

Stråla tumörer men skydda hjärnan

Epilepsiteamet
som fångar upp
och hjälper
patienterna framåt

**Stor variation
i generna
som kodar för
människans
T-cellsreceptorer**

Neuroradiologisk
A-B och C-D-lära



Förnuftiga val: Sandoz biosimilarer

Med nästan tre decenniers erfarenhet av att utveckla biosimilarer är Sandoz världsledande inom biosimilarer och generika. Vi startade vårt första utvecklingsprogram för biosimilarer år 1996, vilket resulterade i att vi lanserade världens första biosimilarer år 2006. Sedan dess har vi fungerat som en vägvisare och en flitig budbärare världen över.

Idag finns våra biosimilarer i över 100 länder. På den europeiska marknaden finns åtta av våra godkända biosimilarer. Vi utvecklar som bäst fler, håll utkik.

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



Maj + Neurologiveckan = Sant!

Äntligen blir denna ekvation verklighet – fyra år efter den senaste Neurologiveckan i Malmö 2019. Så mycket som har hänt under denna tiden på så många olika plan. I världen med en pandemi som fick enorma konsekvenser och sedan ett förödande krig i Europa, men också i neurologivärlden där forskningen har fortskridit med en allt större kunskap om sjukdomsmekanismer och nya behandlingar. Med andra ord kommer det att bli extra festligt att äntligen kunna träffas i Uppsala och få nätverka och utbyta erfarenheter.

Några som redan träffats är medlemmarna i föreningen Akut Neurologi i Sverige; ANS IRL firade sitt 10-årsjubileum i Umeå där allt en gång började. Olof Gråhamn bidrar med ett trevligt referat.

I slutet av mars arrangerades det internationella epilepsimötet STESS (Structural Epilepsies and Symptomatic Seizures) i Göteborg. Johan Zelano (även en av mötesarrangörerna) rapporterar från tre innehållsrika dagar.

I denna utgåva har vi dessutom litet fokus på neuroonkologi med hela två intressanta artiklar. Gustaf Hellspong beskriver bakgrunden till en ny läkemedelsstudie som kan bidra till att skydda barns hjärnor efter strålbehandling av hjärntumör.

Johan Benzon skriver om stamcellsliknande tumörceller som kan förklara terapiresistens vid glioblastom.

David Fällmar är också tillbaka med ännu ett avsnitt av sin Neuroradiologiska A-B och C-D-lära; nu har vi kommit fram till bokstäverna U, V, W och X.

Detta och mycket mer är vad vi bjuder på i detta nummer av Neurologi i Sverige.

Har du förslag på intressant innehåll för framtida utgåvor är du välkommen att kontakta redaktionen@pharma-industry.se. Kanske ses vi under minglet vid Neurologiveckan?

Trevlig läsning!

Ingela Haraldsson
Chefredaktör

PS. Vi på redaktionen vill även passa på att önska alla läsare en skön och avkopplande sommar.



Foto: Getty Images

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



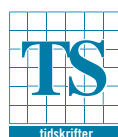
Johan Zelano
Överläkare och docent,
Neurosjukvården, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg

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.
Foto (när inget annat anges): Getty Images

Annonspolicy: Förutom begärda placeringar placeras annonserna slumpvis.
Adress: c/o Convendum
Gävlegatan 16 (Box 6019)
Telefon 08-648 49 00
redaktionen@pharma-industry.se
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.



Neurologi i Sverige
är TS-kontrollerad
Upplaga 5.500 exemplar

Nytt
lägre pris*¹

Ett ekonomiskt val

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

... med ökad flexibilitet

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

^{*}Jämfört med Tysabri IV. Prissjämförelsen avser varor från Biogen Sweden. Läkemedelskostnaden för Tysabri, Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 150 mg, 2 stycken, Varunr. 069394 är efter prissänkningen lägre jämfört med Tysabri, Koncentrat till infusionsvätska, lösning 300 mg, Varunr. 056915.¹ I Giannini 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.³ ^{**}Avser sjukvårdsutgifter och samhällskostnader och inte läkemedelskostnaden specifikt.

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

Tysabri SC ska administreras av sjukvårdspersonal.

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

Tysabri™ (natalizumab) Rx ATC kod: L04AA23. Koncentrat till infusionsvätska 300 mg EF, ej förmån. Förfylld spruta 150 mg F, inom förmån.
Baserad på SPC Tysabri IV & SPC Tysabri SC 05/2022.

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

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

Biogen-173232 september 2022



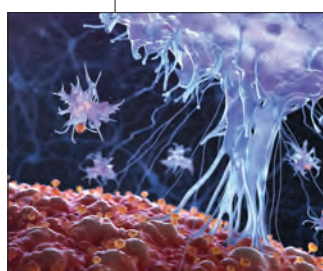
Biogen Sweden AB | Kanalvägen 10A
194 61 Upplands Väsby | Tel 08-594 113 60
www.biogen.se | www.biogenpro.se

TYSABRI Subkutan.
Jämförbar effekt och säkerhet*²



TYSABRI
(natalizumab)
SUBCUTANEOUS USE | 300mg

innehåll



Neuroradiologi

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

14

Kliniken i fokus

Epilepsiteamet som
fångar upp och hjälper
patienterna framåt
Evelyn Pesikan

22

Stroke

Så löser Sunderby sjukhus
bristen på rehabiliterare
Katarina Mattsson

28

Neuroonkologi

Stråla tumörer men
skydda hjärnan
Gustaf Hellspång

32

Stamcellsliknande tumörcell
kan förklara resistens vid
glioblastom
Johan Bengzon

44

Referat

ANS IRL 10 Umeå
2–3 februari
Olof Gråhamn

38

STESS: Internationellt
epilepsimöte i Göteborg
29–31 mars
Johan Zelano

48

Immunologi

Stor variation i generna
som kodar för människans
T-cellsreceptorer
Gunilla Karlsson Hedestam

54

Alzheimers

Tarmflorans roll för
Alzheimers sjukdom
Frida Fåk Hållenius

58

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

CRP egenmonitorering

Kvantitativ mätning mellan 3-200 mg/L
i kapillärblod & resultat inom 15 minuter



The image shows a woman with long blonde hair sitting on a light-colored sofa. She is holding a smartphone in her right hand and a small green and white box of the CRP test in her left hand. To her left is a potted plant with large green leaves. The background is a simple room with a white wall and a framed picture.

Inset smartphone screen showing the app interface:

Resultat

9:41

CRP: 49 mg/L ▼
Lätt förhöjt CRP-värde
2022-11-21 08:27

CRP: 100 mg/L ▼
Högt CRP-värde
2022-11-20 07:19

CRP: 147 mg/L ▼
Högt CRP-värde
2022-11-19 07:40

Ta ett nytt test

Kontakta vårdgivare

Resultat Remisser Inställningar

Svensk forskning ligger bakom
det CE-certifierade självtestet där
resultatet visas i en mobilapp
och kan kommuniceras med
vårdgivare genom LabPortalen.



FindOut
Diagnostic

FindOut Diagnostic AB
Nobels Väg 16, 171 65 Solna
Info@findout.se www.findout.se

Danderyds sjukhus öppnade sin nya neurologiska akutvårdsenhet

Danderyds sjukhus öppnade i början av april en neurologisk akutvårdsenhet, NAVE. Där finns sex vårdplatser med möjlighet till övervakning för patienter som drabbats av stroke, har andra allvarliga neurologiska sjukdomar eller är i behov av neurokirurgisk eftervård.

Den neurologiska akutvårdsenhetens vårdplatser i nyrenoverade lokaler erbjuder den senaste tekniken för bland annat patientövervakning och är utformad för att säkra och höja nivån på patientsäkerhet, vårdkvalitet och arbetsmiljö.

– På NAVE har vi funktionell övervakning inne på vårdrummet vilket gör att man snabbt kan upptäcka om patientens symtom förändras och då direkt behandla personen – vilket i förlängningen kan minska hjärnskadan och skynda på tillfrisknande, säger Magnus Thorén, överläkare inom neurologi och medicinskt ledningsansvarig läkare på NAVE.

Ett multidisciplinärt team kommer att arbeta med övervakning och behandling av patienter med akut neurologisk sjukdom samt vård av patienter som genomgått neurokirurgisk behandling på Karolinska.

– Tillsammans med Neurokirurgen på Karolinska och Rehabiliteringsmedicinska universitetskliniken här på Danderyd har vi skapat ett flöde som vi hoppas ska kunna vara till stor nytta för patienterna nu och i framtiden. Vår nya enhet bygger vidare på den verksamhet som redan finns och som möjliggörs av sjukhusets enorma kompetens inom neurologi, säger Magnus Thorén.

Danderyds sjukhus Neurologiklinik har det största akuta neurologiflödet i Sverige, och behandlar fler patienter med stroke än något annat sjukhus. NAVE kommer att definieras som en strokeenhet, enligt nationella riktlinjer.

Källa: Danderyds sjukhus



Magnus Thorén, överläkare inom neurologi och medicinskt ledningsansvarig läkare på nyöppnade NAVE på Danderyds sjukhus.

Foto: CARIN WESTSTRÖM



Konditionsträning efter mildare stroke bra för återhämtning

Konditionsträning som startar tidigt efter en mildare stroke kan påverka återhämtningen positivt. Det visar en nyligen publicerad avhandling av Klas Sandberg, sjukgymnast på medicinkliniken vid Vrinnevisjukhuset i Norrköping.

Avhandlingen bygger på två studier. I den ena ingick 56 patienter som haft en mild stroke, samtliga hade vårdats på Vrinnevisjukhusets strokeenhet. I studien fick ett slumpmässigt urval av dessa patienter börja konditionsträna tre veckor efter att de insjuknat, övriga konditionstränade inte. Konditionsträningen genomfördes i grupp två gånger i veckan under 12 veckor och skedde under övervakning för att kontrollera att de som tränade kom upp i rätt ansträngningsgrad.

– Patienterna uttryckte en oro för att blodtrycket skulle öka av träningen. Men vår studie visade att blodtrycket inte påverkades negativt av träningen, säger Klas Sandberg.

Studien visade däremot att återhämtningen hos de som konditionstränade var bättre än hos de som inte gjorde det.

– När vi jämförde de som tränat och de som inte tränat såg vi att såväl konditionsvärdet som gångförmågan förbättrades mer hos de som konditionstränade. De patienter som tränade upplevde även en positiv påverkan på livskvaliteten, säger Klas Sandberg.

Den andra studien omfattade 56 patienter som vårdades på Vrinnevisjukhuset och Höglandssjukhuset i Eksjö med en svårare stroke. Denna studie visade ingen förbättring av gångförmågan för de som tränade jämfört med de som inte gjorde det.

Källa: Region Östergötland



Klas Sandberg, sjukgymnast på Vrinnevisjukhuset i Norrköping.

Världsunik plattform för säker och hälsosam parasport

Nu lanseras SafeParasport, en världsunik plattform som ska öka kunskapen om säker träning och hälsa för paraidrottare. Paraidrottare har ofta andra förutsättningar när de planerar sin träning, och vilka skador som uppkommer. Det kan vara alltifrån pulsnivåer till trycksår.

– SafeParasport fungerar som ett 1177 för paraidrottare. Här kan aktiva och tränare hitta information om hur man tränar, men också hur man förebygger och hanterar skador hos paraidrottare, säger Kristina Fagher, forsknings- och projektledare för Säker och hälsosam parasport.

– Det finns ingen liknande plattform i världen som riktar sig till paraidrottare. Vår förhoppning är att det här skapar nya förutsättningar för aktiva och ledare inom parasport i hela världen att bedriva säker träning och skapa förutsättningar för långa och hälsosamma karriärer, säger Jan Lexell, medforskare inom Säker och hälsosam parasport och medlem i det medicinska rådet inom den Internationella Paralympiska Kommittén (IPC).

Idag finns det framgångsrika träningsbaserade och förebyggande program inom flera idrotter. Men dessa är inte anpassade eller tillgängliga för paraidrottare och deras funktionsnedsättningar, idrotter, utrustning och förutsättningar.

Källa: Svenska Parasportförbundet & Sveriges Paralympiska Kommitté

Sockermolekyl i blodet kan förutse Alzheimers sjukdom

Tidig diagnos och behandling av Alzheimers sjukdom kräver säkra och kostnadseffektiva screeningmetoder. Nu har forskare vid Karolinska Institutet funnit att en typ av sockermolekyl i blodet har ett samband med nivån av tau-protein, som har en nyckelroll i utvecklingen av den svåra demenssjukdomen. Studien, som publicerats i *Alzheimer's & Dementia*, kan öppna för enkel screening som med 80 procents säkerhet kan förutse insjuknande tio år i förväg.

– Betydelsen av glykaner, en typ av strukturer bestående av sockermolekyler, är ett relativt outforskat fält inom demensforskningen. I studien visar vi att glykannivåerna i blod är förändrade tidigt i sjukdomen. Det skulle kunna innebära att vi kan förutsäga framtida risk för Alzheimers sjukdom med endast blodprov och minnestest, säger studiens försteförfattare Robin Zhou, läkarstudent och anknuten forskare vid institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle (NVS), Karolinska Institutet.

Vid Alzheimers sjukdom förtvinar nervcellerna i hjärnan, vilket tros orsakas av onormala inlagringar av proteinerna beta-amyloid och tau. Kliniska prövningar för läkemedel mot alzheimer visar att behandling bör påbörjas tidigt i sjukdomsförloppet, innan för stor del av hjärnans nervceller har dött.

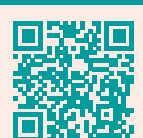
Källa: Karolinska Institutet

På Migränhjälpen har du som läkare den unika möjligheten att ha en fast tjänst och få arbeta från valfri plats. T.ex. från hemmet, landet, utomlands eller vår mottagning på gamla Karolinska sjukhuset i Solna.

Fast tjänst som neurolog till vår digitala mottagning.

Heltid
Distans / Hybrid

Läs mer på vår hemsida →



Ny studie för att öka kunskapen om Alzheimers hos personer med Downs syndrom

Nio av tio personer med Downs syndrom utvecklar Alzheimers sjukdom, ofta redan i medelåldern. Nu inleder Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Göteborgs universitet en studie som ska förbättra vården för patienterna genom ökad kunskap och bättre förutsättningar till korrekt diagnos och behandling.

– Det finns en risk att personer med Downs syndrom inte får samma tillgång till demensutredningar och att utredningarna inte heller är tillräckligt väl anpassade till den här gruppen vilket kan leda till sämre vård. Det är därför mycket angeläget att förbättra den kognitiva och kliniska bedömningen av Alzheimers sjukdom vid Downs syndrom, säger Silke Kern, universitetssjukhusöverläkare i neuropsykiatri vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset och professor vid Göteborgs universitet.

Medicinska framsteg och god livskvalitet har lett till en dramatisk ökning av den förväntade livslängden för personer med Downs syndrom. Den positiva utvecklingen medför dock ökad risk för sjukdomar som uppstår senare i livet. Enligt vissa studier utvecklar uppemot 90 procent Alzheimers sjukdom, ofta redan i medelåldern, och Alzheimers sjukdom är också den vanligaste dödsorsaken för personer med Downs syndrom.

– Personer med Downs syndrom har ofta kognitiva funktionsvariationer som gör att det är svårare att fastställa diagnosen Alzheimers sjukdom. Genom att förbättra den kognitiva och kliniska bedömningen av Alzheimers sjukdom vid Downs syndrom hoppas vi bidra till att fler får en tidig och korrekt diagnos och med det förbättrad vård och behandling, säger Silke Kern.

Anledningen till den höga risken tros vara den genetiska avvikelsen i kromosom 21 hos personer med Downs syndrom kan orsaka att amyloida plack byggs upp i hjärnan, vilket kan leda till Alzheimers sjukdom.

Källa: Sahlgrenska Universitetssjukhuset



Foto: JOHANNA EWALD ST MICHAELS

Nytt centrum för precisionsmedicin på Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Tidigare upptäckt, möjlighet att förhindra försämringar, ge bättre behandlingar och ibland till och med bot. Om vi ska kunna erbjuda patienterna den bästa vården behöver vi satsa mer på precisionsmedicinska behandlingar, säger Peter Gjertsson, områdeschef på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Precisionsmedicin kan förenklat beskrivas som kombinationen av mer detaljrika kartläggningar av olika sjukdomar och de mer skräddarsydda behandlingar det öppnar för.

Många diagnoser som till exempel epilepsi, intellektuell funktionsnedsättning och leukemi kan ha flera olika bakomliggande orsaker. Som exempel på detta kan nämnas att det finns fler än 2.000 olika genetiska orsaker till intellektuell funktionsnedsättning, autism och epilepsi och mer än 200 olika medfödda genetiska förändringar som innebär en ökad risk för barncancer. Varje diagnos är unik och kan innebära specifika risker och skilda behov av behandling och uppföljning.

– I nästa steg – när man kommit fram till en korrekt diagnos, kan man erbjuda precisionsmedicin med en individanpassad behandling. Precisionsmedicin handlar inte bara om genterapi och andra dyrbara riktade mediciner. Det kan till exempel även handla om kostanpassning, vitamintillskott, rätt val av kirurgi, vanliga läkemedel eller kontrollprogram, säger Ann Nordgren, professor i klinisk genetik på Sahlgrenska akademien och Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Precisionsmedicin ställer helt nya krav på sjukvården. Olika experter, till exempel bioinformatiker, molekylärbiologer, sjukhusgenetiker, AI-experter, jurister och sjukvårdspersonal behöver arbeta sida vid sida.

Källa: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Metodutveckling för analys av omikdata för att studera komplexa sjukdomar

I en ny avhandling från Karolinska Institutet låg fokus på användningen av så kallade omikdata för att kunna upptäcka molekylära förändringar hos patienter och som i längden kan möjliggöra en individualiserad behandling.

Lu Pan, doktorand vid Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, har analyserat så kallad omikdata, bland annat genomik, transkriptomik och proteomik. Omik är ett samlingsnamn på ett antal nya metoder som används för att mäta till exempel arvsmassan (genomik), hur mycket alla gener är påslagna i en viss cell under vissa förhållanden (transkriptomik) eller studera förändringen i ett stort antal proteiner (proteomik). Dessa olika metoder möjliggör att få fram ny information för att besvara biologiska frågor som inte går att besvara när man bara använder en enda teknik.

Lu Pan har i sitt avhandlingsarbete utvecklat verktyg för enkelcellstranskriptomik för att kvantifiera genuttryck på isoformnivå samt att undersöka molekylära uttryck i hjärnan på friska människor och människor med sjukdomen amyotrofisk lateral skleros (ALS).

Många sjukdomar orsakas inte av bara en gen, utan uppstår ur ett komplext samspel mellan arv och miljö.

Källa: Karolinska Institutet

Pris för framstående forskning till India Morrison vid Linköpings universitet

India Morrison, biträdande professor i kognitiv neurovetenskap, har utsetts till årets mottagare av Onkel Adams pris för framstående forskning vid Medicinska fakulteten vid Linköpings universitet. Hon forskar bland annat om hur beröring och smärta påverkar vårt beteende.



Juryens motivering lyfter fram att India Morrison "bedriver innovativ och framstående forskning om hur känsel och smärta styr, eller styrs av, känslomässiga och sociala faktorer." Hon var bland annat en av de första i världen som kunde visa att när vi bevitnar hur någon annan utsätts för smärta ("empatisk" smärta) aktiveras samma område i hjärnan som när vi själva upplever liknande smärta.

– En av de saker jag tycker är intressant är att de områden i hjärnan som reagerar när vi bevitnar andras smärta också är involverade i att förbereda oss för att agera och röra på oss. Jag har länge fascinerats av kopplingen mellan känslor och rörelser. För mig är forskningen om smärta och beröring ett fönster mot de hemliga processerna i hjärnan, säger India Morrison, biträdande professor vid Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper vid LiU.

Källa: Linköpings universitet



Teglutik
Riluzol oral suspension

8 av 10 ALS-patienter drabbas av dysfagi¹

Teglutik® (riluzol) suspension är trögflytande för att underlätta sväljningen. Tidigare har riluzol endast varit tillgänglig i tablettform.

- Bioekvivalent med riluzoltabletter²
- Kan användas vid PEG³
- Ingår i förmånssystemet*

* Subventioneras för behandling av patienter med sväljsvårigheter för vilka tablettbehandling med riluzol inte är lämplig.

1. Muscaritoli M, et al. Nutrition. 2012; 28(10):959-66 2. Produktresumé Teglutik, 2022-07-05 3. Rix Brooks B, et al. 2019. Clin Ther. 41(12):2490-9.

Teglutik (5 mg/ml riluzol), oral suspension, medel med verkan på nervsystemet. Rx, F*. **Indikation:** Teglutik är indicerat för att förlänga livet eller tiden till dess att mekanisk ventilation blir nödvändig hos patienter med amyotrofisk lateralskleros (ALS). **Varningar och begränsningar:** laktta försiktighet för patienter med nedsatt leverfunktion. Patienten ska rapportera uppkomst av febersjukdom till behandlande läkare för att utesluta neutropeni. Respiratoriska symptom ska uppmärksammas då fall av interstiell lungsjukdom har rapporterats. Detta läkemedel innehåller 4000 mg sorbitol per 10 ml oral suspension. Patienter skall varnas för risken för yrsel eller svindel och skall avrådas från bilkörning eller användande av andra fordon och maskiner om dessa symptom uppträder. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Leversjukdom eller utgångsvärden för transaminaser högre än 3 gånger den övre normalvärdesgränsen. Patienter som är gravida eller som ammar. **Biverkningar:** Vanligaste biverkningarna är asteni, illamående och abnorma leverfunktionsvärden. Produktresumé uppdaterad: 2022-07-05. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.



Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg, Sverige
+46 (0)31-20 50 20
info@campuspharma.se
campuspharma.se

Digital tvilling öppnar för effektiv behandling mot inflammatoriska sjukdomar

Inflammatoriska sjukdomar har komplicerade sjukdomsmekanismer som kan skilja sig mellan patienter med samma diagnos. Det innebär att tillgängliga läkemedel har liten effekt på många patienter. Med hjälp av så kallade digitala tvillingar har forskare vid Karolinska Institutet nu fått en fördjupad bild av de av- och på-proteiner som styr dessa sjukdomar. Studien, som publicerats i *Cell Reports Medicine*, kan resultera i mer individanpassade läkemedelsbehandlingar.

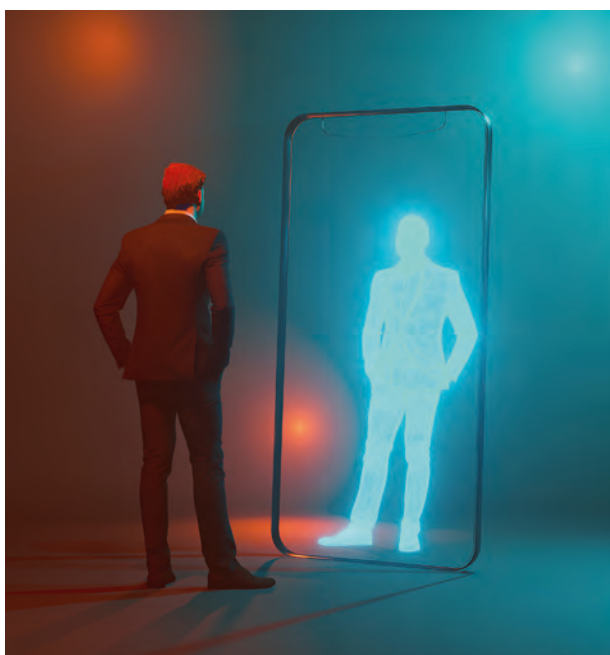
Vid en inflammatorisk sjukdom ändrar tusentals gener sin samverkan i olika organ och celltyper. Dessutom varierar sjukdomsförloppet mellan patienter med samma diagnos. Det varierar till och med hos samma patient vid olika tidpunkter.

Det är oerhört svårt att diagnostisera och behandla så komplexa och varierande förändringar. I ett forskningsprojekt som pågått i fem år har en forskargrupp från bland annat Karolinska Institutet velat lösa detta och skräddarsy medicinering till enskilda patienter genom att konstruera och databehandla deras digitala tvillingar, det vill säga digitala modeller av varje patients unika sjukdomsmekanismer.

– Varje process i kroppens olika organ kan beskrivas med matematiska ekvationer, säger Mikael Benson, forskare vid institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik, Karolinska Institutet. Denna avancerade digitala beräkningsmodell kan anpassas efter en individs unika förutsättningar genom att analysera alla enskilda geners aktivitet i var och en av tusentals enskilda celler från blod och vävnad. En sådan digital tvilling kan bland annat användas för att beräkna vad som händer i kroppen om en förutsättning förändras, till exempel dosering av ett läkemedel.

Med hjälp av digitala tvillingar ser forskarna nya möjligheter för effektiva behandlingar av svåra sjukdomar.

