



Neurologi

nr 4-2022

I SVERIGE

Neurokirurgi kräver hela kompetens- spektrat

Inflammation
och koagulation
vid kavernom

Nya fynd kan leda
till **individanpassad**
behandling av MS

**Neuroradiologisk
A-B och C-D-lära**

SKYDD MOT OKONTROLLERADE FOKALA ANFALL¹

Cirka en tredjedel av alla personer med epilepsi blir **inte anfallsfria av sin läkemedelsbehandling**.² Dessa personer lider av så kallad terapiresistent epilepsi* och har en ökad risk att **dö i förtid**.² **ONTOZRY (cenobamat)** är en tilläggsbehandling av fokala anfall för vuxna personer med terapiresistent epilepsi.¹

- ONTOZRY har en dubbel verkningsmekanism.¹
- ONTOZRY + SOC** minskade signifikant anfallsfrekvensen. ‡, ¶, 1, 3-4
- 21% av patienterna blev anfallsfria med ONTOZRY 400mg som tillägg till SOC**. 1, 3, †
- De flesta biverkningar var dosrelaterade och milda eller måttliga i svårighetsgrad.^{1, 4}

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

Ref: 1. ONTOZRY SPC, juli 2022, 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:** 07/2022. För AUP och ytterligare information, se www.fass.se

☑ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



Tänd fler ljus i mörkret

Vintermörkret har nu vält in efter en lång och varm höst, åtminstone här i Skåne. I skrivande stund är det grått, grått, grått. Jag vill bara fylla mitt hem med ljus och glittrande pynt. Det är en härlig tid som väntar; en tid då vi kan umgås som vanligt igen, till skillnad från de senaste åren.

I denna sista utgåva för året har vi besökt Neurokirurgiska kliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Här finns hela spektrumet av kompetens för högspecialiserad vård och man kan ta emot barn, vuxna och äldre som behöver utredas och behandlas neurokirurgiskt. Precis som på andra sjukhus står man inför stora utmaningar. En av dem är att korta köerna till icke-akuta ingrepp och en annan är att rekrytera ny personal, inte minst omvårdnadspersonal. Och det ställs stora krav på ett fungerande patientflöde för att få vårdplatserna att räcka till.

I tidningen hittar du också ett nytt avsnitt i David Fällmars lärorika och intressanta Neuroradiologisk A-B- och C-D-lära. Denna gång har vi kommit fram till bokstäverna Q, R, S och T. Som vanligt är den en riktig höjdpunkt för alla oss hjärnälskare.

Vi bjuder också på referat från när och fjärran; MDS i Madrid, ECTRIMS i Amsterdam och VFMDS Parkinsonförldjupningsmöte i Stockholm. Du kan också ta del av resultat från den senaste neurologiforskningen i Sverige, bland annat inom MS, epilepsi och kavernom.

Till sist vill vi på NIS-redaktionen önska alla våra läsare riktigt sköna helger! Tänd fler ljus i mörkret; med vänlighet och omtanke kan du bidra med värme och hopp till dem som behöver.

Ingela Haraldsson
Chefredaktör

PS. Har du idéer eller förslag på artiklar som skulle vara intressanta i kommande nummer? Eller vill du rapportera från någon kongress? Hör av dig till oss på redaktionen@pharma-industry.se.



Omslag: Neurokirurgiska kliniken
på Akademiska sjukhuset.
Foto: Anette Andersson F

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 & vd: Rikard Ekberg
Chefredaktör: Ingela Haraldsson
Layout: Ersta Sthlm Media AB
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlägga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: c/o Convendum
Gävlegatan 16 (Box 6019)
Telefon 08-648 49 00
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 som är helägt av Add Health Media AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor. Citera oss gärna, men ange källan – Neurologi i Sverige. Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN2000-8538 © Pharma Industry Publishing AB 2011



Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 5.500 exemplar



NU INOM
FÖRMÅN³

VUMERITY™ (DIROXIMELFUMARAT) FÖR VUXNA PATIENTER MED SKOVVIS
FÖRLÖPANDE MULTIPEL SKLEROS¹

SPELA VIDARE MED **FÄRRE AVBROTT**^{*1,2}

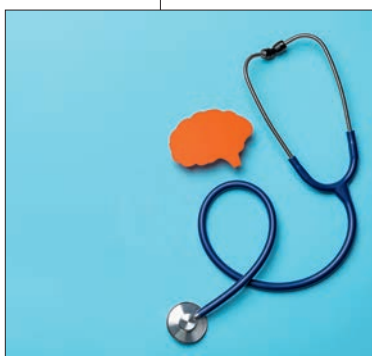
VUMERITY™ är en ny oral fumaratbehandling,
bioekvivalent med dimetylfumarat som visat
förbättrad gastrointestinal tolerabilitet.^{*1,2}

*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 leukoencefalopati (PML). Överkänslighet mot andra fumarsyrastrar. **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**

innehåll



Neuroradiologi

Neuroradiologisk A-B och C-D-lära. 12
David Fällmar

Referat

The International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders MDS 20
Örjan Skogar

ECTRIMS 2022 – Amsterdam 26–28 oktober 44
Magnhild Sandberg

Fluktuationer och andra utmaningar – fördjupningsmöte om Parkinsons sjukdom 58
Helena Nordlund

Multipel skleros

Nya fynd kan leda till individanpassad behandling av MS 28
Mattias Bronge

ALS

Kommunikation är centralt för livskvaliteten 34
Redaktionen

Kliniken i fokus

Neurokirurgi kräver hela kompetensspektrat 38
Madeleine Salomon

Diagnostik

Nya gensekvenseringsmetoder underlättar diagnostik av sällsynta sjukdomar 52
Andreas Puschmann

Stroke

Inflammation och koagulation vid kavernom 64
Peetra Magnusson

Epilepsi

En ny epilepsiassocierad mutation i en kaliumkanal orsakar multi-genetisk funktionsförlust 70
Michelle Nilsson

Utbildningar

International Congress on Structural Epilepsy & Symptomatic Seizures (STESS) 74

Fokus Neurologi – MS 75

Redaktörens rader

Redaktionsråd

Notiser

TILLGÄNGLIG I SVERIGE OCH FULLT SUBVENTIONERAD²

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



PONVORY[®] (ponesimod) 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.

Immunosuppressiva 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), dekompenenserad 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 genomförs 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 immunosuppressiva läkemedel samt betablockerare. Samtidig

användning av levande försvagade vacciner bör undvikas i upp till 1 vecka efter utsättande.

För fullständig produktinformation, varningar och försiktighet, fertilitet/graviditet/amning, äldre, vaccination, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se.

Datum för senaste översyn av produktresumén 2022/05.

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

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

ARR = årlig skovfrekvens.

References: **1.** PONVORY[®] (ponesimod) Summary of Product Characteristics. 05/2022 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>.



Cannabisstudier skildras positivt i media oavsett behandlingseffekt

I studier där cannabis testas för behandling av smärta ger placebo en betydande smärtlindring. Men cannabisstudierna får stort genomslag i media oavsett vilken effekt behandlingen har, visar forskare från Karolinska Institutet i en studie i JAMA Network Open.

– Vi ser att cannabisstudier ofta beskrivs positivt i media, oavsett studiernas resultat. Det är problematiskt och kan påverka förväntningarna på smärtlindring vid behandling med cannabis. Ju större positiva effekter en behandling antas ha, desto större potentiella nackdelar kan tolereras, säger Filip Gedin, postdoktor vid institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, och studiens försteförfattare.

Studien bygger på en analys av publicerade kliniska studier där cannabis har jämförts med placebo vid behandling av smärta. Förändring i smärtintensitet före och efter behandling var studiens primära utfallsmått.

Resultaten visar att smärtintensiteten minskar signifikant efter behandling med placebo, med måttlig till stor effekt. Forskarna såg heller ingen skillnad i smärtminskning mellan cannabis och placebo, vilket överensstämmer med resultat från en annan nyligen publicerad meta-analys.

Cannabisstudierna visade sig dock få stor uppmärksamhet i media jämfört med andra publicerade studier. Genomslaget var stort oavsett hur högt responsen för placebo var och oavsett behandlingseffekten av cannabis. Forskarna såg inte heller någon koppling mellan andelen positivt formulerade nyheter en studie fick och effekten av cannabisbehandlingen i den studien.

Källa: Karolinska Institutet



Filip Gedin, postdoktor vid Karolinska Institutet. Foto: STEFAN ZIMMERMAN

518 miljoner år gammal kinesisk havsmask kan lösa forskarstrid

För tio år sedan upptäckte forskare att 518 miljoner år gamla fossil från den kambriska perioden innehöll nervvävnad. Detta möjliggjorde en helt ny typ av analyser. Det blev bland annat möjligt att studera biologiska likheter och skillnader mellan de primitiva urdjuren som skvalpade omkring i världshaven för en halv miljard år sedan och dagens moderna leddjur, det vill säga spindlar, insekter, kräddjur och tusenfotingar. I en ny studie som publiceras i den vetenskapliga tidskriften Science har ett internationellt forskarlag, där Lunds universitet ingår, analyserat det maskliknande havsurdjuret *Cardiodictyon ctenulium* som levde i sydvästra Kina.

– Våra resultat pekar mot en förenande arkitektur som länkar samman den här 518 miljoner år gamla havsmaskens hjärna med dagens moderna leddjurshjärnor, säger Marcel Sayre, biologidoktorand vid Lunds universitet.

Leddjurens hjärns evolutionära ursprung har varit föremål för intensiv debatt. En del forskare har menat att leddjurens förfäders hjärnor varit sammansatta av sammansmälta segment medan andra, på senare år, hävdar att de utvecklats oberoende som osegmenterade strukturer. I den aktuella studien lyckades forskarlaget, som letts av Nicholas Strausfeld vid University of Arizona, identifiera tre domäner i den fossiliserade nervvävnaden. De samlade resultaten indikerar att de studerade lobopodernas hjärnor inte var segmenterade utan i stället påminner om dagens moderna leddjurshjärnor som består av osegmenterade strukturer.

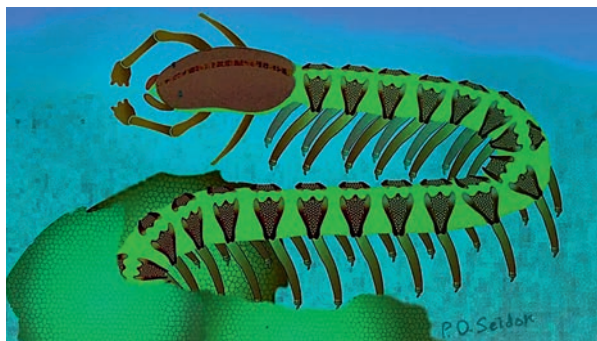
– Mellan 80 och 85 procent av alla djurarter på jorden är leddjur. Det är svårt att överskatta deras betydelse. De här fossilerna ger en glimt av en hjärna som är över 500 miljoner år gammal och som är förfader till majoriteten av arterna på planeten i dag, säger Marcel Sayre.

Förutom att identifiera lobopodernas centrala hjärna som osegmenterad kunde forskarna, genom att analysera genuttrycksmönster, hitta morfologiska attribut som tyder på att hjärnan utvecklats oberoende de så kallade ventrala nerverna, det vill säga de segmenterade nerverna i djurets kropp, något som många forskare tidigare trott.

– Hjärnans organisation och funktion formas av evolutionen. Grundforskning och evolutionär historia är därför avgörande för att främja neurovetenskapens mål, säger Marcel Sayre.

Förutom Lunds universitet har följande lärosäten och organisationer deltagit i studien: University of Arizona, Yunnan University, Macquarie University, King's College London.

Källa: Lunds universitet



Fler barn kan få specialistsjukvård i hemmet

Färre resor till sjukhuset, färre avbrott i det vardagliga livet och större möjligheter för hela familjen att fortsätta med skola, jobb och fritidsaktiviteter. Med ett nytt team kan Drottning Silvias barnsjukhus nu erbjuda hembesök för en del sjuka barn som annars hade behövt vård på sjukhus.

– Utvecklingen av vården innebär att den blir mer flexibel vilket bland annat gör att patienter inte alltid behöver vårdas inne på sjukhuset. Även specialiserad barnsjukvård kan bedrivas utanför sjukhuset och det känns helt rätt att erbjuda sjukhusets minsta patienter den här möjligheten, säger Anna Pihlström, verksamhetsutvecklare och projektledare för Sjukhusansluten barnsjukvård i hemmet.

I början av september åkte teamet från Drottning Silvias barnsjukhus hem till de första patienterna. Det handlar om barn mellan noll och arton år med långvarigt och kortvarigt vårdbehov som kan få hjälp av teamet hemma. Det är inte diagnosen som avgör möjligheten till vård i hemmet, utan om vården kan ges lika säkert som på sjukhus. Det är främst sjuksköterskor som ingår i teamen och utför läkemedelsbehandlingar, provtagningar, omläggningar och annat som kan utföras med samma kvalitet som på sjukhuset.

– Hittills har vi fått mycket positiv återkoppling från barnen och familjerna. De sparar en massa tid förstås, en del barn hinner vara på skola och förskola, och inte minst innebär det att barnen får behandling i en miljö som är trygg miljö för dem. Även syskonen kan vara delaktiga, vilket är mycket värdefullt för många barn, säger Anna Pihlström.

Källa: Sahlgrenska Universitetssjukhuset



De erfarna barnsjuksköterskorna Maria Lönn och Josefin Westerberg ingår i det nya teamet på Drottning Silvias barnsjukhus som erbjuder fler barn specialistsjukvård i hemmet.

Foto: PAUL BJÖRKMAN



Avhandling om boendemiljön för personer med parkinson

Nilla Andersson vid Lunds universitet har disputerat på en avhandling om boendefrågor för personer med Parkinsons sjukdom.

Personer som lever med en parkinsonsdiagnos får ofta problem i vardagen och med aktiviteter i dagliga livet, ADL. Det går till viss del att hantera med rehabilitering, men även boendet påverkar vardagslivet mycket, något som är ämnet för Nilla Anderssons doktorsavhandling *Housing matters for people with Parkinson's disease – Accessibility, meaning, control and activities of daily living*, skriven vid Lunds universitet.

Avhandlingens målsättning var att öka kunskapen om boendefrågorna för personer med Parkinsons sjukdom, som bor kvar hemma. En stor del av forskningen baseras på långtidsstudien *Home and health in people ageing with PD*, som inleddes 2012 och fick en sjuårsuppföljning 2021.

Bland annat undersökte Nilla Andersson tillgänglighetsproblem hos ett antal personer över tre år. De tio främsta hindren i hemmamiljön i stort var desamma, men att de orsakade varierande problem vartefter åren gick. Inledningsvis fanns hindren främst i badrum, kök och entréer, men efter tre år skapade hinder utomhus i omgivningen de största problemen.

Källa: Äldre i Centrum

ALS-drabbade ska prioriteras vid handläggning av assistansersättning

För den som drabbas av sjukdomar där kroppens förmågor försämras mycket fort, till exempel den neurologiska sjukdomen ALS, är den normala handläggningstiden vid ansökan om assistansersättning inte tillräckligt snabb. Därför inför Försäkringskassan nu en hantering där dessa fall kommer prioriteras med förtur. Något som ska korta processen till beslut, både vid nyansökan och ansökan om fler timmar, till 45 dagar.

– Vi behöver ha en snabb och smidig handläggning för att ge bra service till personer med sjukdomar som har ett snabbt förlopp som ALS, så att de får det stöd de behöver i rätt tid, säger Ingeborg Watz Forslund, verksamhetsområdeschef på Försäkringskassan.

Försäkringskassan ska, inom ramarna för lagstiftningen, göra allt som är möjligt för att de sökande ska få sitt beslut fort. Dessa ansökningar kommer att få förtur i handläggningen och kontakterna med den sökande samt hälso- och sjukvården ska förenklas och påskyndas. Det innebär till exempel att myndigheten i större utsträckning kommer använda lagstiftningens möjligheter att fatta tillfälliga beslut i de fall ytterligare utredning behövs. I målet om 45 dagar är kommuniseringstiden inräknad.

Källa: Försäkringskassan

Topp tio mest prioriterade forskningsfrågorna om ryggmärgsskador

Hur kan problem med andningen förebyggas för personer som lever med ryggmärgsskada? Hur bör mag- och tarmbesvär behandlas? Och vilket stöd behöver närstående? Det är några av de prioriterade forskningsfrågor som Ryggmärgscentrum Göteborg vid Göteborgs universitet nu har identifierat.

– För oss är det centralt att de som berörs mest av forskningen också är med och påverkar den. Jag hoppas nu att forskare i Sverige och kanske hela världen kommer att använda listan för att säkerställa att de fokuserar på forskningsfrågor som är relevanta för dem som lever eller arbetar med ryggmärgsskada, säger Katharina Stibrant Sunnerhagen professor i rehabiliteringsmedicin vid Göteborgs universitet, överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset och dessutom ledamot i Ryggmärgsskadecentrum Göteborgs styrgrupp.

TOPP TIO-LISTAN

- Hur bör den specialiserade vården se ut för personer som har en ryggmärgsskada? Från akutskede till rehabilitering och livslånga uppföljningar.
- Vilken typ av stöd och behandling är effektiv för att förebygga, lindra och hantera smärta hos personer som har en ryggmärgsskada?
- Vilken typ av stöd och behandling är effektiv för att förebygga, behandla och hantera mag- och tarmbesvär hos personer som har en ryggmärgsskada?
- Hur kan vården som inte är specialiserad på ryggmärgsskador på bästa sätt möta personer som har en ryggmärgsskada och deras behov? Till exempel vårdcentraler och annan primärvård eller specialiserad vård inom andra områden än ryggmärgsskador.
- Vilken typ av stöd och behandling är effektiv för att hantera sin nya livssituation och förutsättningar samt hitta sätt att leva ett liv man trivs med efter en ryggmärgsskada?
- Vilken typ av stöd och behandling är effektiv för att förebygga och behandla komplikationer hos personer som har en ryggmärgsskada?
- Vilken typ av stöd och behandling är effektiv för att förebygga och behandla andningsproblem hos personer som har en ryggmärgsskada?
- Vilken sorts stöd behöver närstående till personer som har en ryggmärgsskada?
- Lagen om stöd och service till vissa funktionshindrade (LSS) gäller personer under 65 år. Vilka konsekvenser får denna begränsning för personer som har en ryggmärgsskada när de fyller 65 och för personer som får en ryggmärgsskada efter att de har fyllt 65?
- Vilken typ av behandling är effektiv för att öka skadade nervers läkningsförmåga?

Källa: Göteborgs universitet



Så kan hjärnans immunceller triggas att bromsa Alzheimer

Hjärnans egna immunceller kallas för mikroglia och är storätare som dödar virus, skadade celler och smittämnen som de stöter på. Sedan tidigare vet man att mikroglia-celler kan vara aktiverade på olika sätt vid flera neurologiska sjukdomar såsom Alzheimer och Parkinson. Beroende på hur de aktiveras, kan de både driva på och bromsa sjukdomsutveckling. Forskare från Lunds universitet och Karolinska Institutet har nu visat att en viss typ av aktivering av mikroglia-cellerna, utlöser inflammatoriska skyddsmekanismer i immunsystemet:

– De flesta tänker nog att inflammation i hjärnan är något dåligt och att man därför bör hämma det inflammatoriska systemet vid sjukdom. Men inflammation behöver inte bara vara negativt, säger Joana B Pereira, forskare vid Lunds universitet och Karolinska Institutet som är förstaförfattare till studien.

Ett av de protein som sitter på mikroglia-cellernas yta är TREM2. När en ovanlig mutation uppstår i detta protein, ökar risken att drabbas av Alzheimer. Men när proteinet aktiveras kan det istället vara skyddande. TREM2-receptorn verkar nämligen känna av restprodukter av sönderfallande celler i hjärnan, vilket gör att den triggas. När TREM2 är aktiverad hos personer med Alzheimer, har forskarna upptäckt att det ansamlas mindre av de trådliknande strukturer som bildas av proteinet tau.

Källa: Lunds universitet

Nya riskfaktorer för Parkinsons sjukdom och ALS identifierade

I takt med att vi blir allt äldre ökar förekomsten av neurodegenerativa sjukdomar som Parkinsons sjukdom och ALS. I brist på bot söker forskare efter riskfaktorer och förebyggande åtgärder. Elin Roos visar i sin avhandling att ett högt intag av mättat fett kan kopplas till ökad risk för Parkinsons sjukdom och att ALS-patienter i hög grad lider av depression innan de får sin diagnos.

Resultaten visar att livsstilsfaktorer kan ha betydelse vid neurodegenerativa sjukdomar och belyser ett tidigare okänt samband mellan depression och ALS, vilket tyder på att det kan finnas gemensamma underliggande mekanismer. Avhandlingen ger en djupare förståelse för mekanismerna bakom Parkinsons sjukdom och ALS, vilket kan bidra till förebyggande åtgärder.

Den 28 oktober försvarade Elin Roos sin avhandling: "Life-style risk factors for Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiological perspective"

Källa: Karolinska Institutet

Vet du om att dina AJOVY (fremanezumab)-patienter skulle kunna slippa ta sin injektion under julhelgerna?

AJOVY är det enda aCGRP-läkemedlet som kan ges s.c. kvartalsvis, eller månadsvis¹. Med kvartalsvis dosering i november täcker AJOVY in julhelgerna*. Det underlättar livet såklart och gör det enklare att resa, hälsa på släkten, hänga i stugan 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: 06 2022. 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 neurologiklinik 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.

I denna artikelserie av neuroradiolog **David Fällmar** kan du läsa om 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 femte delen i artikelserien och ska titta närmare på bokstäverna Q, R, S och T. Om du missat eller glömt de tidigare delarna finns dessa tillgängliga i digital form på neurologiisverige.se.

Q. QUANTITATIVE MRI

Den 14 juli 2022 kunde vi läsa i Dagens Nyheter att även måttligt drickande kan leda till skador på hjärnan – 4,7 standardglas i veckan anges som måttligt. Ungefär vid den gränsen syntes ”markörer för ökad järnnivå i hjärnan”, vilket inte sågs hos deltagare som inte drack alkohol. Förhöjda nivåer var kopplat till



Neuroradiologisk A-B



Del 5. Q-T

och C-D-lära

sämre resultat i minnes- och motoriktester. Hur mäter man järnnivåer i hjärnan? I originalartikeln, Topiwala et al, PLOS Medicine 2022, beskrivs att över 20.000 deltagare från UK Biobank bland annat fick självrapportera sina alkoholvanor plus genomgå en MR-undersökning som inkluderade en QSM-sekvens. Denna sekvens användes alltså för att kvantifiera järnhalten i olika delar av hjärnan, som ett mått på neurodegeneration. Vi återkommer till det i slutet av kapitlet. Under tiden noterar vi att våra vänner britterna (de som deltog i UK Biobank) i genomsnitt dricker 17,7 enheter alkohol (motvarande 1,77 flaskor rödvin*) per vecka, med en rejäl standarddeviation på hela 15,9 enheter. Vi låter det sjunka in lite innan vi går vidare.

Många tror att MR är "som DT fast bättre". Ni som följer denna A-B och C-D-lära har redan fått se att det inte är så enkelt. DT kan användas för att mäta attenuering av röntgenstrålar, vilket uttrycks i Hounsfield Units (HU). Med dessa kan radiologen i viss mån skilja vissa vävnader åt (i stigande ordning: luft, fett, klar vätska, proteinhaltig vätska, blod & mjukdelar, kalk, skelett och metall). På en DT-angiografi kan man få en uppfattning om exakt vilket angiografiskt tidsfönster bilden togs i, genom att jämföra HU i artärer och vener. Med MR är det – som alltid – mer komplicerat.

MR kan oftast inte användas för kvantifiering; det är nonsens att mäta hur "vitt" det är på en T1- eller T2-viktad

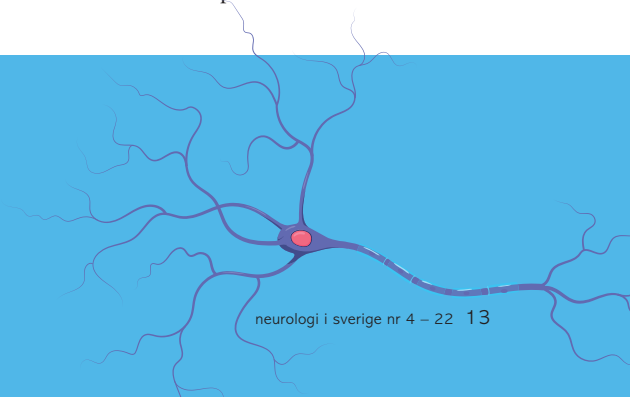
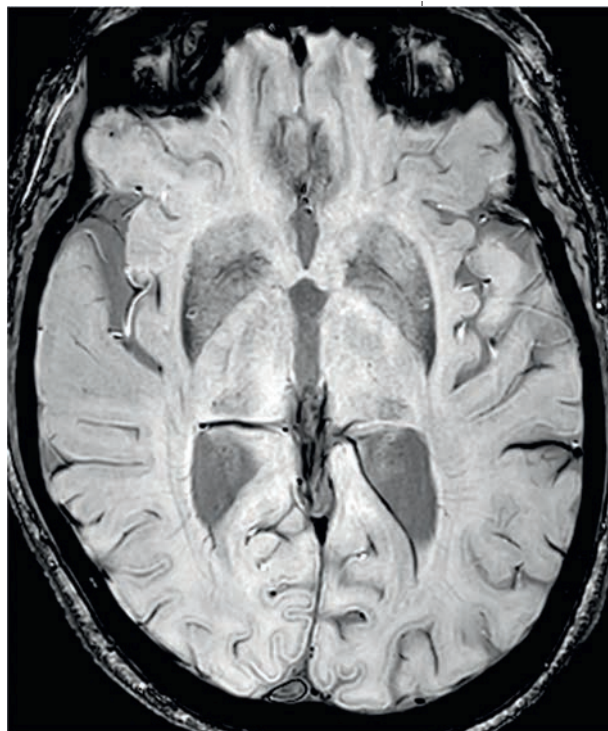


bild. De pixelvärden som utgör bilden är alltid relativa och påverkas direkt av en lång rad olika inställningar och parametrar (ekotid, repetitionstid, flipvinkel, et cetera). Men det finns några undantag! Utifrån diffusionsviktade bilder går det att ta fram beräknade bilder som kallas "ADC-kartor", vilket nämndes under bokstaven B (om b-värde) i första avsnittet av denna artikelserie (Neurologi i Sverige 3/2021). Diffusionskoefficienten kan mätas i bilden eftersom pixelvärdet motsvarar ett kvantitativt värde. Det går också teoretiskt att kvantitativt avgränsa infarctad och hypoxisk vävnad från levande, även om detta inte är klinisk rutin. Även perfusion går att kvantifiera och detta på flera olika sätt. Den som försökt läsa om perfusionsundersökningar av hjärnan har stött på begrepp som CBV, CBF, ATT, TMAX, TTD, TTS, TTP, MTT, AIF, Läckagekartor, K-trans, och så vidare. En del av dessa förkortningar används främst för DT-perfusion, andra för MR-perfusion, och vissa är gemensamma (även PET och SPECT kan användas för att kvantifiera perfusion). Måtten anges kvantitativt och ligger ibland till grund för kliniska beslut, men det är det bra att känna till att de specifika värdena ska tas med en nypa salt. När olika perfusionsmetoder jämförs på samma person vid samma undersökningstillfälle är överensstämmelsen mellan metoderna överraskande svag, på sin höjd måttlig. Orsaken till det är att olika metoder mäter lite olika saker, som var för sig speglar perfusionen, men på lite olika sätt. Det är till och med så att om samma dataset (en enda undersökning!) beräknas av olika analysprogram kommer resultaten att skilja sig åt. Anledningen till det är att beräkningarna använder en rad olika approximationer för exakt vad som händer i vävnaden när blodet kommer dit. Ett pragmatiskt sätt för oss radiologer att hantera perfusion är att göra ett ratio mellan det vi vill mäta och ett motsvarande



Figur Q visar mörka basala ganglier hos en äldre patient. Signalbortfallet beror huvudsakligen på järninlagring som ett led i åldrande/degeneration. Den här bilden är från en SWI-sekvens som används i klinisk rutin och visar, till skillnad från QSM-bilder, inte kvantitativa värden utan är bara för visuell bedömning.

område som ser normalt ut. Ett högt sådant ratio kan exempelvis signalera malignitet. Minst lika ofta används en rent okulär metod.

Men hur var det nu med järninlagringen i hjärnan? Sekvensen som användes i den studien, QSM, är en specifik sekvens som kan kvantifiera lokala störningar i magnetfältet. Förkortningen står för Quantitative Susceptibility Mapping. Susceptibilitet är ett begrepp som är centralt för flera MR-sekvenser. Det tar fasta på att paramagnetiska ämnen, såsom järn i vissa fysikaliska tillstånd, orsakar små lokala störningar i magnetfältet. Det blir alltså små artefakter, signalbortfall, som används till radiologens fördel ("den enes artefakt är den andres biomarkör"). Genom att skapa bilder som förstärker dessa små susceptibilitetsartefakter framstår även minimala fynd tydligt. Detta är grunden för "blödningsskänliga" sekvenser såsom T2*, VenBold, SWAN och SWI. I blödningssrester, även efter mikrobildning-

ar, finns blodnedbrytningsprodukter som orsakar fokala signalbortfall, vilket vi ser som svarta prickar eller fläckar. Även venöst blod, kalk, luft och andra störningskällor orsakar svarta fält. De svarta fälten är större än den orsakande källan eftersom den lokala magnetiska effekten förstärkts. Susceptibilitetsartefakter kan ses redan några timmar efter en akut blödning i form av en tunn svart kontur; i MS-plack ses en tunn svart kant som tros representera järn inlagrat i mikroglija. Hos vissa patienter med ALS noteras en svart subkortikal kontur i gyrus precentralis, men gränsdragning mellan friskt och sjukt är väldigt svårt eftersom fenomenet framträder olika starkt vid olika fältstyrka och i olika kameror. Gränsdragningen är minst lika svår vad gäller degeneration i basala ganglier, som blir "svarta" på dylika sekvenser på grund av ökat järninnehåll och/eller mikroförfalkningar [Figur Q].

Susceptibilitetskänliga bilder kan behandlas med sofistikerad post-pro-

Neuroradiologisk A-B

cessing till QSM, med ambitionen att kvantifiera de magnetfältsstörande egenskaperna i den underliggande vävnaden. Metoden har bland annat använts i många studier på Parkinsons sjukdom, där graden av järninlagring i substantia nigra och striatum associeras till progredierande neurodegeneration. Om vi nu återgår till studien om hjärnskador vid måttligt drickande, så användes metoden alltså som ett mått på degeneration i basala ganglier även hos friska – vilket var associerat med alkoholintaget.

*75 cl flaska med en alkoholhalt på 13,5%.
Källa www.nhs.uk.

R. RADIOPAEDIA

Jag minns inte var, men någonstans hörde eller läste jag om ett underhållande tankeexperiment. Föreställ dig ett scenario i mitten av 1990-talet, på ett kontor som tillhör direktören för ett stort bokförlag. Vi kanske ser för vårt inre öga en mörk kostym, en ölmage och en bister uppsyn. Tänk dig nu att en snärtig yngling kliver in på kontoret och säger åt denne direktör att sluta trycka uppslagsböcker. Varför då? För att det kommer uppstå en gratis uppslagsbok på internet, som uppdateras varje dag. Hur kan den vara gratis då? Därför att folk kommer att skriva den själva. Det är nu angenämt att skadeglatt föreställa sig det toxiska, kluckande hånskrattet, eftersom vi kan förstå hur löjlig vår påhittade person fann argumentationen, samtidigt som vi ju alla vet hur det gick.

När jag i slutet av 00-talet gjorde placering på vårdcentral som en del av min AT fanns förstas Wikipedia och det fanns en version av internetmedicin.se som var ungefär hälften av vad den är i dag. Läkemedelsboken fanns både i tryckt och digitalt format. Men det var inte riktigt heltäckande, så jag hade en kundkorg med alla mina fusk-lappar och några väl valda böcker som jag bar med mig mellan de olika rum-

men jag hade min mottagning i. När jag sedan började min ST i radiologi fanns det några enstaka böcker, men ganska snabbt landade vi i en nästan helt digital beslutsstöds miljö. En hörnsten av detta var och är Radiopaedia, som delvis men inte helt påminner om Wikipedia. Likheter är att det är gratis och lättillgängligt, samt att det mesta av innehållet lagts upp och redigerats av användarna. Bland skillnaderna märker vi att Radiopaedia är reklamfinansierat och att det har en tydlig ledning som tar in en del pengar genom att sälja premiummedlemskap och (riktigt bra) kurser och konferenser.

I dag har Radiopaedia 16.000 artiklar om olika diagnoser och metoder och 50.000 patientfall, varav de allra flesta laddats upp av användare. Det finns naturligtvis "professionella" hemsidor som erbjuder motsvarande beslutsstöd för oss; ett bra exempel på det är STATdx, som samlat alla bilder och artiklar från en uppsättning läroböcker. Det finns likheter och skillnader mellan dessa typer av hemsidor. Den första skillnaden är konceptuell, där den ena skrivits av en liten grupp experter med ett konkret uppdrag, en redaktion och ett tydligt format att förhålla sig till. Den andra är en kollaborativ verksamhet som förvisso också skrivs av "experter" (personer som själva känner sig lämpade för uppgiften) och där texterna också hanteras av en "editorial board", men inte riktigt på samma sätt. Övriga skillnader, förutom att den ena är gratis och den andra kostar pengar, är att artiklarna på STATdx är mer stringent kurerade och har en mer omfattande referenslista samt en namngiven huvudförfattare. Min personliga erfarenhet är att Radiopaedia duger gott till att ge snabba svar på okomplicerade frågor men att STATdx har större tyngd när svåra fall ska jämföras med tänkbara differentialdiagnoser. Ibland kompletterar de varandra och båda fyller ett tydligt kliniskt be-

hov. De expertskrivna sidorna har som sagt en fördel i att de bättre kan beskriva och avgränsa kliniskt relevanta differentialdiagnoser. Radiopaedia uppdateras å andra sidan snabbare med nyheter och har en del andra intressanta funktioner.

