Neurologi I SVERIGE
nr 1-2023



Ny forsknings-modell för att kunna förstå **Huntingtons sjukdom**

Hur går vi vidare med odlade nervceller?

Många års forskning börjar ge resultat

Nytt vårdförlopp för epilepsi

T-cellssvar vid diagnos av amyotrofisk lateral skleros förutsäger sjukdomsprogression

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR



NR2301252089 01/2022

Sandoz

Sandoz är ett världsledande företag inom biosimilarer och generika. År 2006 lanserade vi världens första biosimilar och sedan dess har vi introducerat sju biosimilarer i Sverige. Tack vare biosimilarer och generika har många läkemedel blivit förmånligare så att fler patienter kan få den medicinering de behöver.

Se varför Sandoz är ett förnuftigt val: sandoz.se/suntfornuft

Sandoz A/S. Edvard Thomsens vej 14, DK-2300 Köpenhamn S, Danmark

SANDOZ A Novartis Division



Med forskning kommer goda nyheter

Under de senaste månaderna har det kommit en rad goda neurologinyheter inte minst inom alzheimerområdet, med en ny läkemedelsbehandling godkänd i Nordamerika, men också nya metoder för att ge en säkrare, enklare och framför allt tidigare diagnos.

En som ägnat många år av sin vakna tid på att forska om demenssjukdomar är Oskar Hansson, professor vid Lunds universitet. Vi träffade honom en januaridag på Minneskliniken i Malmö – där han arbetar kliniskt som läkare en dag i veckan. Mycket av inspirationen till forskningen, förklarar han, hämtas direkt från patienterna och de svårigheter de upplever.

Men också inom andra neurodegenerativa sjukdomar görs ständigt nya fynd – i denna utgåva presenteras aktuell forskning inom bland annat ALS, Huntingtons sjukdom och Parkinsons sjukdom. Områden där vi också behöver viktiga genombrott och där förutsättningslös grundforskning är en central pelare.

Att ny kunskap får stor spridning är grunden till bättre omhändertagande av patienter inom neurosjukvården. Vi bjuder därför på tre referat från möten arrangerade av American Epilepsy Society, SWEMODIS respektive Neuroscience Expert Meeting. I detta sammanhang vill jag också tipsa om Neurologiveckan som äntligen kan arrangeras igen i traditionell form den 8–12 maj. Se annonsen från arrangörerna här i tidningen och anmäl dig om du inte gjort det redan.

På vår hemsida **www.neurologiisverige.se** publicerar vi löpande nyheter som kan vara intressanta. Om du prenumererar på vårt nyhetsbrev, som kommer ut varje fredag, får du veckans nyheter och aktuella utbildningar inom neurologiområdet direkt i din mailbox.

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: Professor Oskar Hansson, Lunds universitet.
Foto: Lina Haskel

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 inlaga:	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

För prenumerationsärenden, kontakta:
redaktionen@pharma-industry.se.

TS tidskrifter

Neurologi i Sverige
är TS-kontrollerad
Upplaga 5.500 exemplar

Biogen-145649 | Januari 2023

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

NU INOM FÖRMÅN[3]



SPELA VIDARE MED FÄRRE AVBROTT*[1,2]

VUMERITY™ är en oral fumaratbehandling, bioekvivalent med dimetylfumarat som visat förbättrad gastrointestinal tolerabilitet.*[1,2]

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

Referenser: 1. VUMERITY™ (diroximelfumarat) SPC 03/2022. **2.** Naismith R, Wundes A, Ziemssen T, et al. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase 3 EVOLVE-MS-2 study. CNS Drugs. 2020;34:185-196. **3.** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket Beslut: 2022-04-22 3547/2021.

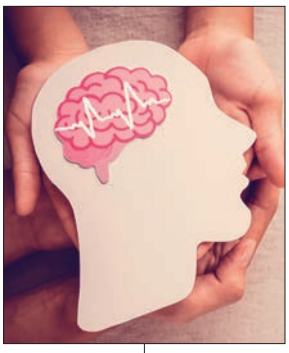
Vumerity™ (diroximelfumarat), Rx, ATC-kod: L04AX09 Enterokapsel 231 mg. F, inom förmån. **Baserad på SPC 03/2022. Indikation:** Vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. **Kontraindikation:** Misstänkt eller bekräftad progressiv multifokal leukoencephalopati (PML). Överkänslighet mot andra fumarsyraestrar. **Varning och försiktighet:** Patienter kan utveckla lymfopeni vilket bör tas i beaktande under behandlingen. Lymfopeni är en riskfaktor för PML. **Graviditet:** Rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. **Amning:** Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Vumerity efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. **För ytterligare information om dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar, förpackningar och pris vänligen se www.fass.se**

Biogen

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

VUMERITY™ (diroximelfumarat)

innehåll

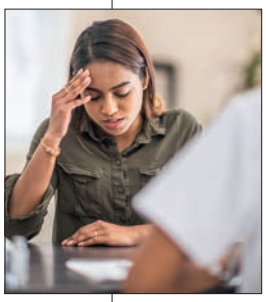












Myasthenia gravis
Nyheter avseende diagnostik och behandling vid MG 14
Anna Rostedt Punga

Referat
AES 2022 Nashville 2–6 december 20
Johan Zelano

Sköterskeledda migränkliniker gynnar alla inblandade 38
Katarina Mattsson

SWEMODIS årliga möte kring Parkinsons sjukdom och andra rörelsestörningar 50
Helena Nordlund

Epilepsi
Nytt personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp för epilepsi 26
Evelyn Pesikan

Forskarporträttet
Många års forskning börjar ge resultat 30
Marie Skoglund

Krönika
Hur går vi vidare med odlade nervceller? 42
Carl-Johan Hörberg

Huntingtons
Ny forskningsmodell för att kunna förstå Huntingtons sjukdom 48
Johan Jakobsson

ALS
T-cellssvar vid diagnos av amyotrofisk lateral skleros förutsäger sjukdomsprogression 58
Solmaz Yazdani

Parkinson
Kontroll av transkriptionell stabilitet är avgörande för identitet och funktion i serotonerga och dopaminerga nervceller 62
Johan Holmberg

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

SVENSKA
NEUROLOGFÖRENINGEN
The Swedish Neurological Society

NEUROLOGIVECKAN 2023
8-12 maj, Uppsala Konsert & Kongress



Läs mer på neurologiveckan.se

Välkommen med din anmälan!

Svenska Neurologföreningen arrangerar Neurologiveckan i ett samarrangemang med Akut Neurologi i Sverige, Svenska Epilepsisällskapet, Svenska Migränsällskapet, Svenska MS-sällskapet, Svenska Neuromuskulära arbetsgruppen, Swemodis och den lokala arrangörsorten. Programmet kommer att ha stor spännvidd och utgör en sammanhållen plattform för årlig neurologisk fortbildning.

Fler kvinnor än män känner sig psykiskt utmattade av ansvar för närstående

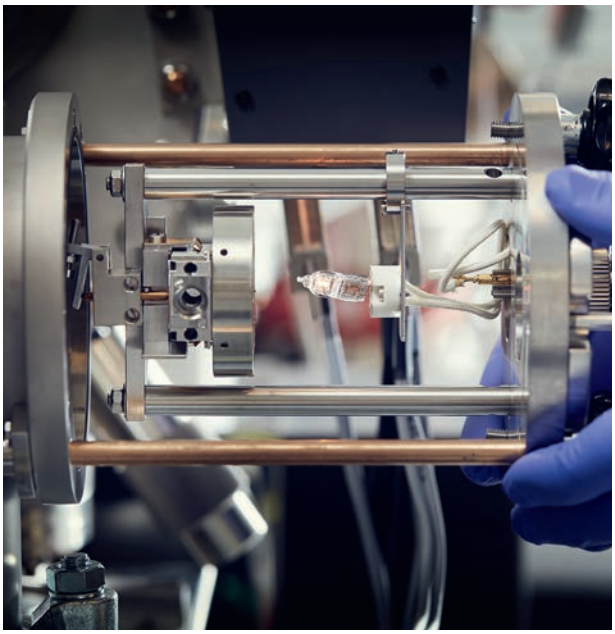
Var fjärde kvinna som tar hand om närstående känner sig ofta psykiskt utmattad av ansvaret. Omsorgen om nära och kära gör också att tre av tio kvinnor ofta oroar sig för framtiden. Bland män är motsvarande andelar hälften så höga.

– Ansvaret för att ta hand om till exempel barn, föräldrar eller personer med funktionsnedsättning ligger oftare på kvinnor än på män. Det är en av de faktorer som är kopplade till normer om hur kvinnor och män ska vara och agera. Vi ser att de här faktorerna påverkar den psykiska hälsan. Det är viktigt att förstå skillnader i vilka förväntningar kvinnor och män möter för att förstå könsskillnader när det gäller psykisk hälsa, säger Lars-Gunnar Engström, senior utredare på Jämställdhetsmyndigheten.

I en rapport har Jämställdhetsmyndigheten analyserat resultat från den nationella Jämställdhetsundersökningen där 6.500 svenskar bland annat svarat på frågor om psykisk hälsa. Arbetsbelastning är en annan faktor som har samband med psykisk hälsa. Med ökad belastning på jobbet minskar nivåerna av välmående för både kvinnor och män. På samma sätt påverkar prestationskrav den psykiska hälsan negativt. Faktorer som gör att människor får en bättre psykisk hälsa är däremot att ta risker, att prata om känslor eller att ha någon som visar en kärlek och tillgivenhet.

Källa: Jämställdhetsmyndigheten





Tack vare en ny metod kan forskare se tydligt vad som sker när läkemedelsmolekyler når cellens inre. Bilden visar hur ett prov, som sitter på den runda metalldisken, förs in i instrumentet nanoSIMS.

Foto: ANNA-LENA LUNDQVIST, CHALMERS

Nanokikare ser läkemedel i cellens inre

Forskare vid Chalmers och samarbetspartners inom infrastrukturen kemisk avbildning har tagit fram en metod där man på nanonivå kan se var i cellerna ett läkemedel hamnar och hur mycket av läkemedlet som behövs för optimal behandling. Tekniken gör det möjligt att utveckla nya läkemedel och skräddarsydda behandlingar för sjukdomar som inte tidigare har kunnat behandlas.

– Utan att behöva tillföra något som påverkar cellen kan vi få fram en unik precision på nanonivå. Det är inte möjligt med jämförbara metoder som används idag, säger Per Malmberg, senior forskare på institutionen för kemi och kemiteknik på Chalmers.

Läkemedelsindustrin har ett stort behov av metoder för att mäta i vilken utsträckning läkemedelsmolekyler når specifika mål i cellens inre och hur de beter sig inuti cellen. En ny metod, utvecklad av partners inom infrastrukturen kemisk avbildning, ger forskarna en tydlig bild av vad som sker i cellen när ett läkemedel testas. Den gör det möjligt att med stor tillförlitlighet analysera och kvantifiera biologiska läkemedel, som peptider och oligonukleotider, i mänskliga celler.

– Jämfört med liknande tekniker ger NanoSIMS-metoden mycket snabbare och mer exakta svar. Just nu kan ett läkemedelsprojekt få svar inom cirka fyra veckor, men det finns goda möjligheter att minska tiden ytterligare, säger Per Malmberg.

Hittills har forskarna arbetat med odlade celler, men tekniken kan även användas för att undersöka vävnad. På lång sikt skulle den också kunna användas för att undersöka vad som händer i enskilda celler i ett organ där läkemedlet förväntas verka, och skulle kunna ge en nyckel till en djupare förståelse av till exempel neurodegenerativa sjukdomar, såsom ALS eller Parkinsons sjukdom, och cancer.

Källa: Chalmers Tekniska Högskola

Transplantation av synceller från embryonala stamceller kan återställa förlorad syn

En ny studie publicerad i den vetenskapliga tidskriften Molecular Therapy, visar att transplanterade synceller som tillverkats från embryonala stamceller kan återställa synen.

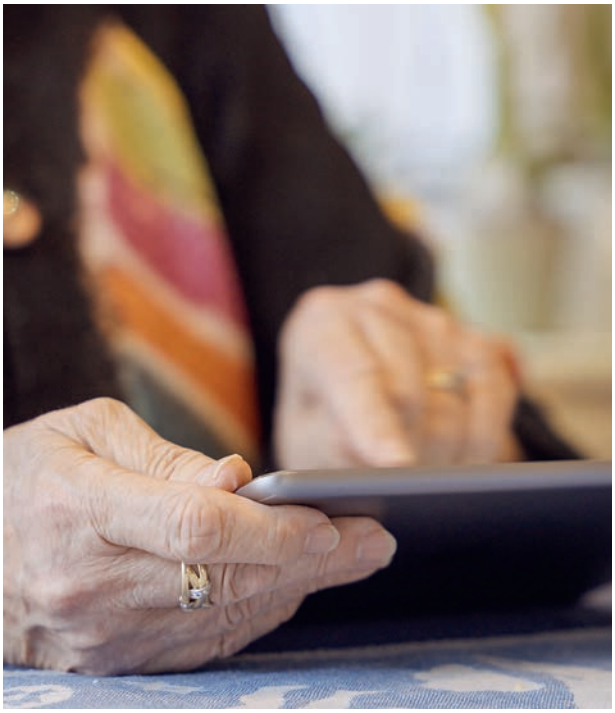
Näthinnans synceller, tappar och stavar, är en typ av nervceller som är nödvändiga för att vi ska kunna se. Sjukdomar som ärftlig näthinnedegeneration och makuladegeneration leder till blindhet när syncellerna dör och kroppen saknar förmåga att ersätta dem. Att framställa och transplantera nya synceller från embryonala stamceller skulle i teorin kunna ersätta förlorade synceller och på så sätt återställa förlorad syn.

I en nyligen publicerad vetenskaplig artikel har en forskargrupp ledd av Anders Kvanta och Helder André vid Karolinska Institutet och S:t Eriks Ögonsjukhus, i samarbete med forskare från Duke National University i Singapore, utvecklat en teknik för att på ett snabbt och effektivt sätt framställa nya synceller från embryonala stamceller. De framställda syncellerna hade stora likheter med vanliga synceller. När cellerna transplanterades till möss överlevde cellerna och kunde bilda nya nervkopplingar med musens egna näthinneceller. Genetiskt blinda möss återfick förmågan att orientera sig i en vattenlabyrint, vilket visar att de transplanterade syncellerna kan återställa förlorad syn.

– Det här är bara ett första steg, men ett mycket lovande sådant. Ju bättre vi blir på att framställa nya synceller från embryonala stamceller, desto bättre kommer synresultatet att bli, förklarar Helder André.

Källa: S:t Eriks Ögonsjukhus





Utredning hemifrån vid misstänkt Alzheimers sjukdom

En nyligen publicerad studie genomförd vid Umeå universitet har utvärderat en digital metod för att utreda misstänkt tidig demenssjukdom, såsom Alzheimers sjukdom. Den nya metoden är baserad på en digitalisering av de etablerade moment som ingår i en omfattande utredning.

Sedan ett par månader kan en utredning påbörjas hemifrån – initierat av patienten själv eller med hjälp av närstående. Initiativet är en viktig pusselbit för att möjliggöra tidigare diagnos och därmed stöd för rätt vård och behandling. I studien vid Umeå universitet deltog 144 personer med syfte att utvärdera den nya digital metoden. Personer med olika utbildningsbakgrund, IT-vana, kön m.m. fick genomföra test av flera olika kognitiva egenskaper med hjälp av en läsplatta. I studien fick också patienterna genomföra testning hemifrån. Utöver värdefulla data på testets precision och effekt av exempelvis utbildningsnivå visade studien att testning i hemmet gav likvärdiga resultat som testning på mottagning.

– Det digitala testet har tidigare visat på god precision för att identifiera möjlig sjukdom i ett tidigt skede. De senaste forskningsresultaten stärker metoden och talar för digital utredning på mottagning eller hemifrån. Bättre tillgänglighet är av stort värde för de individer som har behov av stöd och behandling, men också för att kunna lugna de som bär på onödig oro, säger Victor Bloniecki Kallio, med. dr, huvudförfattare till forskningsstudien.

Minnesmottagningen.se är nu del av den offentligt finansierade vården som ett initiativ för att öka tillgängligheten och därmed kunna säkerställa att fler personer får rätt vård och behandling i tid.

Studien är publicerad i Journal of Prevention of Alzheimers Disease.

Källa: Geras Solutions



Kemiska transistorer används i de artificiella neuronerna.
Foto: THOR BALKHED

Konstgjorda nervceller nästan som biologiska

Forskare vid Linköpings universitet (LiU) har skapat en artificiell organisk neuron som nära efterliknar biologiska nervcellers egenskaper. Denna artificiella neuron kan stimulera naturliga nerver, vilket gör den till en lovande teknologi för olika medicinska behandlingar i framtiden.

Arbetet med att utveckla allt mer funktionella artificiella nervceller fortsätter vid Laboratoriet för organisk elektronik. I början av 2022 demonstrerade en grupp forskare under ledning av docent Simone Fabiano hur en artificiell organisk neuron kunde integreras i en levande köttätande växt och få denna att öppna och stänga sig. Denna syntetiska nervcell uppfyllde två av de 20 egenskaper som skiljer den från en biologisk nervcell.

I sin senaste studie, publicerad i tidskriften Nature Materials, har samma forskare utvecklat en ny artificiell nervcell som kallas ”konduktansbaserad organisk elektrokemisk neuron”, c-OECN, som nära efterliknar 15 av de 20 neurala egenskaper som kännetecknar biologiska nervceller. Det gör dess funktion mycket mer lik naturliga nervceller.

– En av utmaningarna med att skapa artificiella neuroner som liknar verkliga nervceller är förmågan till jonmodulering. Traditionella artificiella neuroner gjorda av kisel kan efterlikna många egenskaper men kan inte kommunicera genom joner. Däremot använder c-OECN joner för att efterlikna flera nyckelegenskaper i biologiska nervceller, säger Simone Fabiano, forskningsledare för organisk nanoelektronik.

– Det är mycket vi fortfarande inte helt förstår om den mänskliga hjärnan och nervcellerna. Faktum är att vi inte vet hur nervcellen använder alla de 15 egenskaper vi visat i studien. Att härma nervcellerna kan göra det möjligt för oss att förstå hjärnan bättre och bygga kretsar som kan utföra intelligenta uppgifter. Vi har en lång väg framför oss, men den här studien är en bra början, säger Padinhare Cholakkal Harikesh, postdok och huvudförfattare till den vetenskapliga artikeln.

Källa: Linköpings universitet

Blodtest spårar nervcellsskadan vid alzheimer

Ett nytt blodtest som spårar nedbrytningen av nervceller i hjärnan vid Alzheimers sjukdom. Det är en innovation som nu presenteras av forskare vid Göteborgs universitet, tillsammans med kollegor i Italien, Storbritannien och USA.

Under de senaste åren har det gjorts stora framsteg vad gäller utveckling av blodtester, så kallade biomarkörer, för screening och övervakning av olika sjukdomsprocesser vid Alzheimers sjukdom.

Dels har det handlat om att via blodprover identifiera amyloidplack i hjärnan (bildade av proteinet beta-amyloid), och i senare forskning också bildandet av neurofibriller, små trådliknande proteinstrukturer som består av en modifierad (fosforylerad) form av nervcellsproteinet tau.

Genom mätning av fosforylerat tau har en internationellt ledande forskargruppen inom neurokemi på Göteborgs universitet tidigare kunnat påvisa möjligheten till ett effektivt test för att screena patienter med misstänkt alzheimer.

Den nu aktuella upptäckten gäller en tredje nyckelprocess i sjukdomsförloppet, själva nervcellsskadan. Med hjälp av en ny blodbaserad biomarkör, brain-derived tau (BD-tau), tillgodoses ett hittills ouppfyllt behov; att kunna påvisa och övervaka denna process via ett blodprov. Det unika med BD-tautestet är att man specifikt mäter den variant av tauproteinet som kommer från hjärnan.

– Med det nya testet får vi en tydlig bild av nervcellssönderfallet. Det här ger ett bättre mått på skada i ett senare skede av sjukdomsförloppet, konstaterar Henrik Henrik Zetterberg, professor i neurokemi på Sahlgrenska akademin vid Göteborgs universitet.

Källa: Sahlgrenska akademin



Screening för dödlig sjukdom ska rädda liv

Som ett av de första länderna i världen vill Socialstyrelsen införa nyföddhetsscreening för den sällsynta men mycket allvarliga sjukdomen spinal muskelatrofi (SMA). Förslaget har skickats ut på remiss och enligt planen kommer screeningen att kunna påbörjas i slutet av sommaren.

– Vi är självklart mycket glada att vi kan ge den här rekommendationen som innebär att barn i ett mycket tidigt skede av sjukdomsförloppet kommer att kunna få möjlighet till en livsavgörande behandling, säger Mattias Fredricsson, enhetschef på Socialstyrelsen.

Spinal muskelatrofi, även kallad SMA, är en sjukdom där motoriska nervceller oåterkalleligt bryts ner. När dessa nervceller försvinner ersätts de inte av nya. Detta leder inledningsvis till muskelsvaghet men utvecklas snart till en galopperande muskelförtvining. Utan specifik behandling avlider de flesta barn som drabbas av den svåraste formen av SMA innan de fyllt två år.

Barn med anlag för sjukdomen som upptäcks kommer att kunna få behandling direkt, det vill säga innan de första symtomen. Behandlingen förbättrar möjligheterna att överleva avsevärt och ger barnen bättre förutsättningar för en god motorisk utveckling.

Källa: Socialstyrelsen

På jakt efter den optimala migränmedicinen

För att medicin mot migrän ska vara effektiv är det viktigt att den aktiva substansen omedelbart kommer ut i blodet. De piller som i dag finns på marknaden passerar flera organ i kroppen och tappar i effekt på vägen. Ett forskarteam vid Malmö universitet tror sig kunna runda detta via en genväg i munnen.

Sabrina Valetti och hennes forskningsteam vid Malmö universitet, undersöker möjligheten att få ut migränmedicin direkt i blodkärlen i munnen genom slemhinnan under tungan.

– Ett vanligt triptanpiller måste passera både magen och levern där en stor del av metabolismen sker. Undersökningar visar att mer än hälften av triptandosen bryts ner på vägen innan den når blodet. Vi har undersökt möjligheten att få ut eletriptan direkt i blodkärlen i munnen genom slemhinnan under tungan, förklarar Sabrina Valetti, som leder projektet vid forskningscentrumet Biofilms Research Center for Biointerfaces.

Den stora utmaningen ligger i att slemhinnan är en relativt tjock vävnad och en barriär som ska skydda oss från allehanda yttre angrepp. I höstas lät de därför utföra tester vid MAX IV i Lund, där de i detalj undersökte slemhinnans lipiderna (som tros spelar en avgörande roll) för att få en bättre förståelse för just denna barriäreffekt.

Källa: Malmö universitet

Levetiracetam Orion
levetiracetam

Vid behandling av epilepsi.

Hög leveranssäkerhet[1] och lågt pris[2]

Leveranssäkerhet till apotek:
snitt 99,4 %[1]

LÄS MER &
BESTÄLL MATERIAL



1) Leveranskapacitet antal orderrader av Levetiracetam Orion levererade från Tamro till öppenvårdsapotek inom 24 tim. från beställning.
2) Priser AUP januari 2023, 2 x 500 mg 100 st.

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

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.



Blodmarkör skvallrar om Alzheimers tio år innan symtom

Alzheimers sjukdom har ett smygande förlopp som börjar decennier innan symtom, som minnesförlust, börjar märkas. En tidig diagnos ökar möjligheterna att sakta ner sjukdomsförloppet med läkemedel. Nu visar en studie på en ärftlig form av sjukdomen att proteinet GFAP kan vara en möjlig blodmarkör för mycket tidiga stadier. Studien, som gjorts av forskare vid Karolinska Institutet och publicerats i tidskriften Brain, skulle i framtiden kunna leda till mer precis screening för en svår folksjukdom.

– Våra resultat tyder på att GFAP, en förmodad biomarkör för aktivering av hjärnans immunologiska stödjeceller, speglar förändringar i hjärnan vid Alzheimers sjukdom som inträffar innan ansamlingar av tau-protein och mätbara skador på nervcellerna inträffat. Det skulle i framtiden kunna användas som en icke-invasiv biomarkör för tidig aktivering av immunceller i centrala nervsystemet. Det kan vara värdefullt för utvecklingen av nya läkemedel och för diagnostiken vid kognitiv sjukdom, säger studiens försteförfattare Charlotte Johansson, doktorand vid institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet.

Nu har forskare vid Karolinska Institutet i samarbete med kollegor vid Landspitali Universitetssjukhus, Island, Göteborgs Universitet samt University College London, Storbritannien, studerat biomarkörer i blodet för mycket tidiga patologiska förändringar vid en ovanlig och ärftlig form av Alzheimers sjukdom, som utgör mindre än 1 procent av alla fall. Individer som har en förälder med Alzheimers sjukdom orsakad av en sådan mutation, har 50 procents risk att drabbas.

Resultaten visar tydliga förändringar hos mutationsbärarna när det gäller förekomst av flera olika proteiner i blodet.

– Den första förändringen som märktes var en ökning av GFAP (glial fibrillary acidic protein) cirka 10 år före de första sjukdomssymtomen. Den följdes av stegrade värden av P-tau181 och senare NFL (neurofilament light protein), som vi sedan tidigare vet har ett direkt samband med omfattningen av nervcellsskador vid Alzheimers sjukdom. Fyndet om GFAP förbättrar möjligheten för tidig diagnos säger Caroline Graff, professor vid institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, och studiens sisteförfattare.

Källa: Karolinska Institutet

Patienter kan få 30 procent färre biverkningar med genetisk analys

Patienter kan få 30 procent färre allvarliga biverkningar från läkemedel om de skräddarsys efter deras gener, enligt en studie publicerad i The Lancet. Forskare från bland annat Karolinska Institutet pekar på att en genetisk analys innan läkemedelsbehandling skulle kunna minska lidande och samhällets sjukvårdskostnader stort.

En betydande andel patienter får biverkningar av sin medicin. Eftersom vi bär på olika genetiska uppsättningar så reagerar vi olika på samma läkemedel. Till exempel bryter vissa personer ned medicinen snabbare, vilket gör att de behöver en högre dos för att få den önskvärda effekten.

För att få bukt med det problemet har forskare från Leiden University Medical Center i Nederländerna, i samarbete med bland annat Karolinska Institutet, utvecklat ett så kallat DNA-pass som kliniskt validerades i den nypublicerade studien.

– Detta består av ett kort i kreditkortstorlek med magnetband som innehåller alla viktiga genetiska uppgifter rörande patienten. När det skannas så kan läkare och apotekare se vad den optimala doseringen av ett läkemedel är för just den individen, säger Magnus Ingelman-Sundberg, professor i molekylär toxikologi vid institutionen för fysiologi och farmakologi på Karolinska Institutet och en av forskarna bakom studien.

