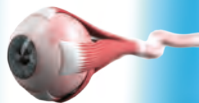


Nu testas en
banbrytande
behandling för
patienter med
Parkinsons

Ögonmusklernas
motståndskraft
vid ALS



Sällankirurgi
vid läkemedels-
resistent epilepsi

**Forskning
ska ha en tydlig
och kort väg till
klinisk nytta**



Sunda val: Sandoz

Så att biologisk medicinering når fler.

Sandoz är världsledande inom biosimilarer. Vi är en stolt och flitig förkämpe för tillgänglig och förmånlig läkemedelsvård. Ännu behövs det mer samarbete och samförståelse för att nå biosimilarernas fulla sparpotential. Nu är den rätta tiden att göra sunda val.

I dagsläget är det stora regionala skillnader i användningen av biosimilarer. Hur bra är din region på att utnyttja denna sparpotential?

Se här: www.biosimilaren.se



Spännande läsning i höstens utgåva

Efter fyra månaders utgivningsuppehåll känns det väldigt bra att kunna presentera höstnumret av Neurologi i Sverige. Även om det i skrivande stund är soligt med härlig sommartemperatur utomhus, så märker man att dagarna blir allt kortare.

I denna utgåva kan du bland annat läsa om ögonmusklerna, som visat sig ha en särskilt god motståndskraft jämfört med andra muskler vid en rad olika sjukdomar med vitt skilda patofysiologiska mekanismer. Arvin Behzadi skriver om ögonmusklernas unika funktion, struktur och motståndskraft vid ALS.

STEM-PD är den första studien i Europa med transplantation av dopaminerga progenitorceller som producerats från humana embryonala stamceller – en banbrytande behandling för personer med Parkinsons sjukdom. Läs om bakgrunden till studien vars slutresultat förväntas först om 3–4 år.

Forskare vid Karolinska Institutet har funnit ytterligare bevis för hur Epstein-Barr-virus kan utlösa multipel skleros eller driva på sjukdomsutvecklingen. Olivia Thomas beskriver resultaten från studien.

David Fällmar bidrar med den sjunde och avslutande delen av artikelserien Neuroradiologisk A-B och C-D-lära.

Du kan även läsa flera rapporter från olika breda neurologikongresser som ägt rum de senaste månaderna. Neurologiveckan i Uppsala, AAN i Boston och EAN i Budapest.

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.

Ingela Haraldsson
Chefredaktör



Omslagsfoto: SÖREN ANDERSSON

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



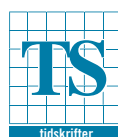
Johan Zelano
Överläkare och professor,
Neurosjukvården, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg

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
e-mail: nis@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

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. Prisjämförelsen 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 Giazanni et al avser kostnadsbesparingen endast sjukvårdsutgifter och samhällskostnader, ej specifikt läkemedelskostnaden.³ † Behandlingen ska initieras och kontinuerligt övervakas av specialtläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av neurologiska sjukdomar, på kliniker med tillgång till MRT inom rimlig tid.² För patienter som redan tar natalizumab och har fått minst 6 doser, oavsett vilken administreringsväg för natalizumab som användes under de första 6 doserna, kan observationstiden på 1 timme för efterföljande subkutana injektioner minskas eller slopas enligt klinisk bedömning om patienterna inte har fått några injektionsreaktioner.² **Avser sjukvårdsutgifter och samhällskostnader och inte läkemedelskostnaden specifikt.

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

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

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

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

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

Biogen-31823 september 2022

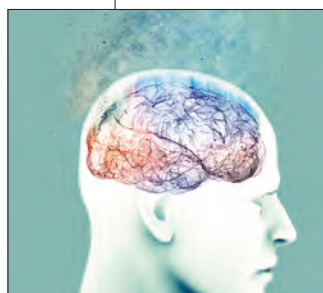
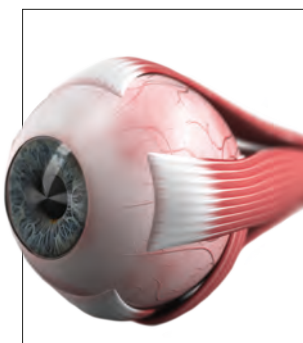


Biogen Sweden AB | Kanalvägen 10A
194 61 Upplands Väsby | Tel 08-594 113 60
www.biogen.se | www.biogenpro.se