Finns det inga fysiska böcker kvar då? Jodå – i min värld finns det en och annan som fortfarande har ett tydligt existensberättigande. I första hand tänker jag på Osborn's Brain, som kom i ny utgåva 2017 och är den senaste i en lång rad läroböcker av Anne G Osborn. Den betraktas av många som en neuroradiologisk bibel (vad nu det betyder) och det finns såvitt jag vet ingen fysisk bok som erbjuder bättre allmän neuroradiologisk läsning för en subspecialist. Osborns egen hjärna är för övrigt i mycket gott skick! Anne är i skrivande stund 79 år och en ständigt självklar Keynote speaker som outtröttligt föreläser på de flesta neuroradiologiska kongresser om det senaste och det svåraste inom hjärntumörer. Hon är utan tvekan världens mest berömda nu levande neuroradiolog, och på grund av hennes enorma popularitet ordnas det ibland särskilda selfie-tillfällen i samband med hennes föreläsningar**. Hon besökte vår sektion på Akademiska sjukhuset i Uppsala nån gång i mitten av 00-talet, och fick då under värdiga former signera ett totalt sönderläst exemplar av en av sina böcker. Senast jag pratade med henne var i maj 2022 på en välkomsteremoni i den historiska Håkonshallen i Bergen, under en neurokirurgisk kongress. Där gled hon bekymmersfritt runt i folkhavet – en naturlig mingellejoninna med ett vackert leende och ett inbjudande sätt – och droppade dräpliga anekdoter från sina omfångsrika erfarenheter. Även om jag ofta hoppar in på Radiopaedia för att snabbt dubbelkolla en detalj och med jämna mellanrum tar till STATdx för att jämföra differentier, är det Osborns hjärna jag tar till när jag verkli-

och C-D-lära

gen behöver fylla en kunskapslucka. Men Radiopaedia och dylika källor har även en helt annan styrka som bäst kan beskrivas med ett konkret exempel.

Från chiasma opticum landar synbanorna huvudsakligen i talamus laterala knäkropp, där de kopplas om till radiatio optica, som sträcker sig brett genom dels temporalloben och dels parietalloben. Den inferiora/temporal delen av synstrålningen kallas ibland Archambaults loop eller, betydligt oftare, Meyers loop – efter den anatom som först beskrev den 1907. Den superiora delen, som går genom parietalloben, har länge saknat namn. Under 2000-talet har dock namnet Baums loop blivit vanligt och namnet har dykt upp i en rad läroböcker och på olika hemsidor. En av alla användare som redigerade en artikel på Radiopaedia, konstaterade lite försiktigt att ”den egentligen inte heter så”. Detta modesta inlägg drog igång ett äkta detektivarbete som bland annat engagerade Frank Gaillard, som utöver att vara en av Radiopaedias grundare även är en av världens bästa föreläsare i neuroradiologi. Tack vare formatets spårbarhet och revisionshistorik klargjordes att namnet Baum’s loop dök upp på Wikipedia först, och spreds därifrån. Den 18:e oktober 2009 lade en anonym användare i Providence, Rhode Island, till namnet i artikeln om synbanor på Wikipedia – inte i själva brödtexten utan bara i en anspråkslös tabell en bit ned. Under åren som passerat sedan dess har namnet inte bara hamnat ”överallt på internet” utan även i ett antal prestigefyllda läroböcker såsom Gray’s surgical anatomy (sida 174). Franks fortsatta detektivarbete ledde honom till Andrew Baum, en ung amerikansk akutläkare med ett skälmskt leende. Andrew erkände via mail att han hittat på namnet och petat in det i Wikipedia. Varför då? När han gick neurologkursen under läkarprogrammet störde han sig på att banan inte hade något namn, och efter upprepade frågor till



Figur 5 visar Erik Lindgren, som med stor noggrannhet positionerar en patient inför bildtagning.

professorn fick han svaret att ”han själv fick hitta på vad den skulle heta”. Vilket han gjorde. Så på vilket sätt är detta se-de-lärande? Jo, formatet att användarna skapar och varje dag redigerar innehållet i vår gemensamma kunskapsbas har vissa nackdelar men även stora fördelar. Baum lyckades med sitt bus, och fick hela världen (näja) att i elva år använda hans eponym, efter några simpla knapptryckningar. Men medan Wikipedia och Radiopaedia nu har korregerats, så kommer det för all framtid stå fel i de redan tryckta böcker som ligger på skrivbord och bokhyllor runtom i världen. Och för varje dag som går så kommer de öppna kollaborativa plattformarna att ta ett ytterligare steg framåt.

**Anne Osborn blev 1988 den första kvinnliga presidenten för American Society of Neuroradiology och är även en frontfigur för mormonerna.

S. STOCKHOLMSSKOLAN

Så Anne Osborn är allas idol, men har du någonsin funderat på vilken historisk neuroradiolog som du är mest lik? Folkliga och ungdomliga tidskrifter har ju regelbundet små tester som avslöjar vilken kändis, pokemon eller filmkaraktär som läsaren har mest gemensamt med – men jag har väntat

förgäves på en motsvarande för berömda neuroradiologer. Du kanske känner igen dig mest i Giovanni Di Chiro händelserika liv? Han som trotsade personliga motgångar och från sin rullstol höll gastkramande, livliga föreläsningar med sin bullrande röst (”basso profundo”). Eller så är du mest lik det tekniska geniet Erik Lysholm, som uppfann en lång rad eleganta lösningar på praktiska problem. Lysholms tippbara röntgenbord såldes över hela världen och användes till många tusen luftskallar och färgskallar (när ventriklarna kunde avbildas för att de var fyllda av luft eller kontrastmedel). Ventrikulogrammen korrelerades noggrant med peroperativa fynd i samarbete med den legendariska neurokirurgen Herbert Olivecrona. Eller känner du igen dig i den djärva och proaktiva Torgny Greitz? Som, utöver att nätverka i Europa, satte hela sin karriär på spel när han helt utan finansiering eller uppbackning från sjukhusledningen skrev kontrakt för att köpa in Sveriges första datortomograf. ”Ni får sätta mig i fängelse om ni vill!” lär han ha sagt till Karolinska sjukhusets ledning. Kameran blev retroaktivt finansierad och hugs-kottet blev ännu en framgång.

En historisk epok binder ihop dessa namn, tillsammans med många andra. Det kallas för Stockholmsskolan; under en tidsperiod fanns ett svenskt kollegium som var så framstående i att ta fram och sprida kunskap att hela den radiologiska världen stannade upp för att lyssna. Utöver en tydlig organisation med egna röntgenkliniker var det också en standardiserad och precis metodologi som banade en ny väg framåt för den ditintills yviga röntgenverksamheten. Många radiologer från olika delar av världen reste till Serafimerlasarettet för att ta del av den strukturerade undersökningsteknik som svenskarna kunde erbjuda. Di Chiro var en sådan ”randare”. Stockholmsskolan startade upp regelbundna internationella symposier och stod för en stor del av tex-

Neuroradiologisk A-B

terna i Acta Radiologica. Utöver de namn som hittills nämnts fanns även en viss Erik Lindgren.

Personligen känner jag nog mest samhörighet med den sistnämnda [Figur S]. Av en slump tilldelades jag "the Erik Lindgren award" på en kongress 2017, varpå jag läste lite mer om honom som person. Han föddes i Uppsala precis som jag, och ägnade sig bland många andra saker åt att utföra noggranna mätningar på ventriklar, vilket även jag gör i mina studier av NPH. Erik var mycket noggrann och precis, och fick smeknamnet "Petimeter" vilket sedan kortades till "Peter". Han förmådde sina elever att sträva efter samma noggrannhet och språkliga exakthet som han själv behärskade, och kanske bidrog kombinationen av dessa egenskaper något till att läkare från hela världen reste till Stockholm för att tillskansa sig den svenska metoden.

Låt oss betrakta Erik Lindgrens tidslinje en liten stund. Han föddes bara tio år efter att Wilhelm Konrad Röntgen upptäckt den fantastiska nya X-strålen. Bilar och telefoner fanns bara hos de allra rikaste och mest moderna familjer. Norge blev självständigt från Sverige samma år han föddes och han var tre år gammal när biltillverkaren Henry Ford började tillverka sin berömda modell T. Kanske satt han under köksbordet med en träleksak när hans far läste om det i tidningen. Som nioåring fick han erfara att ett världskrig brutit ut och som sextonåring fick han se kvinnor gå och rösta i Sverige. På trettioalet blev han radiolog på Serafimerlasarettet och hann nått och jämnt bli biträdande chef innan Hitler invaderade Polen och det andra världskriget var ett faktum. Under tiden fortsatte han arbeta som klinisk neuroradiolog och tog över ansvaret för det som kallades Stockholms-skolan. Strax efter andra världskrigets slut blev han professor i "diagnostisk radiologi med neuroradiologi". Han blev sedan redaktör för Acta Radiolo-

gica, vilket han sedan var i över trettio år. Trettio år är en lång tid och i det här fallet ryms många milstolpar; införandet av statlig television i Sverige, medborgarrättsrörelsen i USA, krigen i Korea och Vietnam, den första månlandningen, när berlinmuren och det kommunistiska Östeuropa föll, åtskilliga kolonialländers frigörelse och självständighet, att Olof Palme blev vald till statsminister – och omvald – samt premiärerna för de två första Star Wars-filmerna. Hans språkliga stringens och redaktöriella flit anses ha bidragit starkt till neuroradiologins framgångar under denna tidsperiod. Mot slutet av sin karriär var han en av de första som publicerade om den banbrytande metoden DT-angiografi. Som nybliven pensionär kunde Erik läsa om datortomografins och magnetkamerans fortsatta framsteg. Hans yrke delades successivt upp i två separata specialiteter – diagnostisk neuroradiologi och neurointervention, där den sistnämnda fick verktyg som Erik bara kunnat drömma om – med heroiska och superselektiva emboliseringar och helbräddagörande trombektomier. På sin ålders höst kunde han se de läckra, färgkodade bilder som PET och fMRI frambringar, och som har gett oss en så mycket djupare förståelse av den levande hjärnans funktioner. Under Eriks sista år på jorden vände mänskligheten nya blad. Google, som redan var tio år gammalt, gav världen till folket genom att lansera Google Maps, och Mark Zuckerberg skapade samtidigt sitt Facebook. Janus blickade mot en ny era för mänskligheten.

Erik blev hundra år – han föddes innan T-Forden och levde ända till Google Maps. Om det nu är sant att utvecklingen i världen går allt snabbare – hur häpnadsväckande kommer då inte VÅRA nekrologer att tecknas?

T. TRACTOGRAFI

Färgglad spaghetti i hjärnan! Ingen kan motstå färgglad spaghetti i hjär-

nan. Men vad ska vi göra med dem? Och vad sjutton är en färgglad spaghetti?

Vi börjar från början. Funktionen i den grå substansen skulle ju vara meningslös utan den vita. Allt som hjärnan vet om sin omvärld har förmedlats av den vita substansen, och allt som människan någonsin utfört och uttryckt, har ju förmedlats från den grå substansen till omvärlden via den vita. För övrigt är begreppet "substans" så oprecist och svepande att jag som hjärnälskare nästan blir lite sekundärkränkt. Den vita "substansen" är ju ett makalöst intrikat nätverk av kopplingar mellan hjärnans olika delar som utgör både skelett och struktur åt alla de hierarkier och nätverksfunktioner som den grå "substansen" möjliggör. Nätverken är både av logistisk och funktionell karaktär, och balansen mellan alla processer är det som gör oss till människor, till unika individer och till älskvärda personligheter. Mer än bara ban-system!

Diffusionsviktade MR-sekvenser kan se skillnad på protoner som står still och protoner som rör sig. Av fysikaliska skäl är det protoner i väte som vi kan se på bilderna – och i kroppen finns det gott om vattenmolekyler, med två väteatomer vardera. Vatten som rör sig kan göra det längs blodkärl via perfusion eller spontant via diffusion.

Diffusionsviktningen görs i en viss riktning, genom att en magnetfältsgradient ändras fram och sedan tillbaka igen åt ett visst håll. När vi letar efter en infarkt eller abscess tar vi diffusionsviktade bilder med ett visst antal olika riktningar för att hitta de protoner som står helt still. Detta kallas DWI och har förklarats tidigare i artikelserien. Men om vi istället håller koll på de olika riktningar som vi uppmätt kan vi se VART vattnet diffunderar. Detta kallas DTI (diffusion tensor imaging). I likvor diffunderar vatten helt slumpmässigt åt alla håll, vilket kallas isotrop diffusion (lika riktning).

och C-D-lära

I den vita substansen diffunderar vattenmolekyler i större utsträckning längs med axoner än på tvären, på grund av cellmembranen och dess hydrofoba höljen. Ju mer riktad diffusionen är i en viss volym, desto större är dess anisotropi. Vi mäter volymer i voxlar, vilket är en tredimensionell pixel. Anisotropin kan mätas på flera olika sätt, bland annat med FA-värden (där A står för anisotropi), och en frisk och välisolerad tractus (bana) har en större anisotropi än en motsvarande vitsubstansbana vars myelin har skadats av ischemiska eller inflammatoriska processer. Friskt myelin innebär ju som bekant en isolerande fettskida.

När vi har ett stort antal voxlar med anisotropi kan vi se att en del intilliggande punkter är anisotropa åt samma eller liknande håll. Detta blir en grov vägvisare för den underliggande strukturen. En voxel som är en eller flera kubikmillimeter stor innehåller förstås ett

mycket stort antal axoner. Om tillräckligt många av dessa pekar åt samma håll under en tillräckligt lång sträcka kommer vi kunna skönja denna riktning – de underliggande bansystemen – när vi radar upp voxlarna och betraktar riktningen på deras anisotropi. Detta kan vi delvis se med blotta ögat genom att färgkoda riktningarna [Figur T1]. Röd färg betyder att riktningen i en voxel huvudsakligen är "höger-vänster", grön betyder "anteriort-posteriort" och blått betyder "superiort-inferiort". De grova strukturerna kan ses direkt, såsom den blå pyramidbanan i centrum semiovale och de knallröda kommissurbanorna [Figur T1]. För att kunna se bansystemens tredimensionella struktur behöver vi dock komma vidare.

När alla voxlar har en riktning och ett anisotropivärde kan vi låta ett datorprogram räkna ut och visa upp hur de underliggande banorna förmodligen

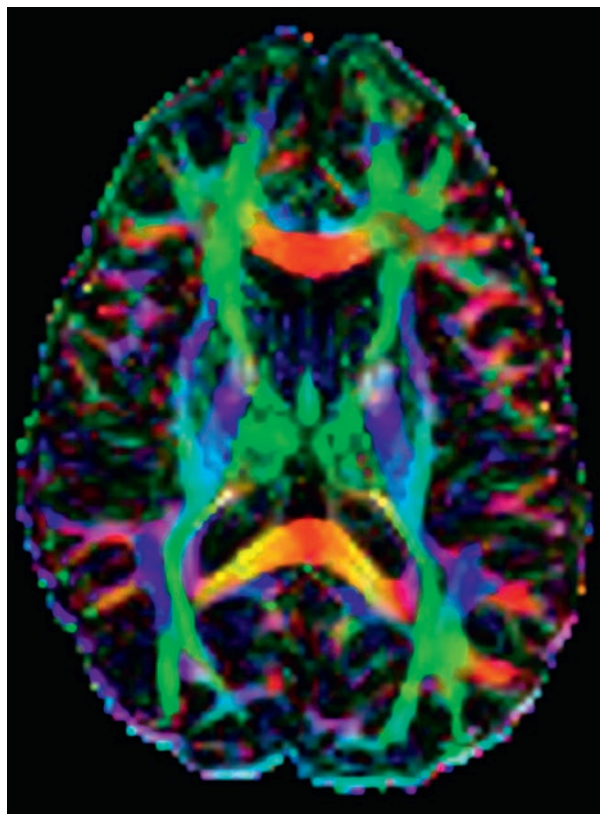
förlöper. Detta är helt och hållet baserat på tröskelvärden och således en oprecis approximation. Om två intilliggande pixlar pekar åt samma håll innehåller de förmodligen ett bansystem. Om riktningen skiljer sig en aning kanske banan svänger lite, men om riktningen skiljer sig mycket är det nog istället två olika banor vi ser – som kanske korsar varandra eller har några gemensamma fibrer. Det är nu vi får fram spaghetti-bilderna, och det är det vi kallar tractografi – en bild av bansystemen. Om alla banor visas samtidigt blir det en väldigt plottrig bild, så för det mesta har någon valt ut vilken eller vilka banor (tracti) som ska visas upp genom att ställa in fönster och logiska villkor (T.ex. "Ska passera genom både position X och position Y men inte genom position Z"). På det sättet visas en eller några banor upp åt gången [Figur T2].

Nyare metoder samt nya algoritmer och analysprogram försöker reda ut korsande banor och partiella volymer, men metoden har alltså sina begränsningar. De större banorna kan vi se och lokalisera, men för en fullständig bild skulle det krävas en upplösning och precision som ännu inte är tekniskt möjlig. Mätvärdena störs av ödem, vitsubstansförändringar och förkalkningar.

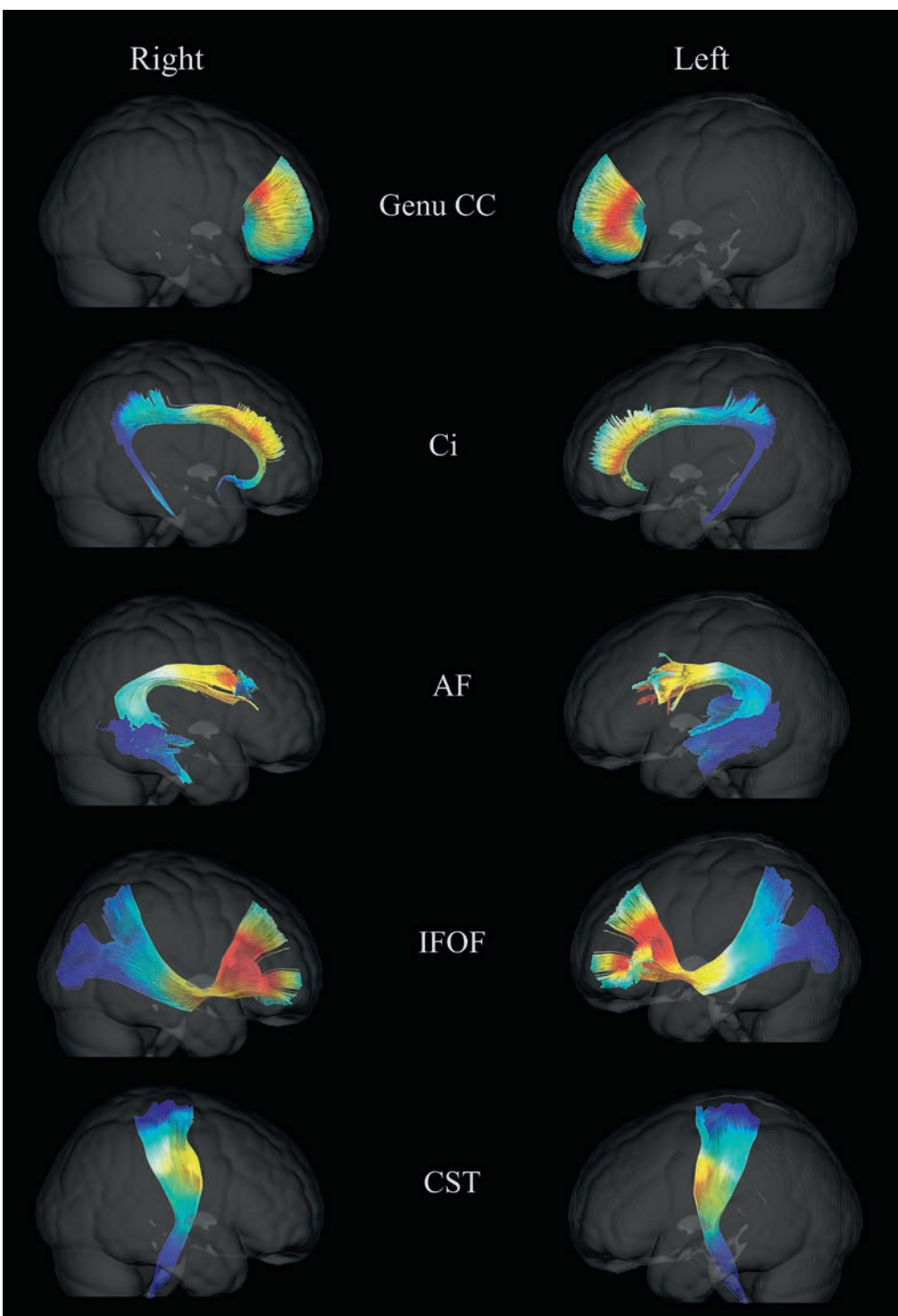
Ur ett kliniskt perspektiv kan DTI användas preoperativt för att visa kirurgen var viktiga banor ligger i förhållande till en tumör. I synnerhet är det väl pyramidbanan, synstrålningen och vissa språkbanor som är mest relevanta från det kirurgiska perspektivet. Det ska dock nämnas, att så fort skallen är öppnad och tumören blottlagts, så kommer all vävnad att förskjutas på grund av det lättade trycket, varpå den exakta lokaliseringen för banan ändras.

Ur ett forskningsperspektiv finns spännande möjligheter. Kombinationen av tractografi och fMRI kan användas till nästan obegränsade korrelationsstudier mellan funktionell och strukturell konnektivitet. Som perso-

Figur T1 visar färgkodade diffusionsviktningar från en DTI-undersökning. Tack vare diffusionsmätningar i olika riktningar kan de större vitsubstansbanorna visualiseras. Blå områden visar banor som går i superoinferior riktning, röda banor laterolateral riktning och gröna områden är anteroposterior riktning. Descenderande motoriska banor ses i blått på vardera sida om putamen (capsulae interna et externa).



Neuroradiologisk A-B



Figur T2 visar fem utvalda vitsubstansbanor i form av tractografier (CC=Corpus callosum, Ci=Cingulum, AF=Fasciculus arcuatus, IFOF=Fasciculus frontooccipitalis inferior, CST=Tractus corticospinalis). Färgkodningen visar hur ofta banan infiltreras av låggradiga gliom. Bilden kommer från Francesco Latinis avhandling från 2021 (Significance of white matter anatomy in interpreting features and behaviour of low-grade gliomas and implications for surgical treatment).

ner är vi ju – uppenbarligen – ”koppade på olika sätt” och mycket psykologisk kunskap kan nog hämtas här. Men även klinisk forskning kan tillämpas! Genom att mäta FA-värden längs olika delar av ett relevant tractus kan fokala inflammatoriska processer sättas i ett nytt funktionellt-anatomiskt perspektiv. I en omfattande avhandling från 2021 visade neurokirurgen Francesco Latini bland annat på detaljnivå vilka banor som oftast infiltrerades av gliom [Figur T2]. Preoperativt infiltrationsmönster korrelerades till kliniska parametrar och postoperativt resultat.

Tractografier var heta när metoden var ny och på sätt och vis har den allmänna entusiasmen lugnat sig något. Vid en första anblick kan den kliniska nyttan i nuläget förefalla begränsad, men metoden har potential att bidra med oersättlig information, i synnerhet om den kombineras med annan data. Utöver det som redan nämnts kan exempelvis konnektivitetsanalyser göras på individnivå och en hel värld av neuroanatomisk precisionsmedicin ligger nog här och väntar på att bli tålmodigt utforskad.



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

Faktagranskat av Johan Wikström (professor i neuroradiologi). Stycket om Stockholmskolan har granskats av professor Magnus Kaijser, neuroradiolog med särskild inblick i denna del av historien. Stycket om tractografier har även granskats av Francesco Latini, som är neurokirurg med uttalad spetskompetens inom ämnet.

och C-D-lära

The International Congress of **Parkinson's Disease and Movement Disorders MDS**

15–18 september 2022

En nedbantad kongress strax intill Madrids flygplats var positionen för senaste nytt och nyttig repetition inom området Movement Disorders. Drygt 3.000 delegater mot prepandemins drygt dubbelt så många speglar händelseutvecklingen i världen. Fysiskt närvarande på The Madrid Marriot Auditorium Hotel and Conference Center var **Örjan Skogar**, som här bidrar med en rapport.

Över 100 länder i världen finns representerade i MDS globala arbetsfält, berättade Francisco Cardoso, den nuvarande MDS-presidenten. Insikten om att pandemin inte helt upplevs besegrad ledde denna gång till beslutet att kombinera kongressen med en virtuell dito. Många hade nog ändå längtat efter det fysiska mötet, utbildning via skärm har trots allt sina begränsningar.

En uppskattad innovation var posterutställningen; man kan snart glömma alla dessa papptuber med stora otympliga pappersposters till förmån för läsarvänliga skärmar, där man lätt kan scrolla efter önskat ämne. 1.300 abstracts hade skickats in.

I klimatfokuserade tider väcks ändå hos författaren funderingar när flygplan i luften och mångfiliga hårt trafikerade motorvägar omger kongresslokalerna. Promenader i avkopplande miljö var absolut inget alternativ detta år. Vi har en bit kvar...

INLEDNINGEN AV KONGRESSEN

Inledningen "Management of Parkinson's Disease Throughout the Life Cycle" med vår danska kollega Tove Henriksen och en nigeriansk dito, Nijdeka Okubadejo, som chairs lät

bland annat professor Susan Fox, Canada, ge en överblick av state-of-the-art vad gäller Parkinsons sjukdom under livscykeln.

Det hör inte till ett kongressreferat att ersätta läroboken – några intressanta nedslag och repetitiva element kan dock vara värda att nämna: Vad gäller farmakologisk behandling konstaterades ånyo att "Levodopa is the best treatment for PD", effektivast, kvarstående effekt, vältolererat och lång erfarenhet. För nybörjare inom neurologin repeterades att låga doser levodopa tar åtskilliga veckor innan de har effekt. Att senarelägga levodopaterapin fördröjer sannolikt inte uppkomsten av motoriska fluktuationer. Låga doser av levodopa minskar risken för motoriska komplikationer. Dopaminagonister har moderata effekter som monoterapi i tidig Parkinsons sjukdom, mellan –4 och –8 poäng i UPDRS bättre effekt än placebo, (normaldoser, dvs 2 mg ropinirol, rotigotin plåster 6 mg). Minskar risken för dyskinesier med dopaminagonister? Nja, detta gäller bara under de första åren av Parkinsons sjukdom. Lite kuriosa: Deep brain stimulation (DBS) har antiparkinsonistiska effekter som kvarstår både efter 8 och 15 års uppföljning.

Priya Jagota, Thailand, gick förtjänstfullt igenom hela pa-



letten av icke-motoriska symtom och dess behandlingar. Det handlade om sömn, drooling, neuropsykiatriska symtom, autonom dysfunktion, smärta, fatigue, luktsinne och ögonsymtom. Intressant var att vid depression nämndes pramipexol och venlafaxin som effektiva farmakologiska behandlingar och KBT som effektiv icke-farmakologisk behandling. Dock ska man veta att ångest inte är ovanlig vid KBT i depressionsbehandling vid tidig Parkinsons sjukdom. Kanske väl kortfattat nämndes de anhörigas utmaningar och vårdtryck i sammanhangen. Vad gäller behandling av kognitiv svikt nämndes inte enbart rivastigmin utan också galantamin, memantin och donepezil. Det vetenskapliga underlaget som finns stödjer dock främst rivastigmin vid parkinsondemens.

Gastropares i senare delar av sjukdomen avhandlades; deposition av alfasynuklein i såväl sympatiska som parasympatiska nervterminaler har visats ha ett orsakssamband. Fysisk inaktivitet bidrar.

I egen poster hade föreläsaren presenterat resultaten av positioneringen nattetid i sängen med höjd huvudända respektive sidlägen som icke-farmakologisk behandling, resultaten dock obekanta.

Munvård är ett kapitel för sig. I en poster presenterades "OHQ" – The Oral Health Questionnaire med 16 frågor till parkinsonspatienter om salivering, tremor och rigiditet som utmaningar vid tandborstning, behov av support vid tandskötsel och så vidare. Så även tandläkaren är förstås en viktig



Kongresslokalerna vid Madrids flygplats: Med dånande flygplan och en hårt trafikerad motorväg erbjöds absolut inga fina promenader i avkopplande miljö.

del i parkinsonsteamet, något som det återigen betonades viken av att ha fungerande på sin parkinsonmottagning. Hur många i vårt land har det, egentligen? Kanske OHQ kunde skickas med patienten för vidare befordran till sin tandläkare?

Ortostatisk hypotension och dess olika mekanismer diskuterades. I detta sammanhang är det också intressant att reflektera över postern från Brooklyn Methodist Hospital i New York där man studerat associationen mellan subcortical atrofi och just fallrisk hos parkinsonpatienter. Så kallade PIGD (postural instability-gait-disturbance predominant PD) hade i denna lilla pilotstudie på 17 patienter en signifikant subkortikal vävnad mätt med Evan's index jämfört med tremordominant Parkinsons sjukdom.

ATYPISK PARKINSONISM

Daniela Berg, Universitetssjukhuset i Schleswig-Holstein, fortsatte förmiddagen med "Differentiering av atypisk parkinsonism visavi Parkinsons sjukdom i tidiga stadier". Såsom skrevs i inledningen är ju ett referat knappast en grundläggande lärobok i synukleinopatier respektive tauopatier där den amyloida patologin förekommer både i tauopatin Alzheimers sjukdom och i synukleinopatin Lewy body demens.

Värt att påminna om är dock att entydiga cerebellära förändringar, anamnes på frontotemporal demens, selektiv vertikal ögonmuskelförlamning vid blickriktning nedåt eller parkinsonistiska symtom isolerade till nedre extremiteterna i mer än 3 år och en normal PETscan är exempel på absoluta exklusionskriterier.

Tidiga symtom på balansproblem, yrsel, urinträngningar, impotens, *neurogen ortostatism* ($>20 \text{ mm}/10$) inom 10 minuter efter uppresning, förstoppning som redan efter 1–2 år har progredierat till svåra dito är alltid "red flags" för atypisk sjukdom. De kursiverade symtomen på autonom påverkan skall finnas för att diagnosen kliniskt misstänkt multipel systematrofi (MSA) ska föreligga.

Om man ökar osäkerheten, men också i sjukdomsförloppet kommer in ännu tidigare på tankarna om multipel systematrofi, så är det REM-sömnstörningar och ortostatismen nämnd ovan samt oförklarade bläsymtom (trängningar) och till detta diskret parkinsonism eller cerebellära symtom som ska få den kompetente movement disorders-kollegan på tankar om möjlig multipel systematrofi.

För ytterligare information rekommenderar jag Movement Disorders, vol 37, No 6, 2022 där man presenterade helt uppdaterade MDS-kriterierna för MSA. I Parkinsonism and Related Disorders sep 22, 2020 presenterades "Video-tutorial for the Movement Disorder Society criteria for progressive supranuclear palsy" med hela 68 representativa videos och ledtrådar för diagnosen progressiv supranukleär pares (PSP).

Enkla frågor till patient kan vara: Har du tvingats sluta cykla? 94 procent av MSA-patienter respektive 83 procent av PSP-patienter svarade jakande på detta i en enkät, men endast varannan patient med Parkinsons sjukdom. REM-sömnstörningar är mycket vanligt vid Parkinsons sjukdom och multipel systematrofi men ovanligt vid progressiv supranukleär pares, där däremot kognitiv nedsättning eskalerar fort. Ortostatisk hypotension är vanligt vid multipel system-

atrofi, ovanligt vid progressiv supranukleär pares. Den knepiga diagnosen kortikobasal degeneration (CBD) brukar karaktäriseras av akinetiska rigiditetssymtom, myoklonus, extremitetsapraxi – be till exempel patienten att skruva av korken på en pet-flaska – avslöjar "alien limb". Språklig apraxi respektive non-fluent aphasia hör till bilden. Av skuggmärkörer kan säkerheten öka med hjälp av MRI, FDG-PET, förhöjda CSF-NfL och med RT-Quickmetod detekterade alfasynuklein-oligomerer i CSF.

Automatiserade algoritmer för avancerad MR-teknik (multimodal imaging approaches) beskrevs även i en artikel av Pellicchia, et al 2020 och kommer sannolikt att bli standard. Likaså mikrostrukturella analyser av putamen för att särskilja multipel systematrofi mot Parkinsons sjukdom är under utveckling. Tydligt tycks analys av neurofilament vid baseline vara en bättre prediktor på sjukdomens progressionshastighet/hjärnatrofi än att följa neurofilament under sjukdomsförloppet, intressant!



Totalt 13 olika tauopatier omnämndes med namn, varav Alzheimers sjukdom, progressiv supranukleär pares, Picks sjukdom, adult form av Downs syndrom, kronisk traumatisk encefalopati tillhör de mest namnkunniga.

Atomoxetin 10–36 mg/dag – ett ADHD preparat – nämndes med fet stil som bra läkemedel mot neurogen ortostatism; det ökar perifer resistens. Midodrin och droxidopa (100–600 mg) likaså.

Även diabetespreparatet Acarbose (licens) 50–150 mg före måltid.

Hypertension i rygggläge – $>140/90$ efter 5 minuter i ryggposition – föreslogs behandlas med kolhydratrik föda före sänggående, upphöjd huvudände i sängen, lokal värmebehandling, kortverkande antihypertensiva.

Totalt 13 olika tauopatier omnämndes med namn, varav Alzheimers sjukdom, progressiv supranukleär pares, Picks sjukdom, adult form av Downs syndrom, kronisk traumatisk encefalopati tillhör de mest namnkunniga. Fyra repetitiva mikrotubulibindande domäner är den molekylära beskrivningen. Premotor cortex och hjärnstam är främsta målorgan i hjärnan. Den raspiga rösten, nackstelheten, dubbelseendet, fallbenägenheten som är oförutsägbar i tid och rum, apatin och impulsiviteten, långsamheten är några kliniska uttryck. I status ses den axiala rigiditeten, ej i extremiteter, ögonrörelserna som är påverkade, dysartrin. Någon idealisk biomarkör finns ej, midbrain ratio på MRI, FDG-PET, men viktigast är de kliniska fynden.