Problemet med läkemedelsbiverkningar i världen är stora. I EU orsakar läkemedelsbiverkningar uppemot 128.000 dödsfall per år och upp till nio procent av alla inläggningar på sjukhus. För personer över 70 år är den siffran 20 procent. Dessutom är kostnaderna för biverkningar enorma. Bara i Sverige beräknas det landa på 12 till 15 miljarder kronor per år.

– Våra resultat tyder starkt på att om man först genomför genotypning av patienterna leder det till en avsevärd besparing för samhället. Genotypningen i sig själv behöver bara göras en gång i livet per patient och kostar max 6.000 kronor. Generellt införande av detta prediktiva system skulle således vara av väldigt stor vikt för att minska samhällets sjukvårdskostnader, säger Magnus Ingelman-Sundberg.

Källa: Karolinska Institutet



Magnus Ingelman-Sundberg, professor, Institutionen för Fysiologi och Farmakologi.
Foto: ULF SIRBORN

”Generellt införande av detta prediktiva system skulle således vara av väldigt stor vikt för att minska samhällets sjukvårdskostnader”

Överlevnad till högt pris – att skydda hjärnan men inte tumören

Strålbehandling av hjärntumörer är i många fall en lyckosam behandling där patienten överlever och tumören försvinner. Men biverkningarna är tuffa och leder ofta till svåra kognitiva problem. Dilemmat forskarna står inför, att skada tumören men inte resten av hjärnan, börjar nu närma sig en lösning.

I dag överlever mer än 80 procent av de barn som drabbas av cancer i hjärnan. Tack vare framsteg inom diagnostik och behandling lyckas man i de allra flesta fall få bort hjärntumören. Men behandlingen, särskilt strålningsbehandling mot hjärnan, har ofta svåra biverkningar som slår till några år senare.

– Jag arbetar som barnonkolog och träffar många patienter med hjärntumör. Lyckligtvis överlever de allra flesta, men de får svåra problem eftersom behandlingen skadar deras hjärnor. Det vill vi ändra på, berättar Klas Blomgren, professor vid Karolinska Institutet.

– Vi har funnit att ämnet litium både har en skyddande effekt mot akut skada på hjärnan och att det stimulerar läkning, men utan att skydda eller stimulera tumörcellerna. Det vill vi undersöka närmare i en klinisk studie, alltså en studie på patienter. Om vår studie slår väl ut kan litium bli den första behandlingen mot de kognitiva svårigheter som uppstår efter en strålbehandling.

Källa: Hjärnfonden

Samma gener kan ligga bakom kardiometabola sjukdomar och demens

Att vara drabbad av flera kardiometaboliska sjukdomar som diabetes, hjärtsjukdom och stroke, är kopplat till kraftigt ökad risk för demens och Alzheimers sjukdom. En ny tvillingstudie av forskare från Karolinska Institutet tyder på att samma gener kan ligga bakom risken för både kardiometabola sjukdomar och demens. Fynden har publicerats i European Heart Journal.

Kardiometabola sjukdomar som typ 2-diabetes, hjärtsjukdomar och stroke är en växande utmaning i samhället. Med en åldrande befolkning och förbättrad sjukvård är människor mer benägna att få två eller flera av dessa tillstånd under en livstid, så kallad kardiometabol multimorbiditet. Det drabbar uppskattningsvis 30 procent av äldre vuxna och leder till ökad dödlighet.

– Vi vet att typ 2-diabetes, hjärtsjukdomar och stroke är väletablerade individuella riskfaktorer för demens. När befolkningen åldras drabbas fler och fler människor av flera samtidiga kardiometabola sjukdomar, men få studier har behandlat effekten av denna multisjuklighet på demensrisken och om genetiska faktorer påverkar sambandet, säger Abigail Dove, doktorand vid Aging Research Center, Karolinska Institutet och studiens förstaförfattare.

Källa: Karolinska Institutet



Vi arbetar för att ge alla som lider av svår migrän möjlighet att leva ett friskare och mer tillfredsställande liv genom tillgänglig och högkvalitativ vård och behandling, samtidigt som vi främjar en mer resurseffektiv sjukvård.

Migränhjälpen söker fler neurologer

Heltid / Deltid / Extra
Solna / Distans / Hybrid

Hos Migränhjälpen gör du skillnad för invånare som inte kommer i kontakt med rätt vård på sin hemort. Vi är ett expansivt och entrepreneuriellt företag som organisatoriskt sett är långt ifrån den typiska vårdgivaren. Hos oss är strukturen platt och beslutsvägarna korta så varje medarbetare både kan och förväntas komma med förslag som implementeras.

Läs mer på vår hemsida.

Vårdavtal

MIGRÄN HJÄLPEN

www.migranhjalpen.se



Nyheter avseende diagnostik och behandling vid MG

Myasthenia gravis (MG) är autoimmun neuromuskulär sjukdom där antikroppar mot muskelreceptorer leder till en onormal trötthet och svaghet av skelettmuskler. I denna artikel av **Anna Rostedt Punga**, professor i Klinisk Neurofysiologi vid Uppsala universitet, ges en sammanfattning av det senaste kunskapsläget vad gäller diagnostik och behanding.



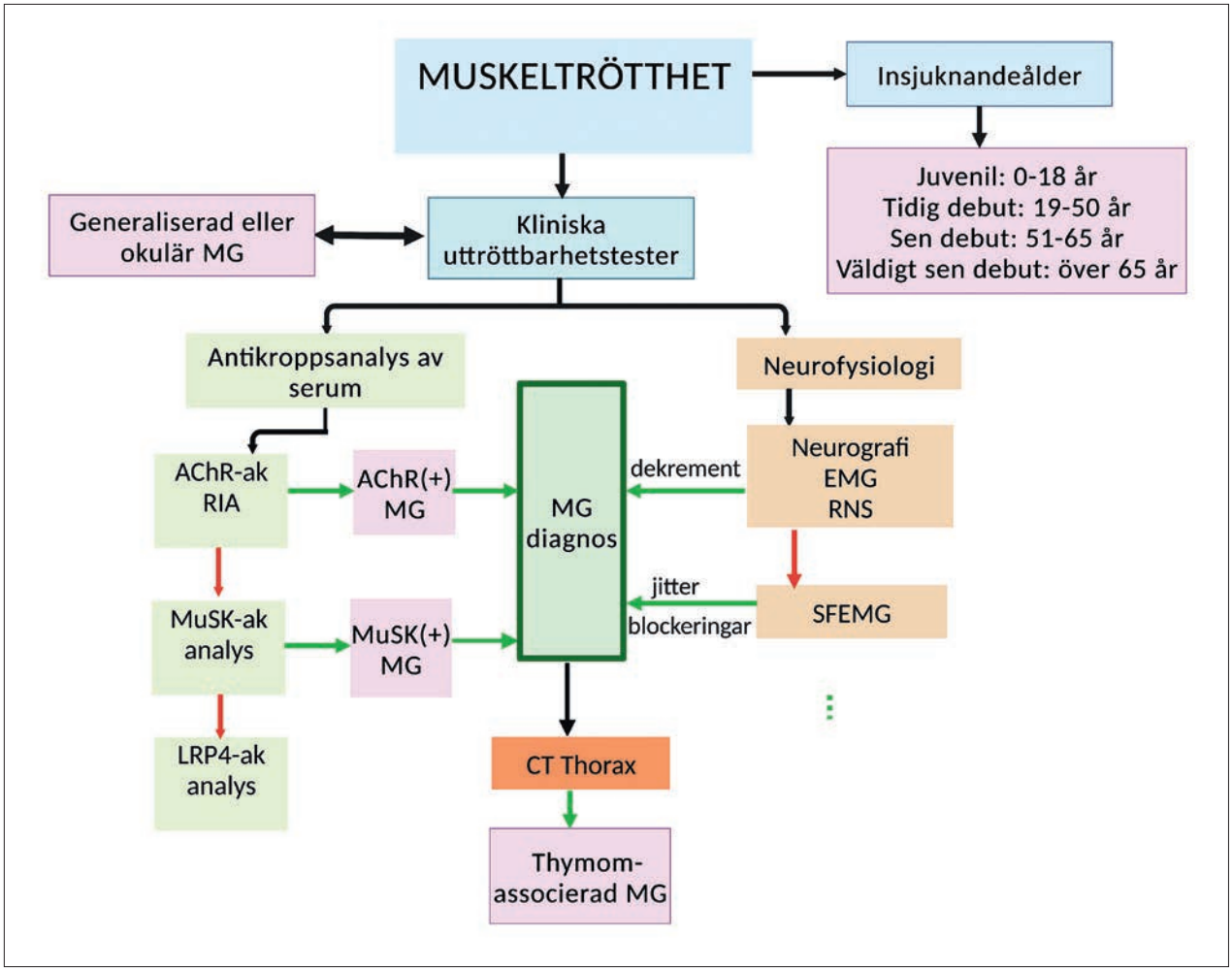
> Denna heterogenitet, tillsammans med fluktuationer i skelettmuskeltrötthet, gör det svårt att förutsäga sjukdomens kliniska förlopp.

Myasthenia gravis (MG) är en heterogen sjukdom och MG-patienter delas vanligtvis in i undergrupper som klassificeras baserat på 1) insjuknandeålder, 2) förekomst av cancer i tymus (tymom), 3) antikroppar och 4) klinisk fenotyp. Patienter som insjuknar före 18 års ålder brukar betecknas med ”juvenil MG”, de som insjuknar mellan 19–50 år kallas ”tidigt debuterande MG”, mellan 50–65 år ”sent debuterande MG” och över 65 år kallas för ”väldigt sent debuterande MG”. De senaste trenderna tyder på att prevalensen ökar mest hos äldre personer, troligen till stor del till följd av en allmänt åldrande befolkning. 10–20 procent av MG är tymom-associerad och denna tumör är vanligtvis godartad.

Denna heterogenitet, tillsammans med fluktuationer i skelettmuskeltrötthet, gör det svårt att förutsäga sjukdomens kliniska förlopp. Även om antikroppar associerade med MG är värdefulla diagnostiska biomarkörer korrelerar inte antikroppsnivåer nödvändigtvis med sjukdomens svårighetsgrad eller svar på behandling. Därför finns ett behov av prognostiska biomarkörer för sjukdomsprogression och behandlingsresultat, framför allt eftersom behandlingen vid MG också utvecklas konstant. Hur intensiv behandling som behövs, det vill säga dos eller kombination av flera immunosuppressiva läkemedel, kan behöva anpassas efter patientens MG-typ och ålder. Patienter med sent debuterande MG efter 65 års ålder har ofta mindre refraktär sjukdom och mindre behov av multipla immunosuppressiva läkemedel och har därför större sannolikhet än patienter yngre än 50 år att uppnå remission.

INCIDENS OCH PREVALENS AV MG ÖKAR I VÄRLDEN

Under det senaste decenniet har stora nationella MG-studier inkluderat länder där förekomst (prevalens) och insjuknandefrekvens (incidens) av sjukdomen tidigare var okänd. Ett ökat antal fall av MG rapporteras hos vuxna i alla åldrar, med en årlig incidens av cirka 10–29 fall per 1 miljon människor och en prevalens från 100 fall per 1 miljon personer till cirka 350 fall per 1 miljon människor. Prevalensen och incidensen av sjukdomen är dubbelt så hög hos kvinnor som hos män mellan åldrarna 15 år och 64 år; medan förekomsten av sent debuterande MG är högre hos män än hos kvinnor. Orsaken till dessa högre siffror på prevalens och incidens i världen är sannolikt en kombination av bättre diagnostiska metoder, förbättrad behandling samt en ökad vetskap om sjukdomen även hos äldre patienter och att fler systematiska epidemiologiska studier har gjorts.[1]



Figur 1. Gröna pilar syftar till diagnostiska tester för vilka ett positivt (onormalt) resultat bekräftar diagnosen myasthenia gravis (MG). Röda pilar påvisar att vid ett negativt (normalt) resultat från ett diagnostiskt test rekommenderas man att gå vidare med ytterligare analyser. Lila boxar indikerar vilken MG-subgrupp som man delas in i baserat på insjuknandeålder, kliniska symtom, antikroppssvar och tymuspatologi. Singel-fiber elektromyografi (SFEMG) mäter jitter och blockeringar, som är ett tecken på störd neuromuskulär signalering. Lågfrekvent (3 Hz) RNS påvisar ofta en nedgång i amplitud av muskel vid nervstimulering, vilket kallas dekrement. AChR=acetylkolinreceptor; Ak=antikropp; EMG=elektromyografi; LRP4=lipodensity-related protein 4; MuSK=muskel-specifikt tyrosinkinas; RNS=repetitiv nervstimulering. Figuren är modifierad från Punga et al, 2022.[1]

> Vanliga symtom är dubbelseende, hängande ögonlock, svårt att svälja dryck eller tugga kött eller hårt bröd, sluddrigt tal, svårighet att gå i trappor eller att hålla armarna ovanför huvudet och i allvarliga fall kan andningsmusklerna påverkas, vilket leder till andfåddhet.

DIAGNOSTIK AV MG

Den kliniska bilden vid MG är viktig att känna till för att kunna gå vidare med rätt diagnostiska metoder [Figur 1]. Huvudsymtomet är onormal uttröttbarhet av skelettmusklerna, som framför allt drabbar de muskler som styr ögonrörelser, överarmar, nacke, lår och höfter samt ansikte och svalg och som är värst efter fysisk aktivitet eller på eftermiddag och kväll jämfört med morgonen. Vanliga symtom är dubbelseende, hängande ögonlock, svårt att svälja dryck eller tugga kött eller hårt bröd, sluddrigt tal, svårighet att gå i trappor eller att hålla armarna ovanför huvudet och i allvarliga fall kan andningsmusklerna påverkas, vilket leder till andfåddhet. Av de patienter som startar med ögonsymtom i form av dubbelseende eller hängande ögonlock, så kallad ”okulär MG”, utvecklar upp till hälften symtom även i andra muskler i kroppen (”generaliserad MG”). Barn som får MG med ögonsymtom utvecklar inte lika ofta symtom från andra muskler. Viktigt att nämna är dock att MG-patienter kan ha olika kliniska symtom, som också kan för-

ändras över tid och de kan även presentera mer ovanliga symtom, såsom fokal svaghet kring svalg och nacke.

I tillägg till den kliniska bilden av MG ovan inkluderar den diagnostiska proceduren antikroppsanalys, neurofysiologiska mätmetoder och röntgen av tymus för att upptäcka tymom.[1] Antikroppar analyseras i serumprov där radioimmunologisk analys (RIA) är den känsligaste och mest använda metoden för att mäta dessa antikroppar. Ungefär 85 procent av patienter med generaliserad MG har antikroppar mot acetylkolinreceptorn (AChR) på muskelmembranet och upp till 60 procent av patienter med okulär MG har AChR-antikroppar. Det saknas korrelation mellan nivåerna av AChR-antikroppar och svårighetsgraden vid MG[2] även om patienter med okulär MG vanligtvis har lägre nivåer. Av de patienter som saknar AChR-antikroppar har cirka 30–60 procent antikroppar mot muskelspecifikt tyrosinkinas (MuSK).[3] En tredje antikropp riktar sig mot LRP4, och cirka 19 procent av AChR- och MuSK-antikroppsnegativa patienter har denna antikropp. Antikroppar mot de intracellulära muskelkomponenterna (kallas även tvärstrimmiga antikroppar) titin och ryanodinreceptorn kan finnas i blodet hos MG-patienter, framför allt hos äldre patienter med tymom. På vissa laboratorier runtom i världen finns cellbaserade metoder för att mäta antikroppar i väldigt låga nivåer och upp till hälften av MG-patienter som testar negativt för AChR-antikroppar har visat sig ha dessa antikroppar på celltesterna.

Neurofysiologiska tester används för att påvisa störd signalering mellan nerv och muskel, vilket är det fenomen som leder till ökad muskeluttröttbarhet. Neurografi och EMG görs ofta först för att utesluta annan neuromuskulär sjukdom, såsom neuropati och myopati. Repetitiv nervstimulering (RNS), där en motorisk nerv stimuleras med 3 Hz är förstahandsmetoden. Vid MG går muskelsvaret successivt ner vid stimulering och de vanligaste musklerna som undersöks är arm/skuldermuskler (deltoideus, trapezius) och ansiktsmuskler (nasalis och frontalis). Sensitiviteten för RNS är cirka 75 procent när ovanstående muskler undersöks. När RNS är normal går man vidare och gör singel-fiber elektromyografi (SFEMG), som har en mycket hög sensitivitet på nästan 98 procent men där specificiteten är lägre, kring 70 procent. SFEMG mäter tidsvariationen mellan två muskelfiber-aktionspotentialer som tillhör samma motoriska enhet och utförs oftast i ögonmuskeln orbicularis oculi. Viktigt att veta är att RNS kan vara normal under de första 4 veckorna även hos patienter som har en väldigt svår MG och då behövs SFEMG för att bekräfta diagnosen.[4]

Det finns även så kallade tilläggstest när till exempel neurofysiologisk diagnostik inte finns tillgänglig. Det så kallade ”tensilontestet”, som var betydligt vanligare förr, innebär att en hämmare av acetylkolin, edrophonium, injiceras och man ser då om tydliga muskelsvaghetssymtom såsom hängande ögonlock förbättras. Detta test har utgått i flera länder och FDA har tagit bort godkännandet för tensilontestet i USA eftersom biverkningarna anses så farliga. Det så kallade ”istestet”, när ett kylpack läggs på ögonlocket, kan göras som ett komplement i de fall patienten har ett hängande ögonlock och SFEMG inte finns tillgängligt, eftersom kyla förbättrar nerv-muskelsignaleringen och därmed även symtomet av hängande ögonlock.

> **MG-behandling kan delas in i symtomatisk och immunhämmande behandling. På senare tid har även vikten av fysisk aktivitet framkommit som möjlig tilläggsbehandling hos MG-patienter.**

BEHANDLING VID MG

Målet med behandling vid MG är att uppnå så kallad remission, det vill säga att symtomen går i regress, så långt det är möjligt och att minska symtom som begränsar patienterna i sina dagliga aktiviteter samt att undvika en så kallas myasthen kris, med andningssvårigheter. MG-behandling kan delas in i symtomatisk och immunhämmande behandling. På senare tid har även vikten av fysisk aktivitet framkommit som möjlig tilläggsbehandling hos MG-patienter.

SYMTOMATISK BEHANDLING

Symtomatisk MG-behandling består av pyridostigmin (Mestinon®), som ofta är den medicin som sätts in vid MG-diagnosen och som hos patienter med lindriga symtom eller enbart ögonsymtom kan vara tillräcklig. En annan symtomatisk medicin som ofta används vid MG med bulbära symtom är beta-2-receptoragonister, framför allt salbutamol (Ventolin®). Fysisk aktivitet kan hjälpa till att minska muskelförtvining som uppstår av inaktivitet och eventuellt också förbättra muskeltrötthet över tid. Konditionsträning av måttlig till hög intensitet samt progressiv styrketräning är säker och av nytta för de flesta MG-patienter med välbehandlad och mild MG, där muskelstyrka och -funktion har visat sig förbättras.[5]

IMMUNHÄMMANDE BEHANDLING

Mer akut immunhämmande behandling består av immunoglobuliner och plasmaferes, som kan användas intravenöst framför allt vid akut försämring av MG eller vid myasthen kris eftersom man oftast ser en snabb förbättring. Effekten av dessa båda behandlingar är jämförbar. Kronisk immunoglobulinbehandling används i vissa fall där det är svårt att få symtomkontroll och kan ges antingen subkutant eller intravenöst.

Immunhämmande medicinering behöver ofta insättas som behandling vid MG. Kortikosteroider är den vanligaste medicinen att påbörja behandlingen med, oftast i dosen 20–60 mg för att sedan trappa ner till lägsta möjliga dos. Utöver kortikosteroider är azathioprin den vanligaste ”kortisonsparande” medicinen. Användandet av mycophenolate mofetil, cyclosporin (Sandimmun®) och tacrolimus som kortisonsparande läkemedel stödjs framför allt hos patienter med AChR-antikroppar.

Den så kallade MGTX-studien, en randomiserad, enkel-

blind studie av tymektomi, påvisade effekt av tymektomi plus prednisolon (jämfört med endast prednisolon) för patienter som var AChR-antikroppspositiva, med avseende på en minskning av behovet av prednisolon och en förbättring av muskeltrötthet.

NYARE IMMUNHÄMMANDE LÄKEMEDEL

Rituximab är en monoklonal antikropp riktad mot B-cellers ytmarkör CD20. En metaanalys av 24 studier med totalt 417 MG-patienter visade ett positivt behandlingssvar av rituximab, i form av andel patienter som uppnår minimala symtom och förbättring i sin MG.[6] En ny svensk randomiserad studie visade att 71 procent av patienterna som fått en engångsbehandling med rituximab, som tillägg till standardbehandling med kortison, hade endast minimala symtom fyra månader efteråt jämfört med 29 procent av patienterna som fått placebo. Därför skulle rituximab kunna övervägas tidigt efter sjukdomsdebut för att minska risken för försämring och/eller behov av ytterligare behandlingar.[7] I övrigt har det utvecklats ett stort antal immunhämmande läkemedel, där vissa nu också på senare år genomgått läkemedelsprövning vid MG. Komplementfaktorhämning är en av dessa och framför allt de läkemedel som hämmar komplementfaktor C5. Eculizimab är en humaniserad monoklonal antikropp som binder till C5 och hindrar bildandet av det så kallade ”membran-attack-komplexet”. Förbättring av MG-symtom har setts i en randomiserad studie med AChR-antikroppspositiv generaliserad MG[8] och ytterligare en uppföljningsstudie visade att behandlingen var säker att genomföra med avseende på biverkningar. Ett liknande läkemedel är zilucoplan, som är en liten peptid som binder till C5 och som administreras genom subkutan injektion dagligen. Zilucoplan har visat effekt vid svår generaliserad MG i en fas 2-studie.[9]

Den andra typen av läkemedel är blockerare av neonatala Fc-receptorer, som påverkar cirkulerande IgG-antikroppsnivåer. Efgartigimod är ett human IgG1-deriverat Fc-fragment som genomgått en fas 3-studie och visat sig säkert och förbättrat både MG-symtom och minskar antikroppsnivåer.[10] Andra Fc-receptorhämmare genomgår utveckling.



En annan behandlingsmetod, som använts på ett fåtal MG-patienter i världen som är behandlingsrefraktära, är autolog hematopoetisk stamcellstransplantation, men där saknas det prospektiva studier.

Sammantaget bör balansen mellan risk-/säkerhetsförhållande ses i sammanhanget av alla tillgängliga behandlingsalternativ och patientens livskvalitet. För att begränsa kostnader och undvika eventuella långsiktiga biverkningar, bör dessa nya läkemedel främst begränsas till patienter som inte svarar på andra läkemedel.



ANNA ROSTEDT PUNGA
Professor och överläkare, Klinisk Neurofysiologi, Institutionen för Medicinska Vetenskaper, Uppsala universitet och Akademiska sjukhuset
anna.rostedt.punga@neuro.uu.se

Referenser

1. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, Guptill JT, Evoli A: Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. Lancet Neurol 2022; 21(2):176-188.

2. Meisel A, Baggi F, Behin A, Evoli A, Kostera-Pruszczyk A, Mantegazza R, Morales RJ, Punga AR, Sacconi S, Schroeter M et al: Role of autoantibody levels as biomarkers in the management of patients with myasthenia gravis: A systematic review and expert appraisal. Eur J Neurol 2022.

3. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A: Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. Muscle Nerve 2011; 44(1):36-40.

4. Liik M, Punga AR: Repetitive nerve stimulation often fails to detect abnormal decrement in acute severe generalized Myasthenia Gravis. Clin Neurophysiol 2016; 127(11):3480-3484.

5. Westerberg E, Molin CJ, Lindblad I, Emtner M, Punga AR: Physical exercise in myasthenia gravis is safe and improves neuromuscular parameters and physical performance-based measures: A pilot study. Muscle Nerve 2017; 56(2):207-214.

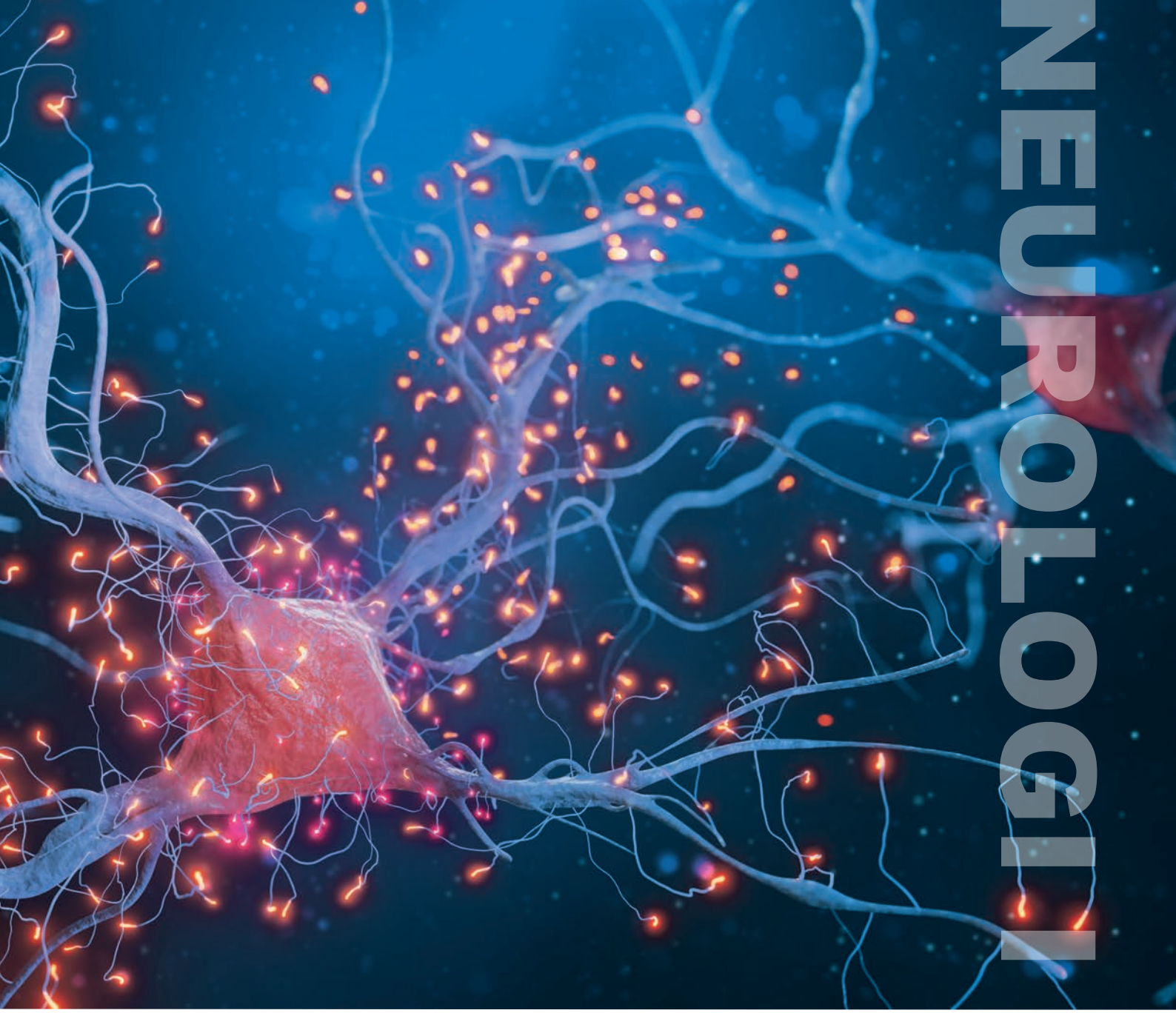
6. Zhao C, Pu M, Chen D, Shi J, Li Z, Guo J, Zhang G: Effectiveness and Safety of Rituximab for Refractory Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis. Front Neurol 2021; 12:736190.

7. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, Hakansson I, Johansson R, Jons D, Kmezic I et al: Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2022.

8. Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT et al: Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol 2017; 16(12):976-986.

9. Howard JF, Jr., Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, Vu TH, Hinton JL, Benatar M, Duda PW, MacDougall JE, Farzaneh-Far R et al: Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. JAMA Neurol 2020; 77(5):582-592.

10. Howard JF, Jr., Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, Beydoun S, Garrido F, Piehl F, Rottoli M et al: Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. Neurology 2019; 92(23):e2661-e2673.



NEUROLOGI I SVERIGE

Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Neurologi i Sverige som **bläddерbar PDF**

Vårt populära nyhetsbrev innehåller alla nyheter som vi publicerat på **neurologiisverige.se** under veckan som gått. Som prenumerant får du också tidningen som en bläddерbar PDF fyra gånger om året.

Anmäl dig på **neurologiisverige.se/prenumerera** eller scanna **QR-koden**.

Neurologi I SVERIGE

Neurologi i Sverige, c/o Convendum, Gävlegatan 16 |Box 6019| SE-102 31 STOCKHOLM.
Nis@pharma-industry.se **www.neurologiisverige.se**



AES 2022

Nashville 2–6 december

Den 2–6 december arrangerades det Amerikanska epilepsisällskapets årliga kongress AES i Nashville, Tennessee. **Johan Zelano**, överläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, var på plats och rapporterar.



”Music city” – Nashville, Tennesse – gör skäl för sitt smeknamn. Vid årets amerikanska epilepsimöte åstadkom högtalare på hotell, konferenscenter och närliggande restauranger en närmast konstant ljudkuliss av countrymusik. På lunchborden fanns utlagda noter och dekorationsgitarrer.

SEMIOLOGI VID TEMPORALA EPILEPSIANFALL

De stora sessionerna var som vanligt professionella. Presidentsymposiet handlade om semiologins neurobiologiska grund och inleddes med en historisk beskrivning av temporallobsepilepsi, inklusive Hughlings Jacksons beskrivning av sin patient Dr Z och dennes ”dreamy state”. Därefter beskrev professor Hal Blumenfeld från Yale University aktuell nätverksförståelse av temporala anfall. Först visades videofilmer av anfall där patienten tittade sig omkring, men inte kunde svara eller interagera. Sömnlikt, menade Blumenfeld och påpekade hur nära anatomiskt temporalloben ligger centrala vakenhetsreglerande områden. För nästan 20 år sedan visade han och andra att vid anfall hämmas vakenhetsstimulerande inflöde till cortex genom spridning av temporal anfallsaktivitet. På funktionell avbildning fick publiken sedan se iktalt ökat blodflöde i temporalloben och samtidigt minskat blodflöde i frontala och parietala cortex. Parallellt fanns EEG-bevis: iktal EEG-aktivitet temporalt och förlångsammad aktivitet frontalt och parietalt. Prekliniskt har man dessutom kartlagt hur det fungerar på nätverks- och transmittornivå. Den som alltjämt tvivlade övertygades av in vivo elektrofysiologi på råtta under anfall.

Semiologi hos råttor är mer svårbedömt än hos människor, men med lite god vilja kunde publiken nog föreställa sig ett dreamy state även på de filmer som följde av en råtta med temporallobsanfall som slutade utforska sin bur. Med DBS i thalamus botades råttan och betedde sig som vanligt under anfall. Teorin är att DBS kan hindra den vakenhetssänkande spridningen av anfallsaktivitet och nu pågår en tidig humanstudie i ett konsortium bestående av Yale University, Stanford University, Harvard University och Dartmouth College. Man försöker bygga ett responsivt system, med ökad stimulering vid ökad spridning. Utöver intracerebrala elektroder ska sensorer på ”wearables” som klockor eller tröjor avgöra om personen kan medverka eller inte.

> Hon visade intressanta exempel på hur stora variationer det är mellan prövare, sjukhus och länder i vad som anses vara anfall och hur läkemedelsindustrin behöver arbeta mer med harmonisering för att vara säker på att det verkligen är anfall prövarna utvärderar.

Semiologi berördes förstås på fler sessioner. I Frankrike hade en grupp använt stereo-EEG för att kartlägga olika fokala motoriska anfall från prefrontala areor och visade exempel på anfall med bilaterala distala stereotypier som lätt kunnat förväxlas med funktionella anfall. I ett annat föredrag talade Jackie French, en ledande amerikansk läkare inom kliniska prövningar, om hur viktig semiologi är vid läkemedelsstudier. Hon visade intressanta exempel på hur stora variationer det är mellan prövare, sjukhus och länder i vad som anses vara anfall och hur läkemedelsindustrin behöver arbeta mer med harmonisering för att vara säker på att det verkligen är anfall prövarna utvärderar.

EPILEPSI OCH REPRODUKTIV HÄLSA

Mindre upplyftande var ett helt symposium som ägnades åt utslaget om aborter från amerikanska Högsta domstolen och dess betydelse för reproduktiv hälsa inom epilepsi. Allt som rör graviditet, från riskinformation om antiepileptika till preventivmedelsrådgivning och genetisk rådgivning i familjer med ärftliga epilepsiformer har nu fått en annan skärpa i delar av USA. Ämnet berörde uppenbarligen många av föreläsarna djupt. Nedslående redogjordes också för studier som funnit att graviditetsrådgivning till kvinnor i USA är ”too little, too late”. Patientmissuppfattningar som framkommit i enkäter var till exempelvis att många inte förstått att det kan finns läkemedelsinteraktioner med p-piller och att en liten, men inte obetydlig, andel patienter hade uppfattningen att antiepileptika i sig själva förhindrade graviditet.

LÄKEMEDELSRESISTENT EPILEPSI

Epilepsy therapies symposium handlade om läkemedelsresistent epilepsi. ILAE:s uppdaterade klassifikation av fokala kortikala dysplasier beskrevs, liksom kliniska erfarenheter av nyare läkemedel som cenobamat. Sedan visades intressant preklinisk forskning om Dravets syndrom, exempelvis en ny antisense-oligonukleotid som drastiskt ökar överlevnaden av möss med SCN1A-mutation: 33 av 34 möss (97 procent) överlevde observationstiden om 90 dagar, mot normala 23 procent. Denna oligonukleotid reglerar uttrycket av SCN1A och är nu i klinisk prövning. Symposiet rymde också en genomgång av minimiinvasiva epilepsikirurgiska tekniker, med fina bilder av MR-sekvenser av temperaturförändringar vid ablationer. De minimiinvasiva teknikerna tros utvidga skaran patienter som kan bli aktuella för epilepsikirurgi. När stereo-EEG parallellt ger en bättre förståelse av nätverk bakom anfallet finns förhoppning om en kraftfull kombination. En föreläsare använde tuberös skleros eller multipla kavernom som exempel på tillstånd där det finns många potentiella anfallsorsakande lesioner, men epilepsikirurgi hittills varit svårt. I en fallserie hade man inlett epilepsikirurgisk utredning av över tjugo sådana fall med stereotypa anfall, men endast kunnat bli tillräckligt säker på var anfallen började för att kunna genomföra kirurgi hos två. Hos dessa blev effekten god.

Läkemedelsresistens var temat också på en session om idiopatiska generaliserade epilepsier. Flera riskfaktorer för läkemedelsresistens är kända, exempelvis katamenial distribution. Oavsett när i menscykeln anfallsförsämring inträder innebär en dylik periodicitet att risken för läkemedelsresistens är trefaldigt högre. En forskargrupp hade kommit långt i att finna EEG-markörer för läkemedelsresistens och olika riskkalkylatorer är under utveckling. Samtidigt uttryckte flera föreläsare tveksamhet kring klinisk användbarhet. Vill man veta att man har stor risk för svårbehandlad epilepsi och hur påverkas handläggning av att läkaren har den uppfattningen? Svårigheten i att använda retrospektiva data för att bygga modeller berördes också.

PRECISIONSMEDICIN

Söndagen ägnades som vanligt åt den ”årliga kursen”; tema i år var precisionsmedicin. En mamma som också var geriatriker berättade om upplevelsen av att få sin sons genetiska diagnos vid utredning av infantil spasm och hade viktiga budskap om hur man inte bör lämna sådana besked. Därpå följde föredrag om genetisk testning utifrån hur, när, vem och varför. Möjligen var föredragen om hur – alltså vilka testmetoder som används – lite daterade, eller så sekvenserar vi i Sverige väldigt mycket. Över 23.000 genvarianter finns nu rapporterade som möjligen sjukdomsorsakande inom epilepsi. Det påpekades också att man inte helt kan slå sig till ro med helgenomsekvensering, eftersom den inte hittar alla genetiska epilepsier. Till undantagen hör mitokondriella tillstånd, ringkromosom 20 och flera myoklonusepilepsier.

När och vem som bör testas är fortfarande inte helt klart inom vuxensjukvård. En föreläsare argumenterade för att





vuxna med intellektuell funktionsnedsättning skulle kunna vara en lämplig grupp att göra mer tester på, andelen positiva svar låg i vissa serier upp emot 30 procent. Genom handuppräckning påvisades sedan en stor variation i andelen amerikanska neurologer som skickar remiss för genetisk rådgivning och hur denna sedan genomförs. Den svenska modellen med kliniska genetiker var det föreläsaren förespråkade – men egenavgifter och begränsningar i försäkringar är vanliga hinder. Avslutningsvis rekapitulerade man skälen till genetisk testning: Slut på diagnostiskt letande, genetisk rådgivning, skräddarsydd behandling och kontakt med sjukdomsspecifika organisationer. Genomgångar som gjorts av de gentester som beställts visar att en betydande andel resulterar i justerad epilepsibehandling (se exempelvis McKnight et al, JAMA Neurology 2022), men det är lite mer tveksamt hur ofta detta leder till klinisk förbättring. Slutligen gavs en översikt av pågående kliniska prövningar med genterapi för epilepsi. I dag pågår omkring fyrtio registrerade sådana, varav 16 för Dravets syndrom, något färre för KCNQ2 och därefter enstaka för andra epilepsiformer.

TILLÄMPAD FARMAKOGENETIK

Efter gendiagnostik och terapi blev det tillämpad farmakogenetik. Det enda gentestet som verkligen har slagit igenom som styrande i epilepsibehandling är HLA-B*1502 för karbamazepin och dess släktingar, men det finns egentligen fyra tester som har klinisk validerad effekt: CYP2C9, CYP2C19, HLA-B*1502 och HLA-A*3101. Den något frustrerade föreläsaren betonade att man från hans enhet gjort flera försök att sätta upp ovanstående farmakogenetiska tester, men att det varit väldigt lite intresse från epilepsiläkare att sedan använda dem.

Epilepsibehandling hos onkologiska patienter var uppenbarligen aktuellt. En föreläsare diskuterade svårigheterna med att väga effekt mot biverkningar vid hjärntumörer. Å ena sidan kan patienter vilja undvika biverkningar som hindrar livskvalitet under återstående livslängd, å andra sidan kan många absolut vilja undvika anfall och påminnelse om grundsjukdomen. Att lyssna på patienten var rådet. Man påminde också om att strålbehandling och temozolomid ofta minskar anfall, så det kan finnas möjlighet att minskad antiepileptisk behandling titrerats fram mellan diagnos och tumörbehandling om patienten har biverkningar. Ytterligare en aspekt som föreläsaren upplevde ofta kunde förbises av neurologer är att många läkemedelsprövningar inom onkologi har enzyminducerande läkemedel som exklusionskriterium, så kan sådana undvikas är det bra.

Det onkologiska temat återkom på ett seminarium om epileptiska anfall vid nya immunterapier för cancer. Talare från Mayo Clinic, Johns Hopkins University och Yale University beskrev först principerna för immuncheckpointhämmare och CAR T-celler. Båda har encefalit och epileptiska anfall som biverkningar. I en genomgång av 1.800 fall var det 1,5 procent som hade neurologiska biverkningar, varav de flesta var muskel- eller nervproblem. Av CNS-biverkningar var huvudvärk vanligast, men encefalit förekom inklusive anfall. Komplexiteten ligger i att man gärna vill diagnostisera en potentiellt dödlig CNS-biverkan tidigt, men



Svensk epilepsisjukvård uppmärksammades när professor Elinor Ben-Menachem, Sahlgrenska Universitetssjukhuset tilldelades AES Founders Award för sin forskning – detta är en av AES' stora utmärkelser.

att reversering av immunterapin också innebär reversering av tumörbehandling. Flera fall visades där man lyckats hindra en immunologisk biverkan, men upptäckt tumörrecidiv en tid därefter.

SESSIONER INOM SNÄVARE OMRÅDEN

Special Interest Groups är små tematiska sessioner som erbjuder fördjupning inom snävare fält. På den om status epilepticus visades en registerstudie som hittat en halv miljon vårdtillfällen för status epilepticus sedan 2010 i USA. Forskargruppen hade också funnit att andelen av alla vårdtillfällen som hade denna diagnos ökat under studieperioden. Professor Eugen Trinka från Österrike som gjort populationsbaserade epidemiologiska studier i Europa undrade i frågestunden vad detta egentligen betydde och påpekade att definitionen av status epilepticus ändrats under den aktuella studietiden. Andra ämnen som avhandlades var ketogen kost eller neurostimulering vid status epilepticus. Tyvärr finns bara icke-kontrollerade studier, vilka ju ofta är uppmuntrande; exempelvis hade en litteraturgenomgång funnit att över 70 procent botades från status epilepticus av ketogen kost på IVA. Problemet är att utan kontrollgrupp är det svårt att veta hur många som skulle blivit bra ändå – i de flesta studier inleddes kostbehandling när patienten lades in på IVA, vilket ofta sammanföll med narkosmedel och mer antiepileptika. Mer forskning behövs.

På Special Interest Groups-sessionen om poststrokeepilepsi diskuterades om trombolys eller trombektomi ökar eller minskar risken för epilepsi. Tidiga studier var motstridiga, men nu talar allt mer för att det är slutinfarktvolym som är den avgörande riskfaktorn, vilket skulle innebära att revaskularisering kan vara ett sätt att minska risken. Ett annat spännande föredrag handlade om mikroRNA och poststrokeepilepsi. MikroRNA är korta RNA som binder till mRNA, som då bryts ner istället för att translateras. Två mikroRNA har man funnit i lägre nivåer hos patienter som fått epilepsi efter hjärnblödning och intressant nog är de mRNA som regleras inblandade i mekanismer (mTOR och glutamattransport) man observerat i djurmodeller av posttraumatisk epilepsi. Några andra intressanta nedslag bland småsymposierna var att Jakob Christensen från Århus berättade om ett nordiskt samarbete om födelsevikt och moderns antiepileptikaanvändning och att forskare i Melbourne rapporterade om genetiska studier i en databas med över 12.000 patienter. Just nu studerade man risken för SUDEP vid olika genetiska epilepsier.

FIN UTMÄRKELSE TILL ELINOR BEN-MENACHEM

Vid det stora Merrit Putnam-symposiet uppmärksammades svensk epilepsisjukvård när professor Elinor Ben-Menachem tilldelades AES Founders Award – en av AES' stora utmärkelser – för sin forskning vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

På själva symposiet berättade en fransk grupp från Marseille om sin virtuella epilepsipatient, som ska kunna användas för att simulera utfall av epilepsikirurgi. Bakom metoden ligger kvantitativa metoder för att beskriva det epileptogena

nätverket – ofta spektrumanalyser av stereo-EEG. Den säkert förenklade förklaringen var att man jämför EEG-signaler och mäter hur lång tid det tar innan en förändring i en elektrod dyker upp i en annan. Med färgkoder kan man sedan visuellt beskriva det epileptogena nätverket. Användningen har hittills mest varit forskning och man har kartlagt hur nätverk ser ut kring olika kortikala avvikelser, men genom den virtuella patienten kan man nu gissa ungefär hur utbredningen av det epileptogena nätverket ser ut. Valideringsstudier pågår. Hos personer som inte blivit anfallsfria efter kirurgi har man kunnat visa att delar av den epileptogena zonen förbisetts vid antingen stereo-EEG-utredning eller senare kirurgi. Just nu pågår en klinisk prövning av den virtuella patienten i planering av epilepsikirurgiska utredningar.

Symposiet avslutades med en föreläsning om hur artificiell intelligens (AI) kan bistå med bildanalys, ett exempel var att en AI-modell varit bättre än radiologer på att hitta mesial skleros.

> En större närvaro av patientorganisationer känns typiskt amerikanskt, men också prekliniska forskare är mer synliga på AES och man kan snubbla över spännande experimentell forskning.

AMERIKANSKA KONGRESSER ANNORLUNDA ÄN EUROPEISKA

Det amerikanska epilepsimötet är lite annorlunda mot ILAE:s europeiska eller internationella möte. En större närvaro av patientorganisationer känns typiskt amerikanskt, men också prekliniska forskare är mer synliga på AES och man kan snubbla över spännande experimentell forskning. Plötsligt fann jag mig på ett mikrogliasymposium och fick se mikroskopibilder in vivo på hur mikroglia hela tiden rör sig i hjärnan. Föreläsaren visade sedan att de särskilt rörde sig mot regioner med hög glutamatfrisättning, som vid epileptiska anfall. Att slå ut 70 procent av mikroglia hindrar inte råttor från att utveckla experimentell epilepsi, men att förlama alla mikroglia gav råttorna mycket stor benägenhet för epilepsi – både spontant och experimentellt. Så frågan är om celltypen inte har någon sorts skyddande effekt. Fortsättning lär följa.

Sista dagen på AES brukar vara lite halvbra, om man inte köpt biljett till någon av de betalkurser som finns på eftermiddagen. Många sessioner kan ha föreläsare som behöver hasta iväg och gles publik. Under dessa tuffa förutsättningar levererades ett mycket intressant translationellt symposium om epilepsi och åldrande. Inledningsvis beskrevs paradoxen att i en tid när befolkningen blir äldre och får epilepsi sent i livet, då blir försöksdjuren allt yngre. PubMed visar att preklinisk epilepsiforskning vridits ganska kraftigt mot pediatrik det senaste decenniet. På ett sätt är det inte så konstigt; i takt med ökad genetisk förståelse av flera barnepilepsier har man skapat musmodeller av just dessa. Men motsvarande utveckling behövs också för äldre patientgrupper, menade föreläsaren och visade sedan djurmodellstudier av Alzheimers sjukdom orsakad av presenilinmutationer. Sådana mutationer ger hos människa ganska tidig debut av Alzheimer och har epilepsi i sin fenotyp. Hos möss hade man nu visat selektiv effekt av olika antiepileptiska läkemedel, exempelvis tog levetiracetam i mycket låg dos helt bort epileptiform EEG-aktivitet hos möss med en viss presenilin-2- men inte presenilin-1-mutation. Nästa föredrag från Mayo Clinic handlade om autoimmuna encefaliter hos äldre. Särskilt intressant var budskapet att man i flera fall av LG1-encefalit inte sett de tydliga facio-brachio-dystona anfall som anses patognomona hos yngre, utan istället korta toniska anfall i benen som kliniskt gett droppattacker. Ledtråden till diagnosen hade varit hyperintensitet i basala ganglierna på T1 MR-bilder, vilket sedan bekräftats med höga antikroppstitrar och behandlingssvar.

> Arrangörerna lyckades ovanligt bra med att varva fortbildning fokuserad på klinisk handläggning med hänförande translationell forskning.

Sessionen avslutades med att Patrick Kwan från Australien berättade om sin långtidsuppföljning av personer med epilepsi som diagnostiserats i Glasgow. Kohorten är berömd (sök på Kwan och Brodie) och har följts under lång tid. En observation som lyftes fram var att väldigt få äldre byter läkemedel på grund av biverkningar och frågan är om detta kan spegla sviktande epilepsisjukvård. Kwan återvände sedan till presenilinmössen och diskuterade resultaten av en studie förra året där levetiracetam vid Alzheimers sjukdom gav viss kognitiv förbättring hos personer med interiktal epileptiform aktivitet. Det rörde sig om en liten effekt som man fann först i en efteranalys, så det är något tidigt att dra allt för stora växlar på just den observationen. Konceptuellt är idén med genetisk vägledning i val av antiepileptika dock högintressant.

AES 2022 var sammantaget väldigt bra. Arrangörerna lyckades ovanligt bra med att varva fortbildning fokuserad på klinisk handläggning med hänförande translationell forskning. Nästa chans att besöka AES har man i Orlando, Florida, i december 2023.



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



”Förutom brist på neurologer, i synnerhet barnneurologer, saknar många sjukhus epilepsiteam och epilepsisjuksköterskor som har till uppgift att vara patienternas fasta vårdkontakt.

Nytt personcentrerat och sammanhållet

vårdförlopp för epilepsi

– Det nya vårdförloppet är inte tvingande men det kommer att följas upp och utvärderas utifrån olika kriterier och indikatorer.

Det säger **Eva Kumlien**, adjungerad professor i neurologi på Akademiska sjukhuset i Uppsala och ordförande för den arbetsgrupp som nu har tagit fram ett nytt personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp för epilepsi – ett kunskapsdokument som förhoppningsvis ska leda till ökad tillgänglighet och förbättrad vård för de cirka 80.000 personer i Sverige som lever med epilepsi.

Varje år får runt 5.500 personer diagnosen epilepsi, en sjukdom som kan uppstå när som helst i livet men som oftast debuterar hos små barn och äldre. Behandlingen är ofta livslång, tillgången till specialistvård varierar kraftigt i landet och väntetiderna kan vara mycket långa. Förutom brist på neurologer, i synnerhet barnneurologer, saknar många sjukhus epilepsiteam och epilepsisjuksköterskor som har till uppgift att vara patienternas fasta vårdkontakt.

Sedan 2019 finns det nationella riktlinjer för epilepsivården men först i höstas, efter 1,5 års arbete kunde även ett nytt vårdförlopp – PSV epilepsi – presenteras inom ramen för Sveriges regioners nationella system för kunskapsstyrning.



Eva Kumlien, adjungerad professor i neurologi på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

– Det har funnits önskemål om detta länge, säger Eva Kumlien, som har lett arbetsgruppen med representanter för olika professioner och patientföreträdare.

Målet med det nya vårdförloppet är att säkerställa att alla med misstänkt epilepsi snabbt ska erbjudas diagnos, behandling och uppföljning, ett teambaserat omhändertagande samt identifiering av behov av habilitering och rehabilitering.

– I dag är väntetiderna för att träffa en specialist långa, på sina håll upp till



”Kvalitetsregister är ett av flera verktyg som kan underlätta både implementering och uppföljning av vårdförlopp.



fyra månader. Under handläggningstiden har patienterna ofta ingenstans att ta vägen och detta är patienter som ofta inte kan föra sin egen talan, säger Eva Kumlien och understryker att epilepsi är en sjukdom som påverkar många aspekter av livet och som utan adekvat behandling kan innebära en stor börda för både individen, anhöriga och samhället.

De nationella riktlinjer som finns för epilepsi måste följas av alla regioner i landet medan det nya vårdförloppet, ett av de 23 godkända vårdlopp som finns i dag, ska ses som en kunskapsbas med rekommendationer för epilepsivård, en plattform för regionala arbetsgrupper.

– Regionerna ska kunna allokera resurser för att ha möjlighet att följa rekommendationerna, det är ett politiskt val. Det viktigaste av allt är att satsa på utbildningsinsatser, en fråga som vi kommer att arbeta med fortsättningsvis inom PSV epilepsi. Det råder stor brist på kunskap inom epilepsivården där många patienter behöver ett totalt omhändertagande på grund av hög förekomst av samsjuklighet. Ungefär 35 procent av vuxna har olika psykiatriska diagnoser, bland annat ångest och depression, och hos barn är det vanligt med neuropsykiatriska diagnoser, fortsätter hon och tillägger att dagens epilepsivård saknar struktur och präglas av akuta punktinsatser.

Riktlinjerna föreskriver att ett barn som söker vård för akuta symtom ska få hjälp inom två veckor, en vuxen inom fyra veckor.

– Man får hjälp för stunden men får sedan vänta mycket länge på specialistvård, konstaterar Eva Kumlien, som hoppas att det nya vårdförloppet som ska börja gälla redan vid diagnostillfället så småningom ska leda till en mer strukturerad vård i samtliga regioner, att den ojämlikhet som präglar tillgången till bra vård ska minska.

Kvalitetsregister är ett av flera verktyg som kan underlätta både implementering och uppföljning av vårdförlopp.

– Det finns ett epilepsiregister men trots att diagnosen är tio gånger vanligare än till exempel multipel skleros är täckningsgraden dålig. Vi hoppas att den åtminstone ska bli 50-procentig framöver. Register är nödvändiga både för forskning och uppföljning men vi är medvetna om att det är extra problematiskt att fylla i uppgifter om just epilepsivården som är så mångfasetterad och att det är svårt för vårdpersonalen att få tiden att räcka till för denna uppgift.

Uppföljning och utvärdering av hur vårdförloppet efterlevs i landet kommer under de närmaste två åren att ske via mätning av antalet genomförda utredningar, antal akuta vårdtillfällen samt tillgång till kontakt med epilepsisjuksköterska.

– Det råder stor brist i landet på epilepsiteam och epilepsisjuksköterskor, som har en så viktig roll när det gäller kontinuiteten för patienterna. För sjuksköterskor är det svårt att få särskild utbildning och kompetensutveckling inom epilepsivården och det saknas legitimering för epilepsisjuksköterskor.

Nyckelorden personcentrerat och sammanhållet i vårdförloppet innebär bland annat att evidensbaserad vård ska integreras med individanpassade åtgärder och att hänsyn ska tas till patientens och närståendes behov.

Vårdförloppet är också ett kunskapsdokument som bland annat ska få vårdgivare att börja använda effektiva men i dag ofta underutnyttjade diagnos- och behandlingsmetoder.