Källa: Karolinska Institutet



Sedan MR-hybriden togs i drift på Akademiska sjukhuset november 2020 har 100 patienter opererats i operationssalen med rörlig MR-kamera. Det handlar exempelvis om patienter med epilepsi, Parkinsons sjukdom och hjärntumörer.

Foto: AKADEMISKA SJUKHUSET

Mer än 100 patienter har opererats i Akademiskas hypermoderna operationssal

Sedan MR-hybriden togs i drift på Akademiska sjukhuset i november 2020 har mer än 100 patienter opererats i operationssalen med rörlig MR-kamera. Flera specialiteter (neurokirurgi, öron-näs-halssjukdomar och plastiken) har utnyttjat möjligheterna som operationssalen ger. Med denna teknik kan man öka precisionen vid operationer av bland annat hjärntumörer, epilepsi, Parkinsons sjukdom och andra tillstånd.

– Vi opererar i genomsnitt två patienter i veckan i MR-hybrid-salen och har som målsättning att komma upp i fyra patienter per veckan där vi kombinerar operation och MR-undersökning. Utöver dessa operationer kan salen också användas för vanliga operationer, säger Pelle Nilsson, docent och överläkare i neurokirurgi på Akademiska sjukhuset.

En MR-hybrid är en kombination av MR-kamera och operationssal och kallas också intraoperativ MR-operationssal (MR-OP). När kameran ska användas så flyttas MR-kameran in i operationssalen via en räls i taket.

Tekniken möjliggör undersökningar med högupplösta bilder under pågående operation utan att man behöver ändra patientens läge på operationsbordet. Detta gör undersökningen mycket säker för patienten då man inte behöver flytta på patienten under pågående narkos. Det gör det också lätt att fortsätta operationen om man ser att man inte uppnått det tänka operationsresultatet. Härmed minskar risken för att operationer måste göras om vid ett annat tillfälle. När det gäller barn med tumörer innebär detta att man inte behöver söva barnet dagen efter operationen för att genomföra en postoperativ MR-kontroll.

Källa: Akademiska sjukhuset

Nytt perspektiv på Parkinsons sjukdom

I boken Hallucinationer: den okända sidan av Parkinsons sjukdom delar personer som lever med sjukdomen och deras anhöriga med sig av sina personliga erfarenheter av hallucinationer. Boken berör också sjukdomens historia, dess orsaker och behandlingar.

Drygt 20.000 svenskar har Parkinsons sjukdom. De mest kända symtomen är skakningar i kroppen och långsamma rörelser. Av de drabbade har sannolikt minst en fjärdedel erfarenheter av hallucinationer. För många har hallucinationerna periodvis stor inverkan på deras vardag. Mörkertalet är stort då många upplever ett stigma kring att berätta om sina upplevelser av att se eller höra saker som inte finns. I denna bok delar personer som lever med sjukdomen och deras anhöriga med sig av sina personliga erfarenheter av hallucinationer. Förhoppningen är att berättelserna ska bidra till ökad förståelse för den här nästintill undanskymda sidan av sjukdomen.

– Jag vill ge röst åt en stor grupp människor som haft svårt att göra sig hörda. Boken riktar sig främst till personer som har Parkinson med hallucinationer, men den kan också ge stöd till anhöriga. Vården behöver veta mer och precis som med psykisk ohälsa måste vi bryta tystnaden kring hallucinationer. Jag hoppas att forskningen ska intressera sig mer för detta, säger Ulf Wickbom.

Källa: Bokförlaget Stolpe

Högre risk för demens hos allsvenska fotbollsspelare

Män som spelade fotboll i allsvenskan fram till mitten av 1900-talet hade en högre risk för demens än män från den övriga befolkningen, enligt en ny studie av forskare vid Karolinska Institutet.

– Den förhöjda risken för demens sågs bara hos utespelare, inte hos målvakter, vilket stödjer hypotesen att nickar och huvudkollisioner på plan skulle kunna öka risken för demens. Men det är också möjligt att sambandet beror på andra faktorer som utmärker fotbollsspelare. Vi kan inte heller dra några slutsatser gällande risken hos dagens manliga och kvinnliga elitspelare, eller hos amatör- och ungdomsspelare, säger Peter Ueda, biträdande lektor vid Karolinska Institutet, som lett studien.

Totalt ingick över 6.000 fotbollsspelare som var aktiva i allsvenskan mellan 1924 och 2019 och vars hälsoregisterdata jämfördes med en kontrollgrupp på över 56.000 män med samma bostadsort och ålder.

Studien visade att fotbollsspelarna hade 62 procent högre risk för demens än kontrollgruppen. Risken för Parkinsons sjukdom var däremot 32 procent lägre hos fotbollsspelarna och ALS var alltför sällsynt för att ge säkra analysresultat. Studien visade också att fotbollsspelarna i snitt levde något längre än andra män.

Källa: Karolinska Institutet



Minnesmottagningen

Med tanke på hjärnhälsa

Specialister på hjärnhälsa - på dina villkor



Vi hjälper dig, eller din närstående, med en minnesutredning - digitalt hemifrån. Du får en omfattande läkarbedömning som kan identifiera eventuell tidig demenssjukdom, orsakat av exempelvis Alzheimers sjukdom.

- ✓ Utredning hemifrån
- ✓ Prata med en specialist
- ✓ Inga väntetider

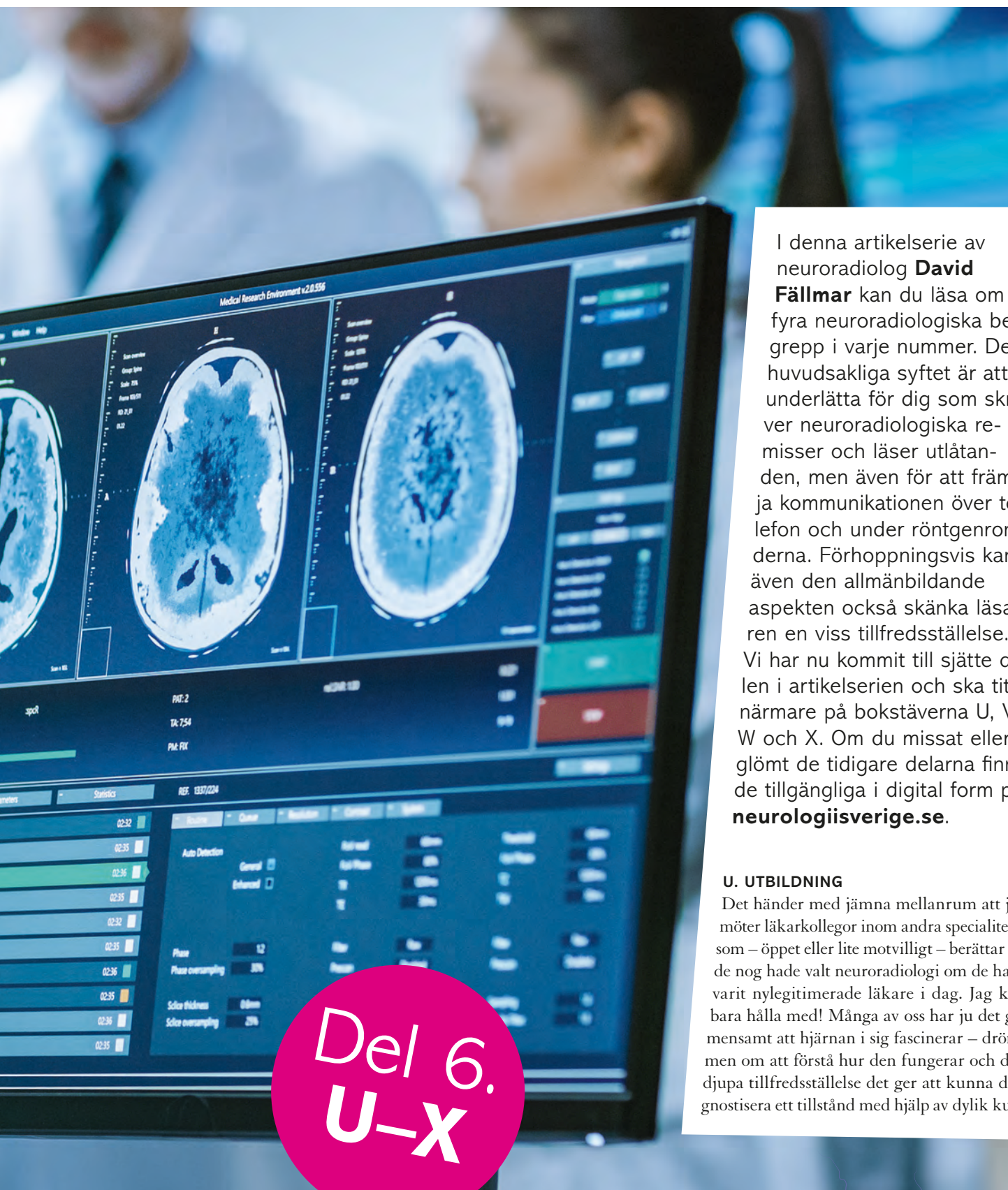
Besök [Minnesmottagningen.se](https://minnesmottagningen.se)

GERAS SOLUTIONS





Neuroradiologisk A-B



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

U. UTBILDNING

Det händer med jämna mellanrum att jag möter läkarkollegor inom andra specialiteter som – öppet eller lite motvilligt – berättar att de nog hade valt neuroradiologi om de hade varit nylegitimerade läkare i dag. Jag kan bara hålla med! Många av oss har ju det gemensamt att hjärnan i sig fascinerar – drömmen om att förstå hur den fungerar och den djupa tillfredsställelse det ger att kunna diagnostisera ett tillstånd med hjälp av dylik kun-

Del 6.
U-X

och C-D-lära

skap. Den kittlande jakten efter själva essensen i en uppsättning symptom och statusfynd; och inte sällan är den stora puselbiten i mitten: hjärnabbildningen. Vi neuroradiologer åtnjuter ju nöjet att kombinera våra kunskaper om nervsystemets anatomi och funktion med den individuella patientens anomalier och faktiska hjärna – om och om igen, dag efter dag. Vilken lycka!

Om du nu känner att du vill veta mer om neuroradiologi är det bara att fortsätta läsa. Oavsett om du är ST-läkare i neurologi, erfaren specialist, oftalmolog eller annat så finns en kurs som är lämplig för dig. Ett bra sätt att börja är att gå Grundläggande neuroradiologi, som hålls vecka 6 varje år. Sedan tre år tillbaka går den via Zoom, och kursledningen (som består av Anna Falk Delgado, Fabian Arnberg Sandor och jag själv) har lagt ned mycket engagemang i att anpassa innehåll och utförande efter det digitala formatet. Det finns både för- och nackdelar med en digital kurs, men genom att maximera fördelarna och motverka nackdelarna har vi lyckats att få mycket nöjda deltagare, år efter år. Ni kan läsa mer om denna strävan i ett tidigare nummer av Neurologi i Sverige (nummer 2/2021 se neurologiisverige.se under Utgåvor).

Det som gör Grundläggande neuroradiologi extra relevant i det här sammanhanget är att den är anpassad för att passa inte bara ST-läkare i radiologi, utan även i neurologi och neurokirurgi. Blivande och färdiga neurologer är extra välkomna som deltagare, och brukar aktivt bidra till intressanta och fruktsamma diskussioner. En utmaning är att kursdeltagarna har så olika förkunskaper, men på kursens hemsida neuroradiologi.nu finns en flik med självstudiematerial som låter neurologer och andra icke-radiologer att komma ikapp avseende basal tolkning av DT- och MR-bilder. Självstudiematerialet ligger öppet för alla som är nyfikna och består av några inspelade föreläsningar varvat med eget scrollande i utvalda bildstackar.

Den som vill gå vidare därifrån kan hålla ögonen öppna på SFNR.org, som är hemsidan för Svensk förening för neuroradiologi. Där aviseras bland annat kurser i huvudhalsradiologi, barnneuroradiologi, ryggradradiologi, MR-fysik samt SFNR:s egna fortsättningskurs i neuroradiologi. Dessa kurser är främst riktade till radiologer som vill fortbilda sig, men

en extraintresserad neurolog kan nog också vara aktuell som deltagare.

Du som innerst inne drömmer om att bli neuroradiolog behöver först bli specialist i radiologi, vilket verkligen inte är så trist som det låter. Därefter behövs ytterligare 2,5 år (en halv ST) för att erhålla grenspecialitet i Neuroradiologi av Socialstyrelsen. Under tiden kommer du att gå en cykel av fyra kurser som ordnas av ESNR – European Society of Neuroradiology. Varje moment består av en intensiv vecka i centrala eller södra Europa och avslutas med en tentamen. De fyra momenten avhandlar anatomi, tumörer, vaskulära sjukdomar och trauma/degeneration/inflammation. Det är inte obligatoriskt gentemot Socialstyrelsen att gå just dessa kurser, men de är bra och trevliga och ger inte bara en god kunskapsgrund, utan också en bra insyn i europeisk och internationell neuroradiologi. Den som klarat av alla fyra tentor kan välja att anmäla sig till ett femte tillfälle, för att erhålla European Diploma in Neuroradiology (EDiNR). Då ska du klara av en kliniskt inriktad skriftlig tenta, samt en muntlig examination. Den muntliga delen går till så att du enligt ett särskilt tidsschema går mellan olika stationer och inför åtta experter tolkar bilder av utvalda patientfall. På varje fall får du även svara på kunskapsfrågor med stigande svårighetsgrad. För den juniora kollegan kan detta låta avskräckande, men när man väl har klarat de fyra kurserna och skaffat sig en stor uppsättning kunskap så är det faktiskt väldigt tillfredsställande att få visa upp detta.

För den som vill lära sig saker i mindre skala och i hemmets lugna vrå kan jag varmt rekommendera de olika funktionerna på Radiopaedia (vilket vi redan bekantat oss med under bokstaven R i Neurologi i Sverige 4/2022). Utöver alla fritt tillgängliga artiklar, patientfall, quiz och spellistor finns även betalkurser och en årlig kongress som håller en mycket hög kvalitet. Så säg upp ditt konto på Netflix och nördna ned dig ordentligt!

V. VENTRIKELVIDD

Om akut neuroradiologi skulle ha en heraldisk sköld med ett motto eller valspråk skulle det nog stå "Blödning? Infarkt? Annat?". Detta är dock mest sant gentemot akutmottagning-

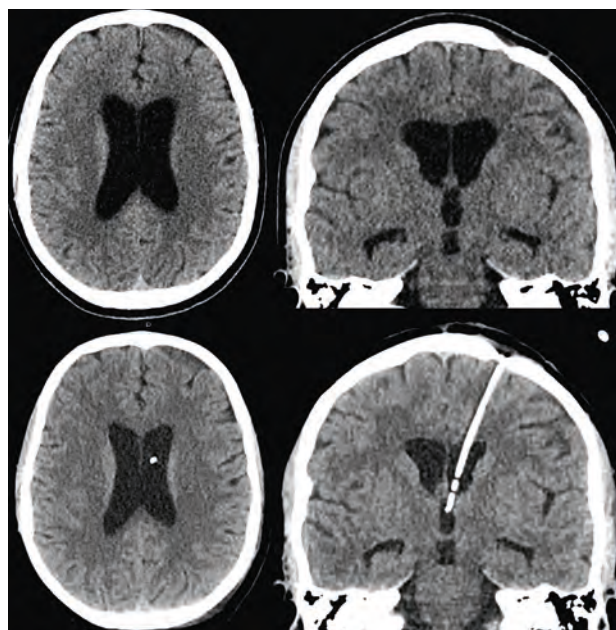


Figur U. Om du ska delta i (eller hålla i!) en digital kurs är det viktigt med förberedelser. En laptop (med inbyggd kamera) står tillsammans med minst en extra skärm. **1:** Se till att ha ljus på ansiktet (framifrån) så att du ser presentabel ut. Endast ljus uppförifrån eller bakifrån blir inte bra. Är du en smula fåfång kan du höja laptopen lite så att kameran inte ser dig nedifrån. **2:** På laptopens skärm (där kameran sitter) bör du ha själva Zoomfönstret, så att du naturligt vänder dig mot kameran när du pratar. På den extra skärmen (eller skärmarna) bör du ha: **3:** Ett fönster med deltagarlistan (och eventuellt väntrum). **4:** Chattrfönstret, för att snabbt se och fånga upp frågor och kommentarer. **5:** Bildfönstret på deltagarna (eller ha detta infällt i Zoomfönstret). **6:** Schemat. **7:** Övriga fönster, såsom handouts och mail. Övriga tips: **8:** Papper och penna för fortlöpande minnanteckningar till diskussioner och frågor. **9:** Morot. Långsamma kolhydrater är bra vid stillasittande. **10:** Internetkabel är stabilare än wifi. **11:** Headset med sladd funkar bättre än trådlös. Datorns inbyggda mikrofon har ofta dålig ljudkvalitet och aktiv brusreducering som kan ge märkliga biljud. Det ska vara behagligt att lyssna på dig! Det räcker inte med att du hörs.

en. På ett sjukhus med neurokirurgisk verksamhet finns det nämligen en fjärde frågeställning som är minst lika vanlig och viktig: Ventrikelvidd? Hydrocefalus uppkommer som bekant inte bara vid påvisbar obstruktion av likvoravflödet, utan också som en komplikation till trauma, infektion eller subaraknoidalblödning, samt idiopatiskt hos äldre (se bokstaven N i Neurologi i Sverige 3/2022). Vid expansiv effekt ses istället minskad ventrikelvidd sekundärt till kompression. Neurokirurgerna brukar dessutom styra det intrakraniella trycket hos sina patienter med läkemedel, ventilationsparametrar, ventrikeldrän, shuntar, lumbaldrän och ventrikulocisternostomier. Således uppstår ideligen behovet av att kontrollera eller övervaka ventrikelvidd.

Vid neuroradiologisk granskning av neurokirurgiska patienter är det en bra vana att alltid ta ställning till om ventrikelvidden är oförändrad eller inte jämfört med närmast föregående undersökning, och att tydligt skriva ut sin bedömning (det är viktigare än att slentrianmässigt påpeka att de basala cisternerna är öppetstående!). Mitt bästa tips är att fokusera på temporalhornen. Dessa är oftast formade som smala bananer eller månskärar, men får snabbt en mer rundad form om en hydrocefalus är under uppsegling. Titta på koronära bilder, även på frontalthornen. Det är svårt att uppmäta en diskret storleksprogress i millimeter, leta istället efter en mer rundad form [Figur V1]. På en patient som redan har hydrocefalus är bufferten för ytterligare volymökning uttömd, och en mycket diskret skillnad i radiologiskt utseende kan betyda en avsevärd skillnad i tryck. Var på din vakt!

Ända sedan den neuroradiologiska gryningsepoken används en horisontell diameter som en indikator för ventrikelvolum. Hjärnan syns inte på en konventionell röntgenbild av



Figur V1 visar DT hjärna på en patient där ventrikeldränet har avlägsnats (övre raden). Ventrikelvidden har ökat något jämfört med när dränet var kvar (nedre raden), vilket tydligast märks på den rundade formen av frontalthorn och temporalhorn. Mätning av diameter riskerar att underskatta eller helt missa skillnaden i volym.

skallen, så i röntgenologins början fanns det ingen egentlig neuroradiologi. Skallbasen kunde avbildas, och på 1910-talet insåg man att en sidoförskjuten förkalkad tallkottkörtel skvallrade om en kontralateral expansiv process. 1918 och 1919 beskrevs för första gången injektion av luft som en klinisk metod för att få en skymt av hjärnparenkymet och sidoventriklarna (av Walter E. Dandy). Detta kan anses vara neuroradiologins födelse och en av den tidens stora genombrott. Initialt injicerades luften direkt till sidoventrikeln hos barn, men relativt snart uppfanns metoden att injicera luften intraspinalt på sittande patient, i samband med lumbalpunktion. Om patienten satt i en viss position kunde det mesta av luften hamna intraventrikulärt. Vid felaktig teknik hamnade luften istället över konvexiteten, vilket gav betydligt starkare biverkningar i form av huvudvärk och kräkningar. Genom att sedan ändra huvudets läge kunde olika delar av ventrikelsystemet avbildas (med luften antideklivt belägen i varje position).

Dessa metoder utvecklades och förfinades i stor utsträckning i Stockholm, vilket avhandlats tidigare i artikelserien under bokstaven S (se Neurologi i Sverige 4/2022). Genom att kombinera noggranna mått på systematiskt utförda mätningar av luftbubblor avbildade i olika vinklar flyttades gränserna för klinisk diagnostik till en för den tiden banbrytande nivå.

En av få saker från denna epok som fortfarande aktivt används är Evans index. Detta index är döpt efter William Evans, en amerikansk radiolog verksam på 1900-talets första hälft. Metoden publicerades på 1940-talet och beskrev frontalthornsvidden dividerat med den intrakraniella diametern, uppmätt på en anteroposterior slätröntgenbild av skallen. Långt senare, när de tomografiska modaliteterna fick genomslag, överfördes idén till att mäta samma saker på transversella bilder – eponymet fick dock vara kvar. Det "s" som avslutar förledet i "Evans index" är alltså inte ett genitiv-s: han hette så!

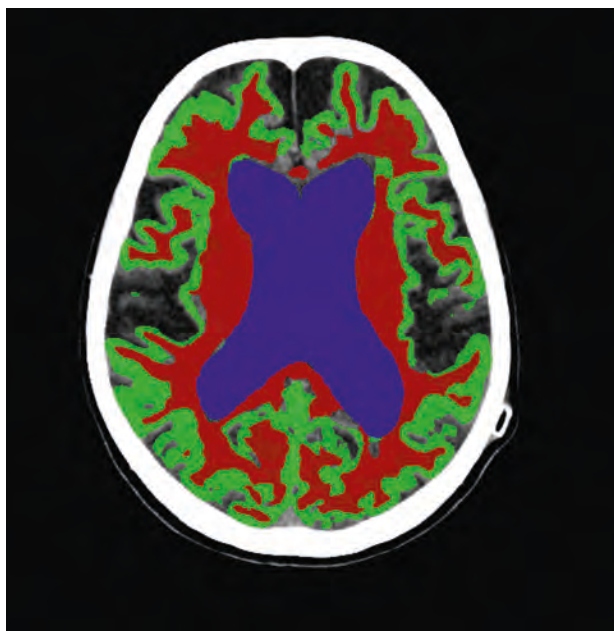
Vi estimerar således sidoventriklarnas volym genom att mäta två lätt åtkomliga diametrar. Vad är det som är fel med det då? Låt oss göra ett tankeexperiment. Vi liknar de supratentoriella ventriklarna med två stora och en liten ellipsoid, som ligger parallellt. Om den sammanlagda diametern mellan de två större kropparna (=frontalthornens vidd) ökar från 34 till 36 millimeter kommer den totala volymen av de supratentoriella ventriklarna att öka från 35 till 40 cm³. Med andra ord, om vidden av de tre ventriklarna ökar med 1 blygsam millimeter vardera kommer volymen av de supratentoriella ventriklarna att öka med 5 ml eller 14 procent, i denna förenklade geometriska modell*. Det är också så att det finns en påtaglig variation i vilken del av sidoventriklarna som ändrar sig mest. På en del patienter är det trigonumområdet, i den posteriora delen av sidoventriklarna, som står för den största volymen. Detta missar Evans index.

Evans index har även svagheter vad gäller klinisk praxis. I en stor populationsstudie från Göteborg undersöktes 1.235 personer som var över 70 år (Jaraj et al. 2017). Den 75:e percentilen för Evans index gick just vid 0,30 – vilket är det som brukar anges som gräns för hydrocefalus. Hos äldre personer är alltså ett index strax över 0,3 att betrakta som ett normalfynd och ett påtagligt högre värde i kombination med andra

fynd behövs för att fyndet ska betraktas som relevant eller specifikt. I synnerhet måste vida ventriklar sättas i relation till fårornas vidd; atrofi ökar bäge. Angående just normaltryckshydrocefalus finns även det omvända problemet; en del patienter har en tydlig klinisk normaltryckshydrocefalus men ett Evans index som understiger 0,3 (vilket också motiverar att de får ett poäng i iNPH Radscale). Kort och gott: Evans index i sig är dåligt på att skilja friskt från sjukt.

När denna artikel skrivs pågår ett intensivt arbete med att implementera automatisk segmentering av hjärnbilder – både på MR och DT. Tekniken finns men behöver byggas ihop med det PACS-system där kliniska radiologiska bilder hanteras. Även en del validering behövs för att metoderna ska kunna användas i kliniska situationer, men det är verkligen inte långt borta. Figur V2 visar resultatet av en automatiserad segmentering av en helt vanlig DT hjärna, utförd på någon sekund av ett neuralt nätverk som tränats upp för ändamålet. Sidoventriklar, övrig likvor, grå substans och vit substans färgkodas och alla delvolymerna spottas ut i cm³. Att vi som radiologer kommer att ha färdiga värden tillgängligt på till exempel hjärnparenkymfraktion och ventrikelvolum när vi öppnar en MR eller DT kommer i grunden ändra hur vi jobbar och förstärka kvaliteten av våra bedömningar avsevärt. Och vi är snart där!

