Neurologi I SVERIGE
nr 2-2022

Svenska Neurologföreningens arbetsmiljöenkät

Hur förbättra livstillfredsställelse för **personer** med **Parkinsons** sjukdom?

Ortostatisk hypotension – lömskt tillstånd med stor behandlingspotential

Könshormon och migrän

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

Biogen-145649 | April 2022

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

NU INOM FÖRMÅN[3]

SPELA VIDARE MED FÄRRE AVBROTT*[1,2]

VUMERITY™ är en ny oral fumaratbehandling, bioekvivalent med dimetylfumarat som visat förbättrad gastrointestinal 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%. Behandlingsavbrott: DRF 1,6%, DMF 6,0% (signifikanser ej beräknade).[1] Justerat medelantal dagar med GI-symtom mätt med Individual GI Symptom and Impact Scale (IGISIS intensity score ≥2) DRF 1,4, DMF 2,6 (adjusted rate ratio 0,54 (95% CI) 0,39-0,75; p=0,0003).[2] 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 03/2022. **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. **3.** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket Beslut: 2022-04-22 3547/2021.

Vumerity™ (diroximelfumarat), **Rx, ATC-kod: L04AX09** Enterokapsel 231 mg. F, inom förmån. **Baserad på SPC 03/2022. 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

VUMERITY™ (diroximelfumarat)

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

Finns liv, finns det också hopp

Ännu en gång har det blivit maj – min favoritmånad – och naturen formligen exploderar av liv. Grönskan, dofterna, fågelsången och solljuset gör tillvaron så mycket lättare. Även om just nu tidningar och nyhetssändningar rapporterar om krigets fasor och oerhörda grymhet. Kontrasterna kunde knappast vara större; förhoppningsvis kommer det snart bättre dagar för Ukrainas invånare.

I detta nummer av Neurologi i Sverige bjuder vi som vanligt på en spännande blandning av artiklar inom området neurologi. Bland annat tar Johan Zelano oss med på en spaning kring artificiell intelligens; hur långt har utvecklingen av denna teknik nått och vad kan den egentligen bidra med praktiskt i neurologens kliniska vardag?

Neuroradiologen David Fällmar är tillbaka med ännu ett avsnitt i sin Neuroradiologiska A-B och C-D-lära. Jag är övertygad om att vi är många som ser fram emot att läsa dessa återkommande utbildningsartiklar och säkert kan de bidra till bättre kommunikation och samarbete mellan de olika specialiteterna.

Du kommer även att kunna läsa om ny svensk forskning kring Alzheimers sjukdom och om sambandet mellan könshormoner och migrän. Och en hel del andra artiklar och referat.

Vi på redaktionen vill också passa på att önska våra läsare en riktigt skön sommar.

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

TS tidskrifter

Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 5 700 exemplar

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

NU TILLGÄNGLIG I SVERIGE OCH FULLT SUBVENTIONERAD[2]

En ny per oral behandling för vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definierats kliniskt eller med bilddiagnostik.[1]

PONVORY® uppvisade en genomsnittlig minskning på 30,5 % av ARR# jämfört med teriflunomid vid avslutad studie (EOS), (p <0,001).[1,3,4]

PONVORY® (ponesimod)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

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

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

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

Datum för senaste översyn av produktresumén 2022/03.

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

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

ARR = årlig skovfrekvens.

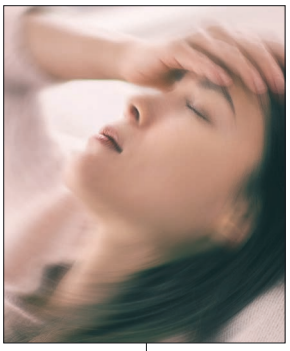
References: 1. PONVORY® (ponesimod) Summary of Product Characteristics. 03/2022 at https://www.fass.se. **2.** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Ponvory ingår i högkostnadsskyddet. 10/2021 at https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2021-10-22-ponvory-ingar-i-hogkostnadsskyddet---.html. **3.** Kappos L, Fox RJ, Burcklen M et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study. JAMA Neurology. 2021; 78: 558-567. **4.** Aubagio® (teriflunomid) Summary of Product Characteristics. 07/2021 at https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20120228000034.

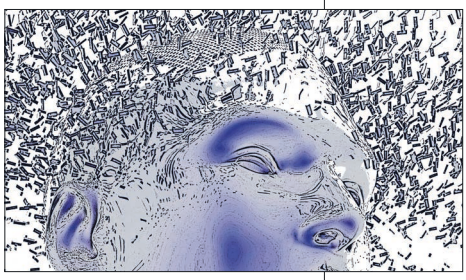
janssen Neuroscience
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson-Johnson

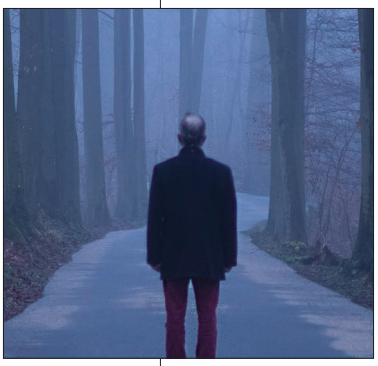
© Janssen Pharmaceutica NV 2022. All Rights Reserved. Date of preparation: April 2022 CP-307837

jacse@its.jnj.com

innehåll







Alzheimers
Biomarkörer i cerebrospinalvätska – samband med tid till särskilt boende och död i Alzheimers sjukdom 14
Carina Wattmo

Medicinteknik
Artificiell intelligens i neurologi – hur långt har vi kommit? 22
Johan Zelano

Referat
ANS 9 – 3 februari 2022 26
Katrin Roos och Linda Säll

Yrsel
Ortostatisk hypotension – lömskt tillstånd med stor behandlingspotential 34
Helena Nordlund

Tremor
Patienter positiva till studie om ovanlig sjukdom 38
Karolina af Edholm

Neuroradiologi
Neuroradiologisk A-B och C-D-lära 40
David Fällmar

Parkinson
Hur förbättra livstillfredsställelse för personer med Parkinsons sjukdom? 50
Lina Rosengren

Demens
Kombination av biomarkörer kan identifiera vanlig kognitiv sjukdom 54
Elin Lindström

Migrän
Könshormon och migrän 56
Lars Edvinsson

Arbetsmiljö
Svenska Neurologföreningens arbetsmiljöenkät 60
Johan Zelano

Utbildningar
Huvudvärkssjuksköterskan 2022 65

4th Nordic Migraine Symposium 66

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

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 tilläggs-behandling av fokala anfall för vuxna personer med terapiresistent epilepsi.[1]

- ONTOZRY har en dubbel verkningsmekanism.[1]
- ONTOZRY + SOC** minskade signifikant anfallsfrekvensen.‡, ¶ [1,3-4]
- 21% av patienterna blev anfallsfria med ONTOZRY 400mg som tillägg till SOC**. [1,3, †]
- 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).
† 100% anfallsreduktion jmfr med baseline: 100mg: 4/102 (NS), 200mg: 11/98 (p=0,002), 400mg: 20/95 (p≤0,001).

Ref: 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.

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

SW11688P APRIL 2022

Mot bättre diagnostik för fler demenssjukdomar

Tjugo års forskning inom klinisk neurokemi vid Göteborgs universitet har lett fram till tre ryggvätskemarkörer som i dag används världen över för att tidigt avgöra om en människa har Alzheimers sjukdom. Dessa har även utvecklats till pålitliga blodtester. Men av alla som upplever symtom på neurodegenerativ sjukdom är det bara hälften som specifikt har alzheimer. För många går det fortfarande inte att ta prover för att avgöra vilken underliggande sjukdom som orsakar sviktande minne eller andra kognitionsstörningar, om det inte är alzheimer.

När forskarna nu ska ta fram tester även för andra demenssjukdomar ligger fokus på pannlobsdemens och Lewykroppsdemens.

– Om vår plan håller kan vi inom fem år ha markörer som kan mätas i ryggvätska eller till och med i blod för ännu fler demenssjukdomar, och som då också kan användas i klinisk rutin, säger Henrik Zetterberg, professor vid Göteborgs universitet och överläkare på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Precis som för Alzheimers sjukdom kännetecknas pannlobsdemens och Lewykroppsdemens av att proteiner i hjärnan inte veckar sig som de ska eller klumpar ihop sig, vilket stör nervcellernas funktion. Tidigare försök att utveckla biomarkörer för dessa demenssjukdomar har varit resultatlösa. Sannolikt beror det på att vävnadsförändringarna inte avspeglas lika tydligt i kroppsvätskor som vid Alzheimers sjukdom.

– Vi är medvetna om att det är ett supersvårt projekt, men tidpunkten är rätt. Utvecklingen av ultrakänsliga mätmetoder inom både masspektrometri och immunkemi ger oss förutsättningar. Vi har också stor erfarenhet efter våra tidigare framgångar med markörer för alzheimer, säger Henrik Zetterberg.

Källa: Göteborgs universitet

Snabbare strokebehandling på Sahlgrenska med kamera i ambulansen

Tolv ambulanser i Västra Götalandsregionen har utrustats med videokameror. Syftet är att neurologer på Sahlgrenska Universitetssjukhuset ska kunna identifiera de patienter som drabbats av en stroke orsakad av en blodpropp och snabbt avgöra vilken behandling som är bäst för den enskilde patienten.

Genom att titta på patienten med videokamera och samtidigt prata med ambulanssjuksköterskan som gör olika tester med patienten kan en skicklig neurolog få en uppfattning om hur stor stroken är, var i hjärnan den sitter och vilken behandling som är bäst. Behandling med propplösande läkemedel, trombolys, kan alla akutsjukhus i Västra Götalandsregionen ge, men det är bara Sahlgrenska som kan utföra trombektomi.

– Genom att rätt patienter kommer direkt till Sahlgrenska Universitetssjukhuset för trombektomi sparar vi väldigt mycket tid, jämfört med om patienten först skulle tas till närmaste sjukhus för undersökningar och i ett senare skede transporteras vidare till oss, säger Mikael Jerndal, specialistläkare i neurologi och verksam på strokeenheten på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Just tiden är oerhört viktig när det gäller behandling av stroke. För varje minut som det är stopp i ett blodkärl vid en propputlöst stroke dör två miljoner hjärnceller, och ju fortare man kan ta bort proppen desto mindre skada hinner ske.

– Samtidigt gäller det att avgöra vilka patienter som får bäst behandling på närmaste sjukhus och inte bör transporteras direkt till oss. Vid stroke orsakad av mindre blodproppar kan trombolys vara bästa behandlingen, och då går det fortare om man får komma till närmaste sjukhuset. Sen är det också så att en andel av patienterna med misstänkt stroke har någon helt annan förklaring till sina symtom, säger Mikael Jerndal.

Källa: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

AJOVY®
(fremanezumab)

Vet du om att dina AJOVY-patienter skulle kunna slippa ta sin injektion under sommaren?

AJOVY är det enda aCGRP-läkemedlet som kan ges s.c. kvartalsvis, eller månadsvis[1]. Med kvartalsvis dosering i maj täcker AJOVY in det mesta av sommaren*. Det underlättar livet såklart och gör det enklare att resa, hälsa på släkten, hänga i sommarstugan och bara vara. Fråga dina patienter vad de föredrar.

Läs gärna mer på www.tevacare.se

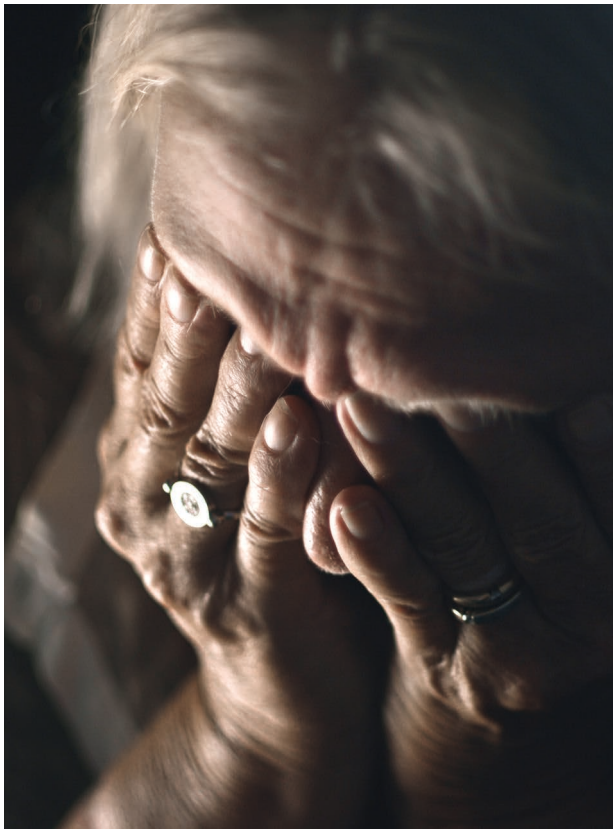
För patienternas skull.

teva

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.
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. **Referens: 1.** AJOVY SPC, Emgality SPC, Aimovig SCP; fass.se. ***För mer information om byte av doseringsregim, se AJOVY SPC på fass.se.

Teva Sweden AB Box 1070 | 251 10 Helsingborg | 042-12 11 00 | www.tevacare.se | info@teva.se | AJO-SE-00115 | Helsingborg april 2022



Psykiska symtom vid Alzheimers sjukdom

Förutom minnessvårigheter och andra kognitiva symtom lider de flesta som drabbas av Alzheimers sjukdom också av psykiska besvär. Länge har det varit oklart om dessa uppstår på grund av vävnadsförändringarna i hjärnan, eller om de utgör psykologiska reaktioner till följd av de kognitiva symtomen.

Under det senaste decenniet har en teori om att förändringar i humör och beteende skulle kunna utgöra mycket tidiga tecken på sjukdom, symtom som vetenskapligt inte fått så mycket uppmärksamhet som de kognitiva. Nu har forskare från Lunds universitet, Skånes universitetssjukhus och Enheten för Kognitiv medicin i Ängelholm tillsammans undersökt de komplicerade sambanden mellan psykiska symtom, alzheimerproteiner och kognitiva symtom.

I studien undersöktes 356 personer över 65 år, vilka inte hade några kognitiva besvär vid studiens början. Förutom att analysera amyloid-beta och fosforylerat tau i ryggvätska, undersöktes även deltagarnas nivåer av ångest och apati samt den kognitiva funktionen vartannat år. Studiedeltagarna följdes sammantaget under åtta års tid.

När data analyserades fann forskarna en koppling mellan förhöjda nivåer av amyloid-beta vid studiens början och framtida utveckling av ångest och apati.

– Alzheimers sjukdom påverkar stora delar av hjärnan, även de regioner som styr vårt känsloliv. Vår studie visar att psykiska symtom, precis som de kognitiva besvären, är en konsekvens av förändringar i hjärnan till följd av inlagring av amyloid-beta, förklarar Maurits Johansson, doktorand vid Lunds universitet, läkare och huvudförfattare till studien.

Källa: Lunds universitet

Flera insatser kan vara positiva för äldre med demenssjukdom

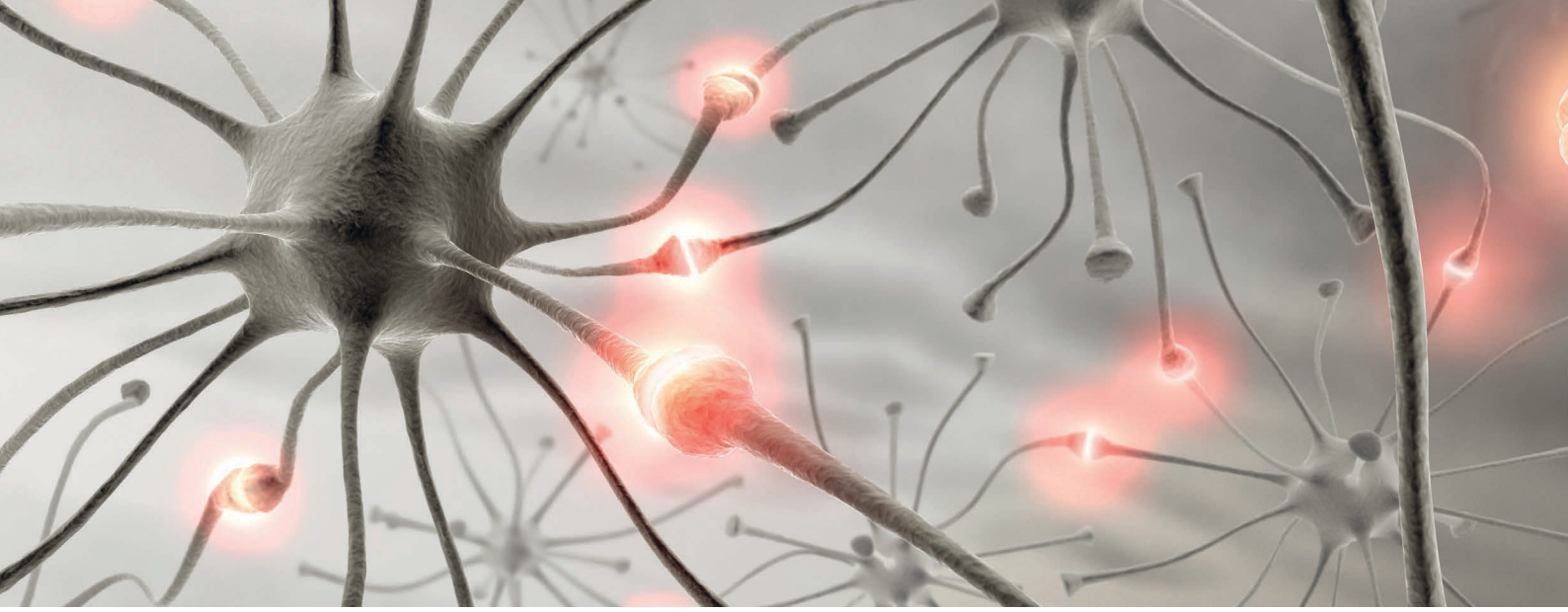
Det finns insatser som dels kan bromsa fortsatt kognitiv funktionsnedsättning, dels hjälpa vid mild till måttlig depression hos äldre med demenssjukdom. Det visar två välgjorda systematiska översikter som SBU har granskat.

Demensrelaterade kognitiva funktionsnedsättningar kan inte återställas. Däremot kan man bromsa utvecklingen. Många demenssjuka har samtidigt depression som visar sig både fysiskt och beteendemässigt.

Kognitiv träning är en övergripande term för en rad tekniker som används för att stimulera och träna funktioner så som informationsbehandling och minne. Den systematiska översikten visar att kognitiv träning kan bromsa fortsatt kognitiv funktionsnedsättning för personer med mild till måttlig demenssjukdom. Resultatet gäller kognitiv träning jämfört med ingen insats alls, ordinarie vård eller icke-specifika aktiviteter. Förbättringarna verkar kunna kvarstå i mellan tre och 12 månader efter avslutad träning. Det finns inga kända negativa effekter av träningen.

Den systematiska översikten visar att icke-farmakologiska insatser var lika eller mer effektiva än läkemedelsbehandling för att minska symtom på depression hos personer med mild till måttlig depression och demenssjukdom. Elva insatser var mer effektiva, bland annat djurterapi, kognitiv stimulering och fysisk träning. För personer med allvarlig depression är det vetenskapliga stödet oklart. Lyhördhet för den enskildes sjukdomstillstånd och en korrekt diagnostik av både demens och depressiva symtom är ett första steg för en individualiserad behandlingsplan.

Källa: SBU



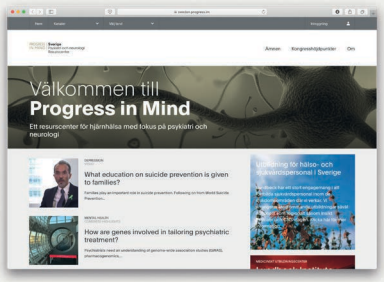
Vi avsätter alla våra forskningsresurser till behandling av CNS-sjukdomar

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

Tydligt samband mellan förmaksflimmer och demens

Personer med förmaksflimmer har förhöjd risk för demens. Det visar en avhandling vid Göteborgs universitet som bygger på forskning på befolkningsnivå. Att förmaksflimmer kan kopplas till ökad risk för stroke är känt sedan tidigare. Likaså att stroke ökar risken för demens. Kopplingen mellan förmaksflimmer och demens, utan förekomst av stroke, har dock inte varit klarlagd tidigare.

Lina Rydén, disputerad inom neuropsykiatrisk epidemiologi på Sahlgrenska akademin vid Göteborg universitet, har byggt sin avhandling på data från den omfattande befolkningsstudien H70 i Göteborg.

– Det finns flera möjliga orsaker till att personer med förmaksflimmer har ökad risk för demens även om de inte får någon stroke. Det kan bero på exempelvis förändrat blodflöde till hjärnan, att man drabbas av tysta infarkter vilket är blodproppar i hjärnan som man kan se på hjärnavbildning men som inte ger några typiska strokesymtom, eller att förmaksflimmer triggar igång en inflammatorisk process som ökar risken för demens, säger Linda Rydén.

Utöver ökad risk för demens och stroke fann hon att personer med förmaksflimmer oftare har tysta infarkter och även en högre förekomst av små infarkter djupare inne i hjärnans vita substans, så kallade lakuner, vilka kan vara tecken på småkärlssjuka i hjärnan.

Att förmaksflimmer även orsakar små infarkter djupare inne i hjärnans vita substans kan betyda att förmaksflimmer inte enbart orsakar stroke och tysta infarkter genom blodproppar som vandrar från hjärtat och fastnar i hjärnans kärl, utan att andra mekanismer som leder till syrebrist kan påverka hjärnan vid förmaksflimmer.

Källa: Sahlgrenska Akademin

Hearing om Alzheimer – vår tids nästa stora hälsoutmaning

Kognitiva sjukdomar såsom Alzheimers sjukdom fick ett helt eget seminarium på högsta politiska nivå i början av maj, med landets ledande läkare, forskare och politiker i Riksdagens Förstakammarsal.

Den kraftsamling i forskningen som skedde kring Covid-19 var med historiska mått helt unik. Det visar att när mänskligheten är tillräckligt hotad kan man satsa vilka resurser som helst för att vinna kriget mot en dödlig sjukdom.

Det ger också hopp för de över 20.000 svenskar som varje år får den dödliga och obotliga sjukdomen alzheimer. Men det är också en grupp som väntat i över 30 år på ett banbrytande botemedel mot sin egen sjukdom. Och som känner sig glömda och åsidosatta inom sjukvården.

Det var utgångspunkten när Socialutskottets ordförande och vice ordförande, Acko Ankarberg Johansson (kd) respektive Kristina Nilsson (s), stod som värdar när Stiftelsen Alzheimer Life arrangerade en hearing den 2 maj med många av landets ledande läkare och forskare i riksdagens förstakammarsal.

Seminariet spelas in och publiceras som en podd på alzheimerlife.se.

Källa: Alzheimer Life

Fler döda i stroke under pandemin

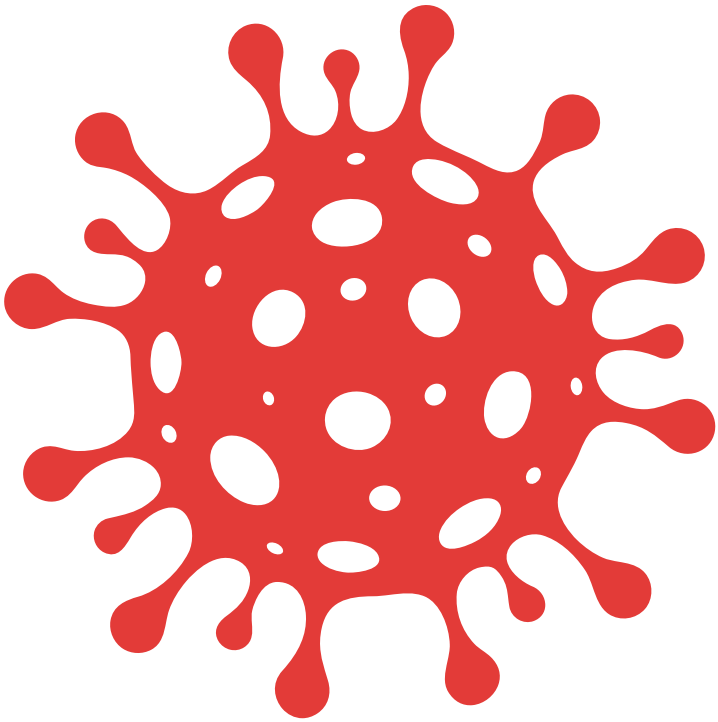
År 2020 ökade antalet avlidna personer i stroke i Sverige. Det visar Hjärt-Lungfondens nya statistikrapport med siffror från Socialstyrelsen. I rapporten framgår att både insjuknande och dödlighet minskar över tid, medan ett trendbrott i dödligheten uppstod under det första pandemiåret. Dessutom var könsskillnaderna sett till dödlighet större än på länge.

– Forskning visar att man vid svår covidinfektion får en skada på blodkärlen och ökad benägenhet att bilda blodproppar, vilket kan bidra till ökad risk för stroke. Men mer forskning behövs för att fastställa vad trendbrottet och de skillnader som har uppstått under pandemin beror på, säger John Pernow, ordförande för Hjärt-Lungfondens forskningsråd.

Under 2000-talet har både insjuknandet och dödligheten i stroke stadigt gått ner. Antalet drabbade i Sverige har minskat med 41 procent sedan 2006, medan antalet som dött till följd av stroke har minskat med 43 procent samma period. Den positiva trenden beror till stor del på framsteg inom forskningen i form av fler förebyggande åtgärder, som nya läkemedelsbehandlingar vid högt blodtryck, förmaksflimmer och höga blodfetter. Även utvecklingen av nya metoder inom rehabilitering och insatser för att motverka återinsjuknande går framåt, vilket har stor betydelse för att förhindra att drabbade som överlevt får en ny stroke.

Trots detta insjuknade nästan 25 400 personer i Sverige i stroke under 2020. Nästan 6 100 personer avled med stroke som dödsorsak samma år, en ökning med cirka 4 procent från 2019 då antalet personer som dog av stroke var drygt 5 800. Bland de avlidna var könsskillnaden i dödlighet rekordstor: 38 procent fler män än kvinnor dog till följd av stroke 2020, om man väger in skillnader i åldersstrukturen. Det är den största överrepresentationen av män sedan 1987. Enligt Socialstyrelsen kan skillnaden bero på att fler män än kvinnor med stroke som dödsorsak hade en underliggande kritisk covid-19-infektion.

Källa: Hjärt-Lungfonden



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

Biomarkörer i cerebrospinalvätska

– samband med tid till särskilt boende och död i Alzheimers sjukdom

I denna långtidsstudie från en minnesmottagning fann vi att alzheimerpatienter med tecken på både ökad bildning av neurofibriller (förhöjt P-tau) och neuronal degeneration (förhöjt T-tau) var i genomsnitt 5 år yngre när de avled jämfört med de som inte uppvisade förhöjt P-tau men hade neuronal degeneration. Detta tyder på en undergrupp av individer med Alzheimers sjukdom, med tidigare debut och mer aggressivt förlopp. **Carina Wattmo**, Enheten för klinisk minnesforskning vid Lunds universitet, sammanfattar här resultaten från denna nyligen publicerade artikel.

Efter en lång neurodegenerativ process med kontinuerlig försämring av kognitiv förmåga och förlust av instrumentella och basala aktiviteter i dagliga livet (ADL), når personer med Alzheimers sjukdom tidpunkten för placering på särskilt boende och slutligen död. Tidigare demensstudier har rapporterat flera sociodemografiska och kliniska egenskaper som påskyndar särskilt boende till exempel högre ålder,[1] ensamboende och sämre kognitiv och funktionell status.[2] Motsägande resultat angående kön har beskrivits.[1,2] Kortare livslängd vid Alzheimers sjukdom har visat samband med till exempel manligt kön, högre ålder, sämre kognitiv nivå, och samsjuklighet som hjärt- och kärlsjukdomar och diabetes.[3] Motsägande fynd angående apolipoprotein E (APOE) genotyp har observerats.[3,4]

De patologiska processerna i Alzheimers sjukdom kan följas med biomarkörer, men det finns en stor variation i biomarkörnivåer i cerebrospinalvätska mellan patienterna. En tidigare studie visade att nivåerna av fosforylerat tau (P-

De patologiska processerna i Alzheimers sjukdom kan följas med biomarkörer, men det finns en stor variation i biomarkörnivåer i cerebrospinalvätska mellan patienterna.

tau) och total-tau (T-tau) blir patologiska (högre) senare under sjukdomsförloppet jämfört med amyloid-$\beta_{1\text{-}42}$ ($A\beta_{42}$).[5] Det är oklart om nivåerna av tau har samband med individens tid till särskilt boende eller överlevnad efter alzheimerdiagnos. Få studier har undersökt detta troligen beroende på den långa uppföljningstid som krävs, och resultaten är varierande. Endast tre studier har analyserat sambandet mellan biomarkörer och tid till boende; två fann inga korrelationer mellan dessa variabler,[6,7] medan den tredje studien beskrev större risk för särskilt boende hos deltagare med högt T-tau.[8] Inga tidigare studier har rapporterat eventuella samband mellan biomarkörer och vårdtid på särskilt boende. Vissa långtidsstudier har observerat korrelationer mellan högre nivåer av T-tau eller P-tau och kortare livslängd,[9] medan andra inte såg några samband mellan biomarkörer i cerebrospinalvätska och dödlighet.[10] En nyare studie visade att patologiskt (lägre) $A\beta_{42}$, men inte patologiskt tau, var en prediktor för kortare tid till död.[7]

Ett förslag till klassificering av biomarkörer vid Alzheimers sjukdom har publicerats. Biomarkörerna grupperades i β-amyloidavlagring ”A”, patologiskt tau ”T” samt neurodegeneration ”(N)” (icke alzheimerspecifik; därför inom parentes). Med tillämpning av skärningspunkter kan var och en av A, T eller (N) klassificeras som onormal (+) eller normal (–), vilket resulterar i olika AT(N)-biomarkörprofiler hos patienterna.[11] I en nyligen publicerad artikel från vår grupp med samma material som i denna studie upptäcktes inga skillnader i kognitiv och funktionell progressionshastighet mellan AT(N)-profilerna.[12] Inga studier har hittills rapporterat om prognosen för individer med olika AT(N)-biomarkörprofiler skiljer sig åt till exempel avseende behovet av kommunala insatser eller överlevnad.