Läs mer om det nya vårdförloppet och se en film där Eva Kumlien på ett utmärkt sätt berättar om innehållet på:

• nationelltklinisktkunskapsstod.se/vardprogramochvardforlopp

• kunskapsstyrningvard.se/kunskapsstyrningvard/kunskapsstod/publiceradekunskapsstod/nervsystemetssjukdomar/vardforloppepilepsi.67131.html

Foto: **HÅKAN FLANK**



EVELYN PESIKAN
Frilansjournalist och medicinsk skribent

Många års forskning börjar ge resultat

Som en av alzheimerforskningens verkliga frontfigurer kan Oskar Hansson nu börja se resultaten av det han drömde om då han började forska runt demenssjukdomar för 20 år sedan.

– Vi kan fortfarande inte bota Alzheimers sjukdom, men nu har vi möjlighet till tidiga diagnoser så vi kan mildra konsekvenserna och förhoppningsvis snart även bromsa förloppet, säger Oskar Hansson, överläkare vid Skånes universitetssjukhus och professor i neurologi på enheten för klinisk minnesforskning i Lund.



Oskar Hanssons forskning kring Alzheimers sjukdom har resulterat i många prestigefulla priser. 2021 fick han Svenska Läkaresällskapets Jubileumspris och Irving Cooper Visiting Professorship at Mayo Clinic. Han är också en av världens mest citerade forskare.

Det var 2006 som Oskar Hansson publicerade sin banbrytande studie om hur biomarkörerna tau och betaamyloid i cerebrospinalvätska kunde förutsäga framtida utveckling av demens vid Alzheimers sjukdom. Mycket har mycket hänt sedan dess, och vetenskapliga fynd presenteras nu slag i slag. Nyligen snabbgodkände amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA den svensktillverkade läkemedelskandidaten lecanemab som bromsar kognitiva försämring vid mild Alzheimers och snart kommer ett enkelt blodprov för tidig diagnostik ut på marknaden. Avbildningar av hur hjärnans plack brett ut sig kan ske med hjälp av PET-kameror och algoritmer baserade på enkla blodtest identifierar sjukdomen med stor träffsäkerhet.

– Det är väldigt tillfredställande att det blivit som jag önskade då jag började en gång. Mycket av framgångarna bygger på tekniska genombrott i kombination med stora studier på patienter över lång tid, säger Oskar Hansson.

BÖRJADE PÅ GYMNASIET

Egentligen började intresset för forskning redan på gymnasiet i Lund.

– Jag läste saker inom framför allt fysik på min lediga tid för att jag tyckte det var kul. Tanken var att jag skulle studera teknisk fysik på universitetet men så räckte betygen till för att komma in på läkarlinjen, säger han, för dagen på plats vid Minneskliniken i Malmö.

Parallellt med studierna på läkarprogrammet började han redan under första terminen att forska inom tumörimmunologi och främst var det hjärntumörer som väckte hans intresse. Samtidigt hade den Biomedicinska forskningsskolan startat, så efter två år på läkarlinjen tog han en paus och började forska på heltid. Nu visste Oskar att han ville koncentrera sig på hjärnan eftersom ”det är vårt mest avancerade organ och utgör vårt jag, eller personlighet”. Han började se sig om och i Lund fanns Wallenbergs Neurocenter med kända namn som Olle Lindvall och Anders Björklund, världsledande forskning och inte minst banbrytande transplantationsmodeller vid Parkinsons sjukdom. Det var i denna internationella miljö som Oskar gjorde sin avhandling, fokuserad på experimentella studier om Parkinsons och Huntingtons sjukdomar. Då han sedan gick tillbaka till läkarprogrammet fortsatte han parallellt med forskningen.

– För mig är forskningen är ett inre driv och intresse, det är något jag vill göra för att det är så otroligt spännande. Nyfikenheten runt demenssjukdomar och främst Alzheimers sjukdom beror på en föreläsning av demensforskaren Lennart Minton. Efter den tänkte jag ”det här vill jag ägna mig åt”.

HAR INTE VARIT PRIORITERADE

Omkring 50 miljoner människor har i dag någon form av demenssjukdom, och antalet fall ökar i takt med att befolkningen blir allt äldre. I Sverige lider runt 100.000 personer av Alzheimers sjukdom som är den vanligaste formen av demens med upp emot 80 procent av alla fall.

– Demenssjukdomar är vanliga men har tidigare inte varit prioriterade i samhället, hjärnans sjukdomar har varit lite tabu. Dels tror jag det beror på att man förr felaktigt trodde att förlust av kognitiva förmågor var en del av det normala åldrandet, dels för att det i högre grad drabbar äldre och därför inte haft lika hög status. Det är känsligt att förlora sin personlighet, patientgruppen är svag och syns sällan i offentligheten. Det passade mig som ville forska nära den kliniska verkligheten, snarare än genom djur- och cellmodeller. Det kliniska arbetet bland patienter med kognitiva problem övertygade mig om att vi måste göra något, inte minst Alzheimers är en mycket vanlig och fruktansvärd sjukdom där även de anhöriga drabbas hårt.

> ”Det är känsligt att förlora sin personlighet, patientgruppen är svag och syns sällan i offentligheten.

Trots att det saknades träffsäkra diagnostiska metoder eller läkemedel som kunde bromsa sjukdomen, så hade kunskapen om Alzheimers sjukdom ökat under 1980- och 1990-talen. Oskar insåg att större genombrott skulle kunna ske inom de närmaste 10–20 åren och bestämde sig för att satsa hårt på forskning inom området.

– Mitt huvudfokus var att utveckla metoder för tidig och säker diagnostik av Alzheimers sjukdom. Detta för att dels förbättra diagnostiken inom sjukvården så de drabbade kan få korrekta diagnoser och information om och behandling för sin sjukdom, men också för att förbättra möjligheterna att utveckla effektiva bromsläkemedel. Dessa bör initieras innan sjukdomen orsakat irreversibel och utbredd hjärnskada samt handikappande symtom.

MILSTOLPE

Oskars tidiga studie om biomarkörer i cerebrospinalvätska blev en av de verkliga milstolparna. Då, 2006, var det den första stora studien där mätning av proteinerna tau och betaamyloid i cerebrospinalvätska tydligt kunde kopplas till framtida utveckling av demens vid Alzheimers sjukdom. Studien blev avgörande för klinisk testning, både i Sverige och internationellt, och lade grunden för mycket av dagens intensiva forskning.

När en uppföljning av patienterna gjordes efter tio år såg forskarna att de tidigare fynden stämde i alla led, och de bekräftades i många studier världen runt. Forskarna har kunnat visa att förändringarna i betaamyloid och tau kan ses redan tio år innan patienten får sin alzheimerdiagnos, och det finns också en tydlig koppling mellan stora mängder plack av betaamyloid i hjärnbarken och låga halter av samma protein i cerebrospinalvätskan.

LÄKARE OCH FORSKARE

I dag arbetar Oskar en dag i veckan som läkare vid Minneskliniken i Malmö. Resten av tiden hittas han som forskningsledare vid enheten för klinisk minnesforskning på Lunds universitet. Forskargruppen arbetar bland annat med att ta



Ett enkelt blodtest kommer på flera sätt att revolutionera diagnostiken av Alzheimers sjukdom. Oskar Hansson i samtal med Adel Gahne, biomedicinsk analytiker på Minneskliniken i Malmö.



Varje vecka kombinerar Oskar Hansson forskningen med att arbeta kliniskt vid Minneskliniken i Malmö. Mycket av inspirationen till forskningen hämtas direkt från patienterna och de svårigheter de upplever.

> Senare i sjukdomen sprids aggregerat tau över stora delar av hjärnbarken, och det är då nervcellerna börjar dö och symtom uppstår.

fram metoder för en förbättrad diagnostik av Alzheimers sjukdom och ingår i flera internationella nätverk. Bland annat koordineras just nu ett forskningssamarbete mellan Sverige, Spanien, Frankrike, Tyskland och Danmark med stöd av EU.

– Personligen passar det mig väldigt bra att dela tiden mellan forskning och som läkare. Jag kan forska på det som jag verkligen brinner för och inte det som råkar vara trendigt just nu; skulle forskningen inte gå så bra kan jag jobba som läkare på heltid. Vi hämtar också mycket inspiration till vår forskning direkt från patienterna, vad är det de upplever som de största problem och vad måste göras för att det ska bli bättre? Det gäller att skapa studier som känns relevanta och realistiska så patienterna känner att de vill delta.

BETAAMYLOID OCH TAU

Vid Alzheimers sjukdom bildas amyloida plack längs nervtrådarna i hjärnan, plack som främst består av betaamyloid. Innan placken börjar bildas har betaamyloid samlats inuti nervcellerna och fått en felveckad form som är mycket svår för kroppen att bryta ner. Speciellt β42 har en stor tendens att aggregera. Senare i sjukdomen sprids aggregerat tau över stora delar av hjärnbarken, och det är då nervcellerna börjar dö och symtom uppstår. Tau finns naturligt i hjärnan och är kopplade till transport av näring i nervcellerna, men hopklumpade stör de istället näringstransporten och tros ha en koppling till att nervcellerna dör.

– Tau sprids mellan nervcellerna och spridningen underlättas av betaamyloid, men det är oklart om det är för sent att försöka minska hjärnans betaamyloid med läkemedel när tau-aggregaten väl har börjat sprida sig, säger Oskar Hansson.

Alla som drabbas av Alzheimers sjukdom får inte samma symtom. Ofta handlar det om minnesstörningar, medan vissa kan få problem att formulera sig. 2021 kom nyheten att Alzheimers inte är en enda sjukdom utan att fyra varianter upptäckts. Med hjälp av PET-kamera och maskininlärningsteknik gick det att visa att tau sprids enligt fyra distinkta mönster med olika symtom och olika prognoser. Oskar Hansson ledde studien som är ett samarbete mellan forskare i Sverige, Kanada, USA och Sydkorea.

VISS MÄNGD HOS ALLA

– Hos oss alla uppstår en viss mängd ihopklumpat tau i nervceller i inre delen av tinningloben i 50-årsåldern. Tau-aggregaten stannar där hos de flesta, men hos alzheimerpatienter sprids de över stora delar av hjärnbarken och orsakar celldöd och kognitiva symtom. Vi har identifierat fyra tydliga spridningsbanor av tau. De olika undergrupperna varierade mellan 18 och 30 procent, så alla varianterna är ganska vanliga. Ingen grupp dominerar.



Oskar Hansson tillsammans med Cecilia Dahl, forskningssjuksköterska på Minneskliniken i Malmö.

– Just nu forskas det mycket på varför man får den ena eller andra varianten; är våra hjärnor olika? Tau sprids mellan regioner i hjärnan som är mer sammankopplade, och en hypotes är att hjärnans kommunikationsvägar skiljer sig en del mellan olika individer och därmed också hur tau sprids. Man studerar även de skyddsmekanismer som finns i hjärnan som normalt ska bryta ner skadligt tau. Är de olika i olika regioner av hjärnan? Är vissa delar av hjärnan sämre på att göra sig av med tau-proteinet? Ny forskning får se närmare på om de fyra olika undergrupperna svarar olika bra på olika behandlingar.

ENKELT BLODTEST REVOLUTIONERAR

2020 presenterade forskarteamet det senaste tillskottet inom diagnostik, ett enkelt blodtest. Detta kan vara på marknaden inom några månader, först i USA och senare i Sverige.

– Det kommer på flera sätt att revolutionera diagnostiken av Alzheimers sjukdom. Det är blodbiomarkören fosforylerat tau217, p-tau217, som kan kopplas till sjukdomsutvecklingen. För den diagnostiska säkerheten är blodprovet ett verkligt genombrott.

Med testet kan Alzheimers sjukdom påvisas redan innan minnesbesvär hunnit bli handikappande, och det går även att urskilja Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar med cirka 95 procents noggrannhet. Stora studier genomförda Sverige och USA har validerat resultaten. Just nu undersöker Oskar Hanssons forskargrupp om blodtestet även fungerar i primärvården och i denna studie deltar bland annat 25 vårdcentraler i Skåne.

– Det är ett stort framsteg att kunna diagnostisera sjukdomen med ett enkelt blodprov, som på många sätt är lika bra som de dyra undersökningarna av tau och amyloid som vi kan göra med PET-kamera. Blodtestet kommer att minska antalet patienter som får fel diagnos och därmed inte korrekt behandling. Så småningom tror jag provet kommer att bli



I framtiden ser Oskar Hansson en kombination av läkemedel för att behandla Alzheimers sjukdom.

> Det finns många botbara tillstånd som depression och utbrändhet som också kan ge kognitiva symtom och liknar de tidiga stadierna av Alzheimers sjukdom.

lika användbart för patienter med kognitiva svårigheter som PSA-test är för att tidigt hitta personer med prostatacancer.

OFTA FELAKTIG DIAGNOS

Tidigare har diagnostiken av Alzheimers sjukdom ofta varit felaktig. Många som inkluderats i läkemedelsstudier har visat sig inte ha Alzheimers sjukdom utan andra demenssjukdomar. Av de som får diagnosen på specialistkliniker runt om i världen har cirka 30 procent inte alzheimerförändringar i hjärnan, den kognitiva nedsättningen beror på något annat.

MultiPark

Oskar Hansson och ytterligare 50 forskare är knutna till den translationella forskningsmiljön MultiPark. Verksamheten sträcker sig från experimentell forskning till studier av levnadsvillkoren för patienter med neurodegenerativa sjukdomar. Syftet är att förbättra patienters allmänna funktioner, men även deras aktivitet och deltagande. Forskningsmiljön MultiPark bygger på samarbete mellan Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus med stöd från Göteborgs universitet och ett 50-tal forskargrupper ingår. Forskarna kartlägger sjukdomsutvecklingen vid Alzheimers och Parkinsons sjukdom, undersöker hur den fortskrider på cellnivå, hur den förhåller sig till nervsystemet och hur den påverkar patientens vardag.

– För primärvården där man inte har samma diagnostiska verktyg som på specialistklinikerna är siffrorna ännu sämre, mer än 50 procent får fel diagnos i dag. Här kan verkligen blodprovet göra stor nytta. Det är viktigt att snabbt få en korrekt diagnos så att man kan få en symtomlindrande behandling och rätt omvårdnadsinsatser, eller fastställa att det inte är Alzheimers sjukdom som orsakar de kognitiva svårigheterna. Det finns många botbara tillstånd som depression och utbrändhet som också kan ge kognitiva symtom och liknar de tidiga stadierna av Alzheimers sjukdom.

– Jag har lett en internationell grupp som etablerat riktlinjer om hur blodprovet ska användas i klinisk praxis världen över. Just nu rekommenderar vi att det börjar användas inom specialistvården. Jag tror det tar två till tre år innan provet kan vara i bruk inom primärvården i Sverige och andra länder i Europa och Nordamerika. Däremot vill vi inte ha screening av kognitivt friska personer, det ska användas för personer med tydliga kognitiva svårigheter och som är aktuella för behandling om det skulle visa sig att de har Alzheimers sjukdom. 50–60 procent av de som söker hjälp på en minnesklinik för lättare minnesbesvär har lyckligtvis inte Alzheimers sjukdom.

ÅNGEST ELLER APATI

Många som drabbas av Alzheimers sjukdom upplever också psykiska besvär, framför allt ångest eller apati. Länge har det varit oklart om dessa uppstår på grund av vävnadsförändringarna i hjärnan eller om de är reaktioner på de kognitiva symtomen. Sambanden mellan psykiska symtom, alzheimer-

proteiner och kognitiva symtom har undersökts i en studie, där 356 personer över 65 år följdes under åtta års tid. Forskarna fann en koppling mellan förhöjda nivåer av betaamyloid och framtida utveckling av ångest och apati. Studien visar att psykiska symtom, precis som de kognitiva besvären, är en konsekvens av förändringar i hjärnan till följd av inlagring av betaamyloid.

– Vi har sett att ångest och apati är vanligt tidigt i sjukdomen och tror det är en direkt effekt av patologin med ansamlingarna av amyloid. Tau i amygdala tidigt i sjukdomen ger också subtila symtom. Fynden talar alltså emot att dessa tidiga förändringar i känsloliv och beteende främst skulle vara psykologiska reaktioner på en sviktande kognitiv förmåga. Istället verka apati och ångest orsakas av en sjuklig ansamling av alzheimerrelaterade proteiner.

ANDRA HJÄRNPATOLOGIER

Just nu, säger Oskar Hansson, handlar mycket av forskningen runt Alzheimers sjukdom om förbättrad diagnostik med blodbiomarkörer.

– Vi håller nu på att optimera blodprovstesterna så att de absolut mest prediktiva formerna av tau mäts. Vi studerar även hur dessa blodprov förbättrar diagnostiken och behandlingen i det verkliga livet runt om i världen. Sjukvårdssystemen varierar mycket mellan olika länder, så denna nya typ av test måste implementeras på olika sätt för att göra störst nytta. Detta gör vi bland annat tillsammans med Världshälsoorganisationen, WHO. Utöver detta jobbar vi nu mycket för att hitta biomarkörer för andra hjärnpatologier, ansamling av patologisk alfasynuklein sker exempelvis vid Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens. Många med kognitiva symtom har ofta flera olika hjärnpatologier, till exempel både alzheimerförändringar och alfasynuklein, och dessa individer försämras ofta snabbare. Vi kan nu detektera dessa hjärnförändringar även hos kognitivt friska personer och ser att alla dessa tre hjärnpatologier ökar risken för kognitiv försämring över tid oberoende av varandra.

NYTT LÄKEMEDEL

I dag finns inga botemedel mot Alzheimers sjukdom och forskningen kring olika läkemedel är intensiv. I januari snabbgodkände amerikanska FDA läkemedelskandidaten lecanemab, och ansökan om marknadsgodkännande inom EU är inlämnad. Mer än 20 års forskning av professor Lars Lannfelt och forskarkollegan Pär Gellerfors i stockholmsbolaget BioArctic ligger bakom. Antikroppen lecanemab attackerar ihopklumpat amyloid – så kallade protofibriller – och är ett av de första sjukdomsbromsande läkemedlen i sitt slag. En nyligen publicerad fas 3-studie visar att lecanemab ger en cirka 30 procent långsammare försämring av kognitiva funktioner.

– Om lekanemab godkänns i Europa blir det första läkemedlet som riktas mot själva orsaken till sjukdomen – inte symtomen – i Europa, säger Oskar Hansson.

KOMBINATION AV LÄKEMEDEL

– Jag tror även att läkemedel som riktar sig mot amyloid bör kompletteras med läkemedel mot tau. Nyligen visade vår forskargrupp att det framför allt är ansamling av patologiskt tau, och inte betaamyloid, som predicerar framtida kognitiv försämring även hos kognitivt normala personer. Utöver betaamyloid och tau verkar även neuroinflammation spela en stor roll vid Alzheimers sjukdom, vilket bland annat setts tydligt i genetiska studier.

Flera läkemedelsbolag utvecklar nu antikroppar som kan aktivera proteinet TREM2. TREM2 finns på ytan av hjärnans immunceller, mikrogliacellerna. Vid flera neurologiska sjukdomar är mikrogliacellerna aktiverade och kan driva på eller bromsa sjukdomsutvecklingen. När en mutation uppstår i TREM2 som minskar dess funktion, ökar risken att drabbas av Alzheimers sjukdom. TREM2-akiverade mikroglia verkar degradera de amyloida placken, och Oskar Hanssons forskargrupp har visat att denna typ av aktiverade mikroglia också är associerade med mindre spridning av tau hos patienterna.

– Kanske kan patienter i framtiden få en kombination av flera läkemedel, dels som minskar patologiska former av betaamyloid och tau och dels som boostar mikroglia via bland annat TREM2 receptorn, säger Oskar Hansson.

Foto: **LINA HASKEL**



MARIE SKOGLUND,
frilansjournalist

Fyra varianter av Alzheimers sjukdom

Variant 1: Tau sprider sig främst inom tinningloben och påverkar i första hand minnet. 33 procent av alla fall.

Variant 2: I denna variant sprider sig tau i resten av hjärnbarken. Individen har färre problem med minnet än vid variant ett, men stora svårigheter med exekutiva funktioner/förmågor, eller handlingsförmåga som handlar om att tänka ut, planera och utföra en handling. 18 procent av alla fall.

Variant 3: Upplagringen av tau sker i bakre delen av hjärnan, i synbarken, där information från synnerven bearbetas och klassificeras. Den visuospatiala bearbetningen i hjärnan av sinnesintryck påverkas och personerna får svårigheter med att exempelvis orientera sig, urskilja former och konturer, avstånd, rörelse och föremåls plats i förhållande till varandra. 30 procent av alla fall.

Variant 4: Tau sprider sig asymmetriskt i vänster hjärnhalva och påverkar i första hand individens språkförmåga. 19 procent av alla fall.

Sköterskeledda migränkliniker gynnar alla inblandade

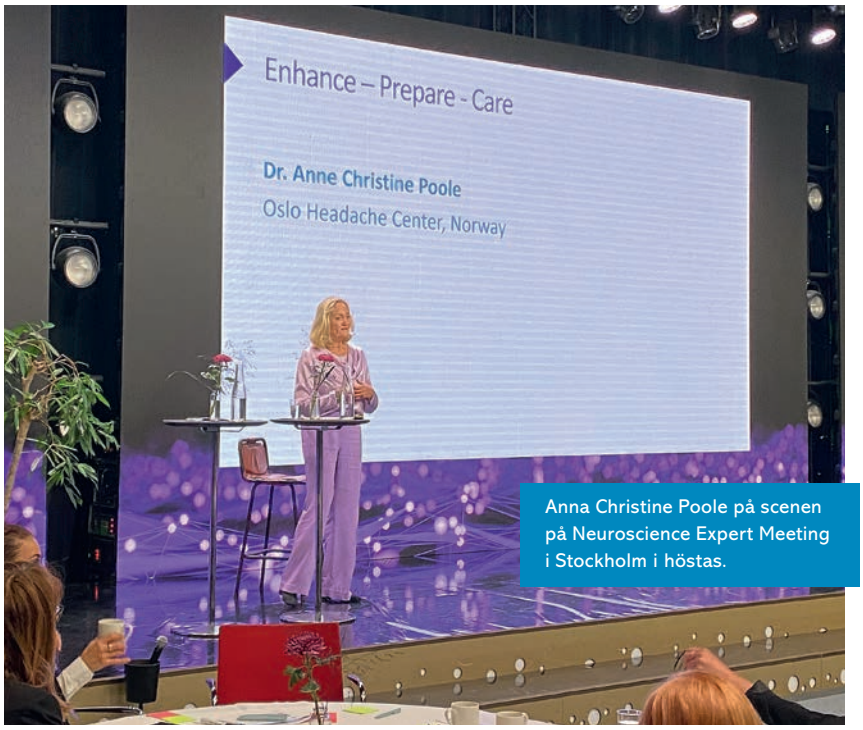




Behovet av att botulinomtoxinbehandla patienter med kronisk migrän ökar. Samtidigt är bristen på neurologer stor. Lösningen kan vara att utbilda sjuksköterskor och låta dem leda arbetet på migränmottagningar samt sköta eventuella botulinumtoxininjektioner. Och, inte minst, effektivisera klinikerna så att man vinner tid, får bättre patientfokus och kan ta emot fler patienter utan att anställa mer personal. Om sina erfarenheter av sköterskeledda migränmottagningar berättade läkare samt specialutbildade sjuksköterskor som deltog i Neuroscience Expert Meeting i Stockholm i höstas.







Anna Christine Poole på scenen på Neuroscience Expert Meeting i Stockholm i höstas.



– I mitten av 90-talet var jag med och startade den första privata huvudvärkskliniken i Norge och jag har mer än 20 års rutin på att injicera botulinumtoxin som allt fler patienter behöver för sin migrän, säger professor Dagny Holle-Lee, numera vid neurologiska kliniken på Essens universitetssjukhus i Tyskland.

– Jag har sett så många ineffektiva kliniker där det är för lite fokus på patienterna. Men det finns alltid utrymme för förbättringar, säger Dagny Holle-Lee.

ÖVERSYN AV LOKALERNAS UTFORMNING

Hon berättar om ett experiment som gjordes 2019 på en tysk huvudvärksklinik. De började med att gå igenom hur effektiv den fysiska miljön var när det gällde var saker förvarades, hur långa sträckor personalen behövde gå fram och tillbaka för att hämta läkemedel, hur patienternas situation påverkades och hur de kunde planera besöken bättre.

Till exempel måste den som skulle injicera botulinumtoxin gå i snitt 149 meter för att kylskåpet med botulinumtoxin stod så långt bort. Och i snitt fick alla patienter 13 minuter med läkaren, oavsett typ av konsultation.



Dagny Holle-Lee



Lars Bendtsen

FÖRBEREDDA BEHANDLINGSRUM

För att effektivisera placerades ett kylskåp och en standardbricka med allt som behövdes för injektionerna i behandlingsrummet. Brickan förbereddes alltid på morgnarna innan patienterna kom till mottagningen.

Dessutom infördes speciella botoxdagar för migränpatienter som behövde dessa injektioner. De delade också in patienterna efter behov; om det var givet vad som skulle göras så fick de 15 minuter. Var det nya eller mer komplicerade patienter fick de 30 minuter.

I de 15 minuterna ingick att ta emot patienten, injicera samt ge patienten tid för återbesök.

– Jag låter sköterskan injicera botulinumtoxin medan jag tar in nästa patient. Mitt råd är också att informera förstagångspatienterna om att nästa besök kommer att bli kortare, säger professor Holle-Lee.

Vid utvärderingen visade det sig att personalen gick 29 meter i stället för 149 meter per patient. Totalt per dag hade personalen före experimentet gått 2,7 kilometer per dag men med nyordningen var de nere i 550 meter per dag.

Väntetiderna för patienterna halverades och mindre tid gick till spillo mellan patienterna.

– Dessutom fick vi mer tid att prata med patienterna, de fick ofta bättre livskvalitet och vi ökade patientantalet med 760 per år utan att anställa personal, konstaterar Dagny Holle-Lee.

PATIENTERNA BERÄTTAR I FÖRVÄG

Vid Oslos huvudvärkscenter i Norge har personalen också tänkt till i ett projekt kallat Enhance-Prepare-Care (”förbättra-förbered-ta hand om”). Om det berättade läkaren Anne Christine Poole.

Där har de infört en prekonsultation där patienterna får fylla i tre frågeformulär om dagliga besvär, livsstil och sjukdomshistoria innan de träffar läkaren. Formulären fylls i hemma eller i väntrummet.

– Det är bra att de gör det före mötet för då får vi mer tid för patienterna. Det sparar så mycket tid. Sköterskan talar med dem i förväg om att formulären måste fyllas i för att få träffa doktorn, säger Anne Christine Poole.



HUVUDVÄRKSSKÖTERSKAN FÖLJER UPP

Huvudvärkssjuksköterskan gör sedan en uppföljning med patienten efter 2-3 veckor. För vissa patienter som bor långt bort görs uppföljningen via videolänk. Och ibland bokas patienten in för en multidisciplinär dag med flera möten med olika yrkesgrupper i teamet för att spara in på resandet.

