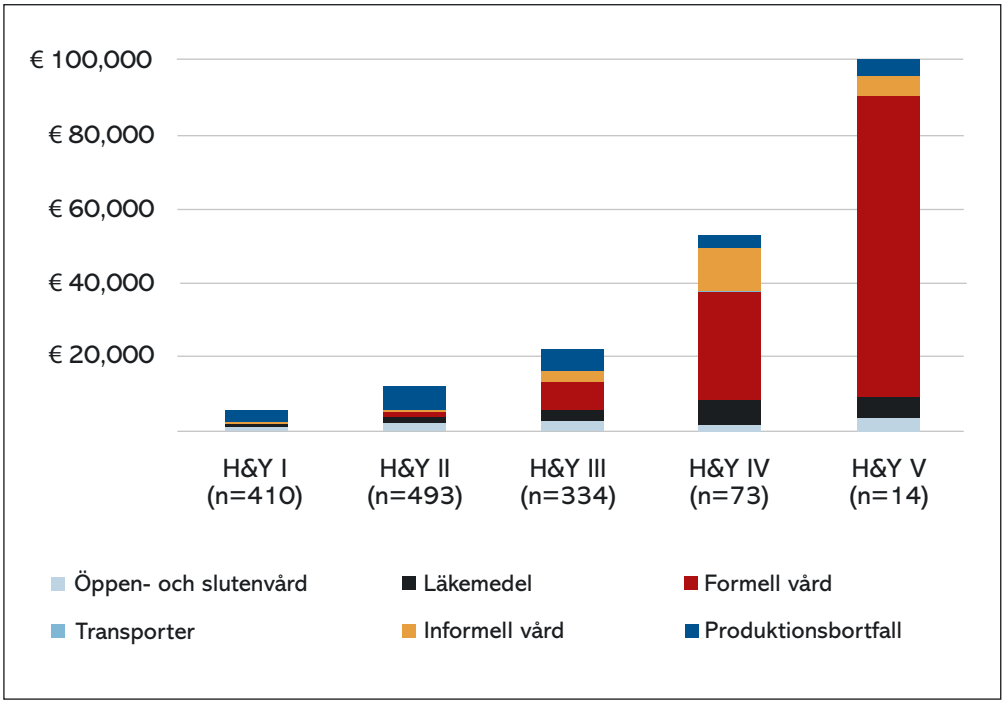
Hittills har få studier gjorts som undersökt den ekonomiska bördan av Parkinsons sjukdom i relation till sjukdomens svårighetsgrad. I en nyligen publicerad studie kopplades läkar- och patientrapporterade uppgifter om sjukdomsbördan från ett patientregister samman med administrativa data kring utskrivna recept och alla patientbesök i primärvård och specialiserad öppen- och slutenvård. Författarna fann att Parkinsons sjukdom är förknippad med höga kostnader, som ökar avsevärt allt eftersom sjukdomen progredierar.



PARKINSONS SJUKDOM I DEN ÅLDRANDE BEFOLKNINGEN

Parkinsons sjukdom är en kronisk och progressiv neurologisk sjukdom som inte kan botas. Med en åldrande befolkning ökar förekomsten av Parkinsons sjukdom, och under den senaste generationen har den globala bördan av Parkinsons sjukdom mer än fördubblats.[1] Parkinsons sjukdom är förknippad med stora samhälleliga kostnader[2,3] och har en stor inverkan på hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL)[4] vilken försämras när sjukdomen fortskrider. Sjukdomen kännetecknas av motoriska symtom som skakningar, stelhet och svårigheter med gång, balans och koordination, men också icke-motoriska symtom såsom dregling, förstoppning, ortostatiskt blodtrycksfall, röstproblem, depression, ångest, sömnproblem, hallucinationer och demens. I svåra stadier kan personer med Parkinsons sjukdom ha svårt att ta hand om sig själva och behöver då omfattande formell vård – hemtjänst, hemsjukvård, institutionsvård – och informell vård, det vill säga obetald vård utförd av familj och vänner.