*Estimering baserad på att längden på sidoventriklarna är 110 mm, att måtten på 3:e ventrikeln samtidigt ökar från 12x25 mm till 13x25 mm, och att alla tre är ellipsoider.



Figur V2 visar en helt vanlig DT hjärna, som segmenterats av ett AI-program bestående av neurala nätverk, utvecklat i Michael Schölls forskargrupp vid Göteborgs universitet. Sidoventriklar, vit och grå substans har kodats med olika färger. Programmet anger även volymerna för övrig likvor samt total intrakraniell volym. Programmet och bilden har skapats av Meera Srikrishna.

W. WHITE MATTER CHANGE

Kärt barn har många namn, brukar det heta. Så även vitsubstansförändringar. De har sannerligen inte fått för mycket

kärlek genom åren, men de finns nästan alltid där och kräver en del uppmärksamhet. Ibland vill vi helst strunta i dem, men de behöver på ett eller annat sätt hanteras.

Under en tid var det på modet att använda begreppet leukoaraios i radiologiska sammanhang, även om det är rena grekiskan. Det myntades så sent som 1987 av Hachinski et al. och betyder ordagrant "vit förtunning". Ordet har dock tappat markant i popularitet och i dag används en besvärande flora av andra begrepp. Omväxlande används White matter lesions (WML), White matter disease eller damage (WMD) och White matter changes (WMC). Personligen föredrar jag det sistnämnda eftersom orden "lesion", "damage" och "disease" konnoterar en specificitet som inte riktigt föreligger. I ett strikt MR-sammanhang används ibland White matter hyperintensities (WMH) vilket bara betyder ökad signal (på T2-bilder). I andra MR-sammanhang används det skojfriskt ärliga Unidentified bright objects (UBO) om vitsubstansförändringar, men de flesta sparar det begreppet till de fokala områden med hög signal som ses hos barn med neurofibromatos typ 1 och som representerar en helt egen entitet. Slutligen kan även begreppen leukoencefalopati och mikroangiopati ibland stötas på i vitsubstansförändringssammanhang, där den sistnämnda stöddigt stipulerar själva sjukdomsmekanismen.

Vitsubstansförändringar är naturligtvis en central del i multipel skleros och andra demyeliniserande och neuroinflammatoriska sjukdomar, men i neuroradiologisk folkmun, och i den här artikeln, brukar vitsubstansförändringar mer eller mindre likställas med småkärlssjukdom. Det vi avser är alltså fokala områden i vit substans som har sänkt attenuering på DT, och ökad signal på T2-viktade MR-sekvenser såsom FLAIR. Ibland förordas formuleringar såsom "fokala förändringar i vit substans med förmodad vaskulär genes", men det är inte jätteofta vi radiologer bjuder på så långa och fina meningar i klinisk rutin. Den kompletta patogenesen är inte helt klarlagd men består av en komplex och individuell kombination av bland annat endotel dysfunktion, kärlstyvhet, mikrofarkter och andra ischemiska rester, glios, demyelinisering, axonförluster, ependymskador, ökad interstitiell vätska och så vidare.

Relationen mellan vitsubstansförändringar och symptom är komplex och varierar kraftigt mellan individer. Å ena sidan är det inte alls ovanligt med ganska omfattande konfluerande vitsubstansförändringar hos äldre personer med väsentligen intakt kognition och hälsa. Å andra sidan innebär förekomsten av vitsubstansförändringar ökad risk för att inom kort drabbas av stroke och/eller kognitiv försämring. Med känsliga MR-sekvenser kan vi uppmäta avvikelser i "normal appearing white matter", det vill säga utanför synliga förändringar, och i synnerhet i områden som vid senare undersökningar blivit signalförändrade. Med andra sekvenser kan vi också visa att det finns försvagad konnektivitet och nätverks-effektivitet vid uttalade vitsubstansförändringar och att ban-system som passerar genom förändringarna kan tappa axoner. Men det är också visat att vitsubstansförändringar och lakuner kan minska eller helt försvinna!

Vitsubstansförändringar är vanligare vid Alzheimers sjukdom, och det är ibland svårt att dra gränsen mot "blandde-



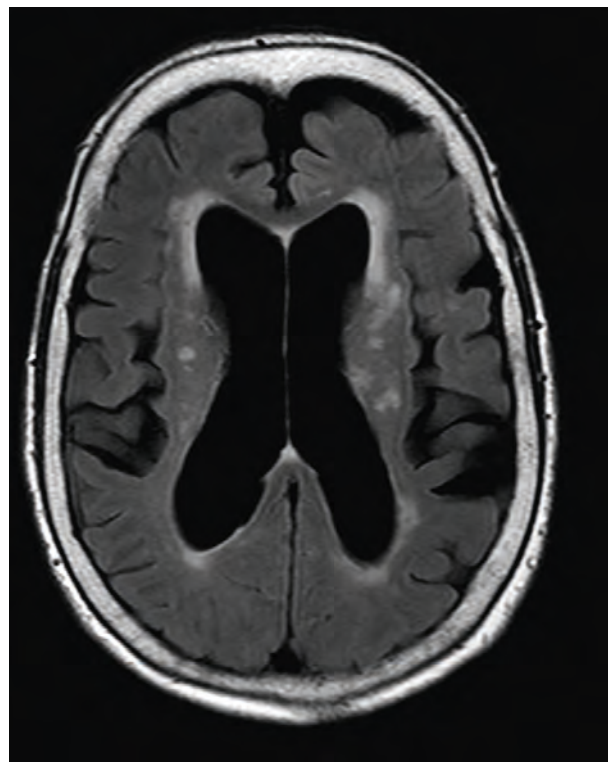
I takt med att den neuroradiologiska bildkvaliteten har förbättrats så har förekomsten av vidgade perivaskulära rum blivit mer uppmärksammas.

mens”, det vill säga en kombination av vaskulär demens och Alzheimers sjukdom. Småkärlssjukdom påskyndar också symtomprogressen, och ibland finns dessutom en associerad amyloid angiopati (med en kombination av vitsubstansförändringar och mikrobldningar).

I takt med att den neuroradiologiska bildkvaliteten har förbättrats så har förekomsten av vidgade perivaskulära rum blivit mer uppmärksammas. Initialt avfärdades de som rena bifynd, och även om vi fortfarande anser att enstaka sådana saknar betydelse, så har det blivit allt mer uppenbart att det åtminstone hos vissa patienter finns en tydlig koppling till hypertoni, vaskulär pulsilitet och andra patofysiologiska mekanismer, samt till kognitiv försämring i vissa fall. Med ökande antal MR-undersökningar i hög fältstyrka och med bra bildkvalitet kommer fokus på dessa att öka än mer. Framväxten av ny kunskap i detta fält, i kombination med vår ökade förståelse för det glymfatiska systemet, ska bli spännande att följa.

Elefanten i rummet heter Franz Fazekas (neurolog, född i Österrike 1956). Det ”s” som avslutar förledet i ”Fazekas skala” är alltså inte heller här ett genitiv-s: han heter så! Skalan som publicerades 1987 (som en dubbelpublikation i både American Journal of Roentgenology och American Journal of Neuroradiology) har fått snart sagt totalt genomslag och används dagligen över hela världen. Mindre känt är att den allra vanligaste varianten, med en enkel gradering från 0–3, är en förenklad version. Många känner till att grad 1 betyder punktata förändringar och grad 3 konfluerande, där grad 2 blir mellantinget ”begynnande konfluerande”. Den publikation som brukar citeras var inte först med att beskriva vitsubstansförändringar, men på sin tid den första kartläggningen av förekomsten av vitsubstansförändringar vid Alzheimers sjukdom och multiinfarktdemens på ”a high-field MR system”, vilket på den tiden avsåg 1,5 Tesla. Där beskrivs egentligen två skalor! Den som vi i dag oftast kallar ”Fazekas” är den som beskriver förändringar i djup vit substans (DWMH), men i samma textstycke beskrivs en liknande skala för 0–3, specifikt för periventrikulära vitsubstansförändringar (PVH). Den används inte alls lika mycket, men uppdelningen var klok och helt rationell eftersom de olika lokalisationerna reflekterar delvis olika patologier.

Anledningen till att olika patologiska processer ger delvis olika fördelning av vitsubstansförändringar är anatomisk. Hjärnans större artärer delar upp sig i många små, som penetrerar ytan och förser korten och de intilliggande U-fibrer-



Figur W visar en FLAIR-bild på en patient som har vaskulär demens som klinisk diagnos, men också flera radiologiska tecken på normaltryckshydrocefalus. Det finns en kombination av periventrikulära vitsubstansförändringar (längs sidoventrikulärernas yta), och förändringar i djup vit substans. Dessa flyter ofta ihop och i nuläget finns inget bra sätt att hålla isär dem.

na med ett rikligt nätverk av anastomoserande arterioler. Därefter fortsätter de ned i den djupa vita substansen, med allt färre och mindre kärl, och mindre redundans i försörjningen. Ett annat system av artärer kommer centralt ifrån, försörjer ependymet och den periventrikulära vita substansen. Däremellan finns en vattendelarszon, där de allra minsta artärerna möts från varsin håll, med ett minimum av anastomoser och riklighet. Det är lätt att tänka sig att småkärlssjukdom lämnar sina spår just där, i den djupa vita substansen; de minsta artärernas ändhållplats. Liknande små ”prickar” ses även hos patienter med migrän, och då i en yngre ålder. Genesen till dessa migränprickar är inte helt känd men de förmodas representera små ischemiska områden relaterade till grundsjukdomen.

Periventrikulära vitsubstansförändringar är åtminstone delvis annorlunda. Det finns inslag av ischemiska rester även där, men med vissa skillnader. Det finns en starkare koppling till hemodynamiska förändringar (till exempel karotisstenos) snarare än småkärlssjukdom. Samtidigt tappar ependymet sin täthet hos många äldre, och likvor tränger in i det närmast intilliggande parenkymet, med ökad vätskehalt som följd. Detta är ännu mer framträdande hos patienter med hydrocefalus. Vid akut obstruktiv hydrocefalus ses ofta ett framt subendymalt ödem som sedan backar efter avlastning. Äldre patienter med normaltryckshydrocefalus brukar ha en blandbild av subependymalt vätskeutträde med andra (kroniskt ischemiska) vitsubstansförändringar.

Ibland är det omöjligt att på en person med enstaka förändringar säga säkert om multipel skleros föreligger eller ej. Om placken är fler brukar dock ett typiskt mönster framträda, och ibland finns det tydliga tecken redan i tidigt skede. Eftersom dessa vitsubstansförändringar är inflammatoriska kommer fördelningen bli lite annorlunda. Det mest typiska är ovala förändringar som omgärdar tunna vener i periventrikulär vitsubstans, riktade mot sidoventriklarna, eller med bred yta mot endymet. Plack som sitter juxtakortikalt, det vill säga att de ligger an mot kortext, talar också starkt för inflammation och emot småkärlssjukdom. Detta eftersom de engagerar U-fibrer som vi vet har riklig och anastomotisk småkärlsförsörjning med motståndskraft mot kronisk ischemi. Moderna, känsliga MR-sekvenser har visat att även grå substans drabbas av MS-plack i stor utsträckning, men dessa är inte alls lika iögonfallande.

Neuroradiologin har genomgått ett antal revolutioner de senaste decennierna, varav en del kanske mer i tysthet än andra. En av de mest uppenbara är tillkomsten av diffusions-sekvenser, som nu har blivit en av de allra viktigaste och mest använda sekvenserna. Även bra blödningskänsliga sekvenser har inneburit ett stort steg framåt, för att inte tala om angiografiska sekvenser utan kontrastmedel samt 3D-sekvenser med tunna snitt och hög upplösning. Dessa ämnen har tidigare behandlats i artikelserien, under kapitlen B, Q, A, M respektive P. En revolution vi fortfarande väntar på skulle vara en sekvens som låter oss med säkerhet kunna skilja ut olika typer av vitsubstansförändringar från varandra. Ur det stora havet av vanliga åldersrelaterade kroniskt ischemiska fläckar skulle vi flinkt fiska upp ett gäng patienter med tidig MS, en eller två med neuro-SLE, en med CADASIL, och kanske, nå enstaka gång, med lite tur, en primär vaskulit.

X. XENON-PERFUSION

När jag började skriva denna artikelserie hade jag en ungefärlig, men inte exakt, disposition över vad jag ville ha in. Bokstäverna som kommer såhär i slutet av alfabetet är överlag lite svårare än bokstäverna i början. Finns det verkligen något neuroradiologiskt som börjar på X? – kanske ni redan har hunnit tänka. Jajjimen, inom neuroradiologin finns det något åt alla!

Xenon är en ädelgas som är väsentligen inert om den inhaleras. Den är lipofil och passerar blodhjärnbarriären, vilket bidrar till att den lämpar sig väl för att användas vid undersökningar av hjärnan. Dess farmakokinetik är tämligen komplex, men den tidiga passagen ut i hjärnvävnaden är en bra modell för perfusion. Xenon ligger precis till höger om jod i periodiska systemet (ett atomnummer över) och är således röntgentätt ungefär som vanligt kontrastmedel. Om koncentrationen av xenon i blodet är känd kan mängden i vävnaden kvantifieras, vid jämförelse med en nativ bild.

Varför xenon? Jod är ju både billigt och beprövat. Ett beprövat kliniskt användningsområde är på sederade patienter på NIVA. En gasblandning med 28 procent xenon kan inhaleras av den medvetlöse patienten via respiratorn, och bilderna tas med en mobil DT-kamera bedside. Att få till en sedvanlig DT-perfusion med jodinjektion i samma miljö är utmanande. Men det finns mer att säga om för- och nackde-



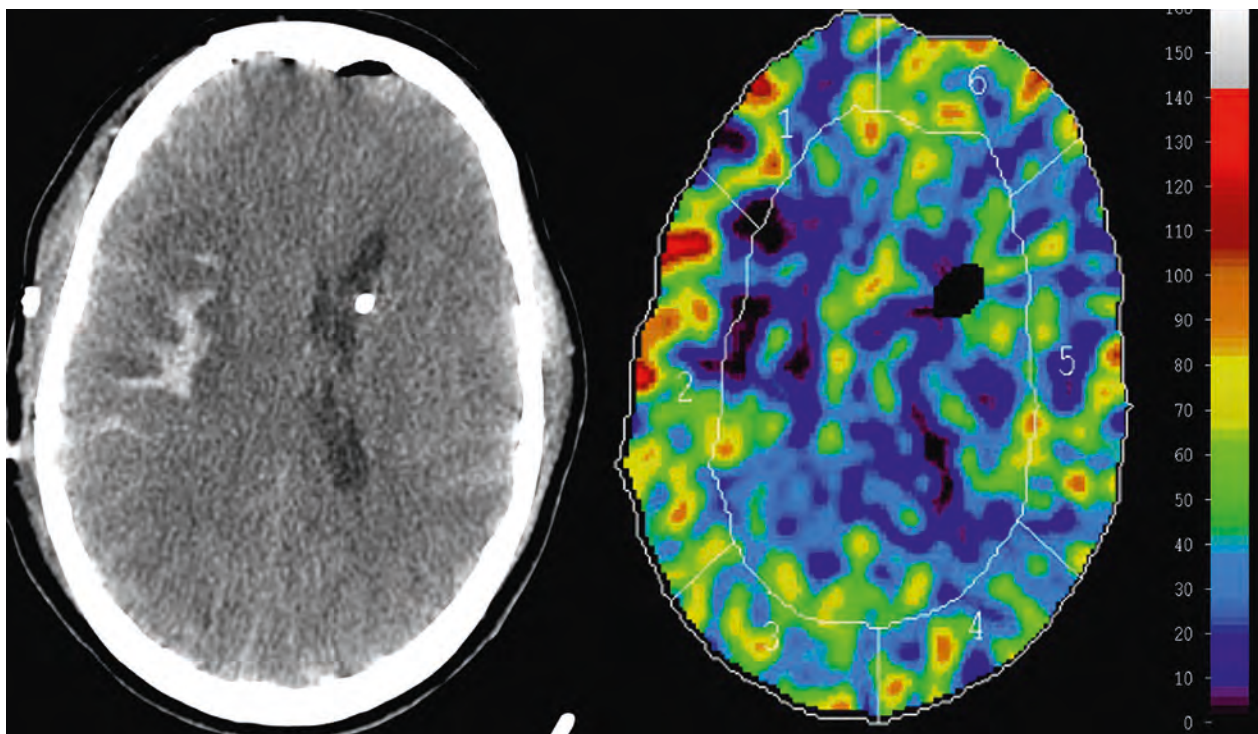
Fördelarna med att mäta perfusionen med xenon är alltså att det kan göras bedside via inhalation och att de CBF-värden som utläses är kvantitativa, om inte annat så på papperet.

lar med olika perfusionsmetoder. Vi tar ett steg bakåt för att se den större bilden.

Perfusion av vävnad är ett komplext fenomen som måste förenklas vid varje kortfattad beskrivning. Oftast avses begreppet CBF – cerebralt blodflöde – som anges i enheten ”milliliter per hundra gram vävnad och minut” och ett normalt CBF brukar anges kring 50 för hjärnvävnad (högre för grå och lägre för vit substans). Det här kan man dock krångla till precis så mycket man vill. Till att börja med är perfusionen varierande från minut till minut, baserat på vad hjärnan ägnar sig åt, vakenhetsgrad, etcetera. Det finns också en stor individuell variation – en del går runt med dubbelt så hög hjärnperfusion som vissa andra (vilket kanske kan förklara ett och annat). Den sjunker vid hög ålder och efter en kopp kaffe. Det är också så att olika undersökningsmetoder har ganska svag korrelation i vilka perfusionsvärden som kan utläsas. Om samma personer till exempel undersöks med både MR- och PET-baserad perfusion samtidigt så lämnar samstämmigheten mycket kvar att önska. Liksom tidigare nämnts (i kapitel Q, Neurologi i Sverige 4/2022) är det till och med så, att om en och samma undersökning beräknas av flera olika dataprogram så kommer det vara ej obetydliga skillnader i erhållna perfusionsvärden. I korthet beror detta på att det fysiologiska tillståndet perfusion byggs upp av många olika kompartment, vilket måste förenklas vid beräkningarna, inklusive vissa approximationer och antaganden.

Fördelarna med att mäta perfusionen med xenon är alltså att det kan göras bedside via inhalation och att de CBF-värden som utläses är kvantitativa, om inte annat så på papperet. Att göra en ”vanlig” DT-perfusion med jodhaltigt kontrastmedel ger semikvantitativa värden men är en avsevärt mer spridd och tillgänglig metod. Båda är baserade på DT vilket ger joniserande strålning. Vatten-PET anses av de flesta vara gyllene standard (referensmetod). Det ger också kvantitativa värden men är väldigt opraktiskt, inte minst för att det radioaktiva syre som används (¹⁵O) har så kort halveringstid att man måste ha en egen cyklotron och att tillverkning sker strax innan det ska användas. Även detta ger joniserande strålning, i storleksordning ungefär som en DT hjärna (2 mSv).

Det finns flera olika metoder att göra perfusion med MR, som ju inte ger någon joniserande strålning. Om kontrastmedel injiceras kan antingen T1-baserad eller T2-baserad perfusion utföras (DCE respektive DSC). Båda dessa är semikvantitativa. Det sistnämnda är mycket vanligt i klinisk



Figur X visar DT Hjärna på en patient på NIVA med subaraknoidalblödning centrerad i höger fissura Sylvii, efter ruptur av ett sackulärt aneurysm vid höger mediabifurkation. Kring blödningen ses ett ödem (lågattenuering) och i vänster frontalhorn ses ett V-drän. Xenon-DT visar minskad perfusion (lägre CBF-värden) i ödemet kring blödningen. Patienten genomgick senare hemikranektomi på grund av svullnad.

rutin, till exempel för att bevaka malignifiering vid förloppskontroller av gliom. Utan att spruta kontrastmedel kan MR användas till ASL-perfusion (arterial spin labeling). Den kan i teorin ge kvantitativa CBF-värden, vilket är åtråvärt både för klinik och forskning. Metoden uppfanns på 90-talet och sedan dess har vi väntat på det "stora genombrottet". Och varför inte? Ingen strålning, inget kontrastmedel; några minuter i kameran bara så har vi absolutkvantifierade mått av hjärnans perfusion! En viktig begränsande faktor är att metoden är känslig för artefakter och imperfekt "tagging". Tekniken går i korthet ut på att radiovågor skickas genom halsartärerna och tappar ned spinnets på de protoner som finns i det arteriella blodet, så att de inte längre ligger linjerat med det starka magnetfältet i kameran. Två sekunder senare kan man mäta i hjärnan för att se hur mycket av det "märkta" blodet som hamnat i de olika delarna av hjärnan. Bra idé ju! Men om radiovågorna bara till viss del puttar omkull protonerna (till exempel på grund av förkalkningar i halskärlen), eller om blodet inte hinner in i hjärnparenkymet på de två sekunder som förlöper mellan märkning och avläsning, så blir mätningen inte heller perfekt. Men precis som med många andra kliniska metoder ger ASL-perfusion en bra och ofta användbar fingervisning. Det kan ibland hjälpa till med differentialdiagnostiken av demens, det kan användas för att hitta meningom och fistlar, och en del har även gått över till ASL vid övervakning av tumörer.

Det finns även icke-radiologiska metoder att mäta perfusion. Transkraniell ultraljudsdoppler kan till exempel användas för att mäta vissa flödesparametrar i åtkomliga större artärer (vanligen genom tinningen eller genom ett slutet öga),

vilket kan betraktas som ett grovt surrogatmått för perfusion. Det kan exempelvis ge en tydlig fingervisning om sidoskillnad och eventuell vasospasm. En annan icke-radiologisk metod är NIRS, där en nästan infraröd ljusstråle skickas in i hjärnvävnad genom skallen. En del av ljuset reflekteras tillbaka till en detektor. Eftersom syresatt och ej syresatt hemoglobin har olika absorptionspektra reflekteras ljuset på lite olika sätt varpå vävnadens syrgashalt, eller perfusion, kan estimeras. Båda dessa icke-radiologiska metoder kan göras bedside och utan injektion eller joniserande strålning.

Så hur blev det med xenonperfusionen? Metoden har funnits på flera sjukhus i Sverige, och framför allt använts på neurokirurgiska patienter. Under de senaste åren har den dock i allt större utsträckning fallit ur bruk och ersatts av "vanlig" DT-perfusion med jodkontrastmedel. Det kostar både pengar, tid och energi att upprätthålla en metod, och på den här fronten verkar det inte bättre än att ädelgasen blivit bortprioriterad.



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

Faktagranskat av Johan Wikström (professor i neuroradiologi). Ett särskilt tack till Ulf Johnson, vars välskrivna avhandlingskappa var vägledande för kapitel X.



Epilepsiteamet som fångar upp och hjälper patienterna framåt



Fyra av medlemmarna i epilepsiteamet på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge: Cecilia Lundgren, neurolog; Tuula Lumikukka, epilepsisjuksköterska; Diana Lorenz, hälso- och sjukvårdskurator; Marie Schottenius, psykolog och psykoterapeut.

I förra numret av Neurologi i Sverige beskrevs det nya kunskapsdokumentet personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp för epilepsi. Målet med detta nya vårdförlopp 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. Som uppföljning har vi valt att lyssna på erfarenheter från ett välfungerande multiprofessionellt epilepsiteam på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge.

Förr kallades den fruktade sjukdomen lite nedsättande för "fallandesjukan". I dag "faller" personer som drabbas av epilepsi och har turen att få vård på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge åtminstone mjukt – här fångas de sedan 1995 nämligen upp av ett av landets få multiprofessionella epilepsiteam. I teamet ingår flera neurologer, epilepsisjuksköterska, kurator, psykolog, neuropsykolog, psykiater och arbetsterapeut – alla med olika organisationstillhörighet. Neurologi i Sverige har intervjuat fyra av medlemmarna i teamet som träffas en gång i veckan och tillsammans med Karolinska Universitetssjukhuset Solna har omkring 3.600 vuxna patienter i omlopp.



Alla i teamet bidrar med sin expertis och sina erfarenheter; tillsammans utgör vi en enorm kunskapsbank.