De flesta patienterna har också en app med en huvudvärksdagbok som de fyller i löpande. Hur länge migränattackerna varar, hur svår smärtan är och så vidare. Data från appen sammanställs sedan och ger en bra bild av besvären vilket underlättar för läkaren att föreslå lämplig behandling.

SPARADE MINUTER BETYDER MYCKET

Även på denna klinik tänker de till i förväg kring hur mycket tid patienten behöver för respektive besök. Behövs justeringar i behandlingen eller är det bara botulinumtoxin som ska injiceras på samma sätt som föregående gång? Några insparade minuter här och där blir till timmar.

Liksom i det tyska exemplet har de väl förberedda behandlingsrum som sparar tid och gör att de kan ta emot fler patienter.

– När patienten kommer hit ger hen mig en tillfällig kod så att jag via min dator kan titta i deras huvudvärksdagbok under tio minuter och kopiera över information till journalen, säger Ann Christine Poole.

Behandlingsmål och plan sätts upp och ett sammanfattande möte hålls med patienten. Men sköterskan är patientens huvudsakliga kontaktperson och sköter injektionerna.

– Jag träffar patienten var tredje gång de är på besök. Sköterskan har då förberett recepten som jag kollar och skriver på, säger Ann Christine Poole.

BEHOV AV SPECIALISERADE SJUKSKÖTERSKOR

Ytterligare en läkare som deltog vid mötet var docent Lars Bentsen från Dansk Hovedpinecenter i Glostrup. Han var där med ett glatt gäng sjuksköterskor som fått ett utökat ansvar på kliniken.

Vi måste övertyga våra politiker och sjukvårdsdirektörer om att vi behöver specialiserade huvudvärkssjuksköterskor. Det är ekonomiskt sunt, kortar väntetiderna och det blir billigare med sjuksköterskor som utför en del av arbetet som läkare normalt gör, säger Lars Bendtsen.

POPULÄRT ATT RINGA SJUKSKÖTERSKORNA

Han råder alla som vill följa deras exempel att göra en realistisk plan över hur det ska gå till. Kanske börja med en sköterska som på heltid en dag i veckan ägnar sig åt att utbilda patienter, behandla dem och stödja dem när medicin sätts ut och mycket mer.

– Våra patienter ringer sköterskorna mycket. Det är en utmaning och ibland får vi sätta upp väntelistor för sådana samtal. Men det är oerhört värdefullt, säger Lars Bendtsen, som anser att det är optimalt med ett multidisciplinärt team.

På huvudvärkscentret i Glostrup har de 9 neurologer (på deltid), 1 teamledare, 5 sjuksköterskor, 2 psykologer, 4 fysioterapeuter, 6 sekreterare, en psykiater (på deltid), en tandläkare (på deltid) och 4 medicine studenter (på deltid). De samarbetar också med neurokirurger, gynekologer, narkosläkare och ögonläkare och följer de lokala riktlinjerna för huvudvärksvård.

STÖD AV VARANDRA OCH LÄKAREN

Lars Bendtsen påpekar också vikten av att sjuksköterskorna får se hur andra specialistsjuksköterskor arbetar, eller besöka andra kliniker.

– Dessutom får sköterskan en halvtimme varje dag då hon kan ställa frågor till läkaren. De och sekreterarna kan förifylla recept som läkaren sedan godkänner och signerar, säger Lars Bendtsen.

Han framhåller samtidigt att det är viktigt att läkaren från början har en plan B, om den första ordinerade medicinen inte fungerar efter att den testats under en tid.

De avsätter också tid för att kolla upp både vad läkare och sköterskor gör och hur det fungerar i praktiken.

– Vi reviderar ständigt också våra egna riktlinjer då det händer så mycket inom det här området, säger docent Bendtsen.



KATARINA MATTSSON
Medicinjournalist

Odlade nervceller används som ”modeller” för mänskliga hjärnor. Målet är att försöka återskapa de processer som sker i mänskliga hjärnor, men i ett mer lättillgängligt miniatyrformat, och som man kan experimentera med utan att man löper risk att skada en försöksperson. Hur började denna forskning och var står vi i dag? I denna krönika av **Carl-Johan Hörberg**, doktorand vid Lunds universitet, får vi en spännande inblick.

Hur går vi vidare med odlade nervceller?

Jag brukar få mycket uppmärksamhet när mitt jobb kommer upp som samtalsämne. Många har aldrig hört att man kan odla nervceller, inte minst vad det kan finnas för nytta i det, och det gäller även mina kollegor. De som aldrig hört talas om det tycker ofta det låter futuristiskt och spännande, vissa tycker det känns obehagligt. De som har någon kunskap om det ser förmodligen nervceller lite som vilka celler som helst, på det sättet att de är celler men med det extra att de kan visa lite elektrisk aktivitet och bilda synapser. Få ser odlade nervceller som kapabla till någon form av kognition, inlärning eller intelligens. Detta har även varit den rådande konsensus även inom fältet, och försök med att använda odlade nervceller för att modellera annat än fysiologiska processer har varit få och har sällan fått någon större spridning. Detta kan vara på väg att förändras; fler och fler forskare uttrycker nu behovet att undersöka odlade nervceller från ett annat perspektiv, där de undersöks utifrån sin funktion som informationshanterande enheter i nervsystemet. Låt oss överblicka fältet och dess historia, och hur framtiden kanske kommer ge oss nya perspektiv på hur hjärnan fungerar.

EN KORT ÖVERBLICK ÖVER ODLADE NERVCELLER

Att odla nervceller har en förvånansvärt lång historia. Fältet var redan på 1960-talet väl etablerat, och även om frågeställningarna, metoderna och inte minst utsikterna på den tiden känns främmande för samtida läsare, så var vissa experiment nära likvärdiga med de som görs i dag, i alla fall om man bortser från analysmetoderna. Om man läser dessa gamla publikationer så verkar drivkraften grunda sig i en starkt reduktionistisk anda. Frågor som ställdes då kunde röra nervcellers morfologi eller metabolism, exempelvis ”Är purkinjecellernas morfologi styrt av vävnaden som de lever i eller kan de bibehålla den morfologin i ett provrör?”. Det var vid den tiden som man började använda enzymer för att bryta ner animalisk hjärnvävnad för att kunna isolera celler med större effektivitet, en teknik som även i dag är en av de vanligaste metoderna för att erhålla nervceller.

När man pratar om odlade nervceller så kan man inte överskatta vikten som mikroelektroder (micro-electrode arrays, eller MEA) har haft för fältet. Mikroelektroder kan konstrueras för många olika syften, men när man bygger in dem i odlingsbrunnar så är de ojämförbart effektiva på att avläsa elektrisk aktivitet hos odlade nervceller. Mikroelektroder är optimala verktyg för att få inblick i hur mellanstora (tusen till hundra tusen, däromkring) ansamlingar av nervceller interagerar. Eftersom att metoden är helt icke-invasiv, och elektroderna är inbyggda i odlingssubstratet går det att passivt lyssna på cellerna i månader och till och med år. Det första experimenten med mikroelektroder gjordes i skiftet mellan 1970- och 80-talet – samma teknik som jag själv an-



Få ser odlade nervceller som kapabla till någon form av kognition, inlärning eller intelligens. Detta kan vara på väg att förändras; fler och fler forskare uttrycker nu behovet att undersöka odlade nervceller från ett annat perspektiv, där de undersöks utifrån sin funktion som informationshanterande enheter i nervsystemet. Illustration: CARL-JOHAN HÖRBERG

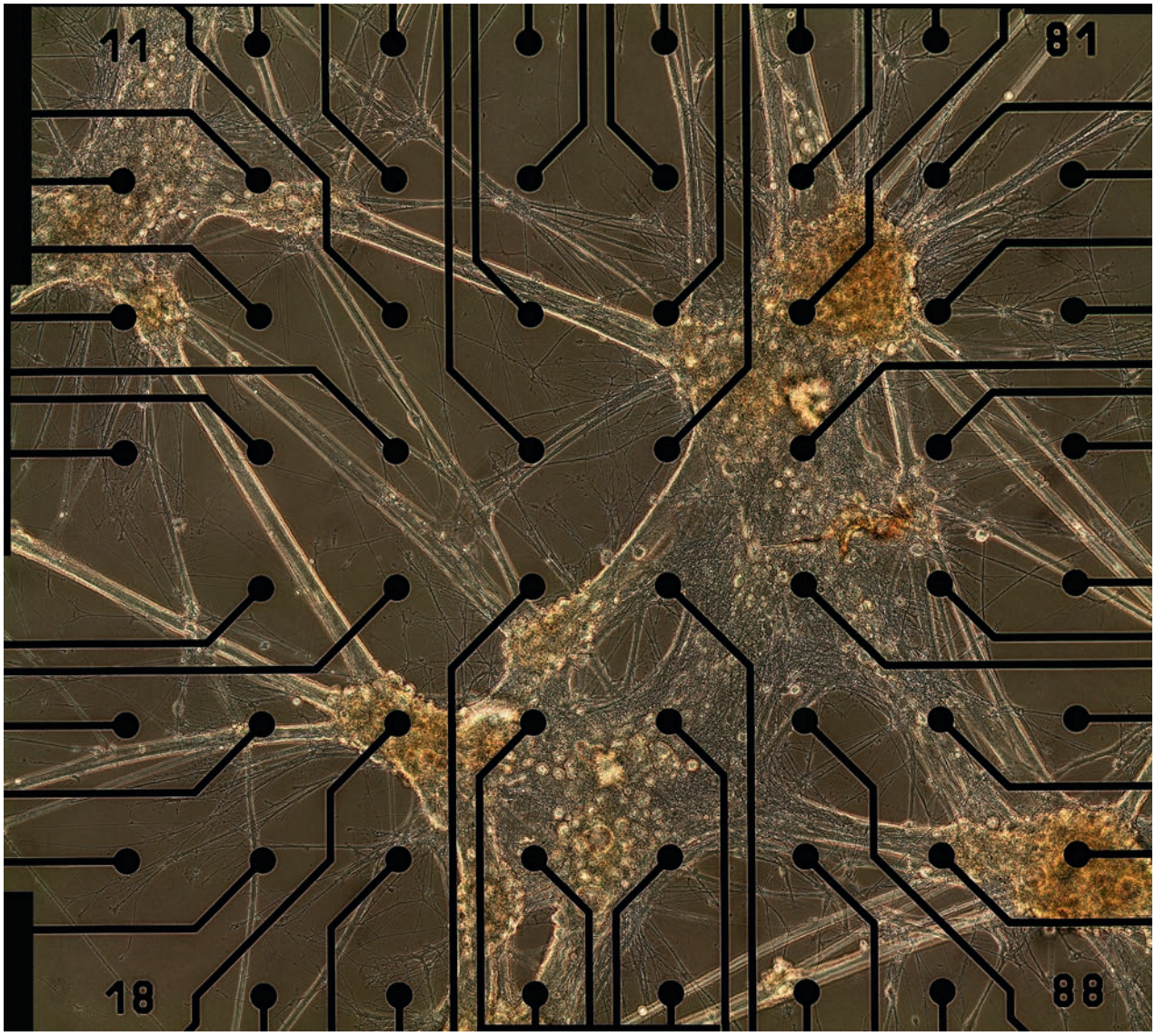
vänder i mina experiment,[1] även om teknologin har pollerats avsevärt sedan dess. så är principen exakt densamma även i dag.

Nervsystemets bristande förmåga att regenerera eller läka efter en skada, har påkallat en särskild entusiasm för stamceller. I början av 1980-talet lyckades man för första gången isolera embryonala stamceller från mus,[2] och under det följande decenniet gjordes stora framsteg inom stamcellsforskningen. Självförnyande nervstamceller (så kallade ”äkta” stamceller då förmåga för självförnyelse ses som ett krav för att kalla någonting för stamceller) isolerades 1994 från råtta,[3] och motsvarande följdes av mänskliga nervstamceller 1999,[4] vilket föregicks av de första mänskliga embryonala stamcellerna 1998.[5] Skillnaden mellan embryonala stamceller och neuronala stamceller är att embryonala stamceller är så kallade pluripotenta – vilket betyder att de kan bilda vilken celltyp eller vävnadstyp som helst, medan neuronala stamceller är dedikerade till att bilda nervvävnad.

Att isolera stamceller är däremot bara ett litet steg på vägen mot regenerativ medicin. Fel stamceller på fel plats i kroppen kan orsaka tumörer eller andra svårigheter, och för att erhålla rätt cell från stamceller krävs det att man differentierar cellerna. Detta innebär i många fall tidskrävande interdisciplinärt arbete för att identifiera de molekylära faktorer som är inblandade i differentiering av stamcellerna till nervceller av olika typer. Parallellt med att man, breddat repertoaren för vilka typer av nervceller man kan framställa genom differentiering så har man använt dem som modeller för att studera dessa celler i sin odlade form, ofta med hjälp av mikroelektroder.

En sant genombrott i ordets fulla bemärkelse kom när japanska forskare skapade de inducerade pluripotenta stamcellerna[6] (så kallade iPS-celler – en lustig vink till Apples vana att namnge sina produkter med ett gement i som prefix). Plötsligt blev det möjligt att skapa stamceller från vuxna individer med känd medicinsk bakgrund, och en mångfald av nya möjligheter öppnade sig. Etablerade procedurer för att differentiera stamceller från föregående sekels stamcellsforskning kunde appliceras på dessa celler och i rasande fart implementerades tekniken för att skapa exempelvis mänskliga odlingar från patienter med Parkinsons sjukdom. Denna utveckling samverkade starkt med en annan stor spelare i det nya milleniet – organoider.

Organoider är kort sagt en mer komplex odling av celler; ofta växer de i suspension eller i en gel, där stamceller tillåts skapa strukturer som liknar olika typer av vävnad. Neuronala organoider kan skapas av nervstamceller (som då i sin tur oftast kommer från pluripotenta embryonala stamceller eller iPS-celler), där de skapar vissa av de strukturer som finns i fosters hjärnor, exempelvis polariteten mellan ventriklarna och cortex.[7] Det har bara under de senaste decenniet gjorts enorma framsteg i vår förmåga att efterlikna riktig hjärnväv-



Ljusmikroskopi av mänskliga nervceller odlade på mikroelektroder. Bildens totala area motsvarar lite drygt en millimeter i kvadrat, och här syns ungefär 50.000 nervceller. Cellerna har en tendens att migrera till större kluster, som sammanlänkas med buntar av nervtrådar. De svarta cirklarna är de exponerade mikroelektroderna, och de svarta linjerna är ledande material som fortsätter långt utanför bild till utrustningen som mäter spänningen på elektroderna. En elektrod kan uppfatta små skillnader i elektrisk spänning som uppstår när nervceller öppnar och stänger jonkanaler i sitt cellmembran. Varje elektrod kan uppfatta flera celler i sin närhet, och med nästan 60 elektroder så är det möjligt att observera upp emot ett hundratal celler samtidigt."

nad i provrör, så till den grad att många börjat ställa sig frågan om hur nära vi etiskt är kapabla att efterlikna mänskliga hjärnor i labbet.

KAN ODLADE NERVCELLER UPPVISA INTELLIGENS?

Vid millennieskiftet började någonting att vända inom fältet. Forskare vid Caltech, kanske präglade av 1990-talets teknikoptimism, gjorde experiment i sann visionär anda när de gjorde de första ”closed-loop”-försöken med odlade nervceller. Här odlades nervceller på mikroelektroder, där aktivitet avlästes i realtid, vilket tolkades direkt till olika slumpmässiga handlingar i en simulerad värld, där olika tillstånd i världen skickades tillbaka som elektriska signaler till nervcellerna, därav ”closed-loop” eller sluten cirkel på svenska. Den simulerade världen kunde exempelvis vara en mus som rör sig i en labyrint,[8] eller som när forskargruppen visade upp sig för TV i en dokumentär från tidiga 2000-talet i ett simulerat jetflygplan. ”Hypen” var ett faktum, men blev kortvarig. Forskarna gjorde ingen hemlighet av bristerna i sin studie, men har fortsatt att utveckla tekniken.

Det egentligt banbrytande här var att experimenten utgick ifrån frågan om isolerade och odlade nervceller besitter någon form av inlärningsförmåga eller förmåga att processa information, eller rentav någon inneboende handlingskraft. Än i dag beskrivs nervcellers elektriska och synaptiska aktivitet som ett fysiologiskt fenomen, och inte som ett informationsprocessande system. Att se odlade nervceller som kapabla för någon form av intelligens är ett synsätt som överskuggats av det fysiologiska synsättet, och som mycket sakta utvecklats sen den initiala entusiasmen som idén gav upphov till för mer än 20 år

sedan. Tiden får utvisa detta, men det kan ha gjorts ett betydande genombrott för fältet så sent som i december innan senaste årsskiftet. En forskargrupp bestående av bland annat Karl Friston, som beskrev hur den ”fria energi-principen” (free energy principle) kan appliceras på nervsystem som en förklaringsmodell för intelligent agerande, publicerade en artikel med den oerhört provocerande titeln ”In vitro neurons learn and exhibit sentience when embodied in a simulated game-world”.[9] Notera här att ordet 'sentience' kan översättas ungefär till 'medvetenhet'. Författaren använder dock sin egen, något nedtonade definition av begreppet 'sentience'. Artikeln beskriver ett experiment där odlade nervceller i ett closed-loop-system styr det klassiska spelet ”ping-pong”. Artikeln förtjänar att läsas i sin fulla längd, men hypotesen här var att cellerna skulle forma sin aktivitet, enligt den fria energi-principen, för att undvika oförutsägbara stimuli. Om de här resultaten reproduceras, kan det innebära en ny möjlighet att studera grunderna för intelligens och inlärning i odlade nervceller.

VAD SAKNAS I DAGENS NERVCELLSKULTURER?

Nästan alla typer av odlade nervcellskulturer saknar en viktig aspekt av riktiga hjärnor: Det korrekta ”kopplingsschemat” så att säga. När nervceller dissocieras från sin ursprungliga vävnad så förlorar man ordningen i hur cellerna är kopplade till varandra, där cellerna i vanliga fall har väldigt distinkta intput- och output-system. I nästan alla odlade kulturer av nervceller så är kopplingarna mellan nervcellerna slumpmässiga och präglade av en stark positiv feedback. Det är högst troligt att en bristande likhet i nervcellernas struktur och kopplingar till egentlig nervvävnad har en negativ inverkan på våra modellers kvalité med avseende på dess biologiska relevans. Lyckligtvis finns teknologin för att kontrollera nervcellers kopplingar även i odlade kulturer. Det kan röra sig om kemikalier som ”lockar” nervceller att växa i vissa riktningar, eller mikrofluidiska chip – någonting som kan jämföras med mikroskopiska labyrinter, eller mikrofibrer som kan hjälpa till att vägleda nervceller. Alla dessa tekniker är beprövade och relativt etablerade, men det explicita syftet att skapa en biologisk relevant kopplad kultur av nervceller har gått i stort sett outforskad, och mycket av forskningen tycks trampa vatten i en evig ”proof of concept”-fas.

En annan viktig aspekt av det riktiga nervsystemet som saknas hos odlade nervceller är information. Våra hjärnor är konstant utsatta för ett flöde av information, och det är sedan länge väl känt att information från sinnesorganen har en inverkan på hur våra nervceller beter sig. Information är inte bara någonting som flödar igenom ett system av nervceller – det är snarare ett substrat eller en miljö – och på precis samma sätt som näringslösningen de lever i och det fasta substratet de växer på, en väsentlig del av en tillförlitlig modell. Detta är däremot en teknologisk utmaning. Att förse nervceller med information är ingen egentlig utmaning i sig, det kan röra sig om enkel elektrisk stimulering eller stimulering med ljus (optogenetik). Att däremot skala upp detta, ofta rör det sig om ett 10-tal simultana kulturer, och samtidigt bibehålla informationsflödet under längre perioder, saknar enkla lösningar, och är väldigt långt ifrån en kommersiell produkt.

Med de utmaningar som vi står inför finns även stora bedrifter att göra. Med kontrollerade informationsflöden och kopplingsscheman hos odlade nervceller kommer vi kunna undersöka hur våra hjärnor bearbetar information, skapar minnen och hur inlärning fungerar. Med en biologiskt relevant modell kommer också förmågan att göra förutsägelser för hur exempelvis diet eller exponering för miljögifter kan påverka inlärning. Med iPS-cellsteknologi kommer vi även kunna undersöka hur genetiska variationer, såsom anlag för depression eller schizofreni och hur de påverkar informationsflöden mellan nervceller. Trots de brister som finns så ska man komma ihåg att från ett biologisk perspektiv är cellerna som vi kan framställa i dag inte annorlunda från de som hjälper dig läsa den här texten just nu, eller som bär på dina minnen och känslor. Vi kan säga att vi har här materian som bygger våra subjektiva förnimmelser, själva grundämnet för kognition, nu är bara frågan, vad bygger vi med det?



CARL-JOHAN HÖRBERG
Doktorand vid Biologiska institutionen,
Lunds universitet.
carl-johan.hoerberg@biol.lu.se

Referenser

1. Hörberg CJ, Johansson UE, Johansson F, and O'carroll D. Spontaneous cell cluster formation in human ipsc-derived neuronal spheroid networks influences network activity. eNeuro 2022; 9:1–18.

2. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells (embryonic stem cells/inner cell masses/differentiation in vsitro/embryonal carcinoma cells/growth factors). 1981:7634–7638. [Online]. Available: https://www.pnas.org.

3. Davis A and Temple S. A self-renewing multipotential stem cell in embryonic rat cerebral cortex. 1994: 263–266.

4. Carpenter MK, Cui X, Hu ZY, Jackson J, Sherman S, Seiger AK, and Wahlberg LU. In vitro expansion of a multipotent population of human neural progenitor cells. 1999. [Online]. Available: http://www.idealibrary.com.

5. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, and Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. 1998:1145–1147. [Online]. Available: www.sciencemag.org.

6. Takahashi K and Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126:663–676.

7. Trujillo CA, Gao R, Negraes PD, Gu J, Buchanan J, Preissl S, Wang A, Wu W, Haddad GG, I. Chaim IA, Domissy A, Vandenberghe M, Devor A, Yeo GW, Voytek B, and Muotri AR. Complex oscillatory waves emerging from cortical organoids model early human brain network development. Cell Stem Cell 2019; 25:558–569.e7.

8. Demarse TB, Wagenaar DA, Blau AW, and Potter SM. The neurally controlled animat: Biological brains acting with simulated bodies. 2001; 305–310.

9. Kagan BJ, Kitchen AC, Tran NT, Habibollahi F, Khajehnejad M, Parker BJ, Bhat A, Rollo B, Razi A, and Friston KJ. In vitro neurons learn and exhibit sentience when embodied in a simulated game-world. Neuron 2022; 12.



Ny forsknings-modell för att kunna förstå Huntingtons sjukdom

Med en teknik för att omprogrammera hudceller till nervceller har forskare vid Lunds universitet visat sig kunna studera Huntingtons sjukdom på ett nydanande sätt. Metoden kan också leda till framgångsrika studier av andra åldersrelaterade hjärnsjukdomar. **Johan Jakobsson**, professor i neurovetenskap vid Lunds universitet, berättar mer i denna artikel.

Huntingtons sjukdom är en ärftlig och dödlig neurodegenerativ sjukdom som orsakas av en mutation i Huntingtin-genen.[1] Patienter med Huntingtons sjukdom lider av okontrollerade rörelser och kognitiva och emotionala störningar. Huntingtons sjukdom orsakar lidande för den drabbade och anhöriga men trots att vi känt till mutationen som orsakar Huntingtons sjukdom i snart tre decennier så saknas i dagsläget effektiv behandling för patienter med denna sjukdom. Problemet är att vi inte förstår hur den muterade Huntingtin-genen leder till ett sjukdomsförlopp i hjärnan.

En svårförklarad aspekt av Huntingtons sjukdom är att de flesta genbärare lever ett fullgott liv upp i medelåldern, oftast helt utan symtom. Normalt bryter sjukdomen ut i 40–50 års åldern. Detta är svårt att förstå då cellerna i Huntington-patienterna har varit exponerade för den muterade Huntingtin-genen och dess proteinprodukt under hela livet. Det verkar med andra ord som att celler med muterat Huntingtin kan fungera normalt under flera decennier. En slutsats av detta är att ålder är en nyckelkomponent för sjukdomsbilden i Huntingtons sjukdom. Det betyder att det inte räcker att ha mutationen, utan patienten måste också uppnå en viss ålder för att sjukdomen ska bryta ut. I denna ålder har dock sjukdomen hunnit utvecklas till fullo och i princip alla genbärare blir sjuka.

Att studera hur ålder, sjukdom och gener samverkar är dessvärre väldigt komplicerat att göra i ett laboratorium. Djurförsök ger opålitliga resultat då de djur vi normalt använder för att studera hjärnan, exempelvis möss och råttor, bara blir 2–3 år gamla. Studier av donerad vävnad reflekterar naturligtvis ofta hög ålder, men har andra stora begränsningar vad gäller vilken typ av experiment som kan utföras. På senare tid har stamceller från patienter med Huntingtons sjukdom använts för att studera sjukdomen, men även dessa celler saknar den viktiga komponenten av hög ålder. Denna brist på experimentella system betyder att vi i dagsläget vet väldigt lite om de molekylära mekanismer som förändras inuti cellerna i den åldrande hjärnan och hur dessa bidrar till att neurodegenerativa sjukdomar utvecklas. Det är med andra ord tydligt att det finns ett behov av att utveckla nya metoder för att kunna studera åldrande hjärnceller från patienter med Huntingtons sjukdom och andra neurodegenerativa sjukdomar i laboratoriet. Utveckling av sådana metoder kommer att leda till en ökad förståelse för sjukdomsprocessen vilket troligtvis kommer att leda till nya och bättre behandlingsmetoder.

CELLER SOM BIBEHÅLLER SIN BIOLOGISKA ÅLDER

Min forskargrupp, tillsammans med Malin Parmars forskargrupp i Lund, har det senaste decenniet jobbat på att utveckla en sådan modell. Vår nya metod bygger på så kallad reprogrammeringsteknik där vi med hjälp av olika transkriptionsfaktorer kan styra celltyper åt olika håll.[2] I korthet tar vi hudbiopsier från patienter med Huntingtons sjukdom och odlar dessa hudceller i vårt laboratorium. Sedan omprogrammerar vi dessa celler till nervceller med hjälp av transkriptionsfaktorer och genöverföringsteknik. Dessa nervceller kan vi sedan studera i laboratoriet med ett antal olika tekniker.