UPPDATERING AV AKTUELLA STUDIER INOM OMRÅDET MOVEMENT DISORDERS

Margeriat Fabbri, Frankrike delgav oss detta tillsammans med Deborah Hall, USA och tidsspannet 2021–aktuellt datum 2022. Antalet studier har under pandemin inte minskat; 2022 pågår 147 studier totalt på området. Detta får ändå sägas vara häpnadsväckande många med tanke på hur denna världsomspännande viros har lamslagit hela kontinenter ...

Det konstateras att miljontals dollar läggs på utveckling av nya diagnostiska test och behandlingar, att det är ett brådskande behov av bättre biomarkörer som på ett känsligare sätt kan utvärdera sjukdomsprogression (de-risking). *Högsta kliniska kvalitet på anamnes och status är helt avgörande för framgång i klinisk forskning.*



När man så här efteråt studerar inflammatoriska proteiner i plasma på individnivåer så ser man signifikanta skillnader i responders respektive nonresponders på levodopa.

Studier på monoklonala alfasynuklein-antikroppar:

- SPARK-studien (cinpanemab) 52 veckor, randomiserad, med passiv immunisering via anti-alfasynuklein-antikroppar har utfallit negativt, dvs ingen effekt på progressionshastighet av sjukdomen. Primary endpoint var MDS-UPDRS resp. DaT-SPECT. (fas 2)

- Likaså PASADENA-studien med samma målsättning och ämnet prazinesumab; där sågs dock mer bieffekter än i SPARK. (fas 2)

- Prekliniska studier på apa och också fas 1a- och fas 1b-studier på människa med LRRK2-hämmaren DNL201 har visat lovande resultat och kommer att jobbas vidare med.

- PRESENCE-studien av Mevidalen, en så kallad PAM-modulator, som påverkar receptor D1-subtyp vid Lewy bodydemens har visat bra resultat på motorisk funktion mätt med MDS-UPDRS i en 12 veckors studie, detta utan de traditionella dopaminstimulerande bieffekterna på icke-motoriska symtom som man normalt ser.

- Hur är det med multipel systematrofi, detta så elakartade tillstånd. Ja, studier genomförs, men hittills utan positiva utfall. Sirolimus (Rapamycin) är ett ämne som katalyserar autofagi av alfasynuklein. En så kallad mTOR-hämmare. Studien stoppades vid den planerade interimanalysen då den inte visade positiva resultat avseende UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale) score visavi placebo.

Att gamla studier innehåller dolda sanningar exemplifierades av en retrospektiv analys av den nu så gamla DATA top-studien på levodoparesponders. När man så här efteråt

studerar inflammatoriska proteiner i plasma på individnivåer så ser man signifikanta skillnader i responders respektive nonresponders på levodopa. Intressant, må man säga ... Biomarkörer skulle alltså kunna vara prediktiva i avseenden som levodopa-responsiveness. Studien finns i tidskriften Parkinsonism and related disorders.

Likaså testas gamla beprövade preparat i nya formuleringar; en studie tittar exempelvis på om en fast kombination av långverkande pramipexol och rasagilin har fördelar mot att ge dessa preparat var för sig – det rör sig om dosen rasagilin/pramipexol på 0,6/0,75 mg. Säkra resultat så här långt. Måne kommer det i sinom tid nya kombinationspiller på beprövade recept.

- SURE-PD3, inosin – en uratprekursor avslutades i förtid, tyvärr blev det en ökning av antal njurstenar som biverkan. (fas 3)

Exempel på studier som visat positiva utfall:

- Fas 2-studien ORCHESTRA – ongoing fas 1B har målet att förhindra felveckning av alfasynuklein.

- Glucosylceramidsyntashämmare (Venglustat) med sikte på att stimulera clearance av intracellulärt alfasynuklein via lysosomal och proteosomal enzymaktivitet, MOVES-PD-studien har i sin fas 2 studie nått end-point med positivt utfall.

- PREMANDSKY-studien med amantadin – en fas 4-studie för att senarelägga uppkomst av dyskinesier har utfallit positivt. 400 mg amantadin jämfört med placebo. Ingen patient upplevde peak-dose-d dyskinesier efter 18 månaders behandling; xerostomi 10 % och hallucinationer 8 % dock att notera.

Icke-farmakologiska studier med positivt utfall:

- PARK-in-SHAPE där fysisk träning jämfördes med stretching gav en förbättring på 4,2 poäng i UPDRS vid end-point jämfört med kontroll. Studien pågick i 6 månader med träning 3 ggr/vecka i 30–45 minuter/session.

- Likaså BRISK WALKING med sina 70 parkinsonpatienter som även tränade balans hade signifikanta förbättringar i outcome measures (–6 vs –1,4 poäng i UPDRS 3).

- Även LONG TIME TAI-CHI över 12 månader med 95 tidiga parkinsonpatienter visade med hög signifikans förbättringar jämfört med kontrollgrupp avseende balans och timed-up and go.

I avancerad Parkinsons sjukdom har man visat positiva resultat på subkutan administrerad foslevodopa/foscarbido-pa 24 h/dygn. "Good on" ökade med 1,75 timmar/dygn.

APOMOPHEE-studien på sömnkvalitet. Dubbelblind, kontrollerad, cross-over-studie. Natlig administrering av apomorfinsubkutan upp till 5 mg/timme gav signifikanta förbättringar i PDSS (sömnskala). Vackert illustrerat i ett fjärlsdiagram där "all-over-quality of sleep" visade störst förbättring, mer marginellt på nattliga motoriska symtom.

I avancerad fas kunde inte "Home based transcranial static magnetic field stimulation" (tSMS) över motor cortex på patienter med peak-dose-d dyskinesia visa några förbättringar (negativt utfall).

Däremot kunde man visa positiva resultat i studien THN



102 (fas 2) där modafinil och låg dos flecainid gavs till patienter med excessiv dagtrötthet mätt med EDSS, n=75 patienter, kontrollerat mot placebo.

Pimavanserin har konkluderats positivt utfall som läkemedel vid hallucinos hos parkinsonpatienter med kognitiv svikt. Virtual reality (VR) och repetitive transkraniell magnetisk stimulering vid mild cognitive impairment likaså.

Det för patienterna och vårdgivarna så ytterst besvärliga tillståndet freezing-of gait-studie med multitarget transkraniell elektrisk stimulering hos 77 parkinsonpatienter med freezing-of-gait har dock utfallit negativt.

Sjukdomsmodifierande behandlingar med alfasynuklein, GBA, insulinresistens har alltså så här långt utfallit negativt men också positivt sett till att man nu vet att *man får ett immunologiskt svar och att substanserna når cerebrospinalvätskan*.

Tyvärr har alltså så här långt ej heller studier på atypisk parkinsonism redovisats med positiva utfall. Dock reflekterades över att de studier som pågår håller hög kvalitet metodologiskt.

Vad gäller studier inom det hyperkinetiska området finns följande att rapportera:

- Posterior subthalamisk area-stimulering (PSA) med DBS är bättre än VIM-stimulering i reduktion av extremitetstremor (N=45, ålder 62,7 år, 44% kvinnor).
- Så kallad Staged bilateral VIM-stimulering är bättre jämfört med unilateral stimulering räknat på total reduktion i motor tremor scores.
- I prospektiv fas 2-studie har visats att MR guided FUS – transkraniell fokuserad ultraljudsbehandling – i VIM-kärnor gav goda säkra resultat på 10 patienter (thalamotomi har 60% sidoeffekter)
- Hela 90 procents tremorreduktion och kraftigt förbättrad livskvalitet mätt med QUEST och CRST visades i en annan studie med samma metodik.

Även i Huntingtons sjukdom har man visat positiva resultat i en studie som avser fysisk aktivitet och träning (PACE-HD) i en 12 månaders uppföljning.

Valbenazine har i studien KINECT-HD visat klara förbättringar i UHDRS TMC-score, 12 veckors fas 3 dubbelblind studie.

Vad gäller Restless Legs Syndrome (RLS) har visats positiva resultat med dipyramidol 100–300 mg/dag i en placebo-kontrollerad, cross-over-studie (n=28) avseende International RLS Rating scale och Medical Outcomes Sleep scale.

PRESENTERADE POSTERS

Med tanke på hela den nya IT-revolutionen som fortsätter att skölja över oss med virtuella teknikuttryck måste också nämnas att även denna utveckling för med sig neurologiska biverkningar. Många kanske har läst om epidemin av axelsmärtor som spreds i Australien då telefonin gjorde sitt intrång och växeltelefonister likt en smittsam sjukdom drabbades av mystiska smärtor i armar och axlar. År 2022 presenteras "Functional Tic-Like Behaviors" med underrubriken "What do the COVID-19 Pandemic and Social Media Have to Do With it?" I en review speglas det snabba insättandet av ticsliknande beteenden hos unga kvinnor. Bisarra ticsbeteenden som spridits medialt och därför också kallats "Tic-Like Behaviour in TikTok" ... Inget nytt under solen. Åkomman är att betrakta som funktionell och benign till sin natur.

Lite intressant sammanställning i posterhallen var också "de genom åren mest lästa postrarna":

"Estimation of the 2020 Global Population of PD" från 2020. Hur många läsningar? Jo, 9,4 miljoner globalt, 930.000 i USA, 2,7 miljoner i Kina, och 266.000 i Tyskland som exempel...

Hur många drabbade uppskattades det vara år 2020, då? Cirka 7 miljoner människor i världen!

En annan mycket studerad poster har varit: "Increased risk of Botulinum Toxin injection in patients with hypermobility Ehler Danlos syndrome" från 2018, det kan vara viktigt att känna till.



Grundläggande för ögats motorik är att behålla den retinala bilden stabil och i lägen där den inte är det, utan i konstant rörelse, uppstår oscillopsi.

HOW DO I EXAMINE AND INTERPRET EYE MOVEMENTS IN THE CLINIC?

Detta var temat för en "Applied Skills Session", som liksom övriga föredrag höll en mycket hög nivå. Förmågan hos de två föreläsarna Adolfo Bronstein, UK och Janet Rucker, USA, som växelvis föreläste framför sina videoupptagningar var av hög pedagogisk nivå. Ärligt talat tvingades man själv att fixera blicken på framförande stol för att inte hamna i en åksjuekänsla. Grundläggande för ögats motorik är att behålla den retinala bilden stabil och i lägen där den inte är det, utan i konstant rörelse, uppstår oscillopsi. Att upptäcka sackader i ögonrörelserna kan genomföras på i princip tre sätt.

Patienten rör ögonen på kommando eller genom att själv styra från sida till sida viljemässigt eller att med visuella stimuli (undersökaren viftar med ömsom ena eller andra handen). Dessa tre sätt föreslogs att alla och envar genomförs hos samtliga patienter med frågeställningar där ögonsymtom kan ingå. Därefter avgörs hastighet (velocity), träffsäkerhet (hypo-/hypermetric) och latens till rörelsens initiering.

Den cerebellära dysmetrin vid multipel systematrofi kan identifieras genom att patienten från sittande på brits förs bakåt i rygggläge och därefter snabbt upp i sittande igen. Nystagmus "round the corner" vertikalt nedåt talar för multipel systematrofi. Observera att vertikal blickpares ej alls behöver förekomma vid progressiv supranukleär pares, fullt rörelseomfång men med förlängsamning av sackaderna har samma diagnostiska prediktion. Exempel gavs flitigt med videoupptagningar, Painaud's syndrome, skador i dorsala mellanhjärnan med supranukleär blickpares, ett annat exempel.

Även viljemässigt utlöst "voluntär nystagmus" (psychogenisk flutter) och opsoklonus samt den efter stroke förekommande "oculopalatal tremor" som debuterar veckor till månader efter stroke – och är svårbehandlad – förevisades i en dragning som vore önskvärd på varje neurologisk enhet, i synnerhet utbildningskliniker.

Man finner sig lätt vilsen i sin många gånger nedsatta förmåga till noggrann observation när man reflekterar över all klinisk exponering som våra patienter bokstavligen framför ögonen visar upp för oss. Det handlar om att se och reflektera över vad man egentligen ser.

"In this new era the clinician will have to adapt to the new realities – An Evolved Clinician". Ja, så inledde Kailash Batia årets "Presidential Lecture".

En panel av genetiska aberrationer fyllde väggen för att åskådliggöra kända genetiska avvikelser vid dystoni, ataxi respektive hereditär spastisk parapares. Den evolutionärt utvecklade klinikern kommer alltmer att lära sig känna igen kärnsymtomen (core phenotypes) när de utkristalliseras ur de olika genetiska varianterna.

Från fenotypning via molekyllära pathways till precisionsmedicin. Trots att en gen kan orsaka olika fenotyper är kärnan i symtombeskrivningen ändå definierad av klinikern. Det nämndes också att etnicitet spelar roll och att i en mer komplex värld med rörlighet över kontinenter är detta en utmaning.

Att nå en slags produktivitetsplatå efter ett decennium av "peak of inflated expectations" drivet av teknologiska framsteg när väl den första tiden av desillusionering efter förväntanspeaken – på genombrott i behandlingen av dessa sjukdomar – har lagt sig, illustrerades i en mycket enkel graf.

För att knyta denna föreläsning till de mer "hard-core"-dragningarna i ämnet är det av värde för läsaren att förstå hur denna genteknologiska revolution håller på att förändra vår syn på både vanliga och inte minst ovanliga kliniska tillstånd.

"How will Genetics Impact Movement Disorders Management in the Clinic" var rubriken på den avslutande dagens föreläsningar. Den gav en försmak av vad som komma skall ... Från mer enkla sekventieringstekniker av vårt genom kom 2010 "next generation sequencing", följt av exome-sek-



Sammanfattningsvis kan man konstatera att jakten på de gåtor som är olösta inom området Movement Disorders till stora delar fortfarande är olösta.

ventiering, genom-sekventiering fram till det som kallas Multi-Omics Episignatures och proteomics.

Juliane Winkelmann, Tyskland, en av föreläsarna gick så långt i den efterföljande diskussionen, att hon gärna såg genom-sekventiering på alla nyfödda, sic! Så mycket information på så många ... hur hantera alla data? Och till vilken nytta? Man menar att nästa generation sequencing-teknologier ökar våra möjligheter att diagnostisera ovanliga genetiska sjukdomar, att tolkningen av alla genetiska varianter fortfarande är en utmaning. Med de nya teknikerna ökas förmågan att göra så kallade "polygena risk scores" (PGS) för komplexa genetiska sjukdomar.

En öppen databas, PGS-katalog från 559 studier och med 357 publikationer som bygger på 2.676 scores kan användas i detta pussel. Till dessa databaser adderas ständigt ny information. Epigenic analysis kan användas för att stödja tolkningen av olika genetiska varianter, till exempel nämndes KMT2B-relaterad dystoni där just episignaturen gett stöd i detta. Episignaturer är biomarkörer för sällsynta sjukdomar, mätbart i perifert blod och nu etablerat för mer än 40 ovanliga monogena sjukdomar.

Generellt kan sägas att vanliga genetiska varianter kan iakttagas i vanliga sjukdomar/diagnoser.

I en population fördelas risk för sjukdom enligt den klassiska Gauss-kurvan en random distribution. Ju fler risk-alleler som identifieras hos en individ, desto större är risken för utveckling av sjukdom, signifikant riskökning blir det i den lilla procent som ligger längst till höger på de överlappande kurvorna mellan populationens spridning och den undersökta individens – jämför statistisk grundkunskap.

Självklart kommer AI och förmåga att bearbeta oerhört stora datamängder snabbt att leda kunskaperna framåt. För att bara nämna ett av problemen på området är att de tillgängliga öppna databaserna för att pussla ihop genetiska aberrationsmönster till 80 procent omfattar människor av europeiskt ursprung. Med en ökad global rörlighet kommer olika rasers genom att blandas och faktum är ju att rastillhörighet har betydelse i dessa sammanhang – jämför Parkinsons sjukdom hos nordafrikanska araber, judiska släkter etc.

Jose Obeso, Spanien, får avsluta denna kongressrapport. Förtjänstfullt beskrevs fynden i en artikel "Single cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson-specific neuronal state" publicerad i Brain 2022. 6 typiska parkinsonpatienter jämfördes med 6 matchade kontroller. Man såg en ökad mängd mikrogliala celler i parkinsongruppen. Dessa celler var också förändrade i sitt utseende, amöboida, vilket speglar en ökad aktivitet. Antalet oligo-

dendrocyter var dock minskat och de kvarvarande var stress-inducerat uppreglerade (S100B). Även andra förändringar i cytokinmönster och astroglia kunde iakttas. Den inflammatoriska hypotesen stämmer så långt!

För några år sedan och alltjämt är den så kallade Braak-teorin förhärskande avseende propagationen av Parkinsons sjukdom caudalt -> rostralt. I en äldre artikel från 2007 påvisades dock en annan patologisk process hos unga parkinsonspatienter med en initial cellförlust i PRE-SMA cortex tillsammans med ventrolaterala nigra medan äldre parkinsonspatienter tycks ha inlagringen av alfasynuklein enligt Braak-teorin. På ett teoretiskt plan diskuterades också hur hämning av dopaminsignaler är beroende av hämning via striato-nigrostriatala bansystem. Dessa interna looper kan reglera dopaminaktiviteten.

Att transmembran eller membran-associerade proteindysfunktioner är viktiga komponenter vid studierna av patogenesen vid Parkinsons sjukdom är välkänt. Här finns flera proteiner att studera och en av dem GPNMB omnämndes av Obeso, som refererade till artikel i tidskriften Parkinson's Disease, 2022. I denna föreslås GPNMB transkripterat från "parkinsonrisk-alleler" binda till alfasynuklein och vara transportör över neuronmembranen som del i propagationen av celldöd.

Kan dock nämnas att motsvarande resultat inte redovisas i en artikel i Neurobiology of aging 2018 (min anmärkning).

Sammanfattningsvis kan man konstatera att jakten på de gåtor som är olösta inom området Movement Disorders till stora delar fortfarande är olösta. Dock blir kartan för varje år alltmer detaljerad; kompassriktningen kommer tveklöst att påverkas av de första med positiva endpoints-resultat genomförda fas 3-studierna. Imponerande att, trots en pandemi som på absolut rekordtid identifierade, karakteriserade och angrep ett för människan tidigare oviktigt virus, covid-19, trots detta orkat mata på med det ständigt pågående arbete i jakten på modulering av dessa för mänskligheten allt vanligare sjukdomstillstånd som parkinsonism utgör.

Som ett absolut PS måste jag nämna, Andrew Lees otroligt intressanta dragning om encephalitis lethargica, spanska sjukan och covid-19. Men det får vi ta en annan gång.



ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD, överläkare

Levetiracetam Orion

levetiracetam

Vid behandling av epilepsi.

Hög leveranssäkerhet¹ och lågt pris²

Leveranssäkerhet till apotek: snitt 99,8 %¹



LÄS MER &
BESTÄLL MATERIAL



Välj
ett billigt
alternativ!

1) Leveranskapacitet antal orderrader av Levetiracetam Orion levererade från Tamro till öppenvårdsapotek inom 24 tim. från beställning.

2) Priser AUP september 2022, 2 x 500 mg 100 st.

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

ORION
PHARMA

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

Nya fynd kan leda till individanpassad behandling av MS

Befintliga behandlingar av multipel skleros (MS) slår brett mot immunsystemet. Nu har forskare vid Karolinska Institutet utvecklat en metod för att identifiera vilka immunceller som är inblandade hos olika patienter. Med hjälp av metoden har man funnit fyra nya målmolekyler för MS som kan få betydelse för framtida individanpassad behandling. **Mattias Bronge**, doktorand vid institutionen för klinisk neurovetenskap vid Karolinska Institutet berättar här om fynden som nyligen har publicerats i Science Advances.

Multipel skleros är en kronisk inflammatorisk sjukdom i det centrala nervsystemet (CNS) som sannolikt är autoimmun. MS debuterar oftast i 20–40 års åldern och med cirka 20.000 drabbade i Sverige är det en av de ledande orsakerna till neurologisk funktionsnedsättning bland vuxna i arbetsför ålder. Symtomatologin är bred, då inflammationen kan uppstå i olika delar av CNS, men innefattar ofta synrubb-

ningar på grund av inflammation i synnerven, domningar och pareser i extremiteter, trötthet och kognitiv nedsättning. Den klassiska bilden är distinkta skov med neurologiska symtom med hel eller delvis regress emellan med övergång till en progressiv fas efter 10–20 år. Cirka 15 procent av patienterna debuterar dock med progressiv sjukdom.¹

Någon direkt orsak till MS har inte kunnat identifieras utan sjukdomen

tros beror på ett samspel mellan både genetik och miljöfaktorer. Stora "genome-wide association studies" har identifierat över 200 riskgener som de flesta påverkar det adaptiva immunförsvaret, där Human Leukocyte Antigen (HLA)-DRB1*15:01 utgör den klart starkaste risken. I miljön är det framför allt Epstein-Barr-virusinfektion, rökning och låga vitamin-D nivåer som ökar risken.²

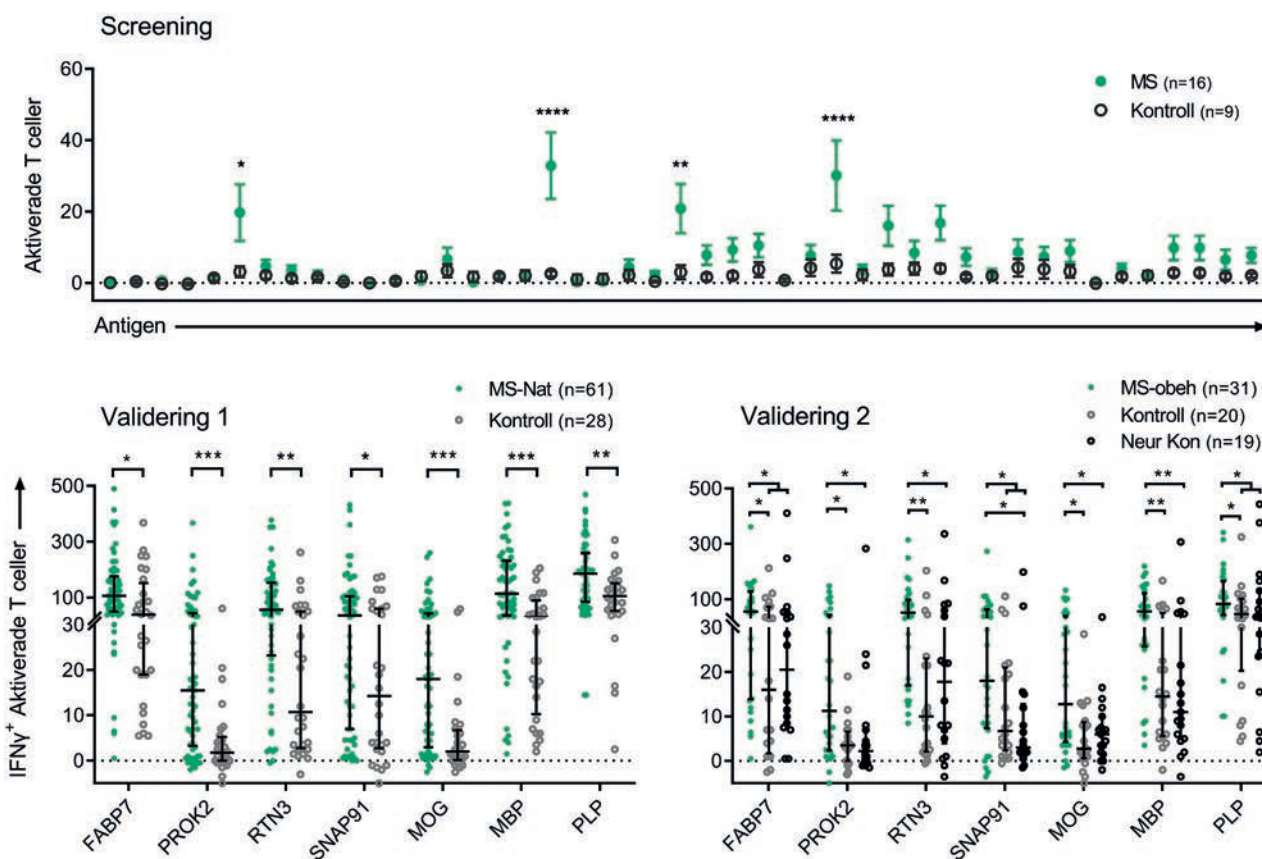


Patofysiologin karaktäriseras av en infiltration av immunceller från det adaptiva immunförsvaret, framför allt T-celler, över blod-hjärnbarriären och efterföljande fokal inflammation och bildandet av inflammatoriska plack med demyelinisering och axonal skada som följd. Då den rådande hypotesen är att MS är en autoimmun sjukdom som orsakas av ett missriktat adaptivt immunförsvaret mot specifika strukturer

i hjärnan, så kallade autoantigen, har mycket tid lagts på att identifiera exakt vilka autoantigenen är, något som är nödvändigt både för att förstå sjukdomens etiopatogenes och för att förbättra diagnostik och öppna upp för nya behandlingsstrategier. Hittills har en handfull autoantigen, framför allt myelinproteiner, identifierats men den kända repertoaren i MS är sannolikt långt ifrån komplett.³ Det har generellt

varit svårt att studera autoreaktiva T-celler då de är förhållandevis få, många metoder inte tillräckligt känsliga och ett enda "nyckel"-antigen kanske inte existerar.

I takt med att antigen-specifika immunoterapier blir ett mer realistiskt behandlingsalternativ för autoimmunitet har vikten av att identifiera relevanta autoantigen blivit allt större då en mer fullständig repertoar utgör ett absolut



Figur 1. Antalet aktiverade T-celler efter stimulering med CNS-specifika antigen. Överst: Resultat från screening. Nedre vänster: Resultat från första validering med en större natalizumabbehandlad kohort. Nedre höger: Resultat från andra valideringen med en obehandlad kohort. Bild utarbetad från Bronge M, et al. 2022.⁶

krav för effektiv behandling. Den här strategin har potentialen att vara både effektiv och säker, och i musmodeller där autoantigenen är kända har behandlingsstudier varit mycket lyckade.⁴ Antigen specifik terapi har dock inte varit lika framgångsrik i människa och en förklaring är att en effektiv behandling kräver att fler autoantigen inkluderas, och gärna på ett skräddarsytt sätt för patienternas individuella sjukdomsdrivande autoantigen.^{3,5} Syftet med vår studie var att genom en bred screening av T-cellsreaktivitet mot CNS-proteiner identifiera tidigare okända autoantigen i MS.⁶

BRED SCREENING AV AUTOREAKTIVITET

I ett samarbete med Kungliga Tekniska Högskolan och Human Protein Atlas⁷ skapade vi en panel av antigen som representerade 63 olika proteiner med selektiv expression i CNS. Tidigare föreslagna autoantigen ingick men den stora majoriteten bestod av tidigare, i



Resultaten talar för att den stora variationen i sjukdomens kliniska presentation också återspeglas i de underliggande immunologiska processerna.

denna kontext, ostuderade proteiner. För att öka känsligheten i efterföljande experiment användes en ny metod där antigenen kopplades till fagocyterbara mikropartiklar vilka tas upp av antigenpresenterande celler som monocyter, för intracellulärt processande av antigen och presentation av till T-celler.

Då autoreaktiva T-celler hos patienter korsar blod-hjärnbarriären och således finns i hjärnan, valde vi att studera patienter som behandlades med natalizumab, en antikropp som blockerar denna passage för att på så sätt öka chansen att just relevanta T-celler befinner sig i blodet vid provtagstillfället. Immunceller från personer med MS och matchade friska kontroller isolera-

des fram från venösa blodprov och stimulerades med antigenpanelen i en FluoroSpot-assay,⁸ en metod som gör det möjligt att identifiera enskilda aktiverade T-celler genom detektion av cytokinutsöndring.

En ökad mängd pro-inflammatoriska T-celler hos personer med MS jämfört med friska kontroller reagerade mot fyra tidigare okända autoantigen: Fatty Acid-binding Protein 7 (FABP7), Prokineticin-2 (PROK2), Reticulon-3 (RTN3) och Synaptosomal Associated Protein 91 (SNAP91). Resultaten presenteras i Figur 1, översta grafen. De nya identifierade autoantigenen har spridd expression i CNS och framför allt i neuron och stödjeceller (glia), sna-

rare än i de myelinproducerande oligodendrocyterna vars protein studerats mest i denna kontext tidigare.

VALIDERING I STÖRRE MATERIAL

För att validera resultaten från screeningen upprepades försöken i ytterligare kohorter, först i en större kohort av natalizumabbehandlade personer med MS och matchade friska kontroller. Detta följdes sedan av repetition i en kohort av obehandlade personer med MS, friska kontroller och personer med andra neurologiska sjukdomar, för att försäkra att resultaten inte enbart berodde på natalizumabbehandlingen.

Återigen sågs en ökad mängd T-celler som framför allt producerade det proinflammatoriska cytokinet interferon-gamma som svar på de fyra nya autoantigenen samt tre tidigare kända myelinautoantigen (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein, Myelin Basic Protein och Proteolipid Protein) hos både natalizumabbehandlade och obehandlade personer med MS [Figur 1, nedre graferna]. De autoreaktiva T-cellerna var primärt CD4⁺ T-hjälparceller och beroende av HLA-DR-presentation av sitt respektive autoantigen för att kunna aktiveras.

Förekomst av autoantikroppar i plasma undersöktes också i ett stort material av personer med MS och kontroller, men ingen ökad förekomst hos patienter av autoantikroppar specifika mot autoantigenen kunde detekteras.

INDIVIDUELLA

AUTOANTIGENPROFILER

I den obehandlade patientgruppen var T-cellssvaren mycket heterogena både



De identifierade autoantigenen öppnar upp för nya diagnostiska metoder med mätning av autoreaktivitet, vilket kan vara användbart i fall där diagnostik av patienter är svår.

avseende styrkan på och mönstret av T-cellsautoreaktiviteten och varje individ uppvisade en i princip unik autoantigenprofil [Figur 2]. Resultaten talar för att den stora variationen i sjukdomens kliniska presentation också återspeglas i de underliggande immunologiska processerna. Denna heterogenitet innebär också att känsligheten och specificiteten för enskilda autoantigenreaktiviteter att särskilja mellan MS och icke-MS inte var särskilt hög (Receiver Operating Characteristic, ROC, med ett värde på 0,67–0,77). För att utvärdera om autoreaktivitet kunde ha värde som diagnostiskt test gick vi vidare och skapade en modell där i stället antalet olika autoreaktiviteter användes för att särskilja mellan MS och icke-MS. Detta i sin tur genererade ett test med hög sensitivitet och specificitet, med en ROC-värde på 0,88 [Figur 2].

Det fanns inga starka korrelationer mellan autoreaktivitet och ålder, EDSS (expanded disability status scale), sjukdomsduration eller behandlingslängd. Dock var autoreaktiviteten generellt högre hos män än kvinnor, vilket passar in med observationen att män ofta har en aggressivare sjukdom. Intressant nog fanns också hög autoreaktivitet hos patienter trots mångårig framgångsrik natalizumabbehandling, något som

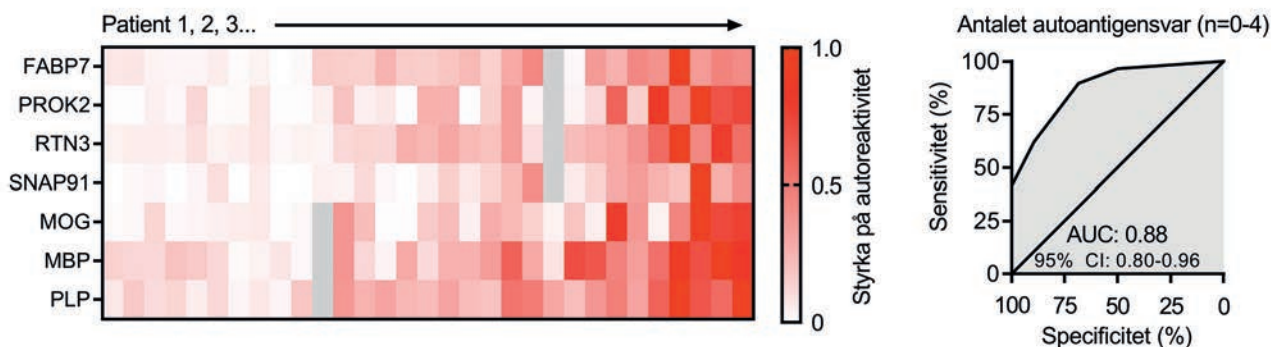
kan förklara den höga risken för skov efter avslut av behandling.