Hittills har få studier undersökt den ekonomiska bördan av Parkinsons sjukdom i relation till sjukdomens svårighetsgrad, inte minst utifrån ett samhällsperspektiv där både direkta och indirekta kostnader inkluderas. I en nyligen publicerad studie i Acta Neurologica Scandinavica[5] analyserades kostnader och resursanvändning vid Parkinsons sjukdom utifrån svårighetsgrad mätt med Hoehn & Yahr-skalan. Detta är en vanlig skala för klassificering av sjukdomsprogression med skalsteg från (1) ”Endast motoriska symtom i ena kroppshalvan” till (5) ”Rullstolsburen eller sängbunden om inte hjälpt”.[6] Kostnaderna presenterades också som procentandel av vaken ”off”-tid, vilket hänvisar till perioder på dygnet med dåligt svar på levodopabehandling, vilket orsakar förvärrade sjukdomssymtom. Dessa svårighetsnivåer är i linje med nuvarande hälsoekonomiska modelleringspraxis för interventioner vid Parkinsons sjukdom, där Hoehn & Yahr och off-tid är de mest använda måtten på hälsostatus.



Figur 1. Total årlig medelkostnad i euro 2019 i relation till sjukdomens svårighetsgrad enligt Hoehn & Yahr (H&Y).

UNIKA SVENSKA DATA

Studien baserades på det svenska patientregistret för Parkinsons sjukdom, PARKreg, länkat till administrativa register.[5] PARKreg har utvecklats av SWEMODIS i samarbete med Svenska Neuroregister sedan 2012 och innehåller information om diagnos, behandlingar och utfall i form av kliniska data och patienternas HRQoL. PARKreg innehåller för närvarande information om 8.200 patienter med Parkinsons sjukdom. Registret ger en unik möjlighet att analysera real-world data eftersom observationer i PARKreg speglar svensk klinisk praxis (det vill säga datan uppstår när patienter besöker sin neurolog, i motsats till en protokollstyrd studie).

Sveriges system med unika personnummer gör det möjligt att koppla kvalitetsregister, som PARKreg, till andra register med administrativa data på individnivå. Detta skapar en unik kombination av patientrapporterade uppgifter om HRQoL, läkarrapporterade data om klinisk svårighetsgrad och i stort kompletta administrativa data kring resursanvändning, kostnader, behandlingsmönster och samsjuklighet.

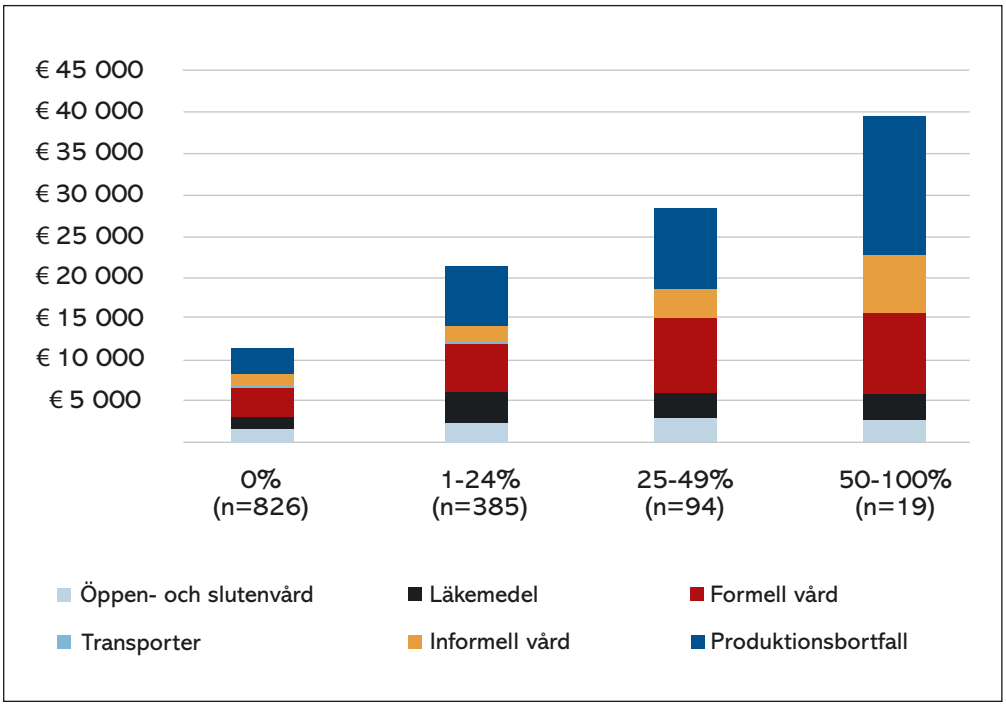
I vår studie inkluderades patienter i PARKreg med idiopatisk Parkinsons sjukdom i Region Skåne, en relativt stor region som utgör cirka 13 procent av den totala svenska befolkningen. Uppgifterna kopplades till det nationella läkemedelsregistret som innehåller nära 100 procent av alla uthämtade läkemedel på recept och Region Skånes vårddatabas som innehåller alla vårdbesök i primärvård och specialiserad öppen- och slutenvård.