CECILIA LUNDGREN, NEUROLOG

– Jag har varit med i epilepsiteamet i drygt 20 år. Epilepsi är min huvudinriktning men jag arbetar också med andra neurologiska sjukdomar. Eftersom jag även är knuten till akuten ser jag patienterna i alla skeden av sjukdomen. Mina patienter är i alla åldrar – från 18 till 100 – och sjukdomsspektrumet är brett. Över hälften av epilepsipatienterna går det bra för i dag, de kan leva ett vanligt liv med hjälp av mediciner, men det kan ta tid att uppnå frihet från epilepsianfall och man kan behöva göra flera medicinjusteringar. Det har hänt mycket på läkemedelsfronten sedan jag började arbeta med denna sjukdom men det finns inga undergörande mediciner och det är vanligt med biverkningar. Men tack vare bland annat kirurgi kan vi ändå göra mer för dessa patienter i dag.

– Epilepsi påverkar flera aspekter av livet – skaffa barn, yrkesval, körkort med mera – och det finns en stor rädsla för att få den här diagnosen. Alla patienter behöver inte den hjälp som vårt team kan tillhandahålla och för en del räcker det med några insatser. Men även om man är stabil i sin epilepsisjukdom måste man ta hänsyn till sin sjukdom och därför kan det finnas behov av kontakt med oss. Resurserna i vårt team, som verkligen känns som ett TEAM, kan vara till stor hjälp för många – såväl medicinskt som psykosocialt. Alla i teamet bidrar med sin expertis och sina erfarenheter; tillsammans utgör vi en enorm kunskapsbank. Men generellt finns det en stor brist på kunskap om epilepsi i samhället och det är för långa väntetider för återbesök och undersökningar. Det saknas i dag som bekant personal i alla yrkeskategorier inom neurologiska sjukdomar. För att trygga återväxten i vårt team skulle vi behöva fler personer från samtliga professioner



**TUULA LUMIKUKKA,
EPILEPSISJUKSKÖTERSKA**

– Jag tog sjuksköterskeexamen 1988 och blev headhuntad till det då nystartade multiprofessionella epilepsiteamet 1995. Mitt intresse för epilepsi började tidigt, redan när jag under en period arbetade som mentalskötare. Eftersom epilepsi är en komplex sjukdom som kan drabba människor i alla åldrar är vårt arbete väldigt varierat och individbaserat. Vi följer patienter under lång tid och det är dessa långvariga relationer som gör arbetet så givande och meningsfullt. Min roll i teamet är att träffa patienten tidigt i processen, inom cirka sex veckor efter diagnosen. Då gör jag en första bedömning av vilka omvårdnadsbehov patienten har. Jag är varken koordinator eller kontaktsjuksköterska men finns tillgänglig för patienten på olika sätt, helst inom två arbetsdagar.

– Att acceptera sin sjukdom kan vara en lång process för patienten; skamkänsla och egna fördomar är vanligt. Det kan också ta lång tid för en person med epilepsi att få rätt diagnos. Större anfall som är bevitnade och kräver ambulans till akuten är ofta relativt enkla att diagnostisera men symtomen kan också vara diffusa och pågå under en längre tid.

– Epilepsi är en av de vanligaste neurologiska sjukdomarna efter stroke och migrän och det krävs mer kunskap om denna sjukdom inom bland annat primärvården.

– För att arbeta i vårt team krävs det god kännedom om sjukdomen. Vår samlade, breda erfarenhet av epilepsi, som påverkar så många delar av livet, gör att vi lättare kan hjälpa patienterna och deras närstående.

– Under mina snart 30 år som epilepsisjuksköterska har det kommit en rad nya läkemedel och för en del patienter är biverkningar ett problem.

– Återväxten inom mitt eget yrkesområde är en utmaning. Jag går snart i pension och arbetet med att utbilda nya epilepsisjuksköterskor pågår. Det finns i dag ingen specialistutbildning som leder till epilepsisjuksköterskeexamen men vi har en kompetensstege som reglerar kunskaps- och ansvarsnivån.

– Vi säger ett klart ja till en formell vidareutbildning, kanske kan det bli verklighet snart.



Att epilepsi är en osynlig sjukdom kan leda till problem med bland annat arbetsgivare och Försäkringskassan.

MARIE SCHOTTENIUS, PSYKOLOG OCH PSYKOTERAPEUT

– Jag har varit knuten till teamet i tretton år. Som psykolog träffar jag bara vissa patienter – de som själva efterfrågar eller föreslås få psykologiskt stöd blir remitterade till mig.

– Vårt multiprofessionella team fungerar som ett nät runt patienten; vi har ett tätt samarbete och erbjuder den hjälp som passar bäst i olika situationer. Vi väver en väv tillsammans av den information vi har och får fram en gemensam bild av patienten.

– Som psykolog arbetar jag mycket med att hjälpa patienten att hitta strategier för att hantera den stress som förlusten av kontroll innebär. Att inte veta när nästa anfall ska komma, att inte kunna styra sin egen vardag, att inte veta hur sjukdomen påverkar sociala relationer och/eller jobbet skapar ångest och rädsla. Epilepsi är också en sjukdom som ofta upplevs som skamfylld, särskilt hos yngre patienter. Det är vår skyldighet att bidra till att häva stigmatiseringen, att underlätta för patienterna att acceptera sin sjukdom och lära dem att handskas med de psykologiska problem som kan uppstå – inte minst att hantera sorgen över en förlorad hälsa. Många är djupt olyckliga över sin sjukdom.

– På våra team-möten diskuterar vi ingående patientens behov. Om det visar sig att de psykiska problemen verkligen beror på sjukdomen och inte hänger samman med andra faktorer i patientens liv erbjuder jag omkring tio samtal, vid behov fler.

– Mina patienter är i alla åldrar, från 18 år och uppåt. Just nu är den yngsta 27 år och den äldsta 70. Min uppgift är att erbjuda hjälp till självhjälp, genom att visa vad de kan göra själva. Som psykolog är det viktigt att vara insatt i de psykologiska konsekvenserna av den här komplexa och oförutsägbara sjukdomen.



DIANA LORENZ, HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSKURATOR

– Jag har varit en del av det här teamet, som verkligen fungerar precis som ett team ska göra, sedan 2014. Tack vare våra schemalagda veckomöten och en stabil grupp där medlemmarna inte byts ut hela tiden, har vi ett optimalt samarbete över yrkesgränserna. Epilepsi är en neurologisk sjukdom som påverkar både kroppen och själen och därför är det extra viktigt att ha ett multiprofessionellt team runt patienten. Vi behöver varandras kompetens och sammanlagda djupa patientkännedom för att kunna ge patienten precis den hjälp som hon eller han behöver just nu. Det finns alltid en lämplig samarbetspartner i teamet. Att arbeta i team där man kan diskutera problem gemensamt ger också ett skydd mot negativa effekter av etisk stress.

– Som kurator arbetar jag brett med patientens familjesituation, ekonomi, kontakter med värden med mera. Det kan handla om allt från fyra–fem samtal kort tid efter diagnosen till utglesade kontakter som kan vara utspridda under flera år. Jag tröstar och håller mina patienter i handen under lång tid. Ett centralt mål är att hjälpa patienten att ta makten över sitt eget liv.

– Oförutsägbarheten i denna sjukdom leder ofta till stress och psykosociala/socioekonomiska svårigheter. Att epilepsi är en osynlig sjukdom kan leda till problem med bland annat arbetsgivare och Försäkringskassan. Många upplever att det är som att leva med en osynlig fotboja.

– En gång frågade en kommunal biståndshandläggare, som försökte fastställa omfattningen av tillsynsbehovet, mig ungefär hur många epileptiska anfall per år den då aktuella patienten hade. Mitt svar blev: Det går tyvärr inte att schemalägga anfallen!

– En paradgren för oss kuratorer är att främja hälsa och vård på lika villkor, att försöka jämna ut socioekonomiska orättvisor.



EVELYN PESIKAN
Frilansjournalist och
medicinsk skribent

Foto:
HÅKAN FLANK

PSV Epilepsi

I det nya personcentrerade och sammanhållna vårdförloppet för epilepsi (PSV Epilepsi) som blev klart i höstas konstateras att det råder stor brist i landet på epilepsiteam och epilepsisjuksköterskor – två viktiga faktorer för kontinuitet i vården för de cirka 80.000 personer i Sverige som lever med epilepsi – en av de vanligaste neurologiska sjukdomarna i landet. Enligt nationella riktlinjer bör vuxna med epilepsi och psykosociala eller kognitiva svårigheter erbjudas kontakt med ett multiprofessionellt team inom epilepsivården som har möjlighet att tillsammans identifiera

patientens behov av vård, rehabilitering och habilitering. Teamet kan upprätta en person- och närståendecentrerad åtgärdsplan, och se till att rätt åtgärder genomförs i rätt tid. Genom regelbundna konferenser eller möten kan de olika professionerna i teamet samordna sina insatser, så att resurser och kompetenser används optimalt. Samarbete i multiprofessionella team ger också förutsättningar för kunskapsutbyte och kompetenshöjning. Samarbetet kan innebära punktinsatser eller återkommande kontakter och uppföljning över tid. Det är patientens behov som avgör

hur teamet organiserar sitt arbete. Ett multiprofessionellt team kan bland annat erbjuda:

- stödsamtal, till exempel hjälp att hantera ångest och oro som är relaterad till sjukdomen.
- psykiatrisk bedömning.
- kognitiv utredning och hjälp att hantera konsekvenser av kognitiva svårigheter.
- information och hjälp kring samhällsstöd.
- riskanalys vid olika situationer i livet.
- samtal och information till närstående och barn till personer med epilepsi.



Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Neurologi i Sverige som **blädderbar 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 blädderbar PDF fyra gånger om året.

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



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



För att lösa bristen på
rehabilitatörer har fysioterapeu-
t Maria Kähler vidare-
utbildat sig för att kunna
ge injektioner med botoli-
numtoxin till patienter med
spasticitet efter stroke.

Foto: PRIVAT





Så löser Sunderby sjukhus bristen på rehabiläkare

Sunderby sjukhus har löst bristen på rehabiläkare genom att låta fysioterapeuter behandla post-stroke spasticitet med botulinumtoxin.

– **Jag är glad att jag vågade** utmana mig själv. Att kunna behandla patienterna med botulinumtoxin har utvecklat mig som fysioterapeut, säger Maria Kähler vid Sunderby sjukhus, som ligger mellan Boden och Luleå.

För några år sedan var läget där att man inte hade tillräckligt med rehabiläkare. Men ledningen ville ändå kunna säkerställa den fortsatta behandlingen med botulinumtoxin till patienter med spasticitet efter stroke.

Verksamhetschefen fick då tanken att någon annan ur

sjukvårdspersonalen skulle kunna lära sig att injicera. Han vände sig till fysioterapeuterna på sjukhuset.

– Jag och en annan fysioterapeut trädde fram och visade intresse för att vidareutbilda oss. Jag tyckte det lät som en spännande utmaning. En stor styrka var att vi var två som antog utmaningen och kunde stötta varandra, säger Maria.

Maria Kähler har jobbat heltid med neurologisk rehabilitering sedan 2016 så att bedöma patienter med spasticitet kände hon sig trygg med.

Maria Kähler blev intervjuad om sina erfarenheter vid NeuroScience Expert Meeting i Stockholm i höstas.

Foto: JOHN HELLSTRÖM



– Det var bara det här med själva läkemedelshantering och injektion som var nytt för mig. Men vi hade möten och inspirerande kontakter med Storbritannien där det är vanligt att fysioterapeuter injicerar botulinumtoxin.

TVIVLADE INLEDNINGSVIS

Maria kände ändå att hon skulle behöva tid på sig för att känna sig säker även på den delen. Hon understryker också

att det var väldigt viktigt att hon hade en bra mentor som trodde på henne och pushade henne till att bli självständig i arbetet med botulinumtoxin.

– Det enda hindret var väl egentligen jag själv som tvivlade på min egen förmåga. Jag undrade också vad patienterna skulle tycka om att en fysioterapeut utförde behandlingen i stället för en läkare. Men jag har inte fått någon negativ respons från patienterna, endast positiv, säger hon.



SNABBT TILL PRAKTIK

Maria fick under en vecka vara med och lära sig om injicering av botulinumtoxin vid post-stroke-spasticitet under handledning av en neurolog.

– Redan andra dagen fick jag ta över nålen, minns Maria. Vi fysioterapeuter är ju bra på anatomin. Det är lite av ett detektivarbete att avgöra vilka muskler som ska behandlas och inte.



Det är läkaren som fattar beslut om behandling med botulinumtoxin och delegerar injiceringen till fysioterapeuten.

Hon och hennes kollega var också med på flera workshops som blandade teori och praktik med stigande svårighetsgrad. De hölls på annan ort, men även på Sunderby sjukhus.

– Vi blev med tiden mer och mer oberoende i vårt arbete, säger Maria.

ETT TEAM PÅ TRE PERSONER

I dag är hon den i teamet som är huvudsaklig kontaktperson för patienter med spasticitet. Vid första mötet är det hon, en läkare och en arbetsterapeut som träffar och gör en bedömning av patienten och vilken behandling som behövs. Det är läkaren som fattar beslut om behandling med botulinumtoxin och delegerar injiceringen till fysioterapeuten.

– Vanligen ger vi botulinumtoxin redan där och då om det är rekommenderat, sedan görs en uppföljning under vecka sex.

UTVECKLADE KLINIKEN

Maria Kähler tyckte att uppföljningen, som oftast skedde över telefon, tog upp mycket bokningsbar tid och att den därför blev ineffektiv. I dag har de utvecklat ett frågeformulär som patienten får med sig hem efter besöket, fyller i hemma i lugn och ro (ibland med stöd av behandlande fysioterapeut) och sedan tar med sig vid nästa besök. Där finns också utrymme för patienten att lämna egna kommentarer.

– Vid uppföljningen träffar jag patienten ensam och bestämmer hur vi ska gå vidare. Men jag kan få stöd av läkare eller arbetsterapeut om jag känner att det behövs. Min huvudsakliga uppgift i dag är att injicera, men jag gör även bedömningar och uppföljningar samt föreslår rehabträning att göra mellan injektionstillfällena.

BLIR TYDLIGARE FÖR ALLA

Den nya typen av uppföljning med frågeformulär som bland annat tar upp mål och uppfyllelse av dessa, användande av ortos, träning och stretch, underlättar utvärderingen och justeringen av behandlingen, enligt Maria Kähler.

– Det blir tydligare för patienten vad syftet med behandlingen är eftersom de får målen nedskrivna och med sig hem. Förhoppningsvis leder det till mer realistiska förväntningar på behandlingen, säger Maria.



KATARINA MATTSSON
Medicinjournalist

Stråla tumörer men skydda hjärnan

Barn med
hjärntumörer
får kognitiva
biverkningar av
behandlingen

Varje år drabbas cirka 100 barn i Sverige av en hjärntumör. Detta är den vanligaste solida tumörformen hos barn, men också den dödligaste, och förknippad med stor sjuklighet. Detta motiverar en ofta tuff behandling, som i de flesta fall innebär kirurgiskt avlägsnande av tumören, och i fall av elakartade tumörer även behandling med cellgifter och strålning mot hela eller delar av hjärnan. I denna artikel beskriver **Gustaf Hellspong**, Karolinska Institutet, bakgrunden till en ny läkemedelsstudie, som kan bidra till att skydda hjärnan efter behandlingen.

Det är välkänt att både hjärntumören i sig, men även behandlingen mot den, är förknippad med olika komplikationer – och bland de mest handikappande är de kognitiva biverkningarna.¹ Särskilt strålbehandlingen anses vara en stark riskfaktor. Den innebär att hjärnan utsätts för hög-energetisk joniserande strålning, som visserligen är effektiv i behandlingen mot de maligna cellerna, men som också skadar den friska omkringliggande hjärnvävnaden.

Mest skadlig är den strålning som, för att minska utvecklingen av metastaser av särskilt elakartade tumörer, ges till hela hjärnan och inte bara till tumörbädden. Denna typ av strålning används exempelvis ofta vid medulloblastom – en lillhjärnstumör av embryonalt ursprung som är den vanligaste elakartade hjärntumören hos barn. Strålning är en behandlingsform som är under ständig utveckling, i syfte att kunna använda mer skonsamma protokoll och strålkällor. Ett sådant exempel är protonstrålning, vilken i stor utsträckning har ersatt den traditionella fotonstrålningen vid hjärntumörbehandling hos barn, och som ser ut att i vissa fall kunna ge lindrigare kognitiva biverkningar.²

KOGNITIVA BIVERKNINGAR HAR LÅNGTGÅENDE

KONSEKVENSER – SKYDDANDE BEHANDLING SAKNAS

Trots framsteg inom området hjärntumörbehandling, har den alltså negativ påverkan på processhastighet, arbets-





Att sätta enskilda siffror på förekomsten och allvarlighetsgraden av kognitiva biverkningar är svårt, eftersom utfallet varierar mycket mellan olika patientgrupper.

minne och mental uthållighet och anses fortfarande vara ett påtagligt problem för våra unga hjärntumöröverlevare, med potentiellt allvarliga konsekvenser för skolgång, karriärmöjligheter och livskvalitet. Det kan leda till en grundläggande oförmåga att leva ett självständigt liv, skaffa en partner och bilda familj.

Att sätta enskilda siffror på förekomsten och allvarlighetsgraden av kognitiva biverkningar är svårt, eftersom utfallet varierar mycket mellan olika patientgrupper. Värst drabbade är i regel personer som strålbehandlas i unga år och med en högre stråldos [Figur 1]. Flickor – som annars genomsnittligt presterar bättre i skolan än pojkar – blir ofta hårdare drabbade av de kognitiva biverkningarna. Det uppskattas att ungefär 40–100 procent av barn med hjärntumörer får någon form av kognitiv påverkan,³ många av en mer allvarlig art vilket tydligt inverkar negativt på både skolbetyg och skolenärvaro,⁴ och behovet av att gå i särskola efter hjärntumörbehandling är ökad. Förloppet är oftast sådant att de gradvis börjar sacka efter kognitivt någonstans mellan 1–5 år efter

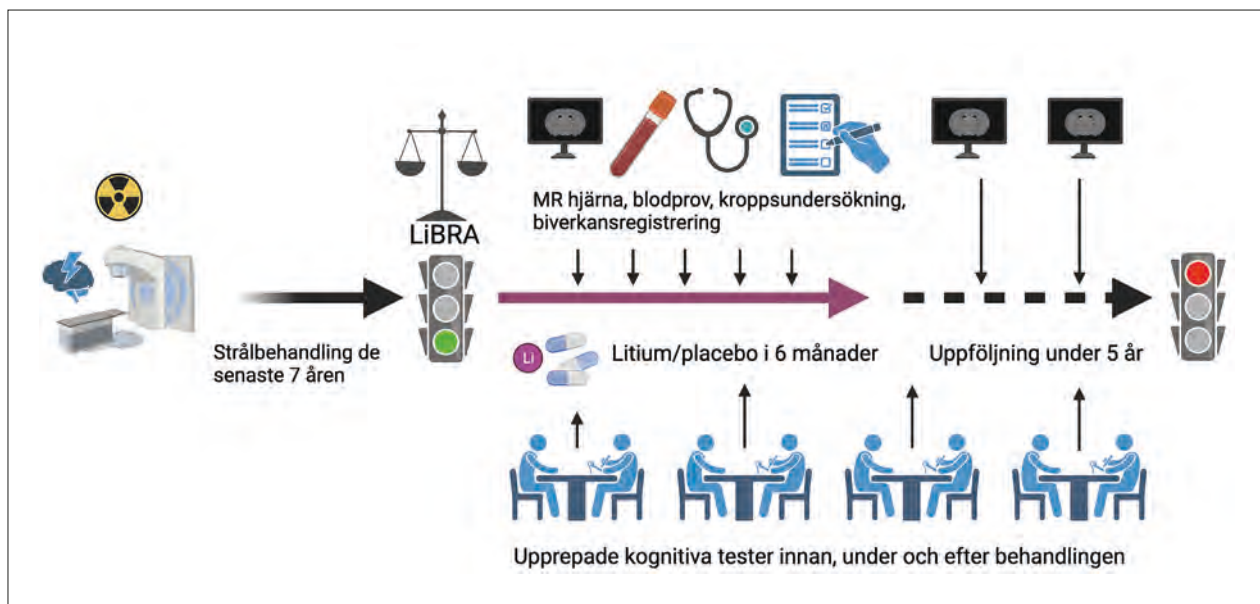
behandlingen, och därefter hamnar på en platå där barnen presterar upp till en standardavvikelse (10–15 poäng) sämre – eller i fall av elakartade tumörer i bakre skallgropen ännu sämre – i neuropsykologiska tester (ibland kallade IQ-tester) jämfört med friska jämnåriga barn.³

Allt eftersom överlevnaden i hjärntumörer gradvis ökar med förbättrade behandlingsprotokoll, ser vi nu över tid ett ökande antal barn som drabbas av dessa biverkningar. Behovet av att motverka dessa anses av en enig skara forskare, pedagoger och läkare – och inte minst av patienterna själva och deras anhöriga – vara stort, men behandlingsalternativen är ännu få. Huvudsakligen innefattar de olika former av rehabiliterings- och stödsatser i skolor och via barnneurologiska rehabiliteringskliniker, som har begränsade resurser.

Med detta i åtanke, riktas nu alltmer forskningsfokus globalt mot olika interventionsstudier, med målet att bromsa det kognitiva tappet utan att försämra behandlingseffekten mot hjärntumörerna. Detta anses bland annat av Barncancerfonden vara ett prioriterat forskningsområde.



Figur 1. Värst drabbade av kognitiva biverkningar är i regel personer som strålbehandlas i unga år och med en högre stråldos.



Figur 2. Upplägget för LiBRA-studien, vars syfte är att undersöka litiums eventuella neuroprotektiva effekter efter strålbehandling.

LITIAM ÄR EN POTENTIELLT HJÄRNSKYDDANDE BEHANDLING, MEN SKYDDAR INTE TUMÖRCELLER

Vår forskargrupp har sedan flera år undersökt de nervcells-skyddande och regenerativa egenskaperna hos *litium*. Detta vårt tredje lättaste grundämne har varit känt för sina stäm-ningsstabiliserande effekter sedan i mitten av 1800-talet, men föll efter några decennier i glömska. På 1950-talet återupp-täcktes det som psykiatriskt läkemedel och är numera att be-trakta som mycket välbeprövat. De senaste decennierna har litium rönt ett stort forskarintresse just för dess neuroprotek-tiva effekter.

Efter flertalet framgångsrika djurförsök på möss i vår fors-kargrupp på Karolinska Institutet, har vi kunnat konstatera att gnagare som litiumbehandlats under strålbehandling mot hjärnan, i högre utsträckning jämfört med en kontrollgrupp, bibehåller den pool av neurala stamceller som finns bland annat i hippocampus och att detta även avspeglar sig i kogni-tiva beteendetester.⁵ Liknande resultat sågs även vid litium-behandling efter att mushjärnorna redan bestrålats,⁶ vilket väcker hopp om att litium ska kunna skydda hjärnan även en viss tid efter avslutad hjärntumörbehandling hos barn.

Annan forskning har visat att litium kan potentiera ef-fekten av strålbehandling vid vissa tumörtyper (alltså fun-gerar som en så kallad "radio-sensitizer"),^{7,8} men även att li-tium inte tycks skydda tumörceller mot strålning, vilket skul-le riskera att omöjliggöra dess användningsområde inom on-kologin. Tvärtom finns många studier som har undersökt, och bekräftat, att litium kan utöva en direkt anti-proliferativ och anti-invasiv effekt vid tumörsjukdomar, även om resul-taten inte är helt konsekventa för alla tumörtyper.⁹

Det finns även fascinerande, men ännu preliminära, forsk-ningsresultat från vår grupp där vi i en musmodell av medul-loblastom visat att litiumbehandling hämmar tillväxten av tumören i lillhjärnan – signifikansen av detta i människor är förstås ännu oklar, men det talar ytterligare för att litium inte är en ogynnsam behandling vid hjärntumörer.