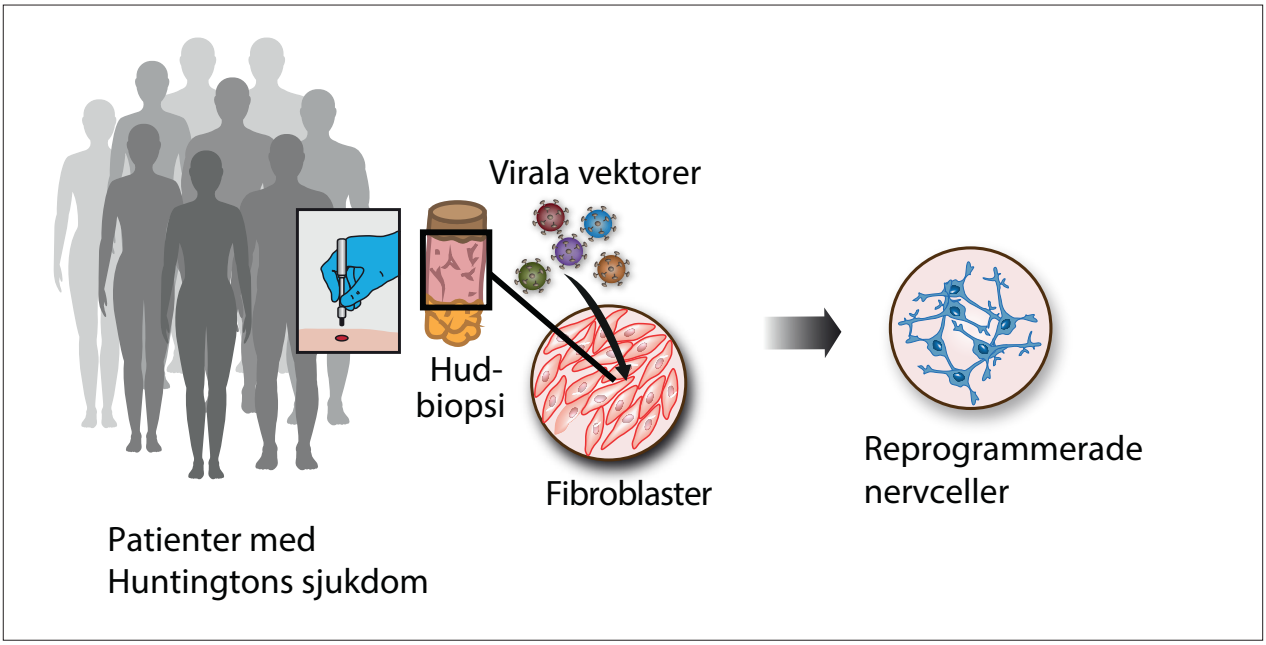
En viktig komponent av detta nya modellsystem är nervcellernas biologiska ålder. Genom att studera DNA-metyleringsmönster så kan vi mäta den biologiska åldern av de omprogrammerade cellerna och våra resultat visar att de omprogrammerade nervcellerna bibehåller sin biologiska ålder.[3,4] De reprogrammerade nervcellerna är med andra ord gamla och modellsystemet är därför relevant för att studera sjukdomar där ålder är en viktig komponent, såsom Huntingtons sjukdom. Förhoppningen är att vår modell ger svar och ledtrådar som är betydligt mer relevanta för sjukdomen än de ledtrådar man får från djurstudier och att detta i förlängningen ska leda till genombrott för någon form av behandling.

> *De reprogrammerade nervcellerna är med andra ord gamla och modellsystemet är därför relevant för att studera sjukdomar där ålder är en viktig komponent, såsom Huntingtons sjukdom.*

INTRESSANTA FYND I VÅRA OMPROGRAMMERADE CELLER

I vår nyligen publicerade studie[4] så samlade vi hudbiopsier från 10 patienter med Huntingtons sjukdom och omprogrammerade hudcellerna till nervceller. Dessa nervceller jämförde vi sedan med omprogrammerade nervceller från friska personer. Resultaten var mycket intressanta och vi hittade flera förändringar i nervcellerna från patienter med Huntingtons sjukdom som kanske kan förklara en del av sjukdomsmekanismen. Bland annat fann vi att nervceller från patienter med Huntingtons sjukdom uppvisar problem med att bryta ner och återvinna en viss typ av proteiner. Denna process som kallas autofagi reglerar hur cellen tar hand om gamla, icke-fungerande proteiner.[5]

Då vi kan odla de omprogrammerade nervcellerna i stort antal i vårt laboratorium kan vi utföra ett antal olika experiment på nervceller från samma patienter. Vi fann då, genom att kombinera molekylär analys av Huntington-nervcellerna med avancerad mikroskopering, tydliga tecken på förändringar i autofagi-processen. Våra resultat visade att i nervceller från patienter med Huntingtons sjukdom startar autofagiprocessen på ett normalt sätt. Det uppstår dock problem när de återvunna proteinerna ska transporteras bort. Här stannar mekanismen upp och det återvunna materialet fastnar i nervcellsutskotten. Denna typ av detaljerad, molekylär sjukdomsinsikt om autofagi-processen är ny för Huntingtons sjukdom. Man har tidigare vetat om att autofagi är förändrad i Huntingtons sjukdom, men man har inte förstått i detalj hur. Detta har hindrat utveckling av effektiva läkemedel som korrigerar denna process. Våra resultat bidrar nu med helt ny, mer detaljerad kunskap som kan ha stor nytta för att utveckla nya behandlingar då vi nu vet exakt vad i processen som går fel.



Figur 1. Vår teknik bygger på att vi tar en hudbiopsi från en patient med Huntingtons sjukdom. Dessa hudceller odlas sedan i vårt laboratorium. Med hjälp av genöverföringsteknik så introducerar vi transkriptionsfaktorer i hudcellerna som därmed omprogrammeras till nervceller. På detta sätt så kan vi studera gamla nervceller från levande patienter i laboratoriet.

I studien testade vi även om detta modellsystem går att använda för att utvärdera behandlingsstrategier. De senaste åren har en mycket omskriven klinisk studie genomförts i patienter med Huntingtons sjukdom.[6] I denna kliniska studie har man utvärderat effekten av att tysta ner Huntingtin-genen med hjälp av en genterapi-metod. Tanken är att om man tar bort Huntingtin så stannar sjukdomen av. De resultat av studien som hittills presenterats har dock inte varit enbart positiva och en kritik mot studien som förts fram är att både den muterade och den friska kopian av Huntingtin-genen stängs av. Detta kan vara problematiskt då icke-muterat Huntingtin troligtvis spelar en viktig roll i hjärnans celler. I vår studie använde vi oss av CRISPR-baserad genredigering för att replikera denna kliniska studie i våra reprogrammerade nervceller. Med hjälp av CRISPR så inaktiverade vi Huntingtin-genen, både den muterade och icke-muterade kopian, i de omprogrammerade nervcellerna från patienter med Huntingtons sjukdom och studerade effekten av detta. Våra resultat stödjer idén om att det är viktigt att bibehålla den friska kopian av Huntingtin-genen då det verkar som att denna spelar en viktig roll i regleringen av autofagi. Faktum är att våra resultat indikerar att inaktivering av både den muterade och icke-muterade kopian kan leda till kraftiga biverkningar som snarare bidrar till ett snabbare sjukdomsförlopp än motsatsen. Våra resultat stödjer att om man ska ta fram en terapi som syftar till att tysta ner Huntingtin-genen med genterapi så måste denna vara specifik till den muterade kopian.

ÖKAD KUNSKAP OM ÅLDERSRELATERADE SJUKDOMAR

Vi hoppas att vårt nya modellsystem är starten på ett antal nya metoder att studera kombinationen av ålder, gener och sjukdom i laboratoriet. En intressant aspekt av vår nya teknik är att den kan användas inte bara för Huntingtons sjukdom utan även för andra mer vanliga åldersrelaterade neurodegenerativa sjukdomar, såsom Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom. Antalet patienter med dessa neurodegenerativa sjukdomar ökar konstant i det åldrande samhället och att utveckla nya behandlingar för dessa sjukdomar är därför av största vikt. Vi tror att vår metod eller ytterligare utvecklade varianter av tekniken har en god möjlighet att bidra till att öka förståelsen för dessa sjukdomar och på så sätt bidra till nya, mer effektiva framtida behandlingsstrategier.



JOHAN JAKOBSSON
Professor i neurovetenskap, Institutionen för experimentell medicinsk vetenskap, Lunds universitet
johan.jakobsson@med.lu.se

Referenser

1. MacDonald M. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. Cell 1993; 72:971-983.
2. Drouin-Ouellet J, et al. REST suppression mediates neural conversion of adult human fibroblasts via microRNA-dependent and -independent pathways. EMBO Mol Med 2017; 9:1117-1131.
3. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. Genome Biol 2013; 14:R115.
4. Pircs K, et al. Distinct subcellular autophagy impairments in induced neurons from patients with Huntington's disease. Brain 2022; 145:3035-3057.
5. Klionsky DJ, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)(1). Autophagy 2021; 17:1-382.
6. Tabrizi SJ, et al. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. N Engl J Med 2019; 380:2307-2316.

SWEMODIS årliga möte kring Parkinsons sjukdom och andra rörelsestörningar

Den 10–11 november 2022 hölls SWEMODIS' 6:e årliga möte kring Parkinsons sjukdom och andra rörelsestörningar. De två intensiva dagarna samlade mer än 160 läkare och sjuksköterskor verksamma inom området. Här följer en kort sammanfattning av föredragen.

Mötet öppnades av Per Odin, professor vid Lunds universitet, vetenskaplig sekreterare i SWEMODIS och ordförande för Scandinavian Movement Disorder Society (SCANDMODIS). Han hälsade deltagarna välkomna och konstaterade att mötet 2022 var det största SWEMODIS-mötet hittills.

DIAGNOS OCH DIFFERENTIALDIAGNOS

Professor **Filip Bergquist**, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, talade om diagnos av Parkinsons sjukdom och andra sjukdomar med likartade symtom, så kallad parkinsonism. Kriterierna för parkinsonism är nedsatt rörelseförmåga (bradykinesi) samt ofrivilliga skakningar i vila (vilotremor) och/eller stelhet (rigiditet). Bland dessa patienter har endast 70–80 procent Parkinsons sjukdom. För diagnos används den uppdaterade bedömningsskalan från Movement Disorder Society.[1] Även i Parkinsonregistret finns olika formulär som underlättar diagnosarbetet.

För att ställa diagnosen Parkinsons sjukdom hos en patient med parkinsonism tar man hjälp av stödjande kriterier som god effekt av dopamin, luktbortfall och förekomst av levodopa-utlöst överrörlighet (dyskinesi). Absoluta exklusionskriterier, som säkert utesluter Parkinsons sjukdom, är bland annat frontallobsdemens och normalt svar på gammakameraundersökning (DaTSscan). Andra exklusionskriterier är mer osäkra och måste vägas mot de stödjande kriterierna. Hit hör bland annat tidiga problem med tal och sväljförmåga, biljud vid inandning, upprepade fall under de första tre åren, framåtböjd nacke, symmetrisk dubbelsidig parkinsonism och avsaknad av icke-motoriska symtom som störd REM-sömn, nedsatt luktsinne och förstoppning.

Exklusionskriterierna ger ofta en indikation om den bakomliggande sjukdomen. Till exempel associeras oförmåga att rikta blicken nedåt (vertikal blickpares) med progressiv supranukleär pares (PSP) och snabba blodtrycksfall (tecken på autonom svikt) med multipel systematrofi (MSA) eller Lewybody-demens.



Professor Filip Bergquist, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

> *Kriterierna för parkinsonism är nedsatt rörelseförmåga (bradykinesi) samt ofrivilliga skakningar i vila och/eller stelhet.*



De nationella riktlinjerna rekommenderar att magnetröntgenundersökning (MRT) erbjuds till patienter med parkinsonism, framför allt för att utesluta andra orsaker till symtomen, som till exempel minskat flöde i hjärnans blodkärl. Enligt riktlinjerna kan även DaTScan användas vid svårdiagnostiserad parkinsonism, men värdet är begränsat. Vidare kan positronemissionstomografi (PET) med fluoroxiglukos (FDG) ge information som särskiljer de olika atypiska parkinsonsjukdomarna. Detsamma gäller laboratoriediagnostik, även om metoden fortfarande inte är helt etablerad.

ANAMNESENS BETYDELSE

Neurolog **Anders Johansson**, Karolinska Universitetssjukhuset, berättade om hur man som läkare kan gå till väga för att erhålla en utförlig och korrekt anamnes. Han betonade att god vård vid Parkinsons sjukdom handlar om att lindra besvär och höja livskvaliteten, vilket förutsätter stor förståelse för den enskilda patientens situation.

Läkaren bör låta patienten sätta agendan genom att fråga vad denne vill ta upp under besöket. Därefter får patienten berätta om ett vanligt dygn, inklusive sömnen. Det ger inte bara information om hur sjukdomen påverkar vardagen utan även mycket parkinsonspecifik information, till exempel on/off-fluktuationer och hur väl medicineringen fungerar.

Läkaren kompletterar sedan patientens berättelse genom att fråga om specifika symtom. Hur viktiga är de för patienten och när uppträder de? Frågor om motoriska symtom liknar de som används i skattningsskalorna, men innefattar även on- och off-tid. Även icke-motoriska symtom och frågor som rör levnadsvanor tas upp, liksom frågor om vad i vardagen som är besvärligt.

Medicineringen är en annan viktig fråga. Förekommer dosglapp på morgonen? Hur lång tid tar det för medicinen att verka? Händer det att en dos fungerar dåligt?

– Det kan vara betydelsefullt att i detalj ta reda på hur patienten tar sin medicin. Om man till exempel sväljer tabletterna med bara lite saliv i stället för vatten så kan det fördröja effekten, förklarade Anders Johansson.

Frågor om de mentala processerna är ofta känsliga och tas därför lämpligen upp sist. Det kan till exempel gälla depression, hallucinationer, ångest och nedsatt minnesfunktion, liksom eventuella beroenden, till exempel spel- eller sexmissbruk. Här kan även de anhöriga vara till hjälp.

Innan mötet avslutas bör läkaren försäkra sig om att samtalet verkligen har berört de frågor som patienten ville ta upp. Patienter som är registrerade i Parkinsonregistret kan före besöket själva fylla i många av de uppgifter som tas upp i anamnesen.[2] Man kan även be patienten fylla i en så kallad VAS-skala (visuell analogskala) före besöket.

VANLIGA FRÅGOR OM BEHANDLING

Professor **Dag Nyholm**, Akademiska sjukhuset i Uppsala, gav en översikt av behandlingen vid Parkinsons sjukdom. Han berättade att levodopa har funnits

sedan 1970-talet och att medlet i dag ofta ges tillsammans med olika hämmare som fördröjer nedbrytningen av levodopa. Levodopa omvandlas till dopamin efter att ha passerat från blodet in i hjärnan. Sedan mitten av 1990-talet har många nya preparat tillkommit, bland annat dopaminagonister som efterliknar och ersätter dopamin genom att binda till samma nervcellsreceptorer som dopamin, och MAO-B-hämmare som bromsar nedbrytningen av dopamin i hjärnan.

Därefter presenterade och besvarade Dag Nyholm en rad vanliga frågor om behandling av Parkinsons sjukdom. Några av de frågor som togs upp var:

Ska behandling påbörjas genast? Enligt SWEMODIS' riktlinjer bör behandling påbörjas så snart motoriska symtom uppträder.[3] Eftersom motoriska symtom oftast är orsaken till att man söker vård bör alltså behandlingen påbörjas genast.

Ska man börja med levodopa, en agonist eller en hämmare? Enligt riktlinjerna kan man välja vilken som helst om patienten är yngre än 50 år, men ofta börjar man med en dopaminagonist. För patienter i åldern 50–75 år är det vanligare att börja med levodopa, och för patienter över 75 år bör man alltid börja med levodopa. Beroende på individen och eventuella biverkningar kan kombinationsbehandling vara att föredra framför behandling med bara ett läkemedel. Det är inte ovanligt att läkare väntar med att starta med levodopa eftersom man tror att behandlingen med tiden kan leda till överrörlighet (dyskinesi). Studier har dock visat att överrörlighet är mer kopplat till sjukdomens fortskridande i sig än till medicinen.

Upphör medicinens verkan efter fem år? Nej, generellt finns ingen sådan gräns. Även om effekten kan avta med tiden har levodopa positiv effekt även i senare stadier.

Kan man ta levodopa i samband med måltider? Ämnen i maten, till exempel animaliska proteiner och fett, kan konkurrera med levodopa eller sakta ner matsmältningsprocessen, vilket kan påverka effekten. Men om man inte har svåra fluktuationer kan man av bekvämlighetsskäl mycket väl ta medicinen i samband med måltider.



Professor Dag Nyholm, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

> *Eftersom motoriska symtom oftast är orsaken till att man söker vård bör alltså behandlingen påbörjas genast.*

Ska man vänta med avancerad behandling så länge som möjligt? Vid besvärande off-perioder eller fluktuationer, liksom vid svårbehandlad tremor, bör man överväga att remittera patienter för en terapikonferens inför beslut om avancerad behandling innan de har nått doseringen fem gånger per dag. Ett generellt råd är att optimera tablettbehandlingen innan man överväger avancerad behandling.

TREMOR – DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING

Professor **Håkan Widner** vid Skånes universitetssjukhus i Lund talade om tremor, hur olika tremortillstånd indelas och de nya riktlinjer som tagits fram av SWEMODIS.[4]

Tremor är darrningar, det vill säga upprepade, rytmiska rörelser vid en led, till exempel en handled, antingen vid rörelse (aktionstremor) eller i vila (vilotremor). Aktionstremor är typisk för sjukdomen essentiell tremor medan vilotremor är typisk för Parkinsons sjukdom, även om 30 procent av parkinsonpatienter inte uppvisar någon tremor.

Den kliniska undersökningen innebär att patienten observeras i olika situationer. Exempelvis tyder darrningar i en avlastad extremitet på Parkinsons sjukdom, medan darrningar i en pendlande extremitet kan tyda på essentiell tremor. Viktiga associerade symtom är svårighet att koordinera frivilliga muskelrörelser (ataxi) och ofrivilliga ihållande muskelsammandragningar (dystoni). Besvären förvärras av bland annat nikotin, koffein och stress.

Tremorns frekvens, amplitud och rytmicitet kan mätas, bland annat med hjälp av en rörelsedetektor, till exempel en PKG-klocka som bärs på armen och som registrerar rörelser medan man lever sitt liv som vanligt. Dessa mått har dock begränsat diagnostiskt värde. Olika bedömningsskalor, däribland QUEST[5] kan vara till hjälp vid undersökningen. Även observation i vila, liksom vardagliga aktiviteter såsom att dricka och äta med bestick eller utföra finmotoriska rörelser (till exempel rita en bestämd figur), kan ge värdefull information.

Läkemedelsframkallad tremor förekommer framför allt hos äldre personer till följd av försämrad njurfunktion. Interaktioner mellan olika mediciner kan försvåra diagnosen och en fullständig läkemedelslista är absolut nödvändig. Vissa astmaläkemedel och läkemedel mot epilepsi kan ge upphov till tremor, liksom litium, som används för att behandla mani och depression.

Tremor kan behandlas med läkemedel eller med djup hjärnstimulering (DBS). Essentiell tremor behandlas framför allt med betablockerare. En ny metod, framför allt vid essentiell tremor, är magnetresonansstyrt ultraljud. Metoden används endast på ena sidan av hjärnan – på grund av risk för biverkningar vid bilateral användning – och är ännu inte tillgänglig i Sverige.

BEHANDLING AV ICKE-MOTORISKA SYMTOM

Professor **Ray Chaudhury**, King's College i London, talade om evidensbaserad behandling av apati, ångest, depression och psykos. Dessa icke-motoriska symtom påverkas på olika sätt av dopaminstimulerande läkemedel; depression, ångest och apati minskar vanligen, medan psykos förvärras. Ångest och depression är vanligare hos yngre patienter, medan apati och psykos är vanligare hos äldre. Kvinnor drabbas

oftare av depression och psykos, medan män oftare lider av apati. Symtomen påverkas även av en rad andra faktorer, till exempel motoriska problem, sömnsvårigheter, stress och smärta.

För att ställa diagnosen kan validerade bedömningsskalor från Movement Disorder Society användas. Vissa av frågeformulären fylls i av patienten, vilket underlättar och sparar tid.

Forskning har visat att genetiska faktorer kan göra vissa patienter mer mottagliga för ångest och depression. Pågående forskning omfattar även avbildningstekniker för att påvisa fysiologiska förändringar i samband med icke-motoriska symtom.

Enligt en uppdaterad genomgång av behandlingen av icke-motoriska symtom är det endast pramipexol och venlafaxin som än så länge har påvisad effekt mot parkinsonrelaterad depression.[6] Det pågår dock flera kliniska försök med olika tekniker för att lindra depression och ångest, bland annat elektrisk eller magnetisk stimulering, psykoterapi, akupunktur och förändring av tarmfloran.

Apati kännetecknas av minskad initiativförmåga, minskat intresse för kontakt med andra och minskad förmåga att uppleva känslor. Apati kan uppträda tillsammans med depression, och behandling av de två tillstånden ges ofta samtidigt. Dopaminagonister och antikolinerga läkemedel (som hämmar nedbrytningen av acetylkolin) har visat sig ha god effekt vid apati.

Tidiga tecken på psykos kan vara dubbelseende, frysta rörelser och missbedömning av avstånd, medan en falsk känsla av närvaro, illusioner, hallucinationer och vanföreställningar tyder på utvecklad psykos. Behandlingen bygger bland annat på att återupprätta en jämn dygnsrytm och en känd vardagsmiljö, åtgärda så kallade triggerfaktorer som infektioner, uttorkning och obalans i elektrolytnivåer, och se över medicineringen – bland annat kan antikolinerga läkemedel behöva sättas ut. Antipsykosmedel kan sättas in om symtomen kvarstår under längre tid.

ÄRFTLIG PARKINSONS SJUKDOM

Andreas Puschmann, neurolog vid Skånes universitetssjukhus i Lund och Lunds universitet, berättade att minst sex olika genetiska förändringar har visats kunna orsaka eller öka risken för Parkinsons sjukdom. Tre av dessa är dominanta, vilket innebär att det räcker med att en förälder har anlaget för att det ska ärvas, medan tre är recessiva, vilket kräver att båda föräldrarna har anlaget. Förändringar i de dominanta generna orsakar vanligen Parkinsons sjukdom i högre ålder och är ofta geografiskt eller kulturellt begränsade. Förändringar i recessiva gener däremot orsakar vanligen Parkinsons sjukdom i låg eller mycket låg ålder och ger färre icke-motoriska symtom än den dominanta formen. Även om man kan se vissa geografiska mönster även för den recessiva formen är risken liten för att en enskild patient ska föra sjukdomen vidare till sina barn.

Parkinsons sjukdom orsakad av genetiska förändringar är ovanligt och det är därför inte rekommenderat att alla parkinsonpatienter genomgår genetisk testning. Testning ska framför allt göras på unga patienter och på patienter som har parkinsonism i släkten. Många komplexa neurologiska symtom är associerade med specifika genetiska störningar, och genetisk diagnos är redan i dag ett effektivt verktyg med en träffsäkerhet på upp till 50 procent hos unga patienter.



Andreas Puschmann, neurolog vid Skånes universitetssjukhus i Lund och Lunds universitet.

> *Testning ska framför allt göras på unga patienter och på patienter som har parkinsonism i släkten.*

– En genetisk diagnos är värdefull genom att ge patienten klart besked och genom att avlasta eventuell skuld – då behöver man inte fundera över andra orsaker. Dessutom kan det ge underlag för genetisk rådgivning till patienten, sade Andreas Puschmann.

Genetisk testning kan även vägleda valet av behandling. Bland annat visar en studie att patienter med mutation i GBA-genen kan vara mindre lämpade för DBS.[7]

Många ännu okända faktorer, till exempel interaktionen mellan flera olika genförändringar, gör att resultaten från genetiska tester många gånger alltjämt är osäkra och svårtolkade. Mycket forskning återstår.

ATYPISK ATYPISK PARKINSONISM

Professor **Kailash Bhatia** från UCL Queen Square Institute of Neurology, London redogjorde för atypiska former av atypisk parkinsonism, det vill säga ovanliga tillstånd som inte direkt kan tillskrivas någon av de vanliga formerna av atypisk parkinsonism: MSA, PSP eller kortikobasal degeneration (CBD).

– Det finns många, ofta ovanliga, tillstånd och sjukdomar som ger parkinsonliknande symtom, så man måste vara uppmärksam på symtom som inte helt passar in i bilden för de ”vanliga” formerna av atypisk parkinsonism, betonade Kailash Bhatia.

Symtomen vid atypisk parkinsonism stämmer inte alltid helt med de typiska symtomen för dessa sjukdomar. Till exempel skulle en patient med parkinsonism och vertikal blickpares kunna få diagnosen PSP. Men om patienten är ung och sjukdomsutvecklingen snabb, så talar detta emot PSP. Man måste då börja titta på mindre vanliga sjukdomar. Genetisk testning, biomarkörer och avbildningstekniker kan användas i diagnosarbetet.

Svåridentifierad atypisk parkinsonism kan också orsakas av något som tillkommit till följd av annan sjukdom eller skada. Exempel är infektioner, metabola eller vaskulära störningar och vissa typer av hjärninflammation.



Professor Alice Nieuwboer vid universitetet i Leuven, Belgien.

Det finns ännu inga bevis för att fysisk träning kan påverka sjukdomsprocessen i sig, men studier pågår.

FYSISK AKTIVITET

Professor **Alice Nieuwboer** vid universitetet i Leuven, Belgien redogjorde för forskningen avseende fysisk träning vid Parkinsons sjukdom. Träning gör att parkinsonpatienter kan utnyttja så mycket som möjligt av sin återstående motoriska och kanske också sin neurologiska kapacitet, och dessutom förbättra livskvaliteten och motståndskraften mot framtida neuromotoriska försämringar.[8] Träning har även positiva effekter på icke-motoriska symtom.

– Det finns ännu inga bevis för att fysisk träning kan påverka sjukdomsprocessen i sig, men studier pågår, sade Alice Nieuwboer.

Möjliga problem som kan uppstå i samband med träning är muskelsmärtor, hjärt-kärlkomplikationer och fallskador, och riskerna ökar i takt med att sjukdomen fortskrider. Icke-motoriska faktorer som ångest, apati, sömnlöshet och kognitiva problem påverkar viljan att träna, och generellt minskar tiden för fysisk aktivitet drastiskt allt eftersom tillståndet försämras.

Det är ännu inte klarlagt exakt vilken typ av träning som är bäst för parkinsonpatienter. Det finns dock indikationer på att högintensiv träning har god effekt på gång- och balansproblem.

Försök har visat att uthållighetsträning (aerob träning), till exempel motionscykel, ökar konnektiviteten i delar av hjärnan och har stabiliserande verkan på sjukdomsutvecklingen.[9] Balans- och styrkeövningar, till exempel Tai Chi, har visat sig kunna minska risken för fall. Andra möjliga kandidater är gångträning, pilates, dans och boxning.