INFILTRERAR HJÄRNAN

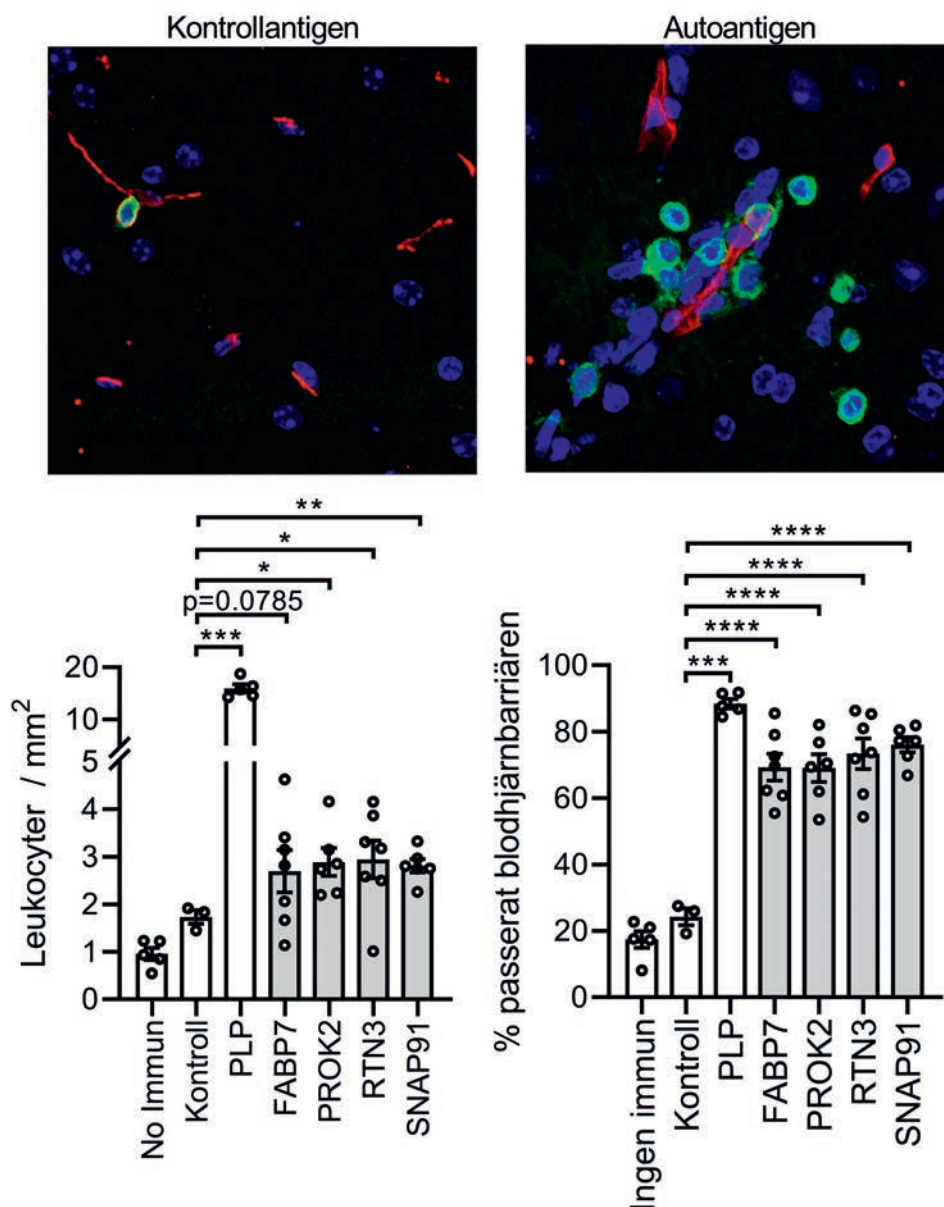
För att undersöka om T-celler specifika mot just dessa autoantigen har potential att angripa CNS användes en musmodell där möss immuniserades mot antigenen. Hjärnan och ryggmärgen undersöktes sedan med mikroskopi. I modellen kunde vi se att möss utvecklade ett immunsvär mot samtliga antigen efter immunisering, vilket också ledde till att leukocyter migrerade till CNS och passerade blod-hjärnbarriären, vilket inte syntes vid immunisering med ett kontrollantigen [Figur 3]. Detta talar för att autoreaktiva T-celler specifika mot de nya autoantigenen får encefalitogena egenskaper och kan bidra till patofysiologin vid MS.

IMPLIKATIONER

Sammanfattningsvis har vi i denna studie identifierat fyra nya MS-autoantigen genom en bred screening av T-cellsreaktivitet. Våra resultat pekar också mot att inget enskilt autoantigen verkar vara nyckeln bakom MS utan att det är en immunologiskt heterogen sjukdom där snarare summan av flertalet olika autoreaktiviteter bidrar till sjukdomsutveckling. De identifierade



Figur 2. Autoreaktiva profiler och diagnostisk potential. Vänster: Enskilda autoreaktivitetsprofiler hos obehandlade personer med MS. Varje kolumn representerar en individ. Styrkan på autoreaktivitet normaliserad till en 0–1-skala. Höger: ROC-kurva som visar sensitivitet och specificitet baserat på antalet autoreaktiviteter från 0–4. Bild utarbetad från Bronge M, et al. 2022.⁶



Figur 3. Autoreaktiva T-celler infiltrerar hjärnparenkymet. Överst: Representerativa immunohistokemiska bilder från mushjärna efter immunisering med kontrollantigen (vänster) eller autoantigen (höger). Blå färg representerar cellkärnor (DAPI), grön färg leukocyter (CD45) och röd färg blodkärlsändotel (podocalyxin). Nedre: Total antal detekterade leukocyter och andelen som passerat över blodhjärnbarriären efter immunisering med olika antigen. Bild utarbetad från Bronge M, et al. 2022.⁶

autoantigenen öppnar upp för nya diagnostiska metoder med mätning av autoreaktivitet, vilket kan vara användbart i fall där diagnostik av patienter är svår. Samtidigt utgör de också mål för framtida försök med bredare antigen-specifika immunoterapier med förhoppningsvis bättre effekt än vad man hittills lyckats nå där man bara, till stor del på grund av brist på kunskap, endast använt sig av enstaka autoantigen. Vidare kan en metod att identifiera individuella autoreaktiva profiler bidra till att kunna "subgruppera" personer med MS och hjälpa till att styra individuella behandlingsval. För detta krävs det dock vidare studier med fokus på att se huruvida autoantigenprofiler kan fungera som biomarkörer för prognos,

något vi håller på med för tillfället. En sista observation är att autoreaktiva T-celler finns kvar i blodet i många år trots effektiv natalizumabbehandling, där T-cellerna inte möter sitt CNS-autoantigen och alltså teoretiskt bör minska i antal. Detta antyder att de på något sätt underhålls med stimulering av sitt antigen även utanför CNS, vilket skulle kunna tyda på att exempelvis virus eller andra mikroorganismer utgör det primära målet för det i MS missriktade immunsvaret.



MATTIAS BRONGE
Doktorand, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet
mattias.bronge@ki.se

REFERENSER

1. Reich DS, Lucchinetti CF & Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378:169-180.
2. Olsson T, Barcellos LF & Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13:25-36.
3. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E & Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol* 2015; (2015).
4. Anderton SM. Peptide immunotherapy in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biomed J* 2015; 38:206-214.
5. Wraith D. Autoimmunity: Antigen-specific immunotherapy. *Nature* 2016; 530:422-423.
6. Bronge M, et al. Identification of four novel T cell autoantigens and personal autoreactive profiles in multiple sclerosis. *Sci Adv* 2022; 8:eabn1823.
7. Uhlen M, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347:1260419.
8. Dillenbeck T, Gelius E, Fohlstedt J & Ahlborg N. Triple Cytokine FluoroSpot Analysis of Human Antigen-Specific IFN-gamma, IL-17A and IL-22 Responses. *Cells* 2014; 3:1116-1130.



**NYHETSBREV
BLÄDDERBAR PDF**

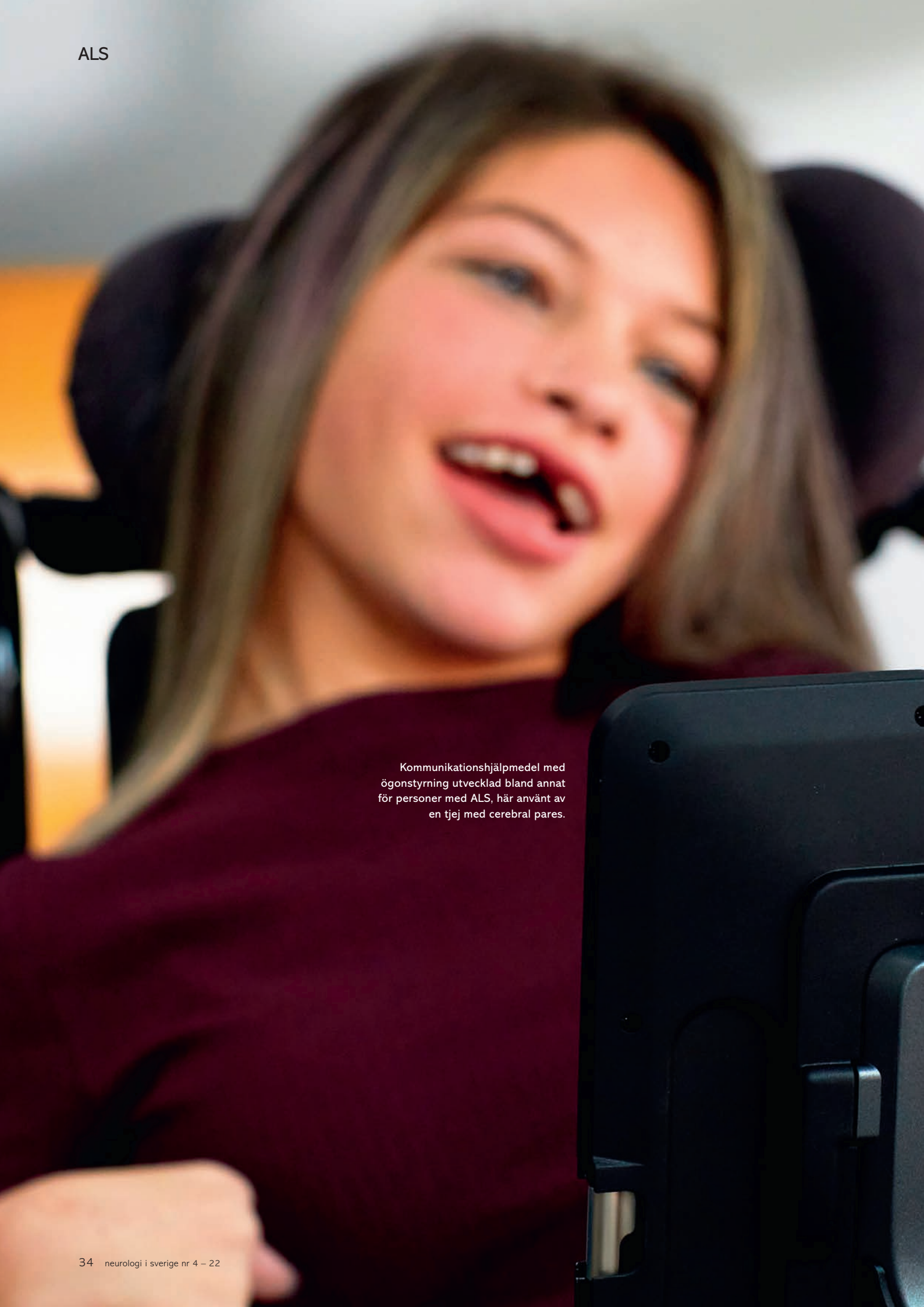
Boka dig för vårt nyhetsbrev och Neurologi i Sverige som blädderbar PDF

Vi skickar sedan flera år ut ett nyhetsbrev med de nyheter vi lagt ut på neurologiisverige.se under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Som prenumerant får du också vår digitala tidning som kommer i en blädderbar PDF fyra gånger om året.

Anmäl dig på neurologiisverige.se/prenumerera eller skanna QR-koden med din telefon och fyll i formuläret.



Neurologi i Sverige,
c/o Convendum, Gävlegatan 16, (Box 6019),
Hemsida: www.neurologiisverige.se
E-mail: redaktionen@pharma-industry.se



Kommunikationshjälpmedel med
ögonstyrning utvecklad bland annat
för personer med ALS, här använt av
en tjej med cerebral pares.

Kommunikation är centralt för livskvaliteten

Personer med ALS tappar ofta talförmågan i sjukdomens senare skeden.

Trots att kommunikationshjälpmedel finns är det bara några få procent av patienterna som får tillgång till dem. Vi har träffat Caroline Ingre, neurolog och ALS-forskare som brinner för att driva på utvecklingen och förbättra situationen för ALS-patienter och deras anhöriga.

A close-up photograph of a black, ruggedized mobile device, possibly a smartphone or tablet, designed for durability. The device has a prominent camera lens on the right side and a screen area at the bottom. The screen displays the text "Let's go!" in white. The device is shown at an angle, highlighting its thick, protective casing.

Let's go!

Caroline Ingre visste redan i elvaårsåldern att hon ville bli läkare. Som liten var hon intresserad av biologi och hur kroppen, i synnerhet hjärnan, fungerar.

– Min pappa är läkare och jag tror att det var hans positiva inställning till yrket som inspirerade mig att följa i hans fotspår.

Efter naturvetenskaplig linje på gymnasiet gick Caroline Ingre vidare till läkarlinjen på Karolinska Institutet och specialisttjänstgöring inom neurologi.

– Valet stod mellan psykiatri och neurologi och det slutade med att jag specialiserade mig inom neurologi.

Precis i början av ST-tjänstgöringen presenterades Caroline Ingre för Peter Andersen, professor i Umeå och expert på ALS. I samband med det fick hon också träffa en patient som hade stor inverkan på henne. Patienten i fråga verkade i stort sett frisk vid första anblick men var i själva verket döende. Sjukdomen hade först visat sig som en mindre muskelsvaghet i ena armen som sedan visade sig vara ALS.

– Många tänker nog på Steven Hawkins när de hör ALS men olika former av sjukdomen påverkar kroppen olika. Patienter kan vara både döende och friska samtidigt. Man kan ju tänka att det borde gå att hugga av kroppsdelen med symptom och stoppa sjukdomen, men det funkar ju inte så. Men förhoppningen är att man ändå skulle kunna hitta ett sätt att stoppa sjukdomen tidigare, innan den sprider sig.

Enligt Caroline Ingre är ALS-patienter som regel generösa och väldigt engagerade i att hjälpa till att föra utvecklingen framåt, trots att de själva inte kommer att hinna få ta del av resultaten.

– De patienter jag möter är ofta villiga att delta i läkemedelsprövningar för nästa generations skull, de vill gärna hjälpa till att lösa gåtan bakom sjukdomen. I stort sett alla patienter jag möter är engagerade i vad som händer på forskningsfronten.

Samarbetet med professor Peter Andersen ledde med tiden fram till forskarutbildning och en doktorsavhandling om genetiken bakom ALS vid Umeå universitet. Sedan i juni 2021 är hon docent i klinisk neurovetenskap vid Karolinska Institutet och neurolog på ME Neurologi på Nya Karolinska.

VIKTEN AV ATT KUNNA KOMMUNICERA

I samband med att sjukdomen fortskrider tappar många ALS-patienter förmågan att tala och behöver då hjälpmedel för att kunna kommunicera med omvärlden. Det är inte bara viktigt för vardagliga interaktioner utan kan också i vissa fall vara helt avgörande för att personen ska kunna förmedla beslut kring sin egen vård.

För några år sedan kom Caroline Ingre i kontakt med medicinteknikbolaget Tobii Dynavox, som är en internationell leverantör av kommunikationshjälpmedel som kan styras med ögonen eller med pekskärm. Hjälpmedlen används av personer med funktionsnedsättningar som ALS, cerebral pares, autism och afasi, för att kunna kommunicera när den egna rösten eller den motoriska förmågan inte fungerar fullt ut. Caroline hade då stött på företagets representanter på de nationella ALS-möten som anordnas en gång om året och insett att de hade ett gemensamt intresse av att öka tillgängligheten till kommunikationshjälpmedel för personer med ALS – det är bara omkring två procent av de som diagnos-



Det har gjorts en hel del studier kring biomarkörer och progresshastighet, men väldigt få på livskvalitet

tiseras som i nuläget får tillgång till kommunikationshjälpmedel. Det beror främst på okunskap, dåligt stöd vid implementering eller bristfälliga finansieringslösningar – även i några av världens mest välutvecklade och rika länder.

– Något måste göras. Att kunna kommunicera med sina närstående är centralt för en persons livskvalitet och borde vara en självklarhet för alla när tekniken finns tillgänglig. Jag är väldigt mån om att ALS-patienter ska få tillgång till kommunikationshjälpmedel så att deras liv kan bli så bra som möjligt. Steven Hawking är ett bra exempel på hur mycket en person kan ha att ge intellektuellt sett, trots att kroppen slutat fungera.

Samtalen ledde till vidare diskussioner och ett erbjudande om att gå in som styrelseledamot i Tobii Dynavox styrelse.

– Det fanns flera teknologer och affärsmässigt kunniga men ingen medicinsk person i styrelsen. Jag ser det som en fantastisk möjlighet att förbättra situationen för patienter med ALS. Samtidigt som jag har deras bästa för ögonen har jag också kunskap om vad som funkar på "golvet" och hur processen bör se ut för att det ska bli som bäst.

Engagemanget i företaget har fått Caroline Ingre att se nya saker i kontakten med patienterna och att fundera kring hur hjälpmedlen skulle kunna förbättras. Hon menar också att man i takt med att ny teknik utvecklas och att fler aktörer etablerar sig på marknaden, också behöver försäkra sig om att produkterna håller måttet.

– Det skulle vara värdefullt att vända på processen och bygga programvaran efter patientens behov i olika skeden av sjukdomen i större utsträckning än vad som görs i dag.

Styrelseuppdraget i Tobii Dynavox gör att Caroline Ingre själv inte kan driva forskningsstudier på kommunikationshjälpmedel.

– Baksidan för mig blir ju att jag inte kan driva några studier på kommunikationshjälpmedel eftersom det får anses som jäv. Det skulle vara väldigt tveksamt om jag skulle svara för forskningsstudier finansierade av ett bolag där jag själv sitter i styrelsen.

FLER STUDIER KRING LIVSKVALITET BEHÖVS

Hon vill dock gärna göra vad hon kan för att stimulera till att fler studier blir av. Det har gjorts en hel del studier kring biomarkörer och progresshastighet, men väldigt få på livskvalitet. Bland annat samarbetar hon med ALS Association i USA som driver flera studier på livskvalitet kopplad till kommunikationshjälpmedel både för patienter och deras närstående.

– Det pratas väldigt lite om hur ALS påverkar patientens nära och kära. Det är inte ovanligt med depression, självme-



Foto: JOHAN GÓMEZ DE LA TORRE

”**Inte minst för att logopederna träffar många olika patientgrupper med talsvårigheter, och behov och support då ser olika ut.**

dicinering i form av missbruk och till och med suicid efter det att den som var sjuk gått bort.

Enligt Caroline Ingre är det också vanligt att oförmågan att kommunicera gör att både anhöriga och läkare får gissa sig till vad patienten vill, inte minst i livets slutskede när hen är beroende av andningshjälpmedel och sond för att hållas vid liv.

– Det skapar enormt mycket ångest för familjen och det händer ofta att de ångrar ett beslut att stänga av andningsmaskinen, även om de i stunden uppfattade det som att de följde patientens vilja. Med kommunikationshjälpmedel kan patienterna själva uttrycka sig nyanserat även om de tappat förmågan att tala och skriva. En av mina patienter beskrev det som att han oftast vill leva, men att det ibland är väldigt jobbigt med slembildning i halsen och att han i de stunderna vill slippa lida mer.

Idealet hade enligt Caroline Ingre varit om patienterna hade möjlighet att börja använda programvaran tidigare i sjukdomsskedet och gärna på en plattform de redan behärskar, som till exempel en smartphone eller surfplatta, så att de inte behöver börja lära sig funktionerna när de redan förlorat kommunikationsförmågan.

Hon menar också att det behövs vetenskaplig förankring i form av kvalitetsstudier på de olika hjälpmedlen så att det verkligen säkerställs att de är användarvänliga och att de lever upp till patienternas behov.

– Det skulle behövas ett oberoende organ som sammanställer både kliniska data och information från användare.

Den största barriären för att patienter med ALS ska få kommunikationshjälpmedel är enligt Caroline Ingre medvetenhet om produkterna, och ibland kunskapen eller tillgången på teknisk support för logopederna, som är de egentliga förskrivarna. Hon menar att det är här leverantörerna av hjälpmedel behöver lägga mer resurser. Inte minst för att logopeder träffar många olika patientgrupper med talsvårigheter, och behov och support då ser olika ut.

– Det behövs en hel del utbildning och stöd för att för enkla för förskrivarna när de ska välja det hjälpmedel som passar den enskilda patienten bäst. Men det handlar också om hur upphandlingen av hjälpmedel i regionerna görs, här behöver medvetenheten kring ALS-patienters behov öka markant, annars tenderar det att bara handla om pris i urvalsprocessen.

Även om det finns mycket kvar att göra innan alla som behöver kommunikationshjälpmedel får det känner Caroline Ingre hopp inför framtiden.

– Tekniken går framåt hela tiden och i och med att i stort sett alla i dag har tillgång till smartphones och liknande kommer även det att driva på utvecklingen. Men det handlar om att vi måste vara uthålliga och arbeta med att höja medvetenheten kring hur kommunikationshjälpmedel kan förbättra livskvaliteten för personer med ALS och deras anhöriga. Det är en växande utmaning som behöver adresseras, eftersom antalet personer som lever med ALS och som i sin tur behöver hjälpmedel kommer att öka i takt med att vi hittar nya läkemedelsbehandlingar som kan bromsa sjukdomen.



Kirurger avlägsnar en tumör hos ett barn. Vid operationer på barn används ofta den intraoperativa MR-kameran.

Neurokirurgi kräver hela kompetensspektrat

– För att kunna bedriva modern högspecialiserad sjukvård är det viktigt att ha all kompetens inom räckhåll. Neurokirurgi kräver en fullständig klinik med en mängd olika specialiteter. Här har vi hela spektrat och kan ta emot barn, vuxna och äldre samt alla diagnoser som behöver utredas och behandlas neurokirurgiskt, säger Hans Ericson, docent och överläkare vid Neurokirurgiska kliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Neurokirurgiska kliniken är en del av verksamhetsområdet Neuro. Här ingår förutom neurokirurgi även neurologi, neurofysiologi samt ögon. Verksamheten är multidisciplinär, vilket innebär att den också bedrivs i samarbete med andra specialister som interventionella neuroradiologer, onkologer, öron-näsa-halskirurger, barnläkare, plastikkirurger, smärtläkare och neurofysiologer.

Kliniken består av en mottagning, dagsjukvårdsavdelning, vårdavdelning, intensivvårdsavdelning (NIVA), en intermediär- och postoperativ avdelning (NIMA) samt en operationsavdelning.

– Vi är ett stort verksamhetsområde med cirka 500 personer inom olika yrkesgrupper och specialiteter, förklarar Hans Ericson.

NÄST STÖRST I LANDET

Neurokirurgiska kliniken på Akademiska sjukhuset är den näst största i landet efter Karolinska sjukhusets. Kliniken serverar 2,1 miljoner invånare från Dalarna, Gävleborg, Värmland, Sörmland, Uppland, Örebro, Åland och Västmanland. Sammanlagt 24 olika sjukhus remitterar patienter hit.



Hans Ericson, docent och överläkare vid Neurokirurgiska kliniken på Akademiska sjukhuset.



På NIVA övervakar undersköterska Pirjo Lempinen patienter kopplade till respirator.

Överläkare Nils Wesslén och tre koordinators brukar kallas "spindlarna" då de styr klinikkens dagliga flöde. Här i samtal med Hans Ericson.





På NIVA arbetar två olika arbetslag på ett roterande schema. Emma Norrestam, sjuksköterska och Pia Torén, undersköterska har stor tillit till varandras kompetenser.

– Vi bedriver både pre- och postoperativ vård med såväl elektiva patienter som akuta fall och behandlar i stort sett alla tillstånd som har att göra med hjärna och ryggmärg, såsom neurovaskulära sjukdomar, skullbaskirurgi, sjukdomar i ryggmärgen, stereotaktisk neurokirurgi och funktionell neurokirurgi samt pediatrik neurokirurgi. Så det ställs stora krav på ett fungerande patientflöde, inte minst för att få våra vårdplatser att räcka till. Här fyller våra tre koordinatörer – ”spindlarna” – tillsammans med överläkare Nils Wesslén, en enormt viktig uppgift. De styr hela det dagliga flödet, vilket omfattar samtliga kompetenser utom anestesi. Att vi kontrollerar så gott som hela vårdkedjan underlättar arbetet

BEHÖVER ÖKA ANTALET OPERATIONER

På Neurokirurgiska kliniken utförs cirka 2.000 operationer om året.

– Vi skulle behöva öka volymen med tio procent för att fylla behovet, säger Hans Ericson, och förklarar att det inte bara är antalet patienter som mångdubblats under åren utan kvaliteten har också förbättrats väsentligt.

Vi träffas för intervjun i ett av neuroklinikens personalrum. Några meter längre ner i korridoren ligger intensivvårdsavdelningen, där två olika arbetslag jobbar på ett roterande schema. Under vår rundvandring på kliniken stannar vi till på avdelningen. Hans Ericson skojar med personalen som samtidigt har full kontroll på patienter som är kopplade till respiratorer. Stämningen är skämtsam och hjärtlig.

– Det är mycket glädje och humor här på kliniken, vilket lägger grunden till den stora tillit vi har till varandra och våra olika kompetenser, säger han medan vi fortsätter vandringen till ett av operationsrummen för att titta på den intraoperativa MR-kameran som kliniken fick för ett par år sedan. Förutom Göteborg, som var först, är det bara Uppsala som har denna avancerade teknik.

På plats möter vi sjukhusfysikern Markus Fahlström som bland annat ansvarar för utrustningen. Han förklarar att man nu slipper flytta på patienterna. Kirurgerna kan göra en MR-undersökning under tiden de opererar, exempelvis



Tillsammans med medarbetare från de andra neurokirurgiska klinikerna i Sverige har Jimmy Sundblom, studierektor och specialistläkare utbildat afrikanska kollegor i bland annat mikrokirurgi.

vid tumör- eller epilepsikirurgi eller när man ska sätta in elektroder vid en DBS-operation. Metoden används ofta på barn.

– Det har förenklat arbetet och gjort att exaktheten blivit bättre, fyller Hans Ericson i.

FLERA UTMANINGAR

Precis som på andra sjukhus står man inför stora utmaningar. En är att kapa köerna vid icke-akuta ingrepp. En annan utmaning är nyrekrytering av personal, något man jobbar aktivt med. Framför allt saknas omvårdnadspersonal som sjuksköterskor och undersköterskor, särskilt på vårdavdelningarna. Man ligger ständigt på minus.

Hans Ericson tycker också att det blivit alltmer stuprörstänk inom vården. I det ena stupröret finns läkarkollektivet och i det andra befinner sig omvårdnadsgruppen, som han menar riskerar att förlora sitt fokus på kärnverksamheten.

– Problemet är att alltmer tid läggs på administration och mindre på omvårdnad av patienter.

Men det är inte bara nyrekryteringen som är en stor utmaning. Det är minst lika viktigt att behålla den personal som redan jobbar här. Hans Ericson känner en oro för år att de ökande kraven på ”produktion”, i det han kallar accelerationssamhället, ska bidra till att man tappar personal.

– Från ledningshåll finns en förhoppning om att vi ska uppnå kostnadseffektivitet med hjälp av digitala verktyg. Samtidigt tar man bort det verksamhetsnära stödet, som till exempel personal som jobbar med it, löneadministration och HR. Istället ska vi som inte kan detta sköta jobbet, vilket tar tid och leder till att vi kommer längre och längre bort från vår kärnverksamhet, det vill säga att ta hand om patienterna.

Hans Ericson framhåller att ett ytterligare hot är den nivåstruktureringsprocess som pågår. Neurokirurgi består av ett femtiotal diagnoser med ganska få patienter i varje diagnosgrupp. Det kräver en klinik där olika personalkategorier med spetskompetens samarbetar.

– De bästa resultaten med så få komplikationer som möjligt får man om hela enheten utvecklar en kollektiv kompetens. Det gäller alltifrån undersköterskor till kirurger och

övriga specialister, säger Hans Ericson bestämt och betonar att det är förödande att man av politiska skäl vill fragmentera den högspecialiserade kirurgin inom vissa områden till olika nationella centra.

Han håller med om att det självklart är viktigt för patientsäkerheten att en kirurg får volym på operationerna, men när det gäller högspecialiserad vård som neurokirurgi måste man se till helheten. För att klara akuta och komplicerade fall, liksom komplikationer som kan uppstå både före och efter ett ingrepp, fordras både volym och bredd och att man jobbar multidisciplinärt med alla specialiteter tillgängliga.

För att illustrera vad han menar beskriver han ett fiktivt patientfall, i det här fallet ett barn, som kommer in till akuten medvetslös med en blödning i bakre skallgropen. Barnet behöver opereras akut.

– Förutom en kirurg som har kompetens att operera i bakre skallgropen krävs även att det finns personal som har barnkompetens. Efter operationen behöver barnet utredas kring varför blödningen uppkommit. Beror det på en kärlmissbildning måste barnet behandlas av flera olika samverkande specialiteter. Då är det en stor fördel om allt finns på ett och samma ställe.

KOPPLING TILL FORSKNING

För att vara en komplett verksamhet är också kopplingen till forskningen viktig. På Neurokirurgiska kliniken har man en stor forskningsverksamhet med åtta docenter, två professorer och så gott som alla specialister är disputerade. Man ger också utbildningar för studenter som går specialistkurser, liksom fortbildning, bland annat håller man en kurs på Uppsala universitet i neurosjukvård för sjuksköterskor.

– Vi behöver sjuksköterskor som har neurosjukvård som subspecialitet, säger Hans Ericson och understryker att det finns mycket att önska när det gäller fortbildning av både omvårdnadspersonal och läkare. Internt är det vi läkare som organiserar utbildningen och ofta föreläser för personalen.

– För läkargruppen är fortbildning efter specialistexamen ett eftersatt område. Så jag försöker jag uppmuntra de yngre läkarna att åka utomlands och jobba på andra kliniker som ett led i att lära sig mer och för att ta med sig nya kunskaper och andra perspektiv hem till vår klinik. Hans Ericson har själv många års erfarenhet av utlandsarbete.

UTBYTE MED AFRIKANSKA KOLLEGOR

Inom ramen för organisationen Swedish African Neurosurgery Collaboration, SANC som bildades 2018, deltar Neurokirurgkliniken på Akademiska sjukhuset tillsammans med medarbetare från de andra neurokirurgiska klinikerna i Sverige i ett utbyte med kollegor i Afrika, framför allt på universitetssjukhuset University of Nigeria Teaching Hospital, UNTH, i Enugu i sydöstra Nigeria. Syftet är bland annat att träna neu-



Sjukhusfysikern Markus Fahlström visar den intraoperativa MR-kameran. Kameran gör att man slipper flytta patienterna. Istället kan kirurgerna göra MR-undersökning under operation.



*Ett svenskt team
har även rest till
Ghana, där man
ihop med en lokal neurokirurg
opererat intrakraniella tumö-
rer och utfört transfenoidal
hypofyskirurgi.*

rokirurger i mikrokirurgi liksom att öka kunskapen och medvetenheten om neurokirurgi och neurokirurgisk omvårdnad. En av de som är involverad i projektet är Jimmy Sundblom, studierektor och specialistläkare på Neurokirurgiska kliniken på Akademiska sjukhuset.

– Den första resan genomfördes 2019 då vi under ett par veckor arbetade sida vid sida med ett lokalt team. En operationssvit stod precis färdig på sjukhuset där ett takhängt operationsmikroskop, donerat av vår klinik på Akademiska sjukhuset, hade hängts upp. Tillammans med den lokala personalen utförde vi bland annat mikrovaskulär dekompression på en patient med trigeminusneuralgi. Vi opererade också en avancerad kraniell missbildning hos ett barn.

Förutom att läkare och sjuksköterskor från Sverige åkt till Enugu har nigerianska och ghananska läkare auskulterat på de svenska neurokirurgiska klinikerna. Ett svenskt team har även rest till Ghana, där man ihop med en lokal neurokirurg opererat intrakraniella tumörer och utfört transfenoidal hypofyskirurgi. Svenskarna hade då med sig en eldriven skalborr och ett kraniotom vilket förenklade operationerna.

Även om det är viktigt att bidra med utrustning, så menar Jimmy Sundblom att utbildningsinsatserna ändå är det mest betydelsefulla. Det märks bland annat genom att man i somras höll en dissektionskurs på plats i Sverige för västafrikanska ST-läkare. Under covid 19-restriktionerna gav man istället onlinekurser med olika fokus.

– Det här ger människor som bor i dessa länder möjlighet att överleva och chans till ett normalt liv, säger han innan vi alla skiljs åt och det är dags att springa vidare. Jimmy Sundblom och Hans Ericson till vänande operationer och patientbesök; jag och fotograf Anette Andersson far vidare mot nya uppdrag.



**MADELEINE
SALOMON,**
vetenskapsjournalist
Foto: ANETTE ANDERSSON F



ECTRIMS 2022

– Amsterdam 26–28 oktober

Den 26–28 oktober avhöll ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) sin årliga kongress – i år återigen som ett fysiskt möte i Amsterdam men också med möjlighet att följa den virtuellt.

Magnhild Sandberg, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, bidrar här med en personlig och lärorik rapport. Hon påpekar dock att detta är ett personligt urval, att det finns mycket mer av stort värde, och att det är omöjligt att "sammanfatta" eller överblicka allt som rapporterades under tre dagar (fyra med Pre-ECTRIMS)!

ECTRIMS – The European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis – «föddes» 1985 i Nijmegen i Nederländerna på initiativ av Otto van Eikena Hommes.

Jag var närvarande på detta första ECTRIMS-möte. Antalet deltagare från Europa och USA var inte fler än att vi kunde sammanträda i en skolsal i Nijmegen, som jag minns det. Otto var en entusiast och sann visionär. Han arbetade i Nijmegen som neurolog och hade ett stort intresse för multipel skleros. Hans idé var att forskningen kring MS borde stödjas av Europeiska unionen. Därför behövdes en organisation – ECTRIMS – och denna första ECTRIMS-konferens hade ekonomiskt stöd från EU!

Otto Hommes ledde ECTRIMS tämligen självsvåldigt, vilket resulterade i att han efter ett antal år blev utmanövrerad av andra personer med starka viljor. Då startade han en ny organisation, som han gav namnet Charcot Foundation. Namnet förorsakade en del kontroverser – det diskuterades om Otto fick lov att använda Charcots namn. Så småningom tog andra starka viljor över också denna organisation, som nu har det officiella namnet European Charcot Foundation. Otto Hommes blev Honorary Member!