TYSABRI Subkutan.
Jämförbar effekt och säkerhet*²



TYSABRI
(natalizumab)
SUBCUTANEOUS USE | 300mg



Neuroradiologi

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

14

Brains cross over bridges
EAN 2023, Budapest
1–4 juli
Dorota Religa

60

ALS

Ögonmusklernas
motståndskraft vid ALS
Arvin Behzadi

22

Bokrecension

Viktig uppdatering av ett
fält i snabb utveckling
Jimmy Sundblom

36

CNS-infektioner

Kommersiella multiplex
PCR-paneler för
CNS-infektioner
Olof Säll

26

Forskarporträttet

Forskning ska ha en tydlig
och kort väg till klinisk nytta
Katarina Fornander

38

Referat

American Academy
of Neurology Boston
22–27 april
Johan Zelano

30

Parkinsons

Nu testas en banbrytande
behandling för patienter
med Parkinsons sjukdom
*Gesine Paul-Visse, Hjalmar Bjartmarz,
Håkan Widner, Agnete Kirkeby &
Malin Parmar*

44

Neurologiveckan 2023
Uppsala 9–12 maj
*Karin Forsberg, Erik Lundström
& Shala Ghaderi Berntsson*

48

MS

Korsreaktiva EBNA1-
autoantikroppar riktar
sig mot CRYAB vid MS
Olivia Thomas

54

Epilepsi

Sällankirurgi vid läkemedels-
resistent epilepsi
Daniel Nilsson & Tove Hallböök

68

Utbildning

The 5th Nordic Migraine
Symposium

71

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Vydura® 75 mg

munsönderfallande tablett
rimegepant

Kontakta oss
om du vill veta
mer om Vydura



CGRP(R)-hämmare även för akut behandling av migrän



Vydura - Migräntabletten med dubbelindikation:¹

- Akut behandling av migrän hos vuxna, med eller utan aura
- Profylaktisk behandling av episodisk migrän hos vuxna som har minst 4 migränanfall per månad

En tablett som
smälter i munnen

Lindriga eller
måttliga biverkningar*

Ca 700 000 patienter
behandlade i USA²

*vanligaste biverkan är illamående:
1,2 % vid akutbehandling
1,4 % vid profylaktisk behandling

Vydura ingår ej i förmånen, men kan förskrivas på patientens egen bekostnad.
Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Vydura under graviditet.

1. Vydura produktresumé, www.fass.se
2. Data on File Nurtec ODT, mars 2020-juni 2023

Kontakta oss om ni vill veta mer:



Ingrid Andersen
Terapiområdesspecialist Migrän
Pfizer AB Södra, Västra Sverige och Norrland
Telefon: 076-889 27 02
ingrid.andersen@pfizer.com



Emanuel Löf Lindqvist
Terapiområdesspecialist Migrän
Pfizer AB Stockholm, Mellansverige och Norrland
Telefon: 076-889 20 04
emanuel.loof.lindqvist@pfizer.com

Vydura® (rimegepant), N02CD06, frystorkad tablett 75 mg avsett för oral användning, Rx, EF.

Indikationer: Vydura, analgetika, kalcitoninrelaterad peptid (CGRP)-antagonist, är avsedd för akut behandling av migrän hos vuxna, med eller utan aura samt profylaktisk behandling av episodisk migrän hos vuxna som har minst 4 migränanfall per månad. **Dosering:** Akutbehandling av migrän: Rekommenderad dos 75 mg rimegepant vid behov, en gång dagligen. Migränprofylax: Rekommenderad dos 75 mg rimegepant varannan dag. Högsta dos per dag är 75 mg rimegepant. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen rimegepant eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Överkänslighetsreaktioner, inklusive dyspné och hudutslag, har förekommit hos mindre än 1 % av patienterna som behandlades med rimegepant i kliniska studier. Överkänslighetsreaktioner, inklusive allvarlig överkänslighet, kan uppkomma flera dagar efter administreringen. VYDURA rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion, patienter med terminal njursvikt (CrCl < 15 ml/min), samtidigt med starka CYP3A4-hämmare, samtidigt som starka eller måttliga CYP3A4-inducerare. Det finns begränsad mängd data från användningen av rimegepant hos gravida kvinnor, som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av VYDURA under graviditet. VYDURA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. För mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén: 03/2023.**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 i gällande produktresumé om hur man rapporterar biverkningar.