Mekanismen bakom litiums potentiella neuroprotektiva effekter är inte klarlagd, men flera teorier finns. Många cir-kulerar kring litiums påverkan på det alltså närvarande intracellulära enzymet GSK-3-Beta, som har många och långtgående effekter på flera centrala cellprocesser, såsom programmerad celldöd, inflammation och neurodegenera-tion. Litium tycks även utöva antiinflammatoriska effekter och uppreglera faktorer av betydelse för neuronal överlevnad och tillväxt.^{5,6,10}

EN LÄKEMEDELSSTUDIE PÅ BARN, MED LITIAM SOM SKYDD MOT KOGNITIVA BIVERKNINGAR, PLANERAS

Med ovanstående lovande data i ryggen, planerar nu vår fors-kargrupp att starta en dubbelblind randomiserad läkeme-delsstudie på barn som tidigare har strålbehandlats mot hjärntumörer. I denna studie – som vi kallar LiBRA – ska barnen under sex månader behandlas med antingen litium-tabletter eller placebo, och därefter testas kognitivt vid upp-repade tillfällen upp till fem år efter litiumbehandlingen [Fi-gur 2]. Förhoppningen är förstås att barnen som litiumbe-handlats inte ska uppvisa samma inbromsade kognitiva ut-veckling över tid som de i kontrollgruppen. Detta kommer att bli den första läkemedelsstudien i sitt slag i Sverige, och en av mycket få globalt, som undersöker en medikamentell intervention i denna patientgrupp, med kognitivt testresultat som primärt utfallsmått. Utöver dessa kognitiva tester, finns även flera sekundära resultat att undersöka, såsom föränd-ring av vitsubstansintegritet på MR hjärna samt en mängd säkerhetsdata avseende tolerabilitet och biverkningar av li-tiumbehandlingen. Studiebehandling med litium medför en del logistiska utmaningar – inte minst för att doseringen styrs av läkemedelskoncentrationen i blodet, vilket riskerar att äventyra blindningen – men med hjälp av specialanpas-sade protokoll, mjukvaror och inte minst nära samarbeten med våra studielaboratorier, hoppas vi kunna hantera detta på bästa sätt.



Den ökade överlevnaden kommer dock till ett pris, och vi måste nu även lägga vår energi på att motverka långtidskonsekvenserna av både sjukdomen och behandlingen.

LITIAM ÄR VÄLBEPROVAT, ÄVEN I BARN OCH UNGDOMAR

Mest känt är litium som behandling mot bipolär sjukdom, där det uppvisar unikt effektiva antimaniska och antisuicidala egenskaper. Även om preparatet är klart vanligare bland vuxna patienter, behandlas årligen cirka 200 barn – företrädesvis äldre tonåringar – med litium på psykiatrisk indikation. En handfull av dessa patienter är yngre än 10 år (personlig kommunikation överläkare Håkan Jarbin, 2021). Det är således inte ett obeprövat läkemedel ens i den pediatrika populationen. Tvärtom finns många decenniers erfarenhet av behandling och omfattande säkerhetsdata för läkemedlet.

Litium har en välkänd och strikt dosberoende biverkningsprofil, och bland de vanligare biverkningarna finns ökad törst och urinproduktion, diarréer, acneliknande hudutslag, trötthet och orolig mage. Mer ovanliga och allvarliga biverkningar förekommer i form av njurpåverkan och hypothyreos, men detta är framför allt en risk vid många års behandling och beräknas inte vara sannolikt vid endast sex månaders behandling som i vår studie. Akut litiumintoxikation är ett annat allvarligt tillstånd, som dock i princip bara förekommer vid avsiktlig förgiftning eller där behandlingen av olika skäl inte övervakas tillräckligt, till skillnad från i vår studie där vi kommer ha tät uppföljning av litiumkoncentrationen i blodet och eventuella biverkningar.

STORT INTRESSE BLAND FAMILJER FÖR MEDVERKAN I LITIAMSTUDIEN

Intresset för studien har varit stort, inte minst bland föräldrar till barn som strålbehandlats i yngre år. Vårt initiala mål är att påbörja studien på en enskild site – på barnonkologen på Astrid Lindgrens Barnsjukhus i Solna – och att därefter ansluta övriga fem barnonkologiska centra i Sverige, samt kliniker i Danmark och övriga Norden, samt även Frankrike. Vi beräknar att behöva rekrytera omkring 80 barn, vilket vi förväntar oss tar ungefär fem år. Om allt flyter på som planerat hoppas vi kunna starta LiBRA senare under 2023.

Det ultimata målet blir att starta en studie där vi behandlar barnen med litium under – och inte efter – själva strålbehandlingen. Det är nämligen här vi tror att vi har störst hjärnskyddande effekt att hämta. Detta medför ytterligare logistiska utmaningar, men är fullt möjligt, särskilt om LiBRA faller väl ut.

OM LITIAMSTUDIEN LYCKAS FYLLS ETT STORT BEHOV I EN UTSATT PATIENTGRUPP

Att ett barn ska drabbas av en hjärntumör är många föräldrars stora mardröm – något man snabbt blir varse när man som läkare träffar unga patienter med huvudvärk i sjukvården.

Lyckligtvis har ju de allra flesta barn med huvudvärk inte en hjärntumör – men de som har oturen att få den diagnosen, ska förstås erbjudas bästa tänkbara vård. Under många år har en kombination av förbättrade diagnostiska och terapeutiska

metoder, och inte minst ett ökat interprofessionellt samarbete, förbättrat överlevnaden, som nu ligger över 80 procent i hela den pediatrika hjärntumörgruppen. Den ökade överlevnaden kommer dock till ett pris, och vi måste nu även lägga vår energi på att motverka långtidskonsekvenserna av både sjukdomen och behandlingen. Behovet av en förebyggande och regenerativ intervention mot kognitiva biverkningar hos barn som genomgått hjärntumörbehandling är alltså stort. Vi ser därför mycket fram emot att med stor entusiasm och tillförsikt starta LiBRA, i hopp om att inte bara få våra barn att överleva – utan också att leva ett gott liv.



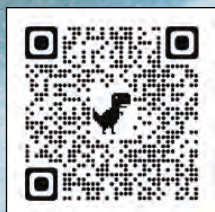
GUSTAF HELLSPÅNG

Barnläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus,
doktorand vid Karolinska Institutet
gustaf.hellspang@ki.se

Referenser

1. Tonning Olsson I, Perrin S, Lundgren J, Hjorth L, Johanson A. Long-term cognitive sequelae after pediatric brain tumor related to medical risk factors, age, and sex. *Pediatric Neurology* 2014; 51(4):515–21.
2. Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, Janzen L, Okcu MF, Grosshans DR, et al. Superior Intellectual Outcomes After Proton Radiotherapy Compared With Photon Radiotherapy for Pediatric Medulloblastoma. *JCO* 2020; 38(5):454–61.
3. Duffner PK. Risk factors for cognitive decline in children treated for brain tumors. *European Journal of Paediatric Neurology* 2010; 14(2):106–15.
4. Lönnerblad M, Van't Hooft I, Blomgren K, Berglund E. A nationwide, population-based study of school grades, delayed graduation, and qualification for school years 10–12, in children with brain tumors in Sweden. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(2):e28014.
5. Zhou K, Xie C, Wickstrom M, Dolga AM, Zhang Y, Li T, et al. Lithium protects hippocampal progenitors, cognitive performance and hypothalamus-pituitary function after irradiation to the juvenile rat brain. *Oncotarget* 2017;
6. Zanni G, Goto S, Fragopoulou AF, Gaudenzi G, Naidoo V, Di Martino E, et al. Lithium treatment reverses irradiation-induced changes in rodent neural progenitors and rescues cognition. *Molecular Psychiatry* 2019;
7. Ann-Sophie Carret. Recurrent SHH/TP53-mutant medulloblastoma treated with a combination of lithium and radiotherapy. Abstract from 17th ISPNO meeting 2016.
8. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, Martin DC, Castelo-Branco P, Zhang CH, et al. WNT activation by lithium abrogates TP53 mutation associated radiation resistance in medulloblastoma. *Acta Neuropathologica Communications* 2014; 2:174.
9. Ge W, Jakobsson E. Systems Biology Understanding of the Effects of Lithium on Cancer. *Front Oncol* 2019; 9:296.
10. Huo K, Sun Y, Li H, Du X, Wang X, Karlsson N, et al. Lithium reduced neural progenitor apoptosis in the hippocampus and ameliorated functional deficits after irradiation to the immature mouse brain. *Molecular and Cellular Neurosciences* 2012; 51(1–2):32–42.

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.

ANS IRL 10

Umeå 2–3 februari

Av orsaker som ingen längre orkar höra talas om har Akut Neurologi i Sveriges (ANS) årliga kongress två år i följd fått ske i digital form. Det var därför efterlängtat att återigen kunna ses IRL (In Real Life) som komplement till onsdagswebbinarierna. **Olof Gråhamn**, Skånes universitetssjukhus, bidrar här med en sammanfattning från två innehållsrika dagar i ett snöigt Umeå.



Som kalenderbitarna vet – och det finns som bekant neurologer med sådana drag – var det tioårsjubileum för ANS årliga möte och passande nog just i Umeå där det en gång började. Umeå var ovanligt snöigt för årstiden berättade min lokala sherpa medan jag besteg en nästan tre meter hög snövall längs väggkanten. I strålende solsken promenerade vi sedan vidare mot kongresslokalen.

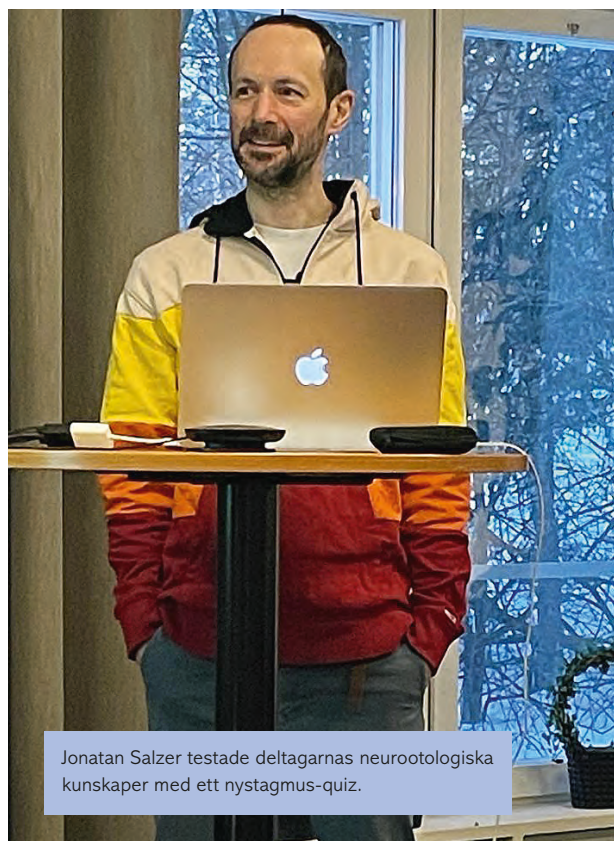
NEURORADIOLOGI FÖR STROKEJOUREN

Jonatan Salzer (Umeå) välkomnade oss som ordförande för den lokala arrangörskommittén. Dagen före hade Jonatan med flera bjudit på simulatorträning för ST-läkare, som efter vad jag hört var mycket uppskattade.

Nu drog föreläsningsprogrammet igång med en blyxtkurs i neuroradiologi för strokejouren. **Elias Johansson** (Umeå och Sahlgrenska) tog oss på en Tour de Force genom de radiologikunskaper som en strokejour gärna får besitta.

Fredrik Buchwald (Malmö) fortsatte med en fördjupning om CT-perfusion (CTP), dess styrkor och svagheter. CTP har redan fått stort genomslag när det gäller att selektera patienter som kan ha nytta av trombektomi mer än 6 timmar från insjuknandet, men Fredrik föreslog en bredare användning av CTP även inom vedertaget trombolysfönster. Detta för att öka chansen att hitta knepiga ocklusioner, till exempel precis vid avgången av M2-grenar där de lätt kan missas på CT-angiografi (CTA). Den ökade kontrast- och stråldosen får i sammanhanget anses vara acceptabla pris att betala för att fånga upp potentiellt åtgärdbara storkärloklusioner. En sådan användning av CTP blir särskilt värdefull på





mindre sjukhus med färre strokepatienter och när det saknas neuroradiolog i tjänst.

MR I FYRA DIMENSIONER

Nästa programpunkt stod **Anders Wählin** (Umeå) för, fysiker och forskare som jobbar i samma grupp som ovannämnda Elias med nya magnetkameratekniker. Han presenterade 4D flödes-MR som en metod för att avbilda och mäta olika parametrar i hjärnans kärlbädd. Som vissa läsare kanske gissat står det fjärde D:et (jämför med 3D) för dimensionen tid. Arbetsgruppen har bland annat använt tekniken för att mäta pulse wave velocity, hur snabbt pulsvågen färdas genom hjärnans artärer, något som visat sig korrelera bland annat med cerebral småkärlssjukdom. I dagsläget tar det flera timmar att processa de omfattande data som undersökningen genererar, men sen får man fina dynamiska bildserier av blodets väg genom hjärnan, utan kontrastmedel.

Innan lunch testade Jonatan Salzer deltagarnas neurootologiska kunskaper med ett (puh!) lättamt nystagmus-quiz.

VÄGEN TILL REPERFUSIONSBEHANDLING

Efter lunch modererade **Michael Mazya** (Karolinska) ett panelupplägg om Vägen till reperfusionsbehandling. Michael öppnade med att berätta om hur han och kollegorna i Stockholm har jobbat med triagering av strokepatienter direkt till trombektomicer respektive till närmaste akutsjukhus utifrån den egenhändigt framtagna A2B2-algoritmen. Patienter med minst 2 NIHSS-poängs pares i arm (A) och ben (B) triageras för direkttransport till trombektomicentret i Solna,



såvida det inte funnits tydliga skäl att avstå en potentiell trombeaktomi. Syftet med just A2B2-kriteriet har varit att fånga upp patienter med okklusion i medias huvudstam. Bland de stroke som uppfyller A2B2-kriteriet består cirka en femtedel av hjärnblödningar – jag nämner detta då jag instinktivt hade gissat på en högre andel.

Därefter presenterade **Fredrik Björck** (strokeinternist, Sundsvall) sitt och kollegornas jobb med att trimma ned ledtiderna för trombolysbehandling. Den enskilt mest tidssparande åtgärden var att flytta trombolysbehandlingens uppstart från strokeenheten till CT-labbet. Att ge det mer snabbblandade Tenecteplas bidrog också, om än i mindre mån. Att inte använda tid på NIHSS-undersökning innan CT och trombolys utan att nöja sig med en snabb okulärbesiktning är en annan tidssparande åtgärd. Det samlade arbetet av Fredrik och hans kollegor resulterade i att Sundsvall gick från att ligga kring rikssnittet till att ha de bästa mediantiderna i Sverige med en door to needle-tid på 22 minuter.

Felix Andler (Karlstad) avlöste och berättade om de logistiska utmaningar som strokejouren ställs inför i det relativt glesbefolkade Värmland. För Felix och hans kollegor var det ytterst välkommet när Örebro öppnade sin trombeaktomiverksamhet i maj 2021 och därmed blev det mest närbelägna trombeaktomilabbet. Ett annat lyft har varit mobilappen JOIN som möjliggör kommunikation mellan strokejouren, ambulanspersonal ute i fält och övriga medlemmar av stroketeamet. Med hjälp av kommunikationen står stroketeamet bättre förberedda när väl patienten rullar in på akutrummet. De använder även appen till att kunna ge varandra återkopp-

ling på fallen efteråt, något som annars brukar gå om intet då ambulansen kör vidare mot nya uppdrag.

Petra Redfors (Sahlgrenska) berättade om det målmedvetna arbete som lett till att Sahlgrenska i dag har det snabbaste trombektomi-labbet i Sverige. Arbetet har bland annat innefattat ett stort antal larmträningar och en översyn av vartenda delmoment på labbet. Teamets olika roller har noga definierats och synliggjorts genom tydliga skyltar som bärs av personalen. Akutläkemedel finns på förhand förberedda på en bricka. Med alla inblandade närvarande sker en strukturerad genomgång innan patienten är på plats. Petra visade en nedklippat variant av en utbildningsvideo som går igenom hela stroke-larmskedjan.

KAROTISKIRURGI VERSUS KAROTISSTENTNING

Föreläsningsprogrammet för dagen avslutades med att **Katarina Björnses** (Rigshospitalet, Köpenhamn) och **Elias Johansson** höll en gemensam dragning kring för- och nackdelar med karotiskirurgi och karotisstentning. För att få lite nerv i det skedde detta under formerna av en sportslig polemik där Katarina pläderade för karotiskirurgi och Elias för stentning. Karotiskirurgi har blivit den dominerande metoden för att åtgärda symtomgivande karotisstenoser, mycket utifrån de randomiserade studier och metaanalyser som visat att risken för procedurrelaterad stroke och död är högre med stentning. Detta gäller särskilt hos äldre patienter där ökad mängd plaques i aorta och karotis riskerar att avge embolier under och

efter stentingreppet. Elias argumenterade utifrån subgruppsanalyser att man skulle kunna erbjuda stentning till patienter yngre än 70 år och därmed dra nytta av stentingreppets förtjänster – undvikande av kirurgiska komplikationer som lokala nervskador och halshematom, samt lägre risk för periprocedural hjärtinfarkt – men utan dess komplikationer då embolirisken tycks vara lägre i denna åldersgrupp. Slutligen presenterade Katarina en ny metod som kan komma att bli en gyllene medelväg, transcatorid artery revascularization (TCAR). Vid denna procedur stentar man karotis via en mindre incision på halsen. I konceptet ingår att blodflödet i karotis under ingreppet reverseras och passerar ett externt filter-system innan blodet återförs till kroppen via vena femoralis. På så sätt minskar man risken för embolisering.

ANS ÅRSMÖTE

De som önskade kunde sedan dröja kvar för ANS årsmöte. Efter två år som ordförande avtackades **Annika Nordanstig** (Sahlgrenska) och **Mikael Jerndahl** (Sahlgrenska) tog över ordförandeskapet. Michael Mazya mottog hedersutmärkelsen Gyllene Headset Award för sin inspirerande insats som stroke-läkare och forskare. ANS-styrelsen fick nya tillskott genom **Boris Keselman** (Stockholm) och **Johan Birnefeld** (Umeå). Och så offentliggjordes det att Karlstad får värdskapet för ANS IRL 11 nästa år. Efter årsmötet bjöd Jonatan Salzer et al på en tripp i kosmos i form av ett besök på dombiografen Curiosum. Sedan samlades vi för en lækker femrättersmiddag på Restaurang Tonka.

Levetiracetam Orion

levetiracetam

Vid behandling av epilepsi.

Levetiracetamläkemedel måste väljas aktivt vid förskrivning – inget automatiskt utbyte på apotek.



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

ORION
PHARMA

Levetiracetam Orion (levetiracetam) antiepileptika [Rx] F. Indikation och subvention: Monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi. 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. Försiktighet och varningar: Nedsatt njurfunktion kan kräva dosjustering. Vid svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas utredning av njurfunktionen före fastställande av dosen. Sällsynta fall av cytopenier har förekommit vanligtvis i början av behandlingen. Fullständig blodstatus rekommenderas hos patienter som upplever betydande svaghet, pyrexia, återkommande infektioner eller koagulationsrubbningar. Förlängt QT intervall har i sällsynta fall observerats. Levetiracetam kan orsaka psykotiska symtom och avvikande beteende, inklusive irritabilitet och aggressivitet. Behandling med levetiracetam bör omprövas när en kvinna planerar att bli gravid. Levetiracetam Orion: Tabletter 250 mg, 500 mg, 750 mg och 1000 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2022-07-21. För priser och ytterligare information se www.fass.se



Epilepsipanelen bestod av Johan Bjellvi, Birgitta Magnuson, Petrea Frid samt Eva Kumlien via länk

REFRAKTÄRA STATUS EPILEPTICUS

Nästa dag inleddes programmet med en ny panel, denna gång om superrefraktärt status epilepticus (SRSE). **Johan Bjellvi** (Sahlgrenska) modererade och öppnade temat med att ge en bakgrund på ämnet. SRSE är ett status epilepticus som inte låter sig hävas efter ett dygn i generell anestesi och utgör ett svårt fall även för den mest erfarna intensivist och epileptolog. Mortaliteten på 20–40 procent är nedslående, precis som de sequelae som överlevare riskerar drabbas av, inte sällan sekundärt till den utlösande grundsjukdomen. Johan gick även igenom definitionerna på två besläktade syndrom, NORSE och FIRES. NORSE (new onset refractory status epilepticus) är ett refraktärt status epilepticus hos en patient utan tidigare epilepsi och utan tydlig strukturell, toxisk eller metabol orsak. FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) är en undergrupp av NORSE där utbrott i refraktärt status epilepticus föregåtts av feber av förmodad infektiös orsak inom en tvåveckorsperiod.

Därefter presenterade **Birgitta Magnuson** (Örebro), **Petrea Frid** (Malmö) och **Eva Kumlien** (Uppsala) varsitt patientfall med SRSE. De tre fallen innefattade långa intensivvårdsförlopp, inte sällan med resulterande komplikationer och omfattande kombinationsbehandlingar med epilepsiläkemedel vilket är en realitet som publiken kunde känna igen sig i. Föreläsarna delade med sig av de diagnostiska överväganden och terapeutiska vägval som gjordes mot bakgrund av det ännu mycket osäkra evidensläget. En av patienterna fick återkommande SRSE till följd av en hjärnblödning. I de övriga två

fallen, varav ett med multiorgansvikt och dödlig utgång, gick det inte att fastställa någon säker utlösande orsak trots omfattande utredning. Många anser i dag att immunologiska mekanismer spelar en viktig roll i SRSE utan klarlagd genes, även när det inte går att påvisa några autoantikroppar. Med hänvisning till en artikel där Ronny Wickström och andra internationellt framstående barn- och vuxenneurologer har listat 85 konsensuspåståenden om NORSE och FIRES förmedlade Petrea Frid att expertisen i dagsläget rekommenderar immunologisk behandling med glukokortikoider, IVIG eller plasmaferes ("första linjen") inom tre dygn och att vid fortsatt status epilepticus gå vidare med anti-CD20-, anti-IL6- eller anti-IL1-behandling inom sju dygn. Cytokinanalyser kan förhoppningsvis bidra till att välja en passande angreppspunkt.

TRAUMATISK HJÄRNSKADA

En forskargrupp baserad i Umeå, under ledning av neurokirurg och seniorprofessor **Lars-Owe Koskinen**, höll i nästa programpunkt. Lars-Owe gick bland annat igenom det komplexa spelet mellan patofysiologiska faktorer som anses spela in på utvecklingen av sekundära hjärnskador vid traumatisk hjärnskada och hur behandlingen bör syfta till att reglera dessa faktorer. Han lyfte även fram vikten av att använda rätt mätmetoder och mätpunkter för att kunna kontrollera ICP och cerebralt perfusionsstryck. Forskningsingenjör **Petter Holmlund** redogjorde för sina studier på hur vendynamiken påverkar ICP. **Nina Sundström**, sjukhus-



Efter pandemin var det efterlängtat att få ses och nätverka IRL.



Läcker middag på Restaurang Tonka avslutade dag 1.

ingenjör och docent i medicinsk teknik, presenterade sin forskning kring hur artificiell intelligens (AI) kan användas för att försöka förutsäga ICP utifrån trendkurvor. **Sara Qvarlander**, ingenjör, berättade om sina försök med AI för att försöka öka den bilddiagnostiska träffsäkerheten för normaltryckshydrocefalus.

HISTORISK AVRUNDNING

ANS IRL 10 avrundades med en skrattefest. **Lars-Johan Liedholm** (Umeå) delade med sig av väl valda stycken ur den otroligt mustiga historiska medicinska litteratur han under åren lyckats samla på sig och nu äntligen, som pensionär, har tid att plöja igenom. Det rör sig om skrifter från 1500-talet och framåt. Från tiden då fältskärer, barberare, kloka gubbar och gummor, präster och klosterfolk stod för något slags vård i Gustav Vasas Sverige till dess att det första svenska allmänna sjukhuset slog upp dörrarna i Uppsala år 1708, under ledning av bland annat Carl von Linné. 1600-talets medicinmän kunde bland annat upplysa att en av de mest effektiva behandlingarna för både stroke och epilepsi var stercum pavonis – mer känt som påfågelbajs. Guld, smaragd, safir och pärlor ansågs också göra mycket gott, så nog har sjukvården alltid kostat pengar. Flera författare intresserade sig också mycket för det vi i dag kallar funktionella tillstånd, eller, jag citerar: "...förställda och efterapade sjukdomar, tossighet eller extas". Populära sätt att försöka fastställa funktionella diagnoser var att bränna den lama kroppsdelen med glödande kol – eller att utsätta den för ett knippe blodiglar som man sedan hastigt

ryckte bort. Märk väl att på denna tid fanns ingen IVO.

Därmed hade ANS IRL 10 kommit till sitt slut. Det är nog bra att vara ödmjuk inför tanken på att även mycket av det arbete vi i dag utför med den fastaste övertygelse, en dag kommer visa sig vara mer eller mindre stolligt. Men så länge vi försöker göra vad vi kan hoppas jag att efterlevande kan le överseende. Jag blev åtminstone lite mer uppdaterad – och tjejis – efter de här gnistrande fina dagarna i Umeå.