Både ECTRIMS och European Charcot Foundation är livskraftiga organisationer med årliga konferenser med

många besökare. ECTRIMS har fått efterföljare i USA (ACTRIMS), i Syd-Amerika (LACTRIMS) och i Asia-Pacific (PACTRIMS).

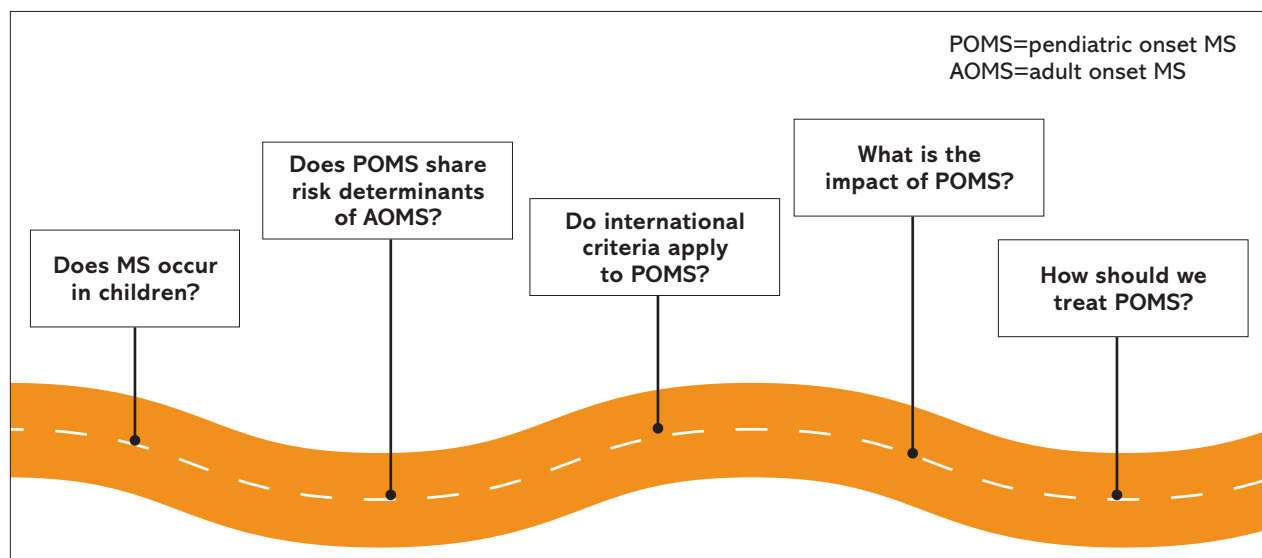
Otto Hommes avled tidigare i år, 90 år gammal.

THE PRESIDENTIAL LECTURE

Efter två pandemi-år med möten online, har ECTRIMS nu åter varit ett fysiskt möte, vilket ägde rum i Amsterdam den 26–28 oktober. I samband med invigningen intogs scenen av tre färgstarka kvinnor: President **Pia Maria Amato** från Florens, tillträdande president **Mar Tintoré** från Barcelona samt **Brenda Banwell** från Canada men sedan några år verksam i Philadelphia. Brenda Banwell är en välkänd pediatrik neurolog som var inviterad att ge «The Presidential Lecture» – det blev en strålande föreläsning om POMS – Pediatric Onset MS.

Brenda Banwell ställde fem frågor [Figur 1]: Does MS occur in children? Does POMS share risk determinants of AOMS? Do international criteria apply to POMS? What is the impact of POMS? How should we treat POMS?

«Does MS occur in children?» Brenda Banwell nämnde att det tidigare inte fanns diagnostiska kriterier för pediatrik MS och att barn med «inflammatory brain disease» ofta fick diagnosen ADEM (acute disseminated encephalomyelitis).



Figur 1. I sin föreläsning ställde och besvarade Brenda Banwell följande fem frågor kring pediatrik MS.

Nu vet vi att en liten andel av dessa barn har MS, medan ungefär hälften av dem har MOG IgG-antikroppar och en andel har AQP4-antikroppar och NMOSD.

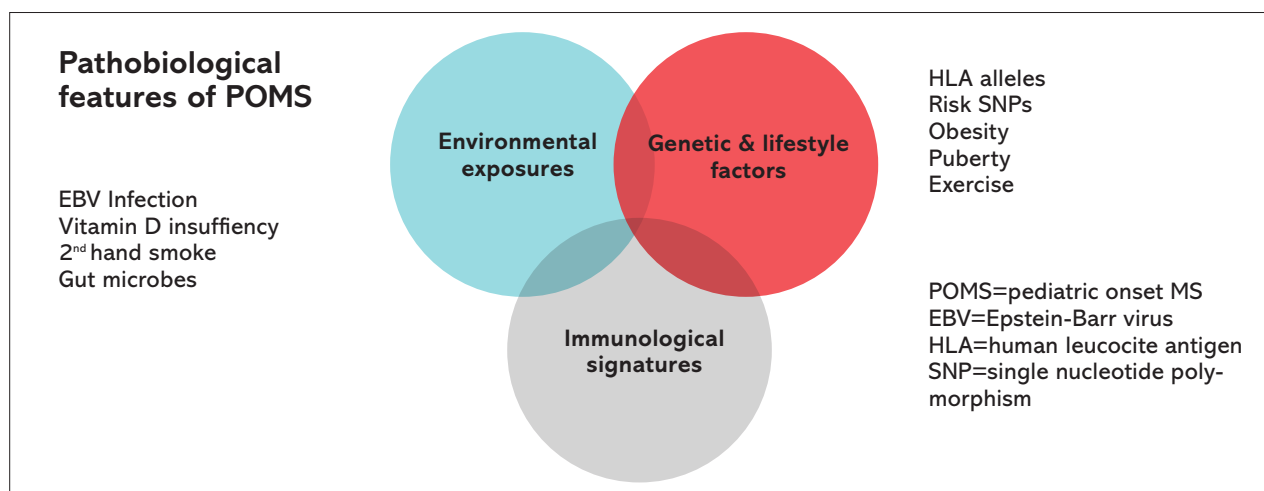
Barn insjuknar i MS på samma sätt som vuxna. Incidensen varierar i olika geografiska områden, men i stort sett rör det sig om 1 per 100.000 per år¹ – pediatrik MS är dessbättre ovanlig. Före 12 års ålder är POMS extremt ovanlig, och det kan vara svårt att skilja ADEM från en första attack av MS. Under tonåren ökar antalet och samtidigt ser man att andelen flickor ökar.² Oligoklonala CSF-band förekommer men inte så ofta som hos vuxna, 50–60 procent var frekvensen som nämndes. MS hos barn är en «highly inflammatory disease»; relapses är därför vanliga.³

Däremot har majoriteten av barn med MS inte påtagliga fysiska funktionsnedsättningar under de första 10 åren av sjukdomen. Men Brenda Banwell påpekade, att även om de flesta barn och ungdomar med MS ser friska ut, deltar i idrotter med mera, så är MS hos barn *inte* en benign sjukdom. Omkring 30 procent har brister i mer än 3 kognitiva domäner, vilket ger dem svårigheter speciellt under gymnasieåren. Vi vet ännu inte om tidigt insatt behandling kommer att resultera i bättre kog-

nitiva funktioner. 30–50 procent drabbas av depression eller «anxiety» och Brenda Banwell poängterade vikten av att aktivt fråga dessa unga personer om «suicidality».

«Does POMS share risk determinants of AOMS?» Man har studerat både «environmental exposure» (Epstein-Barr-virusinfektion, vitamin D-brist, rökning i omgivningen, tarmbakterier) och genetiska och livsstilsfaktorer (HLA-alleler, obesitas, idrott, med mera) [Figur 2]. Ärftliga riskfaktorer är de samma som hos vuxna med MS – HLA-DRB1501 ger den största risken att insjukna i POMS. I kombination med lågt vitamin D leder HLA-DRB1501 dessutom till hög skovfrekvens. Det har tidigare visats att barn som insjuknar i MS har blivit infekterade med Epstein-Barr-virus i högre frekvens än friska barn och ungdomar, medan andra vanliga virusinfektioner förekommer i samma frekvens bland friska barn och barn med MS (CMV, HSV, VZV, etc).^{4,5}

«Do international criteria apply to POMS?» POMS infördes i McDonald-kriterierna år 2010 och 2017. I Kanada har man också visat att barn med RIS (radiologically isolated syndrome) och oligoklonala CSF-band eller MR-lesioner^{6,7} har ökad risk att utveckla MS.



Figur 2. Riskfaktorer för pediatrik MS.

POMS är en skovvis förlöpande sjukdom. Primary Progressive MS är extremt ovanlig bland barn, och Banwell underströk att man måste leta mycket noggrant efter en annan orsak och kommer ofta att finna en genetisk eller metabol sjukdom.

«What is the impact of POMS?» Vad händer med hjärnan hos ett barn med en skovvis förlöpande sjukdom. I friska barn växer hjärnan och når sin största volym vid 15 års ålder ungefär, medan tillväxtkurvan hos barn med MS är mycket lägre; man kan faktiskt påvisa hjärnatrofi. Även atrofi av thalamus är uppenbar liksom atrofi av plexus chorioideus.⁸⁻¹¹ Atrofi av thalamus leder till sämre intellektuell utveckling och lägre IQ.

Parallellt finner man ett ökat T-cellssvar på myelin, en obalans mellan T-eff och T-reg, som skiljer POMS från friska kontroller och från patienter med monofasisk sjukdom.¹²

«How should we treat POMS?» På senare år har patienter med POMS deltagit i behandlingsstudier. Det tar lång tid att inkludera patienter, men man har testat ett flertal läkemedel, och det finns resultat från två studier.^{13,14}

Brenda Banwell avslutade sin briljanta föreläsning med att framhålla nyttan av «Wellness as a Treatment», dvs fysisk aktivitet, kroppsvikt/BMI, normal vitamin D-nivå. I dag har hennes patienter med POMS en helt annan livskvalitet jämfört med patienterna för tjugo år sedan, då hon började arbeta med POMS.

MER OM MS HOS BARN

Rogier Quintus Hintzen (1963–2019) föddes i Rotterdam, studerade medicin i Leiden, neuropatologi hos Cedric Raine vid Albert Einstein College of Medicine i New York och gjorde Post-doc i Vancouver, innan han utnämndes till professor i neurologi i Rotterdam 2009. Han engagerade sig tidigt i «the special need of children with MS» och var en omvittnat vänlig, hjälpsam och rolig människa. En session med titeln «Treating children with MS» tillägnades hans minne. Bidragen blev en uppföljning och utvidgning av Brenda Banwells ECTRIMS-föreläsning.

E. Ann Yeh från Toronto beskrev olika konsekvenser för barn som insjuknar i MS. Kognitiv påverkan börjar tidigt och kurvan/påverkan blir successivt brantare. Redan i samband med de första kliniska symtomen av POMS kunde man påvisa reducerad hjärnvolym och sämre tillväxt av hjärnan.¹⁵ En av studierna som nämndes¹⁶ var gjord i Stockholm. Andra studier har visat att upp till 75 procent av barn med MS lider av *fatigue*, som förvärras med tiden. Depression förekommer hos 30–50 procent av barn med MS – det är tre gånger vanligare än i kontrollpopulationen. Progress av MS tänker vi oftast på i termer av strukturella förändringar, men hos barn betyder progress i stället *fatigue*, depression, sämre kognition. Det underströks att med tillgång till moderna läkemedel är det viktigt att fokusera på dessa för att bromsa sjukdomen och försämringen. Men Ann Yeh nämnde också «intervention tailored to youth», dvs utnyttja medel som tilltalar ungdomar, till exempel appar (!) som stimulerar till fysisk aktivitet och andra «lifestyle factors» som kan förbättra prognosen för dessa unga människor.

Emilio Portaccio, från Florens, utmanade dualismen mel-



I friska barn växer hjärnan och når sin största volym vid 15 års ålder ungefär, medan tillväxtkurvan hos barn med MS är mycket lägre; man kan faktiskt påvisa hjärnatrofi.

lan «relapsing» och «progressive» MS och framhöll att PIRA (Progression Independent of Relapse Activity) förekommer också vid POMS, trots att man förknippar POMS främst med täta skov. Han sammanfattade sin framställning i tre punkter:

- 1) Högre ålder vid POMS var oftare förknippad med PIRA;
- 2) PIRA orsakar ungefär hälften av all «Disability Accumulation» från början – också vid POMS;
- 3) Tidigt insatt behandling är effektiv för att förhindra PIRA, reducera sjukdomsbelastningen och bromsa övergången till den progressiva fasen.

Kevin Rostásy (Tyskland), **Aaron Abrams** (Cleveland Clinic), **Kumaran Deiva** (Paris) diskuterade behandling av POMS och sammanfattade i fyra punkter vad som skiljer MS hos barn från MS hos vuxna.

- (1) Higher relapse rate in the initial phase of the disease
- (2) Higher T2 lesion load in the initial phase of the disease
- (3) Higher percentage with cognitive/academic difficulties
- (4) Higher degree of axonal damage

Det finns två randomiserade behandlingsstudier med barn med MS från USA. Den första jämförde behandling med interferon beta-1a eller glatirameracetat med fingolimod, medan den andra jämförde med de nyare behandlingarna fingolimod, dimetylfumarat, teriflunomid, natalizumab, rituximab, ocrelizumab.

Chitnis och medarbetare genomförde ParadigMS-studien, där intramuskulärt interferon beta-1a (n=108) jämfördes med fingolimod (n=107). Behandling med fingolimod resulterade i färre årliga skov (0,12) jämfört med interferon beta-1a (0,67); $p < 0.001$. Annualized rate of new or newly enlarged T2-lesions var 4,39 resp 9,27, $p < 0,001$.¹³

Krysko och medarbetare jämförde injektionsbehandling med interferon beta-1a eller glatirameracetat (n=544) med följande medel: fingolimod, dimetylfumarat, teriflunomid, natalizumab, rituximab, ocrelizumab (n=197). Barnen som behandlades med de nyare preparaten hade färre skov, $p = 0,004$, färre «new/enlarging» T2-lesions, $p < 0,001$, samt färre gadolinium-enhancing lesions, $p < 0,001$.¹⁴

Dagen före ECTRIMS kunde man lyssna till en rad föreläsningar inom ramen för Pre-ECTRIMS – alla av högsta klass!

EPSTEIN-BARR VIRUS OCH MS

Det har i decennier spekulerats om virus som orsak till MS, framför allt Epstein-Barr virus (EBV) men under en kortare period också mässlingvirus och humant retrovirus. Under mina första år som neurolog började det bli aktuellt med vaccination mot mässling. Många barnläkare var mycket skeptiska – de var oroliga för att det skulle öka risken för MS! Mässlingvaccination infördes i Sverige 1971 och mycket snart därefter försvann oron för MS som en komplikation. Under 1980- och 90-talen diskuterades humana retrovirus som möjlig orsak till MS, särskilt efter det att man hade visat att HTLV-1 orsakar myelopathi (HTLV-1 Associated Myelopathy eller HAM) som förekommer framför allt i Japan och Karibien.

Epstein-Barr virus är allmänt förekommande – man räknar med att omkring 90 procent av alla människor blir infekterade. Under barndomen ger det ofta en subklinisk eller lindrig infektion. Ibland manifesterar den sig hos ungdomar som körtelfeber eller mononukleos. Epstein-Barr virus infekterar främst B-celler och ger bland annat upphov till lymfom (Burkitt lymfom). Viruset upptäcktes på 1960-talet av den nu 101-årige patologen **Sir Michael Anthony Epstein** (1921–) och hans medarbetare **Yvonne Barr** (1932–2016).^{17,18} Det berättas att Epstein av en tillfällighet hörde kirurgen Dennis Burkitt föreläsa om lymfom, som drabbade barn i Uganda. Burkitt skickade tumörer från Uganda till Epsteins laboratorium i England. Vid ett tillfälle 1963 omdirigerades flygplanet till Manchester på grund av dåligt väder i London, och leveransen fördröjdes. När proverna anlände till Epsteins laboratorium, var det en grumlig massa och preparatet såg ut att vara förstört. Under mikroskopet upptäckte Epstein och Yvonne Barr emellertid viabla "free-floating" lymfomceller. Med elektronmikroskopi visade en ung medarbetare, Bert Achong, att virus hade infekterat lymfom-cellerna. Epstein-Barr virus som orsak eller bidragande orsak till MS har diskuterats i ett halvt sekel.

Alberto Ascherio och hans medarbetare från Harvard har under många år bedrivit ett framgångsrikt arbete om orsaken till MS. Resultaten har publicerats i en rad arbeten och senast i Science i år.¹⁹ De har övertygande visat att infektion med Epstein-Barr virus föregår debut av MS. Ascherio och medarbetare har haft tillgång till data från fler än 10 miljoner (!) unga vuxna i den amerikanska militären, varav 955 diagnostiserades med MS under sin militära tjänstgöring.

Man fick tillgång till tre serumprover från 801 av individerna med MS, samtliga prover hade donerats före insjuknandet i MS. En enda av de 801 var EBV-negativ även i det sista serumprovet före MS-diagnosen! Alla övriga hade blivit infekterade med Epstein-Barr virus. Med hjälp av dessa prover kunde man således visa att EBV-infektion ökade risken för insjuknande i MS 32 gånger. Andelen militärer som var positiv för kontroll-virus CMV (cytomegalovirus) var den samma i de båda grupperna som insjuknade i MS eller förblev friska.

Neurofilament light chain (NfL) i blod, som är en markör för neuroaxonal degeneration, steg efter EBV sero-konversion som tecken på skada i CNS.

I en kommentar beskriver Robinson & Steinman olika me-

kanismer som kan leda till MS efter EBV-infektion,²⁰ bland annat molecular mimicry²¹, B-cell transformation²², CNS tropism och «andra mekanismer».

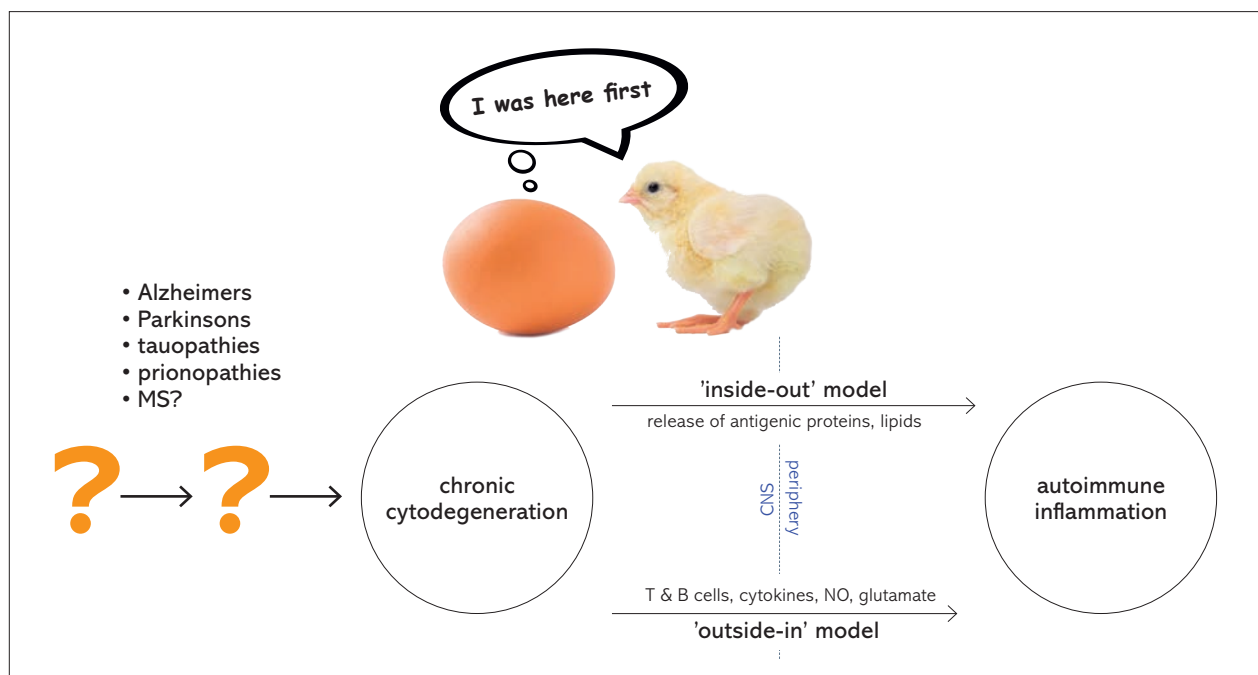
I detta sammanhang skall naturligtvis ett utmärkt svenskt bidrag uppmärksammas:²³ Daniel Jons och medarbetare från Göteborg (med bidrag från alla universitetsklinikerna, särskilt Umeå och Peter Sundström) framförde data som styrkte teorin att EBV-infektion sannolikt är nödvändig för utveckling av MS. I en «nested case-control study» med blodprover från 669 individer före MS-symtomdebut undersöktes EBNA1 (som uttrycks på B-celler), gp350 (som uttrycks på ytan av virus) och sNfL (neurofilament light chain som är en markör för neuro-axonal skada). Man visade – med ovanligt vackra och tydliga bilder – att EBNA1- och gp350-reaktivitet var förhöjd 10–15 år före MS-debut och att sNfL var förhöjt 5–10 år före MS-debut. Man kunde inte påvisa ökade nivåer av sNfL i EBV-negativa personer. Dessa svenska data överensstämmer med tidigare i år publicerade data från Ascherio och medarbetare.¹⁹

I samma session benämnd «Pathogenesis» under andra dagen av ECTRIMS kunde man höra ett bidrag från **Peter Stys** (Calgary, Canada) med titeln «MS as an «inside – out» pathology».²⁴ Hans första – och sista! – bild visade följdriktigt «chicken and egg» och underströk att den autoimmuna inflammationen är sekundär [Figur 3]. Det starkaste argumentet för hans åsikt, menade Stys, kommer från resultaten av våra behandlingar och visade en bild med texten «No inflammation – No benefit!»! MS kännetecknas av «prodrome – silent progression – PIRA – Many flavors of degeneration» och Peter Stys drog paralleller med Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom, tauopatier, prionopatier. Varför inte också MS? Alla – även MS – är sjukdomar med lång tidshorisont. De är långsamt progressiva, och sannolikt startar de många år eller decennier, innan patienter får symtom.

Peter Stys beskrev sitt arbete med «spectral microscopy», där man använder olika «fluorescent probes» som binder amyloid och presenterar olika former av amyloid i olika färger. Han visade bilder med preparat från en person som hade haft MS men också Alzheimers sjukdom. Man såg alzheimerplack i cortex (alla i grön färg) men också MS-plack periventrikulärt (alla i gul färg). Han poängterade att man aldrig såg gula plack i vanliga alzheimerfall.

Han visade också bilder från en patient med MS som undersökts med MRT upprepade gånger under många år. Man kunde följa en aktuell lesion bakåt i tiden på MR-bilderna och se en «pre-lesion» på samma plats som man senare såg MS-lesionen. «So there is something seeded which gradually developed over time and ended up causing a T2-lesion». Ännu mera uppseendeväckande var det att man kunde påvisa en lesion kontralateralt. Det är statistiskt ytterligt osannolikt att en matchande lesion upptäcks kontralateralt. «These are spatially matched as if something was tracking along the interconnections between the two hemispheres.»²⁴

Därefter underströk han att «the slowly expanding lesion is very interesting». Man ser avsaknad av myelin centralt med glios och axonal degeneration och en «rim» med mikroglia och makrofager, men inga eller mycket få B- och T-celler!²⁵



Figur 3. Vad kommer först? Hönan eller ägget? Peter Stys, Calgary (Canada), menade att det finns anledning att fundera på detta när det gäller uppkomsten av MS.

Slutligen beskrev han försök med «humanised mice» som injicerats med «white matter homogenates» från individer med progressiv MS vilket resulterade i «diffusely abnormal white matter microgliosis, myelinopathy, gliosis, axonal injury».

Han avslutade med att han hoppades att han visat att «this debate is still unresolved»!

DET SENASTE INOM MS-BEHANDLING

Behandling av MS tog ett stort steg framåt 1993, när de kliniska och radiologiska resultaten av en prospektiv, randomiserad, placebokontrollerad studie med interferon beta-1b publicerades i *Neurology*.^{26,27} Den har följts av en rad studier, vanligtvis initierade av läkemedelsföretag, med interferon beta-1a, glatirameracetat, fingolimod, dimetylfumarat, teriflunomid, monoklonala antikroppar och nu senast BTK-inhibitors för behandling av RRMS. Behandling av SPMS eller PPMS har hittills varit mycket mindre framgångsrik.

UnderECTRIMS ägnades mycket tid åt behandling av MS: early predictors of treatment outcome, escalation vs high efficacy therapy, till och med «disability improvement».

«ECTRIMS/EAN guidelines on treatment of multiple sclerosis» uppdaterades 2021. Det rekommenderas att man skall starta behandling så tidigt som möjligt.

Innan olika behandlingar diskuteras, kan det vara på sin plats att påminna om www.msbrainhealth.org – som framhåller att «time matters in multiple sclerosis» och att vi skall tänka på MS på samma sätt som vi gör vid stroke med målet att maximera livslång hjärnhälsa.

Behandlingen av MS belystes i många bidrag. Vikten av att den är «personalized», det vill säga utgår från den enskilda människan och utnyttjar «baseline predictors» när man tar ställning till bästa behandling.

Xavier Montalban framhöll att «early treatment» är av

största vikt vid behandling av MS och sannolikt vid behandling av autoimmuna sjukdomar generellt.

Han påpekade också att «using higher efficacy treatment early» är indicerat för personer med «poor prognostic factors»:

1) Demographic and environmental factors (older age, male sex, non-European descent, low vitamin D levels, smoking, comorbid conditions),

2) Clinical factors (PPMS subtype, high relapse rate, short interval between 1st and 2nd relapse, brainstem, cerebellar or spinal cord onset, poor recovery from 1st relapse, higher EDSS at diagnosis, polysymptomatic onset, early cognitive deficit),

3) MRI observations (high number of T2 lesions, high T2 lesion volume, presence of Gd+ lesions, infratentorial lesions, spinal cord lesions, whole brain atrophy, grey matter atrophy),

4) Biomarkers (high number of T2 lesions, presence of IgG and IgM oligoclonal bands in CSF, high levels of NfL in CSF and serum, high levels of chitinase in CSF, retinal nerve fibre layer thinning detected with OCT).

Han exemplifierade detta med exempel från flera randomiserade studier. Bland annat nämnde han att «high efficacy treatments», det vill säga monoklonala antikroppar, kunde övervinna «poor prognostic factors».

Gavin Giovannoni återkom till sin modell «Flipping the pyramid». Han påpekade att «un-treating or under-treating MS» är förödande för personer med MS: de har dålig livskvalitet, 50 procent är utan arbete efter 10 år, mortaliteten överstiger den vid stroke eller bröstcancer.

Om patienten startar med «lower efficacy therapy» kommer ungefär 20 procent att vara «responders» men omkring 80 procent kommer att vara «non-responders» och ha kliniska eller MR-tecken på progress. Om patienten får «high

efficacy therapy» kommer i stället 80 procent att vara «responders», 10 procent ha minimala tecken på inflammatorisk sjukdomsaktivitet (enligt MRT) och endast 10 procent kommer att vara «non-responders».

Det finns betydande evidens för att tidig intervention med «high efficacy therapy» ger bäst resultat. Det bästa exemplet, enligt Gavin Giovannoni, är sannolikt resultaten från de svenska och danska MS-registren som publicerades i *Lancet Neurology* 2020.²⁸ I Sverige startade 34,5 procent av patienterna med «high efficacy therapy» (enligt Gavin Giovannoni är siffran nu omkring 70 procent!) jämfört med mindre än 8 procent i Danmark, vilket har resulterat i högre funktionsbortfall bland de danska patienterna.

Giovannoni nämnde att «impact on brain volume loss» sannolikt är det bästa måttet på ett läkemedels effekt och nämnde då att de bästa data härrör från «alemtuzumab trial». Förlust av hjärnvolum varierar med åldern och även i yngre åldersgrupper minskar hjärnvolumen. Behandling med alemtuzumab resulterade i siffror som var jämförbara med åldersmatchade friska kontroller.²⁹ Den andra «high efficacy therapy» är hematologisk stem cell therapy (HSCT). Man har visat att hjärnvolumen efter HSCT är i stort sett den samma som bland friska.

RADIOLOGISKT ISOLERAT SYNDROM

Radiologically Isolated Syndrome – RIS – beskrevs av Okuda och medarbetare i *Neurology* 2009³⁰ som «changes highly suggestive of demyelinating pathology based both upon their location and morphology». Patienterna (n=44) hade undersökts med MRT av en rad olika anledningar men uppvisade inte några symtom på MS. CSF hade undersökts i 27 av patienterna, varav 18 (67 procent) uppvisade oligoklonala band. I samma nummer av *Neurology* återfinns också en Editorial av Bourdette & Simon,³¹ som båda emfatiskt avrådde från behandling av patienter med RIS. De nämnde bland annat att diagnosen MS förutsätter kliniska «signs and symptoms» och påminde om att MS ibland har diagnostiserats först i samband med obduktion av personer, som aldrig har uppvisat kliniska symtom under sin levnad.

Denna ursprungliga publikation av RIS har följts av många senare som beskrivit bland annat risken för utveckling till klinisk MS. Risken för MS är 19 procent efter 2 år, 35 procent efter 5 år och 51,2 procent efter 10 år. Nivån av bland annat neurofilament light chain (NfL) i blod och CSF har nyligen beskrivits vara prediktiv för utveckling från RIS till CIS.³²

ECTRIMS sista dag – bland late-breaking news – kunde **Darin Okuda** och medarbetare beskriva resultaten av en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie av dimetylfumarat vs placebo (n=87, randomiserad 1:1), ARISE. Dr Okuda framhöll att RIS representerar den första pre-kliniska fasen av MS. MR-förändringarna skiljer sig «greatly» från de som förekommer vid «non-specific white matter disease». Risken för en första klinisk event under 96 veckor var signifikant lägre både med «unadjusted hazard ratio» (HR)=0,18 (95% CI=0,05–0,63; p=0,007) och med «adjusted» (HR)=0,07; 95% CI=0,01–0,45; p=0,005) Cox proportional-hazards regression model. Jämfört med placebo resulterade behandling

med dimetylfumarat (DMF) i mer än 80 procents riskreduktion i att förhindra «a first clinical event related to CNS demyelination».³³

NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS (NMOSD)

I *Lancet* 2004 publicerade **Vanda Lennon** och medarbetare vid Mayokliniken i Rochester (Minnesota) ett banbrytande arbete,³⁴ som visade att det vi tidigare kallade Devic's sjukdom orsakades av en auto-antikropp som binder specifikt till aquaporin-4 vattenkanaler i blodhjärnbarriären. Året därpå beskrev Vanda Lennon et al denna markör mera utförligt i *Journal of Experimental Medicine*.³⁵

Vanda Lennon blev MD i Sydney 1966, arbetade en kort tid i Montreal, återvände till Australien och Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, där hon disputerade 1973. Sedan många år arbetar hon vid Mayokliniken i Rochester (Minnesota), där hon 2018 hedrades med «Mayo Distinguished Alumni Award» med motiveringen «Dr. Lennon has provided unique diagnostic tools and innovative therapeutic options for patients afflicted with autoimmune neurologic disorders and cancer.»

«Consensus diagnostic criteria» avseende neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) publicerades i *Neurology* (2015) för både seropositiv och seronegativ NMOSD.³⁶

Under en av de vetenskapliga sessionerna gav **Jacqueline Palace** en utmärkt, strukturerad föreläsning med titeln «Aligning New and Old Treatments for NMOSD». Den följdes av en föreläsning av en kollega från Rotterdam, som jag hade sett mycket fram emot «The immunology of NMOSD and MOG-AD». Tyvärr var den helt obegriplig på grund av den makalösa hastighet med vilken bilderna visades och «förklarades» – 59 bilder på 10 minuter! Vackra bilder, men helt omöjliga att hinna förstå.

Jacqueline Palace visade först en bild med «Old drugs» till vänster (prednisolone, azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate and ciclosporin/tacrolimus) och «New drugs» till höger (exulizumab, inebulizumab, satralizumab) samt rituximab och tocilizumab «somewhere in the middle», som hon uttryckte det. Fördelarna med de nya medlen är deras «greater efficacy» men samtidigt «greater risk», och vi vet inte alltid vilka dessa risker är. Fördelarna med de gamla läkemedlen är att vi har data också på ovanliga biverkningar och mer graviditetsdata.

Med «gamla» läkemedel hade en tredjedel av patienterna (34,5 procent) en relapse inom ett år; och mer än hälften av patienterna en relapse inom två år. I jämförelse mellan rituximab, mycophenolate mofetil och azathioprin hade rituximab betydligt bättre resultat med färre skov. Trots detta hade omkring 25 procent av patienterna, som behandlades med rituximab ett skov inom 2,5 år.³⁷

Jacqueline Palace uttryckte stor tillfredsställelse med att det nu finns nya läkemedel, med annan «mode of action». Satralizumab riktar sig mot IL6-receptorn, har en diffus effekt på både B- och T-celler och blodhjärnbarriären. Inebulizumab riktar sig mot CD19 och därför både B-celler och plasmaceller. Eculizumab riktar sig mot komplement (anti C5). Satralizumab har studerats i två studier: en monoterapi och en add on-studie; 66 procent av patienterna var AQP4-



positiva. Eculizumab var en add on-study (ett fåtal patienter i monoterapi); alla var AQP4-positiva. Inebilizumab var en monoterapi-studie där 91 procent av patienterna var AQP4-positiva. Efter 48 veckor var 98 procent (eculizumab-behandlade) respektive 92 procent (satralizumab-behandlade) relapse-fria; efter 96 veckor var fortfarande 96 procent respektive 92 procent relapse-fria. Bland «draw backs» nämndes kostnaden, brist på långtidsdata och graviditetsdata, avsaknad av effekt på AQP4-negativa patienter, samt infektionsrisken. Patienter skall vaccineras mot neisseria-infektion före behandling (några fall med neisseria-infektion har inträffat trots vaccination). Hypogammaglobulinemi och leverpåverkan förekommer.