Patientrapporterade data om formell vård, informell vård, transporter och sjukskrivningar samlades in från PARKreg. Uppgifter om formell vård omfattade bland annat information om patienten vistats på ett äldreboende, uppskattat antal timmar per vecka med hemtjänst eller personlig assistans, antal besök i hemsjukvården och användning av elrullstol eller elskoter under det senaste året.

> *Studien visar att Parkinsons sjukdom är ett illustrerande exempel på en sjukdom bland äldre där en stor del av kostnaderna bärs a kommunerna.*

Uppgifter om informell vård omfattade antalet timmar per vecka som en familjemedlem hade avstått från arbete eller fritid för att ta hand om sin anhöriga. Information om transporter omfattade antal, typ och längd på transporter till vårdbesök under det senaste året. Patientrapporterade data om långtidssjukskrivningar och sjukersättning samlades också in.

Vårdkontakter omfattade alla kontakter med primärvård, specialiserad öppenvård och slutenvård som registrerats med diagnoskoder för Parkinsons sjukdom. Kontakterna omfattade besök, slutenvård, brev och telefonsamtal med alla slags vårdprofessioner som läkare, sjuksköterskor och fysioterapeuter. Alla uthämtade läkemedel på recept av antiparkinsonläkemedel inkluderades.



Figur 2. Total årlig medelkostnad i euro 2019 i relation till off-tid.

PARKINSONS SJUKDOM OCH KOSTNADER

Det övergripande syftet med studien var att uppskatta resursanvändning och kostnader, inklusive direkta och indirekta kostnader, i förhållande till sjukdomens svårighetsgrad mätt med Hoehn & Yahr-skalan och till perioder på dygnet med dålig respons på levodopabehandling (off-tid).

Urvalet omfattade 1 324 observationer. Majoriteten (68 procent) av observationerna rapporterades med Hoehn & Yahrs steg I och II, 25 procent med steg III, 6 procent med steg IV och 1 procent med steg V.

Denna studie visade att de mer avancerade och sena stadierna av Parkinsons sjukdom är förenade med betydande kostnader för samhället och en stor del av dessa var kostnader för formell vård. Den totala genomsnittliga kostnaden per patientår uppskattades till cirka 16.000 euro (170 000 kronor) och varierade från cirka 6.000 euro (62 000 kronor) för Hoehn & Yahr I till 100.000 euro (ca 1 miljon kronor) för Hoehn & Yahr V [Figur 1]. I de tidiga stadierna av sjukdomen var den dominerande delen av de totala kostnaderna indirekta kostnader; dessa stod för mellan 50–60 procent. För de mer avancerade och sena stadierna av sjukdomen dominerande kostnaderna för formell vård, vilka stod för mellan 30–80 procent av de totala kostnaderna. Studien visade också att de totala medelkostnaderna steg med ökande off-tid [Figur 2].

PROBLEMET MED BUDGETSILOS

Som vår studie visar är Parkinsons sjukdom ett belysande exempel på en sjukdom bland äldre där en stor del av kostnaderna bärs av kommunerna. Eftersom sjukvården i Sverige tillhandahålls av regionerna kan dessa olika budgetsilos leda till svaga ekonomiska incitament att ge en kostnadseffektiv vård för denna patientpopulation. Exempelvis har avancerade terapier för Parkinsons sjukdom, såsom djup hjärnstimulering och pumpbaserad kontinuerlig tillförsel av levodopa-karbidopa tarmgel, levodopa-entakapon-karbidopa tarmgel eller apomorfin för att undvika motoriska fluktuationer och dyskinesier, visat sig vara svåra att implementera i klinisk praxis även om de anses vara kostnadseffektiva terapier.[7] Detta kan delvis bero på att de relativt höga kostnaderna för att tillhandahålla avancerade terapier bärs av regionerna, medan fördelarna, i form av stora besparingar på grund av minskat behov av hemtjänst och äldreboende, i huvudsak gynnar kommunerna. Problemet med budgetsilos (vilka har diskuterats på andra håll[8-10]) kommer att bli allt mer utmanande med en åldrande befolkning och med en ökad förekomst av åldrandesjukdomar som Parkinsons sjukdom.