Vi ses som vanligt på onsdagswebbinarierna. På Neurologiveckan i Uppsala 8–12 maj kommer ANS hålla i torsdags-eftermiddagens program, och då blir det intressanta föreläsningar om autoimmuna och metabola akutneurologiska tillstånd samt senaste nytt om stroke. ANS IRL 11 kommer som sagt ske februari 2024 i Karlstad, det ser jag redan fram emot!

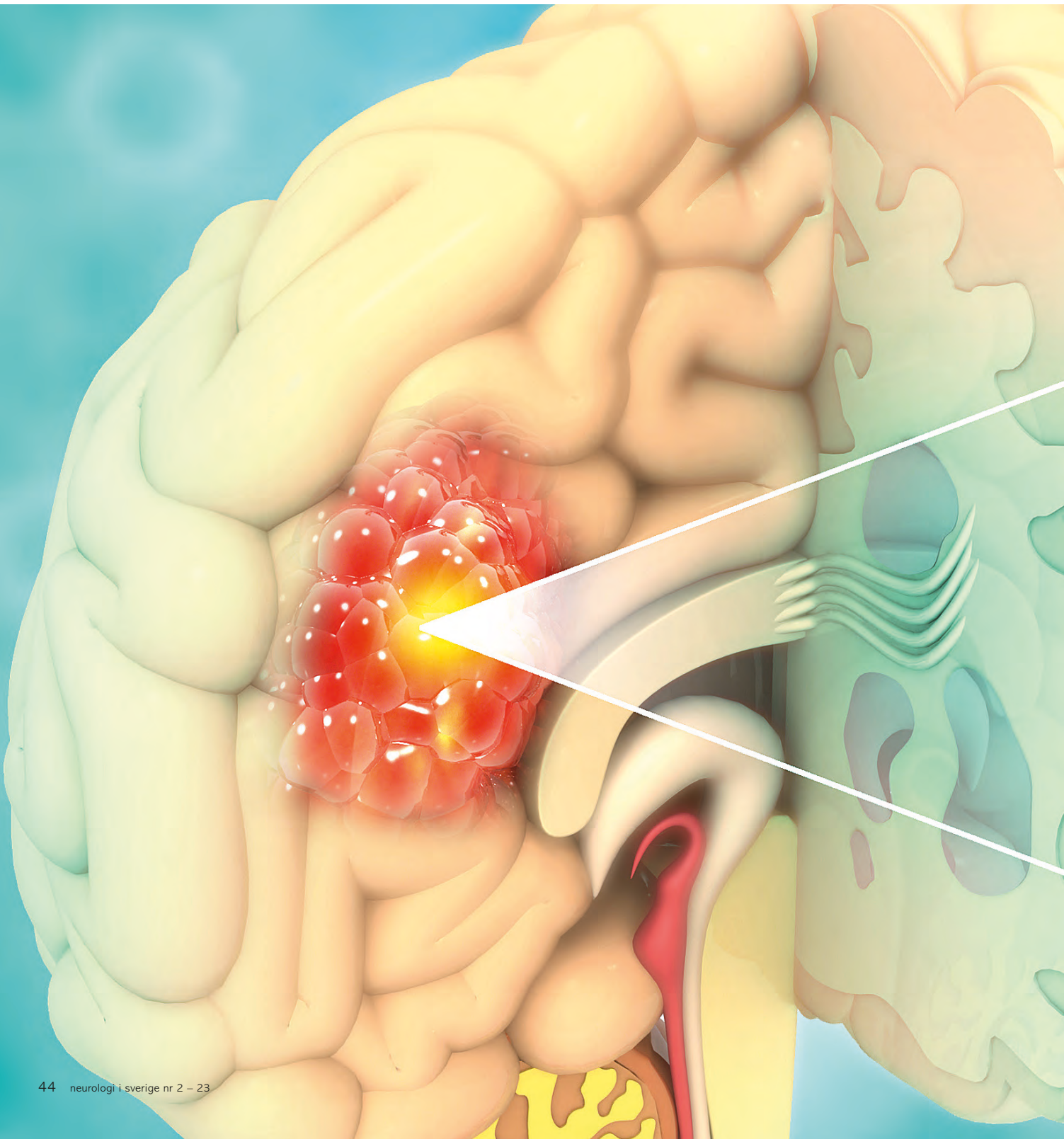
PS. Jag har för läsbarhetens skull tagit mig friheten att lägga bort titlarna. Många ovannämnda har förstås fina sådana men där inget annat framgår är de bland annat kliniskt verk-samma neurologer.



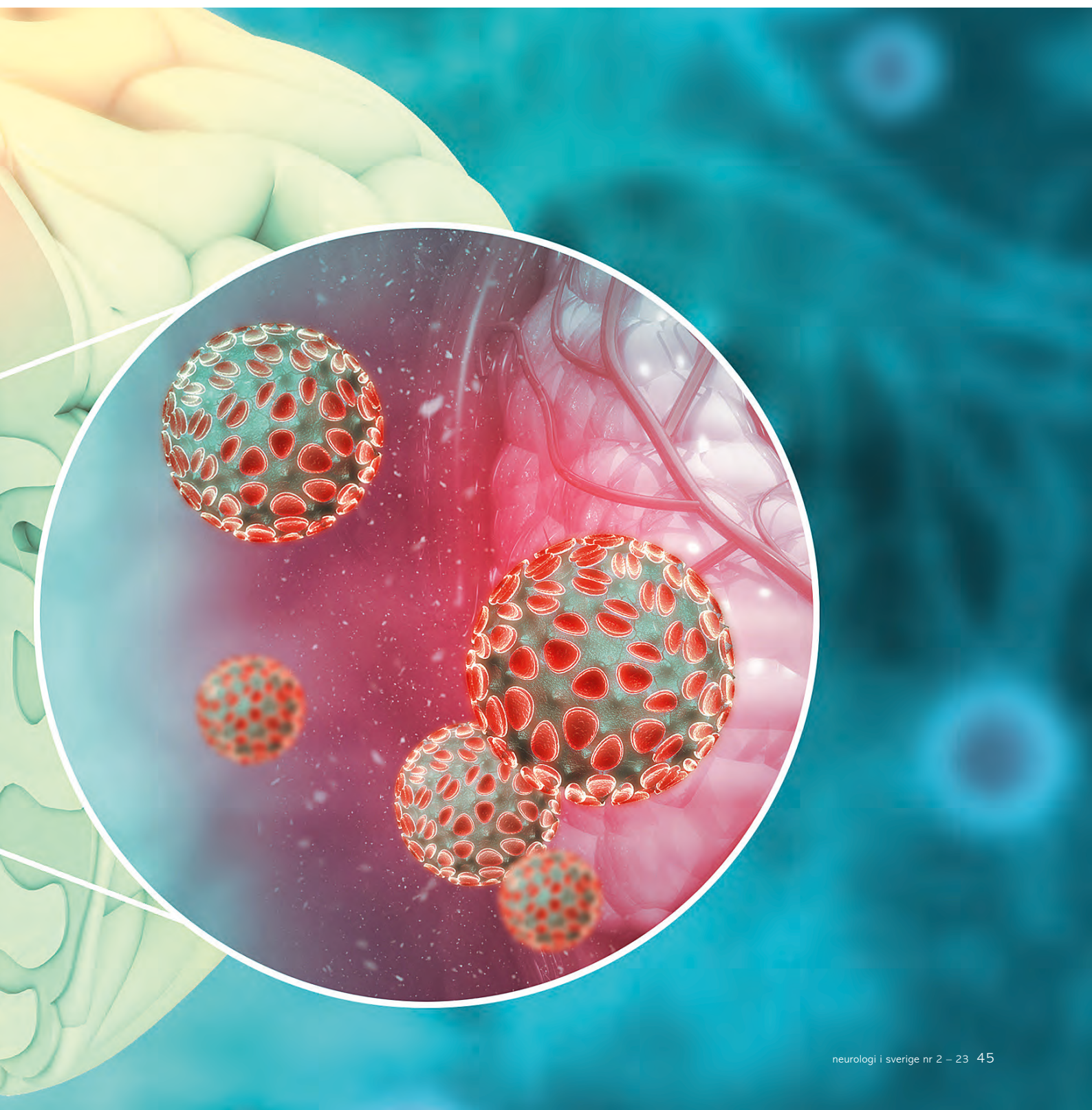
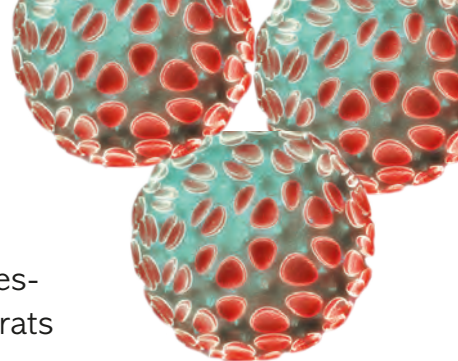
OLOF GRÅHAMN

Specialistläkare i neurologi vid SUS Malmö och ledamot i ANS
olof.grahamn@skane.se

Stamcellsliknande tumörcell
kan förklara resistens vid
glioblastom



Forskare vid Lunds universitet har kartlagt en stamcellsliknande tumörcell som kan påverka spridning och prognos vid den aggressivaste formen av hjärntumör, glioblastom. Studien, som publicerats i *Acta Neuropathologica Communications*, visar att tumörcellerna är resistenta mot de flesta cancerläkemedel som forskarna testat – men inte mot alla. Här beskriver **Johan Bengzon**, adjungerad professor, överläkare i neurokirurgi och en av forskarna bakom studien, den senaste kunskapen på detta viktiga område.





Gliomstamceller kan motstå konventionell strålbehandling och kemoterapi och ligga vilande under behandling för att senare i förloppet proliferera och orsaka recidiv.

Glioblastom är den mest aggressiva hjärntumörformen hos vuxna och tyvärr även den vanligaste formen. Trots operation, strålningsbehandling och konkomitant och adjuvant kemoterapi med temozolomid återkommer tumören oftast. Den genomsnittliga tiden för överlevnad uppges i de flesta publikationer till cirka 15 månader från diagnos, men prognosen är sannolikt ännu sämre eftersom undersökningar visar att patienter som rekryteras till kliniska studier inte är representativa för gruppen glioblastompatienter som helhet.

Anledningarna till terapivikt och dålig prognos är mångfacetterad, men en viktig bidragande faktor är förekomsten av subpopulationer av stam-

cellsliknande tumörceller. Gliomstamceller kan motstå konventionell strålbehandling och kemoterapi och ligga vilande under behandling för att senare i förloppet proliferera och orsaka recidiv.

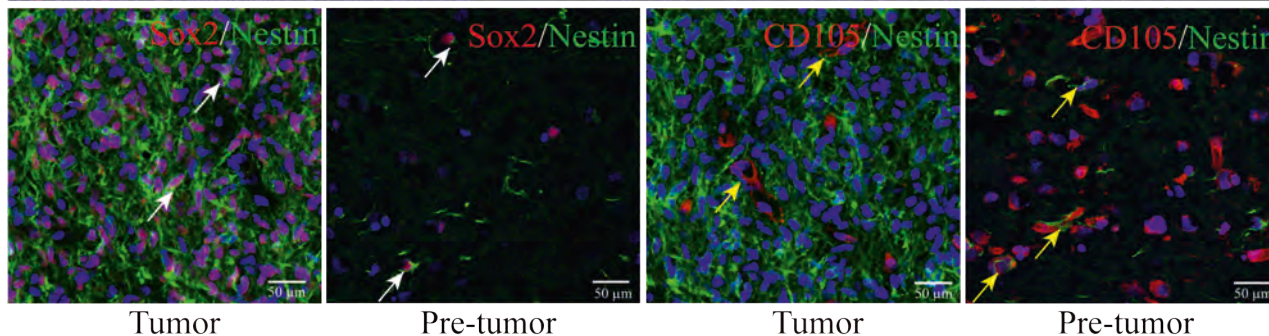
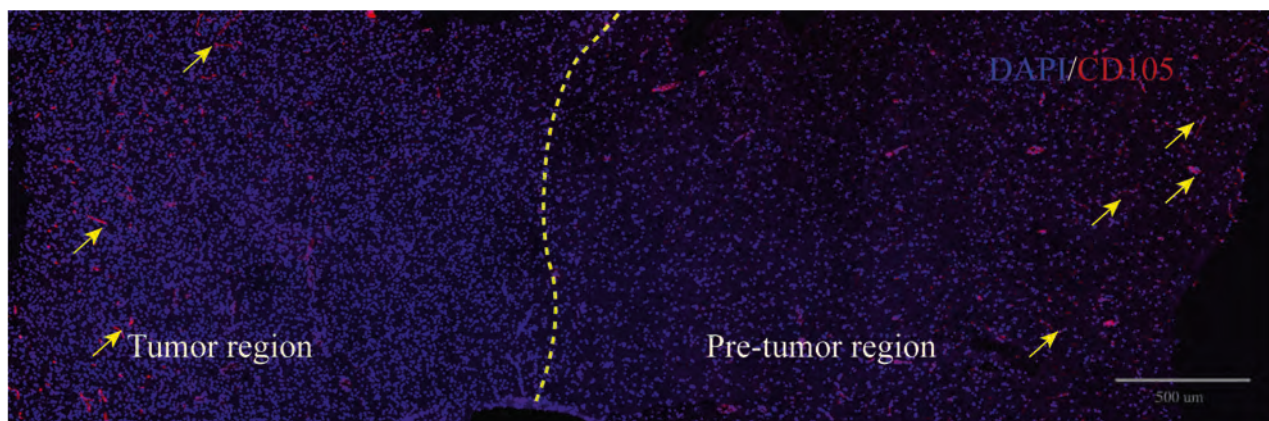
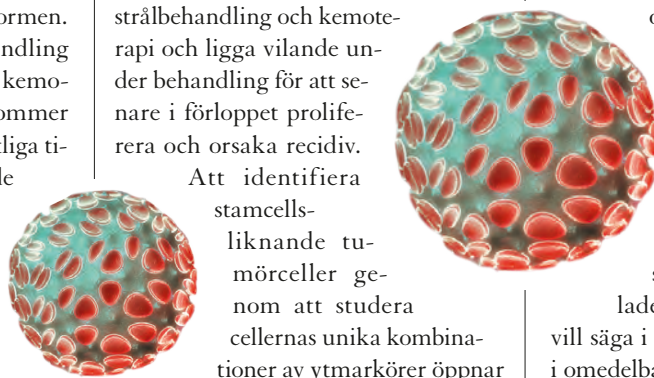
Att identifiera stamcellsliknande tumörceller genom att studera cellernas unika kombinationer av ytmärkörer öppnar möjligheter att utveckla målinriktad behandling.

HÖG GRAD AV RESISTENS

En forskargrupp på Stamcellscentrum vid Lunds universitet har nu påvisat

och karakteriserat en ny subtyp av stamcellsliknande cell från utopererad glioblastomvävnad.

Cellen identifieras genom förekomst av CD105-protein på ytan och avsaknad av Sox2 protein. CD105⁺/Sox2⁻-stamcellen finns i den växande tumörfronten och, intressant nog, även i den så kallade pre-invasiva nischen, det vill säga i den till synes friska hjärnan i omedelbar närhet till tumören. Även denna stamcellsliknande tumörcellstyp har en hög grad av resistens mot konventionella cytostatika och kan därmed bidra till recidiv. Studien är nyligen publicerad i Acta Neuropathologica Communications.

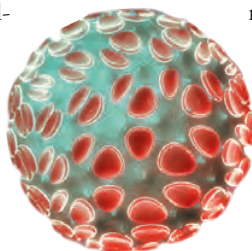


Bilder från immunfluorescensmikroskopering av humant glioblastom. Den övre panelen visar CD105-positiva stamceller inuti tumören "Tumor region" och i den till synes normala hjärnan omedelbart utanför tumören "Pre-tumor region".

De nedre fyra bilderna visar Sox2- och Nestin-positiva celler inuti tumören (bild längst till vänster) och omedelbart utanför tumören (bild näst längst till vänster). Dessa Sox2/Nestin-positiva celler tolkas utgöras av tumörstamceller vilka är välkända sedan tidigare. Näst längst till höger visas att en del av de CD105-positiva cellerna inuti tumören också uttrycker Nestin, ett protein som finns framför allt i neuroepiteliala stamceller.

Bilden längst till höger visar CD105/Nestin-stamceller omedelbart utanför tumörfronten, i den "pre-invasiva nischen".

Studiens resultat kan vara en pusselbit i svaren på frågorna om varför tumörerna så ofta återkommer, trots behandling. Kliniska studier med immunterapi, framför allt immuncheckpoint-blockerare, mot glioblastom har hittills givit negativa resultat och en av förklaringarna till detta är att tumörmikromiljön är uttalat immunsuppressiv. Intressant nog producerar CD105⁺/Sox2⁺-stamcellen faktorer som bidrar till att rekrytera immunsuppressiva celler. Således kan GBM CD105⁺-celler möjligen bidra till att förändra tumören och den pre-invasiva zonen till en immunsuppressiv "immunologiskt kall" miljö vilket bär väg för tumöråterväxt och bidrar till resistens mot immunterapi. De tänkbara funktionerna som utövas av CD105⁺/Sox2⁺-stamcellen, inklusive dess roll i immunreglering, behöver dock studeras ytterligare.



HOPP OM RIKTAD BEHANDLING

Jiaxin Li, forskare vid Stamcellscentrum i Lund, menar att det är särskilt intressant att just denna typ av stamcellslika tumörcell förekommer i området omkring den bortopererade tumören eftersom det oftast är i detta område som tumören återkommer.

Screening för 88 kliniska läkemedel visade att CD105⁺/Sox2⁺-stamceller är resistenta mot de flesta kemoterapeutika utom doxorubicin, idarubicin, fludarabin och ABT-751.

Dålig genomsläpplighet för dessa substanser genom blod-hjärnbarriären och/eller neurotoxicitet hämmar dock användandet av dessa läkemedel. Emellertid har riktade läkemedel mot CD105 tidigare utvecklats och prövats för att hämma angiogenes i solida tumörer med måttlig framgång.

Fortfarande återstår många grundvetenskapliga steg innan vi vet om be-

handling riktad specifikt mot stamceller i glioblastom kommer att kunna utvecklas och utgöra ett värdefullt komplement i terapiarsenalen vid glioblastom.



JOHAN BENGZON
Adjungerad professor
vid Lunds universitet
och överläkare i neurokirurgi vid Skånes
Universitetssjukhus
johan.bengzon@med.lu.se

Fotnot: Forskningen har gjorts möjlig genom medel donerade av Viveca Jeppsson, Maj-Britt och Allan Johansson, Sjöbergstiftelsen, Segerfalkstiftelsen, Elsa Schmitz stiftelse och Region Skåne.

Publikationen: Li J, Ek F, Olsson R, Belting M and Bengzon J. Glioblastoma CD105⁺ cells define a SOX2⁺ cancer stem cell-like subpopulation in the pre-invasive niche. *Acta Neuropathologica Communications* 2022; 10:126. <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01422-8>.

Denna artikel har även publicerats i senaste numret av *Onkologi i Sverige* (2/2023).

Teglutik® (riluzol) – bioekvivalent med riluzoltabletter¹

Kan användas
vid PEG³



Teglutik suspension innehåller riluzol och är indicerat för att förlänga livet eller tiden till dess att mekanisk ventilation blir nödvändig hos patienter med amyotrofisk lateralskleros (ALS).

- 8 av 10 ALS-patienter utvecklar dysfagi²
- Ingår i förmånssystemet*

* Subventioneras för behandling av patienter med sväljsvårigheter för vilka tablettbehandling med riluzol inte är lämplig.

1. Produktresumé Teglutik, 2022-07-05. 2. Muscaritoli M, et al. *Nutrition*. 2012; 28(10):959-66. 3. Rix Brooks B, et al. 2019. *Clin Ther*. 41(12):2490-9.

Teglutik (5 mg/ml riluzol), oral suspension, medel med verkan på nervsystemet. Rx, F*. **Indikation:** Teglutik är indicerat för att förlänga livet eller tiden till dess att mekanisk ventilation blir nödvändig hos patienter med amyotrofisk lateralskleros (ALS). **Varningar och begränsningar:** Lakta försiktighet för patienter med nedsatt leverfunktion. Patienten ska rapportera uppkomst av febersjukdom till behandlande läkare för att utesluta neutropeni. Respiratoriska symtom ska uppmärksammas då fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats. Detta läkemedel innehåller 4000 mg sorbitol per 10 ml oral suspension. Patienter skall varnas för risken för yrsel eller svindel och skall avrådas från bilkörning eller användande av andra fordon och maskiner om dessa symtom uppträder. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Leversjukdom eller utgångsvärden för transaminaser högre än 3 gånger den övre normalvärdesgränsen. Patienter som är gravida eller som ammar. **Biverkningar:** Vanligaste biverkningarna är asteni, illamående och abnorma leverfunktionsvärden. Produktresumé uppdaterad: 2022-07-05. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.



Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg, Sverige
+46 (0)31-20 50 20
info@campuspharma.se
campuspharma.se



STESS

Internationellt epilepsimöte i Göteborg 29–31 mars

Den 29 till 31 mars samlades över 140 epilepsintresserade för mötet STESS (Structural Epilepsies and Symptomatic Seizures) på Wallenberg konferenscenter vid Göteborgs universitet. Mötet är ett svensk-italienskt samarbete som fokuserar särskilt på epilepsi och epileptiska anfall i samband med annan hjärnsjukdom. **Johan Zelano**, överläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhuset och mötesarrangör rapporterar.

STESS är ett möte som startades 2019, då med namnet Seizures&Stroke, för att öka intresset för förvärvad epilepsi. Göteborgs universitet är arrangerande organisation och mötet stöds av både de svenska och italienska epilepsisällskapen och Svenska Neurologföreningen. I år var konferensen dessutom en godkänd utbildningsaktivitet av den internationella epilepsiorganisationen ILAE. År 2021 års upplaga fick ställas in på grund av pandemin, men i ett regnigt Göteborg återupptogs nu mötet, denna gång också med flera kringarrangemang. Epilepsicentrum vid Sahlgrenska universitetssjukhuset ordnade en utbildningshalvdag om epilepsi för allmänhet och icke-sjukvårdspersonal. Dessutom ordnades en tvådagarskurs om epilepsi för ST-läkare, som tillsammans med STESS därmed fick en veckas epilepsiutbildning. Tjugo ST-läkare deltog.

På själva STESS diskuterades först diagnostik och behandling av epilepsi vid olika hjärnsjukdomar under en inledande basal halvdag (teaching course) för nya i fältet. Framför allt påtalades vikten av att inte tolka ILAE:s kliniska definition av epilepsi som att alla personer med någon form av hjärnskada och ett epileptiskt anfall uppfyller kriterierna för epilepsi, utan att det fordras specifika bedömningar av risken för nya anfall i varje fall. Diagnosen är också skild från beslutet om anfallsförebyggande läkemedel ska sättas in, vilket kan bli aktuellt vid såväl akutsymtomatiska anfall som enstaka anfall och inte bara vid epilepsi. Ett återkommande ämne var vikten av bra information till patienten. Andra ämnen som avhandlades var värdering av kliniska studier och hur förvärvad epilepsi tros bli allt vanligare när världens befolkning blir äldre och låginkomstländer får en prevalens som mer liknar dagens höginkomstländer.

IMMUNMEDIERAD EPILEPSI

Alberto Vogrig från Italien inledde den vetenskapliga delen av mötet med immunmedierad epilepsi och en genomgång av de olika formerna av immunsvaret som tros driva paraneoplastiska respektive autoimmuna former. Det finns nu mer prognostisk kunskap om autoimmun encefalit. Den mest aktiva inflammationsfasen ses de första åren. När exakt immunologiska mekanismer blir mindre viktiga och kronisk epilepsi tar över är okänt, men intrycket är att det är vid debuten av anfall man har störst nytta av immunterapi. Föredraget innehöll också en rad kliniska filmer – däribland isbjörnen Knuts drunkning i samband med ett epileptiskt anfall som man tror orsakades av NMDA-receptorencefalit. En annan ny del av fältet är epilepsi efter nya immunbaserade cancerbehandlingar. I den efterföljande diskussionen avhandlades om vissa encefaliter är mer känsliga för hyponatremi än andra, om natriumkanalblockad är att föredra som anfallsförebyggande läkemedel och hur immunterapi ska användas.

HUR UPPSTÅR EPILEPSI?