Pfizer AB | Tel 08-550 520 00 | www.pfizer.se

Läs mer om Vydura på PfizerPlay



Anna Falk leder Lunds universitets centrum för avancerade terapier

Anna Falk, professor vid Lunds universitets Stamcellscentrum, blir föreståndare för det nyligen inrättade utvecklingscentrum för avancerade terapier, LU-ATMP.

– Min vision är att vi ska accelerera utvecklingen av alla de avancerade terapier som är på gång inom Lunds universitet. Tillsammans med hälso- och sjukvården och Life Science-industrin har vi potential att på ett avgörande sätt bidra till nya banbrytande behandlingar, och i vissa fall bot, där det inte finns så mycket att erbjuda dagens patienter, säger Anna Falk.

Med många års erfarenhet inom stamcells forskning i ryggen kommer Anna Falk att leda insatserna för att driva och stötta ATMP-forskning och utveckling vid Lunds universitets centrum för avancerade terapiläkemedel (LU-ATMP). För att lyckas krävs stamcells- och genterapiforskning i frontlinjen. Och de förutsättningarna finns på plats vid Lunds universitet genom ett stort antal forskargrupper som bedriver internationellt framgångsrik experimentell och translationell forskning inom cell-, vävnads- och genterapi.

En anledning till att allt fler avancerade terapiläkemedel utvecklas nu är de framsteg som gjorts inom molekylärbiologi, genteknik och cellterapi.

– I en rapport som presenteras denna vecka kunde vi identifiera 23 pågående ATMP-projekt, och det bara vid Stamcellscentrum. Sedan finns det annan forskning relevant för ATMP-utveckling, såväl inom Medicinska fakulteten som vid Lunds tekniska högskola, säger Anna Falk.

Källa: Lunds universitet



Anna Falk, professor i neurovetenskap och stamcellsforskare vid Lunds universitet, ska leda nyinrättade LU-ATMP.

Foto: TOVE SMEDS, LUNDS UNIVERSITET



Sektionschef Tobias Granberg och omvårdnadschef Karin Telin.

Foto: JOSEFIN FRANKING

Karolinska första sjukhuset i världen med 7T-magnetkamera i klinisk drift

Karolinska Universitetssjukhuset har invigt en ny magnetkamera i Huddinge. Magnetkameran är av en ny generation och har ett magnetfält på 7 Tesla, det starkaste som någonsin använts inom rutinsjukvård.

– Med den nya magnetkameran kan vi göra mer noggranna MR-undersökningar för patienter än vad som tidigare varit möjligt. Tack vare bättre bildkvalitet för hjärnan kan vi ge rätt diagnos i ett tidigare skede och optimera behandlingen, säger specialistläkaren Tobias Granberg som är sektionschef inom neuroradiologi på Karolinska Universitetssjukhuset.

Utöver ett starkt magnetfält har den nya kameran också andra fördelar jämfört med tidigare magnetkameror. Bland annat har den avancerade antenner som förbättrar bildkvaliteten och den tillämpar artificiell intelligens, så kallad deep learning, vilket ger snabbare undersökningstid samt högre upplösning och mindre brus i bilderna.

Magnetkameran kommer att vara särskild betydelsefull vid bland annat epilepsi, MS, ALS, Parkinsons och Alzheimers sjukdom.

– Till exempel kan vi hos var tredje person med epilepsi som inte svarar på läkemedelsbehandling nu hitta förändringar som kan opereras som vi inte ser med vanlig magnetkamera. Vid MS kan vi nu se hur sjukdomen påverkar hjärnbarken och påvisa kronisk inflammation. Det gör att vi kan hitta nya läkemedel som förhindrar kroniska funktionsnedsättningar, säger Tobias Granberg.

Magnetkameran ägs och driftas av Karolinska Universitetssjukhuset i nära samarbete med Karolinska Institutets MR-centrum, vilket också gör det möjligt för både prekliniska och kliniska forskare att bedriva forskning.

Källa: Karolinska Universitetssjukhuset

Testmodell ökar träffsäkerheten vid screening för alzheimer

Ett nytt blodprov kallat p-tau217 har visat sig lovande som biomarkör för Alzheimers sjukdom, och när det används i en innovativ tvåstegsmodell uppnås mycket hög träffsäkerhet för att antingen identifiera eller utesluta hjärnamyloidos, den viktigaste och tidigaste sjukliga förändring som kan leda till alzheimer.