Syftet med denna studie var att undersöka eventuella samband mellan alzheimerpatienter med olika AT(N)-biomarkörprofiler och tid till särskilt boende, vårdtid på boende och förväntad livslängd efter diagnos.

MATERIAL OCH METOD

Swedish Alzheimer Treatment Study (SATS) startades 1997 och är i dag världens största alzheimerstudie med den längsta uppföljningen överhuvudtaget av mortalitet i Alzheimers sjukdom (för närvarande 20 år). SATS är en öppen, prospektiv, icke-randomiserad studie som inkluderar 1.258 väldiagnostiserade öppenvårdspatienter från 14 minnesklinniker i olika delar av Sverige (koordinerad från Verksamhetsenhet Minnessjukdomar, Skånes universitetssjukhus, Malmö). Dessa behandlades med en av de tre godkända kolinesterashämmarna i klinisk rutin under 3 år. SATS har målsättningen att studera Alzheimers sjukdom ur ett bredare synsätt än kognitiv förmåga, som de flesta andra studier endast har fokuserat på. Deltagarna utvärderades med ett strukturerat uppföljningsprogram med avseende på till exempel kognition, instrumentella och basala ADL-funktioner, samt kommunala insatser vid start av behandling med kolinesterashämmare (baslinjen) och var sjätte månad under dessa tre år.

Inklusionskriterierna för SATS var patienter ≥40 år som hade diagnostiserats med demens enligt definitionen i Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) och med ”possible” eller ”probable” Alzheimers sjukdom i enlighet med kriterier från National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). Dessutom skulle individerna bo hemma vid tidpunkt för diagnos, ha en närstående tillgänglig, vara möjliga att skatta med det kognitiva testet Mini-Mental State Examination (MMSE) vid behandlingsstart samt ge tillstånd till informerat samtycke. Exklusionskriterierna var endast kontraindikationer mot kolinesterashämmare. Därför ger studien en representativ bild av alzheimerpatienter på minnesmottagningar i Sverige till skillnad från kliniska läkemedelsprövningar som vanligtvis inkluderar speciellt utvalda personer med få övriga sjukdomar och mediciner.

> *”Därför ger studien en representativ bild av alzheimerpatienter på minnesmottagningar i Sverige till skillnad från kliniska läkemedelsprövningar som vanligtvis inkluderar speciellt utvalda personer med få övriga sjukdomar och mediciner.*

Efter inklusion och skattningarna vid baslinjen fick patienten behandling med kolinesterashämmare enligt doseringsanvisningen som i klinisk rutin. Valet av typ av kolinesterashämmare samt dos var enbart den behandlande läkarens beslut. Alla dosjusteringar registrerades under studiens gång. Andra läkemedel än kolinesterashämmare var tillåtna (ej memantin) och dokumenterades också, till exempel mot hjärt-kärlsjukdomar, högt blodtryck, diabetes, höga kolesterolvärden, samt medicinering mot psykiatriska symtom såsom antidepressiva, antipsykotika och ångestdämpande. Om memantin sattes in exkluderades individen vid den tidpunkten från studien.

Datum för särskilt boende definierades endast som permanent placering (ej till exempel korttidsvård, rehabilitering, avlastningsvård). Vi undersökte om varje person i SATS fortfarande levde den 31 december 2017 med hjälp av Folkbokföringen (Skatteverket). Om inte, registrerades dödsdatumet.

Denna studie inkluderar 129 SATS-deltagare från Malmö med mild till måttlig Alzheimers sjukdom (MMSE, 10–26) och som genomgick en lumbalpunktion vid start av behandling med kolinesterashämmare (snarast efter diagnos). Cerebrospinalvätska uppsamlades i polypropylenrör, lagrades vid –80 °C och analyserades efter den kliniska uppföljningen av studien avslutats. Lumbalpunktion utfördes endast vid baslinjebesöket. Nivåerna för $A\beta_{42}$, P-tau fosforylerad vid Thr_{181} och T-tau bestämdes med hjälp av xMAP-teknik. En undergrupp av patienter ur samma körning och reagens ingick i en tidigare studie som definierade gränsvärden för biomarkörer i cerebrospinalvätska. Patologiska nivåer av biomarkörer definierades som $A\beta_{42}$ <209 pg/mL = A+; P-tau >51 pg/mL = T+ och T-tau >100 pg/mL = (N)+.[13]

Envägs-variansanalys (ANOVA) med Bonferroni-korrektion användes för att jämföra skillnader mellan medelvärdena från skattningsskalorna i de fyra AT(N)-biomarkörprofilerna. Oberoende *t*-test analyserades för att jämföra skillnader mellan medelvärden i två grupper, till exempel normala/patologiska nivåer av tau, och chi-två-test beräknades för kategoriska variabler. Spearmans icke-parametriska korrelationskoefficient användes för att undersöka graden av linjärt samband mellan biomarkörvärden och tid till/på särskilt boende och överlevnad. För att undersöka vilka sociodemografiska och kliniska variabler som oberoende av varandra kan påverka individernas tid till boende eller död utfördes multivariata analyser

Tabell 1. Sociodemografiska och kliniska egenskaper vid baslinjen uppdelade i AT(N)-biomarkörprofiler (*n*=129)

	A+ T– (N)– (n=58, 45%)	A+ T+ (N)– (n=12, 9%)	A+ T– (N)+ (n=17, 13%)	A+ T+ (N)+ (n=42, 33%)	p-värde
	n/%	n/%	n/%	n/%	
Kvinnor	34/59%	10/83%	14/82%	30/71%	0.139
Ensamboende	19/33%	7/58%	8/47%	16/38%	0.345
APOE ε4-bärare	41/71%	8/67%	10/59%	34/81%	0.340
Antihypertensiva/hjärtläkemedel	20/34%	3/25%	8/47%	8/19%	0.143
Behandling med sköldkörtelhormon	8/14%	0/0%	2/12%	5/12%	0.605
Lipidsänkande läkemedel	7/12%	2/17%	1/6%	2/5%	0.465
NSAIDs/acetylsalicylsyra	27/47%	3/25%	7/41%	10/24%	0.098
Antidepressiv behandling	20/34%	4/33%	8/47%	15/36%	0.805
Anxiolytika/sedativa/hypnotika	7/12%	0/0%	5/29%	6/14%	0.138
	Medelvärde ± standardavvikelse				**p-värde**
Uppskattad ålder vid debut av Alzheimers sjukdom, år	72.9 ± 7.2	74.5 ± 4.8	77.1 ± 5.7	70.3 ± 6.2	0.003
Uppskattad duration av Alzheimers sjukdom, år	3.2 ± 2.4	2.3 ± 1.4	2.2 ± 1.3	3.0 ± 1.9	0.228
Ålder vid start av behandling med kolinesterashämmare (baslinjen), år	76.1 ± 6.2	76.8 ± 4.6	79.2 ± 6.2	73.3 ± 6.0	0.005
Utbildning, år	10.2 ± 3.1	9.4 ± 1.9	9.1 ± 2.0	9.0 ± 2.0	0.116
MMSE-poäng, skalans variationsvidd 0–30	21.7 ± 3.8	19.5 ± 3.7	20.6 ± 4.6	20.2 ± 4.0	0.181
IADL-poäng, skalans variationsvidd 8–31	17.2 ± 5.7	14.6 ± 5.9	15.9 ± 5.7	15.9 ± 4.9	0.403
PSMS-poäng, skalans variationsvidd 6–30	7.9 ± 2.9	7.2 ± 1.9	8.3 ± 3.1	7.4 ± 2.2	0.568
$A\beta_{42}$, pg/mL	122 ± 22	116 ± 12	118 ± 19	115 ± 14	0.274
T-tau, pg/mL	72 ± 15	82 ± 11	122 ± 19	155 ± 46	<0.001
P-tau, pg/mL	30 ± 13	61 ± 8	40 ± 9	79 ± 24	<0.001

Antidiabetika, astmaläkemedel, östrogen och antipsykotika användes av <10 procent av patienterna och är därför inte presenterade.

med Cox-proportionella riskmodeller och bakåt stegvis eliminering.

RESULTAT

De sociodemografiska och kliniska egenskaperna vid start av behandling med kolinesterashämmare (baslinjen) hos de 129 SATS-patienterna uppdelade i fyra AT(N)-biomarkörprofiler beskrivs i tabell 1. Alla deltagare i studien hade patologiskt (lågt) $A\beta_{42}$ (A+) i cerebrospinalvätskan, så de fyra profilerna är: normalt P-tau och T-tau (A+ T– (N)–), patologiskt (högt) P-tau och normalt T-tau (A+ T+ (N)–), normalt P-tau och patologiskt (högt) T-tau (A+ T– (N)+), och både patologiskt P-tau och T-tau (A+ T+ (N)+). Personerna med A+ T+ (N)+ var yngre vid den uppskattade debuten av Alzheimers sjukdom (p=0,003) och vid baslinjen (p=0,005) än de med A+ T– (N)+. Som förväntat skilde sig nivåerna av P-tau (p<0,001) och T-tau (p<0,001), dock inte $A\beta_{42}$, mellan AT(N)-biomarkörprofilerna [Tabell 1].

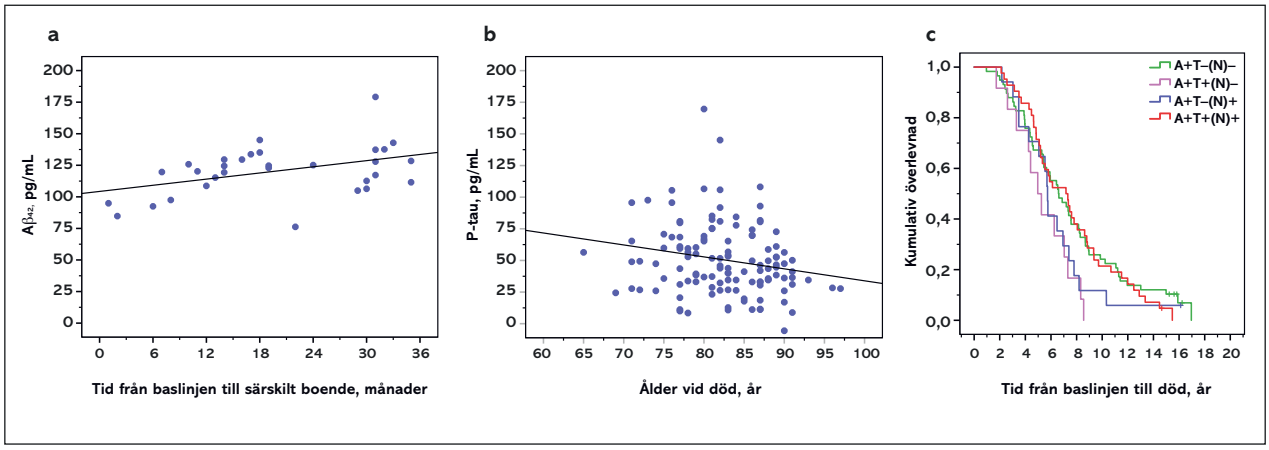
Under studien placerades 31 av de 129 individerna (24 procent) på särskilt boende. Denna andel, medeltid (95% konfidensintervall) från baslinjen till boendeplacering (19,8 [16,0–23,5] månader), eller vårdtid på boende (4,2 [3,4–5,0] år), skilde sig inte mellan grupperna med normala/patologiska nivåer av tau [Tabell 2]. Ett linjärt samband visades mellan kortare tid till särskilt boende och lägre $A\beta_{42}$ (r_s=0,426, p=0,017) [Figur 1a], korrelationen var fortfarande signifikant efter justering för ålder och

Tabell 2. Frekvenser och tidpunkter avseende särskilt boende och död uppdelade i AT(N)-biomarkörprofiler

	A+ T– (N)–	A+ T+ (N)–	A+ T– (N)+	A+ T+ (N)+	p-värde
Avlidna patienter efter 20 års uppföljning (n=123), n/%	54/93%	12/100%	16/94%	41/98%	0.617
Tid från baslinjen (diagnos) till död, år*	6.8 (5.8, 7.8)	5.3 (3.9, 6.7)	5.7 (4.6, 6.8)	7.3 (6.2, 8.4)	0.184
Ålder vid död, år*	83.3 (81.5, 85.0)	82.3 (79.5, 85.2)	85.4 (82.7, 88.2)	80.5 (78.8, 82.3)	0.024

	A+ T– (N)–	A+ T+ (N)– / A+ T– (N)+ / A+ T+ (N)+	p-värde
Placerade på särskilt boende under studien (n=31), n/%	13/22%	18/25%	0.698
Tid från baslinjen till placering på särskilt boende, månader*	21.2 (15.3, 27.1)	18.8 (13.4, 24.2)	0.535
Vårdtid på särskilt boende, år*	4.3 (2.7, 5.9)	4.1 (3.1, 5.1)	0.807

* Medelvärde (95% konfidensintervall).

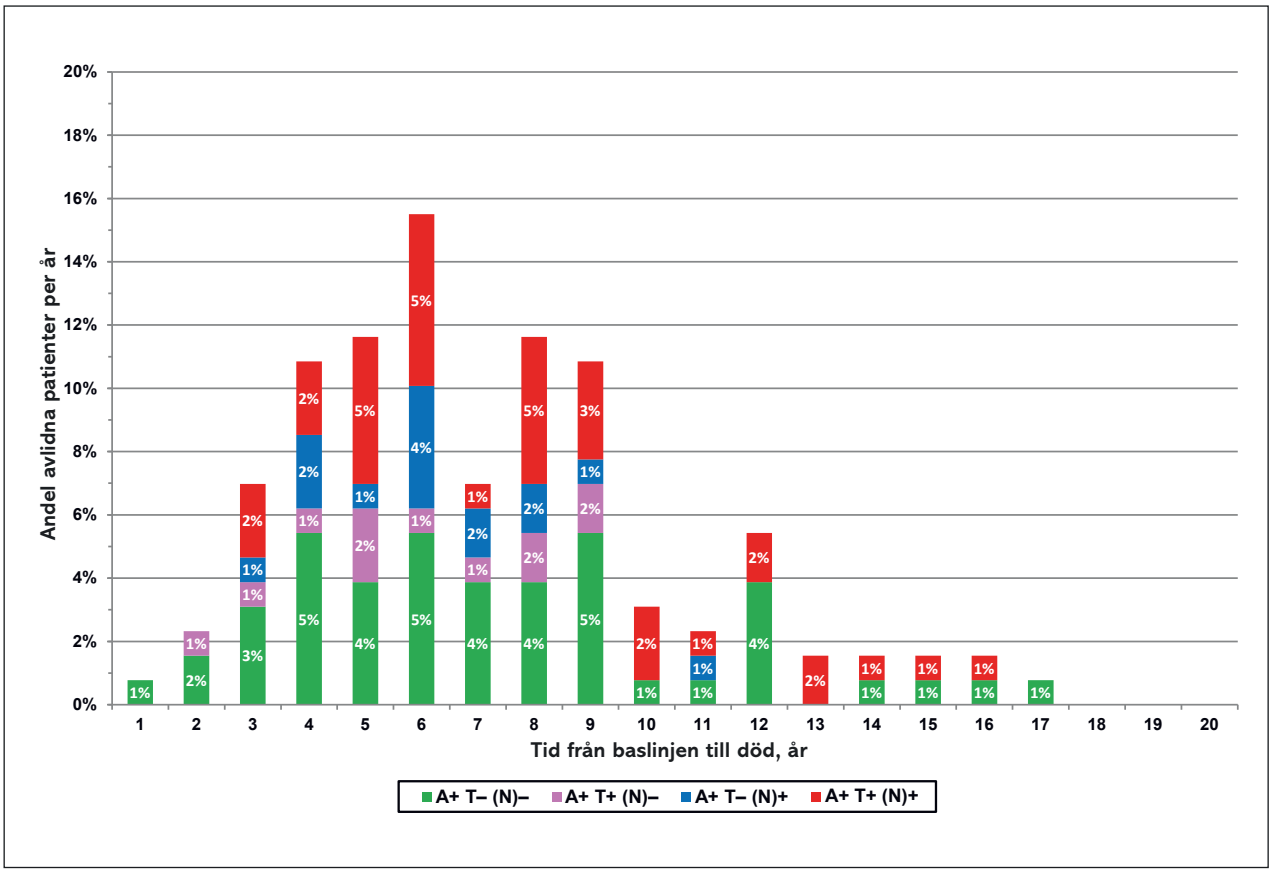


Figur 1. Samband mellan biomarkörer i cerebrospinalvätska och särskilt boende eller död. **a**. Kortare tid till särskilt boende visade en korrelation med lägre $A\beta_{42}$ vid start av behandling med kolinesterashämmare (tidpunkt för alzheimerdiagnos) (r_s=0,426, p=0,017). **b**. Yngre ålder vid död hade ett linjärt samband med högre P-tau vid baslinjen (r_s=–0,216, p=0,016). **c**. Kaplan-Meier-graf över tiden från baslinjen till död uppdelat enligt AT(N)-biomarkörprofiler. Med parvisa log-rank-tester observerades att patienter med A+ T+ (N)– hade kortare förväntad livslängd än de med A+ T– (N)– (p=0,032) eller A+ T+ (N)+ (p=0,016).

kognitiv status vid baslinjen. Inga linjära samband observerades mellan tid till boendeplacering och P-tau (r_s= –0,251, p=0,173) eller T-tau (r_s=–0,245, p=0,184), och mellan vårdtid på boende och $A\beta_{42}$ (r_s=0,001, p=0,995), P-tau (r_s=–0,112, p=0,548), eller T-tau (r_s= –0,131, p=0,483).

Efter 20 års uppföljning hade 123 av de 129 SATS-patienterna (95 procent) avlidit. Deras medellivslängd (95% konfidensintervall) efter start av behandling med kolinesterashämmare (tidpunkten för alzheimerdiagnos) var 6,7 (6,1–7,3) år, och ingen skillnad fanns mellan AT(N)-biomarkörprofiler. Medelåldern vid död var 82,5 (81,5–83,6) år, men personerna med A+ T+ (N)+ avled tidigare än de med A+ T– (N)+ (p=0,024) [Tabell 2]. Inga korrelationer fanns mellan livslängd efter diagnos och $A\beta_{42}$ (r_s=–0,076, p=0,402), P-tau (r_s=–0,001, p=0,996) eller T-tau (r_s=–0,042, p=0,644). Däremot påvisades ett linjärt samband mellan yngre dödsålder och högre P-tau (r_s=–0,216, p=0,016) [Figur 1b], men inte mellan dödsålder och $A\beta_{42}$ (r_s=–0,123, p=0,174) eller T-tau (r_s= –0,135, p=0,135). Korrelationen var fortfarande signifikant efter justering för kognitiv nivå vid baslinjen. Inget av de ovan nämnda resultaten påverkades av deltagarens APOE-genotyp. I en Kaplan-Meier-analys med parvisa log-rank-tester hade patienterna med A+ T+ (N)– kortare överlevnad efter diagnos än de med A+ T– (N)– (p=0,032) eller A+ T+ (N)+ (p=0,016) [Figur 1c]. Figur 2 illustrerar andelen avlidna individer per år efter alzheimerdiagnos uppdelat enligt AT(N) biomarkörprofiler.

Både i den univariata Cox-regressionsmodellen justerad för kön och ålder, samt i den multivariata Cox-modellen såg vi att kortare tid från baslinjen

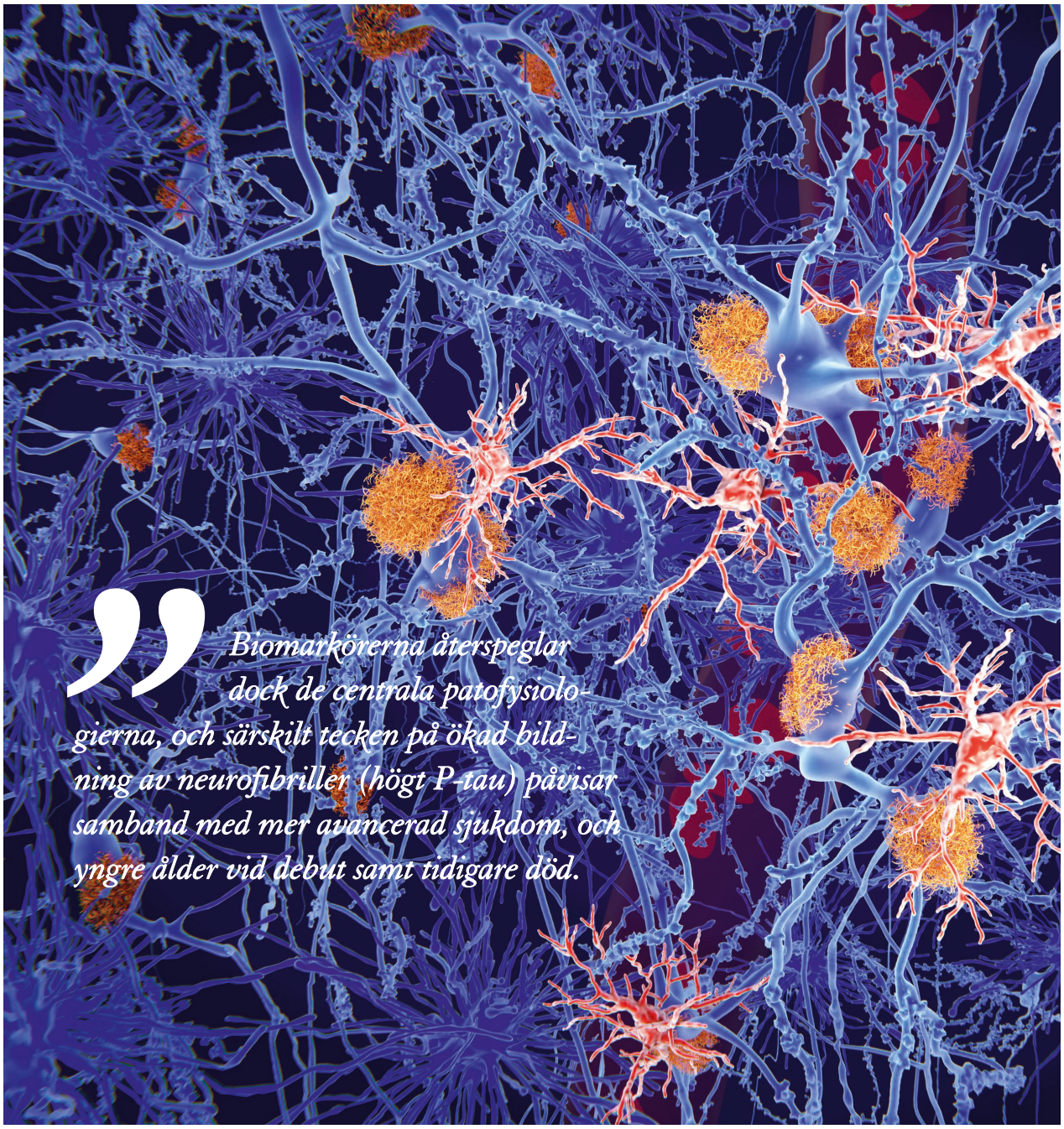


Figur 2. Andel avlidna patienter per år efter påbörjad behandling med kolinesterashämmare (tidpunkten för alzheimerdiagnos) uppdelade enligt AT(N)-biomarkörprofiler. Efter upp till 20 års uppföljning hade 123 (95 procent) av de 129 SATS-deltagarna dött. Proportionen avlidna individer var 10 procent efter 3 år, 33 procent efter 5 år, 55 procent efter 7 år och 81 procent efter 10 år. År 1 anger en livslängd efter baslinjen på upp till 1 år, år 2 anger >1 till ≤2 år, år 3 indikerar >2 till ≤3 år, etc.

till särskilt boende endast hade samband med högre ålder och sämre kognitiv förmåga hos personen, men inte med någon biomarkör. Den univariata Cox-regressionsmodellen justerad för kön och ålder visade att kortare tid från baslinjen till död hade samband med högre ålder, sämre kognitiv och funktionell status och högre P-tau eller T-tau. I den multivariata Cox-modellen observerades tre variabler: högre ålder, sämre kognitiv nivå och användning av anxiolytika/sedativa/hypnotika (endast den dikotomt kodade tau-modellen), men inte någon biomarkör, vara oberoende prediktorer av kortare överlevnad. Biomarkörerna i cerebrospinalvätska (som kontinuerliga eller dikotomiserade variabler) var inte heller signifikanta prediktorer i multivariata regressionsmodeller med vårdtid i särskilt boende som beroende variabel.

DISKUSSION

I denna långtidsstudie från en minnesmottagning fann vi att alzheimerpatienter med tecken på både ökad bildning av neurofibriller (förhöjt P-tau) och neuronal degeneration (förhöjt T-tau) var i genomsnitt 5 år yngre när de avled jämfört med de som *inte* uppvisade förhöjt P-tau men hade neuronal degeneration. Detta tyder på en undergrupp av individer med Alzheimers sjukdom, med tidigare debut och mer aggressivt förlopp. En linjär korrelation observerades mellan kortare tid till särskilt boende och lägre nivå av $A\beta_{42}$ i cerebrospinalvätska, vilket återspeglar en större mängd amyloidavlagringar i hjärnan. Dock var detta samband inte signifikant i den multivariata Cox-regressionsmodellen. I de köns- och åldersjusterade univariata (men inte multivariata) Cox-modellerna var högre P-tau och T-tau oberoende prediktorer för kortare förväntad livslängd efter alzheimerdiagnos. De signifikanta variablerna i de multivariata Cox-regressionsmodellerna av både särskilt boende och död var högre ålder, sämre kognitiv förmåga vid baslinjen och användning av anxiolytika/sedativa/hypnotika (endast modellen för död), vilket överensstämmer med tidigare studier och visar tillförlitlighet i våra resultat och multivariata modeller. Fynden tyder på att biomarkörnivåerna i cerebrospinalvätska har nått en platå i demensfasen av Alzheimers sjukdom, vilket kan begränsa deras möjliga samband med tid till särskilt boende, vårdtid på boende och överlevnad efter diagnos. AT(N)-biomarkörprofilerna är troligen inte användbara för att förutsäga händelser eller undergrupper av patienter i de senare stadierna av Alzheimers sjukdom. Biomarkörerna återspeglar dock de centrala patofysiologierna, och särskilt tecken på ökad bildning av neurofibriller (högt P-tau) påvisar samband med mer avancerad sjukdom, och yngre ålder vid debut samt tidigare död. Fortsatta undersökningar av de patologiska processerna och deras kliniska utfall över tid är väsentligt för att öka



förståelsen av sjukdomsförloppet och därmed kunna förbättra utvecklingen av nya behandlingar.

Manuskriptet är sammanfattat från nedanstående publicerade artikel:

Wattmo C, Blennow K & Hansson O. Cerebrospinal Fluid Biomarker Levels as Markers for Nursing Home Placement and Survival Time in Alzheimer's Disease. Current Alzheimer Research 2021; 18(7):573-584.

CARINA WATTMO
Doktor i medicinsk vetenskap, Fil. kand. statistik, Leg. Sjuksköterska, Enheten för klinisk minnesforskning, Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet
carina.wattmo@med.lu.se

REFERENSER

1. Hatoum HT, Thomas SK, Lin SJ, Lane R, Bullock R. Predicting time to nursing home placement based on activities of daily living scores - a modelling analysis using data on Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine or donepezil. J Med Econ 2009; 12:98-103.

2. Gaugler JE, Kane RL, Kane RA, Clay T, Newcomer R. Caregiving and institutionalization of cognitively impaired older people: utilizing dynamic predictors of change. Gerontologist 2003; 43:219-29.

3. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Longitudinal Associations between Survival in Alzheimer's Disease and Cholinesterase Inhibitor Use, Progression, and Community-Based Services. Dement Geriatr Cogn Disord 2015; 40:297-310.

4. Tilvis RS, Strandberg TE, Juva K. Apolipoprotein E phenotypes, dementia and mortality in a prospective population sample. J Am Geriatr Soc 1998; 46:712-5.

5. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. Arch Gen Psychiatry 2012; 69:98-106.

6. Wallin AK, Blennow K, Andreasen N, Minthon L. CSF biomarkers for Alzheimer's Disease: levels of beta-amyloid, tau, phosphorylated tau relate to clinical symptoms and survival. Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 21:131-8.

7. Boumenir A, Cognat E, Sabia S, Hourregue C, Lilamand M, Dugravot A, et al. CSF level of beta-amyloid peptide predicts mortality in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 2019; 11:29.

8. Degerman Gunnarsson M, Ingelsson M, Blennow K, Basun H, Lannfelt L, Kilander L. High tau levels in cerebrospinal fluid predict nursing home placement and rapid progression in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 2016; 8:22.

9. Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. Neurology 2010; 74:1531-7.

10. Nagga K, Wattmo C, Zhang Y, Wahlund LO, Palmqvist S. Cerebral inflammation is an underlying mechanism of early death in Alzheimer's disease: a 13-year cause-specific multivariate mortality study. Alzheimers Res Ther 2014; 6:41.

11. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2018; 14:535-62.

12. Wattmo C, Blennow K, Hansson O. Cerebro-spinal fluid biomarker levels: phosphorylated tau (T) and total tau (N) as markers for rate of progression in Alzheimer's disease. BMC Neurol 2020; 20:10.

13. Hertze J, Minthon L, Zetterberg H, Vanmechelen E, Blennow K, Hansson O. Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: a clinical follow-up study of 4.7 years. J Alzheimers Dis 2010; 21:1119-28.

Lamotrigin Aurobindo
lamotrigin

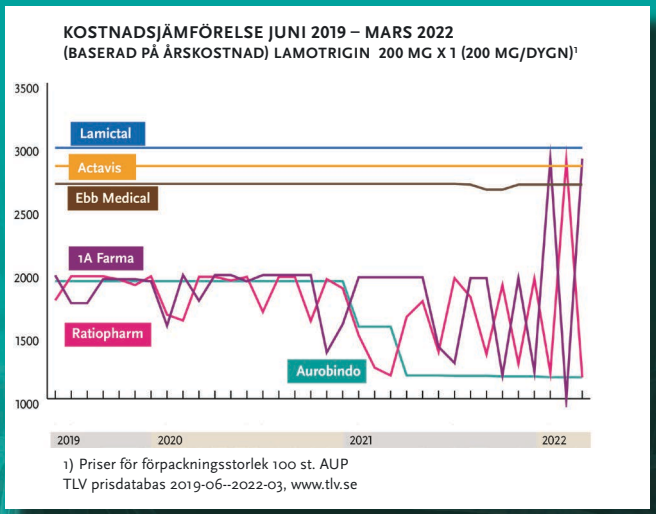
Vid behandling av bipolär sjukdom och epilepsi.

Välj ett billigt alternativ!

Flera regioner rekommenderar utbyte till det billigaste generikaalternativet.

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

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



1. Kostnadsutveckling (AUP), TLV prisdatabas juni 2019–mars 2022.

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

ORION PHARMA

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

Artificiell intelligens i neurologi – hur långt har vi kommit?

Artificiell intelligens (AI) är ett modeord inom medicin, parallellt med en större diskussion om robotisering av hela samhället. Också avancerade yrken som läkare ska ersättas. Målet är att patienterna ska få bättre och mer tillgänglig vård. Av aktuella översiktsartiklar att döma verkar en AI-styrd neurologiframtid emellertid ganska avlägsen, menar **Johan Zelano**, neurolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Så smart är ännu inte den artificiella intelligensen. I närtid kan vi nog istället se fram emot bättre tekniska lösningar som ser till att vi inte missar saker i stressade situationer och kan tolka statistiken i komplexa risk-nyttokalkyler.

AI i dagens form är en förhållandevis ny företeelse. Man har försökt skapa intelligenta maskiner sedan 1950-talet, men den variant man talar om inom medicinen i dag springer ur den allt kraftigare beräkningskraft datorer och programvaror fått de senaste två decennierna. Utvecklingen har gått fort. För femton år sedan var det en stor nyhet på en forskningskonferens om preklinisk neurovetenskap att en dator på egen hand kunde känna igen en gymnastiksko. Forskarna hade fått träna den i åratal med att förklara i bild efter bild vad som var en sko. I dag är AI betydligt bättre och mer självständigt.

Intresset för AI förstärks av den parallella framväxten av en annan trend – skräddarsydd medicin och stora datamängder (big data). I den redan lite daterade boken *The creative destruction* of medicine från 2012 lyfte Eric Topol fram genetisk precisionsmedicin, insamling av enorma datamängder och digitalisering som faktorer som skulle transformera sjukvården. Samma år lyckades en ny sorts AI känna igen katter utan den mänskliga instruktion som fanns i skoexperimentet, så Topol hade av förklarliga skäl inte riktigt med kraften hos AI i sin framtidsspaning. På ett högre plan är boken ändå relevant. Att stora datamängder används för skräddarsydd medicin, så att enskilda individer får råd om vad som är bäst för just dem, snarare än information om vad som är bäst för stora grupper, är precis vad som händer. Topols vision är nog på väg, om än i en lite annan form med AI som framträdande aktör.

De stora visionerna är inspirerande, men inom neurologin i dag är AI knappast redo att ersätta doktorn. Den AI som finns är egentligen inte ens kompletta beslutsverktyg, utan snarare stöd för mänskliga bedömningar i enskilda processer – som tolkning av röntgenbilder, analys av rörelsemönster i motoriksjukdomar och identifiering av epileptiska anfall.

KORT TEKNISK INTRODUKTION

Artificiell intelligens är ett mycket brett begrepp – ofta menar man algoritmer som kan uppvisa något som liknar mänskligt

tänkande, lära sig eller följa beslutsstrukturer. *Maskininlärning* är en sorts AI som än mer liknar det vi uppfattar som mänsklig kognitiv funktion. Här har algoritmer tillsammans kapacitet att gradvis förbättra förmågan till någon sorts prediktion (igenkänning eller liknande) ju mer data de exponeras för. Maskininlärning läser man ofta om i forskningen nu – algoritmerna får se ett stort dataset för ”träning” och sedan undersöker man hur väl de upptränade algoritmerna klarar av att klassificera ”testdata”. Ett annat vanligt sätt att beskriva maskininlärning är att den försöker göra förutsägelser i ett stort antal testomgångar. Blir förutsägelsen bättre, har algoritmen lärt sig något. Träningen på testdata kan vara antingen övervakad eller oövervakad, med vilket avses huruvida en människa behöver tala om för algoritmerna vad som är vad i den data som används. Exemplet med gymnastikskorna i artikelns inledning var övervakad inlärning, medan kattexemplet var så revolutionerande för att den inlärningen var oövervakad.

Med *djup maskininlärning* (deep learning) avser man en nyare typ av maskininlärning med ännu högre förmåga att analysera stora datamängder (katterna igen). Man har inspirerats av den mänskliga hjärnbarkens organisation i lager och försökt få algoritmerna att arbeta på ett snarlikt sätt. Varje lager ger ett intermediärt resultat som bearbetas vidare av nästa lager. Deep learning har ökad förmåga att processa rådata och dess kraftiga beräkningsförmåga är vad som ligger bakom de flesta framsteg inom bildigenkänning och andra tillämpningar de senaste åren.

PROBLEM

På beskrivningen låter ju AI kanonbra, vad skulle kunna gå fel? En hel del, visar det sig. Ett av de vanligare problemen är begränsningar i tillämpbarhet. Algoritmer kan tränas att bli jättebra på att predicera utfall baserade på sitt testdataset, bara för att senare visa sig ha lärt sig något som var specifikt för testdatan snarare än för världen i stort. När man försöker använda samma algoritm på andra data fungerar den betydligt sämre. Det här kan i viss mån förklara varför strokeavbildning är ett fält som kommit ganska långt – det är snarlik data som samlas in i världens alla röntgenapparater.

Nedan beskrivs några tillämpningar av AI inom neurologi som lyfts fram av översiktsartiklar i närtid. I princip verkar neurologen i inget fall vara nära att ersättas av en AI-algoritm – den kliniska neurologiska bedömningen och resonemanget med patienten om vad som ska göras verkar datorerna inte vilja ge sig på. Snarare kan vi nog se fram emot många häftiga hjälpmedel, som likt de automatiska EKG-analyser vi är vana vid riktar vår uppmärksamhet mot det väsentliga och hjälper till med riskbedömningar.

NEUROONKOLOGI

Givet AI:s stora genombrott inom bildigenkänning är det kanske inte förvånande att radiologisk tumördiagnostik är ett område i framkant. Maskininlärningsalgoritmer har utvecklats som kan hitta millimeterstora hjärnmetastaser eller kartlägga tumörutbredning inför strålterapi. Forskning pågår också för att se om AI-baserad bildanalys kan förutse om en biopsi kommer att visa malignitet eller inte, vilket på sikt kan bespara patienter onödiga ingrepp.

Utöver ren bildanalys är riskstratifiering ett annat område där det finns neuroonkologiskt hopp om AI-hjälp. Genom integrerade analyser av genetisk status på tumören och avbildning kan maskininlärning ge en statistisk analys av hur stor risken är för ökad malignitetsgrad och hur aggressiv behandling som därför är motiverad.[1]

STROKE

Alla jourhavande neurologer vet är akut handläggning av stroke är tidstyrd, komplex och ibland stressig. Stressade människor gör oftare fel, så ett intuitivt användningsområde för AI är analys av röntgenbilder i handläggningen av stroke. Flera av de kliniska problem man vill lösa har med Topols initiala tanke om skräddarsydd medicin att göra. Tidsfönster för revaskularisering är utvecklade på gruppnivå och tar kanske inte till fullo hänsyn till individuella faktorer. Alla med räddningsbar hjärnvävnad får därför inte trombolys eller blir kandidater för trombektomi. Oklar insjuknandetid som wake up-stroke kan placera patienter utanför tidsfönstret även om de skulle ha nytta av behandling. Mänsklig variation i tolkning av kärlröntgen eller perfusionsundersökningar kan göra att trombektomikandidater inte identifieras.

Vilken sorts bildinformation som används i stroke varierar mellan olika maskininlärningsapplikationer och beror på vilken fråga man har velat lösa. För akut strokediagnostik finns algoritmer som försöker upptäcka väldigt små skillnader i attenuering vid akut ischemisk stroke på vanlig datortomografi, utan kontrast, angiografi eller perfusionsundersökning. Programvaror av denna typ skulle teoretiskt kunna ligga och bevaka alla DT-undersökningar som görs hos vårdgivare och direkt larma om den upptäcker en misstänkt stroke och räddningsbar hjärninfarkt.[2]

Andra forskare har istället använt MR- eller DT-perfusion för att lära algoritmerna uppskatta storleken på manifest infarkt versus pneumbra. Ytterligare varianter integrerar datortomografibaserad angiografi. Sensitivitet och specificitet ligger på 80–90 procent i olika studier om man anser att expertgranskare (mänskliga sådana) är facit. Flera av programvarorna har fortfarande en del problem. Exempelvis kan några överskatta manifest infarktstorlek och bli förvirrade av förekomst av äldre infarkter.[3] Samtidigt är det viktigt att framhålla hur långt fältet ändå framskridit. Exempelvis har man med hjälp av programvara som utvecklats på Stanford University gjort en randomiserad prövning där automatiserad bildtolkning av räddningsbar hjärnvävnad användes för att utsträcka tidsfönstret för trombolys. De absoluta skillnaderna i hur stor andel som fick 0–1 i mRIS (primärt utfall) i studien var väldigt små, men konceptuellt är resultatet intressant.[4] Retrospektivt har samma programvara visat sig kunna förutse vilka patienter som kommer att svara på reperfusionsbehandling i olika studier.

Just tiden är central vid strokehandläggning och det finns AI-applikationer som med hjälp av datortomografi kan förutse tid från insjuknandet vid wake up-stroke lika bra eller bättre som om en människa granskar magnetkameraundersökning (DWI-flair mismatch).[5] Det pågår också intensiv forskning på programvaror som hjälper till att identifiera storkärlsocklusion. Strokelarmslogistik är ju numera en regional angelägenhet och AI tros vara en viktig del i att identifiera vilka patienter som behöver skickas vidare till ett trombektomicenter. Kommersiell programvara finns som integrerar flera av verktygen.

Strokesjukvård innebär också svåra risk-/nyttoavvägningar, något vår känslostyrda mänskliga hjärna inte är jättebra på. Maskininlärningsalgoritmer är under utveckling som tros kunna förbättra bedömningen av vilken farmakologisk intervention som är lämplig för den som redan haft en cerebrovaskulär händelse genom att förutse risken för ny stroke inom ett år.

MOTORIKSJUKDOMAR

Inom motoriksjukdomar görs motsvarande försök med AI. Tremordiagnostik är lurig och baserad på kliniska kriterier. Nu finns AI-tränade algoritmer som med hjälp av oscillometrar eller video försöker diagnostisera rörelsestörningar. And-

ra datakällor är frågeformulär om icke-motoriska symtom eller spiraler som ritas, men komplexiteten i denna utmaning jämfört med stroke- eller tumöravbildning är uppenbar.[5] En författare för fram den intressanta tanken att AI snart kan vara bra för att ge underlag för justering av symtomlindrande behandling, men att mer komplexa avvägningar mellan biverkningar som patienten accepterar och den högst individuella påverkan motoriska (och andra) symtom vid motoriksjukdomar har på livskvalitet är svårare för algoritmerna att ge sig på.[6]

EPILEPSI

Feldiagnostik inom epilepsi är ett mycket stort problem. Några exempel är att det är svårt att veta om tillfälliga symtom beror på epileptisk signalering i hjärnan och att utifrån EEG-signalen säga om sådan hjärnaktivitet finns. Maskininlärningsalgoritmer används för att försöka lösa båda problemen.[7] Tecken på epilepsi kan i viss mån identifieras i EEG som för det mänskliga ögat saknar epileptiforma potentialer, men reproducerbarheten har inte varit perfekt. Man försöker också få AI att övervaka långtids-EEG, vilket skulle vara en enorm fördel i avancerade epilepsiutredningar och intensivvård.

Epilepsilarm är ett annat område med behov av AI-hjälp. Det har visat sig extremt svårt att med rörelseanalys, hjärtrytmsvariationer eller andra enklare medel identifiera epileptiska anfall. Nu finns maskininlärningstränade algoritmer som antingen med armband eller andra sensorer kan hitta anfall, med någorlunda acceptabel precision.[5] Det sistnämnda är dock fortfarande ett problem, eftersom även en ganska liten benägenhet för fellarm snabbt sänker livskvaliteten för både patient och närstående.

Andra tillämpningar är ännu mer fascinerande.[7] Maskininlärning har lyckats särskilja fokal och generaliserad epilepsi genom analys av magnetencefalografidata och andra algoritmer har med MR-bilder lärt sig klassificera fokala kortikala dysplasier nästan lika bra som vid histologisk analys. Genom en kombination av avbildning och fMRI har maskininlärningsalgoritmer också kunnat identifiera personer med psykogena icke-epileptiska anfall. Man arbetar också på algoritmer som förutser om epilepsikirurgi kommer att ge anfallsfrihet eller inte. Tillämpningarna ligger ännu på precision som är mycket bättre än slumpen, men inte tillräcklig för klinisk användning. Precis som för tumörerna tror man inom epilepsifältet att AI kan hjälpa till med risk-nyttokalkyler, genom att integrera kliniska karakteristika, EEG och avbildning för att förutsäga hög risk för negativa utfall (status epilepticus, anfallsrelaterade skador, död).

DEN SVARTA LÅDAN

Två stora problem med AI inom medicin brukar lyftas fram. Det första är det så kallade ”svarta lådan”-problemet. Frågan är vad algoritmerna egentligen gör och de etiska dilemman som följer. Vem har till exempel ansvar om datorn gör fel och ingen vet varför. Tolkningar som fungerar som larmsignaler och överprövas av läkare (som automatisk EKG-analys) kan verka harmlöst, men ansvarsfrågorna blir snabbt komplexa. Regulatoriska myndigheter är förståeligt skeptiska till maskinteknik som man inte begriper hur den fungerar. AI-fältet har insett utmaningen och lösningen verkar vara att skapa maskininlärning som tränas, men är mer transparant – så att det går att kartlägga vilka faktorer som används av algoritmerna. Amerikanska FDA har uttryckt sig positivt och de regulatoriska problemen verkar vara på väg att få en hanterbar form.

Det andra problemet är bristen på data. De flesta maskininlärningsapplikationer är beroende av hyfsat standardiserade insamlade data för både träning och tillämpning. Bakom rubrikerna döljer sig inte sällan rätt mycket bearbetning av forskare för att data ska passa deras maskininlärningstanke. Om man bortser från avbildning – där insamlingen i sig är standardiserad – så är de ”stora datamängder” som sjukvården har tillgång till i register och andra system ganska osorterade. Tänk bara på all journaltext. Det pågår därför en utveckling mot standardiserad datainsamling och uppbyggnad av stora databaser. Det mesta drivs från akademiskt håll – exempelvis finns nu stora databaser tillgängliga med bilder på hjärnblödningar och hjärninfarkter som kan användas för att träna och testa algoritmer inom strokeradiologi.[3] På samma sätt försöker sjukvården röra sig mot informationsmiljöer som samlar in mer strukturerad information.

VART ÄR VI PÅ VÄG?

Det blir spännande att se hur AI gör sitt intåg i neurologin. Förmodligen blir det obemärkt – i form av bättre bildanalysstöd vid strokelarm, mer precist kartlagda strålfält vid tumörbehandling och beslutstöd i komplexa situationer som epilepsikirurgi. Det rör sig om specifika tillämpningar av algoritmer som tränats av stora databaser i att förutsäga vad som är bäst för just den patient vi försöker behandla just nu. Neurologen är knappast på väg att ersättas.

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

REFERENSER

1. Aneja S, Chang E,Omuro A. Applications of artificial intelligence in neuro-oncology. Curr Opin Neurol. 2019;32:850-6.

2. Vinny PW, Vishnu VY,Padma Srivastava MV. Artificial Intelligence shaping the future of neurology practice. Med J Armed Forces India. 2021;77:276-82.

3. Soun JE, Chow DS, Nagamine M, et al. Artificial Intelligence and Acute Stroke Imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2021;42:2-11.

4. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. N Engl J Med. 2019;380:1795-803.

5. Patel UK, Anwar A, Saleem S, et al. Artificial intelligence as an emerging technology in the current care of neurological disorders. J Neurol. 2021;268:1623-42.

6. Landers M, Saria S,Espay AJ. Will Artificial Intelligence Replace the Movement Disorders Specialist for Diagnosing and Managing Parkinson's Disease? J Parkinsons Dis. 2021;11:S117-S22.

7. Abbasi B,Goldenholz DM. Machine learning applications in epilepsy. Epilepsia. 2019;60:2037-47.

ANS 9

3 februari 2022

Föreningen Akut Neurologi i Sverige, ANS, sammanslutningen för akutneurologiskt intresserad vårdpersonal, har stadigt vuxit sedan starten 2007 och har i dag över 220 livstidsmedlemmar över hela landet. Varje år sedan 2011 arrangeras vid sjukhus i olika städer ett akutneurologiskt symposium i syfte att sprida akutneurologisk kunskap och utgöra ett nätverk.

Trots det ambitiösa programmet i Falu lasaretts regi blev årets akutneurologiska symposium, ANS 9, på grund av pandemin även denna gång en digital konferens. Anslutningen var god med över 130 deltagare och tekniken välfungerande, men det efterlängtade minglet i Falu gruva lyste med sin frånvaro.

Temat för mötets tre första delar var anoxiska hjärnskador och därefter följde en del om intoxikationer, papillbedömning och perkutan koronarinterventionsrobotar. Mötet öppnades av ordförande Annika Nordanstig, överläkare Neurologkliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset, och lokalt ansvarig arrangör Joakim Hambraeus, överläkare vid Neurosektionen i Falun.

TERMOBEHANDLING

Den första delföreläsningens ämne var termobehandling och framfördes av neurologiprofessor Tobias Cronberg, verksam i Lund och en av de ansvariga bakom TTM-studierna. Över 5.000 fall av hjärtstopp inträffar årligen utanför sjukhus i Sverige. Andelen patienter som får hjärt-lungräddning (HLR) före ambulansens ankomst ökar, från 4,8 procent 1998 till 10,3 procent 2018, enligt Svenska Hjärt-lungräddningsregistret. Larmkedjan och återupplivning med hjälp av bystander-HLR är de viktigaste aspekterna i överlevnaden som också ökar. Hjärtstoppsorsakad hjärnskada är den vanligaste dödsorsaken hos återupplivade patienter på IVA, men de flesta överlevare har paradoxalt nog mild eller ingen hjärnskada [Bild 1]. 50 procent av hjärtstoppspatienterna på IVA avlider och 10 procent blir hjärn-

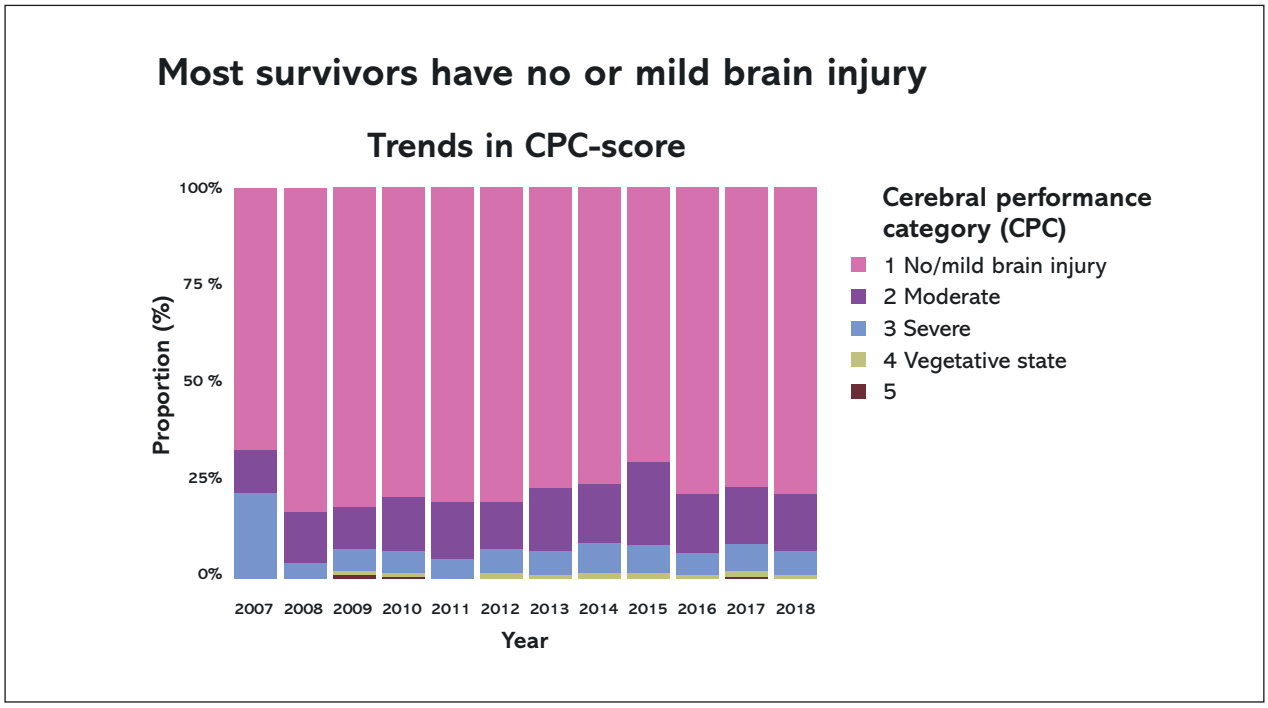


Bild 1. Tobias Cronholm visade att de flesta överlevare efter hjärtstopp har mild eller ingen hjärnskada. Swedish Heart-Lung-Registry.

döda. Utfallet efter hjärtstopp beror på rutinen för avbrytande av livsuppehållande behandling. Patienten avlider efter prognostisering och beslut om att avsluta livsuppehållande behandling, men om intensivvården inte avslutas kommer dessa patienter att avlida eller hamna i ett vegetativt tillstånd, vilket man visat i studier från Italien och Korea. Skillnaden i överlevnad verkar också vara relaterad till patofysiologin där bra bystander-HLR faktiskt gör skillnad och ger hjärncellerna bättre förutsättningar att klara sig fram till återupplivning och vid överlevnad klarar sig dessa patienter bra.

Hypotermibehandling före hjärtstopp har i djurmodeller visats vara neuroprotektivt. Fynd i två kliniska studier, publicerade 2002 i New England Journal of Medicine, om positiv effekt av inducerad hypotermi efter hjärtstopp ledde till internationella rekommendationer om hypotermibehandling, men enligt Cronberg fanns brister i studierna. Den första TTM-studien (Target Temperature Management) var stor med 950 randomiserade hjärtstoppspatienter och jämförde hypotermibehandling vid 33 respektive 36 grader. Utfallet blev neutralt och visade ingen skillnad varken i överlevnad eller neurologisk funktionsnivå. Resultaten rönte stor internationell uppmärksamhet och lade grund till nya

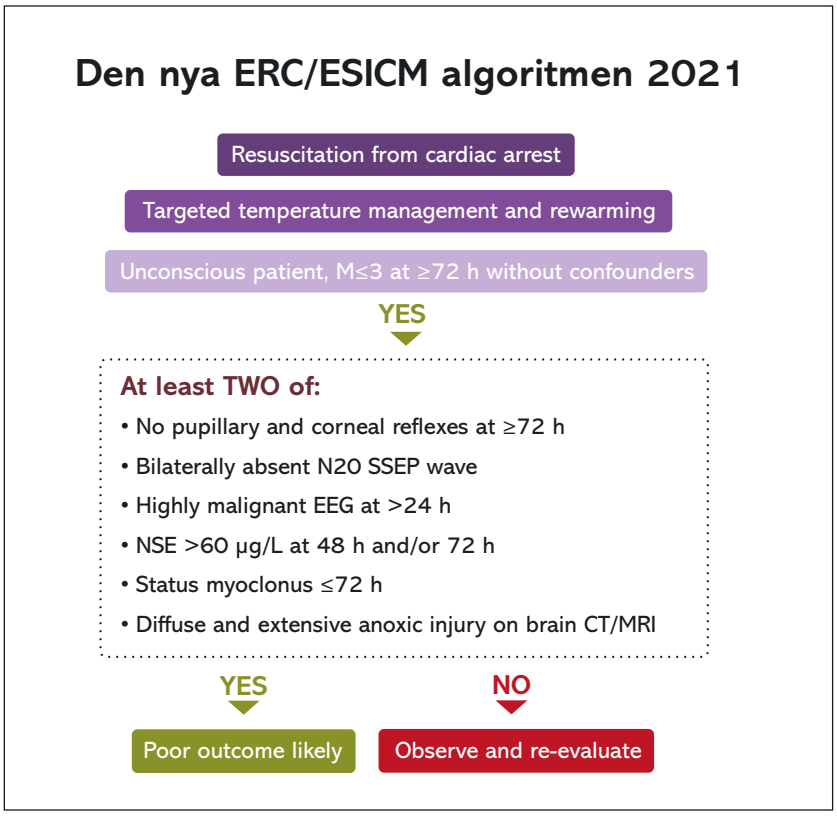


Bild 2. Den nya ERC/ESICM-algoritmen 2021 gicks igenom av Stefan Olsson Hau.

rekommendationer om temperaturkontroll mellan 32 och 36 grader 2015.

TTM 2, en uppföljande stor internationell studie med 1.900 patienter, publicerades 2021 och visade ingen signifikant skillnad mellan hjärtstoppspatienter som insjuknat utanför sjukhus och randomiserats till snabb nedkylning och långsam uppvärmning jämfört med gruppen där man enbart kontrollerat

temperatur och behandlat feber. Detta har lett till en pågående revision av de svenska riktlinjerna och den europeiska rekommendationen är numera att mäta temperatur efter hjärtstopp och förebygga feber upp till 72 timmar, men ej längre hypotermibehandling, då det saknas evidens både för och emot detta. Fler TTM-studier är på gång.

RIKTLINJER

Som en fortsättning på samma tema talade därefter Stefan Olsson Hau, mångårig styrelsemedlem i ANS och aktiv på Skånes Universitetsjukhus, om neurologisk prognostisering efter hjärtstopp. Sessionen utgick ifrån behovet av ett robust och pålitligt sätt att identifiera patienter med så allvarlig hjärnskada att fortsatta livsuppehållande åtgärder med stor säkerhet skulle leda till överlevnad i vegetativt tillstånd eller utbredd skada utan möjlighet till autonomi. Vi fick en strukturerad genomgång av 2021 års guidelines från European Resuscitation Council/European Society of Intensive Care och hur dess nya prognostiseringsalgoritm ska tillämpas [Bild 2].

I det **första steget** skall andra orsaker till medvetslöshet uteslutas, till exempel genom att beakta de sederande läkemedel som patienten givits och att noga väga in deras halveringstider. Faktorer som påverkar halveringstiden, såsom njur- och leverfunktion, måste också beaktas. Neurologisk prognostisering rekommenderas genomföras tidigast fem halveringstider efter senaste dos, vilket i exempelvis propofols fall innebär 24 timmar.

I det **andra steget** görs en noggrann bedömning av patientens medvetandegrad. Enbart patienter med följande motorisk reaktion på smärtstimulering uppfyller kriterierna för vidare bedömning i steg 3:

• Ingen motorisk reaktion, GCS-M 1 (=FOUR-M 0/ RLS 8)

• Stereotyp sträckrörelse av armar med samtidig sträckrörelse av fötterna, GCS-M 2 (=FOUR-M 1/ RLS 7).

• Stereotyp böjrörelse av armar med samtidig sträckrörelse av fötterna, GCS-M3 (=FOUR-M 2/ RLS 6).

För de patienter som är aktuella för bedömning i det **tredje och sista steget** tillämpas därefter kriterierna för dåligt neurologiskt utfall:

• **Bilateral avsaknad av pupill- och kornealreflex >72 timmar efter hjärtstopp.**

• **Högmalignt EEG >48 timmar efter insjuknandet.** Observera att status epilepticus EJ klassificeras som ett högmalignt mönster eftersom det hos vissa patienter kan vara associerat med ett bra neurologiskt utfall.