Därefter följde **Emilio Russo**, som redogjorde för prekliniska studier av epileptogenes – processen genom vilken epilepsi tros uppstå och förvärras. Kindling – upprepade små elektriska impulser – var den första modellen. Efter introduktionen på 60-talet ansågs den länge vara en bra modell för temporallobsepilepsi, men efter några decennier började man också notera skillnader mot mänskliga varianter. Därefter har en uppsjö djurmodeller etablerats, såväl symptomatiska som genetiska. Dessa har gett upphov till många olika teorier om mekanismer som kan ge epilepsi – det senaste spåret gäl-

Föreläsare vid STESS 2023

- Francesco Brigo, Italien
- Alberto Vogrig, Italien
- Eugen Trinka, Österrike
- Emilio Russo, Italien
- Jakob Christensen, Danmark
- Morten Lossius, Norge
- Petra Redfors, Sverige
- Christine Ekdahl, Sverige
- Laura Abaira, Spanien
- Johan Zelano, Sverige
- Simona Lattanzi, Italien
- Rob Rouhl, Nederländerna
- Reetta Kälviäinen, Finland
- Ley Sander, Storbritannien
- Ronny Wickström, Sverige



Francesco Brigo, mötesarrangör och Alberto Vogrig, föreläsare.



Francesco Brigo
och Christine Ekdahl
Clementson, Lunds
universitet.

ler tarmflora – men fortfarande är det oklart vad som gäller hos människa. Man skulle enligt professor Rosso behöva titta mer på skyddade faktorer – vad är det som gör att vissa djur inte får epilepsi? Därefter pratade **Eugen Trinko**, Österrike, om de humana anti-epileptogenesstudier som gjorts. Beröringspunkterna med djurstudierna var stora; man har försökt förhindra posttraumatisk epilepsi sedan 1960-talet med antiepileptika läkemedel, efter en lång rad negativa studier övergick fältet till att försöka hindra epilepsi efter stroke. Just nu pågår två sådana studier, en i Australien och en i Europa. Sessionen om riskfaktorer avslutades sedan av **Jakob Christensen**, Danmark, som diskuterade familjär risk för förvärvad epilepsi. Familjär risk är inte bara genetisk, utan också miljömässig. Studierna visar flera intressanta mönster. Exempelvis har hans grupp kunnat visa en ökad familjär risk för feberkramper, som de kunnat knyta till genvarianter av SCN1A och vissa interleukiner. För de flesta förvärvade epilepsier är familjär riskökning dock mycket begränsad; hjärn-skadans art och grad verkar betydligt viktigare.

EPILEPSI EFTER STROKE

Dag två föreläste **Petra Redfors** från Sahlgrenska om epilepsi efter revaskulariseringsbehandling av stroke. Ämnet är viktigt: i Europa inträffar 1,1 miljoner stroke per år, vilket resulterar i omkring 10 miljoner prevalenta fall av stroke-överlevare. I Sverige får för närvarande 13 procent trombolys och 7 procent trombektomi. De senaste åren har risken för epilepsi efter sådana behandlingar varit föremål för forskning – i djurmodeller är vissa trombolytiska läkemedel neurotoxiska och man kan också tänka sig negativa effekter av hyper-

För de flesta förvärvade epilepsier är familjär riskökning dock mycket begränsad; hjärn-skadans art och grad verkar betydligt viktigare.

perfusion när blodflödet återställs. I en nyligen publicerad studie visade Petra Redfors med medförfattare dock att risken för epilepsi minskar efter behandling med såväl trombolys som trombektomi, främst för att infarkten blir mindre. Studien baserades på samkörning av såväl diagnosregister, som Riksstroke och trombektomiregistret EVAS. En intressant observation var att trombolys före trombektomi var en skyddande faktor som sänkte risken för senare epilepsi.

BLODPROVER OCH BIOMARKÖRER

Flera föredrag berörde behovet av bättre biomarkörer för diagnos, läkemedelseffekt och biverkningar. **Christine Ekdahl Clementson** från Lunds universitet pratade om immunsvaret som en möjlig biomarkör för epilepsi, men att denna sannolikt måste hittas med blodprov. Lovande försök hos både djur och alldeles nyss hos människa har visat på interleukin-1 och -6, även om det finns svårigheter – exempelvis stor individuell variabilitet. Blodprover var också temat för ett föredrag av **Laura Abaira del Fresno**, Spanien, som fokuserade på forskning om diagnostik av strukturell epilepsi. Blodprover som



visar inflammation, men också hjärnskademarkörer som i dag används mest vid demens, är några av de ämnen som tros kunna bidra. Utöver klassiska proteiner kan reglerande miRNA också vara en möjlighet. Det kommer allt fler studier om blodprover vid posttraumatisk epilepsi och epilepsi efter stroke, men resultaten varierar ännu. Ett problem för båda fälten är förstås att urskilja vilka blodprover som avspeglar epilepsi och vilka som beror på själva hjärnskadan.

SVÅRBEHANDLAD EPILEPSI

Simona Lattanzi, Italien, pratade om svårbehandlad förvärvad epilepsi. Mekanismerna bakom läkemedelsresistens tros variera, allt från svårighetsgraden av hjärnskada till genetik. I allmänhet är de viktigaste riskfaktorerna status epilepticus och hög anfallsfrekvens, men också vilken storst symtomatisk etiologi patienten har. Bra integrerade modeller saknas för riskbedömning, men nyligen kunde Simona Lattanzi visa att latensen till det första anfaller är en viktig riskfaktor för svårbehandlad epilepsi efter stroke. Ju snabbare epilepsin debuterar, desto större är risken att läkemedel inte ger anfallsfrihet. **Rob Rouhl** från Nederländerna avslutade den andra dagen med ett anförande om prognosen för förvärvade epilepsier, med särskilt fokus på överlevnad. Många studier har problem med odödlighetsbias, det vill säga att grupper som definieras av en sekundär händelse får konstlat lång överlevnad (man måste överleva tills man får posttraumatisk eller poststrokeepilepsi för att höra till den gruppen). Tar man hänsyn till det fenomenet är det sannolikt så att symtomatiska epilepsier är förenade med sämre överlevnad, enligt Rouhl som förevisade studier för hjärnabcesser, posttrauma-

”Mekanismerna bakom läkemedelsresistens tros variera, allt från svårighetsgraden av hjärnskada till genetik.”

tisk, postinfektiös och poststrokeepilepsi. För hjärntumörer är överlevnaden i många studier bättre för personer med epilepsi, vilket tros vara en effekt av tidig upptäckt.

UTSÄTTNING AV BEHANDLING

Den sista dagen var kliniskt inriktad. Professor **Morten Lossius** från Oslo talade om utsättning av anfallsförebyggande läkemedel. Som författare till en av de två stora randomiserade prövningar som gjorts på området kunde han berätta om intressanta praktiska aspekter av utsättning, inte minst hur man ska tänka kring information till patienten och vikten av att beslutet är allsidigt belyst. En svaghet är att det inte finns specifika data för förvärvade epilepsier, men i såväl den norska som en tidigare stor brittisk studie finns undergrupper i studiepopulationerna som kan ge ledtrådar. Frågan har stor betydelse – en aktuell undersökning har visat att över 90 procent av personer med epilepsi skulle vilja sluta med läkemedel om deras läkare föreslog det. Morten Lossius hade också intrycket att många patienter blev varse hur mycket läkemedelsbiverkningar de hade haft först efter utsättning.

De positiva effekterna av utsättning i den norska studien var exempelvis förbättrad kognitiv förmåga, normaliserade blodfetter och bättre hjärtrytmsvariabilitet. I den andra vågskålen ligger förstås anfallsrelaterade risker, inklusive SUDEP. Detta är förmodligen skälet till att endast 5 procent av norska patienter med epilepsi som nyligen svarat på en online-enkät uppgav att deras läkare hade tagit upp utsättning.

Resultaten av de stora studier som gjorts är att utsättning ger ungefär dubblad risk för anfall; i MRC-studien hade fick ungefär 40 procent i gruppen som fått läkemedel utsatt anfall, gentemot 20 procent av dem med fortsatt behandling. I den norska studien var motsvarande siffror 15 respektive 7 procent. Skillnaden förklarades till stor del, men inte helt, av att MRC-studien kom först och att man i Norge kunde utesluta personer med högst risk: de med polyfarmaci, epileptiform aktivitet på EEG och personer med genetisk generaliserad epilepsi. I båda studierna skedde anfall om de inträffade inom de första två åren. Om anfall återkommer har man i de få studier som gjorts funnit att ungefär 80 procent återfår anfallskontroll medan 20 procent fortsätter ha anfall trots behandling. Att detta skulle bero på utsättningen i sig är dock inte klarlagt. Oavsett visar fenomenet på vikten av bra information till patienten före utsättning. I den efterföljande diskussionen nämndes de online-kalkylatorer av återfallsrisk som nu används i hela världen. Flera som yttrade sig var positiva till verktygen, som konkretiserade risken för patienten, men hade också intrycket att risken ofta angavs som ganska hög.

EPILEPSIKIRURGI

Reeta Kälviäinen från Finland talade sedan om epilepsikirurgi av symtomatiska epilepsier. Ämnet är bristfälligt undersökt och i serier från de stora epilepsikirurgiska centren är det endast några få procent som gäller epilepsi efter infektioner, stroke, eller trauma – undantaget fall av hippocampusskleros. Det finns enstaka fall med lyckade utfall, men det vanligaste vid poststrokeepilepsi verkade vara att inledda utredningar av olika skäl inte resulterade i kirurgi. Samtidigt betonade Reeta Kälviäinen att fältet är i utveckling. Man ser en stor minskning av hippocampusskleros och lär sig därför mer om andra etiologier, möjligheterna till stereo-EEG och minimiinvasiva tekniker breddar också arsenalen. Ett fall av epilepsikirurgi efter hjärnabcess visades också.

INFEKTIONER OCH EPILEPSI

Infektioner var temat för ett anförande av professor **Ley Sanders** från Queen Square. Hans viktigaste budskap var att epilepsi måste ses som ett symptom på fattigdom och strukturell ohälsa. Incidensen är betydligt högre i låginkomstländer än höginkomstländer, så det är mot orsaker arbetet måste inriktas. Här intar alltså infektioner en särställning vad gäller förebyggbarhet och globalt är neurocysticercos och cerebral malaria viktiga orsaker. Exakta riskökningar för olika etiologier är svårt att studera, eftersom man inte vet hur många som har infektioner. Det är sannolikt så att många kryptogena epilepsifall har föregåtts av infektion, eftersom man i obduktionsstudier har sett mycket stor förekomst av asymtomatisk neurocysticercos i endemiska områden.



Lisbeth Sundén Andersson från kommunfullmäktige, Göteborg och Renée Bengtsson, ordförande i VGRs regionfullmäktige (i talarstolen).

STATUS EPILEPTICUS

Professor **Ronny Wickström** från Karolinska universitetssjukhuset höll kongressens sista anförande och pratade om NORSE och FIRES. Han är huvudförfattare till en ILAE-konsensusartikel på ämnet och berättade att det finns fall beskrivna sedan i alla fall 60-talet. På senare år har man gjort stora framsteg vad gäller terminologi och klassifikation, vilket möjliggjort mer systematiska studier. Överlevnad och prognos är fortfarande nedslående, men tycks ändå bättre än för något decennium sedan, vilket skulle kunna bero på högre ambitioner i behandling. Typfallet i litteraturen är en helt frisk person som får ett ofta superrefraktärt status epilepticus. Efter 180–200 dagars intensivvård minskar anfallet i intensitet, men då lever omkring 25 procent. Omkring hälften av dessa har kvarvarande epilepsi. För både barn och vuxna dominerar kryptogen NORSE, medan resterande är autoimmuna, infektiösa eller paraneoplastiska. Kliniskt brukar infektion och cancer kunna uteslutas tämligen snabbt, därefter anser man det viktigt att snabbt avgöra om orsaken är autoimmun eller kryptogen – vilket styr immunterapi åt olika håll. Poängmodeller som c-NORSE kan hjälpa. Målsättningen bör vara att försöka starta immunterapi vid omkring 72 timmars uteblivet svar på annan statusbehandling och att eskalera behandlingen efter ungefär en vecka, även om evidens saknas.

Utöver de stora anförandena hölls åtta presentationer av pågående forskningsprojekt och över tjugo postrar presenterades. En välkomstmottagning arrangerades av Göteborgs stad och Västra götalandregionen med invigningstal av **Lisbeth Sundén Andersson** från kommunfullmäktige och **Renée Bengtsson**, ordförande i VGRs regionfullmäktige.

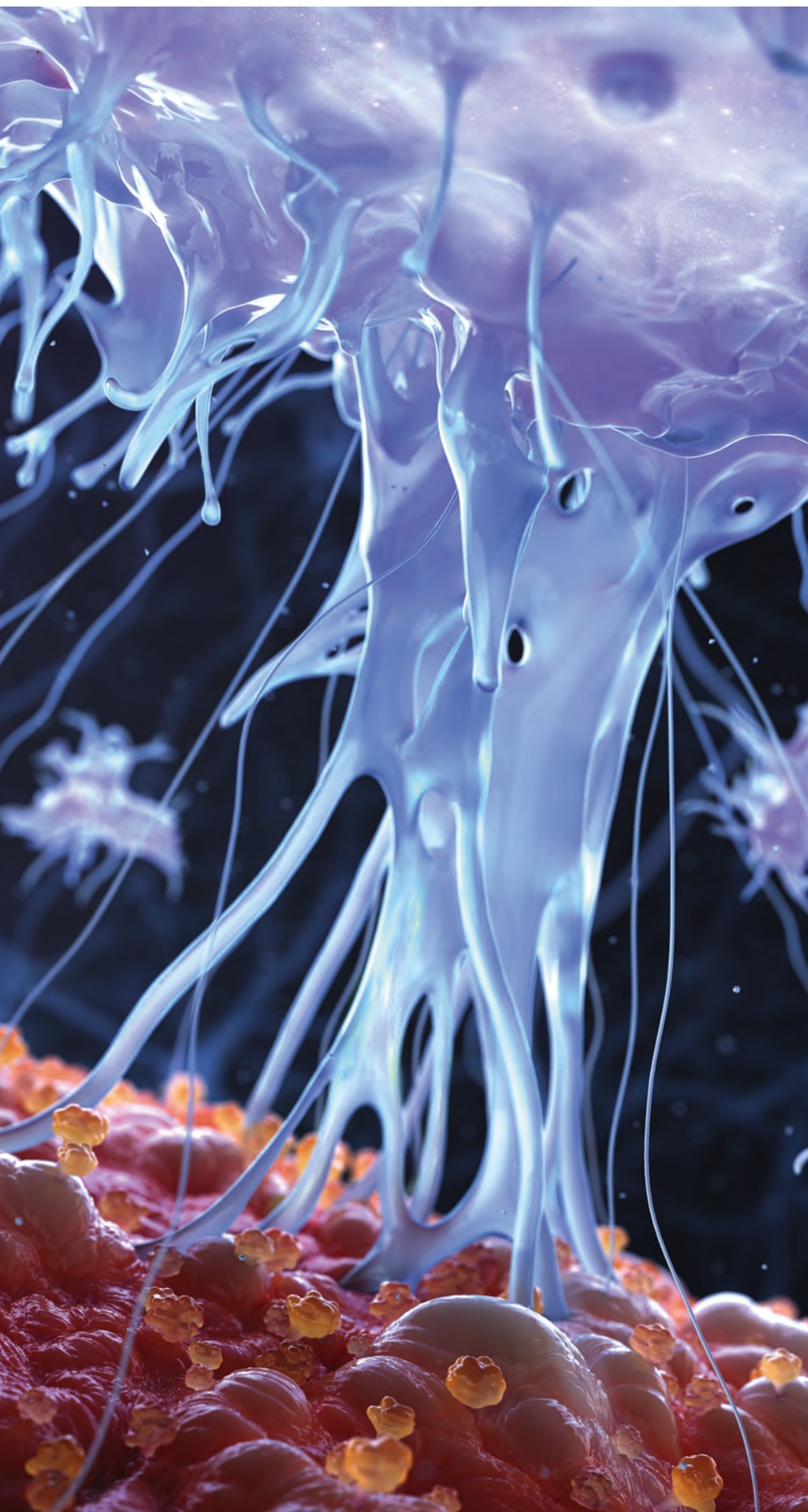
STESS kommer att arrangeras nästa gång 2025, antingen i norra Italien eller Göteborg.



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

Stor variation i generna som kodar för människans **T-cells- receptorer**

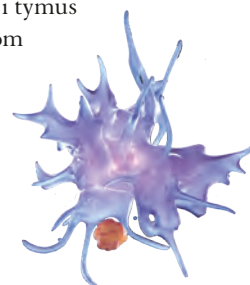
Vår kunskap om människans arvs massa blir allt större tack vare snabbare och bättre metoder att sekvensera DNA. Ju fler personer som analyseras desto bättre förstår vi vilka regioner av arvs massan som uppvisar stor variation mellan olika personer. Professor **Gunilla Karlsson Hedestam** och hennes grupp på Karolinska Institutet visade nyligen att generna som kodar för T-cellernas antigen-receptorer uppvisar exceptionellt stor variation. Detta kan ha betydelse för att förstå orsaker till immunmedierade sjukdomar, till exempel inom neurologin.



Det har länge varit känt att generna som kodar för vävnadstyper, så kallade Human Leucocyte Antigen (HLA)-molekyler är bland de mest varierande i människans arvs massa, och att vissa HLA varianter är kopplade till en ökad risk att utveckla autoimmuna sjukdomar.¹ HLA-molekyler presenterar peptider från främmande proteiner (antigener) till T-celler, ett avgörande steg för T-cellsaktivering. Variation i HLA-generna gör oss starkare som art eftersom det leder till ett bredare skydd mot infektioner på populationsnivå, med den kostnaden att vissa varianter medför en ökad risk för autoimmunitet på individnivå. Men det är inte bara HLA-gener som uppvisar stor variation mellan olika personer. I en artikel vi nyligen publicerade i tidskriften *Immunity* visade vi att det även finns en betydande variation i generna som kodar för människans T-cellsreceptorer.² Studien beskriver ett stort antal genvarianter som nu för första gången kartlagts, samt hur vanliga de är i olika populationsgrupper. Informationen är sammanställd i en databas som är fritt tillgänglig för forskarsamhället för att underlätta framtida studier om hur genetiska skillnader påverkar våra T-cellsvar. Tillsammans med HLA-typning kan typning av T-cellsreceptorgener ge ny kunskap om immunmedierade sjukdomar, inte minst inom neurologin.

DET ADAPTIVA IMMUNSYSTEMET

T-celler är vita blodkroppar vars huvuduppgift är att skydda oss mot främmande och skadliga ämnen som infektioner och cancer. De produceras från blodstamceller i benmärgen och genomgår sedan negativ selektion i tymus för att undanröja celler som reagerar på egenvävnad. De T-celler som överlever selektionen ansamlas sedan i lymfknutor och andra immunförvarsorgan. Aktiverade T-celler kan också migrera in i vävnader där de finns kvar en lång tid i form av minnesceller.



Förutom T-celler hör också B-cellerna till vårt adaptiva immunsystem. Gemensamt för dessa celltyper är de har en unik antigenreceptor på sin yta, en T-

cellsreceptor eller en B-cellsreceptor. Trots att majoriteten av T- och B-celler som reagerar på egenvävnad elimineras genom immunsystemets toleransmekanismer är denna kontroll inte perfekt. Vissa personer utvecklar autoimmuna eller immunmedierade sjukdomar där det adaptiva immunförsvaret är felriktat. En ökad förståelse för vad B- och T-cellsreceptorerna känner igen vid dessa sjukdomstillstånd och varför de endast sker i vissa personer är därför ett viktigt forskningsområde.

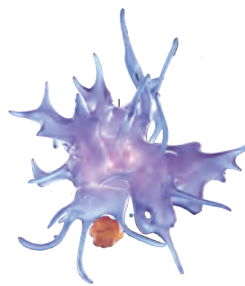
HUR BILDAS ANTIGENRECEPTORER?

Evolutionen har gett oss en genial lösning där varje enskild nybildad – eller naiv – T- eller B-cell uttrycker en unik antigenreceptor. Tillsammans utgör de en stor och varierad repertoar, en T- eller B-cellsrepertoar, som känner igen och reagerar på främmande antigener. Som nämnts är T-cellerna beroende av celler som visar upp främmande antigen med hjälp av HLA-molekyler. Det är därför rimligt att tänka sig att generna som kodar för HLA och de som kodar för T-cellsreceptorer har utvecklats i samspel under evolutionens gång.

Det var först under 1970-talet man började förstå genetiken bakom det

adaptiva immunsystemets antigenreceptorer. Man visste att T- och B-cellsrepertoarer kan bestå av miljontals olika receptorer i en och samma person, men man förstod inte hur detta fungerade eftersom det finns en begränsad plats i arvsmassan och det omöjliga kunde finnas en gen för varje antigenreceptor. Det måste alltså finnas ett undantag till tesen "en gen=ett protein". Efter enträgen undersökningar och stor idériedom löste den japanske forskaren Susumo Tonegawa slutligen gåtan genom att studera hur antikroppar bildas. Han visade att B-cellsreceptorer kodas av hundratals gensegment, så kallade variabla (V), diversity (D) och joining (J) gener, som kombineras ihop på DNA-nivå när B-celler bildas. Detta ger ett stort antal möjliga VDJ-sekvenser som dessutom diversifieras ytterligare under själva rekombinationsprocessen genom en slumpvis process när VDJ-gensegmenten sammanfogas, så kallad junctional diversity [Figur 1]. Denna eleganta lösning gav Tonegawa Nobelpriset 1987.

Snart kunde man också visa att det

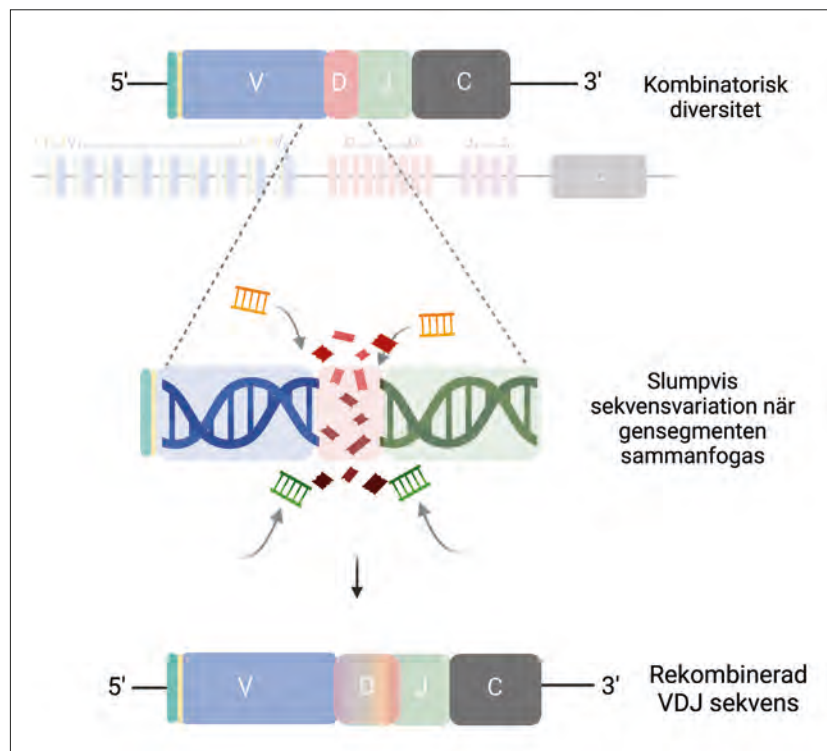


finns liknande regioner på andra kromosomer som kodar för T-cellernas V-, D- och J-gener, och att samma kombinatoriska lösning, även här med junctional diversity, används för att producera T-cellsreceptorer. Evolutionsbiologiska studier har senare visat att detta finurliga system utvecklades redan för flera hundra miljoner år sedan. Sedan dess har V-, D- och J-generna duplicerats, muterat och anpassats efter olika djurarters livsmiljö och behov till de komplexa genregionerna människan och andra nutida däggdjursarter har i dag.

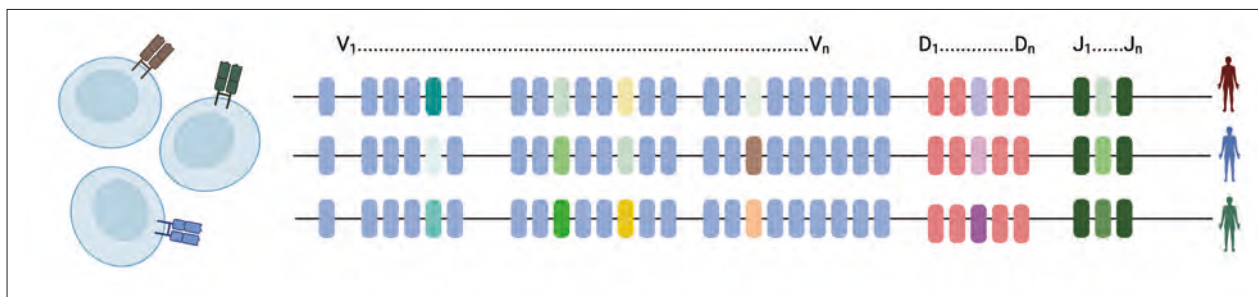
En utmaning med att sekvensbestämma genregionerna som kodar för T- och B-cellers V-, D-, och J-gener är att många av generna är mycket lika varandra. Det finns dessutom en stor mängd så kallade pseudogener som liknar de funktionella generna, men som har plockat upp mutationer som gjort dem icke-funktionella. Komplexa regioner av arvsmassan som dessa, som har många repetitiva sekvenser och varav endast vissa kodar för funktionella gener, gör att vanliga metoder för helgenomssekvensering inte fungerar för att sekvensera T- och B-cellernas V-, D- och J-gener. Dessa regioner hör därför till de delar av vår arvsmassa som vi haft en begränsad kännedom om, särskilt på populationsnivå, trots att det annars finns ett stort intresse runt T- och B-cellsimmunologi.