Jacqueline Palace sammanfattade så här: Om patienterna har god effekt av den «gamla regimen», finns det ingen anledning att byta behandling. Om patienten har en relapse och eftersom de nya behandlingarna är mera effektiva är det «reasonable» att skifta till en av de nya behandlingarna. Men, om patienten behandlas med azathioprin kan man överväga byte till rituximab.

Om det är en obehandlad patient, måste man välja mellan en «gammal» och en ny behandling. I framtiden kan det bli möjligt att individualisera behandlingen genom att mäta biomarkörer som komplement-aktivering, IL6-nivåer, och kanske kan det bli möjligt att förutse vilken behandling som passar bäst för den individuella patienten.



MAGNHILD SANDBERG

Docent i neurologi, Lunds universitet, överläkare vid neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus
magnhild.sandberg_wollheim@med.lu.se

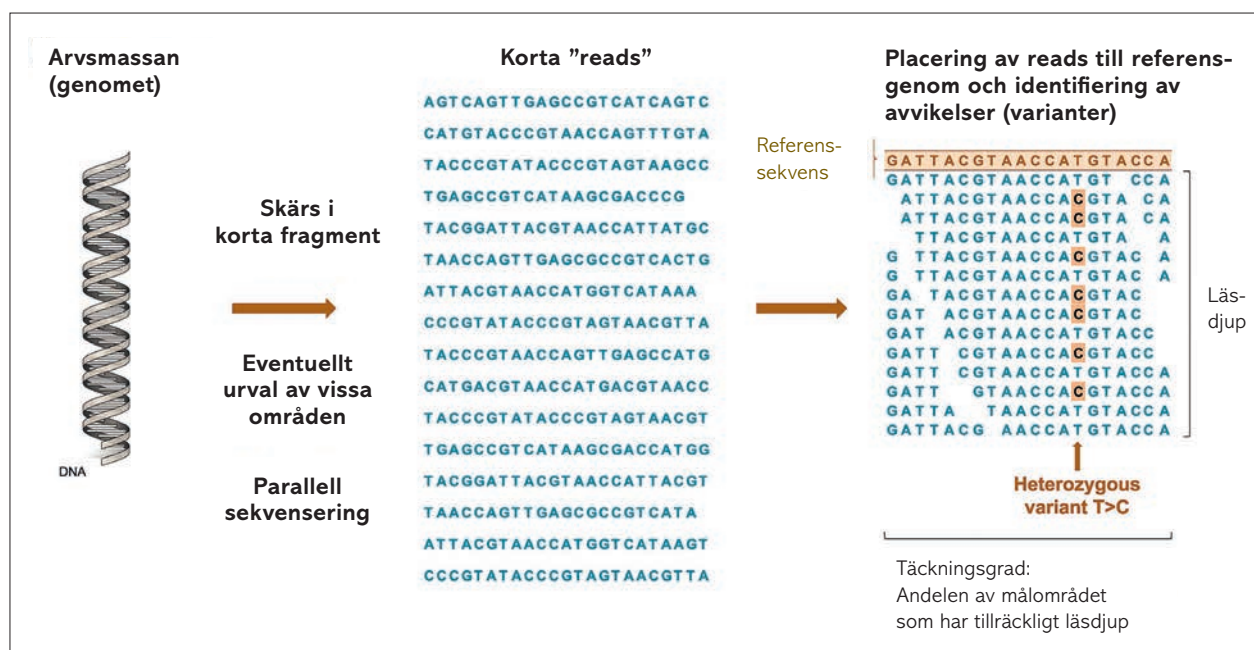
REFERENSER

1. Yan et al. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2020;44:102260.
2. Belman et al. Pediatrics 2016;138(1):20160120.
3. Benson et al. Mult Scler Relat Disord. 2014;3(2):186-193.
4. Banwell et al. Lancet Neurol 2011;10(5): 436-445.
5. Nourbakhsh et al. Ann Clin Translational Neurol 2018;5(10):1222-1228.
6. Makhani et al. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2017;4:e395.
7. Verhey et al. Lancet Neurol. 2011;10(12):1065-1073.
8. Fadda et al. Ann Neurol 2019;85(3):340-351.
9. Longoni et al. Brain 2017;140(5):1300-1315.
10. Bonacchi et al. Neurology 2021;97(20):e2007-e2019.
11. Margoni et al. JNNP 2022; 93(7):741-752.
12. Mexhitaj et al. Brain 2019;142(3):617-632.
13. Chitnis et al. NEJM 2018;379(11):1017-1027.
14. Krysko et al. Ann Neurol. 2020;88(1):42-55.
15. Bartels et al. MSJ 2019;25(7):927-936.
16. McKay et al. JAMA Neurol. 2019;76(9):1028-1034.
17. Epstein MS & Barr YN. Lancet 1964;i:252-253.
18. Epstein, Achong, Barr. Lancet 1964;i:702-703.
19. Bjornevik et al. Science 2022;375(6578):296-301.
20. Robinson WR & Steinman L. Science 2022;375(6578):264-265.
21. Fujinami RS & Oldstone MB. Science 1985;230(4729):1043-1045.
22. Kang MS & Kieff E. Exp. Mol. Med. 2015;47:e131.
23. Jons D. Abstract O111.
24. Stys B. Abstract O108.
25. Elliott et al. Brain Commun. 2021;3(3):fcab176.
26. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1993;43(4):655-661.
27. Paty et al. Neurology 1993;43(4):662-667.
28. Spelman et al. Jama Neurol. 2021;78(10):1197-1204.
29. Bass et al. Mult Scler Relat Disord 2021;49:102717.
30. Okuda et al. Neurology 2009;72(9):800-805.
31. Editorial Neurology 2009;72(9):xx-xx.
32. Rival et al. Neurol. Neuroim. Neuroinfl. 2023;10(1):e200044.
33. Okuda et al. ECTRIMS 2022. Abstract 00179.
34. Lennon et al. Lancet 2004;364(9451):2106-2112.
35. Lennon et al. JEM 2005;202(4):473-477.
36. Wingerchuk et al. Neurology 2015;85:177-189.
37. Jeong et al. MSJ 2016;22(3):329-33.

Nya gensekvenseringsmetoder underlättar diagnostik av **sällsynta sjukdomar**

Nya gensekvenseringsmetoder har under de senaste få åren kommit till användning vid rutinmässig diagnostisk testning av medfödda sjukdomar i svensk sjukvård. Många av dessa sjukdomar har neurologisk symptomatologi. De flesta av dessa sjukdomar är var för sig sällsynta, men alla patienter med sällsynta medfödda genetiska sjukdomar sammantaget utgör en betydande andel av patienterna vid våra neurologimottagningar. Ofta har patienterna svåra och komplexa symtom och gått genom omfattande utredning. Med denna artikel vill docent **Andreas Puschmann** ur vuxenneurologiskt perspektiv ge en överblick över de nya gentestmetoderna, ge förslag på hur och för vilka patientgrupper dessa metoder på ett rationellt sätt kan tillämpas för klinisk diagnos, och belysa vikten av att sträva efter en exakt, genetiskt verifierad diagnos vid utredning av dessa patientgrupper.





Figur 1: Nya generationens gensekvenseringsteknologi. DNA skärs i korta segment vars följd av baser läses. Dessa "reads" placeras sedan i passande ställe av det kända mänskliga referensgenomet. Avvikelser från referensgenomet markeras som varianter. Läsdjupet indikerar hur många gånger ett och samma ställe finns analyserat; ett läsdjup av x20 till x30 är önskvärd för tillförlitliga analyser. Täckningsgraden är ett annat kvalitetsmått för analysen, och anger andelen av det området som skulle analyseras verkligen blev analyserat med tillfredsställande läsdjup. Modifierad ur Gorcenco S, Ilinca A, Almasoudi W, Kafantari E, Lindgren AG, Puschmann A. New generation genetic testing entering the clinic. Parkinsonism Relat Disord. 2020 Apr;73:72-84. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.02.015, reproducerad med tillåtelse från Elsevier.¹

Massively parallel sequencing eller *Nya generationens sekvensering* (NGS) betecknar ett förfarande som tillåter att alla en individs gener eller till och med hela arvsmassan undersöks i en och samma analys. Principen är att DNA från ett patientprov – oftast ett vanligt blodprov – skärs i många små bitar vars bassekvens (50–400 baser) läses av. En dator placerar sedan dessa bitar in i det kända mänskliga referensgenomet. Det registreras var den undersökte individens bassekvens avviker från referensgenomet, och således bär genetiska varianter [Figur 1].¹ Förfarandet kan användas på förut selekterade områden på arvsmassan: **Genpaneler** sekvenserar enbart gener med känd koppling för en viss klinisk presentation (exempelvis ataxi) och **helxomsekvensering** (eng. whole exome sequencing, WES) de proteinkodande områden (exon) i alla kända cirka 20.500 gener [Figur 2].¹ Eller så kan

bassekvensen av nästan hela arvsmassan kartläggas (**helgenomsekvensering**, eng. whole genome sequencing, WGS). Detta initiala urval av analysmetoden avgör huruvida framtaget grunddata senare kan användas för eventuella utvidgade analyser. Vid genpanelundersökning tas från början enbart fram data i gener som hade känd koppling till sjukdomen eller syndromet ifråga när genpanelen sammanställdes. WES och WGS tar däremot fram data över alla gener; WGS inkluderar även data över introner (områden kring och mellan exonerna) eller andra icke-proteinkodande områden på DNA som exempelvis kodar för siRNA eller tRNA, där fler och fler sjukdomsassocierade varianter upptäcks. WGS erbjuder alltså de största möjligheterna för senare kompletterande analyser av redan framtaget grunddata, men innebär högre initial kostnad.

Alla dessa metoder detekterar ett stort antal genetiska varianter i varje undersökt individ. Beroende på exakt metodologi upptäcker WES av en person 30.000–90.000 och WGS 3–5 millioner genvarianter. Vid WES- eller WGS-baserade analyser letar man därför vanligen enbart i gener som har en känd koppling till patientens kliniska symtom eller syndrom (genlista), även om man därefter kan komplettera med genomgång av ytterligare genlistor. Detta steg förutsätter en noggrann klinisk kartläggning så att rätt genlista väljs ut. Med bioinformatiska metoder filtreras sedan varianter bort som inte bedöms relevanta, exempelvis eftersom de i stora databaser har påträffats hos för många friska individer eller därför att de inte bedöms påverka det kodade proteinets funktion. De allra flesta laboratorier tillämpar konsensusriktlinjer från American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) och Association of Molecular Pathology (AMP)² för

” Med bioinformatiska metoder filtreras sedan varianter bort som inte bedöms relevanta, exempelvis eftersom de i stora databaser har påträffats hos för många friska individer eller därför att de inte bedöms påverka det kodade proteinets funktion.

att bedöma huruvida vissa genvarianter orsakar sjukdom. Enligt dessa strikta riktlinjer bedöms varianter med flera olika, fastslagna kriterier och betecknas sedan efter ett schema som *patogena*, *sannolikt patogena*, av *osäker signifikans* (eng. "variant of uncertain significance", VUS), *sannolikt benigna* eller *benigna*. Svenska enheter för klinisk genetik brukar enbart rapportera patogena och sannolikt patogena varianter, medan externa laboratorier ibland även meddelar vissa varianter av osäker signifikans när de bedöms ha relativ hög sannolikhet att vara sjukdomsframkallande. Viktigt att notera är att denna interpretation av genvarianter ger uttryck för sannolikheten att varianten är sjukdomsframkallande, ofta i relation till alla andra genvarianter, och behöver tolkas tillsammans med patientens kliniska bild.³ Olika laboratorier skiljer sig avseende exakta metodologin, och det kan diskuteras vilka av åtskilliga datorprogram ("prediktionsverktyg") för bedömning av varianterna som är mest användbara för klinisk diagnostik. Invändningar har gjorts mot att ACMG/AMP-kriterier är svåra att tillämpa för mycket sällsynta sjukdomar. En rapport från genetiskt laboratorium innehåller ofta information om en eller flera genvarianter som anses relevanta för patientens kliniska bild, sammanfattande data om förekomsten av samma variant i olika databaser och om varianten anses ha en effekt som nämnvärt påverkar proteinet.

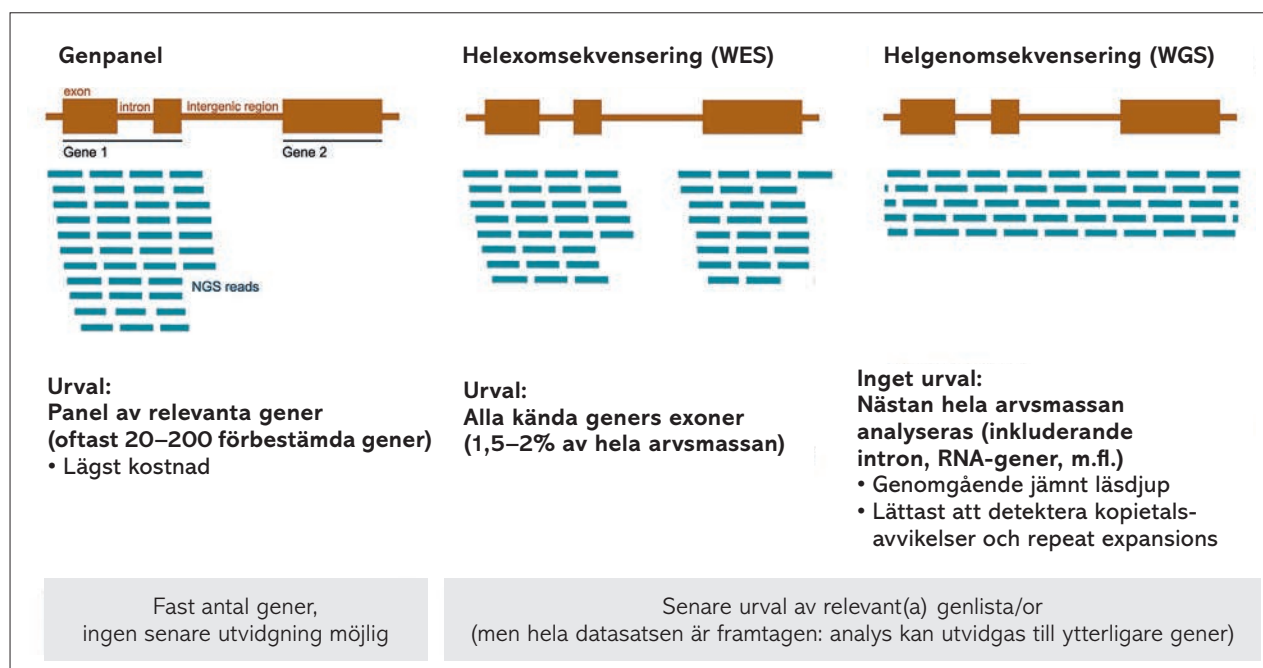
Neurologiska sjukdomar kan orsakas av olika typer av genvarianter. Direkt kan NGS-metoderna detektera varianter med en eller ett fåtal förändrade baser, som punktmutationer eller korta (upp till cirka 10–20 baser långa) insertioner eller deletioner. Med datordriven analys kan även deletioner eller multiplikationer (duplikationer, triplikationer, etc) av längre områden som exempelvis hela exon, gener eller kro-

mosomavsnitt identifieras, samt numera även expanderade basparsupprepningar (repeat expansions) upp till en viss längd⁴ men eftersom detta beror på indirekta metoder så är NGS-metoderna med automatiserad efteranalys ofta inte i stånd att med säkerhet utesluta sådana genvarianter. Vid hög klinisk misstanke på en sjukdom som orsakas av större deletion, multiplikation eller av repeat expansions kan kompletterande testmetoder behövas.

RÄTT TEST FÖR RÄTT PATIENT

Erfarenheter från stora patientserier som har analyserats genetiskt för utredning av neurologiska sjukdomar finns numera publicerade. Tillsammans ger dessa arbeten god vägledning avseende patientgrupper för vilka genetisk utredning kan förväntas leda fram till en diagnos. Andelen patienter i dessa publikationer som genom NGS-utredning har erhållit en genetisk diagnos varierar brett och beror av naturliga skäl på patienturval, om det användes smala eller breda testmetoder, hur funna varianters patogenicitet interpreterades och när i tiden analyserna genomfördes. Tabellen nämner några av dessa sjukdomsgrupper där god evidens för NGS-testningens effektivitet för att få en klar diagnos numera föreligger. Vid testning av de i tabellen nämnda patientgrupperna och visst urval av personer med yngre debutålder eller positiv familjeanamnes kan man i dag förvänta sig att erhålla en genetiskt verifierad diagnos hos varannan till var fjärde testad patient.

Samtidig analys av många gener med NGS-teknologi är särskilt värdefull när samma eller snarlik klinisk bild är kopplad till ett större antal gener. Även för många patienter med komplexa neurologiska syndrom med kombinationer av flera olika delsymtom (exempelvis epilepsi, intellektuell funk-



Figur 2: Genpanel, WES, och WGS. Jämförelse av genpanel, där enbart selekterade gener undersöks, med helexomsekvensering som analyserar proteinkodande delar av alla kända gener och helgenomsekvensering, som utan föregående urval tar fram bassekvensen av alla analyserbara delar av hela arvsmassan. De bruna rutorna representerar exon, i detta exempel visas två gener, och de blåa strecken indikerar överlappande korta "reads" med sekvensinformation. Modifierad ur Gorcenco S, Ilcin A, Almasoudi W, Kafantari E, Lindgren AG, Puschmann A. New generation genetic testing entering the clinic. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Apr;73:72–84. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.02.015, reproducerad med tillåtelse från Elsevier.¹

tionsnedsättning, rörelsestörning, neuropati, avvikande fynd i hjärn-MRI, dysmorf, kortvuxenhet, hudförändringar, andra somatiska sjukdomstecken, med flera) kan bred genetisk analys leda till diagnos. Om det dessutom finns hereditet för samma åkomma, eller om föräldrarna är besläktade, så ökar sannolikheten att en säker genetisk diagnos kan ställas genom NGS-test. Låg insjuknandeålder och hög svårighetsgrad av symtomen är vanligare hos i dag kända genetiska syndrom och ökar också sannolikheten att hitta en monogen orsak.

SNABB KUNSKAPSÖKNING

Eftersom NGS-metoder internationellt används allt mer i forskning och sjukvård, utvecklas kunskapen inom klinisk neurogenetik mycket snabbt. Nya genetiska syndrom och nya kopplingar av klinisk bild med genotyp publiceras nästan varje vecka, som de stora neurologiska och genetiska faktskrifternas innehållsförteckningar vittnar om. Nya studier intygar att även sjukdomsgrupper där genetisk orsak hittills inte var vedertagen härbärgerar ett stort antal patienter med genetisk diagnos: Hos 37 procent av över 3.000 patienter med cerebral pares utan perinatale händelser identifierade NGS-testning en monogen sjukdom,⁵ liksom hos 28 procent av 1.290 personer med epilepsi och intellektuell funktionsnedsättning.⁶

Den dynamiska kunskapsökningen gör att ovan nämnda databaser blir allt större och bättre, och studier har visat att förnyad genomgång av NGS-data ett fåtal år efter första analysen ger ett högre utbyte av diagnoser.³ Däremot har enbart en mindre andel patienter med vanliga neurologiska sjukdomar som stroke, Parkinsons sjukdom eller MS en monogen sjukdom. Undantag är fall med avvikande symtom eller kliniska fynd, samt de med ovanlig stark familjeanamnes eller ovanligt ung debutålder.⁷ För merparten av patienter med dessa vanligare neurologiska sjukdomar har intressanta modeller om samspel av varianter i flera eller många gener som varje för sig inte är tillräckliga att förklara sjukdomen (oligogen/polygen nedärvning) tagits fram, men dessa lämpar sig i dag inte för klinisk diagnostik.

VARFÖR UTREDA?

Patienter med svår eller komplex neurologisk sjukdom som genom NGS-test erhåller en entydig genetisk diagnos kan ofta avsluta en diagnostisk odysse och en ibland lång tid med osäkerhet. Patienter som hittills enbart har fått en syndromdiagnos (exempelvis "heredoataxi") kan få veta exakt vilken subtyp de har. Diagnosen möjliggör för patient och vårdgivare att inhämta mer specifik information om sjukdomen, dess prognos och förväntade förlopp samt effekt av behandlingar. Den kan också leda till att patient- och anhörigföreningar bildas kring en specifik diagnos. NGS-gentestning har börjat användas allt tidigare i utredning, ibland som första tekniska undersökning inom neurologin, och kan undvika andra mer invasiva eller kostsamma undersökningar som muskel- och nervbiopsier, biokemiska specialanalyser, lumbalpunktioner. För ett fåtal sällsynta sjukdomar finns i dag kausal behandling, men antalet behandlingsbara sällsynta sjukdomar ökar. När exakta diagnosen är identifierad kan patienten på ett målinriktat sätt monitoreras för kända sjukdomsspecifika komplikationer (exempelvis kardiomyopati vid Friedreichs ataxi eller olika muskelsjukdomar), och vid upptäckt kan dessa då behandlas tidigt. Behandlingar som ibland används så länge andra differentialdiagnoser (exempelvis behandlingsförsök med immundämpande läkemedel) inte kan uteslutas kan undvikas. En exakt genetisk diagnos möjliggör genetisk vägledning samt deltagande i forskningsstudier om sjukdomens naturlförlopp och biomarkörer samt behandlingsstudier.⁸

Gentestning kan medvetandegöra för patienten och dess familj att sjukdomen även kan drabba andra i familjen eller släkten. När en recessiv sjukdom diagnostiseras kan däremot informationen ges att den som regel inte förs vidare till nästa generation. NGS-utredningar kan leda till fynd vars betydelse förblir oklar, exempelvis patogena varianter i en gen som inte är känd att leda till exakt den kliniska bild som patienten uppvisar, eller varianter av osäker signifikans. Det är därför en fördel att ha informerat patient och anhöriga om

Några möjliga indikationer för NGS test

Tabellen visar några exempel på patientgrupper inom neurologin där studier med NGS testning av större patientserier föreligger och där NGS-testning kan vara indicerad för klinisk utredning. Listan är inte fullständig. Andelen patienter som har erhållit en genetisk diagnos genom analysen (diagnostiskt utbyte) har successivt ökat i takt med att analysmetoderna och bioinformatisk databearbetning har förbättrats under senaste åren. Den brukar vara högst vid nyare studier som använde WGS eller WES och lägre vid äldre studier med genpanelanalyser.

Sjukdom/-sgrupp	Antal analyserade patienter/familjer	Referens
Parkinsons sjukdom med tidig debut eller markant familjeanamnes	1.031	(Gorcenco, Ilinca et al. 2020) ¹
Kroniskt framskridande ataxi	Över 1.200	(Gorcenco, Ilinca et al. 2020) ¹
Neuropatier	17.198	(Winder, Tan et al. 2020) ⁹
Primära muskelsjukdomar	3.275	(Winder, Tan et al. 2020) ⁹
Epilepsi med intellektuell funktionsnedsättning	1.290	(Stefanski, Calle-Lopez et al. 2021) ⁶
Hereditär spastisk parapares	1.550	(Mereaux, Banneau et al. 2022) ¹⁰
Cerebral pares	2.419	(Srivastava, Lewis et al. 2022) ⁵

riskerna att gentestet inte ger entydiga svar. Ibland behövs senare blodprov från andra familjemedlemmar (patientens föräldrar) för att styrka eller tillbakavisa att varianter hos patienten är kopplade till sjukdomen.

NYA SJUKVÅRDSSTRUKTURER

NGS-sekvenseringsteknologi, tillsammans med lättillgänglig medicinsk information via internet, har skapat helt nya möjligheter för att diagnostisera och bemöta det stora antalet patienter med sällsynta neurologiska sjukdomar som hittills inte har fått en klar diagnos. Förutsättningar för att utreda och, med hjälp av på internet lättillgänglig medicinsk information [Faktaruta], att bli expert på sin patients sällsynta sjukdom finns nu för varje vårdgivare i landet. Det är svårt att tänka sig att utredning och vidare omhändertagande av det stora antalet patienter och familjer med sällsynta sjukdomar uteslutande kan komma att hanteras vid Sveriges få genetiska kliniker och neurologiska expertcentrum. Kring dessa centrum behöver snarare regionala och nationella nätverk av intresserade kliniker byggas upp, även för att säkerställa jämn tillgång till genetisk diagnostik oberoende på hemort och behandlande neurolog. Ett nationellt kvalitetsregister för sällsynta diagnoser (RaraSwed, <https://sodrasjukvardsregionen.se/centrum-for-sallsynta-diagnoser-csd-syd/kvalitetsregister/>) är under uppbyggnad, vilket bland annat vill möjliggöra att alla patienter med sällsynt diagnos snabbt kan identifieras när nya behandlingar eller behandlingsstudier för specifika sjukdomar lanseras. Arbetet för läkare och andra vårdgivare blir mycket mer tillfredsställande med exakta diagnoser och patienter och anhöriga uppskattar att få den uppmärksamhet inom sjukvården som motsvarar deras sjukdoms och livssituations svårighetsgrad.



ANDREAS PUSCHMANN

Överläkare, docent i neurologi,
Skånes Universitetssjukhus, Lund
andreas.puschmann@med.lu.se

REFERENSER

1. Gorcec S, Ilinca A, Almasoudi W, Kafantari E, Lindgren AG and Puschmann A. New generation genetic testing entering the clinic. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 73:72-84.
2. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5):405-24.
3. Gannamani R, van der Veen S, van Egmond M, de Koning TJ and Tijssen MAJ. Challenges in Clinico-genetic Correlations: One Phenotype - Many Genes. *Mov Disord Clin Pract* 2021; 8(3):311-321.
4. Ibanez K, Polke J, Hagelstrom RT, Dolzhenko E, Pasko D, Thomas ERA, Daugherty LC, Kasperaviciute D, Smith KR, WGS for Neurological Diseases Group, Deans ZC, Hill S, Fowler T, Scott RH, Hardy J, Chinnery PF, Houlden H, Rendon A, Caulfield MJ, Eberle MA, Taft RJ, Tucci A and Genomics England Research Consortium. Whole genome sequencing for the diagnosis of neurological repeat expansion disorders in the UK: a retrospective diagnostic accuracy and prospective clinical validation study. *Lancet Neurol* 2022; 21(3):234-245.
5. Srivastava S, Lewis SA, Cohen JS, Zhang B, Aravamuthan BR, Chopra M, Sahin M, Krueger MC and Poduri A. Molecular Diagnostic Yield of Exome Sequencing and Chromosomal Microarray in Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2022 Oct 24. doi:10.1001/jamaneurol.2022.3549.
6. Stefanski A, Calle-Lopez Y, Leu C, Perez-Palma E, Pestana-Knight E and Lal D. Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder, and intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2021; 62(1):143-151.
7. Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19(4):407-415.
8. Ng KWP, Chin HL, Chin AXY and Goh DL. Using gene panels in the diagnosis of neuromuscular disorders: A mini-review. *Front Neurol* 2022; 13:997551.
9. Winder TL, Tan CA, Klemm S, White H, Westbrook JM, Wang JZ, Entezam A, Truty R, Nussbaum RL, McNally EM and Aradhya S. Clinical utility of multigene analysis in over 25,000 patients with neuromuscular disorders. *Neurol Genet* 2020; 6(2):e412.
10. Mereaux JL, Banneau G, Papin M, Coarelli G, Valter R, Raymond L, Kol B, Ariste O, Parodi L, Tissier L, Mairey M, Ait Said S, Gautier C, Guillaud-Bataille M, French SPATAX clinical network, Forlani S, de la Grange P, Brice A, Vazza G, Durr A, Leguern E and Stevanin G. Clinical and genetic spectra of 1550 index patients with hereditary spastic paraplegia. *Brain* 2022; 145(3): 1029-1037.

GLOSSAR

- **Monogen:** orsakad av varianter i en enda gen (en variant vid dominant nedärvning, två varianter – en i varje allel – vid recessiv nedärvning), innebär att varianterna har hög biologisk effekt.
- **Oligogen:** orsakad av varianter i ett fåtal olika gener. Polygen: orsakad av varianter i många olika gener som samspelar.
- **Variant:** neutralt uttryck för förändring i arvsmassan. Begreppet föredras numera framför beteckningen mutation för sjukdomsassocierad eller -framkallande genvariant och polymorfism för genvariant utan direkt inverkan på sjukdom eller annat kännetecken.

ANVÄNDBARA DATABASER

- **GeneReviews** (<http://www.genereviews.org/>): uppdaterade översikter för många genetiska sjukdomar.
- **Online Mendelian Inheritance in Man** (<https://www.omim.org/>): gener och genetiska sjukdomar.
- **Human Phenotype Ontology** (<https://hpo.jax.org/>): standardiserad terminologi för kliniska fenotyper och listor över gener som är kopplade till dessa.
- **ClinVar** (<http://www.clinvar.com/>): genetiska varianter och förekomst hos patienter.
- **gnomAD** (<https://gnomad.broadinstitute.org/>): frekvens av genetiska varianter i internationell datasamling.



Fluktuationer och

– fördjupningsmöte om Parkinsons sjukdom

I september 2022 anordnade för femte gången Vårdföreningen Movement Disorders (VfMD) ett parkinsonfördjupningsmöte. Mötet, som riktar sig till sjuksköterskor, fysioterapeuter, arbetsterapeuter, dietister och logopeder, fokuserade denna gång på fluktuationer och andra utmaningar i fluktuationsfasen, då tablettbehandling inte längre ger tillräcklig effekt.

Mötet inleddes med att deltagarna hälsades välkomna av **Michaela Karlstedt**, sjuksköterska, medicine doktor vid Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm och vice-ordförande i VfMDs styrelse. Hon ersatte föreningens ordförande Arja Höglund, som tyvärr inte kunde närvara på grund av sjukdom.

VARFÖR UPPSTÅR FLUKTUATIONER?

Nil Dizdar, neurolog vid Universitetssjukhuset i Linköping, gav en uppdatering om varför fluktuationer uppstår vid Parkinsons sjukdom. Hon förklarade att sjukdomen börjar med en förlust av dopaminproducerande celler i mellan hjärnan, i ett område kallat substantia nigra. Tidigare trodde man att dopamin enbart påverkade regleringen av kroppsrörelser, men i dag vet man att denna signalsubstans är inblandad i regleringen av flera av hjärnans nätverk. En annan följd av sjukdomen är att proteinet alfasynuklein ansamlas i hjärnan och bildar så kallade Lewykroppar, som i sin tur orsakar ytterligare förlust av nervceller. Efter hand leder bristen på dopamin till ett stort antal symtom, såväl motoriska som icke-motoriska.

– Det är dock först när 60–70 procent av de dopaminproducerande cel-



Nil Dizdar, neurolog vid Universitetssjukhuset i Linköping.

Efter hand leder bristen på dopamin till ett stort antal symtom, såväl motoriska som icke-motoriska.

lerna har gått förlorade som hjärnan inte längre kan kompensera för bortfallet och symtomen uppträder, sa Nil Dizdar.

Till de första symtomen hör försämrat luktsinne och förlångsammade tarmrörelser. Trots att dessa icke-motoriska symtom uppträder tidigt och har stor inverkan på livskvaliteten görs nästan alla studier på motoriska symtom, eftersom dessa är enklare att mäta och gradera.

I en frisk hjärna frisätts dopamin kontinuerligt, vilket ger en jämn koncentration. Vid tablettbehandling däremot blir frisättningen ojämn, och efter hand uppstår ett bristtillstånd som gör att symtomen återkommer mellan doseringarna, så kallat dosglapp. Under en tid kan detta motverkas genom tätare doseringar, men till slut försvinner kopplingen mellan dos och effekt, och patienten befinner sig i fluktuationsfas.

– Tillägg av en dopaminagonist kan fördröja utvecklingen av dosglapp och dyskinesier, men med tiden återkommer ändå symtomen, sa Nil Dizdar.

Dyskinesier anses orsakas av just den ojämn tillförseln av dopamin vid tablettbehandling. Kontinuerlig dopaminstimulerande behandling däremot

andra utmaningar

efterliknar situationen hos friska personer och ger mer normala dopamin-nivåer i hjärnan. De alternativ för kontinuerlig behandling som finns att tillgå är apomorfinpump, LCIG (levodopa och karbidopa som tillförs direkt till tarmen via en bärbar pump) och djup hjärnstimulering (deep brain stimulation, DBS). Dessa behandlingar sätts dock in först vid relativt svåra symtom.

– Det är lite märkligt att vi först orsakar ett tillstånd och sedan försöker behandla bort det. Frågan är om man verkligen ska vänta med kontinuerlig behandling tills patienten får biverkningar, eller om dessa kan undvikas med tidig kontinuerlig behandling, sa Nil Dizdar.

Alla tre alternativen för kontinuerlig behandling har visats vara säkra. Med LCIG har det största problemet visats vara viktnedgång, följt av olika problem kopplade till själva infusionen.¹ Även med apomorfin är biverkningarna i allmänhet lätta till måttliga och främst kopplade till infusionsstället.

FÖR OCH EMOT BESLUTSSTÖD

En debatt om nyttan av beslutsstöd för att upptäcka fluktuationer inleddes av **Per Odin**, professor vid Lunds universitet och ordförande i Scandinavian Movement Disorder Society (SCANDMODIS). Han konstaterade att underbehandlingen av patienter med långt framskriden sjukdom är omfattande i Sverige och att tillgången till avancerad behandling dessutom är ojämnt fördelad över landet.

Underbehandlingen har flera orsaker. Den kan höra samman med pa-



Per Odin, professor vid Lunds universitet och ordförande i Scandinavian Movement Disorder Society (SCANDMODIS).

En viktig fråga gäller i vilket skede avancerad behandling ska sättas in.

tienterna själva, till exempel rädsla för att drabbas av biverkningar eller för att genomgå en operation. Men de kan även höra samman med vården, exempelvis i form av begränsade resurser, otillräcklig erfarenhet eller bristande intresse. Den viktigaste insatsen för att alla ska få den vård de behöver är för-

bättrad information till både allmänhet och vårdgivare. En svensk studie har visat att avancerad behandling är kostnadseffektiv, eftersom den gör att patientens övriga vård- och omsorgsbehov minskar kraftigt.²

– Vi kan alltså förbättra livet för patienter och anhöriga utan att belasta sjukvårdsekonomin, sa Per Odin.