• **Bilateral avsaknad av N20-potentialer på SSEP > 48timmar efter hjärtstopp.** SSEP är i regel enbart indicerat hos patienter som har avsaknad av ett benignt EEG och rekommendationen är därför att först genomföra rutin-EEG.

• **Förhöjda halter av NSE i blod >60 ng/ml vid 48 eller 72 timmar.** Viktigt att väga in felkällor som kan orsaka falskt förhöjda värden.

• **Generaliserat status myoklonus <72 timmar efter hjärtstopp.** Noteras bör dock att enstaka myoklonier är mycket vanligt och inte automatiskt associerat med dåligt utfall samt att även patienter med tidig aktionsmyoklonus (Lance-Adams syndrom) kan ha överlevnad med bra neurologiskt utfall.

• **Uttalade och diffusa hypoxiska förändringar vid neuroradiologisk undersökning.** Vid NSE >60 ng/ml kan DT ofta räcka för diagnos. Vid NSE <60 ng/ml vid 48 timmar bör MRT väljas.

Om minst två av ovanstående kriterier uppfylls talar det för sannolikt dåligt neurologiskt utfall.

För patienter som däremot inte uppvisat något av de tre ovan beskrivna motoriska reaktionsmönstren vid vakenhetsgradsbedömning enligt steg 2 **eller** patienter som uppfyller färre än två kriterier för dåligt neurologiskt utfall i steg 3 så bör intensivvård fortsätta och förnyad klinisk bedömning göras efter 24 timmar.

Tecken som istället kan tyda på sannolikt bra neurologiskt utfall inkluderar:

• Normala NSE-värden vid 24, 48 och 72 timmar.

• Tidig återkomst av kontinuerlig EEG-bakgrund <24 timmar efter hjärtstopp

Som avslutande råd betonades att information bör samlas från flera oberoende källor under de första dagarna efter hjärtstopp; att dessa noga bör sammanvägas innan beslut om att avsluta livsuppehållande åtgärder; att man vid motstridiga resultat bör göra om undersökningarna och ge patienten tid; samt att den slutgiltiga bedömningen måste väga in hela bilden.

BIOMARKÖRER

Den första delens tredje session stod Marion Moseby Knappe för, neurolog vid Skånes Universitetssjukhus och post-doc vid Centrum för hjärtstopp vid Lunds universitet, inom ämnet neurologisk prognosbedömning. Hon redogjorde för biomarkörers roll vid bedömning av utfall vid hypoxisk-ischemisk hjärnskada på grund av hjärtstopp. De flesta biomarkörer mäts i blod eller serum. Riktlinjer rekommenderar NSE och S100B, men nya biomarkörer som används är UCHL1, NFL, tau och GFAP. Biomarkörerna varierar i halveringstid, där exempelvis S100B och NSE har korta halveringstider på några timmar och NFL kan ta dagar till veckor på sig att sjunka. Detta gör att de olika biomarkörerna kan användas i olika skeden av hjärnskadan. Oavsett neurologiskt utfall ses dock en tidig peak av både UCHL1, S100B och tau, vilket beror på att markörerna inte är specifika för hjärnskada utan även uttrycks i andra organ. Exempelvis finns S100B i kardiomyocyter vilket kan förklara tidig peak efter hjärtstopp. NFL har hög specificitet och sensitivitet för skada i CNS och Moseby Knappe har själv visat i en studie att biomarkörerna kan förutspå neurologiskt utfall [Bild 3]. Hon sammanfattar att normala biomarkörer inte talar för dåligt neurologiskt utfall. När det gäller att välja undersökning för hjärnavbildning finns uppenbara praktiska fördelar med DT för IVA-patienter och MR kan vara svårtillgängligt, men precis som föregående talare konstaterar Moseby Knappe att DT inte alltid är tillräckligt

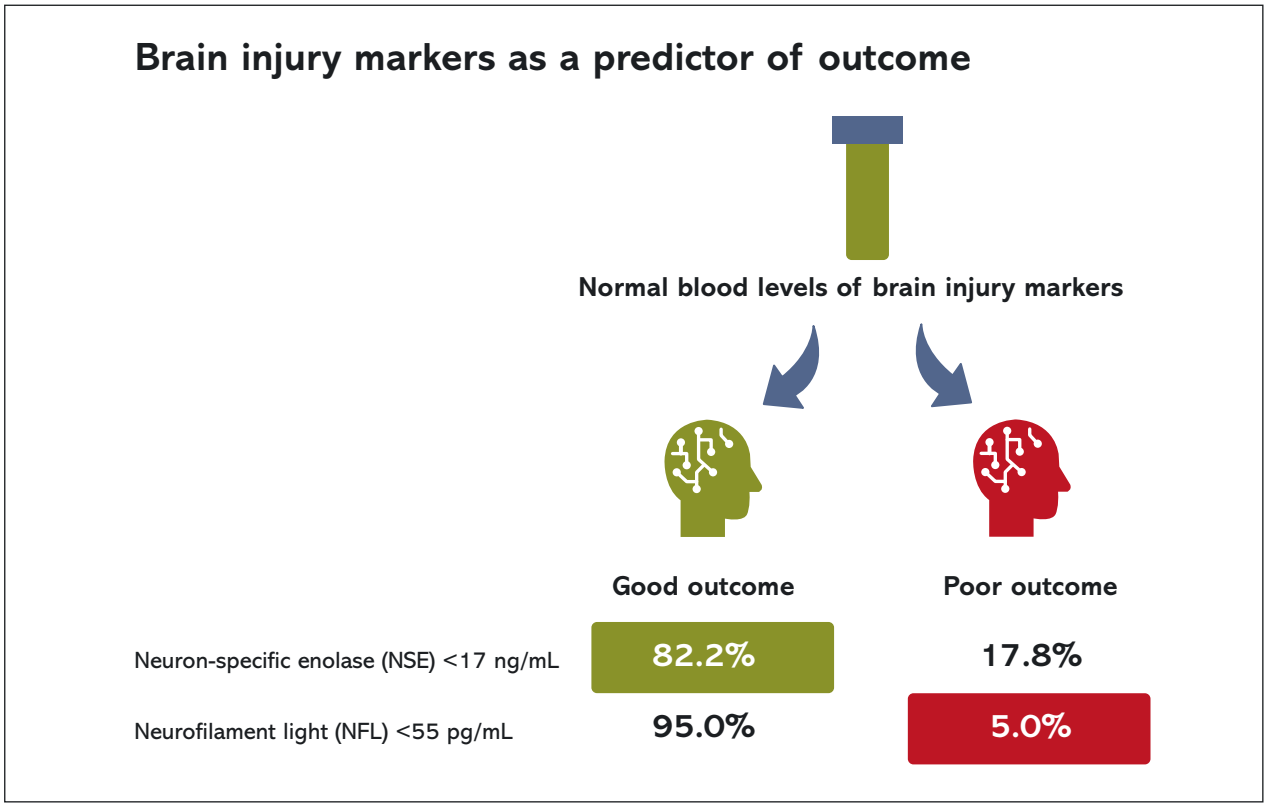


Bild 3. Marion Moseby Knappe visade att biomarkörer såsom NFL och NSE kan förutspå neurologiskt utfall vid hypoxisk-ischemisk hjärnskada på grund av hjärtstopp. Moseby Knappe et al. Intensive Care Med 2021.

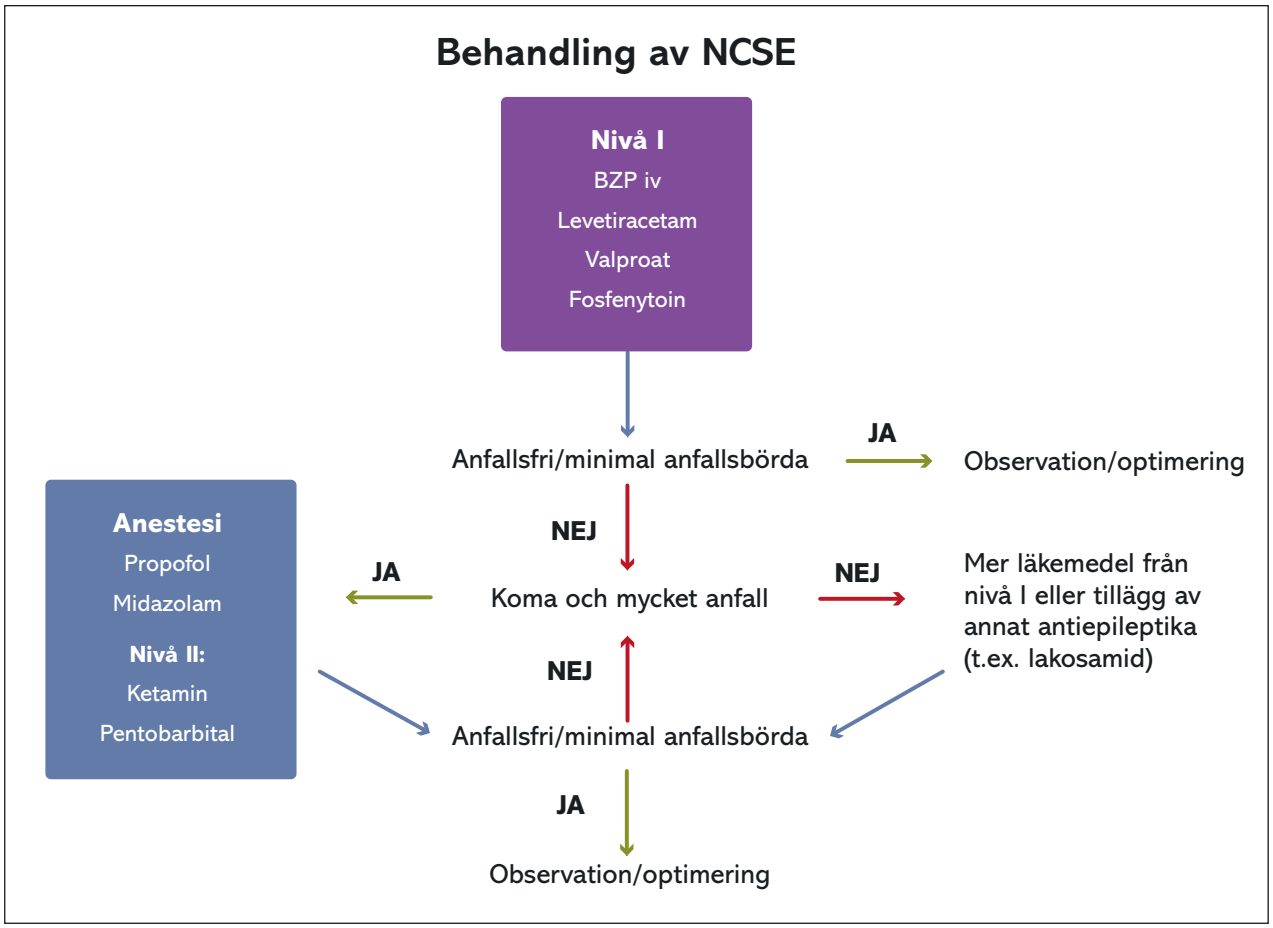


Bild 4. Behandlingsförslag vid icke-konvulsivt status epilepticus från Johan Zelanos föreläsning. Modifierad från Bravo et al, Drugs 2021.

PSH-assessment measure

CLINICAL FEATURE SCALE (CFS)

	0	1	2	3
Hjärtfrekvens, slag/min	<100	100–119	120–139	≥140
Andningsfrekvens, antal/min	<18	18–23	24–29	≥30
Systoliskt blodtryck, mmHg	<140	140–159	160–179	≥180
Temperatur, °C	<37,0	37,0–37,9	38,0–38,9	≥39,0
Svettningar	Nil	Lindrig	Måttlig	Svår
Ökad muskeltonus	Nil	Lindrig	Måttlig	Svår

Svettningar: Lindrig – fuktig eller blänkande hud; måttlig – svettdroppar; svår — ymnig.

Ökad muskeltonus: Lindrig – ökad tonus, går att övervinna; måttlig – ökad tonus, svår att övervinna; svår – ofrånkomlig tonusökning.

Poäng: Varje symtom ger poäng enligt ovan beroende på värde.

Allvarlighetsgrad: Nil 0 poäng; lindrig 1–6 poäng; måttlig 7–12 poäng; svår ≥13 poäng.

DIAGNOSIS LIKELIHOOD TOOL (DLT)

1. Kliniska symtom förekommer samtidigt
2. Episoderna är paroxysmala
3. Sympatisk hyperaktivering vid normalt icke-smärtsamt stimulus
4. Symtom kvarstår ≥3 på varandra följande dagar
5. Symtom kvarstår ≥2 veckor efter skada
6. Symtom kvarstår trots behandling av alternativa differentialdiagnoser
7. Symtom ≥2 episoder dagligen
8. Behandling insatt för att minska sympatiska symtom
9. Avsaknad av parasympatiska kännetecken under episoder
10. Avsaknad av andra möjliga orsaker till symtombild
11. Tidigare förvärvad hjärnskada

Poäng: Varje punkt ger 1 poäng och avsaknad ger 0 poäng, totalpoäng mellan 0–11.

SANNOLIKHET FÖR DIAGNOS – PSH-AM

Summa CFS + summa DLT = PSH-AM	
Subtotal summa CFS	Allvarlighetsgraden av kliniska symtom Nil 0 poäng Lindrig 1–6 poäng Måttlig 7–12 poäng Svår ≥13 poäng Observera: För patienter mellan 0–15 år används Pediatric PSH scoring
Subtotal summa DLT	Förekomst av observerade symtom möjligen orsakade av PSH: Subtotal summa 1 poäng per punkt, maximalt 11 poäng.
Summa PSH-AM	Sannolikhet PSH-diagnos Osannolik <8 poäng Möjlig 8–16 poäng Trolig ≥17 poäng

Bild 5. Alison Godbolt redogjorde för paroxysmal sympatisk hyperaktivitet (PSH). Som hjälp för diagnostiken finns detta bedömningsinstrument. Corell & Ljungqvist, Läkartidningen 2021.

för prognostisering. MR väljs i de fall då NSE efter 48 timmar är <60 ng/mL, eftersom 80 procent av patienter med icke-förhöjt NSE inte har hjärnödem talande för anoxisk hjärnskada, medan 80 procent av patienter med NSE >60 ng/mL efter 48 timmar har ödem på DT. I efterföljande diskussion framkom att NSE i serum inte analyseras rutinmässigt ännu och att det kommer dröja innan så sker.

STATUS EPILEPTICUS, MYOKLONIER OCH ANDRA ANFALL EFTER HJÄRTSTOPP

Johan Zelano, överläkare och docent på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, gav oss därefter en epileptologs perspektiv på myoklont status, icke-konvulsivt status epilepticus och epileptiska anfall i efterförloppet av hjärtstopp. Vi bjöds bland annat på en fördjupning i den svåra frågan om patienten efter hjärtstopp är medvetslös **av** eller **med** epileptiska anfall. En framväxande litteratur verkar peka mot att status epilepticus i sig nog inte är så specifikt som negativ prediktor, men att lite mer information tycks kunna fås ur det EEG-mönster från vilket status epilepticus har utvecklats. Sämst prognos tycks föreligga då status epilepticus utvecklats ur en burst-suppressionbild, medan en viss andel av patienterna där status epilepticus utvecklats från ett kontinuerligt EEG-mönster ändå kan vakna upp med behandling. Även Zelano påpekade emellertid vikten av att väga in andra faktorer såsom hjärnstamsreflexer, bevarade N20- och NSE-värden.

Som föreslagen behandling av icke-konvulsivt status epilepticus presenterades en algoritm [Bild 4].

Vidare diskuterade Zelano olika former av myoklonier som kan uppstå post-anoxiskt och hur dessa relaterar till prognosen. Kombinationen av EEG med kontinuerlig bakgrund och avsaknad av anoxiska förändringar på MR hos patient med postanoxiska myoklonier betraktades som mer gynnsamma förutsättningar för bra utfall. Status myoclonus tidigt i förloppet som inte påverkas av sedering samt EEG med burst-suppression räknas tvärtom som negativa prediktorer.

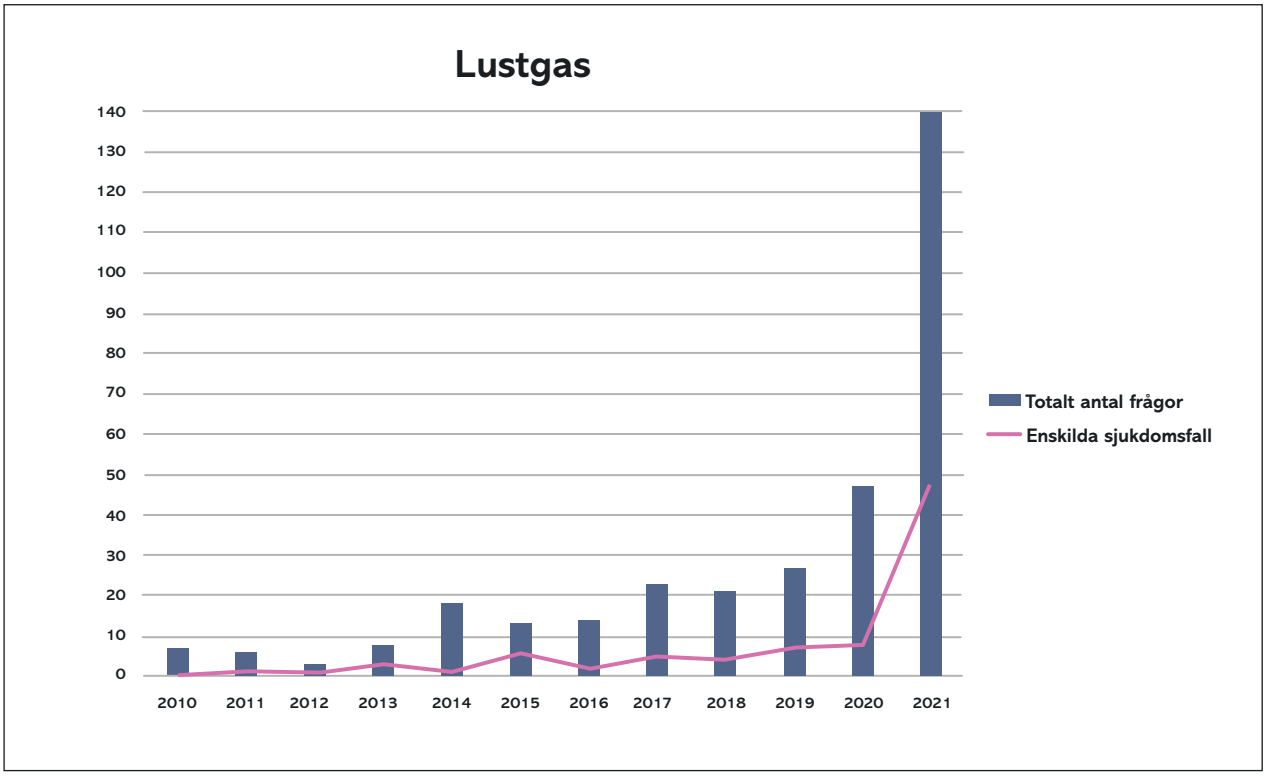


Bild 6. Antalet frågor om lustgas som inkommer till Giftinformationscentralen har ökat kraftigt. Johanna Nordmark Grass talade om toxiska effekter på nervsystemet av lustgasmissbruk. Giftinformationscentralen.

PAROXYSMAL SYMPATISK HYPERAKTIVITET

Den andra delens andra föreläsare var Alison Godbolt, överläkare vid rehabiliteringsmedicinska universitetskliniken Danderyds sjukhus. Hon redogjorde för paroxysmal sympatisk hyperaktivitet [PSH), tidigare känt som ”autonom storm”. Många olika beskrivningar av fenomenet har funnits men sedan 2014 finns en internationellt vedertagen definition som lyder ungefär ”ett syndrom förekommande hos överlevande efter svår förvärvad hjärnskada i form av simultana paroxysmala attacker av sympatikusaktivering och hög muskeltonus”. Förekomsten anges vara 8–33 procent efter svår förvärvad hjärnskada och mekanismerna bakom syndromet är en urkoppling av hjärnans nedåtgående inhiberande signaler som leder till att vanliga sensoriska stimuli utlöser ett överdrivet sympatikuspåslag. Godbolt visade bedömningsinstrumentet som används för att ställa diagnos och utesluta andra orsaker och påtalade angelägenheten i att diagnostisera och behandla paroxysmal sympatisk hyperaktivitet då man även visat att dessa patienter har ökad mortalitet, vårdtid och sjukhuskostnader, försämrat utfall och sämre förutsättningar att delta i sin rehabilitering [Bild 5]. Det är inte fullt kartlagt hur länge syndromet kvarstår efter det akuta skedet men <5 procent har kvarstående symtom vid utskrivning från rehabilitering efter 4 månader. Som behandling ges stödjande vård med bland annat minskande av triggers till sympatikuspåslag såsom spasticitet, men även läkemedel som dämpar sympatikussymtomen, till exempel betablockad och klonidin.

VAD HÄNDE SEDAN?

Som avslutning på temat anoxiska hjärnskador gav oss Catharina Nygren Deboussard, överläkare och docent på rehabiliteringsmedicinska universitetskliniken Stockholm, en inblick i rehabiliteringsförloppet som följer för de patienter som överlevt det akuta skedet efter hjärtstopp. Redogörelsen sträckte sig mellan funktionsområden som vanligen drabbas, skalor för att klassa funktionsförmåga, faktorer som påverkar rehabiliteringen och rehabiliteringsarbetet på olika vårdnivåer. Vi fick också följa tre konkreta fall och se vad som hände för patienterna sedan. Vikten av ett proaktivt förhållningssätt, delaktighet, tillgänglighet och samordning underströks.

GIFTIG NEUROLOGI

Sedan följde ett illustrativt pass om intoxikationer som framfördes av Johanna Nordmark Grass, specialistläkare i anestesi och intensivvård, verksam som överläkare på Giftinformationscentralen. Toxisk orsak till krampanfall är vanlig och hos 5–10 procent av patienter med kramp på akuten är orsaken läkemedelsorsakad, till exempel överdoser av antidepressiva och tramadol i lägre doser. Toxisk kramp är en markör för svår förgiftning och kan i sig utgöra en svårbehandlad komplikation, där första linjens behandling är benzodiazepiner. Valproat har ingen bra effekt i detta sammanhang och fenytoin ska undvikas.

Nordmark Grass gav aktuella exempel på förgiftningsfall med neurologisk relevans. Bland annat nämndes att det i samband med migrationsvågen 2015 förekom förgiftningsfall med toxisk kramp på grund av överdos av tuberkulosläkemedlet isoniazid. Läkemedlet hämmar pyridoxin som behövs för GA-

BA-syntesen. Behandlingen vid överdosering är pyridoxin medan vanlig antiepileptisk behandling saknar bra effekt. Gällande intoxikation av antiepileptika är dessa läkemedel relativt atoxiska – förutom två av de vanligaste: karbamazepin och valproat, som kan ge upphov till kramper, hjärttoxicitet och behov av dialys.

Sist berördes det mindre lustiga ämnet lustgas, som sedan 1800-talet används som anestesimedel men som under 2000-talet globalt fått en kraftigt ökad användning som partydrog. Allt fler rapporter visar på toxiska effekter av lustgasmissbruk, både kroniska och akuta, bland annat på nervsystemet [Bild 6]. Lustgas oxiderar B12 irreversibelt vilket ger en funktionell B12-brist som i sin tur påverkar nervernas myelinbildning. Det kan ge upphov till myelopati och neuropati, men även konfusion, psykos, benmärgspåverkan samt stroke. I laboratoriet är B12-värdet ofta normalt men homocystein tydligt förhöjt. Behandlingen är lustgasstopp och B12-substitution.

SAMARBETSPARTNERS I FALUN

Som avslutning på denna innehållsrika dag fick vi två spännande föredrag av samarbetspartners inom andra specialiteter från Falu lasarett.

Åke Fridman, barn- och neurooftalmolog, berättade pedagogiskt om papillbedömning med fokus på dess felkällor. Efter en introduktion rörande papillödemets kliniska karaktäristika fick vi en översikt av andra geneser som kan ge liknande bild, så kallad pseudopapillödem. Vi fick också en genomgång av faktorer som kan göra papillen oväntat svårbedömd (till exempel snedställd papill, kongenital anomali) samt orsaker till ”falsk” avsaknad av ödem vid förhöjt intrakraniellt tryck (i synnerhet papill-/optikusatrofi). Därefter följde en genomgång av differentialdiagnostik vid papillbedömning, tillgängliga undersökningsmetoder, bedömningsskalor och objektiva mätningar med optisk koherenstomografi eller fotografiserier.

Crister Zedigh, kardiolog och chef för PCI-lab Falun, avslutade dagen med en vision om hur morgondagens strokeintervention skulle kunna komma att utvecklas. Med avstamp i historien om hur de perkutan koronarinterventionsrobotar som nyligen introducerats inom kardiologin utvecklats, så redogjordes sedan för hur denna teknik skulle kunna överföras även till cerebrala kärl – vilket faktiskt också redan gjorts! Den första neurointerventionen via robot genomfördes redan 2019 i Kanada. Inom kardiologin arbetas nu på att ytterligare vidga konceptet och den första telerobotstentingen, med operatören på ett avstånd på 35 km från patienten, utfördes 2018 i Indien. De tekniska lösningarna för telerobot-assisterad neurointervention ska också redan finnas, även om detta inte är i praktik i dagsläget. Med tanke på den vikt som tiden till intervention har för utfallet och de långa transportsträckor som stora delar av befolkningen har till ett behandlingscentrum, så lämnade denna framtidsspaning stora delar av publiken med en varm förhoppning i maggropen innan vi vek ihop våra laptoppar och ANS 9 rundades av.

AVSLUTNING OCH ÅRSMÖTE

Dagen avslutades som traditionen bjuder med utdelning av ANS ärofyllda pris ”The Golden Headset Award” som i år gick till Magnus Esbjörnsson, neurolog och överläkare på strokeenheten Hässleholms sjukhus, för dennes långa och passionerade engagemang inom akut neurologi och strokevård i synnerhet. Därefter följde föreningens årsmöte då Olof Gråhamn, specialistläkare vid Neurologiska kliniken i Malmö, invaldes som ny styrelseledamot och ordförande Annika Nordanstig annonserade att nästa års Akutneurologiska symposium, ANS 10, kommer att hållas i Umeå med Jonatan Salzer som ansvarig arrangör. Denna gång får vi verkligen hoppas att vi kan sammanstråla In Real Life igen. Fram tills dess ses vi som vanligt på ANS onsdagswebbinarier och vid paneldebatten som ersätter årets Neurologivecka!

KATRIN ROOS
Specialistläkare i Neurologi och Internmedicin, Överläkare Neurologmottagningen Falu lasarett
katrin.roos@regiondalarna.se

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

Yrsel

Ortostatisk hypotension

– lömskt tillstånd med stor behandlingspotential

Förekomsten av ortostatisk hypotension ökar med åldern och tillståndet är dessutom vanligt förekommande vid en rad olika sjukdomar. Enligt professor Elisabet Londos vid Minneskliniken på Skånes universitetssjukhus i Malmö kan behandling av ortostatism medföra stora hälsoförbättringar.

Ortostatisk hypotension är ett tillstånd som lätt kan förbises. Vissa patienter uppvisar de klassiska symtomen, men många är asymtomatiska eller har endast lindriga symtom. Tillståndet är dessutom vanligt, och personer med parkinsonliknande sjukdom är särskilt utsatta.

– Symtombilden vid ortostatisk hypotension kan vara lömsk, säger Elisabet Londos. Om en patient blir yr eller får svimningskänsla av att resa sig, så tänker man naturligtvis på blodtrycket. Men många äldre får inte alls den reaktionen; ibland kan det enda uttrycket vara ont i rygg och axlar, en generell försämring av hälsotillståndet eller försämring av grundsjukdomen. Patienterna kan känna sig tröttare, blir mer förvirrade och försämras kognitivt.

Att få ordning på blodtrycket kan verkligen göra stor skillnad för patienter med ortostatisk hypotension. Elisabet Londos berättar bland annat om en tidigare patient med Lewy body-sjukdom. För honom medförde normaliseringen av blodtrycket och den därmed förbättrade genomblödningen i hjärnan en ökning på kognitionstestet MMSE med 10 poäng, från 15 till 25. Översatt till tid vid normalförloppet motsvarar det mer än tre år.

> Eftersom symtomen är diffusa och de potentiella behandlingsvinsterna stora kan det vara motiverat att ta ett ortostatiskt blodtryck på samtliga äldre patienter en gång om året.

– Man skulle kunna säga att man påverkar behandlingen av den underliggande sjukdomen genom att behandla blodtrycket, och på så sätt vinner man mycket tid åt patienten, säger Elisabet Londos.

MOTIVERAT ATT FÖLJA PATIENTERNAS ORTOSTATISKA BLODTRYCK

Hos patienter med parkinsonliknande sjukdom bidrar sannolikt en neurogen komponent i form av sympatikusdenervering till svårigheten att upprätthålla blodtrycket i stående. På Minnesmottagningen ingår ortostatiskt prov i basrutinen.