> *Problemet med budgetsilos kommer att bli allt mer utmanande med en åldrande befolkning och med en ökad förekomst av åldrandesjukdomar som Parkinsons sjukdom.*

AVSLUTANDE REFLEKTIONER

Sammanfattningsvis visar vår studie att Parkinsons sjukdom är förknippad med betydande samhällskostnader som ökar avsevärt eftersom patienter i avancerade stadier ofta behöver resurskrävande och kostsam vård. Följaktligen kan betydande kostnadsbesparingar potentiellt göras genom optimerad sjukvård för patienter i stadier samt med eventuella framtida sjukdomsmodifierande terapier.

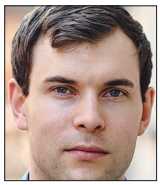
Om sjukdomsmodifierande terapier blir tillgängliga för personer med Parkinsons sjukdom i framtiden, måste industrin, vårdgivare och betalare möta utmaningar, såsom budgetsilos och oöverkomliga priser, för att säkerställa en hållbar och snabb tillgång till dessa terapier.



JENNY NORLIN
PhD, Forskningsledare Institutet för Hälso- och sjukvårdsekonomi, Lund



FRIDA HJALTE
MSc, Projektledare Institutet för Hälso- och sjukvårdsekonomi, Lund



KLAS KELLERBORG
MSc, Projektledare Institutet för Hälso- och sjukvårdsekonomi, Lund



PER ODIN
Överläkare, Skånes universitetssjukhus Malmö; professor Lunds universitet; SWEPAR-net, Lund

En engelsk version av de här artikeln är tidigare publicerad i Value & Outcomes spotlight VOL. 7, NO. 5, September/ October 2021. Artikeln är reproducerad med tillåtelse av ISPOR, Lawrenceville, NJ.

REFERENSER

1. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2018; 17(11):939-953.

2. Findley LJ, Wood E, Lowin J, Roeder C, Bergman A, Schifflers M. The economic burden of advanced Parkinson's disease: an analysis of a UK patient dataset. J Med Econ 2011; 14(1): 130-139.

3. von Campenhausen S, Winter Y, Rodrigues e Silva A, et al. Costs of illness and care in Parkinson's disease: an evaluation in six countries. Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21(2):180-191.

4. Norlin JM, Kellerborg K, Odin P. Patient utilities in health states based on Hoehn and Yahr and off-Time in Parkinson's disease: a Swedish register-based study in 1823 observations. Pharmacoeconomics 2021. Online ahead of print.

5. Hjalte F, Norlin JM, Kellerborg K, Odin P. Parkinson's disease in Sweden-resource use and costs by severity. Acta Neurol Scand 2021. Nov;144(5):592-599. doi: 10.1111/ane.13502. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34254292.

6. Hoehn MM, Yahr MD, Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967; 17(5):427-442.

7. Norlin JM, Willis M, Persson U, Andersson E, Pålhagen SV, Odin P. Swedish guidelines for device-aided therapies in Parkinson's disease- Economic evaluation and implementation. Acta Neurol Scand 2021; 144(2);170-178.

8. Drummond M, Jonsson B. Moving beyond the drug budget silo mentality in Europe. Value Health 2003; 6(suppl)1:S74-S77.

9. Garrison L, Towse A. The drug budget silo mentality in Europe: an overview. Value Health 2003; 6(suppl)1:S1-S9.

10. Gozzo L, Benfatto G, Giorgianni F, et al. Beyond the budget silo approach: estimating health system sustainability for future dementia drugs. Pharmadvances 2020; 2(3):68-78.

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

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 farmakologisk terapiresistent epilepsi* och har en ökad risk att dö i förtid.[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.

¶ Minst 50% anfallsreduktion jmf med baseline: 100mg: 41/102, (p=0,036), 200mg: 55/98 (p<0,001), 400mg: 61/95 (p<0,001).

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

† 100% anfallsreduktion jmfr med baseline: 100mg: 4/102 (NS), 200mg: 11/98 (p=0,002), 400mg: 20/95 (p<0,001).

1. ONTOZRY SPC, 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

SW9661P JAN 2022