Med denna ökade träffsäkerhet minskar behovet av mer avancerad diagnostik, med ryggvätskeprov, likvortest, eller PET-kameraundersökning, vilket ger snabbare och enklare handläggning och stora kostnadsminskningar för sjukvården.

De senaste åren har en ny blodtest utvecklats, en variant av fosforylerat tau, kallat p-tau217, som visat sig vara en mycket lovande biomarkör för screening av patienter som söker sjukvården för minnessvårigheter och andra tidiga kognitiva symtom, som skulle kunna vara tidiga tecken på Alzheimers sjukdom.

Tvåstegsmodellen bygger på att först använda en diagnostisk modell, baserad på p-tau217, för att rangordna patienter med mild kognitiv svikt (MCI) avseende risk (hög, låg eller intermediär) för hjärnamyloidos, och därmed risk för alzheimer. I steg två görs konfirmerande diagnostik med likvortester eller PET-kameraundersökning, men bara i gruppen med intermediär risk.

Källa: Göteborgs universitet

Uppstart för trombektomier vid Sundsvalls sjukhus

På sjukhuset i Sundsvall planeras för uppstart av trombektomier, vilket innebär borttagande av blodproppar i hjärnan. Att snabbt komma under vård och få korrekt akutbehandling är avgörande för möjligheten att tillfriskna.

– Om en person får en stroke på grund av en blodpropp i hjärnan är tiden kritisk. Vi ger propplösande behandling men i vissa fall måste blodproppen tas bort manuellt, så kallad trombekтоми. Vi har hittills skickat de patienterna till Umeå men kommer nu att periodvis kunna utföra det även i Sundsvall, berättar Fredrik Björck, överläkare på kliniken för geriatrik, neurologi och rehabilitering.

Införandet av trombekтоми i Sundsvall har försiggått av en lång planering och ett nära samarbete med universitetssjukhuset i Umeå, NUS.

– Just för att tidsaspekten är så viktig har vi kämpat för att trombekтоми även ska kunna utföras här. Det har hittills endast varit universitetssjukhusen som utfört dem, vilket inneburit alltför långa avstånd för majoriteten av alla drabbade norrlänningar, berättar Fredrik Björck.

Läkare som utför trombektomier på NUS kommer i inledningsfasen att placeras på sjukhuset i Sundsvall veckovis, ungefär 1 till 2 veckor i månaden.

Källa: Region Västernorrland



Teglutik
Riluzol oral suspension

Teglutik® (riluzol) – bioekvivalent med riluzoltabletter¹

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, 2023-04-19. 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:** Iaktta 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: 2023-04-19. 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

Matvanor och sociala interaktioner lade grund för våra stora hjärnor

I mer än 40 år har forskare tvistat om huruvida det var matvanor eller sociala interaktioner som ledde fram till människans och andra primaters stora hjärnor. Nu kan ett forskarlag i Lund visa att våra jättehjärnor är ett resultat av både kost och socialitet.

En egenskap som skiljer människan från alla andra ryggradsdjur är vår stora hjärna. Det är inte bara människan som kan stoltsera med voluminösa organ för styrandet av nervsystemet. Även apor har förhållandevis stora hjärnor. I en ny studie som publiceras i den vetenskapliga tidskriften *Systematic Biology* har ett svensk-brittiskt forskarlag undersökt hur primaternas hjärnor utvecklats. Allt för att förstå mekanismerna som har lett fram till att den moderna människan (*Homo sapiens*) och andra primater har så stora och komplexa hjärnor.

Forskarna hämtade information från tidigare studier om hjärnstorlek, kroppsmassa ihop med andra variabler som kost och aktivitet. De använde sedan avancerade statistiska metoder för att analysera materialet.

– Våra resultat visar att det var en kombination av kost och socialitet. Att växla från enkla till mer komplexa nivåer av socialitet resulterade i relativt större hjärnor medan övergången till en mer bladbaserad kost ledde till relativt sett mindre hjärnor, säger Masahito Tsuboi, biologiforskare vid Lunds universitet som utförde studien tillsammans med kollegan Mark Grabowski vid Liverpool John Moore University.

Med tanke på den livliga debatten om vilka av dessa faktorer som spelade den dominerande rollen, ger studien nya insikter till vår förståelse av hur primaternas hjärnor utvecklades till vad de är i dag.