– Framför allt när man jobbar med tillstånd där sjukdomsmodifierande behandling saknas behöver man fokusera på vad man kan göra åt sjukdomens olika konsekvenser, däribland ortostatism. Normalisering av blodtrycket är en viktig behandlingskomponent för de här patienterna, säger Elisabet Londos.

Eftersom symtomen är diffusa och de potentiella behandlingsvinsterna stora kan det vara motiverat att ta ett ortostatiskt blodtryck på samtliga äldre patienter en gång om året.

– Många läkare tycker kanske att det tar tid, men själva blodtrycksmätningen behöver faktiskt inte ta mer än tre minuter, föregått av några minuters vila. Det är tillräckligt för att få en indikation på om man behöver gå vidare med ytterligare undersökningar, säger Elisabet Londos.

SAMTIDIG HYPERTONI OCH ORTOSTATISM

De patienter som är svårast att behandla är de som lider av både hypertoni och ortostatism. I dessa fall behöver man mäta blodtrycket över hela dygnet för att få en rättvisande bild. Enligt en opublicerad undersökning på Minnesmottagningen gav 24-timmars blodtrycksregistrering en annan bild än den som framkommer vid enstaka mättillfällen i närmare 15 procent av fallen.

För patienter med ortostatism som står på blodtryckssänkande behandling är en första åtgärd att minska eller helt sätta ut denna. Ändrade kostvanor med små och tätare måltider, stödstrumpor och att vara försiktig när man reser sig upp är andra viktiga åtgärder. Om det inte är tillräckligt kan man pröva midodrin, en alfa-adrenerg agonist som verkar genom att kontrahera perifera kärl. Tidigare förskrevs midodrin endast på licens och man var tvungen att först pröva andra behandlingsalternativ, men det är inte längre nödvändigt.

– Tiden är så begränsad för äldre patienter och patienter med degenerativa sjukdomar att det känns angeläget att snabbt kunna ge dem effektiv behandling, säger Elisabet Londos.

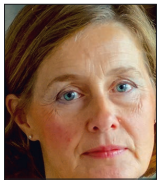
I takt med att erfarenheten av behandlingen ökat har man även blivit mindre rädd för att gå högre upp i dos. Ett examensarbete om midodrinbehandling vid Lewy body-demens på Minnesmottagningen visade att det blodtryck som uppnåddes trots förhållandevis låga behandlingsdoser var över 100 mmHg systoliskt i stående, vilket är kliniskt efterfrågat hos dessa patienter. I genomsnitt lyckades man höja det systoliska blodtrycket i stående från 90 till 110 mmHg.

– Det var jag väldigt nöjd med, det visar att man har nytta av behandlingen i praktiken, säger Elisabet Londos.

Professor Elisabet Londos vid Minneskliniken på Skånes universitetssjukhus, Malmö.

Längre tillbaka fanns midodrin enbart i styrkorna 2,5 och 5 mg, och kanske bidrog det till att man traditionellt legat lågt i dos med dygnsdoser på omkring 5–7,5 mg, trots att normal underhållsdos är 30 mg. I dag finns dock midodrin även i styrkan 10 mg.

– En annan fördel med den högre styrkan är att tablettbördan minskar. Patienterna känner sig friskare om de inte behöver ta så många tabletter, konstaterar Elisabet Londos.



HELENA NORDLUND,
frilansjournalist

Patienter positiva
till studie om ovanlig sjukdom

Primär ortostatisk tremor är en ovanlig neurologisk sjukdom som ännu är ganska okänd. Tillståndet ger skakningar och ostadighet i stående, och är ofta svårbehandlat vilket kan leda till frustration hos såväl läkare som patienter. 2020 startade SOTIS, en klinisk studie om ortostatisk tremor i Sverige, och patienterna har hittills varit mycket positiva till att delta. **Karolina af Edholm**, ST-läkare i neurologi vid Danderyds sjukhus, ger här en bakgrund till studien.

Vid ortostatisk tremor uppkommer en finvågig regelbunden tremor i ben och bålmuskulatur när patienten är stående. Tremorn upphör när patienten börjar gå eller sätter sig ner. För att ställa diagnos görs EMG-undersökning för att registrera och karaktärisera tremorn. Eftersom tremorn inte kan detekteras i vila måste patienten undersökas i stående, något som måste specifikt efterfrågas vid remittering då det inte görs som rutin. Primär ortostatisk tremor är mycket högfrekvent, vanligen 13–18 Hz, vilket är betydligt snabbare än den typiska parkinsontremorn eller den essentiella tremorn som ofta ligger på 4–8 Hz. Den snabba frekvensen och den låga amplituden i rörelsen gör att den hos en del patienter är nästan omöjlig att upptäcka för ögat.

Det är inte alltid patienterna upplever en tydlig tremor i symtombilden. Istället beskriver de oftare en plågsam känsla av ostadighet och balanspåverkan i stående. De undviker gärna miljöer och situationer som gör att de kan bli stillastående. Att stanna upp för ett spontant samtal upplevs som stressande och de söker ofta genast efter något att luta sig mot eller sätta sig på. Det är ett osynligt lidande som ofta pågår i många år innan patienten får en förklaring till vad det beror på. Att inte kunna stå stilla men fortfarande kunna gå och springa gör att omgivningen har svårt att förstå och många upplever sig tyvärr misstrodda.

Det finns för närvarande inte någon säker uppskattning av prevalens eller incidens för ortostatisk tremor, varken i Sverige eller internationellt. De flesta patienter är över 60 år när de får diagnosen, men man kan ibland ha haft symtom i tiotals år innan dess. Det är inte ovanligt att patienten utreds för misstanke om allt ifrån hjärtsjukdom till fobisk yrsel innan man till slut landar i att det är en neurologisk sjukdom. En ökad kännedom om tillståndet skulle kunna minska tiden till diagnos och behandling.

OKLAR GENES

Den bakomliggande orsaken till primär ortostatisk tremor är fortfarande okänd. Sedvanliga undersökningar med MR hjärna, likvorprover och EEG avslöjar oftast inget avvikande. Ibland kan ortostatisk tremor förekomma sekundärt till andra neurologiska tillstånd, såsom vid Parkinsons sjukdom, men i de allra flesta fall finns ingen sådan koppling. Många patienter utvecklar med tiden även tremor i armarna som påminner om essentiell tremor, vilket väcker frågan om inte dessa tillstånd kan ha en gemensam patofysiologi. Dock svarar inte patienter med primär ortostatisk tremor lika bra på den behandling som används för essentiell tremor, oavsett om det är med läkemedel eller Deep Brain Stimulation. Patienternas påtagliga känsla av ostadighet vid ortostatisk tremor är inte heller helt proportionell mot den faktiska balanspåverkan de uppvisar vid neurologisk undersökning. Risken för fall ter sig inte heller vara markant ökad hos den här gruppen, men många undviker också situationer där de är utsatta för fallrisk. Det finns en teori om att det är en förändrad integrering av proprioceptiv känselinformation från benen och bålen som leder till känslan av ostadighet. Patienterna brukar dock inte uppvisa tecken till nedsatt sensorik och det brukar heller inte förekomma perifer nervpåverkan vid neurografiundersökning. Sjukdomen betraktas som progressiv då symtomen sakta blir alltmer uttalade, och de flesta behöver med tiden någon form av gånghjälpmedel som käpp, rollator eller rullstol.

HOPP OM NY KUNSKAP

Många patienter efterfrågar möjligheten att vara med i studier när de förstår hur begränsat kunskapsläget är vid en ovanlig sjukdom och när tillgängliga behandlingar inte har önskad effekt. Startpunkten för forskargruppen vid Danderyds sjukhus och Karolinska Universitetssjukhuset blev till slut en privat donation ämnad för just forskning om primär ortostatisk tremor.

Ovanliga diagnoser saknar ofta en egen ICD-kod, och det kan vara svårt för vårdpersonal som möter ett stort antal patienter att i efterhand minnas vilka som har en ovanlig diagnos. Detta gör både kliniska studier och registerstudier svåra när det gäller dessa tillstånd. Utmaningen ligger i att hitta tillräckligt många patienter för att få ett tillförlitligt statistiskt underlag. Många patienter vill dock gärna vara med och bidra när de blir tillfrågade, och man hoppas så klart på att det ska leda till bättre behandlingsmöjligheter på sikt. Denna kliniska studie om ortostatisk tremor som nu pågår i Stockholm kommer fortsätta att inkludera patienter från hela Sverige fram till och med 2025.

SOTIS-studien syftar till att bidra med både en epidemiologisk översikt över patientgruppen, och innefattar flera undersökande delstudier där man ska titta på bland annat MR-bilder av hjärnan, tremoranalys med EMG och accelerometer, samt effekten av vibrationsstimulering. Som en del i studien har en mobiltelefon-app utvecklats i samarbete med Kungliga Tekniska Högskolan i Stockholm. Appen ska med hjälp av mobiltelefonens inbyggda rörelsesensorer registrera tremoraktiviteten, och målet är att appen ska bli ett lättanvänt kliniskt verktyg för tremorundersökning.

För mer information om studien om ortostatisk tremor, kontakta karolina.af.edholm@ki.se

KAROLINA AF EDHOLM
ST-läkare i neurologi, Danderyds sjukhus
karolina.af.edholm@ki.se

I denna artikelserie av neuroradiolog **David Fällmar** kommer du att presenteras för fyra neuroradiologiska begrepp i varje nummer. Det huvudsakliga syftet är att underlätta för dig som skriver neuroradiologiska remisser och läser utlåtanden, men även för att främja kommunikationen över telefon och under röntgenronderna. Förhoppningsvis kan även den allmänbildande aspekten också skänka läsaren en viss tillfredsställelse. Vi har nu kommit till tredje delen i artikelserien och ska titta närmare på bokstäverna I, J, K och L. Om du missat eller glömt de tidigare delarna finns de tillgängliga i digital form på neurologiisverige.se.

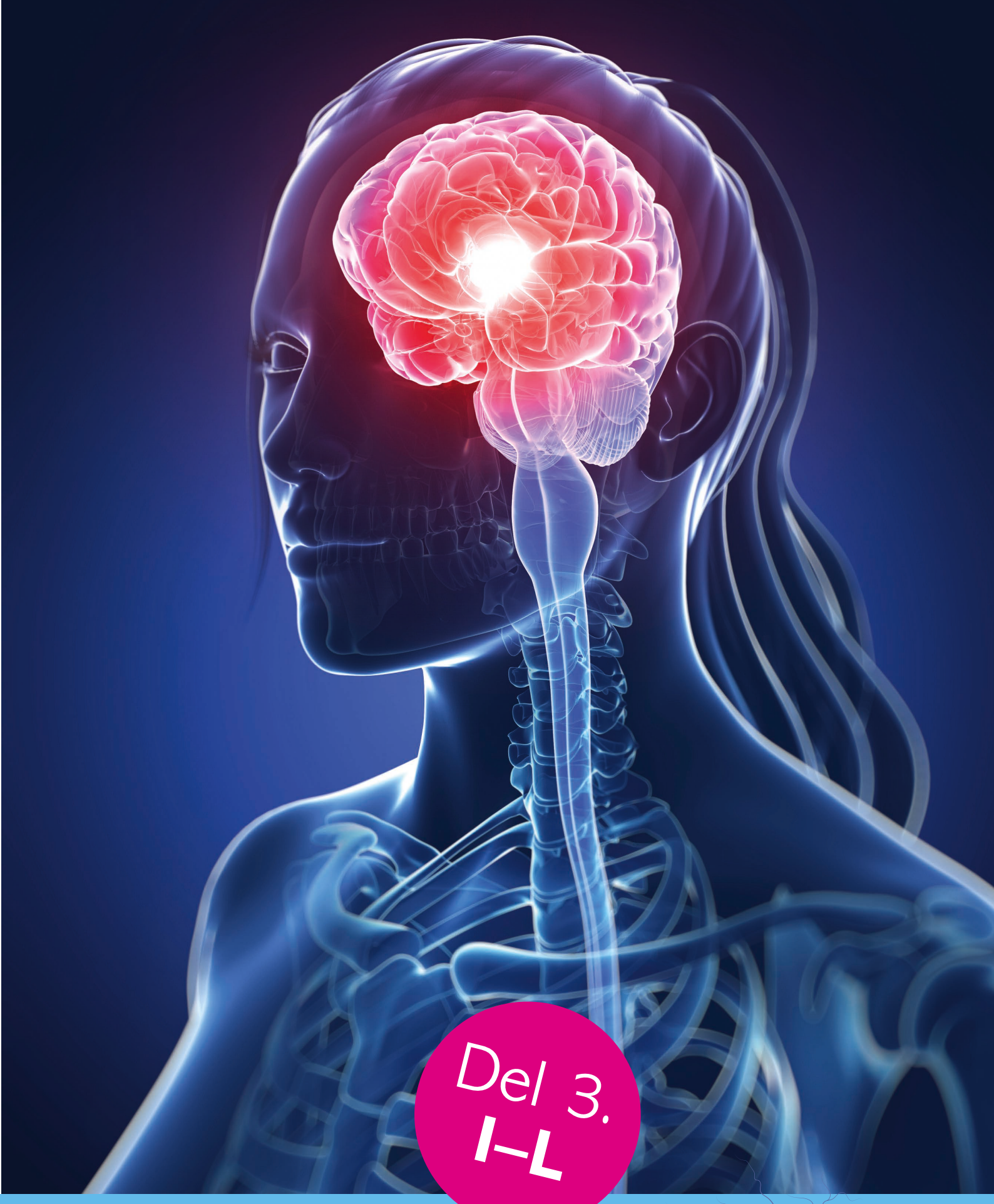
I. INTRAKRANIELL HYPERTENSION

Flera gånger har jag hört varianter av ett citat som nog bör formuleras ”Man kann mit Röntgen keine Histologie machen”. Ibland påstås att självaste Wilhelm Röntgen sade orden, vilket nog inte stämmer. Budskapet är att vi kan se vissa saker men inte allt på radiologiska bilder; en truism som ibland behöver luftas. I samma andemening har jag också hört flera gånger att vi inte kan mäta intrakraniellt tryck med radiologiska metoder. Detta är förstås sant och utgör en reaktion på en ganska vanlig och vansklig fråga. Det händer nämligen regelbundet att kliniker (i bemärkelsen läkare som träffar riktiga patienter öga mot öga) i remisser eller över telefon frågar efter ”ökat intrakraniellt tryck”. Formuleringen har den ofrånkomliga effekten att mottagande radiolog snörper på munnen och sänker ögonbrynen lite besvärat. Ibland står det istället ”tecken till ökat intrakraniellt tryck” vilket för oss radiologer är en helt väsensskild fråga som är relativt okomplicerad. Eller *borde* vara – en del kollegor är osäkra på detta och fortsätter att snörpa på munnen. Och visst är det svårt! Men det finns en del saker som vi faktiskt kan bedöma och uttala oss om på våra bilder. En starkt bidragande anledning till att det hela upplevs svårt är att vi inte riktigt greppar alla faktorer som bidrar till det intrakraniella trycket och i synnerhet inte likvordynamiken, vars förståelse för närvarande genomgår ett paradigmskifte drivet av upptäckten av det glymfatiska systemet.

Expansiv effekt, ibland kallat masseffekt, används för att beskriva den lokala effekt som en tumör, blödning eller kraftig svullnad åstadkommer. En liten expansiv effekt orsakar kompression av närliggande fåror, därefter tillkommer dislokation av parenkym och kompression av sidoventriklar, sedan förskjutning av medellinjestrukturer och till sist hernieringar som kan orsaka kompressionsskador på själva parenkymet eller intilliggande kranialnerver, samt infarkter orsakade av förhindrat blodflöde. Den här texten kommer inte att beröra expansiv effekt, utan handlar om generell tryckstegring. Som en modell för detta vänder vi oss till IIH (idiopatisk intrakraniell hypertension). Sjukdomen har tidigare benämnts pseudotumor cerebri baserat på den kliniska presentationen, och även BIH där B kom från det malplacerade ordet ”benign”. Tillståndet är ju inte benignt eftersom permanent synskada kan uppstå och begreppet IIH är det förhärskande för tillfället.

Den mest typiska IIH-patienten är en överviktig kvinna i fertil ålder med p-piller, huvudvärk och en (ibland anamnestiskt underdriven) synpåverkan. Samtidigt finns en hel del patienter som inte stämmer in på den bilden. Det finns både smala och manliga patienter, det finns även patienter med papillödem utan huvudvärk och vice versa. Abducenspares och tinnitus (ofta men inte alltid pulsatil) kan ingå i den kliniska bilden. Eftersom tillståndet är ganska ovanligt och döljer sig i den enorma och heterogena gruppen av patienter med huvudvärk är diagnostiken svår. Lumbalpunktion med tryckmätning skall utföras men den talrika patientgruppen måste först reduceras medelst selektion. Hjärnavbildning hos patienter med huvudvärk har generellt sett väldigt sällan något konstruktivt utbyte, så den kliniska selektionen blir extra viktig. Det finns nämligen ofta radiologiska fynd vid IIH!

Neuroradiologisk A-B



Del 3.
I–L

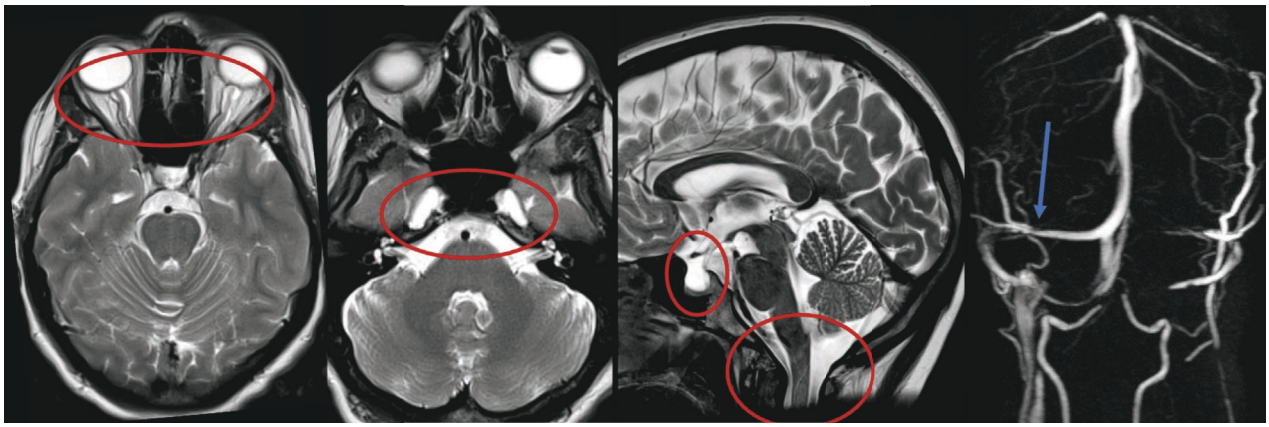
och C-D-lära

Det mest kända radiologiska fyndet vid IIH är problematiskt. Det är ”empty sella” vi pratar om, vilket bättre beskrivs med termen ”intrasellär cisternherniering”. Kring mynningen till sella turcica sitter normalt sett en diafragma av hjärnhinna, som åtminstone delvis håller isär den suprasellära likvorcisternen från innehållet i sadeln. Vid herniering har cisternen (det vill säga likvor) pressats ned i sella, och den mjuka hypofysen ligger helt eller delvis nedpressad och tillplattad i botten. Asymtomatiska (ofta äldre) patienter med primär empty sella brukar inte ha någon hormonstörning och tillståndet utgör då ett av de vanligaste neuroradiologiska bifynden. Således behöver en tom sella hos en patient utan kliniska tecken till IIH inte väcka några onödiga misstankar eller utredningar, i synnerhet inte hos äldre. Symtomatiska patienter med primär empty sella (exempelvis IIH-patienter) kan ibland ha hypopituitarism och hyperprolaktinemi. Om sadeln är tom på grund av en genomgången skada på hypofysen kallas detta sekundär empty sella och det är naturligtvis en helt annan sak.

Det är också så att empty sella har tillskrivits påtagligt varierande sensitivitet i olika studier, vilket nog dels beror på subjektivitet vid bedömning och att olika definitioner kan användas, dels på att det ibland är ett bifynd. Fyndet har således både tveksam sensitivitet och specificitet, och gör sig alltså inte förtjänt av sitt kändisskap. En metaanalys från 2019 (Kwee et Kwee) visar att ett antal olika radiologiska fynd har låg sensitivitet men ganska hög specificitet för IIH. Fynden som avses är, utöver empty sella, bland annat vätskespatier längs synnerverna, tillplattning av dorsala ögonglober, synbar protrusion av papillen, slingriga synnerver, sammanfallna ventriklar, reducerade subaraknoidala cisterner, förekomst av meningocelen i skallbasen, förstorad cavum meckeli, och descens av lillhjärnstonsiller. Eftersom dessa fynd var för sig har låg sensitivitet men hög specificitet kan inget av dessa fynd användas ensamt, utan alla bör eftersökas hos en patient med misstänkt IIH. Det innebär också att en kombination av flera av dessa fynd, eller enstaka fynd tillsammans med typiska symtom och/eller oftalmologiska fynd, har hög diagnostisk träffsäkerhet.

Det fynd som i flera studier har visat bäst kombination av sensitivitet och specificitet är fokala stenoser i sinus transversus, vilket kan påvisas med venografi via DT eller MR. Det är fortfarande omdiskuterat ifall stenosen orsakar IIH via försämrat avflöde eller om de venösa hålrummen sammanfaller sekundärt till det höga trycket. Troligen finns båda, kanske i form av en ond cirkel. Stentning av venösa sinus har god effekt på symtomen, men det har också beskrivits stenoser som försvinner spontant efter annan behandling. Det venösa avflödet är också intimt kopplat till den övervikt som många patienter uppvisar, sannolikt via buktrycket.

Specificiteten för en del av ovan beskrivna fynd är dock osäker och sannolikt överdriven i litteraturen eftersom kontrollgrupperna oftast bestått av friska kontroller och inte patienter med relevanta differentialdiagnoser såsom obesitas och/eller migrän. Det råder dock inget tvivel om att dessa radiologiska tecken har ett starkt positivt prediktivt värde, i synnerhet om en kombination av fynd föreligger.



Figur I visar en konstellation av fynd som är typisk för IIH. Den posteriora delen av ögonbulben är tillplattad (CISS-sekvens hade kunnat påvisa protrusion av papillen) och synnerverna är slingriga samt omges av subaraknoidalt belägen vätska. Den andra bilden visar dilatation av cavum Meckeli, vilket är ett ovanligt men ganska specifikt fynd vid IIH. Den tredje bilden visar dels empty sella med posteriort förskjuten infundibulum, men även en normal konfiguration i bakre skallgropen (vilket utesluter Chiarimissbildning som annars kan vara en tänkbar differentialdiagnos). Den fjärde bilden visar en faskontrastvenografi – det venösa sinussystemet är högerdominant (vilket är mycket vanligt) och exakt vid övergången mellan transversus och sigmoideus finns ett kort stenotiskt parti. Detta fynd associeras starkt till IIH. Venografin utesluter även sinustrombos, en annan viktig differentialdiagnos. Just denna patient hade synnedsättning med snabb försämring i kombination med diffusa neurologiska symtom och var ej överviktig. Hen fick ett stent över det stenotiska partiet varpå de neurologiska symtomen inklusive synen förbättrades påtagligt, men inte helt. Vid förnyad MR efter 8 veckor hade vätskespalterna längs synnerverna gått i nästan komplett regress.

Neuroradiologisk A-B

J. JODHALTIGA KONTRASTMEDEL

Jodhaltiga kontrastmedel hanterar vi radiologer på daglig basis. Ibland i bokstavlig mening, som när vi vid en intervention utför en angiografi eller kontrollerar läget på en slang, men ännu oftare i bemärkelsen att vi ordinerar det till en datortomografisk undersökning. En DT hals utan kontrastmedel är en stor frustration eftersom det finns massor av intilliggande mjukdelar som vi älskar att identifiera, men som på nativa bilder flyter ihop till en tråkig gröt. Ingen blir glad. Två vanliga och viktiga frågeställningar är förstås malignitet och infektion, och risken att missa, underskatta eller feltolka fynden är överhängande utan kontrastmedel. Ni som läst artikelseriens första del minns kanske att jodkontrastmedel används till DT-angiografier, och att den huvudsakliga skillnaden mellan en arteriell och en venös angiografi är hur många sekunders väntetid det är mellan injektion och avbildning.

Kärt barn har många namn. På olika sjukhus används olika begrepp där ”nativ” eller ”uk” betyder utan kontrastmedel, och ”+K”, ”KM” eller ”C” betyder med. Varje gång vi radiologer ordinerar kontrastmedel tar vi ställning till om det kan skada patienten, eller mer specifikt, om nytta/risk-balansen är tillräckligt stark för att berättiga dess tillförsel. Även om ni remittenter på alla sätt och vis är drivande för vilken undersökning som utförs genom era remisser och frågeställningar är det i slutändan vi radiologer som ordinerar kontrastmedlet och står som ansvariga för detta beslut. Inte helt sällan ser vi remisser där jodinjektion anmodas eller ”begärs”, ibland genom en näsvis användning av versaler och utropstecken. Emellanåt framkommer dock ingen som helst förklaring till *varför* kontrastmedlet ska ges – vilket i vår värld är helt avhängigt remissens frågeställningar. De allra flesta DT hjärna utförs utan kontrastmedel och de flesta adekvata frågeställningar kan besvaras på detta sätt. Varken oro eller huvudvärk är tillräckliga skäl för att spruta kontrastmedel, oavsett om det är patientens eller remittentens symtom som avses. Moderna datortomografier har tillräckligt god bildkvalitet för att med få undantag kunna åskådliggöra symtomgivande expansiviteter. Många patienter lämnar i onödan blodprover inför en DT hjärna eftersom det finns en utbredd osäkerhet ifall vi kommer ge kontrastmedel eller inte. Det är i princip inte ens obligatoriskt att ta njurfunktionsprov på unga och tidigare friska patienter inför en rutinundersökning med kontrastmedel (men lokala traditioner kan förekomma och ibland är det av logistiska skäl bättre att det finns än att det inte finns). Istället för att lägga till jodkontrastmedel när vi upptäcker oväntade och alarmerande DT-fynd brukar vi hellre följa upp en sådan situation med MR hjärna, som både ger högre grad av bedömbarhet och en större mängd diagnostisk information i allmänhet.

Metastaser utgör en gråzon: Jodkontrastmedel ökar chansen att påvisa dem, i synnerhet små kortikala eller subkortikala metastaser utan omkringliggande ödem – men å andra sidan kan en MR hjärna med kontrastmedel med *ännu* högre säkerhet utesluta detta. Många maligna tillstånd avslöjar sig på en nativ DT på grund av vasogent ödem eller hög attenuering, vilket ändå resulterar i en MR-undersökning i slutändan. Den bäst lämpade situationen för jodkontrast vid DT hjärna är således på patienter där man kan undvika en annars nödvändig kompletterande MR. Det kan exempelvis handla om en patient med känd malignitet och nytillkomna neurologiska symtom, där vi med en rimligt hög säkerhet vill veta om det finns eller inte finns hjärnmetastaser.

Infektion kan utgöra en annan gråzon – vi behöver MR för att ha en rimlig chans att kunna påvisa encefalit, cerebrit eller septiska embolier, och om det redan utvecklats en abscess så missar vi inte det på en nativ datortomografi. Det ska dock inte uteslutas att jodkontrastmedel på DT kan vara användbart, och beslutet kommer i slutändan att fattas på individuell basis av ansvarig radiolog.

Nu för tiden är det allmänt känt att jodhaltiga kontrastmedel har varit och kan vara en utlösande faktor för både allergiliknande överkänslighetsreaktioner och nefropati med risk för njursvikt. En stor kunskapsutveckling har dock ägt rum under de senaste decennierna, och i någon mån har försiktigheten med kontrastmedel paradoxalt släpat efter – vi har blivit mer medvetna om biverkningarna samtidigt som dessa har sjunkit i frekvens. Ett stort utvecklingssteg ägde rum under slutet av 1900-talet när vi gick över från joniska och högosmolära jodkontrastmedel med betydande biverkningsprofil till icke-joniska och låg- eller isoosmolära kontrastmedel, som ger mindre påverkan. Tidigare förekom ”dubbel dos” när urografier gjordes på patienter som hade njursvikt och därmed ett försenat upptag i njurparenkymet – vilket illustrerar det förändrade kunskapsläget.

Så hur tänker vi radiologer, vad är det vi går efter? Angående överkänslighetsreaktioner så brukar vi grovt dela in dem i milda och allvarliga. Bland milda räknas exempelvis utslag, rodnader eller illamående. En patient som tidigare fått milda symtom kan i regel få kontrastmedel igen utan särskild försiktighetsåtgärd, men om möjligt väljer vi ett annat medel än det som utlöste symtomen (det finns ofta några snarlika jodkontrastmedel att välja mellan på en röntgenavdelning). Försenade reaktioner och icke-anafylaktiska reaktioner anses inte öka risken för anafylaxi vid förnyad exponering, och det är viktigt att patienter inte felaktigt klassas som ”allergiska” eftersom kontrastmedel är ett viktigt diagnostiskt verktyg.

Till de allvarliga symtomen räknas bland annat obstruktivitet, sväljningssvårigheter och hypotoni. Om vi ska undersöka en patient som tidigare fått något av detta måste vi fundera över om

och C-D-lära

det kan finnas ett annat sätt att besvara frågeställningen som inte innefattar jodkontrastmedel. Vid lungembolifrågeställning kan exempelvis scintigrafi vara en väg framåt, och en del andra frågeställningar kan besvaras med ultraljud, MR eller nativ DT. Om jod ändå behövs brukar patienten få en förebyggande paraplybehandling med kortison och antihistamin. Det är också viktigt att se till att patienten har en bra PVK (eller två!) för att försäkra sig om att om det finns en bra infart för adekvata mediciner vid en akut reaktion.