En viktig fråga gäller i vilket skede avancerad behandling ska sättas in. Klinisk erfarenhet tyder på att den bör sättas in tidigare i förloppet än vad som sker i dag. För att hjälpa läkare att avgöra när avancerad behandling kan komma i fråga har olika beslutsstöds utvecklets.

Ett sådant beslutsstöd är 5-2-1, som tagits fram genom konsensusförfarande av specialister på rörelsesjukdomar från tio europeiska länder. Kriterierna är minst 5 doser levodopa, minst 2 timmar besvärande off och minst 1 timme besvärande hyperkinesier per dag.³ Patienter som uppfyller kriterierna kan erbjudas bedömning vid en specialiserad klinik med läkare som har erfarenhet av samtliga avancerade behandlingsalternativ.

Ett annat bedömningsinstrument som syftar till att identifiera patienter som inte har tillräckligt god effekt av behandling med tabletter eller plåster är Manage-PD. Det finns översatt till svenska och är tillgängligt på nätet, tar bara omkring 1,5 minuter att genomföra och har visats korrelera väl med bedömning av neurologexperter.⁴

Neurolog **Ioanna Markaki** vid Akademiskt Specialistcentrum i Stockholm höll inte med. Hon menade att besluts-

stöd som 5-2-1 inte är tillräckligt prövade och att de kriterier som används visserligen är framtagna av experter men inte baserade på konkreta fakta.

– Att basera beslut om behandling på godtyckligt fastställda tröskelvärden gör inte besluten mer rättvisa. De där siffrorna säger inget om hur patienten upplever sina symtom, sa Ioanna Markaki.

Flera utvärderingar av 5-2-1-kriterierna har gjorts. En spansk studie som undersökte om de kan användas för att identifiera avancerad Parkinsons sjukdom visade att de som uppfyllde minst ett av kriterierna hade sämre livskvalitet, fler och svårare icke-motoriska symtom och större beroende av hjälp med dagliga aktiviteter.⁵

– Men man kan inte utifrån en jämförelse av två grupper säga att den ena har avancerad sjukdom och inte den andra. Det man kan säga är att den ena gruppen har mer avancerad sjukdom än den andra, konstaterade Ioanna Markaki.

En studie som inkluderade patienter



Ioanna Markaki, neurolog vid Akademiskt Specialistcentrum i Stockholm.

” Att basera beslut om behandling på godtyckligt fastställda tröskelvärden gör inte besluten mer rättvisa.



Mia Olsson, parkinsonsjuksköterska vid Ångelholms sjukhus.

” Livet kan kännas som en berg- och dalbana där man inte längre har kontroll över vad som händer.

som redan stod på avancerad behandling, och som således redan bedömts ha avancerad sjukdom, syftade till att undersöka om dessa patienter faktiskt uppfyllde 5-2-1-kriterierna.⁶ Det visade sig att data om 5-2-1 bara fanns tillgängliga för 58 procent av deltagarna. Bland dessa uppfyllde 98 procent minst ett av kriterierna.

– Men när man upptäckte att det saknades data för 42 procent av patienterna borde man ha lagt ned studien, för med ett så stort bortfall kan man inte dra några slutsatser. Det är fullt möjligt att 5-2-1-kriterierna inte alls var relevanta för de 42 procent för vilka data saknades, sa Ioanna Markaki.

Ett beslutsstöd som utvecklats i Nederländerna för att avgöra vilka patienter som bör remitteras för utredning om avancerad behandling bygger på tre andra kriterier: läkemedelsdos omräknad i levodopa, närvaro av fluktuationer och närvaro av besvärande dyski-

nesier. Det har visats vara både känsligare och mer specifikt än 5-2-1.⁷

EGENVÅRD VID FLUKTUATIONER

Mia Olsson, parkinsonsjuksköterska vid Ångelholms sjukhus, berättade om vad man som patient kan göra för att hantera fluktuationer. Hon beskrev den oro och rädsla det medför att inte längre kunna lita på sin kropp och de sociala hinder som uppstår, inte bara för patienten själv utan också för de närmaste. Livet kan kännas som en berg- och dalbana där man inte längre har kontroll över vad som händer.

Sjuksköterskan försöker kartlägga fluktuationerna – tar patienten sina läkemedel enligt indikation? När på dygnet uppstår fluktuationerna? Påverkas de av mat och dryck, eller av oro och stress? Ibland görs även en objektiv mätning med en patientdagbok eller en så kallad PKG-klocka, som bärs på armen och registrerar rörelser medan man lever sitt liv som vanligt.

– Det är inte alltid så enkelt för patienten att beskriva hur vardagen ser ut, sa Mia Olsson. Ofta är det bra om någon närmaste kan vara med.

Utbildning kan vara till stor hjälp för många patienter, både individuellt och i grupp. Även närmaste har stor glädje av att få prata med varandra och utbyta erfarenheter.

– Det vi helst vill kunna erbjuda är ett helt vårdteam för genomgång av läkemedel, rörlighet, balans och fysisk aktivitet, hjälpmedel, kostråd, hjälp vid påverkan på röst och tal och stödsamtal vid oro och ångest, sa Mia Olsson.

Sjuksköterskan har ofta en nyckelroll i omhändertagandet av parkinsonspatienter.⁸ Arbetet handlar mycket om att informera, lindra oro och uppmuntra till fortsatt aktivitet i vardagen. Likaså är det ofta sjuksköterskan som ansvarar för gemensam planering och dokumentation av vårdhändelser.

– Vi försöker även skapa trygghet och kontinuitet genom att i möjligaste mån finnas tillgängliga för patienten, trots en pressad arbetssituation, avslutade Mia Olsson.

REHABILITERINGENS BETYDELSE

Lina Rosengren är ST-läkare i rehabiliteringsmedicin vid Skånes universitetssjukhus i Lund och doktor i medi-



Lina Rosengren, ST-läkare i rehabiliteringsmedicin vid Skånes universitetssjukhus

”*En fördel med begreppet livstillfredsställelse jämfört med livskvalitet är just subjektiviteten.*”

cinsk vetenskap vid Lunds universitet. Hon beskrev delar av sin forskning om Parkinsons sjukdom och livstillfredsställelse.

Hon berättade att rehabilitering är ett begrepp som kan innefatta en mängd olika insatser, i första hand träning för att återfå eller bibehålla en förmåga, i andra hand kompensation för en bristande förmåga, oftast med hjälp av någon slags hjälpmedel. Om varken träning eller kompensation fungerar kan man istället inrikta sig på eliminering, till exempel att ta bort trösklar i hemmet eller att utesluta vissa arbetsuppgifter.

Vid Parkinsons sjukdom ska patienten enligt riktlinjerna erbjudas sammanhängande rehabilitering i samverkan mellan olika professioner, där patientens behov avgör hur arbetet ska organiseras. Det övergripande målet för insatserna är livstillfredsställelse, vilket kan definieras som patientens

subjektiva upplevelse av sin livskvalitet utifrån sina egna kriterier.

En fördel med begreppet livstillfredsställelse jämfört med livskvalitet är just subjektiviteten. I de bedömningsskalor som används för att mäta livskvalitet görs avdrag för exempelvis livslång sjukdom, läkemedelsbehandling och gånghjälpmedel. Det innebär att en parkinsonsdiagnos i sig ger poängavdrag, så att det inte går att ha maximal livskvalitet.

– Det tycker jag är fel. Det borde vara upp till varje enskild individ att bestämma hur nöjd han eller hon är med sin livssituation, sa Lina Rosengren.

Möjligheten att uppnå livstillfredsställelse hör samman med såväl de egna förväntningarna som förmågan att anpassa sig till situationen (adaptation). För att undersöka betydelsen av adaptation har Lina Rosengren genomfört djupintervjuer med medlemmar i Parkinsonförbundet.⁹ Resultaten visade att två distinkta grupper kunde urskiljas: en som befann sig i acceptans och en som befann sig i motstånd. Det blev även tyd-



Per Svenningsson, neurolog vid Centrum för Neurologi och Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm.

”*Kognitiv nedsättning och demens hör framför allt samman med acetylcholin.*”

ligt att acceptans möjliggjorde adaptation och livstillfredsställelse, medan motstånd utgjorde en barriär mot det samma.

– Vägen mot livstillfredsställelse är en ständigt pågående process. För vården gäller det att möta patienterna där de befinner sig – i acceptans eller i motstånd – för att hitta eventuella barriärer mot adaptation och livstillfredsställelse, konstaterade Lina Rosengren.

MER ÄN BARA DOPAMIN

Professor **Per Svenningsson** är neurolog vid Centrum för Neurologi och Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm och leder en forskargrupp på Karolinska Institutet. Han beskrev några av de signalsubstanser, utöver dopamin, som påverkas vid Parkinsons sjukdom och de symtom de ger upphov till.

Depression är starkt kopplat till noradrenalin och serotonin, och det är också via dessa signalsubstanser som de klassiska antidepressiva läkemedlen verkar. Ett annat alternativ är mirtazapin, som utövar sin effekt via samma signalsubstanser men som utöver den antidepressiva effekten även bidrar till rofylld sömn och – som biverkning – till viktuppgång. Även psykologisk behandling, exempelvis KBT, fungerar väl vid parkinsonsdepression.

Psykossjukdom vid Parkinsons sjukdom är nära kopplat till serotonin och yttrar sig ofta som hallucinationer. Det läkemedel som används mest är quetiapin, medan klozapin visserligen är effektivt men kräver regelbundna blodprover. Psykossymtom kan förstärkas av läkemedel som dopaminagonister, MAO-B-hämmare och amantadin, och det kan därför vara klokt att renodla antiparkinsonbehandlingen till levodopa.

Kognitiv nedsättning och demens hör framför allt samman med acetylcholin. Behandling utgörs oftast av kolinesterashämmare, som även används vid Alzheimers sjukdom. Ett alternativ är memantin, som istället verkar via signalsubstansen glutamat.

Autonom dysfunktion i form av bland annat förlängsammade tarmrörelser, störd blåsfunktion och ortostatisk hypotension (blodtrycksfall i stående), hör samman med noradrenalin. Hos patienter med blodtrycksfall bör samtliga läkemedel ses över, särskilt



eventuella blodtryckssänkande medel. Behandling kan ges med droxidopa, som är ett förstadium till noradrenalin, men medlet förskrivs ännu bara på licens. I övrigt används olika receptorstimulerare. Alternativt kan man pröva att öka blodvolymen med fludrokortison.

– Det är även viktigt att få i sig tillräckligt med vätska för att motverka blodtrycksfallen, och gärna använda stödstrumpor och salta maten lite extra, sa Per Svenningsson.

Trots att dyskinesier är en följd av behandling med levodopa är även serotoninssystemet starkt involverat, eftersom det får en ökad roll i upptaget av dopamin då mängden dopaminceller minskar. Serotonincellernas frisättning av levodopa är helt oreglerad, vilket ger en kraftig, kortvarig effekt. Amantadin har ofta god effekt mot dyskinesier. Serotoninagonisten eltiprazin har prövats i studier men är ännu inte godkänt.¹⁰ För närvarande pågår dock en studie på flera platser i Sverige med en annan serotoninagonist, kallad NLX112.

– Det finns stor potential för behandling mot Parkinsons sjukdom som påverkar andra mekanismer än dopamin, och en hel del läkemedel är under utveckling, inte minst mot icke-motoriska symtom, avslutade Per Svenningsson.

BEDÖMNING AV KÖRFÖRMÅGAN

Dorota Religa är professor vid Karolinska Universitetssjukhuset och arbetar på Trafikmedicinskt Centrum. Hon berättade om hur körförmågan utreds och bedöms hos personer med neurodegenerativ sjukdom, exempelvis Parkinsons sjukdom. Faktorer som kan påverkas av Parkinsons sjukdom och som inverkar på bilkörning är bland annat rörelseproblematik (hyper-/hypokinesier), förvirring, kognitiv nedsättning, trötthetsproblem och läkemedelsbiverkningar.¹¹

Enligt lag har läkare skyldighet att anmäla skador, sjukdomar eller andra medicinska förhållanden som kan antas påverka trafiksäkerheten. Anmälan görs till Transportstyrelsen. Om det är svårt att bedöma körförmågan kan dock läkaren först remittera patienten till Trafikmedicinskt Centrum.

– Observera att man inte måste vara



Dorota Religa, professor vid Karolinska Universitetssjukhuset och arbetar på Trafikmedicinskt Centrum.

*Om det är
svårt att
bedöma
körförmågan kan
dock läkaren först
remittera patienten
till Trafikmedicinskt
Centrum.*

en perfekt bilförare för att få behålla sitt körkort. Man måste bara vara hyggligt bra på att köra bil, sa Dorota Religa.

Innan en anmälan görs ska körkortshavaren underrättas om detta. Någon anmälan behövs dock inte om man kan anta att körkortsinnehavaren kommer att följa läkarens anvisning om att avstå från att köra. Om körkortsinnehavaren motsätter sig medicinsk undersökning eller utredning görs en så kallad utredningsanmälan till Transportstyrelsen.

En utredning av patienter med Parkinsons sjukdom utgår ifrån anamnesen och tester av syn, kognition och sensomotorik, samt en bedömning av eventuella läkemedelsbiverkningar. Vid misstanke om kognitiv nedsättning görs även psykologisk testning. Utfallet av utredningen kan bli att kraven uppfylls, att kraven inte uppfylls, att kraven upp-

fylls men att uppföljning krävs, eller att ett praktiskt körtest behövs. Vid körtest kan god körfärdighet före sjukdomen ha positiv inverkan på resultatet.

Omprovning görs vanligen var tredje år, oftare om patienten ligger nära "godkänd-gränsen" eller om det finns tecken på försämring.

NATIONELL HÄLSOVETENSKAPLIG FORSKNING

På grund av sjukdom innehöll denna programpunkt i år bara en föreläsning. Det var **Carina Hellqvist** vid Universitetssjukhuset i Linköping som presenterade sin avhandling om att hantera vardagslivet med Parkinsons sjukdom. Hon berättade att hon under sina tio år som parkinsonsjuksköterska har funderat mycket över skillnaderna i hur olika patienter klarar av att hantera sin sjukdom, och hur man kan hjälpa dem som har svårt att acceptera sin diagnos.

Patientundervisning är ett sätt att bidra till ökad förståelse för sjukdomen och därmed till stärkt förmåga att genom egenvård kunna leva så friskt som möjligt. Ökad kunskap kan förbättra patientens möjligheter att hantera sin vardag och öka känslan av kontroll över det egna livet och förmågan att fatta egna beslut.

– Trots att de flesta sjuksköterskor anser att patientundervisning är en viktig uppgift har majoriteten ingen grundläggande hälsopedagogisk utbildning. Ofta saknas ett strukturerat arbetssätt, och både information och undervisning ges vanligen muntligt och praktiskt, utan något stöd i form av skriftlig information eller hjälpmedel, sa Carina Hellqvist.

I sin avhandling har Carina Hellqvist utvärderat den Nationella Parkinsonskolan, en utbildning för patienter och närstående som syftar till att ge deltagarna ökad förmåga att hantera sjukdomen och därmed också ökad livskvalitet. Man träffas vid sju tillfällen för att diskutera ämnen som självkännedom, stress, oro/nedstämdhet och kommunikation, och genomför olika övningar. Grupperna är små och leds av utbildade handledare.

Resultaten visade att Parkinsonskolan gav en mycket uppskattad möjlighet att få träffa andra i samma situation för att utbyta erfarenheter och få



Carina Hellqvist, Universitetssjukhuset i Linköping, presenterade sin avhandling om att hantera vardagslivet med Parkinsons sjukdom

”Den hjälpte deltagarna att börja acceptera och klara av att leva med sjukdomen.”

stöd. Den hjälpte deltagarna att börja acceptera och klara av att leva med sjukdomen.¹²

– Med hjälp av skattningskalor kunde vi även se att deltagarna upplevde att de fått bättre kunskap om olika tekniker för att hantera sjukdomen i vardagen. Det framkom även att många uppskattade att få genomgå Parkinsonskolan tillsammans med sin make/maka eller annan anhörig, sa Carina Hellqvist.

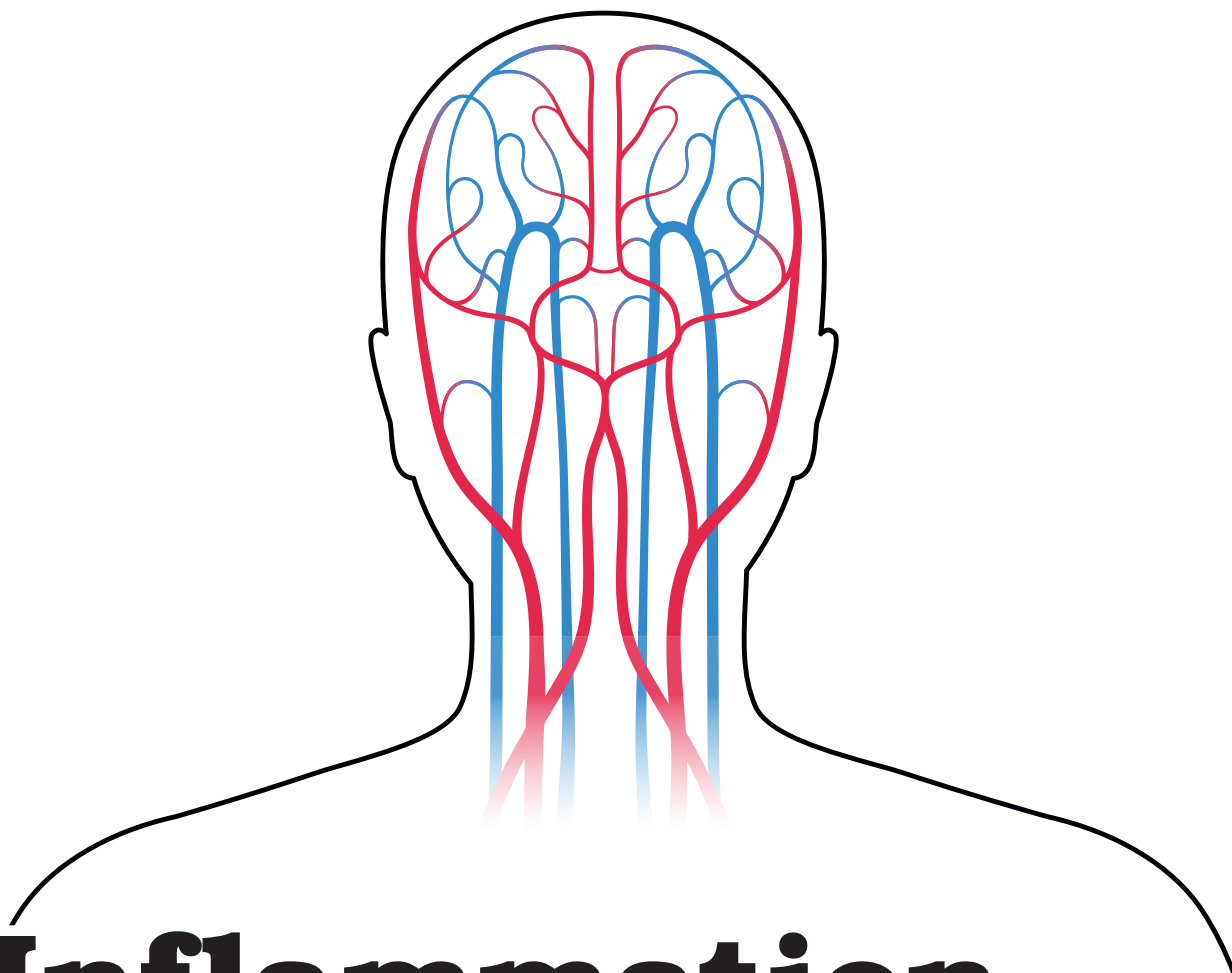
Mötet genomfördes i samarbete med AbbVie, Global Kinetics, Medtronic, Nordic Infucare, Sensidose och Zambon



Text och foto: HELENA NORDLUND, frilansjournalist

REFERENSER

1. Antonini A et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 45:13–20.
2. Norlin JM et al. Swedish guidelines for device-aided therapies in Parkinson's disease -Economic evaluation and implementation. *Acta Neurol Scand* 2021; 144:170–8.
3. Antonini A et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin* 2018; 34:2063–73.
4. www.managepd.eu/SE/index.
5. Santos-García D et al. 5-2-1 Criteria: A Simple Screening Tool for Identifying Advanced PD Patients Who Need an Optimization of Parkinson's Treatment. *Parkinsons Dis* 2020; 2020:7537924.
6. Aldred J et al. Application of the '5-2-1' screening criteria in advanced Parkinson's disease: interim analysis of DUOGLOBE. *Neurodegener Dis Manag* 2020; 10:309–23.
7. Moes HR et al. Letter to the editor, "Validation and clinical value of the MANAGE-PD tool: A clinician-reported tool to identify Parkinson's disease patients inadequately controlled on oral medications". *Parkinsonism Relat Disord* 2022; 97:99–100.
8. van Munster M et al. The Role of Parkinson Nurses for Personalizing Care in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis* 2022; 12:1807–31.
9. Rosengren L et al. Life Satisfaction and Adaptation in Persons with Parkinson's Disease-A Qualitative Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18:3308.
10. Svenningsson P et al. Eltoprazine counteracts L-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a dose-finding study. *Brain* 2015; 138:963–73.
11. Uc EY et al. Longitudinal decline of driving safety in Parkinson disease. *Neurology* 2017; 89:1951–8.
12. Hellqvist C et al. Improving self-management for persons with Parkinson's disease through education focusing on management of daily life: Patients' and relatives' experience of the Swedish National Parkinson School. *J Clin Nurs* 2018; 27:3719–28.



Inflammation och koagulation vid kavernom

Vid sjukdomen kavernöst angiom uppstår missbildade blodkärl i hjärnan, ryggmärgen eller ögats näthinna. Forskare från Uppsala universitet har visat att vita blodkroppar och proteinstrukturer som är kopplade till immunsvaret ansamlas i anslutning till de missbildade kärlen. Fynden stöder att inflammation har betydelse för utvecklingen av kavernöst angiom och visar på möjligheten att ta fram en biomarkör för sjukdomen. Samma forskningsgrupp har även i detalj studerat koagulation och funnit stabila blodklottar i vissa kärlmissbildningar. Publicerade, kliniska studier har visat minskad blödning hos CCM-patienter som under lång tid behandlats med läkemedel som hämmar blodets levring.

Våra blodkärl är fundamentala för att alla våra organ ska fungera till sin fulla kapacitet genom leverans av blod innehållande syre och näringsämnen samt att forsla bort slaggprodukter från vävnaderna. Blodkärlets insida består av en unik celltyp, endotelceller, som är

komponerade på ett sätt som gör att de normalt klarar av blodkontakt utan att svara samtidigt som de kan svara snabbt vid stimuli eller skada. Endotelcellerna är förankrade i varandra genom att uttrycka olika proteiner som gynnar att kontakten dem emellan bi-

behålls. I vår hjärna är dessa cellkontakter tätare och specifikt kontrollerade genom den så kallade blod-hjärnbarriären som utgör ett skydd för hjärnan. Blod-hjärnbarriären består av endotelceller i kontakt med pericyter (bindvävsceller) och astrocyter (gliacel-

Forskargruppen samlad i trappan. Från vänster
uppför: Janniz Jönsson, Veronica Sundell,
Favour Onyeogaziri, Emeli Hermansson,
Maximiliano Arce, Ross Smith, Hua Huang,
Maria Globisch, Petra Magnusson och Charlotte
Rorsman. Saknas på bilden gör Ying Sun.





Vid förlust av funktionell CCM i hjärnans blodkärl ökar endotelcellerna i antal och kärlmissbildningar, så kallade kavernom, bildas vilka får en hallonliknande form och CCM beskrivs ofta som en benign kärltumör.

ler) som sluter tätt an till blodkärls utsida och tillsammans förhindrar läckage ut i hjärnvävnaden, samtidigt som transport av näringsämnen, framför allt glukos och exempelvis aminosyror är noggrant kontrollerad genom specifika receptorer som finns på endotelcellernas yta. En grupp av proteiner som är viktiga för att bibehålla tät kontakt mellan endotelcellerna är cerebral cavernous malformation (CCM) och som när de är dysfunktionella orsakar sjukdomen med samma namn, CCM. Vid förlust av funktionell CCM i hjärnans blodkärl ökar endotelcellerna i antal och kärlmissbildningar, så kallade kavernom, bildas vilka får en hallonliknande form och CCM beskrivs ofta som en benign kärltumör. CCM-kavernom bildas specifikt i venösa kapillärer/venor och avstånd uppstår mellan endotelcellerna på grund av dysfunktionella cellkontakter vilket gör att risken för läckage ökar. CCM-patienter kan bland annat råka ut för hjärnblödningar vilka endast kan åtgärdas med hjälp av kirurgi om kärlskadans placering möjliggör detta. I dag finns det ingen farmakologisk behandling för CCM-patienter.

Sjukdomen CCM kan antingen vara av en ärftlig genetisk karaktär, familjär CCM, eller sporadisk. Familjär CCM beror på mutationer i någon av de tre CCM-generna CCM1/KRIT1, CCM2 eller CCM3/PDCD10 som specifikt orsakar funktionella konsekvenser hos endotelcellerna i hjärnan. Familjär CCM hör till gruppen sällsynta sjukdomar och drabbar 1–5/10.000 i befolkningsspopulationen.^{1,2} Symtom på den familjära formen av sjukdomen uppkommer vanligtvis hos barn och unga vuxna i form av huvudvärk, krampanfall och andra neurologiska symtom som exempelvis synrubbingar. Vid familjär CCM bildas det över tid flertalet kavernom hos patienterna. Dessa kavernom har en förtunnad och missbildad kärlstruktur som riskerar att brista och skapa allvarlig hjärnblödning

hos patienten. Den andra formen av CCM kallas sporadisk CCM vilken är betydligt mer förekommande än familjär CCM och drabbar 1/200. Hos de flesta med sporadisk CCM orsakar kärlmissbildningen inga symtom. Vid sporadisk CCM bildas det vanligtvis bara en kärlmissbildning och om kavernomet är placerat så att kirurgiskt avlägsnande är möjligt kan patienten eventuellt befrias från följdkomplikationer.

INFLAMMATION OCH NETOS VID CCM

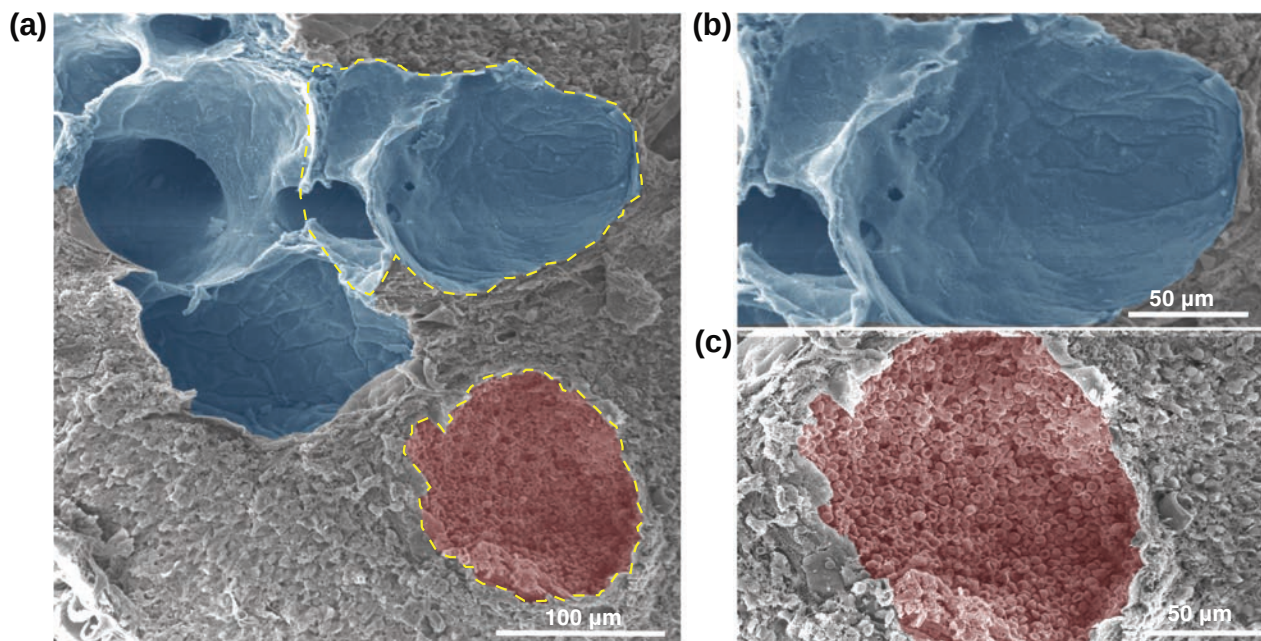
Vid CCM förändras endotelcellerna på så sätt att de aktiveras, förlorar sina cellkontakter, blir mer genomsläppliga för vätska och det utvecklas inflammation i blodkärlsmissbildningarna. Denna inflammation drivs av inflammatoriska komponenter som interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , CD14, VEGF, TNF- α med flera.^{3,4} Dessa cytokiner lockar till sig immunceller och vid CCM har det visat sig i experimentella djurmodeller att neutrofiler, en av våra viktigaste vita blodkroppsceller som snabbt och effektivt bekämpar exempelvis bakterier, förekommer i höga nivåer i hjärnan hos CCM-sjuka möss jämfört med de som är friska.⁴ Som en del i sitt försvar mot bakterier kan neutrofiler producera nätliknande strukturer bestående av DNA-trådar och proteiner som cellerna frisätter vilket leder till effektiv eliminering av inkräktaren. Denna process att producera nätliknande strukturer så kallade NETs kallas för NETos (NET=neutrophil extracellular traps). Men även om neutrofilerna har ett syfte med att bilda NETs, kan denna produktion gå överstyr och i sig trigga inflammatoriska processer ytterligare. Exempelvis har NETos varit en bidragande orsak till de lungeffekter som drabbar covid 19-patienter.⁵ Även vid cancer kan NETs bildas inne i tumören, läcka ut och via blodcirkulationen nå njurarna där de kan fastna och orsaka njurinsufficiens.⁶ Betydelsen av NETos i CCM är inte klarlagd. Men i

djurmodeller av CCM har det visats att om man på enzymatisk väg avlägsnar det DNA som neutrofilerna frisätter så gynnar det blodkärlerna på så vis att det läckage som normalt pågår vid CCM minskar, sannolikt på grund av förbättrad cellkontakt och minskad inflammation.⁴ Det är för tidigt att avgöra betydelsen av NETos hos CCM-patienter, men forskning har visat förekomst av NETs i ett litet urval av CCM-patienter.

KOAGULATION VID CCM

Blodlevring eller blodkoagulation som är en del av hemostasen, är kroppens strategi för att förhindra blodförlust vid vävnadsskada och att läka den endotelskada som uppstått. Hemostas är även en del av normal sårsläkning och i processen ingår även nedbrytning av leverat blod så kallad fibrinolys med hjälp av enzymer. Vid en kärlskada frisätts proteiner som von Willebrand-faktor (vWF) från endotelcellerna ut i blodet samt exponering sker av de proteiner som normalt omger blodkärlens utsida (exempelvis kollagen, fibronektin) så att de kommer i kontakt med blodet. Detta leder till aktivering av blodets minsta cellkomponenter, blodplättarna eller trombocyterna, som fäster till blodkärlsväggen där de binder in till vWF. I denna process klyvs proteinet fibrinogen av trombin till fibrin som formas till ett nätverk av trådar tillsammans med trombocyter och röda blodkroppar vilket leder till att en blodklott bildas.

Själva orsaken till blödning vid CCM är inte helt klarlagd. Men i prekliniska studier har forskargrupper visat att blodkärlens endotelceller i hjärnan hos möss med CCM har ett ökat uttryck av trombomodulin, ett protein som hämmar koagulation.⁷ Men faktum är att kavernom kan vara både blödningsbenägna och samtidigt också bidra till ökad koagulation av blodet. Det har länge varit ett faktum att blodlevring förekommer vid CCM men



Figur 1. Hemostas i CCM-kärlmissbildningar. (a) Svepelektronmikroskopbild av hjärnan från en mus med CCM där olika kärlmissbildningar synliggjorts genom färgläggning. (b) Kärlmissbildning (blå) utan inbindning av blodceller. (c) Kärlmissbildning (röd) med koagulationskaraktär där blodceller bundit in längs hela kärlväggen.

dess roll har inte varit helt klarlagd. Nyligen har vår forskningsgrupp visat att trombocytaktivering och blodkoagulering förekommer till hög grad vid CCM och att de blodkoagel som bildas är både kompakta och har hämmat fibrinolys genom ökad förekomst av proteinet plasminogen activator inhibitor (PAI-1).⁸ Detta protein PAI-1 har som uppgift att blockera de enzym som tuggar ner blodkoagel i mindre bitar av fibrin så att blodklotten löses upp. Det är specifikt endotelcellerna i CCM-kavernom som producerar PAI-1. Resultaten visar att hos odlade endotelceller som utsätts för ett flöde som hämmas av exempelvis blodkoagel stimuleras endotelcellerna till produktion av PAI-1, en effekt som delvis normaliseras när endotelcellerna utsätts för ett normalt flöde. Vid ingående studie av blodkoagel i djurmodeller av CCM visades det att vid avsaknad av CCM3 i blodkärlens endotelceller ökar förekomsten av blodproteinet fibrin och dessutom fibronektin som tillsammans med fibrin

har påvisat stabil blodcirkulation hos patienter med ateroskleros. Samtidigt visades det med högupplösta bilder som tagits med svepelektronmikroskop att de röda blodkropparna (även kallade erythrocyter) i blodklotten var så sammandragna att de fått en polyhedral, kantig form och bildat så kallade polyhedrocyter.⁸ Denna förändring i de röda blodkropparnas form förbättrar blodcellernas möjlighet att komma i kontakt med varandra och på så vis generera ett blodkoagel som effektivt förhindrar blödning. Men samtidigt bidrar den kompakta strukturen till en försvårad fibrinolys av blodkoaglet vilket förvärras ytterligare av ökad produktion av PAI-1 från omgivande endotelceller. Bildandet av polyhedrocyter i blodklottar är mer förekommande där blodflödet är lägre, som på den venösa sidan av kärlbädden vilket även är den del av kärlen som drabbas av CCM-kärlmissbildningar.⁹ Så mycket talar för att det låga blodflödet i sig driver CCM och bidrar till ökad blodcirkulation och

blodklottar som kvarstår längre på grund av defekt fibrinolys. Detta är ett område som kräver mer forskning för ökad förståelse om CCM.