Källa: Lunds universitet



Forskarna hämtade information från tidigare studier om hjärnstorlek, kroppsmassa ihop med andra variabler som kost och aktivitet.

Foto: CHRISTOPHER WALSH, WIKIMEDIA CC

”Att växla från enkla till mer komplexa nivåer av socialitet resulterade i relativt större hjärnor”



Från vänster: Eva Frunk Lind, ordförande Stiftelsen Solstickan, Bengt Winblad, professor, samt Lena Borell, professor emerita och styrelseledamot i Stiftelsen Solstickan.

Foto: MARIA CLEMENTSSON

Solstickepriset 2023 till Bengt Winblad

Solstickepriset inrättades år 1986 som en del i Solstickans 50-årsjubileum och delas ut för att hedra en person som har gjort en personlig insats utöver det vanliga — och helst utom ramen för sitt vanliga yrkesarbete — inom de områden som avses med ändamålsbestämningen i stiftelsens stadgar.

2023 års Solstickepris tilldelades professor Bengt Winblad. Stiftelsen Solstickan vill på detta sätt hedra Bengt Winblads livsgärning inom forskning och vård för insatser utöver det vanliga. Detta gäller särskilt vård och behandling för de som drabbas av demenssjukdom. Bengt Winblad forskning spänner över ett brett område och inkluderar såväl experimentella studier för att ta fram läkemedel som vårdforskning inom området demenssjukdom.

Som en av de första professorerna inom geriatrisk medicin har Bengt Winblad även initierat omfattande nationella och internationella samarbeten, utbildat ett stort antal doktorander, och initierat i projekt för kompetensutveckling inom äldreområdet. Några exempel på vad Bengt Winblad initierat är Swedish Brainpower – ett nationellt forskningsprogram och Äldrecentrum – ett regionalt kompetenscentrum i Stockholm.

Priset överlämnades av Stiftelsen Solstickans ordförande Eva Frunk Lind vid en styrelselunch på Skansen den 29 augusti.

Källa: Stiftelsen Solstickan



Bättre analysering kan förbättra diagnostiken av Parkinsons sjukdom

Bättre och tydligare data hjälper oss att förstå hur omfattande lokala nätverk i hjärnan påverkas hos patienter.

Hjärnabildningstekniken magnetencefalografi (MEG) tillsammans med beräkningsmodeller av hjärnan ger en mer omfattande förståelse av hur neurala nätverk i hjärnan påverkas av sjukdomar som Parkinsons sjukdom. Detta möjliggör bättre diagnostik av patienter och kan bana väg för effektivare behandlingar i framtiden.

Det är slutsatsen i en studie som genomförts av KTH-forskarna Pascal Helson och Arvind Kumar i samarbete med kollegor från Karolinska Institutet, National MEG facility (Nat-MEG) och Köpenhamns universitetssjukhus. Resultaten har publicerats i tidskriften Nature Parkinson's disease.

Parkinsons sjukdom förknippas vanligtvis med förändringar i en persons motoriska förmåga, men de kognitiva effekterna av sjukdomen är lika allvarliga. Detta har fått forskarna att misstänka att nervskadorna i hjärnan är mer omfattande än vad man först trodde.

MEG upptäcker förändringar i hjärnaktiviteten på ett mindre obehagligt sätt för patienten och med mycket högre upplösning än till exempel MRT.

Källa: Kungliga Tekniska Högskolan

Läkarsällskapet belönar en av Sveriges främsta forskare inom kognitiva sjukdomar

Svenska Läkarsällskapet (SLS) belönar Henrik Zetterberg med Ingvarpriset för framstående forskningsinsatser inom kognitiva sjukdomar. Henrik Zetterberg är professor i neurokemi vid Göteborgs universitet, samt överläkare i klinisk kemi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

– Henrik Zetterberg uppmärksammas för att han utför ett outtröttligt arbete för att identifiera biomarkörer för psykiatri och neurologi där förståelsen av Alzheimers sjukdom och andra tillstånd har utökats. Genom inspirerande, energigäldande och vänlig inställning är Henrik en förebild för forskare och studenter, säger Ola Winqvist, ordförande i SLS delegation för medicinsk forskning.

– Jag blev oerhört glad när jag fick höra att Svenska Läkarsällskapet uppmärksammar min forskning med Ingvarpriset. Vi har tagit fram blodmarkörer för Alzheimers sjukdom och andra hjärnsjukdomar och hoppas att detta, tillsammans med nya läkemedel, ska leda till avsevärt förbättrad diagnostik och behandling av dessa tillstånd, säger Henrik Zetterberg.