Patienter med astma kan ta en extra dos bronkdilatation inför undersökningen. Anafylaktiska reaktioner har som sagt blivit avsevärt mindre vanliga jämfört med tidigare, och för oss radiologer kan det gå flera månader eller år utan att vi blir tillkallade till en patient med akut reaktion.

Risken för att utveckla en nedsatt njurfunktion efter injektion av kontrastmedel (KMN – kontrastmedelsinducerad nefropati/njurskada) har diskuterats och diskuteras fortfarande mycket. Under senare år har det konstaterats att risken för att utveckla kontrastmedelsinducerad nefropati är lägre än vad som tidigare befarats. Risken är dock höjd om patienten har en sänkt njurfunktion. Nuvarande hållning från kontrastmedelsgruppen hos Svensk Förening för Medicinsk Radiologi (SFMR) är att en ökad risk föreligger vid ett GFR lägre än 45, men efter att flera bra studier kommit under senaste åren diskuteras om denna gräns kan komma att sänkas till <30 mL/min och harmoniseras till rekommendationerna i de internationella riktlinjerna ESUR och ACR. Den som vill ha en mer detaljerad diskussion hänvisas till SFMR:s kontrastmedelsgrupps rekommendationer, som uppdateras regelbundet och hittas på SFMR.se > Publicerat > Rekommendationer.

Ett GFR-värde mellan 30 och 45 skall enligt dagens riktlinjer leda till att radiologen gör en individuell bedömning av remissen och väger in vilka icke-renala riskfaktorer som föreligger (i synnerhet om dessa finns nämnda i remissen). Ifall både kreatinin och cystatin har mätts ska båda värdena framgå. När GFR är ännu lägre måste kontrastmedlet fylla en tydlig och vital funktion för att undersökningen ska anses motiverad, och detta bör då diskuteras direkt över telefon.

Kontrastmedlet når njurarna på mindre än en minut, så det faktum att patienten går i hemodialys har ingen profylaktisk effekt, inte ens om dialysen ”synkroniseras” med undersökningen. Ibland har patienter med svår njursvikt som får dialys extra stor risk för nefropati, förutsatt att det finns någon egen njurfunktion kvar som kan ta skada. I dessa fåtal fall är det bra att rådfråga njurmedicinsk expert. Om det istället är en helt utslagen njurfunktion kan vi ge kontrastmedel – ifall det är indicerat förstås.

Kontrastmedelsdosen spelar förstås roll, och då ska alla doser som givits de senaste dygnen adderas ihop till en helhetsbedömning (”nytt krea” kan vara direkt missvisande eftersom kreatininvärdet inte stiger ögonblickligen vid kontrastmedelsorsakad nefropati). Ibland kan kontrastmedelsdosen anpassas efter njurfunktionen, ofta i form av en kvot mellan antal gram givet jod och patientens GFR. Om dosen kontrastmedel blir mycket låg kan rörspänningen i kameran i vissa fall också sänkas för att behålla kontrasteffekten i bilderna.

Det finns även några andra tillstånd där det inte är lika allmänt känt att jodkontrastmedel kan vara ett problem. En obehandlad manifest tyreotoxikos kan försämras och utgör en kontraindikation. Vid misstänkt eller nydiagnostiserad tyroideacancer där undersökning/behandling med radiojod kan bli aktuell ska jodkontrast också undvikas. Det beror på att sköldkörteln mättas med fritt jodid från kontrastmedlet i cirka två månader framåt, vilket gör att det radioaktiva jodet inte binder in i tillräcklig utsträckning.

Det finns också en handfull beskrivna fall av patienter med myastenia gravis som försämrats inom ett dygn efter injektion av jodkontrastmedel (med potentiellt hotande andningssvikt). Evidensläget i frågan är dock lite kluvet, och enligt klinisk erfarenhet finns massor av patienter som utan komplikationer undersökts med kontrastmedel eftersom myastenidiagnosen helt enkelt inte nämnts i remissen. Dock kvarstår rekommendation om att försiktighet ska iakttas angående patienter med bulbära symtom, med beredskap för akut försämring och observation på avdelning efter undersökning.

Sammanfattningsvis är intravaskulära kontrastmedel en del av radiologens vardag och utgör ett viktigt verktyg som förbättrar vår diagnostiska förmåga och underlättar vårt arbete. Parallellt med den snabba utvecklingen av ny hårdvara pågår en utveckling av sätten att använda de intravaskulära kontrastmedlen, samt förståelsen av dess biverkningar. Eftersom kunskapsläget håller på att förändras är det viktigt att hålla sig uppdaterad och att det finns tydliga råd att följa.

K. K-SPACE

Överlag är radiologi en påtagligt profan profession, som saknar spirituella dimensioner. Men när en matematiskt begåvad MR-entusiast börjar prata om K-space, ja då tänds en slags frireligiös gnista i blicken och ibland får rösten en förhöjd och förkunnande kvalitet. Tanken på att kunna röra sig fram och tillbaka mellan vår vanliga, tredimensionella värld och K-space ger helt enkelt utrymme för en esoterisk och fantasieggande eskapism, en känsla av att det finns något mer ”någonstans därute”. Men vad ÄR då detta K-space?

Det finns många likheter och många skillnader mellan DT och MR. Blivande radiologer brukar ha en överdriven uppfattning om skillnaderna och halvvägs in i sin ST kan de tycka att det känns ”självklart” att skriva ett utlåtande på en

Neuroradiologisk A-B

Figur J. Intravenös administration av jodhaltiga kontrastmedel görs rutinmässigt men fordrar kunskaper om fördelar och risker.

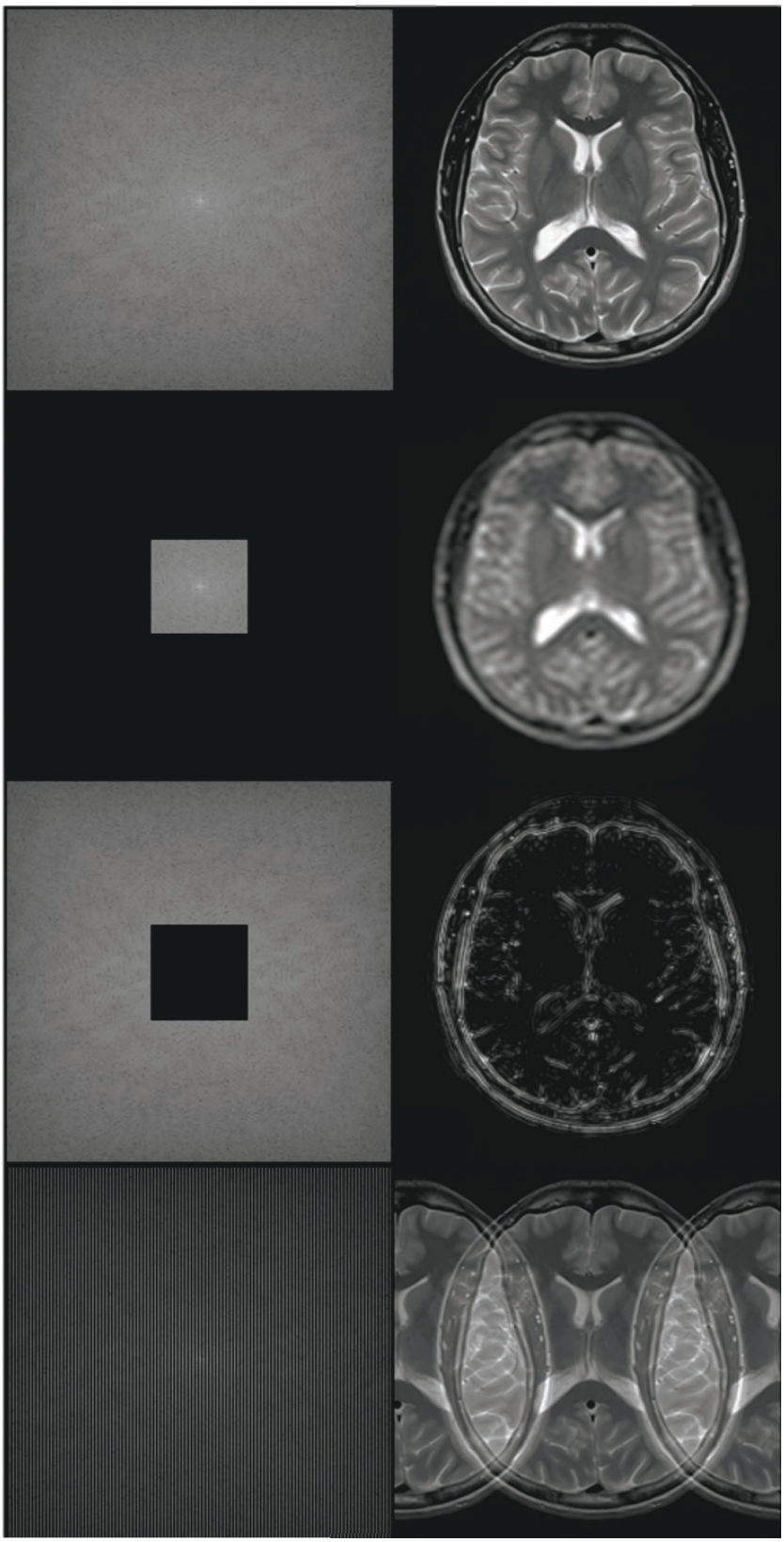
DT hjärna men ”jättesvårt” att skriva ett utlåtande på samma patient om det istället är en MR som utförts. Jag tycker, efter fem år på en neuroradiologisk sektion, att skillnaderna inte ska överdrivas och att det är samma sjukdomar och samma patienter oavsett modalitet. En av de lite mer otippade skillnader som finns handlar om bildens koordinatsystem, eller geografi om man så vill. På en DT-bild ligger en pixel där den ligger, och om den blir ljus eller mörk beror på hur många röntgenstrålar som bromsas eller devieras av dess innehåll. I en MR-kamera finns ingen sådan självklar relation mellan röntgenrör – patient – detektor som på DT. Istället finns en komplex relation mellan en punkt i verkligheten och en pixel i bilden; att kunna mäta signal är en sak – men för att veta var *någonstans* signalen kommer ifrån krävs flera avancerade knep.

Utöver magnetkamerans statiska magnetfält läggs flera ytterligare magnetfält till – gradienter. Som det kan anas på namnet är dessa magnetfält inte homogena utan har sluttande fältstyrkor i laterolateral, anteroposterior samt superoinferior riktning. Eftersom protonerna i olika delar av kroppen utsätts för lite olika starkt magnetfält när alla gradienter samverkar, så kommer också frekvensen på den mätbara signalen skilja sig en aning. En väldigt liten sådan skillnad kan alltså användas för att utläsa *varifrån* signalen kommer. Rådatat från magnetkameran består alltså av ett stort antal oscillerande signaler i aningens olika frekvens. Genom matematiska transformationer kan vi till slut fördela de uppmätta signalerna enligt ett koordinatsystem, vilket i slutändan blir själva MR-bilden. K-space är ett nödvändigt mellansteg, en egen dimension där magnetkameran kan utläsa signaler med olika frekvenser med en ändamålsenlig fördelning. Förhållandet mellan denna matematiska dimension och de ”bilder” som vi är vana att titta på är inte helt intuitiv.

En MR-hjärna som porträtteras direkt i K-space ser ut som en starkt lysande stjärna bakom en molnslöja; en ojämn grå fläck som alltid är ljusast i mitten. En bild och dess motsvarighet i K-space innehåller samma antal pixlar men de är fördelade på ett annat sätt. Den information som finns centralt i K-space innehåller mest information och representerar bildkontrasten, det vill säga de huvudsakliga dragen i bilden. Längre perifert i K-space finns istället detaljinformation som behövs om bilden ska bli skarp och fin. De flesta av oss upplever att detta är djupt kontraintuitivt, men bildmontaget i figur K kan hjälpa oss att förstå. Ta gärna en titt innan du läser vidare!

Den nedersta raden i figur K visar uppkomsten av invikningsartefakter, vilket är en ganska typisk MR-artefakt som uppstår när bildvyn är för liten. Att förstå hur detta går till är överkurs, men att känna till det är bra – invikningsartefakter är nämligen ganska vanligt och kan bland annat yttra sig i att en del patienter har sin egen näsa i nacken!

och C-D-lära



En viktig komponent i de stora framsteg som MR-tekniken har gjort de senaste tjugo åren handlar om att information kan inhämtas mycket snabbare, vilket avsevärt har förkortat tidsåtgången, vilket i sin tur minskar risken att patienterna misslyckas med att ligga still. Många av de knep som fysikerna har välsignat oss med handlar om att ta genvägar i K-space. Bland annat finns geniala sätt att samla in flera rader i K-space ”samtidigt” (under samma repetitionstid), vilket bland annat används i turbospinneko och är mycket användbart kliniskt.

Figur K visar relation mellan K-space (vänstra kolumnen) och MR-bilden (högra kolumnen). På översta raden ses hela K-space och hela MR-bilden (T2 TSE tra). På andra raden ses endast den centrala delen av K-space (det svarta har raderats), vilket resulterar i en bild där de huvudsakliga komponenterna är på plats, men där detaljinformation (upplösning) saknas. Den tredje raden visar det omvända; den komplementära informationen jämfört med rad två. Således visas endast perifera delar av K-space motsvarande den detaljinformation vi nyss saknade, och istället har vi låg bildkontrast. Den nedersta raden visar vad som händer om vi endast inkluderar varannan kolumn från K-space. Detta gör att vår bildvy (field of view) halveras, vilket leder till invikningsartefakter i MR-bilden.

Bilderna i montaget kommer från Johan Berglund, som har en helt underbar föreläsningsserie om MR-fysik som varmt kan rekommenderas till den som vill veta mer.

Neuroradiologisk A-B

L. LYMFOM.

Det tyska citatet som inleder denna artikel påminner oss om att röntgen bara kan ge oss information om makroskopiskt utseende och inte om histologin. Med MR kommer vi några steg till – bland annat kan diffusionsbaserade metoder ge oss information om celltäthet och mikrostruktur, MR-spektroskopi kan avslöja förekomsten av specifika kemiska ämnen, och nya sekvenser som är på väg in kan skvallra om protonöverföring mellan vissa molekyler. Den senaste DT-tekniken med fotonräknande apparater kommer också att innebära en revolution. De senaste tio årens utveckling förebådar en spännande framtid, där vi radiologer fortfarande inte kan framställa histologiska bilder – men kanske bidra med minst lika användbar information på cellnivå och molekylär nivå!

Det är lite av en sport bland neuroradiologer att försöka ”spika” typ och malignitetsgrad varje gång en ny tumör upptäcks eller visas på en rond. Ambitionsnivån ligger väl olika högt på olika kliniker, men oavsett var ribban ligger så går det liksom inte att låta bli att försöka gissa. Hur gissningarna sedan presenteras i ord och text skiljer sig förstås. Det första steget är att skilja extraaxiala från intraaxiala tumörer och solitära från multipla. Detta är den absoluta miniminivån för alla radiologer. En annan viktig distinktion är mellan primär tumör och metastas, vilket inte alltid är uppenbart – många metastaser är solitära vid upptäckt, och glioblastom kan vara *multifokala* (en stor heterogen tumör med flera foci av kontrastmedelsupptag/barriärskada) eller *multicentriska* (flera separata tumörer/tumörkomponenter med till synes normal hjärnvävnad däremellan). Även lymfom kan vara multipla i 20–40 procent av fallen och kan feltolkas som metastaser, vilket vi strax ska återkomma till. Tecken till skelettal remodellering längs en tumör och frånvaro av omkringliggande ödem anses tala för långsam tillväxt. Gliala tumörer brukar delas upp i lågmaligna och högmaligna, där eventuellt kontrastmedelsupptag ofta används (lite grovt) som skiljedelare. Ibland kan olika typer av gliala tumörer (astrocytom, oligodendrogliom o.s.v.) ha distinkta utseenden, andra gånger är det omöjligt att skilja dem åt. Nu är vi uppe på subspecialistnivå; dessa distinktioner bör lämnas åt neuroradiologer som någorlunda regelbundet arbetar med tumörer och som deltar vid multidisciplinära konferenser.

Men spelar det någon roll vad vi säger och skriver då? Vill inte neurokirurgen ändå göra en biopsi för att få fram en exakt diagnos plus den värdefulla genetiska/molekylära subtypen? Och om vi radiologer övertrasserar våra metoders diagnostiska kapacitet genom att alltför ofta gissa och gissa fel, gör vi då inte mer skada än nytta med våra ivriga försök att glänsa? Ett viktigt exempel på när patienten har nytta av de radiologiska detaljerna är när det handlar om lymfom. Det är nämligen inte ovanligt att patienter med hjärntumör behandlas med kortison i högdos i väntan på biopsi/operation, för att kuva ett vasogent ödem och dess associerade symtom – och detta påverkar lymfomet.

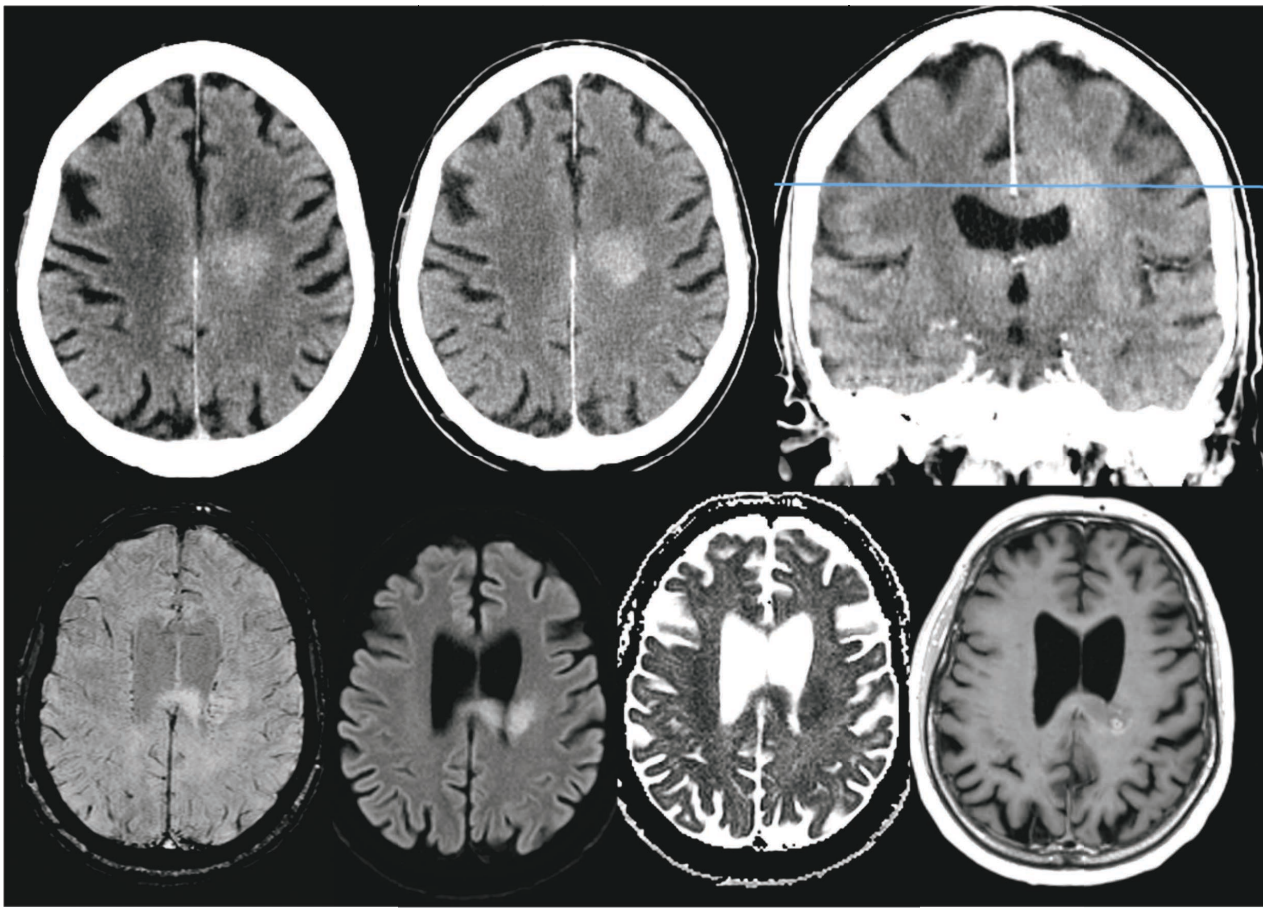
Ett lymfom är en malignitet som uppstår i lymfocyter eller lymfoblaster, i eller utanför det lymfatiska systemet. Ibland kan CNS engageras sekundärt, ofta via hjärnhinnorna, och då kan maligna celler ibland påvisas vid likvoranalys. Ett primärt CNS-lymfom förekommer däremot per definition utan tidigare annat engagemang och yttrar sig som en eller flera mjukdelstumörer intraaxialt, oftast i periventrikulär vit substans.

Kortisonbehandling får tumörerna att snabbt men övergående krympa eller försvinna helt, och kan inducera omfattande apoptos. Detta leder i sin tur till att en biopsi riskerar att bli negativ. Situationen som vi vill undvika är alltså att en mödosamt planerad och invasiv hjärnbiopsi inte ger ett konklusivt resultat, utan måste upprepas efter några veckor/månader varpå patientens behandling försenas. I de fall lymfom är en möjlig differentialdiagnos är det således eftersträvansvärt att om möjligt avvakta med kortison tills biopsin är gjord. En konsekvens blir att dessa patienter behöver handläggas skyndsamt. Det luriga är att patienterna ofta har symtom, som också kan lindras med just kortison fram till dess att den onkologiska behandlingen kan inledas. I de fall den expansiva effekten är så stor att det finns risk för inklämning bör dock kortison sättas in på vitalindikation, men då i samråd med neurokirurg. Situationen som vi vill undvika är således en inkonklusiv hjärnbiopsi genom att avvakta med kortison i de fall lymfom är en rimlig differentialdiagnos. Så hur kan vi undvika det?

Den klassiska bilden av ett primärt CNS-lymfom är en eller några välavgränsade, ovala mjukdelstumörer som ligger i direkt anslutning till ventrikelsystemet och har homogent kontrastmedelsupptag. På MR ses ofta nedsatt diffusion vilket beror på den höga celltätheten, men däremot ses sällan blödningsinslag eller nekros. En del lymfom uppvisar lydigt denna typiska bild, men ibland är utseendet svårt att skilja från metastaser eller fokal inflammation. Om det även finns DT kan det ge en bra ledtråd, eftersom lymfom brukar vara högattenuerande på nativa bilder, vilket inte så ofta ses vid andra tillstånd. Tumören omges oftast av vasogent ödem, dock i mindre utsträckning än vad maligna gliom och metastaser brukar ge upphov till.

Med allt detta sagt finns en stor variation i lymfomens radiologiska utseende, och det är sällan som alla dessa kännetecken föreligger tydligt och samtidigt. När lymfom uppstår hos patienter med nedsatt immunförsvar (till exempel aids) eller immunmodulerande behandling (inklusive steroider) kan utseendet bli ännu mer heterogent, med nekroser och svagare kontrastladdning, och radiologen bör i dessa lägen baka in en hel del ödmjukhet i sitt utlåtande.

och C-D-lära



Figur L visar ett utmanande fall där neuroradiologen på goda grunder inkluderade lymfom som differentialdiagnos. På övre raden ses DT utan och med kontrastmedel. Bilderna visar en solitär, nativt högattenuerande intraaxial mjukdelstumör som ligger längs sidoventrikeln och i viss mån längs corpus callosum, med endast ett minimalt upptag av kontrastmedel. Det finns inget omkringliggande ödem och en försumbar expansiv effekt. MR-bilderna på nedre raden visar i tur och ordning: Inget blödningsinslag eller förkalkning (SWI); en tydlig och jämn diffusionsnedsättning (ljus på b1000 och mörk på ADC); samt ett diskret, fläckigt och ojämnt kontrastmedelsupptag som tecken till barriärskada.

Flera av dessa fynd är förenliga med lymfom: Lokalisationen är helt rätt och den hyperdensa attenueringen på nativ DT (utan samtidig blödning eller förkalkning) stämmer bra. Den jämnt nedsatta diffusionen är också typisk. Samtidigt har den här tumören andra karaktärsdrag som inte är typiska för lymfom. Den är diffus snarare än distinkt avgränsad och kontrastmedelsupptaget är varken högt eller homogent, utan fläckigt och bara diskret. Att tumören kryper längs corpus callosum kan både ses vid lymfom och gliala tumörer. Den kompletta frånvaron av omkringliggande ödem är otypiskt för lymfom men ännu mer otypiskt för högmaligna gliom och metastaser. Den sammantagna neuroradiologiska bedömningen landade till slut i lymfom som den mest sannolika diagnosen. Eftersom det inte fanns något ödem och ingen expansiv effekt var det inga problem att avvakta med kortison i väntan på biopsi. Det här fallet var som sagt diagnostiskt utmanande, och PAD visade ett primärt glioblastom (IDH wt).

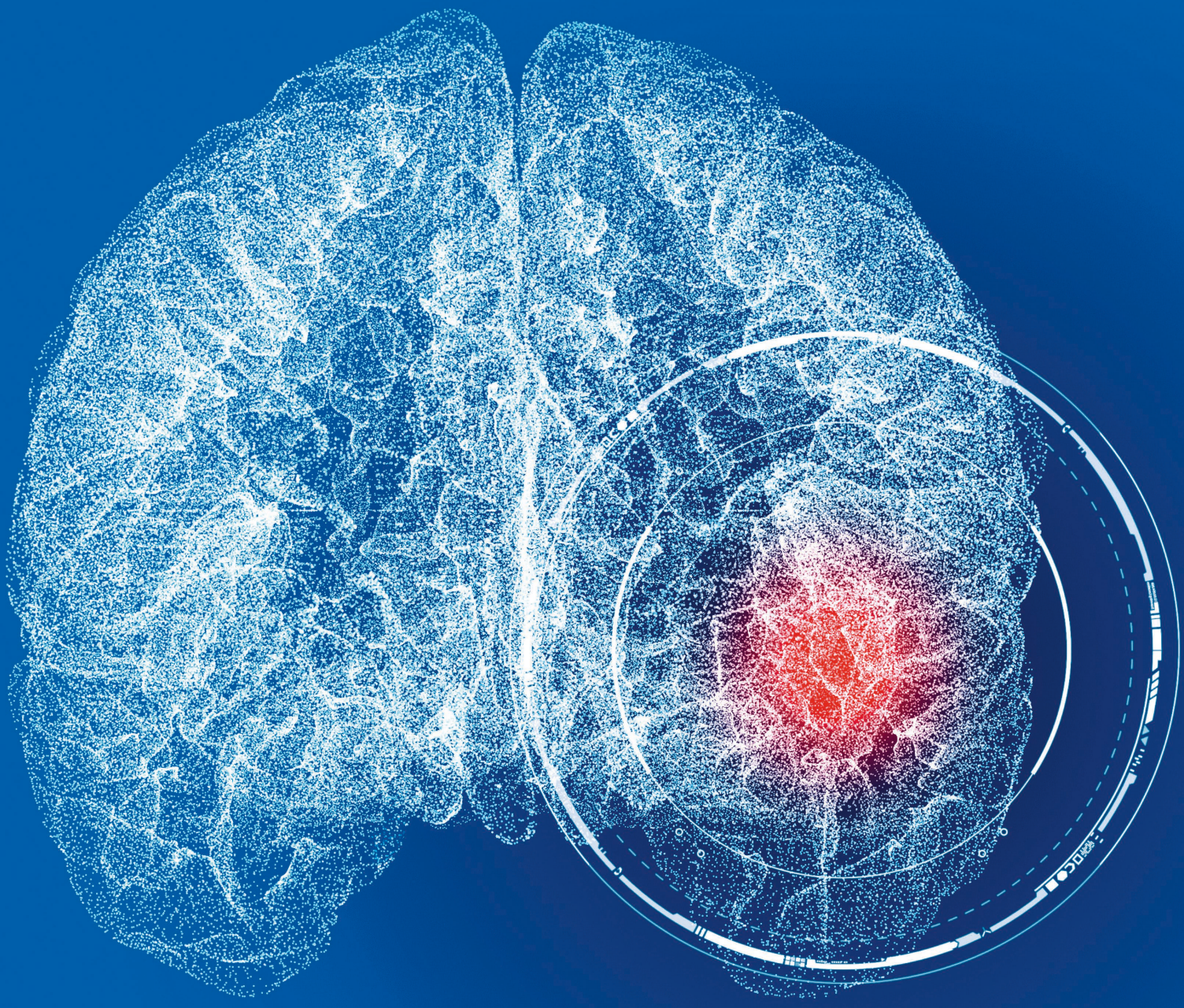
Primära CNS-lymfom utgör 1–5 procent av alla hjärntumörer och ses således inte varje dag. Ibland behöver vi påminnas om att lymfom förekommer och ska handläggas något annorlunda för att öka chansen att tillsammans hantera dessa patienter optimalt – det vill säga att avstå från kortison fram tills en eventuell biopsi är genomförd. Men det är inte alltid så lätt! Figur L visar ett utmanande fall där lymfom övervägdes som differentialdiagnos på goda grunder.