MARKÖRER FÖR ATYPISK PARKINSONISM

Professor **Brit Mollenhauer,** University Medical Center Göttingen, Tyskland, talade om kemiska och biologiska biomarkörer för atypisk parkinsonism. Korrekt diagnos vid parkinsonism är viktig för att patienten ska få rätt behandling och har betydelse vid urvalet av patienter till kliniska studier. I dag är upp till 50 procent av parkinsondiagnoserna under de första fem åren felaktiga.

Mängden alfasynuklein i ryggmärgsvätska har visat sig vara en osäker markör för att skilja mellan Parkinsons sjukdom och atypisk parkinsonism. Däremot har studier visat att mängden av proteinet neurofilament light chain (NfL) i ryggmärgsvätskan är högre hos personer med atypisk parkinsonism än hos de med Parkinsons sjukdom. Nya tekniker har även möjliggjort provtagning i blod, och skillnaderna kan ses redan i tidiga sjukdomsstadier. Exempel på andra biomarkörer som visat sig vara användbara är de inflammatoriska markörerna GFAP (glia-fibrillärt surt protein) och YLK-40 (kitinas 3-liknande protein 1).

För att skilja mellan olika former av atypisk parkinsonism behövs dock fler och mer specifika markörer. Ett exempel på en nyligen utvecklad metod som kan förenkla och påskynda diagnosen är proximity extension assay (PEA), där specifika antikroppar bundna till DNA fungerar som ett signalsystem för upptäckt av specifika proteiner och som möjliggör samtidig analys av många olika biomarkörer.

– I framtiden kommer en kombination av kemiska och biologiska markörer, avbildningstekniker och kliniska funktionstester att förbättra både diagnos och behandling av patienter med atypisk parkinsonism, avslutade Brit Mollenhauer.

BEHANDLINGSSTRATEGIER VID ATYPISK PARKINSONISM

Florian Krismer, neurolog vid Medical University Innsbruck, Österrike redogjorde för olika behandlingsstrategier vid atypisk parkinsonism. Eftersom man ännu inte har några effektiva sätt att motverka sjukdomsutvecklingen inriktas behandlingen framför allt på att lindra symtomen.

De grundläggande strategierna för symtomatisk behandling vid MSA har inte ändrats under de senaste 10–15 åren. Nya möjliga terapier har dock prövats. Bland annat har man undersökt tillväxthormon och stamcellsterapi som möjliga sätt att understödja nervcellsbildningen i hjärnan, och ett flertal studier är inriktade på strukturen hos och aggregeringen av alfa-synuklein. Ännu har man dock inte kunnat dra några säkra slutsatser av dessa undersökningar.

En studie för att undersöka om antibiotikumet minocyklin kan verka skyddande på hjärnans nervceller visade inte någon effekt på vare sig symtom eller sjukdomsutveckling. En PET-undersökning av ett urval av patienterna antydde dock att minocyklin möjligen kan påverka aktiveringen av mikrogliaceller.[10] Fortsatta studier krävs.

Inte heller behandlingen för PSP har förändrats särskilt mycket. Den inriktas ofta mot Tau, ett naturligt protein i hjärnan som bildar aggregat vid vissa neurodegenerativa tillstånd, till exempel Alzheimers sjukdom. Följderna av aggregeringen motverkas av bland annat substansen davunetide, men resultat från försök med davunetide vid PSP har gett negativa resultat.[11]

Sammanfattningsvis finns det ett flertal pågående studier inriktade på olika typer av behandlingar av MSA och PSP, men ännu inte några övertygande positiva resultat kommit från dessa.

RIKTLINJER OCH PARKINSONREGISTRET

En presentation av de senaste nyheterna i de nationella riktlinjerna och Parkinsonregistret leddes av **Sven Pål-**



Neurolog på Sven Pålhagen, Karolinska Universitetssjukhuset.

> *Riktlinjerna utgör underlag för prioriteringar och resursfördelning inom parkinsonvården.*

hagen, neurolog på Karolinska Universitetssjukhuset. Riktlinjerna utgör underlag för prioriteringar och resursfördelning inom parkinsonvården och är främst avsedda för politiker, beslutande tjänstemän och verksamhetschefer, men även för yrkesverksamma inom området.

Mathias Sundgren, även han neurolog på Karolinska Universitetssjukhuset, berättade att de nationella riktlinjerna har fått en översyn under 2021–22 och att en revision av samtliga delar pågår. Arbetsgruppen koordineras av Mathias Sundgren och Karin Gunnarsson, Örebro.

Till de viktigaste förändringarna hör att underlaget för behandling av depression har uppdaterats och att behandling med antidepressiva läkemedel och kognitiv beteendeterapi (KBT) har getts hög prioritet. Behandlingen av apati med icke-dopaminerga läkemedel har uppdaterats men har ännu inte getts speciell prioritet (FoU-rekommendationen ligger kvar). Vidare har rehabilitering fått starkare betoning.

Man har även uppdaterat underlaget för träning på gång- eller löpband, gång- och balansträning och gånginriktad rehabilitering med så kallad cueing, som syftar till att motverka låsningar med hjälp av olika signaler. De två sistnämnda har även fått högre prioritet. Dysfagi och nedsatt röststyrka har getts större betydelse. Pumpbehandling innefattar nu både Duodopa och Lecigon.

Per Odin berättade att det svenska Parkinsonregistret, som funnits i tio år, nu innehåller data om mer än 11.000 patienter och sannolikt är världens största register i sitt slag. Registret tillåter att patienter själva lägger in information som sedan kan användas som underlag vid vårdbesök.

Anslutningsgraden är god, och nästan alla enheter i landet som har parkinsonpatienter deltar. Täckningsgraden är emellertid relativt måttlig – 40 procent avseende samtliga patienter och drygt 60 procent avseende patienter med avancerad terapi, och den information som förs in i registret är inte alltid komplett. Användarna kan enkelt skapa diagram för en rad olika parametrar, till exempel täckningsgrad för olika regioner, tid till diagnos och behandling, läkemedelsanvändning, antal patienter med avancerad behandling och utbredningen av neuropsykiatriska symtom.



Neurolog Mathias Sundgren, Karolinska Universitetssjukhuset.

> *Till de viktigaste förändringarna hör att underlaget för behandling av depression har uppdaterats.*



Professor Per Odin, Lunds universitet.

> *Parkinsonregistret är redan i dag ett värdefullt och användbart verktyg, och med gemensamma krafter kan vi göra det ännu bättre*

– Parkinsonregistret är redan i dag ett värdefullt och användbart verktyg, och med gemensamma krafter kan vi göra det ännu bättre, sa Per Odin.

Linnea Edman-Persson är ny koordinator för svenska Parkinsonregistret. Hon berättade om en kvalitetsbedömning av registret som gjorts genom att man jämfört patienters registerinformation med deras journaler. Data hämtades från fyra centra: Solna, Uppsala, Göteborg och Lund. Resultatet visade god överensstämmelse överlag.

WORKSHOPS OM VÅRDEN

Ett antal kortare föredrag med efterföljande diskussion handlade om organisationen av parkinsonvården.

Erika Franzén, professor i fysioterapi vid Karolinska Institutet, berättade om de svenska riktlinjerna för fysioterapi vid Parkinsons sjukdom, en lättillgänglig sammanställning av befintlig evidens gällande fysioterapeutiska insatser för personer med Parkinsons sjukdom.[12] De baseras bland annat på FYSS (fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling), So-

cialstyrelsens riktlinjer och europeiska riktlinjer.

Samarbete mellan olika yrkesgrupper är av största vikt vid vården av parkinsonpatienter. Ett gott exempel är det holländska nätverket ParkinsonNet.[13] Liknande nätverk borde kunna upprättas även i Sverige.

Johan Lökk, neurolog på Karolinska Universitetssjukhuset, talade om omhändertagandet av patienter med långt framskriden Parkinsons sjukdom. Han framhöll att vården av dessa patienter ska utmärkas av ett individualiserat, integrerat arbetssätt där även de anhöriga är delaktiga, med stort fokus på livskvalitet. Alla i teamet ska vara insatta och samarbeta väl. De måste också måste vara lyhörda – det är inte alltid de mest framträdande symtomen som är mest besvärande för patienten.

Alla symtom behöver inte vara relaterade till Parkinsons sjukdom. För äldre patienter, till exempel, kan många symtom höra samman till åldrandet snarare än med sjukdomen. Vidare behöver man vara uppmärksam på oväntade statusförändringar, som kan orsakas av bland annat infektioner, uttorkning, hjärt-kärlsjukdom eller dålig följsamhet till medicineringen.

– Det finns alltid något man kan göra för patienten, även i sjukdomens slutfas, och det finns fungerande behandlingar för många symtom, konstaterade Johan Lökk.

I samband med vård av patienter med långt framskriden sjukdom kan man behöva ta ställning till svåra frågor utan självklara svar. Vad, till exempel, gör man när patienten inte längre kan äta eller andas själv? Vad tycker de anhöriga? Ska patienten alltid tas in på sjukhus?

Dr **Jonathan Timpka**, Lunds universitet, tog upp frågor om arbete vid Parkinsons sjukdom. Arbetsförmågan påverkas tidigt, redan flera år före diagnosen. Yngre personer upplever ofta mer stigma och söker därför inte gärna stöd på arbetsplatsen. De motoriska symtomen (skakningar, stelhet) upplevs som mest besvärande, medan trötthet och stresskänslighet ofta är de mest besvärliga icke-motoriska symtomen. Ångest och depression blir framför allt viktigt när arbetslivet väl avslutats.

Det är vanligt att patienter slutar arbeta inom några få år efter parkinsondiagnosen, även de som insjuknar i lägre åldrar. Arbetsplatsanpassningar kan underlätta fortsatt arbete, men inte sällan saknas resurser till detta. Åtgärderna behöver vara individanpassade och samarbetet mellan vårdgivare, arbetsgivare och försäkringskassa måste fungera. Både patient och arbetsgivare behöver utbildas.

I den efterföljande diskussionen påpekades att det finns möjlighet till så kallad förebyggande sjukpenning, som tillåter att en del av arbetstiden ägnas åt fysisk eller annan träning enligt en rehabiliteringsplan.

FALLBASERADE PRESENTATIONER

Ett antal presentationer och diskussioner baserade på patientfall tydliggjorde några av de utmaningar som vården av patienter med Parkinsons sjukdom kan innebära.

Professor **Gesine Paul-Visse** från Lunds universitet berättade om de speciella överväganden man som läkare ställs inför då patienter som immigrerat till Sverige långväga ifrån besöker sina hemländer. Ett exempel gällde en patient som tillfälligt reste tillbaka till hemlandet och där fick problem med överrörlighet. Patienten uppmanades då att upphöra med rasagilin (en MAO-hämmare) och fick vid återkomsten till Sverige amantadin (en dopaminagonist).



Professor Gesine Paul-Visse, Lunds universitet.

> *Sätter man in avancerad behandling ska man vara medveten om att samma teknik kanske inte finns att tillgå i hemlandet.*



Professor Nil Dizdar, Universitetssjukhuset i Linköping.

> *Patienterna måste så långt det är möjligt själva få bestämma vilken behandling som ska sättas in.*

– Sätter man in avancerad behandling ska man vara medveten om att samma teknik kanske inte finns att tillgå i hemlandet, framhöll Gesine Paul-Visse.

Gesine Paul-Visse beskrev även en ung patient som blev gravid och de förändringar i behandlingen det föranledde. Patienten fick fortsätta med levodopa men avsluta behandlingen med amantadin på grund av risken för fosterskador. Graviditeten gick bra, liksom förlossningen.

Professor **Nil Dizdar**, Universitetssjukhuset i Linköping, redogjorde för frågeställningar kring avancerad terapi, det vill säga pumpbehandling eller DBS. Med hjälp av patientfall illustrerade hon utredningsarbetet inför valet av behandling och de olika preferenser patienter kan ha.

– Patienterna måste så långt det är möjligt själva få bestämma vilken behandling som ska sättas in. Det är ju

trots allt de som ska leva med den, sade Nil Dizdar.

Även om en patient från början har en mycket bestämd preferens, bör ändå alla alternativ presenteras för och diskuteras med patienten.

Nil Dizdar beskrev också den praktiska proceduren för att starta en patient på Duodopa och framhöll fördelarna med att ställa in dosen i hemmiljö. Inte minst ger ett normalt, aktivt vardagsliv goda förutsättningar för att snabbt uppnå optimal dosering.

Filip Bergquist beskrev ett fall där man som kompletterande stöd för att hitta rätt dosering monitorerade patienten med hjälp av en PKG-klocka. Han framhöll dock att man inte ska övertolka PKG-resultaten, utan alltid beakta patientens berättelse.

Filip Bergquist visade också en ny teknik för att snabbt och enkelt föra dagbok över parkinsonsymtomen med hjälp av färgkodade knappar på en armburen klocka.[14] Data från teknisk monitorering kan med fördel även användas som ett pedagogiskt hjälpmedel för att öka patientens förståelse för hur sjukdomen och behandlingen fungerar.

Professor **Per Svenningsson,** Karolinska Universitetssjukhuset, presenterade patientfall med atypisk parkinsonism, framför allt PSP och MSA. Vertikal blickpares och balansproblem är typiska för PSP, men symtombilden kan vara mycket komplex och sjukdomen har flera underformer. Reviderade kriterier för klinisk diagnos finns tillgängliga online.[15]

För MSA har uppdaterade diagnoskriterier nyligen publicerats.[16] Typiska symtom är bland annat plötsliga blodtrycksfall utan pulsökning, problem att tömma blåsan och parkinsonism som svarar dåligt på L-dopabehandling. Till det kommer en rad stödjande symtom, till exempel suckande andhämtning.

AVLÄGSNA ALFASYNUKLEIN FÖR ATT STOPPA PARKINSONS SJUKDOM?

Mötet avslutades med en debatt om huruvida det är möjligt att stoppa Parkinsons sjukdom genom att minska mängden alfasynuklein i hjärnan. Alfasynuklein är ett nervcellsprotein som ingår i Lewykroppar, ett slags aggregat som bildas i hjärnan vid bland annat Parkinsons sjukdom.

Håkan Widner hävdade att alfasynuklein inte är en stabil toxisk molekyl utan att den ständigt förändras. Vidare förekommer alfasynuklein inte fritt utan överförs mellan nervcellerna paketerat i ett slags membranbubblor (exosomer), vilket gör att det inte är tillgängligt för till exempel behandling med antikroppar. Studier har visat att de antikroppar mot alfasynuklein som testats inte har någon klinisk effekt. Ytterligare ett problem är att antikropparna har svårt att passera blod-hjärnbarriären. Studier har också visat att ytterligare faktorer krävs för att alfasynuklein ska bli toxiskt och orsaka sjukdom.

Professor **Gunilla Westermark** från Uppsala universitet menade att små aggregat (oligomerer) av ”felveckat” alfasynuklein (så kallade amyloider) kan påvisas i hjärn-ryggmärgsvätska hos patienter med Parkinsons sjukdom många år innan några symtom uppträder. Dessa oligomerer kan både tas upp av celler och överföras mellan celler, och därmed utgöra grund för aggregatbildning inuti cellerna. I djurförsök har en antikropp mot en viss typ av alfasynuklein visats förlänga livslängden.[17] Problemet är att hitta antikroppar som passar för just den typ av alfa-synuklein som orsakar sjukdom.



Text och foto:
HELENA NORDLUND
Frilansjournalist



Referenser

1. Postuma RB et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord 2018; 33:1601–8.

2. neuroreg.se/parkinsons-sjukdom/patientens-egen-registrering-per.

3. www.swemodis.se.

4. www.swemodis.se/wp-content/uploads/2021/03/Tremor-riktlinjer-2-revidering-2021-1.pdf.

5. www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/Quality-of-Life-in-Essential-Tremor-Questionnaire-QUEST.htm.

6. Seppi K et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. Mov Disord 2019; 34:180–98.

7. Pal G et al. Parkinson Disease and Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Cognitive Effects in GBA Mutation Carriers. Ann Neurol 2022; 91:424–35.

8. Schootemeijer S et al. Barriers and Motivators to Engage in Exercise for Persons with Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2020;10(4):1293-1299.

9. Johansson ME et al. Aerobic Exercise Alters Brain Function and Structure in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. Ann Neurol 2022; 91:203–16.

10. Dodel R et al. Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy: effect on clinical symptoms and [(11)C] (R)-PK11195 PET (MEMSA-trial). Mov Disord 2010; 25:97–107.

11. Boxer AL et al. Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet Neurol 2014; 13:676–85.

12. www.fysioterapeuterna.se/globalassets/professionsutveckling/kliniska-riktlinjer/dokument/svenska-riktlinjer-for-fysioterapi-vid-parkinsons-sjukdom.pdf.

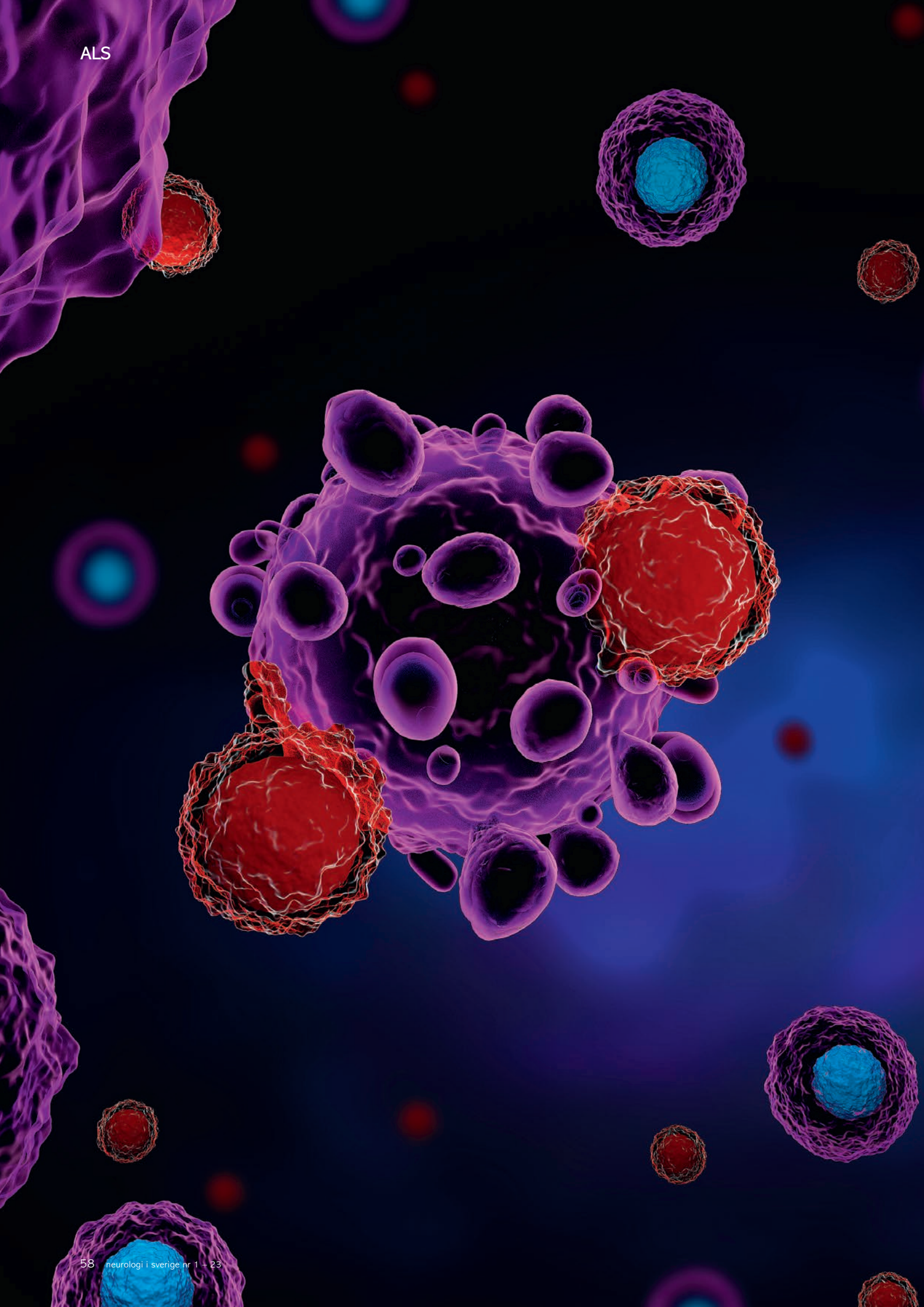
13. www.parkinsonnet.nl.

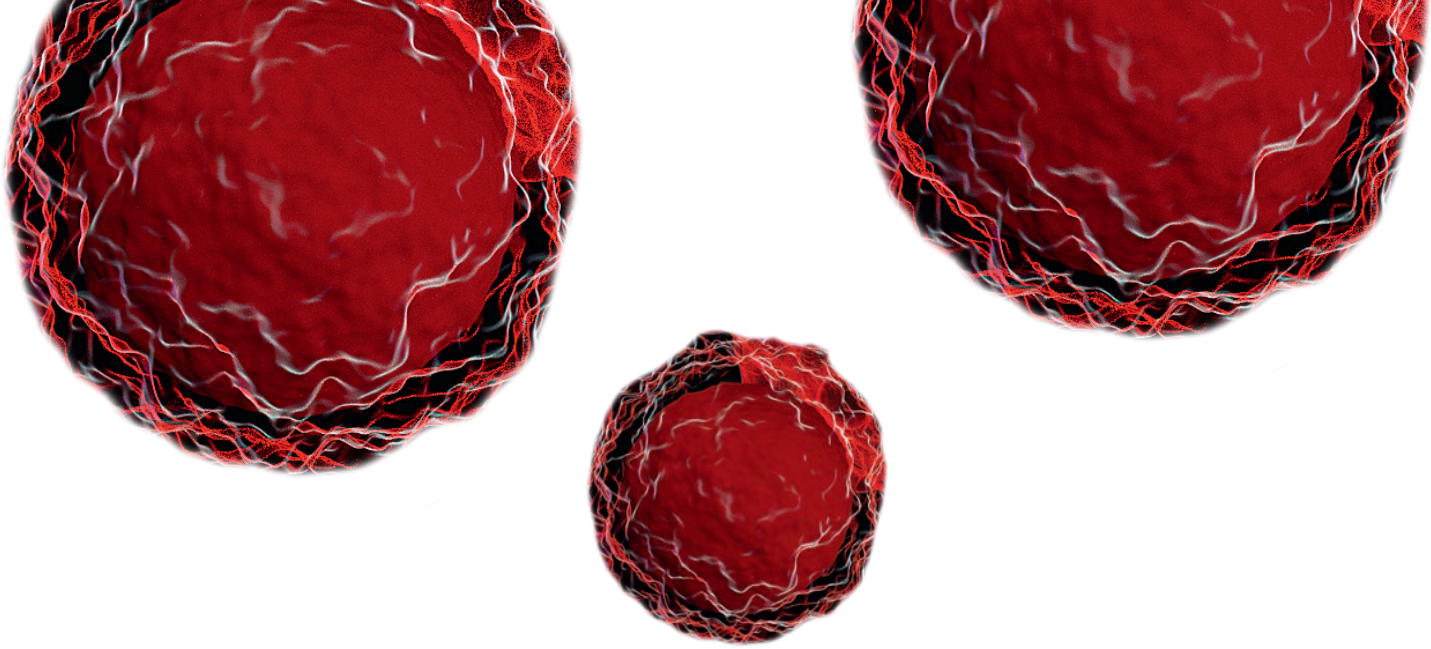
14. www.parkinsonsmartwatch.com/sv.

15. Höglinger GU et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. Mov Disord 2017; 32:853–64.

16. Wenning GK et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Mov Disord 2022; 37:1131–48.

17. Nordström E et al. ABBV-0805, a novel antibody selective for soluble aggregated α-synuclein, prolongs lifespan and prevents buildup of α-synuclein pathology in mouse models of Parkinson's disease. Neurobiol Dis 2021; 161:105543.





T-CELLSSVAR

vid diagnos av amyotrofisk lateral skleros förutsäger sjukdomsprogression

Liksom många andra neurodegenerativa sjukdomar förknippas amyotrofisk lateral skleros (ALS) med en rad inflammatoriska processer. Med tanke på det breda spektrum immunceller som är involverade och hur få studier som gjorts på människor är den exakta rollen av immunsystemet i patogenesen av ALS inte helt klarlagd. Nyligen visade ett forskarteam vid Karolinska Institutet att andelen $CD4^{+}FOXP3^{-}$ effektor-T-celler (Teff) är associerad med dålig överlevnad, medan en hög andel aktiverade regulatoriska T-celler (Treg) är fördelaktig. Utöver detta kan sammansättningen av T-cellers undergrupper förutsäga sjukdomsprogression. Slutligen påvisade single cell-RNA-sekvensering närvaro av klonalt expanderande $CD4^{+}$ cytotoxiska lymfocyter hos ALS-patienter, men inte hos kontroller.[1] **Solmaz Yazdani**, doktorand vid Institutet för miljömedicin på Karolinska Institutet och förstaförfattare till studien, beskriver fynden i denna artikel.

Immunsystemet styrs genom en känslig balans mellan *proinflammatoriska* komponenter (Teff) som utlöser de inflammatoriska kaskaderna och *antiinflammatoriska* komponenter (såsom Treg) som ansvarar för att dämpa den överdrivna inflammationen och återställa homeostasen i kroppen. I vår senaste studie fokuserade vi på populationen av $CD3^{+}$ T-lymfocyter. Det har tidigare visats att avlägsnande av T-celler i ALS-djurmodeller kan leda till snabbare progression av sjukdomen.[2,3] Vidare har visats att Treg-cellerna var associerade med en långsammare sjukdomsprogression och förlängd överlevnad i en musmodell av ALS.[2] Flera kliniska prövningar har visat lovande resultat för möjligheten att använda Treg-celler hos ALS-patienter.[4,5]

I analysen inkluderade vi en kohort av 89 patienter med nydiagnostiserad ALS, mellan mars 2016 och mars 2020. Kliniska data hos studiedeltagarna erhölls genom det svenska kvalitetsregistret för motorneuronsjukdomar.[6] Alla patienter följdes individuellt från diagnosdatum fram till dödsfall, användning av invasiv ventilation eller fram till den 7 oktober 2020, vid ALS Clinical Research Center vid Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm. Färskt blod och cerebrospinalvätska (CSF) samlades in från alla deltagare och med

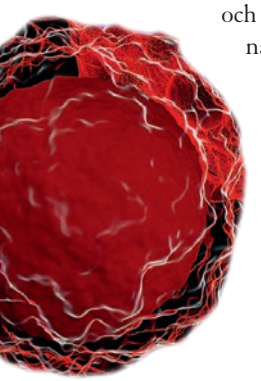


hjälp av flödescytometri kartlades den fenotypiska repertoaren av vissa pro- och antiinflammatoriska immunceller.