KÄRLHETEROGENITET I CCM

I en frisk vävnad uttrycker blodkärlens endotelceller skyddande proteiner som håller blodkärlscellerna vilande samtidigt som de kan vara i kontakt med blodflödet utan att reagera på blodets komponenter. Dessa skyddande proteiner är bland annat trombomodulin, endothelial protein C receptor och annexin 5 samt produktion av kväveoxid från endotelcellerna varav samtliga bidrar till normal hemostas. Vid inflammation eller sår läkning aktiveras endotelcellerna genom att uppreglera proteiner som stimulerar interaktion med trombocyterna, samtidigt som de skyddande proteinerna nedregleras. Vid CCM ökar mängden trombomodulin i hjärnans blodkärl vilket bidrar till ökad blödningsbenägenhet samtidigt som märkligt nog ökad blodcirkulation är på-



I denna process klyvs proteinet fibrinogen av trombin till fibrin som formas till ett nätverk av trådar tillsammans med trombocyter och röda blodkroppar vilket leder till att en blodklott bildas.





Forskningen har även visat att en och samma kärlmissbildning kan samtidigt vara både blödnings- och koagulationsbenägen genom att i en del av kärlet nedreglera trombomodulin samtidigt som vWF uppregleras i en annan del av kavernomet.

visad. Orsaken till detta kan vara att blodkärnen vid CCM har en blandad karaktär. Vi har visat med vår forskning att CCM-kärlmissbildningar kan ha en blödningskaraktär, det vill säga kärlmissbildningar som försöker bibehålla normal hemostas genom ökat uttryck av antikoagulationsproteinet trombomodulin. Sedan finns det CCM-kärlmissbildningar som kan ha en ökad koagulationskaraktär genom ökad produktion och frisättning av koagulationsproteinet vWF eller högre förekomst av det fibrinolysämmande proteinet PAI-1. Forskningen har även visat att en och samma kärlmissbildning kan samtidigt vara både blödnings- och koagulationsbenägen genom att i en del av kärlet nedreglera trombomodulin samtidigt som vWF uppregleras i en annan del av kavernomet.⁸

BEHANDLING AV CCM OCH UTVECKLINGEN FRAMÅT

Som beskrivet så kan CCM-patienter drabbas av hjärnblödning eller stroke och vid familjär CCM där flera kavernom kan förekomma kan oron vara stor för att ytterligare blödningar ska uppkomma. Av just denna anledning kan förskrivande av koagulationshämmande läkemedel till en CCM-patient för behandling av exempelvis kardiovaskulär sjukdom skapa oro för ökad risk för hjärnblödning. I ett antal befolkningsstudier har det visat sig att CCM-patienter som behandlas med blodförtunnande läkemedel faktiskt löper minskad risk för blödning. En möjlig orsak till detta kan vara att hämning av blodlevring minskar den påfrestning som CCM-kärl rimligen utsätts för när ett blodkoagel blockerar blodets flöde i blodkärnen. Blodklotten kan på så vis orsaka att blodflödet utövar ett ökat tryck på intellig-

gande kärlmissbildningar med svaga kärlväggar på grund av dysfunktionella endotelceller, en hjärnblödning uppstår.

CCM är en komplex sjukdom där allt mer kunskap framkommit genom den forskning som bedrivs. Vi vet i dag hur CCM-muterade endotelcellers karaktär förändras, hur kärlmissbildningarna växer till, vilka potentiella biomarkörer som delvis reflekterar sjukdomen, samt rollen av hemostas vid CCM.¹⁰ Men än mer forskning behövs för att förstå CCM med målet att ge patienterna förebyggande och även en möjlig behandling. Samarbete mellan de kliniker som möter CCM-patienter och forskare inom CCM-forskningsfältet är av stor vikt för framgång. Dessa kliniker och forskare tillsammans med engagerade CCM-patientorganisationer kan gemensamt verka för en patientgrupp med mycket svåra besvär.

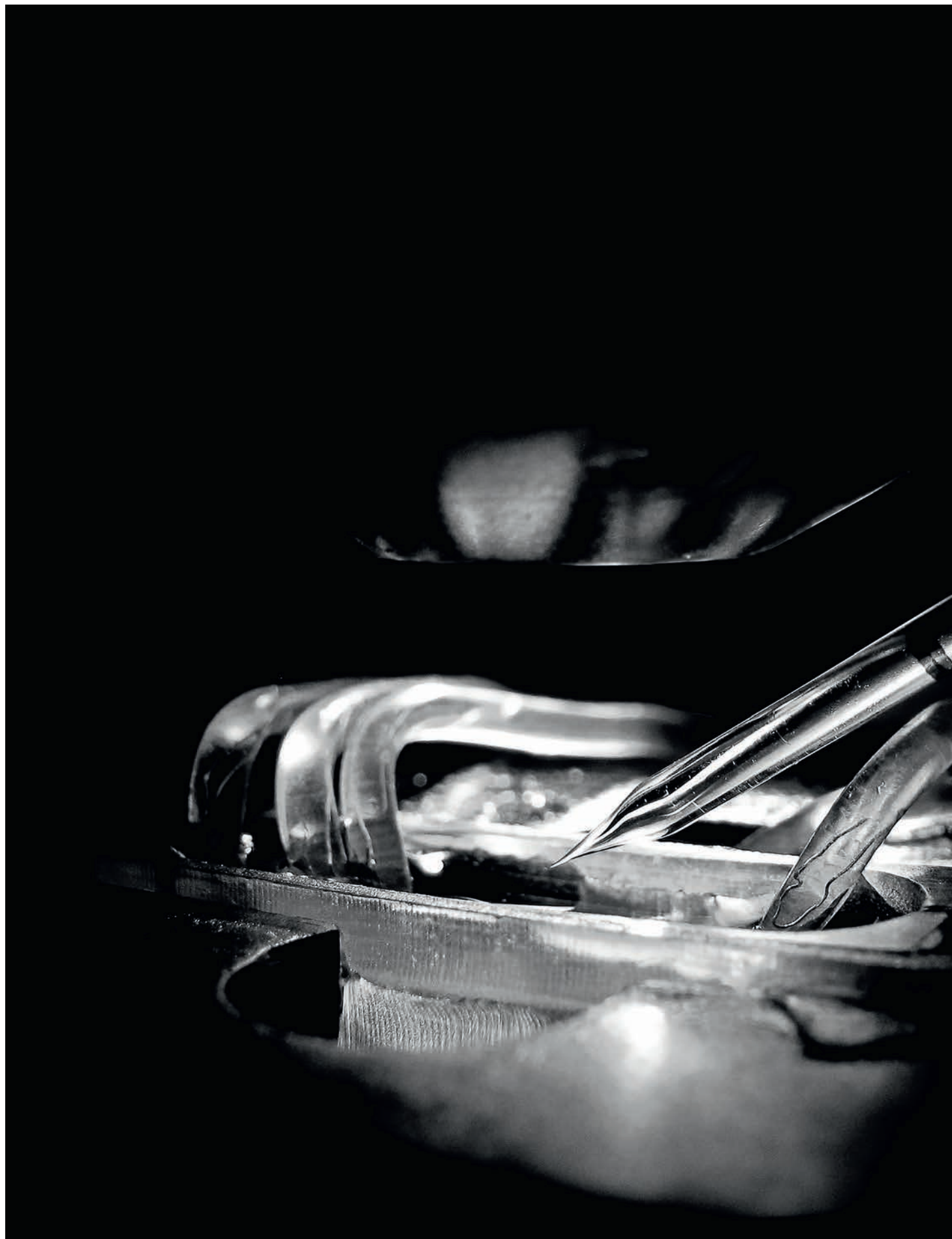


PEETRA MAGNUSSON
Docent och forskare vid Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet
petra.magnusson@igp.uu.se

REFERENSER

1. Choquet H, Pawlikowska L, Lawton MT, Kim H. Genetics of cerebral cavernous malformations: Current status and future prospects. *J Neurosurg Sci* 2015; 59:211–220.
2. Liquori CL, Berg MJ, Squitieri F, Leedom TP, Ptacek L, Johnson EW, Marchuk DA. Deletions in CCM2 are a common cause of cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 2007; 80:69–75. <https://doi.org/10.1086/510439>.
3. Girard R, Zeineddine HA, Koskimäki J, Fam MD, Cao Y, Shi C, Moore T, Lightle R, Stadnik A, Chaudagar K, Polster S, Shenkar R, Duggan R, Leclerc R, Whitehead KJ, Li DY, Awad IA. Plasma Biomarkers of Inflammation and Angiogenesis Predict Cerebral Cavernous Malformation Symptomatic Hemorrhage or Lesional Growth. *Circ Research* 2018; 122:1716–1721. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.538769>.

4. Yau ACY, Globisch MA, Onyeogaziri FC, Conze LL, Smith R, Jauhiainen S, Corada M, Orsenigo F, Huang H, Herre M, Olsson A-K, Malinverno M, Sundell V, Rezai Jahromi B, Niemelä M, Laakso A, Garlanda C, Mantovani A, Lampugnani MG, Dejana E, Magnusson PU. Inflammation and neutrophil extracellular traps in cerebral cavernous malformation. *Cell Mol Life Sci* 2022; 79:206. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04224-2>.
5. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, Lindemann A, Singh J, Herrmann I, Stürzl M, Staats L, Mahajan A, Schauer C, Kremer AN, Völkl S, Amann K, Evert K, Falkeis C, Wehrfritz A, Rieker RJ, Hartmann A, Kremer AE, Neurath MF, Munoz LE, Schett G, Hermann M. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine* 2020; 58:10225. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102925>.
6. Olsson AK, Cedervall J. NETosis in cancer—platelet neutrophil crosstalk promotes tumor-associated pathology. *Front Immunol* 2016; 7:2–9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00373>.
7. Lopez-Ramirez MA, Pham A, Girard R, Wyseure T, Hale P, Yamashita A, Koskimäki J, Polster S, Saadat L, Romero IA, Esmon CT, Lagarrigue F, Awad IA, Mosnier LO, Ginsberg MH. Cerebral cavernous malformations form an anticoagulant vascular domain in humans and mice. *Blood* 2019; 133:193–204. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856062>.
8. Globisch MA, Onyeogaziri FC, Jauhiainen S, Yau A, Orsenigo F, Conze LL, Arce M, Corada M, Smith R, Rorsman C, Sundell V, Fernando D, Daniel G, Mattsson O, Savander HS, Wanders A, Rezai Jahromi B, Laakso A, Niemelä M, Dejana E, Magnusson PU. Immunothrombosis and vascular heterogeneity in cerebral cavernous malformation. *Blood* 2022, ahead of print.
9. Orsenigo F, Conze LL, Jauhiainen S, Corada M, Lazzaroni F, Malinverno M, Sundell V, Cunha SI, Brannstrom J, Globisch MA, Maderna C, Lampugnani MG, Magnusson PU, Dejana E. Mapping endothelial-cell diversity in cerebral cavernous malformations at single-cell resolution. *Elife* 2020; 9:e61413. <https://doi.org/10.7554/eLife.61413>.
10. Globisch MA, Onyeogaziri FC, Smith RO, Arce M, Magnusson PU. Dysregulated hemostasis and immunothrombosis in cerebral cavernous malformation. *IJMS* 2022; 23:12575. <https://doi.org/10.3390/ijms232012575>.



En ny epilepsiassocierad mutation i en kaliumkanal orsakar multigenetisk funktionsförlust

Excitopatier, såsom epilepsi, hos barn orsakas ofta av genetiska mutationer. I takt med att vårdens kapacitet att screena dessa barn ökar, kommer fler mutationer av okänd signifikans att upptäckas. Det är inte möjligt att förutspå hur mutationerna orsakar sjukdom och det ligger därför i vårt intresse att utreda genotyp-fenotypkorrelationen.

Michelle Nilsson, doktorand vid Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper, Linköpings universitet, berättar mer i denna artikel.

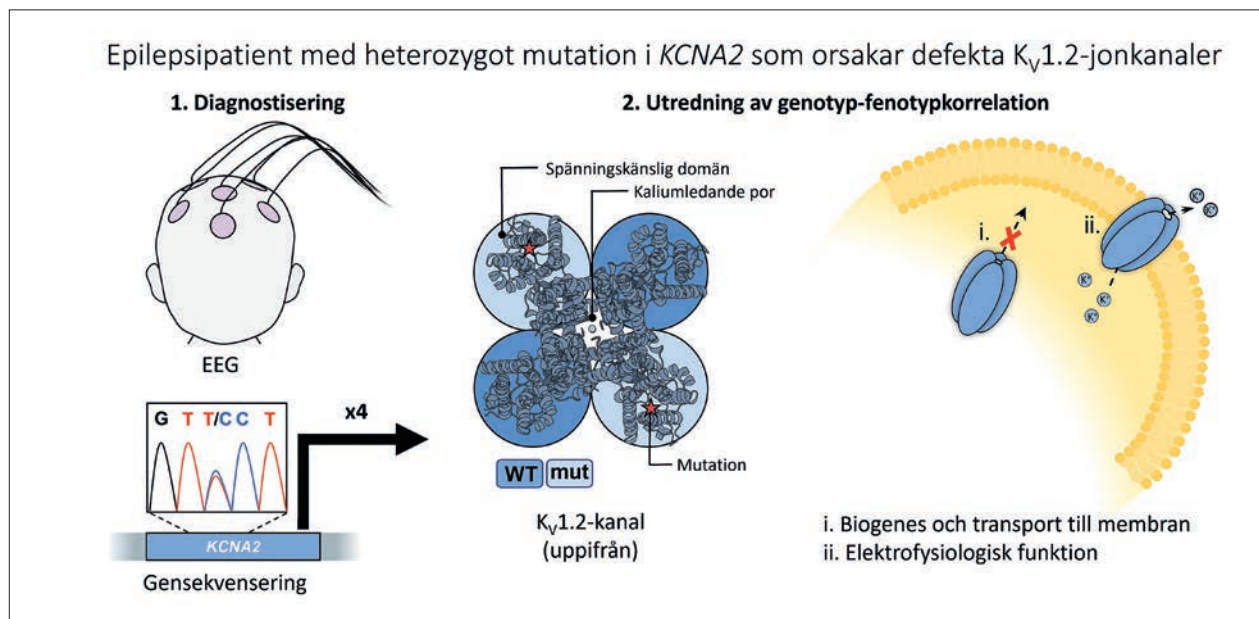
I vår senaste publikation beskriver vi en ny mutation i KCNA2, som kodar för den spänningskänsliga kaliumkanalen K_v1.2, som upptäcktes i ett barn med epilepsi [Figur 1].¹ Epilepsi som orsakas av mutationer i K_v1.2 är ett relativt nytt fynd och karakterisering av dessa mutationer och dess relation till den kliniska bilden är ett pågående arbete.² Det går inte att förutse den specifika effekten olika mutationer har på jonkanalsfunktionen. Dessutom kan epilepsi orsakas av både förlust av funktion (loss of function) och ökad funktion (gain of function) hos K_v1.2. Klassificering av dessa mutationer kan också vara intressant ur ett behandlingsperspektiv då de skulle kunna användas för att utveckla precisionsmedicin för olika typer av mutationer. Exempelvis publicerades nyligen en studie där patienter med K_v1.2-gain-of-function-mutationer behandlades med en K_v1.2-blockare.³

K_v1.2-kanaler återfinns i stora delar av hjärnan där de finns inbäddade i nervcellernas ytmembran. De bidrar till att stabilisera den elektriska aktiviteten i nervsystemet genom att bromsa nervimpulser. Mer specifikt initieras elektriska impulser i nervceller genom ett inflöde av natriumjoner via spänningskänsliga natriumkanaler och avslutas då kaliumjoner flödar ut ur cellen via de spänningskänsliga kaliumkanalerna. K_v1.2-kanaler består av fyra likadana subenheter, där varje subenhet kodas av genen *KCNA2* [Figur 1]. Tillsammans bildar subenheterna en central kaliumjonledande kanal, om-



Klassificering av dessa mutationer

kan också vara intressant ur ett behandlingsperspektiv då de skulle kunna användas för att utveckla precisionsmedicin för olika typer av mutationer.



Figur 1: Epilepsipatient diagnostiseras efter neurologisk utredning med elektroencefalografi (EEG) och genetisk utredning med gensekvensering. Patienten är heterozygot för en missense-mutation (c.698T > C (p.Phe233Ser)) i *KCNA2*, som kodar för den spänningskänsliga kaliumjonkanalen $K_v1.2$. $K_v1.2$ -kanaler består av fyra likadana subenheter, där varje subenhet kodas av genen *KCNA2*. I patienten förväntas en blandning av friska vildtypsubenheter (WT) och muterade (mut) enheter. Utredning av genotyp-fenotypkorrelationen gjordes *in vitro* genom att studera $K_v1.2$ -kanalernas (i) transport till membranet och (ii) dess elektrofysiologiska funktion. Transporten av muterade $K_v1.2$ -subenheter till cellytan är kraftigt reducerad, en markant funktionsförlust.

ringad av fyra spänningskänsliga domäner.⁴ Mutationer som uppstår i jonkanaler kan generellt delas in i två grupper: i) de som påverkar biogenesen; produktionen och transporten till cellmembranet och ii) de som påverkar elektrofysiologiska funktionen; förmågan att leda kaliumjonströmmar [Figur 1].

GENETISK UTREDNING VISAR PUNKTMUTATION I KALIAMKANALEN $K_v1.2$

Flertalet feber-associerade epilepsianfall hos patienten ledde till diagnos efter neurologisk och genetisk utredning. Patientens elektroencefalogram (EEG) visade förlängsamad och epileptiform aktivitet. Vid den genetiska utredningen screenades 224 epilepsi-associerade gener, varpå en de novo-mutation upptäcktes i *KCNA2* som kodar för den spänningskänsliga kaliumjonkanalen $K_v1.2$. Patienten är heterozygot för en missense-mutation (c.698T > C (p.Phe233Ser)) [Figur 1]. För att etablera en genotyp-fenotypkorrelation studerade vi hur patientens mutation påverkar $K_v1.2$ -kanaler *in vitro* i isolerade cellsystem, utan bakgrund från andra jonkanaler.

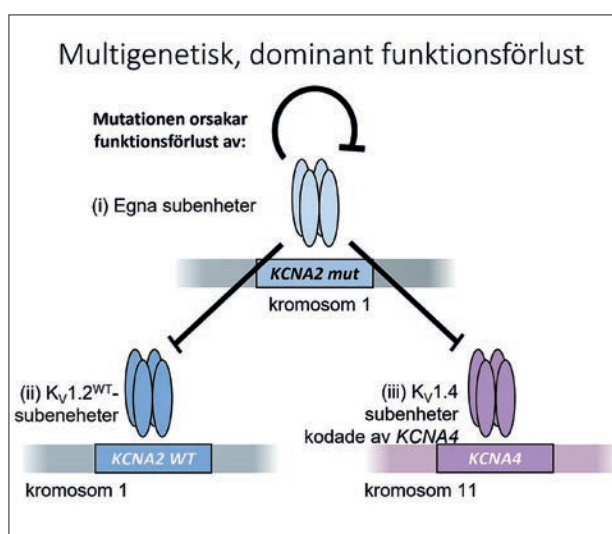
”De första elektrofysiologiska experimenten visade överraskande nog en avsaknad av kaliumströmmar i celler med muterade $K_v1.2$ -kanaler.

$K_v1.2$ -MUTATIONEN ORSAKAR MARKANT FUNKTIONSFÖRLUST

De första elektrofysiologiska experimenten visade överraskande nog en avsaknad av kaliumströmmar i celler med muterade $K_v1.2$ -kanaler. Vi ville därför utreda huruvida jonkanalerna transporterats till cellmembranet. För att kunna studera detta konjugerade vi varje $K_v1.2$ -subenhet med en intracellulär fluoroför som rapporterar total jonkanalsproduktion, samt en extracellulär tagg som kan färgas in med en fluorescerande antikropp enbart om jonkanalerna befinner sig på cellytan. Vi kunde då utvärdera andelen jonkanaler som transporterats till cellens yta både i individuella celler med mikroskopi, samt i tusentals celler med den optiska tekniken flödescytometri. Medan vildtypvarianten (WT) av $K_v1.2$ i hög grad transporterades till cellytan, detekterade vi nästan inga muterade $K_v1.2$ -kanaler på ytan. Det skulle kunna förklara avsaknaden av kaliumströmmar och tyder på en markant funktionsförlust.

$K_v1.2$ -kanaler består som nämnt av fyra $K_v1.2$ -subenheter. Patienten är heterozygot och förväntas ha jonkanaler som består av både $K_v1.2$ (WT)- och muterade $K_v1.2$ -subenheter. Vi bestämde oss för att imitera detta tillstånd *in vitro*, genom att förse celler med genetiskt material för båda allelerna ($K_v1.2$ (WT)- och muterade $K_v1.2$ -subenheter). Vi upptäckte att enbart 20 procent av kaliumströmmar producerades i de ”heterozygota” cellerna, jämfört med celler med två $K_v1.2$ (WT)-alleler. I celler med enbart en WT-allel (alltså en halv ”dos” WT) kunde drygt 50 procent av strömnivåerna detekteras. Detta tyder på att de muterade subenhetererna även hindrar transporten av $K_v1.2$ (WT)-subenheter till cellytan. Studier med flödescytometri bekräftade att muterade $K_v1.2$ -

” *Mutationen orsakar därmed en dominant, multigen funktionsförlust, vilket skulle kunna förklara den elektriska obalans som ligger till grund för patientens epilepsi.*



Figur 2: Muterade $K_v1.2$ -subenheter leder till en multigenetisk funktionsförlust genom att de reducerar transporten till cellytan av dess egna subenheter, friska vildtypsubenheter (WT) och $K_v1.4$ -subenheter som kodas av *KCNA4*.

subenheter till stor del hindrar $K_v1.2$ (WT)-subenheter från att ta sig till ytan. Vi observerade dock även att $K_v1.2$ (WT) till viss del hjälpte muterade $K_v1.2$ -subenheter att ta sig till ytan.

MUTATIONEN MINSKAR TRANSPORTEN AV EN ANNAN SUBENHET, $K_v1.4$, TILL YTAN

Vår hjärna är mycket komplex och nervcellerna som bygger upp den har stor mångfald. Nervcellernas funktion kan specialiseras bland annat genom att kombinera olika typer av jonkanaler, som ger dem möjlighet att kommunicera via unika elektriska impulser.⁵ $K_v1.2$ kan modifiera sin funktion genom att byta ut en eller flera av dess fyra subenheter med subenheter från andra jonkanalsgener. De kan bilda dessa *heterotetramerer* med subenheter som tillhör samma jonkanalsfamilj (K_v1 -familjen), men som har andra egenskaper. Ett intressant exempel är $K_v1.4$, som bland annat mycket effektivt kan transporteras till cellens yta.⁶ Vi spekulerade att $K_v1.4$ -subenheter skulle kunna rädda transporten av de muterade $K_v1.2$ -subenheter till cellmembranet. Vi kunde till viss del observera detta med elektrofysiologi- och flödescytometristudier. Däremot visade flödescytometrin samtidigt att $K_v1.4$ -subenheter till stor utsträckning hindras från att

transporteras till cellytan när muterade $K_v1.2$ -subenheter är närvarande.

SLUTSATS

En patient med epilepsi upptäcktes ha en punktmutation i *KCNA2* som kodar för den spänningskänsliga kaliumjonkanalen $K_v1.2$. För att utreda huruvida mutationen är av signifikans och etablera en genotyp-fenotypkorrelation, studerade vi effekten av mutationen *in vitro*. Funktionella, elektrofysiologiska, studier visade initialt en total avsaknad av kaliumströmmar. Vidare utredning visade att detta berodde på att muterade jonkanalerna inte transporterades till ytan, en markant funktionsförlust. Vid imitering av patientens heterozygota tillstånd såg vi dessutom att muterade $K_v1.2$ -subenheter minskar strömmar från $K_v1.2$ (WT) genom att hindra dem från att transporteras till cellytan. Vi kunde även visa att muterade $K_v1.2$ -subenheter hindrade en annan subenhet från samma familj, $K_v1.4$, från att transporteras till cellytan. Vi spekulerar att detta även kan påverka andra subenheter inom K_v1 -familjen. Sammanfattningsvis hindrar mutationen transporten till cellytan av sina egna subenheter, $K_v1.2$ (WT)-subenheter samt andra besläktade $K_v1.4$ subenheter [Figur 2]. Mutationen orsakar därmed en dominant, multigen funktionsförlust, vilket skulle kunna förklara den elektriska obalans som ligger till grund för patientens epilepsi.



MICHELLE NILSSON

Doktorand vid Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper, Linköpings universitet
michelle.nilsson@liu.se

REFERENSER

1. Nilsson M, Lindström SH, Kaneko M, Wang K, Minguez-Viñas T, Angelini M, Steccanella F, Holder D, Ottolia M, Olcese R, Pantazis A. An epilepsy-associated K V 1.2 charge-transfer-center mutation impairs K V 1.2 and K V 1.4 trafficking. *Proc Natl Acad Sci* 2022; 119:e2113675119. doi:10.1073/PNAS.2113675119.
2. Masnada S, Hedrich UBS, Gardella E, Schubert J, Kaiwar C, Klee EW, Lanpher BC, Gavrilova RH, Synofzik M, Bast T, et al. Clinical spectrum and genotype-phenotype associations of KCNA2-related encephalopathies. *Brain* 2017; 140:2337–2354. doi:10.1093/brain/awx184.
3. Hedrich UBS, Lauxmann S, Wolff M, Synofzik M, Bast T, Binelli A, Serratos JM, Martínez-Ulloa P, Allen NM, King MD, et al. 4-Aminopyridine is a promising treatment option for patients with gain-of-function KCNA2-encephalopathy. *Sci Transl Med* 2021; 13:1-14. doi:10.1126/scitranslmed.aaz4957.
4. Long SB, Tao X, Campbell EB, MacKinnon R. Atomic structure of a voltage-dependent K⁺ channel in a lipid membrane-like environment. *Nature* 2007; 450:376–382. doi:10.1038/nature06265.
5. Bean BP. (2007). The action potential in mammalian central neurons. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:451–465. doi:10.1038/nrn2148.
6. Manganas LN, Trimmer JS. (2000). Subunit composition determines Kv1 potassium channel surface expression. *J Biol Chem* 2000; 275:29685–29693. doi:10.1074/jbc.M005010200.

Fortbildning om epilepsi i Göteborg i mars 2023

Ur programmet

Finns genetisk sårbarhet för symptomatisk epilepsi?

Jakob Christensen, Danmark

EEG för att förutse risk för fler anfall

Carla Bentes, Portugal

Reperfusionbehandling och poststrokeepilepsi

Petra Redfors, Sverige

Skräddarsydd läkemedelsbehandling vid olika epilepsier

Johan Zelano, Sverige

Hur förutse läkemedelsresistens vid symptomatisk epilepsi?

Simona Lattanzi, Italien

Prognos vid förvärvade epilepsier – betydelsen för överlevnad

Rob Rouhl, Nederländerna

Utsättning av epilepsiläkemedel vid strukturella epilepsier

Morten Lossius, Norge

Epilepsikirurgi för symptomatiska epilepsier?

Reetta Kälviäinen, Finland

Epilepsi vid och efter hjärninfectioner

Ley Sander, Storbritannien

Extra låg early-bird –avgift.

www.stess2023.se



Endorsed by:



Välkommen till det nationella symposiet

Fokus Neurologi – MS

16 mars 2023

Clarion sign, Stockholm



Scanna QR-koden och
anmäl dig till detta webinar
bit.ly/fokus-neurologi-2023

Programkommitté & moderatorer:

JAN LYCKE | Professor, överläkare neurologi,

Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

LOU BRUNDIN | Professor, överläkare neurologi,

Nya Karolinska Universitetssjukhuset

CHARLOTTE DAHLE | Docent, överläkare klinisk immunologi och neurologi,
Linköpings Universitetssjukhus

Föreläsare:

DANIEL JONS | Överläkare neurologi, MS-centrum, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset Göteborg

KYLA MCKAY | Assistant Professor, Karolinska Institutet

TOBIAS GRANBERG | Docent, Radiolog, Karolinska Universitetssjukhuset
Huddinge

JAN HILLERT | Professor, överläkare neurologi, Karolinska Institutet

IGAL ROSENSTEIN | Specialistläkare neurologi, doktorand, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg

FOKUS NEUROLOGI - MS

Moderatorer: Jan Lycke, Lou Brundin, Charlotte Dahle

TEMA	TIDEN INNAN MS DIAGNOS		
09:15	REGISTRERING, KAFFE & SMÖRGÅS	13:00	Biomarkörer Diskussion Igal Rosenstein
09:45	Välkommen och introduktion Biogen & Programkommittén	13:40	MR som prediktor Diskussion Tobias Granberg
10:00	EBV som riskfaktor för MS Diskussion Daniel Jons	14:20	FIKA
10:40	Prodromal MS – kliniska symtom innan MS diagnos Diskussion Kyla McKay	14:40	Socioekonomiska faktorer som prediktor Diskussion Jan Hillert
11:20	BENSTRÄCKARE	15:20	Uppföljning av svenska och internationella vaccinationsriktlinjer vid MS Diskussion Charlotte Dahle
TEMA	DIAGNOSTIK OCH PREDIKTION	16:00	Avslutande diskussion och summering av dagen Leds av programkommittén
11:25	I kliniken Diskussion Jan Lycke	16:10	MÖTET AVSLUTAS
12:05	LUNCH		

Alla diskussioner leds av programkommittén.

Biogen bekostar, i enlighet med LER, föreläsararvode samt lokal/förtäring. Sista anmälningdag är 16 februari 2023.

Nytt
lägre pris*¹

Ett ekonomiskt val

Det finns möjlighet till kostnadsbesparing
efter att Tysabri SC blivit tillgängligt
för patienter med RRMS.*^{1,3*}

... med ökad flexibilitet

Administrering utanför sjukhuset och
reducerad monitorering sparar både
din och patienternas tid.*^{†2,3}

*Jämfört med Tysabri IV. Prissjämförelsen avser varor från Biogen Sweden. Läkemedelskostnaden för Tysabri, Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 150 mg, 2 stycken, Varunnr. 069394 är efter prissänkningen lägre jämfört med Tysabri, Koncentrat till infusionsvätska, lösning 300 mg, Varunnr. 056915.¹ I Giazanni et al avser kostnadsbesparingen endast sjukvårdsutgifter och samhällskostnader, ej specifikt läkemedelskostnaden.³
[†] Behandlingen ska initieras och kontinuerligt övervakas av specialtläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av neurologiska sjukdomar, på kliniker med tillgång till MRT inom rimlig tid.² För patienter som redan tar natalizumab och har fått minst 6 doser, oavsett vilken administreringsväg för natalizumab som användes under de första 6 doserna, kan observationstiden på 1 timme för efterföljande subkutana injektioner minskas eller slopas enligt klinisk bedömning om patienterna inte har fått några injektionsreaktioner.² **Avser sjukvårdsutgifter och samhällskostnader och inte läkemedelskostnaden specifikt.

Referenser: 1. TLV www.tlv.se 2022-06-22, 2. Tysabri SPC 05/2022, 3. Gianinazzi et al P275, funded by Biogen

Tysabri SC ska administreras av sjukvårdspersonal.

Tysabri intravenös (IV) ingår ej i förmånen, Tysabri subkutan (SC) ingår i förmånen.

Tysabri™ (natalizumab) Rx ATC kod: L04AA23. Koncentrat till infusionsvätska 300 mg EF, ej förmån. Förfylld spruta 150 mg F, inom förmån.

Baserad på SPC Tysabri IV & SPC Tysabri SC 05/2022.

Indikation: I monoterapi hos vuxna med mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros (MS), för följande patientgrupper: Patienter med mycket aktiv sjukdom trots fullständig och adekvat behandling med minst en sjukdomsmodifierande behandling; eller patienter med snabb utveckling av svår RRMS, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år och en eller flera Gd+ lesioner vid MRT eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med nyligen utförd MRT. **Kontraindikation:** PML. Patienter med förhöjd risk för opportunistiska infektioner, inklusive patienter med nedsatt immunförsvär. Kombination med andra sjukdomsmodifierande behandlingar. Aktiva maligniteter undantaget basalcancers i huden. **Varning och försiktighet:** Behandling med TYSABRI har förknippats med en förhöjd risk för PML (progressiv multifokal leukoencefalopati) som orsakas av JC-virus. Riskfaktorer för PML är behandlingens varaktighet, användning av immunosuppressiva läkemedel före behandling med TYSABRI och förekomst av anti-JCV antikroppar. Patienten bör upplysas om tidiga tecken och symtom på PML. **Graviditet:** Vid graviditet bör utsättning av TYSABRI övervägas. Risk-nyttabedömning av behandling med TYSABRI under graviditet ska göras utifrån patientens kliniska status och risken för återkommande sjukdomsaktivitet vid utsättning av läkemedlet. **Amning:** Amning ska avbrytas under behandling. Förfylld spruta ska administreras av sjukvårdspersonal.

För ytterligare information om dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar, förpackningar och pris vänligen se www.fass.se.

Biogen-173232 september 2022



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

TYSABRI Subkutan.
Jämförbar effekt och säkerhet*²



TYSABRI
(natalizumab)
SUBCUTANEOUS USE | 300mg