DAVID FÄLLMAR
Neuroradiolog,
Akademiska sjukhuset i Uppsala
david.fallmar@akademiska.se
(återkoppla gärna!)

Faktagranskat av Johan Wikström (professor i neuroradiologi), respektive Göran Hesselager (lymfomintresserad neurokirurg). Stycket om jodkontrastmedel har skrivits i samarbete med Per Liss, som är professor i radiologi och medlem i kontrastmedelsgruppen i SFMR.

Neuroradiologisk A-B

Neuroradiologisk A-B och C-D-lära återkommer i nästa nummer av Neurologi i Sverige. Då kommer David Fällmar att fokusera på bokstäverna M, N, O och P.



och C-D-lära

Hur förbättra **livstillfredsställelse** för personer med **Parkinsons sjukdom?**

Livstillfredsställelse är en subjektiv bedömning av sin livssituation utifrån sina egna behov och önskemål. Ett övergripande mål med rehabiliteringsinsatser för personer med Parkinsons sjukdom är att förbättra livstillfredsställelse. Hittills har kunskapen om livsstillfredsställelse vid Parkinsons sjukdom dock varit låg. **Lina Rosengren**, ST-läkare inom Rehabiliteringsmedicin vid Skånes universitetssjukhus, har studerat detta och presenterar här en sammanfattning av sin avhandling.

Parkinsons sjukdom är en av de vanligaste progredierande neurologiska sjukdomarna. Prevalensen ökar med åldern. I Sverige lever ungefär 20.000 personer med Parkinsons sjukdom och medelåldern för insjuknande är 65 år, men insjuknande så långt ner som i 30-årsåldern är inte helt ovanligt.[1]

Symtomen vid Parkinsons sjukdom består av både de klassiska motoriska symtomen (såsom bradykinesi, rigiditet och tremor) men även en rad icke-motoriska symtom (till exempel fatigue, blås- och tarmdysfunktion, stresskänslighet, sömnsvårigheter, smärta, kognitiv nedsättning och blodtrycksfall). Det finns ingen kurativ eller bromsande behandling för Parkinsons sjukdom i dag, men symtomen går att lindra med bland annat L-dopa, dopaminagonister, COMT- och MAO-hämmare, samt avancerad behandling såsom Duodopapump och Deep Brain Stimulation (DBS).[1]

Parkinsons sjukdom kan upplevas som oförutsägbar och svår att hantera, med en individuell försämring av både motoriska och icke-motoriska symtom, ofta i ett ojämnt mönster.[2] Trots en väl anpassad medicinering leder sjukdomen och dess konsekvenser till en påverkan på individens vardag och hela

livssituation, vilket kan påverka dennes livstillfredsställelse.[3] Funktionsnedsättningarna vid Parkinsons sjukdom kan leda till en rad olika aktivitetsbegränsningar och delaktighetsinskänkningar och personer med Parkinsons sjukdom kan behöva medicinsk rehabilitering för att hantera sjukdomen och dess konsekvenser. För att utvärdera rehabiliteringsinsatser behövs mål och utfallsmått. Ett övergripande mål i modern rehabilitering är att förbättra livstillfredsställelse. Livstillfredsställelse har även föreslagits vara ett ultimat mål vid vård för personer med Parkinsons sjukdom.[4]

> *”Funktionsnedsättningarna vid Parkinsons sjukdom kan leda till en rad olika aktivitetsbegränsningar och delaktighetsinskänkningar och personer med Parkinsons sjukdom kan behöva medicinsk rehabilitering för att hantera sjukdomen och dess konsekvenser.*

Livstillfredsställelse är en subjektiv bedömning av sin livssituation utifrån sina egna behov och önskemål. Det har tidigare visats att förmågan att anpassa sig är viktig för livstillfredsställelse,[5] men kunskapen om livstillfredsställelse för personer med Parkinsons sjukdom saknades helt när arbetet med denna avhandling påbörjades.

NY AVHANDLING MED FYRA DELSTUDIER

Avhandlingen ”On the road to life satisfaction for persons with Parkinson’s disease” har ökat kunskapen om livstillfredsställelse för personer med Parkinsons sjukdom genom publikation av fyra vetenskapliga studier. En metodologisk pluralism med både kvantitativ och kvalitativ metodik har använts för att samla in, analysera och presentera data för att få en bred och djup förståelse av livstillfredsställelse för personer med Parkinsons sjukdom.

Den första delstudien[6] har utvärderat ett skattningsinstruments mätegenskaper för att kunna bedöma livstillfredsställelse. Resultatet visade att skattningsinstrumentet Satisfaction With Life Scale (SWLS) är ett stabilt och tillförlitligt verktyg för att bedöma livstillfredsställelse hos personer med mild till måttlig Parkinsons sjukdom. Genom att använda SWLS som ett screeningsinstrument i det vardagliga kliniska arbetet kan vi hitta de personer med låg livstillfredsställelse som kan behöva extra stöd för att hantera sin livssituation.

> *Detta visar att förmågan att förstå och hantera konsekvenserna av sjukdomen samt att känna sig motiverad, är viktigt för en hög livstillfredsställelse för personer med mild till måttlig Parkinsons sjukdom.*

I den andra delstudien[7] användes SWLS för att kartlägga livstillfredsställelse och faktorer som påverkar livstillfredsställelse för personer med mild till måttlig Parkinsons sjukdom. I studien gjordes en multivariat regressionsanalys, för att se hur olika faktorer samverkade och påverkade livstillfredsställelsen skattad med SWLS. Det var en stor variation av nivån av livstillfredsställelse hos deltagarna, från extremt otillfredsställd till mycket hög tillfredsställelse. I sambandsanalysen visade det sig att tiden efter diagnos hade en signifikant negativ korrelation med SWLS; ju längre tid som deltagarna hade levt med Parkinsons sjukdom desto lägre skattade de sin livstillfredsställelse med SWLS. Det salutogena konceptet ”känsla av sammanhang” (KASAM) hade en signifikant positiv korrelation till livstillfredsställelse; ju starkare KASAM deltagarna hade desto högre skattade de sin livstillfredsställelse. KASAM består av de tre delarna begriplighet, hanterbarhet och meningsfullhet.[8] Detta visar att förmågan att förstå och hantera konsekvenserna av sjukdomen samt att känna sig motiverad, är viktigt för en hög livstillfredsställelse för personer med mild till måttlig Parkinsons sjukdom.

Den tredje[9] och fjärde[10] delstudien har med hjälp av djupintervjuer utforskat innebörden av livstillfredsställelse och adaptation utifrån personernas levda erfarenhet med Parkinsons sjukdom, samt skapat ett nytt vetenskapligt ramverk för hur personer med Parkinsons sjukdom genomgår en förändringsprocess när de lever med sjukdomen. Djupintervjuerna visade att när personer insjuknar i Parkinsons sjukdom genomgår de en förändringsprocess som karaktäriseras av antingen acceptans eller motstånd. Innebörden av olika situationer med sjukdomen, såsom att vänta på diagnos, få en diagnos, hantera läkemedel och så vidare, kan erfaras på olika sätt utifrån acceptans eller motstånd. En del personer accepterar sin situation vilket underlättar för förändringen och den nödvändiga adaptationen som behövs för att hantera den nya livssituationen och på så vis uppnå och bibehålla en hög livstillfredsställelse. Å andra sidan hamnar en del personer i motstånd och kämpar mot sjukdomen och dess konsekvenser. Detta kan fördröja den nödvändiga adaptationen och försämra möjligheterna för en god livstillfredsställelse. Hälso- och sjukvården måste lära sig att känna igen om personer med Parkinsons sjukdom befinner sig i acceptans eller motstånd, för att sedan kunna stödja dem till en god förändringsprocess.

SOCIAL TILLHÖRIGHET MYCKET VIKTIG

I den fjärde delstudien[10] konstaterades att drivet genom förändringsprocessen vid Parkinsons sjukdom är att uppleva social tillhörighet, antingen i familjen, på arbetsplatsen, bland vänner, i en patientförening eller andra delar av samhället, vilket är kopplat till hög livstillfredsställelse. I strävan efter att uppleva social tillhörighet arbetar personer med Parkinsons sjukdom aktivt med olika strategier för att förstå, acceptera, anpassa sig och balansera i den nya livssituationen. När personerna upplever ett sammanhang, när situationen är logisk och förutsägbar kan de gå vidare till nästa steg i förändringsprocessen. När de i stället upplever ovisshet, vid behov av ett nytt läkemedel eller när de hamnar i en ny situation med Parkinsons sjukdom, behöver de ta ett eller flera steg bakåt i processen. Detta är ett krävande arbete och hälso- och sjukvården behöver stödja personer med Parkinsons sjukdom igenom denna förändringsprocess, genom att främja upplevelsen av ett sammanhang och hantera ovissheten. En framgångsrik förändringsprocess kan underlätta för personer med Parkinsons sjukdom att uppleva social tillhörighet, vilket i sin tur är viktigt för livstillfredsställelse. Detta kan göras genom nära samverkan mellan olika professioner i ett interdisciplinärt team och medicinsk rehabilitering.

ÅTERKOMMANDE STÖD BEHÖVS

Sammanfattningsvis är KASAM, adaptation och social tillhörighet viktiga komponenter för livstillfredsställelse för per-

soner med Parkinsons sjukdom. Personerna behöver, till följd av sjukdomens fortskridande karaktär, ett återkommande stöd för att förstå, acceptera, adaptera och balansera i den nya livssituationen för att kunna känna social tillhörighet, och i sin tur en hög livstillfredsställelse. Förändringsprocessen och möjligheten att uppnå en hög livstillfredsställelse kan underlättas genom att stärka de tre delarna av KASAM, vilket skulle kunna göras genom medicinsk rehabilitering med stöd av ett interdisciplinärt team.

Foto: Kennet Ruona

LINA ROSENGREN
PhD, ST-läkare, Rehabiliteringsmedicin, Skånes universitetssjukhus, Lunds universitet
lina.rosengren@med.lu.se

REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Nationella ritklinjer Vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom – sammanfattning med förbättringsområden. 2016, Socialstyrelsens publikationsservice.

2. Chaudhuri KR, Odin P. The challenge of non-motor symptoms in Parkinson's disease. Progress in Brain Research 2010; 184:325-41.

3. Jonasson SB, Rantakokko M, Franzen E, Iwarsson S, Nilsson MH. Prediction of Life Satisfaction in People with Parkinson's Disease. Parkinson's Disease 2020; 2020:1561037.

4. Rosqvist K, Hagell P, Odin P, Ekstrom H, Iwarsson S, Nilsson MH. Factors associated with life satisfaction in Parkinson's disease. Acta Neurologica Scandinavica 2017; 136(1): 64-71.

5. Pavot W, Diener E. The Affective and Cognitive Context of Self-Reported Measures of Subjective Well-Being. Social Indicators Research 1993; 28(1):1-20.

6. Rosengren L, Jonasson SB, Brogardh C, Lexell J. Psychometric properties of the Satisfaction With Life Scale in Parkinson's disease. Acta Neurologica Scandinavica 2015; 132(3):164-70.

7. Rosengren L, Brogardh C, Jacobsson L, Lexell J. Life satisfaction and associated factors in persons with mild to moderate Parkinson's disease. NeuroRehabilitation 2016; 39(2):285-94.

8. Antonovsky A. Unraveling the mystery of health: how people manage stress and stay well. 1987, San Francisco: Jossey-Bass.

9. Rosengren L, Forsberg A, Brogardh C, Lexell J. Life Satisfaction and Adaptation in Persons with Parkinson's Disease-A Qualitative Study. International Journal of Environmental Research and Public Health 2021; 18(6):Article ID 3308

10. Rosengren L, Forsberg A, Brogårdh C, Lexell J. Social Belonging as the Main Concern for Achieving Life Satisfaction When Adapting to Parkinson's Disease. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(16).

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

Kombination av biomarkörer kan identifiera vanlig kognitiv sjukdom

Petronella Kettunen i laboratoriet vid Göteborgs universitet. Foto: Tad Heppner.

På senare år har subkortikal småkärlssjukdom seglat upp som en allt vanligare kognitiv diagnos. Nu visar forskare vid Göteborgs universitet att det går att identifiera patienterna genom att kombinera två olika biomarkörer som mäts i ryggvätska och blod, vilket ökar möjligheten för både behandling och utveckling av läkemedel.

Subkortikal småkärlssjukdom är en av de vanligaste kognitiva sjukdomarna, jämte Alzheimers sjukdom och mixdemens, som är en blandform där Alzheimers sjukdom förekommer tillsammans med kärlskador i hjärnan.

– Subkortikal småkärlssjukdom har tidigare saknat sjukdomsmarkörer vilket innebär att sjukdomen inte enkelt kan identifieras genom ett ryggvätske- eller blodprov. När vi nu öppnar för en möjlighet att identifiera sjukdomen kan denna patientgrupp kanske hjälpas med livsstilsförändringar och blodtryckssänkande medicin, säger Petronella Kettunen, docent i neurobiologi vid Göteborgs universitet och projektledare för Gothenburg Mild Cognitive Impairment study, och studiens förstaförfattare.

I studien har forskarna vid Göteborgs universitet undersökt flera biomarkörer, uppmätta i prov av både ryggvätska och blod, för att undersöka om dessa kan användas för att

skilja på dessa tre vanliga kognitiva sjukdomar. Totalt ingår 170 patienter i studien, inklusive kontrollpersoner.

IDENTIFIERAR SUBKORTIKAL SMÅKÄRLSSJUKDOM

Studien bekräftar att en biomarkör för kärlskada, som baseras på kvoten av proteinet albumin i ryggvätska och blod, var signifikant högre för patienter med subkortikal småkärlssjukdom. Studien presenterar också en ny biomarkör, ett fragment av proteinet amyloid precursor protein (APP) i ryggvätska, som var lägre hos patienter med subkortikal småkärlssjukdom.

– När vi kombinerade biomarkören för kärlskada med proteinfragmentet som vi identifierat kunde vi se att möjligheterna att separera patienter med subkortikal småkärlssjukdom både från kontrollpersoner, patienter med Alzheimers sjukdom och patienter med mixdemens förbättrades, säger Petronella Kettunen.

VÄLDEFINIERADE FORSKNINGSUNDERLAG

Fyndet innebär också att möjligheterna att renodla patientunderlag under kliniska prövningar för nya läkemedel blir bättre. Det är viktigt att kunna diagnostisera patienter med dessa sjukdomar, eftersom studier på nya behandlingar för respektive sjukdom behöver göras på grupper av patienter som har den sjukdom som det undersökta läkemedlet är tänkt att användas för.

– För en behandlingsstudie för exempelvis Alzheimers sjukdom behöver man veta att alla patienter har alzheimer och inte en annan kognitiv sjukdom, annars blir inte resultatet rättvisande, förklarar Petronella Kettunen.

Resultaten publiceras i den amerikanska alzheimerföreningens vetenskapliga tidskrift Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring:

Kettunen P, Bjerke M, Eckerström C, Jonsson M, Zetterberg H, Blennow K, Svensson J & Wallin A. Blood-brain barrier dysfunction and reduced cerebrospinal fluid levels of soluble amyloid precursor protein-β in patients with subcortical small-vessel disease. Alzheimer's Dement 2022; 14:e12296. https://doi.org/10.1002/dad2.12296.

ELIN LINDSTRÖM
Kommunikatör, Sahlgrenska akademin vid Göteborgs universitet

Denna artikel har tidigare publicerats den 30 mars 2022 på akademiliv.se, Sahlgrenska akademins personaltidning på nätet.

ALZHEIMER & SUBKORTIKAL SMÅKÄRLSSJUKDOM

• Alzheimers sjukdom utvecklas gradvis. Sjukdomen ger oftast minnesförlust tidigt i sjukdomsutvecklingen eftersom de hjärnregioner som ansvarar för denna funktion bryts ned.

• Subkortikal småkärlssjukdom påverkar däremot kärlen djupt inne i hjärnan, under hjärnbarken, och de kognitiva symtomen blir därför annorlunda. Ofta insjuknar patienten plötslig med personlighetsförändringar och en långsammare tankeförmåga, innan minnet blir märkbart försämrat.

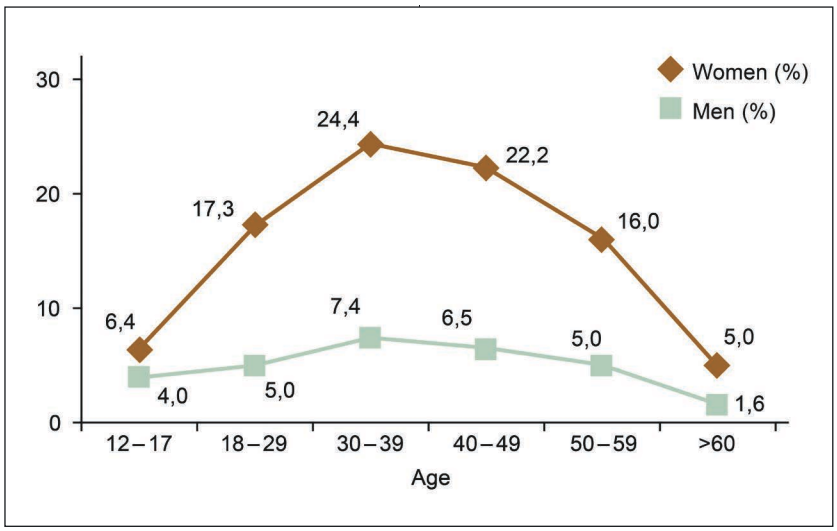
• Småkärlssjukdom kan kopplas till högt blodtryck, och patienter uppvisar ofta små hjärninfarkter och andra kärlskador i den vita substansen. Patienter med subkortikal småkärlssjukdom utgör en stor del av fallen inom sjukdomsgruppen vaskulär kognitiv sjukdom.

Könshormon

Migrän är bland de mest plågsamma kroniska sjukdomarna som finns. Sjukdomen har en mycket stor socioekonomisk påverkan, är underdiagnostiserad och underbehandlad. Prevalensen av migrän är påtagligt större bland kvinnor. Varför är det så? Det försöker **Lars Edvinsson**, professor vid Lunds universitet, och hans forskargrupp ta reda på.

Migrän är en episodisk primär huvudvärkssjukdom som påverkar en av nio vuxna personer och spritt i hela världen. Den vanligaste formen är migrän utan aura, medan migrän med aura finns hos cirka 20 procent (oftast en synfältspåverkan i början av anfallet med en duration av 20–60 minuter). Detta följes av symtom som måttlig till svår ensidig huvudvärk, illamående/kräkning och ljud-/ljusöverkänslighet. Attackerna varar typiskt mellan 4 till 72 timmar. Incidensen varierar mycket mellan individer som har något enstaka anfall per år till dem som har flera attacker varje månad. Även hos individer kan det variera med perioder av enstaka till flera anfall per månad. Effekterna på individplan kan var mycket uttalade med oförmåga att ha normalt liv, påverkad utbildning och möjlighet att ha ett arbete. Familjelivet kan vara starkt begränsat. Det är väl känt att kvinnor har cirka 2–3 gånger mer migrän än män men orsaken har debatterats under århundranden.[1]

och migrän



Kliniskt har man visat att kvinnor har längre attacker, ökad risk för länge attacker, ökad risk för återkommande huvudvärk, större allmänpåverkan och längre tid till att komma tillbaka i balans.

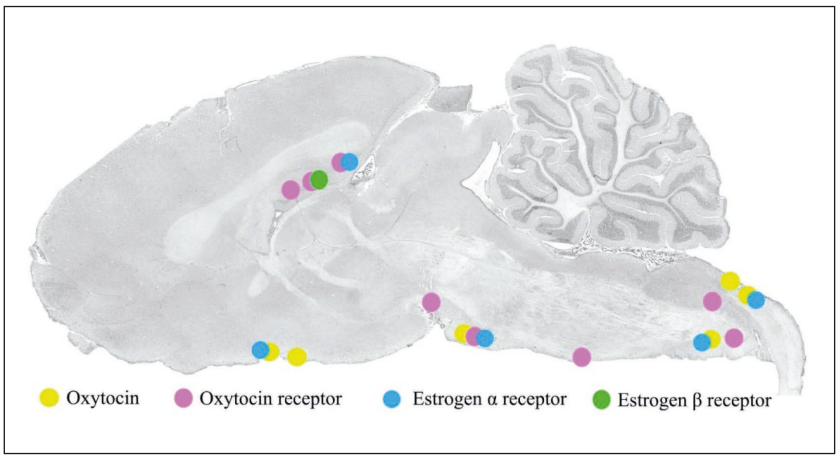
Prevalens av migrän är påtagligt större hos kvinnor. I kliniska studier ser man ofta att det är cirka 75 procent av deltagarna som är kvinnor. Migrän finns hos barn men då i ungefär lika stor omfattning. Efter puberteten ökar det hos kvinnorna och drabbar dem påtagligt i åldersgruppen 15–49 år; efter menopaus minskar migrän långsamt för att efter något 10-tal år närma sig prevalensen hos män. Kliniskt har man visat att kvinnor har längre attacker, ökad risk för länge attacker, ökad risk för återkommande huvudvärk, större allmänpåverkan och längre tid till att komma tillbaka i balans. Vidare är det mest vanligt med kvinnor i gruppen personer med kronisk migrän; det vill säga fler dagar med migränhuvudvärk än dagar utan. Bördan är därför tyngre och påverkan av livet i stort under de mest aktiva åren av livet.

FINNS DET NÅGON GENETISK ORSAK?

Man har under åren diskuterat om det finns en genetisk skillnad att få migrän mellan män och kvinnor. Man har diskuterat ifall migrän kan vara ett autosomalt dominant tillstånd medan män skulle ha en autosomalt recessiv benägenhet. En alternativ förklaring skulle kunna vara en medfödd faktor som mitokondrie-DNA. Det som talar emot det är att pojkar och flickor i stort har lika mycket migrän och att mot ålderns höst när hormonskillnaderna ebbat ut så närmar sig förekomsten mellan könen åter. Två nyligen genomförda genetiska studier tyder på en annan förklaring. Gormley et al visade att endast 1 av 38 migränassocierade genloci hade relation till X-kromosomer.[2] Denna studie utvidgades nyligen till en ännu större GWAS-studie och kunde då identifiera 123 loci som länkades till migrän, men det förelåg inte någon specifik aggregering till X-kromosomer. Min slutsats är att kanske har män och kvinnor lika stor genetisk benägenhet att få migrän; det som skiljer könen åt är de dynamiska förändringarna som sker i kvinnliga könshormon från pubertet till menopaus. De studier som gjorts på försöksdjur och i viss mån också på humant material har inte visat på något som väsentligt motsäger denna hypotes. Dessa pekar istället mot vår hypotes – att det inte finns någon genetisk skillnad mellan könen utan skillnaden kan bero på de fluktuationer som kvinnor i fertil ålder har i cirkulerande nivåer av östrogen, progesteron och oxytocin under en menstruationscykel.[3]

CGRP OCH MIGRÄN

Signalsubstansen CGRP (kalcitonin gen-relaterad peptid) frisätts vid migränanfall från trigeminusgangliet eller dess utlöpare.[4] Genom att antingen hämma eller binda CGRP kan sjukdomar som migrän lindras. CGRP är ett protein som finns rikligt i hjärnan och i kroppen. När den frisläpps sprids CGRP ut genom kroppen och fungerar som en ”nyckel” till ”lås” på CGRP-receptorerna. CGRP-receptorer finns på utsidan av celler i hela kroppen och när dessa ”låses upp” av CGRP utför dessa celler ett brett spektrum av uppgifter, till exempel att släppa ut andra molekyler och sända signaler. CGRP fungerar därmed som en slags kemisk budbärare.



CGRP är särskilt utbredd i huvudnerven (trigeminusnerven) som är ansvarig för smärtsinnet i huvudet och nacken. När CGRP släpps kan det orsaka inflammation, vasodilatation och sensitisering av smärtnerver, vilket verkar vara en bidragande orsak till den kraftiga smärtan vid ett migränanfall (måttlig till svår huvudvärk >4–10 på VAS-skalan). Preliminära fynd visar att det så kallade trigeminussystemet är det som orsakar merparten av all huvudvärk som människan förnimmer. Trigeminusnerven är den del av nervsystemet som skickar smärta, beröring och temperaturförnimmelser från ansiktet/huvudet, såväl extra- som intrakraniellt till hjärnan.

Migrän har en mycket stor socioekonomisk påverkan, är underdiagnostiserad och underbehandlad, arbetet påverkas såväl av frånvaro som lägre kvalitet på insatsen.

HUR KAN KÖNSHORMON PÅVERKA SMÄRTA VID MIGRÄN?

Vetvik och MacGregor föreslog att könshormon som östrogen och progesteron kan påverka varandra, men hur?[1,5] De förde fram att dessa fettlösliga hormon kan komma in i CNS och där påverka smärtcentra. Vi har nyligen genomfört studier av östrogen- och oxytocinreceptorförekomst i CNS. Det är riktig att det finns ganska rikligt av dessa hormoners receptorer i centra i CNS som är relaterade till migrän,[6,7] men även i områden som inte tidigare varit aktuella i migrändiskussionerna. Figur 1 visar översiktligt på de tre specifika östrogenreceptorerna (ERα, ERβ, och GPER) samt den nu kända oxytocinreceptorn (OXTR). Då östrogen och oxytocin, precis som progesteron är fettlösliga kan de dynamiska nivåerna man ser i plasma kunna påverka dessa receptorer i hjärnan.

Vi har i trigeminusgangliet funnit att samma nervceller som förmedlar olika typer av smärta också innehåller östrogen- och oxytocinreceptorer. Genom att dessa könshormon finns i blodet och att trigeminusgangliet saknar blod-hjärnbarriär, kan de ganska lätt komma i kontakt med nervcellerna i trigeminusgangliet och reglera dess aktivitet. Både östrogen- och oxytocinreceptorerna finns på såväl C-fiber som A -neuron i trigeminusgangliet.

MENSTRUATIONSRELATERAD MIGRÄN

En subgrupp som identifierats hos kvinnor (20–25 procent) som får sina migränanfall i nära anslutning till menstruationscykeln och kan således mera klart länkas till förändringar i de cirkulerande nivåerna av kvinnans könshormon.[5] Definitionen av typisk menstruationsrelaterad migrän är att det förekommer mellan 2 dagar före menstruation och 3 dagar efter blödningen, och att det förekommer vid minst 2 av 3 på varandra följande menstruationer. Patofysiologin anges bero på ”estrogen-withdrawal”. Behandling med östrogen kunde fördröja attacken men inte ta bort anfallet. I klinisk praxis använder man ofta p-piller (till exempel att bara ta de 3 veckorna som innehåller hormon eller kanske till och med lite högre dos av östrogenpiller). Ett annat förslag är att prova spiral som ger en mer konstant nivå av östrogen. Givetvis finns det mycket man ska ta fasta på och beakta vid insättande av östrogen (se FASS) då det kan förvärra bröstcancer och ge högre risk för blodpropp hos individer med ökad risk för dessa tillstånd.

HUR SER FRAMTIDEN UT?

Vår kunskap om hur dessa hormoner påverkar biologin bakom migränanfallen är inte klarlagd. Det finns enstaka observationer som pekar på att östrogen, progesteron och oxytocin kan påverka varandras transkription, men det finns inte någon kunskap om hur könshormonerna reglerar CGRP-familjens signalering och därmed hur de kan styra migränattacker och dess associerade symtom och är vad vi har initierat forskning kring. Detta kan förbättra livskvalitet inte enbart för de som själv drabbas av migrän (15 procent i världen) utan alla närstående som också påverkas. Migrän har en mycket stor socioekonomisk påverkan, är underdiagnostiserad och underbehandlad, arbetet påverkas såväl av frånvaro som lägre kvalitet på insatsen. Global Burden of Disease-projektet har visat att migrän är bland de mest plågsamma kroniska sjukdomarna som finns.[8]

Foto: Lina Haskel

LARS EDVINSSON
Professor, överläkare, avdelningen för medicin, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet
lars.edvinsson@med.lu.se

REFERENSER

1. Vetvik KG & MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. Lancet Neurol 2017; 16(1):76-87.

2. Gormley P, Antilla V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. Nat Genet 2016; 48(8):856-66.

3. Krause DN, Warfvinge K, Haanes KA, Edvinsson L. Hormonal influences in migraine - interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. Nat Rev Neurol 2021; 17(10):621-633.

4. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. Nat Rev Neurol 2018; 14(6):338-350.

5. Vetvik KG & MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. Lancet Neurol 2021; 16(1):76-87.

6. Warfvinge K, Krause DN, Maddahi A, et al. Oxytocin as a regulatory neuropeptide in the trigeminovascular system: Localization, expression and function of oxytocin and oxytocin receptors. Cephalalgia 2020; 40(12):1283-1295.

7. Warfvinge K, Krause DN, Maddahi A, et al. Estrogen receptors α, β and GPER in the CNS and trigeminal system - molecular and functional aspects. J Headache Pain 2020;

8. Reuter U. GBD 2016: still no improvement in the burden of migraine. Lancet Neurol 2018; 17(11):929-930.

Svenska Neurologföreningens **arbetsmiljöenkät**

Svenska Neurologföreningen har under verksamhetsåret 2021–2022 haft klinisk arbetsmiljö som en av sina fokusfrågor. En aktuell medlemsundersökning visar att svenska neurologer är mycket nöjda med sitt specialitetsval och att en stor majoritet upplever att deras närmaste chef är mottaglig för diskussioner om arbetsmiljön. Mer oroande är att många inte upplever sig ha god fysisk och psykisk arbetsmiljö, uppfattar sig ha fått sämre hälsa av sitt arbete inom neurologi och inte ha möjlighet att delta i kollegiala forum. Svenska Neurologföreningen hoppas att resultatet av medlemsundersökningen ska kunna ligga till grund för lokala diskussioner om neurologers arbetsmiljö och förbättringsarbete, skriver styrelsen genom ordförande Johan Zelano.