Vad kan immuncellerna berätta om sjukdomsförloppet vid ALS?

ALS är en sjukdom med stor variation av förväntad livslängd. Därför är det en fördel att ha tillgång till prognostiska faktorer som kan ge en bättre insikt om sjukdomsförloppet. Av denna anledning studerade vi först sambandet mellan immunbiomarkörerna och överlevnad vid ALS. Vi fann att andelen $CD4^+$ T-celler av totalt levande celler i blod visade ett omvänt samband med överlevnaden för ALS-patienterna (HR=1,49, 95% CI [1,05-2,11]), där den skadliga effekten primärt drevs av $CD4^+$-effektor-T-celler (HR=1,58, 95% CI [1,10-2,27]). I motsats till tidigare studier observerade vi inte ett starkt samband mellan totala andelen Treg-celler och risk för död. Vi fann dock att en hög kvot mellan aktiverad Treg (aTreg) och vilande Treg (rTreg) var associerad med en lägre risk för dödsfall (HR=0,63, 95% CI= [0,41-0,98]) vilket tyder på att den skyddande rollen hos Treg-celler som tidigare noterats, sannolikt kan hänföras till aktiveringsstatusen.

Vi studerade vidare sambandet mellan immunceller och sjukdomsprogression med hjälp av ALS functional rating scale-revised (ALSFRS-R) som sjönk kontinuerligt med tiden. Patienterna med högre nivåer av aTreg och aTreg/rTreg-kvot, eller lägre nivåer av rTreg i blodet, hade en långsammare minskning av ALSFRS-R, jämfört med andra ALS-patienter. Å andra sidan uppvisade alla patienter med såväl lägre nivåer av Teff-celler som de med högre nivåer av Treg-celler i CSF en mindre uttalad minskning av ALSFRS-R jämfört med patienter med motsatta cellmönster. Denna dubbla roll hos T-cellerna vid ALS kan delvis förklara varför kliniska prövningar med immunsuppressiva läkemedel mot ALS har misslyckats, eftersom dessa kan hämma både de gynnsamma och skadliga effekterna hos T-celler.

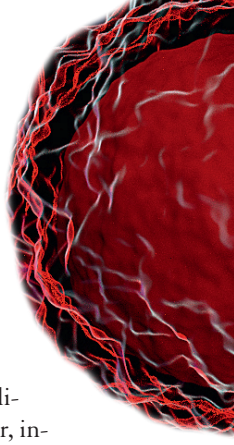


Kan immunprofilen i blod spegla immunprofilen i den intratekala miljön?

Tidigare studier om immunitet vid ALS har främst fokuserat på sammansättningen av leukocytundergrupper i blod med antagandet att det återspeglar immuniteten i det centrala nervsystemet. Därför testade vi om blod kunde fungera som en bra ersättare till immunprofilen i cerebrospinalvätska. Alla uppmätta T-cellsundergrupper var positivt korrelerade mellan blod och CSF med användning av Spearman-korrelation. Även om det faktum att korrelationskoefficienten varierade från 0,20 till 0,33 antyder att immunprofilen mätt i blod endast delvis förutsäger immunprofilen i den intratekala miljön. Därför bör framtida studier undersöka både blod och CSC för att få en mer omfattande förståelse av immunologiska processer vid ALS och andra hjärnsjukdomar.

Kan sammansättningen av T-celler i blod förutsäga sjukdomsprogression?

Förutom att studera T-cellsundergrupperna individuellt, försökte vi undersöka om sammansättningen av immuncellstyper också kan förutsäga sjukdomsförloppet. För detta ändamål gjorde vi en faktoranalys baserad på 5 faktorer. Dessa faktorer motsvarade 1) cellproliferation, 2) rTreg, 3) total Treg och aTreg, 4) effektor-T-celler och 5) FOXP3-expressionsnivåer. Vår analys visade att 10 procents ökning av poängen för faktor 2) (rTreg) var associerad med 14 procents högre risk för



> Sammanfattningsvis visar denna studie att T-cellers sammansättning och funktionella status i blod och CSF kan förutsäga överlevnad och sjukdomsprogressionens hastighet vid ALS.

dödsfall (HR=1,14, 95% CI [1,02, 1,27]), medan faktorerna 1) och 5) visade statistiskt signifikanta samband med progressionen av ALSFRS-R efter diagnos. Vi bedömde vidare om T-cellsundergrupperna kunde hjälpa till att stratifiera unika patientgrupper med hjälp av en klusteranalys. Fyra kluster av patienter identifierades i denna analys, där två av klustren skiljde sig från de andra två med avseende på faktor 2) och sjukdomsprogressionshastighet. Följaktligen kan den sammansatta T-cellsprofilen i blod förutsäga sjukdomsutvecklingen vid ALS.

Hur svarar immunsystemet annorlunda hos ALS-patienter jämfört med kontroller?

Vi utförde single cell-RNA-sekvensering (scRNA-seq) på CSF-celler insamlade från ytterligare fem ALS-patienter och fyra kontroller (två patienter med normaltryckshydrocefalus och två icke-inflammatoriska kontroller, varav en patient med cervikal radikulopati och en frisk kontroll). Påfallande nog uppvisade ALS-patienter T-cellreceptorexpansion i $CD4^+$ cytotoxiska lymfocyter såväl som i $CD4^+$ och $CD8^+$ T-celler med en aktiverad fenotyp, jämfört med kontroller. T-cellsexpansion i CSF verkar vara en egenskap hos ALS, vilket stärker uppfattningen att effektor-T-celler kan styra ett skadligt immunsvar i ALS. Ytterligare undersökningar visade att expanderade celltyper hade ett väsentligt ökat uttryck av speciella transkriptionsfaktorer såsom Eomesodermin, jämfört med icke-expanderade T-celler. Både kliniska studier och djurstudier tyder på att ALS initialt kännetecknas av ett neuroprotektivt Th2-svar som så småningom ersätts av ett proinflammatoriskt Th1/Th17-svar.[7] Detta fynd kan ge en mekanistisk insikt om hur skiftet från Th2 till Th1 sker. Vi föreslår att styrkan och naturen hos T-cellreceptorigenkänningen under ALS underlättar differentieringen av antigenspecifikt Eomesodermin som uttrycker CD4+ cytotoxiska lymfocyter och Th1-celler.

AVSLUTANDE KOMMENTARER

I denna studie ingick en stor grupp patienter diagnostiserade på Karolinska Universitetssjukhuset från vilka både blod- och CSF-prover tagits inom tre månader från diagnosdatumet. Även om vi inte kunde inkludera alla nydiagnostiserade patienter, var de kliniska egenskaperna hos studiedeltagarna jämförbara med den för hela ALS-populationen inom samma region och kalenderperiod.

Sammantaget stärker våra observationer från de olika analyserna ömsesidigt uppfattningen att distinkta T-cellsfenotyper förutsäger sjukdomsprogression efter ALS-diagnos. Detta kan inte bara vara värdefullt för att bestämma hur patientvård ska hanteras utan också för att förstå sjukdomens mångfald i kliniska studier.

Studien lägger en grund för framtida forskning inom området. Den flödescytometriska analysen kan utökas till att omfatta fler leukocytundergrupper. Ytterligare studier behövs för att replikera scRNA-seq-analysen i en större mängd prover, inklusive både blod och CSF och en kontrollgrupp med mindre mångfald. Att studera immunsvaret under hela sjukdomen skulle vara av stor vikt för att kartlägga de tidsmässiga förändringarna av immunsvarer under sjukdomsförloppet av ALS. Även om det, med tanke på sjukdomens aggressiva natur, borde finnas ett starkt urval för patienter med långsammare sjukdomsprogression.

Sammanfattningsvis visar denna studie att T-cellers sammansättning och funktionella status i blod och CSF kan förutsäga överlevnad och sjukdomsprogressionens hastighet vid ALS. Observationen av T-cellers klonal expansion i det intratekala utrymmet representerar ett av de starkaste argumenten som hittills erhållits för en autoimmun sjukdomskomponent i ALS. Sammantaget, även om det är svårt att dra slutsatsen en orsakande roll för någon T-cellsundergrupp på ALS-prognosen i denna studie, på grund av dess observationella natur, stärker dessa fynd uppfattningen att T-cellsimmunitet är involverad i att modulera sjukdomsförloppet vid ALS och kan därför utgöra ett terapeutiskt mål. Funktionsundersökningar är dock fortfarande berättigade för att bättre förstå mekanismerna.



SOLMAZ YAZDANI
Doktorand vid Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
solmaz.yazdani@ki.se

Referenser

1. Yazdani S, et al. T cell responses at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis predict disease progression. Nat Commun 2022; 13:6733.

2. Beers DR, et al. Endogenous regulatory T lymphocytes ameliorate amyotrophic lateral sclerosis in mice and correlate with disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Brain 2011; 134:1293–1314.

3. Chiu IM, et al. T lymphocytes potentiate endogenous neuroprotective inflammation in a mouse model of ALS. PNAS 2008; 105:17913–17918.

4. Thonhoff JR, et al. Expanded autologous regulatory T-lymphocyte infusions in ALS. A phase I, first-in-human study 5, 2018.

5. Thonhoff, J. R. et al. Combined Regulatory T-Lymphocyte and IL-2 Treatment Is Safe, Tolerable, and Biologically Active for 1 Year in Persons With Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation 2022; 9.

6. Longinetti E, et al. The Swedish motor neuron disease quality registry. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 2018.

7. Jin M, Günther R, Akgün K, Hermann A & Ziemssen T. Peripheral proinflammatory Th1/Th17 immune cell shift is linked to disease severity in amyotrophic lateral sclerosis. Scientific Reports 2020; 10:5941.

Kontroll av transkriptionell stabilitet är avgörande för identitet och funktion i serotonerga och dopaminerga nervceller

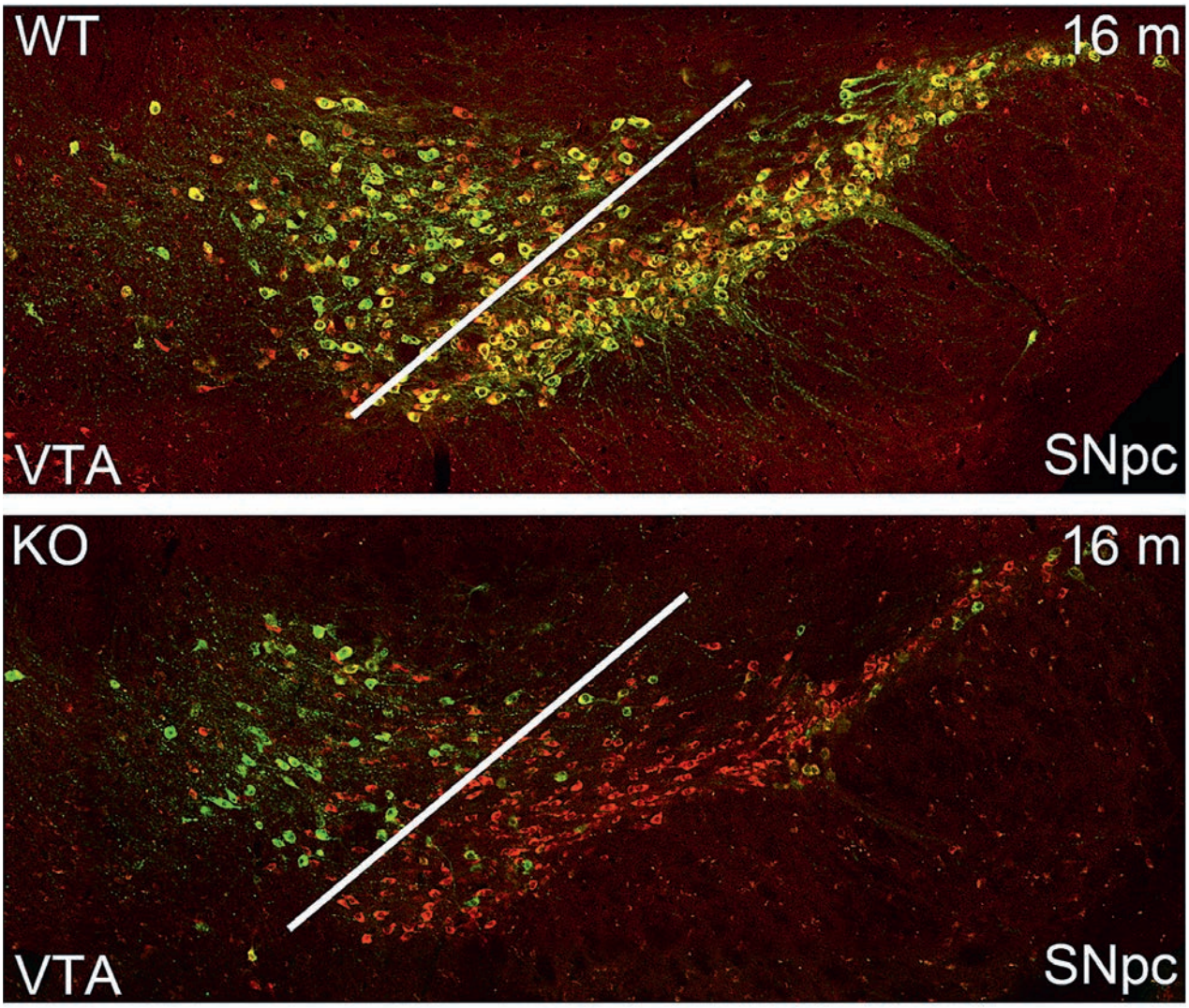
Vid Parkinsons sjukdom minskar halterna av signalsubstansen dopamin på grund av att en specifik nervcellstyp i mitthjärnan som producerar dopamin degenererar och dör. Bristen på dopamin i målområdet får till följd att patienten drabbas av progressiv försämring av motoriska funktioner. Trots intensiva forskningsinsatser så är den underliggande orsaken till de dopaminerga nervcellernas död inte klarlagd. Dessutom är den absoluta majoriteten av fallen av Parkinsons sjukdom sporadiska, det vill säga det finns ingen tydlig enskild mutation/orsak som driver sjukdomen, varför det är viktigt att förstå om störningar i genregleringen kan vara en bidragande faktor. Läs mer i denna artikel av **Johan Holmberg**, professor vid Institutionen för molekylärbiologi, Umeå universitet.





När vi föds har våra nervceller redan bildats och specialiserat sig till de olika typer av nervceller som finns i den mänskliga hjärnan. Intensiv forskning har givit en tämligen god insikt i hur det går till när cellerna går från stamceller till specialiserade och mogna nervceller som inte längre har kvar förmågan till celldelning eller till att ge upphov till andra celltyper. Den här processen kallas för differentiering och är till stor del styrd av olika genprogram som slås på eller av vid rätt tidpunkt. Trots att man känner till en hel del om dessa genprogram så är kunskapen om vad som bibehåller nervcellens identitet över tidsperioder som sträcker sig över hela våra liv rudimentär. Förutom att vissa genprogram måste vara påslagna så måste även gener som reglerar andra celltyper vara permanent tystade för att cellens identitet skall vara intakt. Vår forskning har inriktat sig på just tystandet av genprogram (genrepression) som styr andra celltyper eller egenskaper hos stamceller.

> Vår forskning har inriktat sig på just tystandet av genprogram (genrepression) som styr andra celltyper eller egenskaper hos stamceller.



Figur 1. Reducerade nivåer av tyrosin hydroxylas (TH) i dopamineriga nervceller i mitthjärnan hos 16 månader gamla möss där PRC2-komplexet är inaktiverat.

En mekanism för att bibehålla redan etablerade mönster av genuttryck som byggde på genrepression upptäcktes på sjuttiotalet i bananfluga (Drosophila melanogaster). Mekanismen är beroende av ett proteinkomplex som i däggdjur kallas för Polycomb repressor complex 2 (PRC2). Ett av de proteiner som är nödvändiga för att proteinkomplexet skall fungera förkortas med EED och kodas av genen med samma namn, *Eed*. För att undersöka om permanent tystande av gener i differentierade dopaminceller är beroende av just PRC2 och ifall detta tystande är av avgörande betydelse för cellernas dopaminerga identitet så skapade vi en musmutant vari genen *Eed* är bortklippt just i dessa celler.



TYSTADE GENER MINSKADE MÄNGDEN DOPAMIN

Tystandet av gener via PRC2 är kopplat till dess kapacitet att etablera kemiska modifieringar, kallade H3K27me3, längs med DNA-kedjan. Höga nivåer av H3K27me3 vid början av gen minskar sannolikheten att genen skall uttryckas. När vi genom att tagit bort *Eed* lyckats inaktivera PRC2-komplexets förmåga att bibehålla nivåerna av H3K27me3 i dopamincellerna så hände till att börja med inte mycket. Efter fyra månader fanns ungefär en tredjedel av H3K27me3-modifieringen kvar och endast ett litet antal tidigare tystade gener hade slagits på men varken cellernas identitet eller funktion var påverkade. När vi analyserade dopamincellerna efter åtta månader var effekten tydligare. Dels kunde vi se att all H3K27me3 försvunnit, dels var nu flera hundra gener reaktiverade men vi kunde också se att ett betydande antal gener hade nedreglerats väsentligt. Just detta var något förvånande då vi tar bort en slags broms från ett antal tysta gener som då blir reaktiverade och uttrycks i högre nivåer men samtidigt bromsas uttrycket av ett antal andra gener ned. När vi tittade närmare på vilka gener det var som nedreglerats i dopamincellerna hos *Eed*-mutanterna så såg vi att många av dessa gener är viktiga för dopamincellers identitet och funktion. Som exempel kan nämnas transkriptionsfaktorn *Engrailed 1* samt

> Vid fyra månader skiljde sig inte mutanter från vildtypsmöss, men vid åtta månader så var det en märkbar minskning av hur mycket mössen rörde på sig.

Th som kodar för tyrosin hydroxylas (TH), ett enzym som är avgörande för produktionen av dopamin. När vi sedan färgade med antikroppar för TH både i mitthjärnan där dopamincellernas cellkroppar befinner sig och deras målområde i striatum så var det tydligt att proteinnivåerna sjunkit avsevärt [Figur 1]. Vi följde upp detta med att mäta nivåerna av dopamin i båda dessa områden, vilket tydligt visade kraftigt reducerade nivåer av dopamin och associerade metaboliter i musmutanter som saknade EED. Vi analyserade även dopamincellerna med avseende på elektrofysiologiska parametrar och det var tydligt att dopamincellerna hos mutanterna skiljde sig från dopaminceller hos möss vari *Eed*-genen var intakt (så kallade vildtypsmöss).

EFFEKTER PÅ MOTORISKA FUNKTIONER OCH BELÖNINGSSYSTEMET

Med tanke på dessa resultat ville vi undersöka om mössens beteende förändrades vid förlust av *Eed* i dopamincellerna. Det var ingenting i mössens generella hälsostatus som skvallrade om att något var på tok. Men när vi genomförde ett antal beteendetester utformade för att upptäcka skillnader i motorisk funktion så fick vi tydliga resultat. Vid fyra månader skiljde sig inte mutanter från vildtypsmöss, men vid åtta månader så var det en märkbar minskning av hur mycket mössen rörde på sig. Dessutom hade de problem med att ställa sig på bakbenen samt att initiera nya rörelsesekvenser som kräver mer avancerad koordination. Vid sexton månaders ålder var skillnaderna ännu tydligare.

Dopaminsystemet styr inte bara motoriska funktioner utan även belöningssystemet. De euforiska effekterna av kokain och amfetamin beror till stor del på aktivering av just dopaminsystemet. För att utröna om även belöningssystemet var påverkat hos musmutanterna så gav vi dem kokain och testade om de var benägna att välja att återkomma till just det ställe som de fått kokain vid, något som möss brukar göra. Till vår förvåning såg vi att mutanterna beteddes sig som sina vildtypssyskon, det vill säga de återvände gladeligen till det utrymme där de lärt sig att de kunde få kokain. Således verkar det som att den del av dopaminsystemet som styr belöning och eufori var intakt hos de mutanta mössen.

Skillnaden i effekt på dessa olika aspekter av dopaminsystemet fick oss att titta närmare på de olika grupper av dopaminceller som finns i mitthjärnan. Man kan grovt dela in dem i de celler som ligger närmast hjärnans mittlinje i ett område som heter ventral tegmental area, och de som ligger längre ut hjärnan, i substantia nigra. De celler som utgör populationen i substantia nigra styr framför allt motoriska funktioner och det är just dessa som degenererar vid Parkinsons sjukdom. Dopamincellerna i ventral tegmental area anses ha mer inflytande över belöningssystemet. När vi med encells-sekvensering analyserade genuttrycket i mutanterna så kunde vi se en tydlig skillnad mellan dessa två populationer. Dopamincellerna i substantia nigra uppvisade betydligt större skillnader både i uppreglerade och nedreglerade gener jämfört med dopaminceller i ventral tegmental area. Vi tror att dessa skillnader kan förklara att mössens motorik är påverkad men att deras belöningssystem verkar vara tämligen intakt. Vad som är en större gåta är varför det är en sådan skillnad i hur dopaminceller i substantia nigra och ventral tegmental area reagerar på förlust av Eed och H3K27me3. Varför är samma celler som selektivt degenerar och dör vid Parkinsons sjukdom också känsligare för förlust av genrepression? Vi kan ännu inte svara på denna fråga men vi vill gärna undersöka den i vår fortsatta forskning.



För att förstå om en annan nervcellstyp var lika beroende av PRC2-driven genrepression så skapade vi även möss som var mutanta för *Eed* i differentierade serotonerga nervceller. Även i dessa nervceller så iakttog vi en progressiv förändring av genuttrycket liknande den vi sett i dopamincellerna. I de serotonerga cellerna var det samma typ av tidigare tystade gener som aktiverades. Intressant var att de gener som nedreglerades motsvarade vad vi sett i de dopaminerga nervcellerna, det vill säga gener som är nödvändiga för serotonerga nervcellers identitet och funktion. När vi sedan följde upp med studier av beteenden som är avhängiga intakt serotonerg funktion så såg vi tydliga störningar hos musmutanterna. Sammanfattningsvis är effekten av att störa ut förmågan att hålla gener nedstängda likartad i serotonerga och dopaminerga nervceller. Båda celltyper förlorar sin identitet och delar av sin funktion vilket får till följd att mössen uppvisar avvikelser i beteenden som är snarlika vissa symtom som syns vid olika patologiska tillstånd, till exempel vid Parkinsons sjukdom.

FORTSATT FORSKNING BEHÖVS

Vår studie utgick från en grundvetenskaplig frågeställning men ledde oss också till en del insikter som kan vara av betydelse för att bättre förstå hur regleringen av genuttryck styr sjukdomstillstånd som är associerade med det dopaminerga eller serotonerga systemet, såsom Parkinsons sjukdom eller sjukdomar som är associerade med humöret, så kallade mood disorders.

Vid förlust av *Eed* i dopaminerga celler sker det en långsam förlust av H3K27me3 följd av en progressiv effekt på genuttrycket som även är associerad med förlust av motorisk förmåga vilket blir ännu tydligare vid sexton



månaders ålder. Med tanke på de väldigt låga nivåer som finns kvar av dopamin i det striatala målområdet så borde dock djuren vara betydligt mer påverkade än vad vi ser.

En potentiell orsak till djurens ganska modesta fenotyp är att den smygande och utdragna effekten av *Eed* ger mössens hjärna tid att kompensera för bortfallet av dopamin. Just sådana kompensatoriska mekanismer tros spela en stor roll även vid Parkinsons sjukdom där symtom ofta uppstår långt efter att majoriteten av dopaminerga celler i substantia nigra har degenererat. Vad dessa kompensatoriska mekanismer består i är inte klarlagt. Vi ämnar nu använda vår musmodell för att med analys av genuttryck på enskild nervcellsnivå vid olika tidpunkter i målområdena i dorsala striatum och nucleus accumbens belysa hur nervceller i dessa målområden anpassar sig till de låga nivåerna av dopamin.

Studier har visat att även serotonerga nervceller är påverkade hos patienter med Parkinsons sjukdom. Bland annat finns det studier som visar att serotoninnivåerna sjunker innan utvecklandet av motorsymtom hos patienter med en ärftlig form av Parkinsons sjukdom. Dessutom bidrar förändringar i serotoninsystemet till icke-motoriska symtom som drabbar personen med Parkinsons sjukdom, till exempel sömnstörningar, depression och hallucinationer. Vi hoppas genom att kombinera våra två musmutanter kunna undersöka i vilken mån det serotonerga systemet är inblandat i att kompensera för låga dopaminnivåer vid olika tidpunkter.



JOHAN HOLMBERG
Professor vid
Institutionen för
molekylärbiologi,
Umeå universitet
johan.holmberg02@umu.se

Dags för fortbildning?



På **neurologiisverige.se** hittar du utbildningar som riktar sig till dig som är neurolog eller innehar någon annan specialitet inom neurologivården.

Anmäl dig till vårt populära nyhetsbrev på **neurologiisverige.se/prenumerera** eller scanna **QR-koden** så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Neurologi I SVERIGE

Neurologi i Sverige, c/o Convendum, Gävlegatan 16 |Box 6019|
SE-102 31 STOCKHOLM.
Nis@pharma-industry.se
www.neurologiisverige.se



**Jämfört med Tysabri IV. Prisjämförelsen avser varor från Biogen Sweden. Läkemedelskostnaden för Tysabri, Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 150 mg, 2 stycken, Varunr. 069394 är efter prissäkningen lägre jämfört med Tysabri, Koncentrat till infusionsvätska, lösning 300 mg, Varunr. 056915.[1] I Giazanni et al avser kostnadsbesparingen endast sjukvårdsutgifter och samhällskostnader, ej specifikt läkemedelskostnaden.[3]*
*† Behandlingen ska initieras och kontinuerligt övervakas av specialistläkare 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 ochsamhällskostnader 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 immunförsvar. Kombination med andra sjukdomsmodifierande behandlingar. Aktiva maligniteter undantaget basalcellscancer i huden. **Varning och försiktighet:** Behandling med TYSABRI har förknippats med en förhöjd risk för PML (progressiv multifokal leukoencefalopati) som orsakas av JC-virus. Riskfaktorer för PML är behandlingens varaktighet, användning av immunosuppressiva läkemedel före behandling med TYSABRI och förekomst av anti-JCV antikroppar. Patienten bör upplysas om tidiga tecken och symtom på PML. **Graviditet:** Vid graviditet bör utsättning av TYSABRI övervägas. Risk-nyttabedömning av behandling med TYSABRI under graviditet ska göras utifrån patientens kliniska status och risken för återkommande sjukdomsaktivitet vid utsättning av läkemedlet. **Amning:** Amning ska avbrytas under behandling. Förfylld spruta ska administreras av sjukvårdspersonal.

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

Biogen-173232 september 2022

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

TYSABRI Subkutan.
Jämförbar effekt och säkerhet*2



TYSABRI® (natalizumab)
SUBCUTANEOUS USE | 300mg