VAD VISAR DEN NYA ARTIKELN?

Genom nya tekniska lösningar för att sekvensbestämma T-cellsreceptorgener, som utvecklats av Dr. Martin Corcoran i samarbete med andra medlemmar i forskningsgruppen, kunde vi kartlägga variationen hos de icke-rekombinerade V-, D- och J-generna. Vi valde att utgå från flera olika populationsgrupper för att få en helhetsbild. Tidigare var nästan uteslutande alla kända genvarianter från européer. Vi inkluderade därför försökspersoner med härkomst från olika länder söder om Sahara i Afrika, liksom grupper av personer från södra Asien, östra Asien samt Europa, totalt sett 45 personer. Från dessa personer identifierade vi 175 nya T-cellsreceptorgenvarianter, vilket dubblade antalet tidigare



Figur 1. Produktion av antigenreceptorer genom VDJ-rekombination. Illustration av doktorand Pradeepa Pushparaj, med verktyget BioRender.



Figur 2. V-, D- och J-generna uppvisar stor variation mellan individer. Illustration av doktorand Pradeepa Pushparaj, med verktyget BioRender.

” Vi förstod att det kunde vara ett tecken på att vi nedärvt genvarianter från våra nära släktingar, neandertalarna, eftersom de aldrig befann sig i Afrika utan endast i Europa och Asien.

kända varianter. Resultaten visade på en mycket större variation än man tidigare känt till med polymorfismer i flertalet V-, D- och J-gener, varav de flesta resulterade i kodande förändringar [Figur 2].

Vidare såg vi att många genvarianter endast återfanns hos afrikaner, vilket stämmer med den stora genetiska mångfalden man generellt ser hos människor med härkomst från södra Afrika. Vi såg också att vissa genvarianter endast återfanns hos européer och personer från södra och östra Asien, men inte hos afrikaner, ett mer oväntat resultat. Vi förstod att det kunde vara ett tecken på att vi nedärvt genvarianter från våra nära släktingar, neandertalarna, eftersom de aldrig befann sig i Afrika utan endast i Europa och Asien. När vi jämförde sekvenserna för dessa genvarianter med andra kända varianter av samma gener hos nutida människor och med neandertalargenomen som Svante Pääbos forskargrupp publicerat såg vi en perfekt match för vissa av de tidigare okända varianterna. Genom ett samarbete med Mattias Jakobssons grupp i Uppsala tillämpade vi en rad beräknings- och statistiska metoder för att säkerställa ursprunget av dessa varianter. Vi kunde definiera tre tidigare okända delar av vår arvsmassa som nedärvt från neandertalare där T-cellsreceptorgener var belägna. Genvarianter som utvecklats hos en förhistorisk människoform återfinns med

andra ord hos dagens människor.

Det betyder att neandertalarnas förfäder, som utvandrade från Afrika hundratusentals år innan *Homo sapiens* fanns, anpassade sig till de bistrare miljöerna och nya infektionssjukdomar som fanns utanför Afrika. När sedan *Homo sapiens* vandrade ut ur Afrika långt senare, för cirka 60.000 år sedan, träffade de sina bättre anpassade neandertalarsläktingar. Genom dessa möten har gener överförts varav de gener som gav en fördel finns kvar än i dag. Att detta skett för andra delar av vår arvsmassa var känt tack vare Pääbo och hans samarbetspartners tidigare arbete. Vår studie visade att detta även gäller vårt adaptiva immunsvär, det vill säga att genvarianter som utvecklats i en arkaisk människotyp nedärvt hos vissa av oss och bidrar till våra T-cellsreceptorar.

En stor del av den genetiska variationen hos våra T-cellsreceptorgener är alltså ojämnt representerad i olika populationsgrupper. Eftersom vissa immunrelaterade sjukdomar är vanligare i vissa delar av världen belyser våra resultat att detta kan vara en viktig faktor att ta hänsyn till i studier som har som mål att identifiera genetiska riskfaktorer och deras biologiska konsekvenser.

VAD BETYDER FYNDEN FÖR MEDICINSK FORSKNING?

Variation hos HLA-gener har länge in-

kluderats i genetiska associationsstudier men man har tidigare inte kunnat integrera detta med T-cellsreceptorgenernas variation. Vår studie belyser vikten av att även ta hänsyn till denna. Det kan finnas underliggande genetiska anlag för sjukdomar som multipel skleros, myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom och narkolepsi som ännu inte kartlagts och där T-cellsvar och dess genetiska variation kan vara involverad. I vissa fall kan en infektion vara en utlösande faktor för sådana sjukdomar, vilket ytterligare pekar på en roll för adaptiva immunsvär. Kartläggning av genetiska varianter som har potentiell sjukdomskoppling ger nya möjligheter att förstå dessa sjukdomar med mål att utveckla kompletterande behandlingsformer och identifiera personer med ökad riskprofil.



GUNILLA B. KARLSSON HEDESTAM

Professor vid institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, Karolinska Institutet
gunilla.karlsson@ki.se
hedestam@ki.se

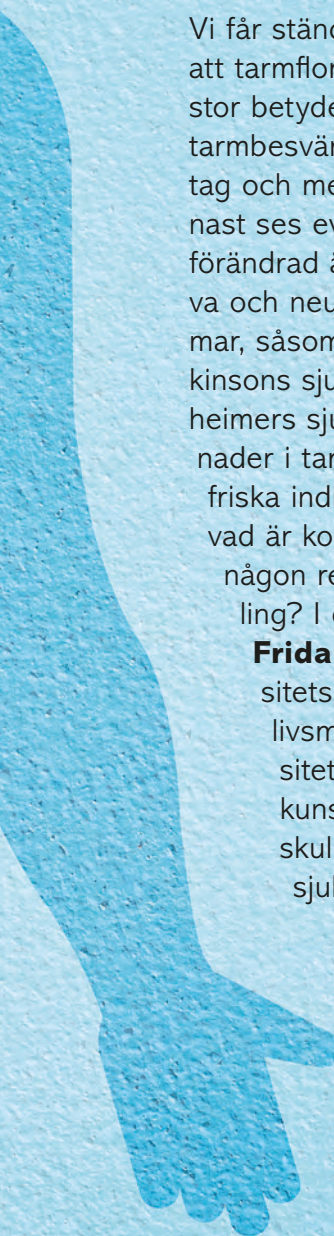
Forskningen som beskrivs i artikeln har finansierats av ett anslag från Vetenskapsrådet (2017-00968) och en ERC Advanced Grant (788016).

Referenser

1. Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol* 2018;18(5):325-339.
2. Corcoran M, Chernyshev M, Mandolesi M, Kaduk M, Narang S, Ye K, Sundling C, Färnert A, Kreslavsky T, Bernhardsson C, Larena M, Jakobsson M and Karlsson Hedestam GB. Archaic humans have contributed to large-scale variation in modern human T cell receptor genes. *Immunity* 2023; 56(3):635-652.e6.

Tarmflorans roll för Alzheimers sjukdom





Vi får ständigt fler och fler belägg för att tarmflorans sammansättning är av stor betydelse för vår hälsa, alltifrån tarmbesvär, immunförsvar, näringsupptag och metabola sjukdomar. Nu senast ses evidens för att tarmfloran är förändrad även vid neurodegenerativa och neuroinflammatoriska sjukdomar, såsom multipel skleros och Parkinsons sjukdom. Människor med Alzheimers sjukdom uppvisar också skillnader i tarmflora när man jämför med friska individer. Men vad är orsak och vad är konsekvens? Har tarmfloran någon relevans för sjukdomsutveckling? I den här artikeln ger docent

Frida Fåk Hållenius, universitetslektor vid Institutionen för livsmedelsteknik, Lunds universitet, en något klarare bild över kunskapsläget och hur bakterier skulle kunna påverka Alzheimers sjukdom.



Min forskargrupp kunde tillsammans med ett schweiziskt forskarteam undersöka kausalitet genom en så kallad fekalietransplantation.

VILKA TARMBAKTERIER DEFINIERAR ALZHEIMERPATIENTEN?

Tarmflorans sammansättning ser annorlunda ut hos patienter med Alzheimers sjukdom och även om resultaten från studier varierar ses en generell trend när man jämför studier som använt samma analysteknik att mängden bakterier i fylat Proteobacteria, där bland annat familjerna *Escherichia/Shigella* ingår, är förhöjd jämfört med friska, åldersmatchade kontrollpersoner och man ser också ofta en minskad mängd bakterier i fylat Firmicutes.^{1,5} Resultat av bakterieranalyser på fylum-nivå är ett grovt mått på förändringar i tarmfloran och senare studier har gett vidare insikter på mer detaljerade taxonomiska nivåer. I en studie från 2022 kunde författarna se en gradvis ökande mängd av 5 olika bakterier (*Erysipelatoclostridiaceae*, *Erysipelotrichales*, *Patescibacteria*, *Saccharimonadales* och *Saccharimonadi*) när man jämförde friska med patienter med mild kognitiv nedsättning och patienter med Alzheimers sjukdom.⁴ En annan studie från samma år fann också en ökning av *Erysipelotrichaceae* hos alzheimerpatienter, men i övrigt inga stora skillnader i tarmflora.⁵ *Erysipelotrichaceae* är en bakterie som har setts öka vid intag av en kost rik på fett hos möss. Hos människor tycks den kopplad till bland annat hjärtsjukdom och den är sannolikt värd att studera närmare i relation till både kardiovaskulär sjukdom och demens. Det är väl känt att kardiovaskulär sjukdom ökar risken för demenssjukdomar och det vore intressant att undersöka samvariationer i tarmflorans sammansättning närmare.

BEVIS FÖR KAUSALITET GENOM DJURSTUDIER

Även i djurexperiment ses skillnader i tarmflora mellan friska möss och möss med alzheimerpatologi, till viss del liknande de förändringar man ser i människor. Min forskargrupp kunde tillsammans med ett schweiziskt forskarteam undersöka kausalitet genom en så kallad fekalietransplantation. Avföring från möss med Alzheimers sjukdom gavs till bakteriefria möss, vilket gav ett snabbare sjukdomsförlopp än när vi transplanterade möss med avföring från friska möss.⁶ Vi kunde också observera att bakteriefria

möss hade en markant långsammare sjukdomsutveckling än möss med tarmflora.⁶ Detta tyder på att tarmfloras sammansättning sannolikt bör ses som en riskfaktor för sjukdomsutveckling.

ANTIBIOTIKA

En logisk följd av tarmfloraforskningen är att testa om antibiotika skulle kunna ha en förebyggande effekt på Alzheimers sjukdom. Behandling med bredspektrumantibiotika gav hos möss minskad mängd IL-6 i blodet och ett ökat antal regulatoriska T-celler i både blodet och hjärnan hos APP/PS1-möss, en djurmodell för Alzheimers sjukdom.² Flera andra studier har sett effekter av antibiotika på pro- och anti-inflammatoriska cytokiner, T-celler och progression av amyloida plack, men effekterna tycks variera beroende på kön och musmodell, samt vilka analysmetoder som används. I humanstudier har man inte lyckats få klara belägg för att antibiotika skulle kunna användas som behandling eller prevention. Detta beror troligen på att antibiotika blir ett för grovt verktyg, med okända bieffekter på tarmfloran, såsom till exempel tillväxt av antibiotikaresistenta bakterier, samt att sjukdomen utvecklas under tiotals år, vilket gör humanstudier med antibiotika mycket svåra att genomföra. Sannolikt behövs mer riktade bakterieterapier som kan pågå under lång tid och där skulle kostens förmåga att påverka tarmfloran kanske vara ett effektivare verktyg.

MIKROBIOTABASERAD PREVENTION AV ALZHEIMERPATOLOGI

I djurstudier kan pro- och prebiotika minska alzheimerpatologi och bäst effekt tycks uppnås vid behandling tidigt i livet. Även vid de fåtal humanstudier som genomförts har behandling tidigt i sjukdomsutvecklingen haft störst effekt på till exempel minne och kognition. De prebiotika man har använt är olika stammar av *Lactobacillus* och *Bifidobacterium*, som har välkända anti-inflammatoriska egenskaper, och kan stärka tarmslemhinnans barriärfunktion och även stimulera bildandet av neurotransmittorer.

BAKTERIER I MUNNEN

Inte bara tarmfloran utan även bakterier från munhålan tycks vara av betydelse för Alzheimers sjukdom. Man har länge känt till att parodontit ger en ökad risk för sjukdom, genom en ökad inflammation i kroppen generellt. Nu har nya studier visat hur en bakterie inblandad i parodontit, *Porphyromonas gingivalis*, kunde infektera hjärnan hos möss via munnen, och i hjärnan utsöndra ett toxin, gingipain, vilket ledde till en ökad produktion av beta-amyloid.⁷ Gingipain visades också ha neurotoxiska effekter *in vitro* och *in vivo*.⁷ Vidare hittade man med hjälp av immunohistokemi och qPCR rester av den här bakterien i hjärnbiopsier från patienter med Alzheimers sjukdom, vilket inte sågs i samma grad hos icke-dementa individer.⁷ Även andra studier har observerat att den här bakterien är kopplad till ökad risk för Alzheimers sjukdom. I en studie fann man en 5 gånger högre



Forskare har kunnat visa att bakterier och deras metaboliter kan följa med vagusnerven från mag-tarmkanalen till hjärnan.

mängd av *Porphyromonas gingivalis* i munfloran hos alzheimerpatienter jämför med friska individer.⁵

ÄR HJÄRNAN STERIL ELLER FINNS DET ETT "BRAIN MICROBIOME"?

Att hjärnan exponeras för bakterie-, virus- och svampproteiner, trots att blod-hjärnbarriären finns som ett skydd, börjar vi nu förstå genom studier av hjärnbiopsier. Olika analysmetoder såsom immunohistokemi, qPCR och 16S-rRNA-sekvensering av bakteriellt DNA har påvisat rester av bakterier i hjärnan, men det är fortfarande omdebatterat huruvida detta enbart är tecken på infektioner eller om det är så att även en frisk hjärna har en låg mängd mikrobiella proteiner i vävnaden. Att analysera låga mängder bakterie-DNA på ett tillförlitligt sätt är mycket svårt på grund av risken för kontamination vid provtagning och analys. Det är också klarlagt att diverse analys-kit har en bakgrund av mikrobiellt DNA. Min forskargrupp utvecklar nu nya tekniker för att kunna fastslå om hjärnvävnaden innehåller låga mängder bakterieproteiner eller ej.

Men hur kan mikroorganismer som exempelvis *P. gingivalis* ta sig in i hjärnan? Troligen sker det på flera sätt. En väg är via immunceller i munnen, tarmen och blodet, som fångar in mikroorganismer och presenterar dem för resten av immunförsvaret. Dessa celler kan även korsa blod-hjärnbarriären. En annan väg in i hjärnan är via vagusnerven. Forskare har kunnat visa att bakterier och deras metaboliter kan följa med vagusnerven från mag-tarmkanalen till hjärnan. Ett exempel på det är en nyligen publicerad studie där man kunde visa att vesiklar från magsårsbakterien *Helicobacter pylori* kunde tas upp av vagusnerven, transporteras till hjärnan





Där kan kosten fungera som ett bra hjälpmedel för att bibehålla en hälsosam tarmflora genom livet och för att behandla tillstånd av läckande tarm och blod-hjärnbarriär.

och där orsaka neuroinflammation och alzheimerpatologi hos möss.⁸ Ett tredje sätt för bakteriemetaboliter att ta sig in i hjärnan är om blod-hjärnbarriären av olika anledningar destabiliseras, vilket möjliggör läckage av proteiner från blodet till hjärnan. Det är klarlagt att blod-hjärnbarriären läcker vid Alzheimers sjukdom, och att tarmfloran och dess metaboliter kan reglera blod-hjärnbarriärens funktion.²

KONKLUSION

Syntesen av de tarmflorastudier som genomförts de senaste åren mynnar ut i att det sannolikt finns ett flertal olika bakterier och förändringar i tarmfloran som kan påskynda utvecklingen av Alzheimers sjukdom, medan en direkt infektiös orsak till Alzheimers sjukdom är mindre sannolik. Det kan dock inte uteslutas att fördjupad stratifiering av alzheimerpatienter kommer att ge mer robusta belägg för denna teori och ge starkare evidens för en specifik mikrobiotafenotyp hos en subgrupp av alzheimerpatienter, vid till exempel olika kliniska stadier av sjukdomen.

Eftersom Alzheimers sjukdom utvecklas under ett stort antal år är behovet av förebyggande strategier som fungerar över lång tid stort. Där kan kosten fungera som ett bra hjälpmedel för att bibehålla en hälsosam tarmflora genom livet och för att behandla tillstånd av läckande tarm och blod-hjärnbarriär. Mer riktade insatser med specifika pro- och prebiotika skulle med mer forskning kunna sättas in hos individer man identifierar med hjälp av biomarkörer i ett tidigt stadium.



FRIDA FÅK HÅLLENIOUS

Docent, universitetslektor vid Institutionen för livsmedelsteknik, Lunds universitet
frida.hallenius@food.lu.se

Referenser

1. Zacharias HU, Kaleta C, Cossais F, Schaeffer E, Berndt H, Best L, Dost T, Glüsing S, Groussin M, Poyet M, et al. Microbiome and Metabolome Insights into the Role of the Gastrointestinal-Brain Axis in Parkinson's and Alzheimer's Disease: Unveiling Potential Therapeutic Targets. *Metabolites* 2022; 12:1222.
2. Chandra S, Sisodia SS and Vassar RJ. The gut microbiome in Alzheimer's disease: what we know and what remains to be explored. *Mol Neurodegen* 2023; 18:9.
3. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, Carlsson CM, Asthana S, Zetterberg H, Blennow K, Bendlin BB, Rey FE. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017; 7(1):13537.
4. Zhu Z, Ma X, Wu J, Xiao Z, Wu W, Ding S, Zheng L, Liang X, Luo J, Ding D, Zhao Q. Altered Gut Microbiota and Its Clinical Relevance in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Shanghai Aging Study and Shanghai Memory Study. *Nutrients* 2022; 14(19):3959.
5. Cirstea MS, Kliger D, MacLellan AD, Yu AC, Langlois J, Fan M, Bo-roomand S, Kharazyan F, Hsiung RGY, MacVicar BA, Chertkow H, Whitehead V, Brett Finlay B, Appel-Cresswell S. The Oral and Fecal Microbiota in a Canadian Cohort of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2022; 87(1):247-258. doi: 10.3233/JAD-215520. PMID: 35275538.
6. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, Cheatham V, Mc Coy KD, Frisoni G, Neher JJ, Fåk F, Jucker M, Lasser T, Bolmont T. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep* 2017; 7:41802. Erratum in: *Sci Rep* 2017; 7:46856.
7. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv* 2019; 5(1):eaau3333.
8. Xie J, Cools L, Van Imschoot G, Van Wonterghem E, Pauwels MJ, Vlaeminck I, De Witte C, El Andaloussi S, Wierda K, De Groef L, Hae-sebrouck F, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE. *Helicobacter pylori*-derived outer membrane vesicles contribute to Alzheimer's disease pathogenesis via C3-C3aR signalling. *J Extracell Vesicles* 2023; 12(2):e12306.

Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Neurologi i Sverige som **blädderbar 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 blädderbar PDF fyra gånger om året.

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



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



Post Stroke Spasticity

REAL EXPERIENCE FOR THE REAL WORLD¹⁻³



Referenser: 1. BOTOX Summary of Product Characteristics (SPC). 2. Dressler D. Botulinum toxin drugs: brief history and outlook. J Neural Transm (Vienna). 2016 Mar;123(3):277-9. 3. Whitcup SM. Handb Exp Pharmacol. 2019;263:3-10. SE-BNO-230002, March 2023

BOTOX® (Botulinumtoxin typ A). Övriga muskelavslappande medel, perifert verkande (**ATC: M03AX01**), pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (Rx, EF), 100 E (Rx, Ff), 200 E (Rx, Ff). Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. **Indikationer:** *Neurologiska störningar:* Symptomatisk behandling av följande neurologiska störningar. Fokal spasticitet i fotleden och foten hos ambulanta pediatrika patienter över 2 års ålder med cerebral pares, som ett tillägg till rehabiliteringsbehandling. Fokal spasticitet i handled och hand samt i fotled och fot hos vuxna patienter efter stroke. Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier. Cervikal dystoni (spastisk torticollis). Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän (huvudvärk ≥ 15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. *Blåsstörningar:* Idiopatisk överaktiv urinblåsa med symtom på urininkontinens, trängningar och täta blåstömningar hos vuxna patienter med otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot antikolinergiskt läkemedel. Urininkontinens hos vuxna med neurogen överaktiv detrusor på grund av stabil subcervikal ryggmärgsskada eller multipel skleros. *Axillär hyperhidros:* Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokal behandling. **Kontraindikationer:** Känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller något hjälpämne eller infektion vid det planerade injektionsstället. Botox-behandling för blåsstörningar är även kontraindicerat hos patienter som har urinvägsinfektion vid tidpunkten för behandling eller som vid tidpunkten för behandling har akut urinretention, som inte rutinmässigt kateteriseras eller hos patienter som inte vill och/eller kan initiera kateterisering efter behandling vid behov. **Varningar och försiktighet:** För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras. Botox ska bara administreras av läkare med speciell kompetens och kunskap om behandlingen. Rekommenderade doser och administreringsfrekvenser ska inte överskridas. Initial dosering av behandlingsnaiva patienter skall börja med den lägsta rekommenderade dosen för den specifika indikationen. Biverkningar kan uppstå trots att tidigare injektioner har tolererats väl. Biverkningar relaterade till spridning av toxin från injektionsstället har rapporterats. Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan uppleva överdriven muskelsvaghet. Hänsyn bör tas till nytta-riskkonsekvenserna för den enskilda patienten innan behandling med Botox påbörjas. Dysfagi har rapporterats efter injektion i andra ställen än i cervikala muskulaturen. Botox bör endast ges med extrem försiktighet och under noggrann övervakning till patienter med subkliniska eller kliniska tecken på nedsatt neuromuskulär transmission, till patienter med perifera motoriska neuropatiska sjukdomar och till patienter med underliggande neurologiska sjukdomar. Patienter med en sjukdomshistoria med dysfagi och aspiration skall behandlas med yttersta försiktighet. Patienter eller vårdgivare skall rådas att omedelbart söka läkarvård om sväljnings-, tal- eller andningssvårigheter uppträder. Den aktuella anatomin och varje ändring av anatomin på grund av tidigare kirurgiska ingrepp måste vara kända före administrering. Försiktighet bör iaktas vid injicering nära lungan eller andra känsliga anatomiska strukturer eller på ett ställe med pågående inflammation. Allvarliga biverkningar innefattande dödlig utgång har rapporterats för patienter som hade fått injektioner av Botox utanför godkänd indikation direkt i spottkörtlar, den orolingual-faryngeala regionen, matstrupen och magsäcken. Procedurrelaterade skador kan uppstå. Extrem försiktighet bör iaktas vid behandling av barn som har betydande neurologisk svaghet, dysfagi, eller nyligen har haft aspirationspneumoni eller lungsjukdom. Män med överaktiv blåsa och tecken eller symtom på urinvägsobstruktion ska inte behandlas med Botox. Botox kan orsaka asteni, muskelsvaghet, yrsel och synstörningar vilket kan påverka körförmågan och användning av maskiner. **Fertilitet, graviditet och amning:** Ska inte användas under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel om inte särskilda skäl föreligger. Användning under amningsperioden kan inte rekommenderas. **Särskilda förvaringsanvisningar:** Förvaras i kylskåp (2–8 °C) eller i djupfryst tillstånd (-5 °C till -20 °C). För ytterligare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén:** 2023-01-24. AbbVie AB, Box 1523, 171 29 Solna, +46 (0)8 684 44 600, info@abbvie.se.

abbvie

AbbVie AB, Box 1523, SE-171 29 Solna
Tel: 08 684 44 600, www.botox.se

BOTOX®
Botulinumtoxin Typ A