För att förbättra kunskapsläget om svenska neurologers arbetsmiljö har Svenska Neurologföreningen under hösten 2021 genomfört en medlemsundersökning om arbetsbelastning, fysisk och psykosocial arbetsmiljö. Frågorna gällde också vilken mottaglighet man uppfattar hos sin ledning för diskussioner om dessa frågeställningar. Den här artikeln baseras på en rapport av undersökningens resultat som godkändes av Svenska Neurologföreningens styrelse i mars 2022.

METOD

En webbenkät genomfördes med verktyget Surveymonkey under oktober–december 2021. Länken distribuerades till föreningens medlemmar via medlemsmail, med en påminnelse. Totalt besvarades enkäten av 63 personer, vilket innebär en uppskattad svarsfrekvens på ungefär 20 procent av medlemsmailets mottagare.

RESULTAT

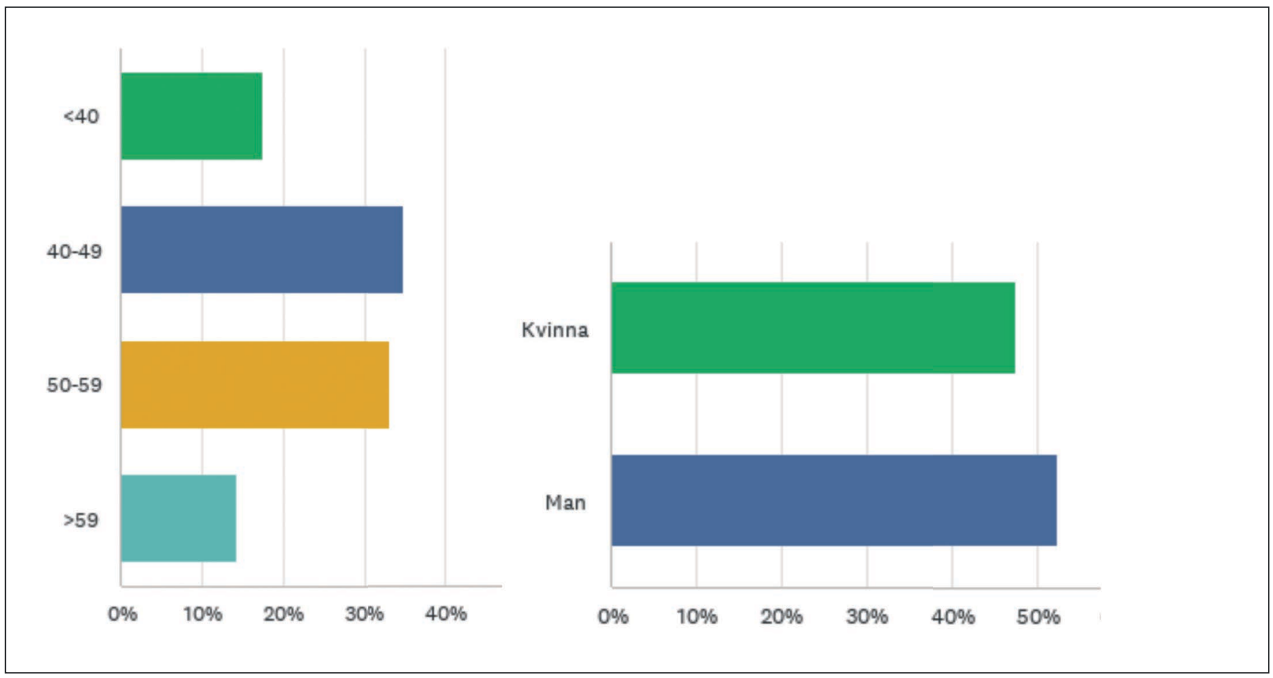
Den vanligaste åldersgruppen bland de svarande var 40–59 år, något flera män än kvinnor. Den största gruppen var överläkare i neurologi (63 procent), följt av specialistläkare (24 procent) och ST-läkare (10 procent). De flesta svarande (63 procent) hade ingen akademisk meritering, 24 procent var disputerade och 11 procent docenter. Över två tredjedelar (70 procent) hade arbetat med neurologi i mer än 10 år. Sjukvårdsregioner i hela Sverige fanns representerade bland dem som besvarade enkäten.

Fysisk arbetsmiljö

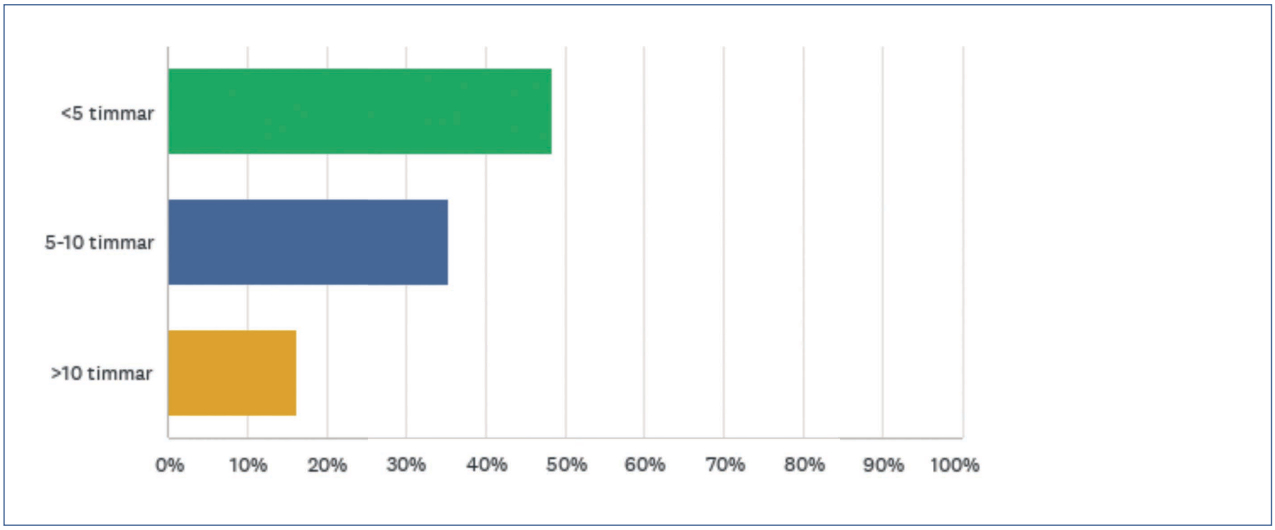
43 procent svarade att de inte var nöjda med sin fysiska arbetsmiljö. Hela 87 procent hade tillgång till egen skrivbordplats och endast 17 procent angav att de arbetade i öppet kontorslandskap. 81 procent upplevde att deras närmaste chef var mottaglig för diskussioner om den fysiska arbetsmiljön.

Psykosocial arbetsmiljö

32 procent angav att de inte var nöjda med sin psykosociala arbetsmiljö. Hela 64 procent angav att de inte hade någon tid avsatt för egen fortbildning och 43 procent att det antingen inte fanns något lämpligt kollegialt forum för att diskutera svåra patientfall, eller att de inte hade tid att gå dit. Mer än hälften (52 procent) hade arbetat över minst fem



Figur 1. Åldersgrupper och angivet kön för dem som svarade.



Figur 2. Hur många timmar utöver betald arbetstid har du arbetat i snitt per vecka under de senaste 3 veckorna?

timmar per vecka de senaste tre veckorna och 60 procent angav att det var främst kliniskt arbete som övertiden använts till.

Omkring 80 procent upplevde att deras närmaste chef var mottaglig för diskussioner om den psykosociala arbetsmiljön.

Övergripande frågor

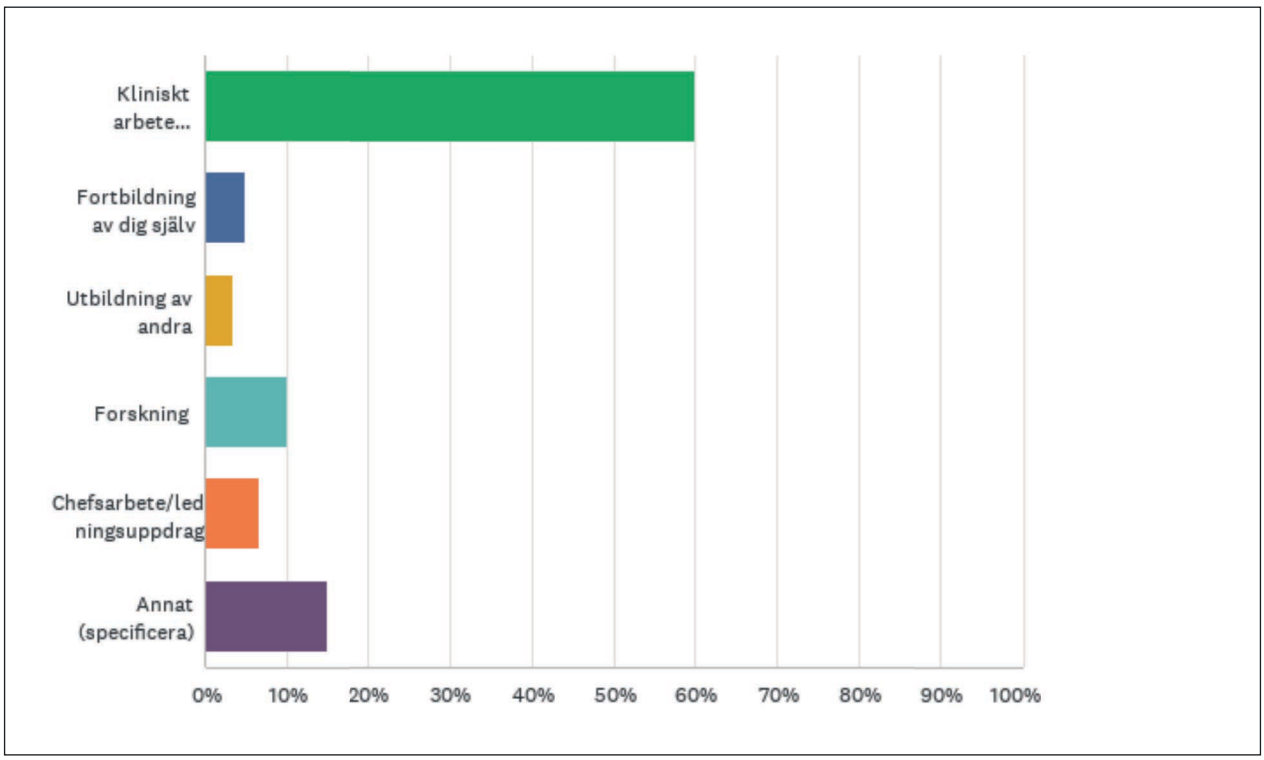
En tredjedel av de svarande övervägde att byta arbetsplats av arbetsmiljöskäl och hälften (51 procent) angav att deras hälsa försämrats på grund av deras arbete med neurologi det senaste året. Endast 13 procent angav att de hade möjlighet att ta ut friskvård under arbetstid.

När de svarande ombads ange hur nöjda de var med sitt specialitetsval (skala 0 till 100) var det genomsnittliga svaret 84.

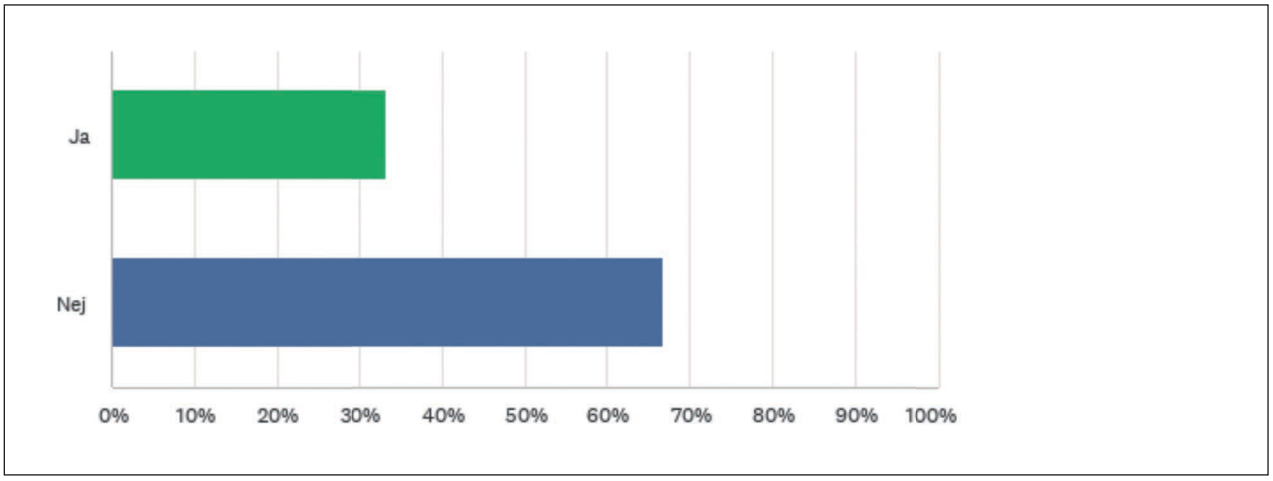
> *När de svarande ombads ange hur nöjda de var med sitt specialitetsval (skala 0 till 100) var det genomsnittliga svaret 84.*

TOLKNING

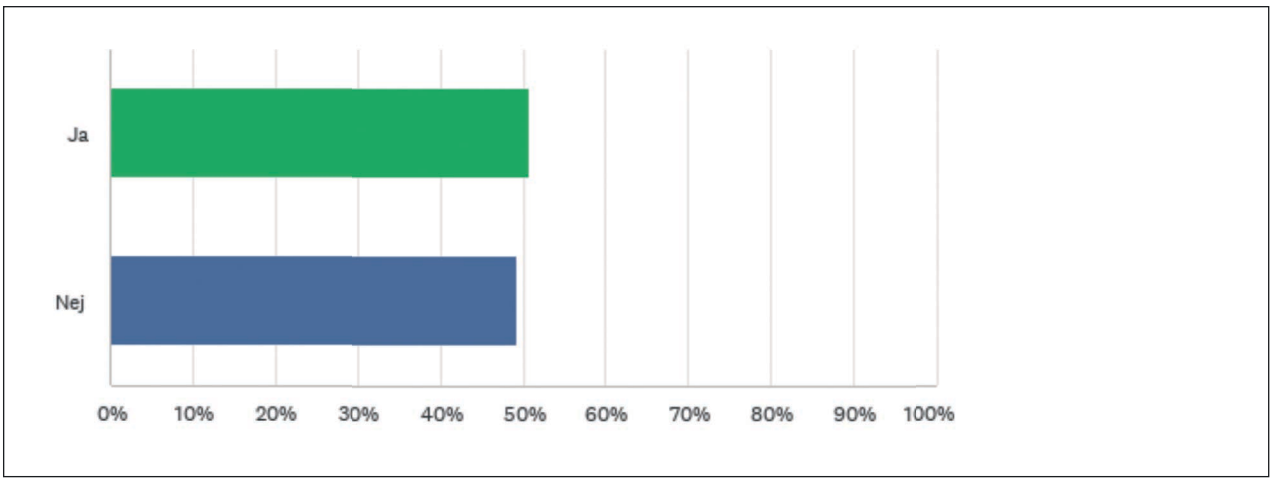
I USA har neurologföreningen AAN identifierat ett stort problem med utmattning, även hos yngre kollegor.[1,2] Riskfaktorer var bristfälliga IT-system, administrativ börda, hög klinisk arbetsbelastning och avsaknad av kollegiala



Figur 3. Vad användes övertidstimmarna du redovisade i föregående fråga i huvudsak till?



Figur 4. Överväger du att byta arbete av arbetsmiljöskäl?



Figur 5. Upplever du att ditt arbete i neurologi påverkat din hälsa negativt det senaste året?

En stor majoritet upplever också att deras närmaste chef är mottaglig för diskussioner om arbetsmiljön.

forum. Frågorna i Svenska Neurologföreningens enkät gällde därför särskilt arbetsbelastning, fysisk och psykosocial arbetsmiljö och vilken mottaglighet man uppfattar hos sin egen ledning för diskussioner om dessa frågeställningar. Målet var att belysa svenska neurologers kliniska arbetsmiljö och öka kunskapen om specifika förutsättningar inom specialiteten, vilket inte alltid fångas av arbetsgivarnas mer standardiserade arbetsmiljöenkäter.

Positiva resultat – specialitetsval och chefadialog

Svaren på enkäten visar att neurologer – också så pass långt in i karriären som tio år – är mycket nöjda med sitt specialitetsval. En stor majoritet upplever också att deras närmaste chef är mottaglig för diskussioner om arbetsmiljön.

Negativa resultat – fortbildning, arbetsbelastning och avsaknad av kollegiala forum

De mer oroande resultaten i enkäten gäller arbetsbelastning, avsaknad av fortbildningstid och brist på kollegiala forum. Många rapporterade övertidsarbete, som i huvudsak användes till kliniska arbetsuppgifter. En stor andel svarande hade antingen inte tillgång till kollegiala forum eller möjlighet att gå dit. Den bild som tonar fram är en ökad klinisk arbetsbelastning och sviktande stödstrukturer. Att bygga upp en stor fortbildningsskuld är knappast en hållbar strategi, utan här krävs åtgärder.

En oroande hög andel svarande uppger att deras hälsa påverkats negativt av deras arbete med neurologi det senaste året. I fritextkommentarer rapporterades såväl sömnsvårigheter som annan stressrelaterad problematik.

VAD BEHÖVER GÖRAS?

Svenska Neurologföreningens medlemsundersökning visar att svenska neurologer upplever problem med såväl fysisk som psykosocial arbetsmiljö. Hög arbetsbelastning är vanligt. Vilka åtgärder som behövs varierar med varje neurologisk vårdgivares omständigheter, men några förslag går ändå att lämna på mer allmän nivå.

Minskad administrativ börda är sannolikt en avgörande faktor. Det finns en trend i samhället att allt mer måste styrkas med läkarintyg. Neurologins utveckling där medicinska framsteg gör att allt fler kan leva längre och bättre med neurologisk sjukdom innebär en klar risk för att neurologer överbelastas av krav på att i intyg beskriva funktionsnedsättning. Svenska Neurologföreningens medlemsundersökning om intyg visade 2020 att neurologer redan ägnar en avsevärd del av sin arbetstid åt att skriva intyg: 79 procent av svarande neurologer ansåg att de inte hade tillräckligt med tid för att skriva de intyg som efterfrågas under ordinarie klinisk arbetstid. Lika stor andel svarade att intygsskrivandet tränger undan klinisk verksamhet och 44 procent uppskattade att de i genomsnitt lägger 45 minuter eller mer per dag på intygsärenden.[3] Åtgärder behövs och neurologiska vårdgivare behöver dels engagera sig i dialog med dem som kräver intyg, dels undersöka vilka stödinsatser som kan sättas in för intygsskrivande läkare (digitala verktyg för att samla in den information som ska anges i intyget, bedömningar av andra professioner, med mera).

Kollegiala forum behöver också förstärkas. Neurologi är fortsatt en mycket klinisk specialitet där erfarenhet är avgörande för såväl diagnostik som behandling. Möjligheten att diskutera svåra patientfall med kollegor är mycket viktig. Svenska Neurologföreningens undersökning visar att detta sviktar hos flera vårdgivare.

Svenska Neurologföreningens undersökning pekar på flera områden där det finns förbättringspotential vad gäller främst den psykosociala arbetsmiljön. Varje neurolog är verksam vid en specifik vårdgivare med unika utmaningar och förutsättningar, men föreningen hoppas att enkätens resultat kan inspirera till lokal diskussion, inventering och förbättringsarbete.

JOHAN ZELANO
Ordförande Svenska Neurologföreningen
johan.zelando@vgregion.se

REFERENSER

1. Busis NA, Shanafelt TD, Keran CM, Levin KH, Schwarz HB, Molano JR, et al. Burnout, career satisfaction, and well-being among US neurologists in 2016. Neurology. 2017;88(8):797-808.

2. Levin KH, Shanafelt TD, Keran CM, Busis NA, Foster LA, Molano JRV, et al. Burnout, career satisfaction, and well-being among US neurology residents and fellows in 2016. Neurology. 2017;89(5):492-501.

3. Iacobaeus E, Zelano J. Neurologföreningen välkomnar förbundets sjukskrivningspolicy. Läkartidningen 2021.

Terapiinriktad utbildning för huvudvärkssjuksköterskor

FORTBILDNING FÖR FRAMTIDEN

Huvudvärkssjuksköterskan Anno 2022

Teva arrangerar den 6-7 oktober utbildningen:

Huvudvärkssjuksköterskan Anno 2022

”En utbildning av huvudvärkssjuksköterskor för huvudvärkssjuksköterskor”

Syfte med utbildningen är att ge sjuksköterskor som arbetar med huvudvärkspatienter ytterligare kunskaper för sin roll.

Anmäl senast 22 september*

Utdrag ur programmet

”Vanlig” huvudvärk, migrän och varningssignaler	***Rune Johansson,*** Överläkare och neurolog Neurologi- och rehabiliteringsklin, Centralsjukhuset i Karlstad
Akut och profylaktisk migränbehandling	***Martin Tamtè,*** Leg. apotekare, PhD i neurofysiologi Medical Advisor på Teva Sweden
Din roll som huvudvärkssjuksköterska	***Elisabeth Forsberg,*** Sjuksköterska Neurologklin Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge ***Madeleine Berg,*** Sjuksköterska Neurologklin Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
Bemötande/motiverande samtal	***Monicha Norén,*** Forskningssköterska Migränkliniken Värnamo
Hormoner och Migrän, den senaste forskningen	***Lars Edvinsson,*** Professor. Dr. Lunds Universitetssjukhus, Ordf. Svenska Huvudvärkssällskapet

Anmäl dig på:
tevacare.se/utbildning-6-7-oktober

Utbildningen är kostnadsfri för deltagaren och Teva Sweden AB står för lokal, enklare förtäring samt föreläsarnas kostnader under utbildningsdagarna. Deltagarna bekostar själva eventuella resor och logi.

* Observera, om du önskar boka ett av de reserverade rummen är sista anmälningsdag den 5 september.

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

MIG-SE-00010 April 2022

18-19 November 2022
Clarion Hotel Malmö Live, Sweden

Nordic Migraine Symposium 22

SAVE THE DATE

The many faces and phases of migraine

Teva is happy to announce the 4th Nordic Migraine Symposium, which will be held at Clarion Hotel Malmö Live, in Malmö, Sweden.

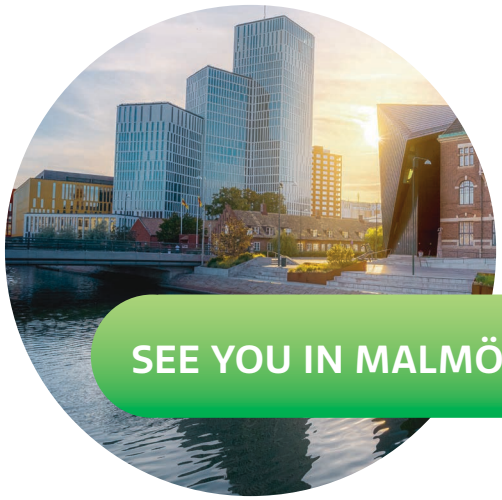
The Steering Committee consists of:

Mattias Linde, (Professor of Neurology in the Department of Neuroscience, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, and Consultant Neurologist at the Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg), Sweden

Messoud Ashina, (Professor of Neurology at Rigshospitalet Glostrup), Denmark.

Mikko Kallela, (Assistant Professor, Neurology specialist at Helsinki University Central Hospital and Helsinki Headache Center), Finland.

Anne Christine Poole, (General practitioner and headache specialist at Oslo Headache Clinic), Norway.



Final agenda and instructions for registration will be sent out later. Until then, please save the date 18-19 November 2022.

For more information, go to **www.nordicmigrainesymposium.com**

Best regards,
Teva Nordic and the Steering Committee

If you have any questions, please contact:
Fredrik Blomstrand, Medical Director CNS Nordics
E-mail: Fredrik.Blomstrand@teva.se

teva

Teva Sweden | P.O. Box 1070 | 25110 Helsingborg | Tel: +46 42 12 11 00 | www.teva.se

MIG-SE-NP-00052 April 2022

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

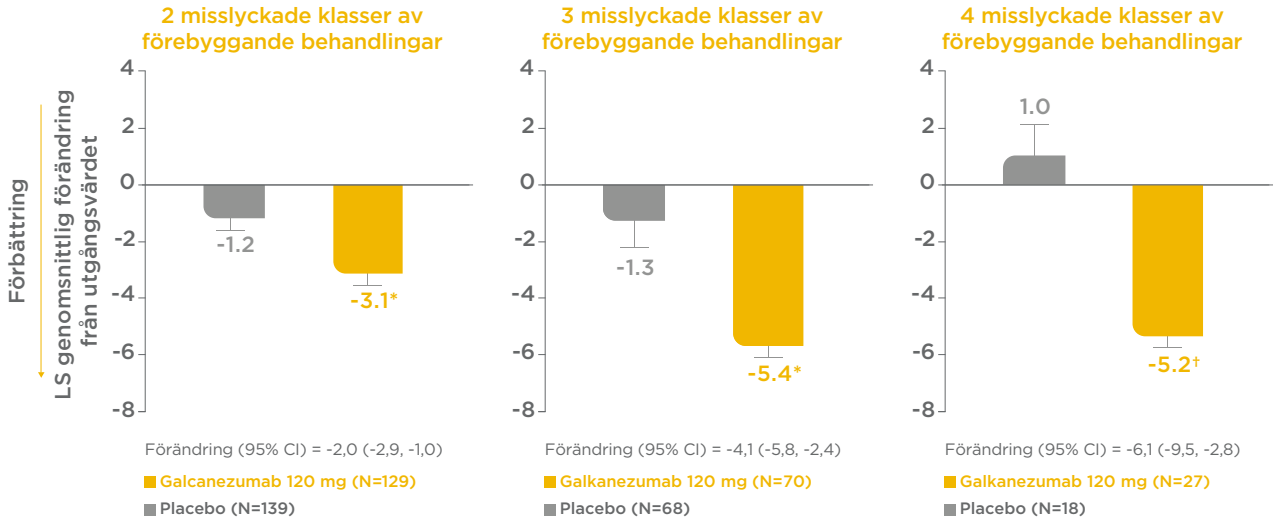
Neurologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, **www.neurologiisverige.se**

Emgality®▼
(galcanezumab) injection

Emgality minskade signifikant genomsnittliga antalet migränhuvudvärkdagar per månad jämfört med placebo hos patienter med kronisk och episodisk migrän för vilka tidigare migränförebyggande medicinering från 2 till 4 kategorier hade misslyckats[1a]

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

Post-hoc-analyser är utforskande, inte fördefinierade, och bör därför tolkas med försiktighet eftersom de innehåller begränsningar.



Eftersom ovanstående resultat var från en post-hoc-analys, med målet att studera effekten i specifika undergrupper som inte ingick i studiedesignen för CONQUER redovisades ingen ny säkerhetsinformation.

I kliniska studier inkluderande över 2 500 patienter är de vanligaste biverkningarna med Emgality smärta vid injektionsstället (10,1%) och reaktioner vid injektionsstället (9,9%). Färre än 2,5% av patienterna i studierna avbröt behandlingen pga biverkningar.[1] För mer information se fass.se.

*p<0,0001
†p=0,0008
Grafen är ritad av Lilly från referens 2.

[a] Patienter på galkanezumab 120 mg i hela gruppen (N=462) upplevde 4,1 färre migränhuvudvärksdagar från baslinjen jmf med 1,0 färre dagar för placebo, skillnad 3,1 (-3,9 till -2,3, p<0,0001).

För mer info vänligen kontakta Nordisk Produktchef Frederik Hammerich Bisgaard via epost: fbisgaard@lilly.com eller telefon: +45 31 14 39 55

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

Emgality (galkanezumab) N02CD02, Analgetika, kalcitoningenrelaterad peptid (CGRP) antagonister. 120 mg, lösning för injektion (injektionsvätska), förfylld injektionspenna. **Indikationer:** Emgality är indicerat för migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Rapporterade allvarliga överkänslighetsreaktioner innefattar fall av anafylaxi, angioödem och urtikaria. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion inträffar ska behandlingen med galkanezumab avbrytas omedelbart och lämplig behandling sättas in. Allvarliga överkänslighetsreaktioner kan uppstå inom 1 dag efter administrering av galkanezumab, men fall med fördröjd debut har också rapporterats. Inga säkerhetsdata finns tillgängliga för patienter med kardiovaskulär risk. **Datum för översyn av produktresumén:** 2021-07-16. För ytterligare information och priser se www.fass.se. Rx, (Förmån). **Begränsningar av subvention:** Subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3).Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän. Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudetför innehavaren av godkännandet för försäljning: Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna. 08-737 88 00, www.lilly.se

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

PP-GZ-SE-0070/04.2022
Eli Lilly Sweden AB. Box 721 SE-169 27 Solna SWEDEN, +46 8 737 88 00

Lilly and Emgality® are registered trademarks of Eli Lilly and Company. © 2022 Eli Lilly and Company. All rights reserved.