Källa: Svenska Läkarsällskapet



Henrik Zetterberg.
Foto: ELIN LINDSTRÖM, GÖTEBORGS
UNIVERSITET



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)

Ny spatial omics-metod skapad

Forskare vid Uppsala universitet, Stockholms universitet och KTH, har lyckats skapa en ny spatial omics-metod. Genom att kombinera två komplexa tekniker som vanligtvis används separat – avbildande masspektrometri, MSI, och spatial transkriptomik, SRT – har man tagit ett viktigt steg inom forskningen om biologiska vävnader. Studien publicerades i tidskriften *Nature Biotechnology*.

– Vår metod kan avbilda både lågmolekylära metaboliter, till exempel hjärnans signalsubstanser, och RNA-transkript – i samma biologiska vävnadssnitt – utan att kompromissa med kvaliteten eller noggrannheten i resultaten. Resultaten av studien har potential att förändra fältet för spatial biologi och sjukdomsforskning, säger Per Andrén, professor i avbildande masspektrometri vid Uppsala universitet och SciLifeLab och en av studiens författare.

Metoden, framgångsrikt exemplifierad med vävnadssnitt från både möss och människors hjärnor, inriktades på signalsubstanser och deras roll i Parkinsons sjukdom. Genom att analysera de komplexa molekulära nivåerna i ett och samma vävnadssnitt kan forskarna få bättre kunskaper om Parkinsons sjukdom och andra komplexa sjukdomar.

En viktig del av metoden är att den inte bara gör det möjligt att avbilda molekyler och deras distribution i vävnaden, utan man kan också samtidigt analysera genernas aktivitet. Det här tillvägagångssättet ger forskarna möjligheter att undersöka sambandet mellan genuttryck och molekulär aktivitet på en högre nivå.

– Tillämpningen av metoden sträcker sig bortom neurobiologi och har potential att förändra landskapet inom olika områden av biologisk och medicinsk forskning, till exempel onkologiforskning. Genom att studera tumörmiljöer och behandlingsresponser på molekulär nivå kan metoden vara en inkörsport till att förstå komplexa sjukdomar och optimera behandlingsstrategier, säger Per Andrén.

Källa: Uppsala universitet



Per Andrén, professor i avbildande masspektrometri vid Uppsala universitet och SciLifeLab.

Foto: DAN PETERSSON, NEXT MEDIA



Ulrika Flädjemark är forskare vid Malmö universitet och har arbetat som fysioterapeut inom företagshälsovården.

Foto: MAGNUS JANDO

Otydlig roll för rehab-koordinatorer

Sjukvårdens rehabiliteringskoordinatorer har en så otydlig roll att de ofta får uppfinna arbetsuppgifterna själva. Inte ens vårdcentralens chef vet alltid vad de ska användas till, visar forskning vid Malmö universitet.

– Det gör att personen måste uppfinna hjulet själv, och då gör de det efter sin egen yrkesbakgrund, säger Ulrika Flädjemark som nyligen disputerade vid Malmö universitet.

2020 blev det obligatoriskt för regioner att erbjuda koordineringsinsatser för att underlätta för sjukskrivna patienter att återgå till arbetet. Uppdraget är tredelat: stötta patienten, samordna rehabiliteringen internt på vårdinrättningen samt att samverka med externa parter som arbetsgivare och försäkringskassa. Det övergripande syftet är att hjälpa patienten komma tillbaka i arbete. En rehabiliteringskoordinator, reko, kan till exempel ha bakgrund som arbetsterapeut, fysioterapeut eller kurator.

I studien har Ulrika Flädjemark, själv fysioterapeut med 25 års erfarenhet inom företagshälsovården, intervjuat rehabiliteringskoordinatorer om hur de upplever sitt arbete. Resultatet visar att de upplever oklarheter i hur uppdraget ska utformas, vilket även uttrycks i förhållande till hur lokal verksamhetsledning och kollegor uppfattar uppdraget. Men det finns alltid en stor vilja att hjälpa och stödja patienten.

– Konsekvensen blir att alla gör på sitt sätt och att hjälpen som ges blir olika, lokalt men också över Sverige i stort. Dessutom jobbar vissa reko heltid och andra bara en dag i veckan, vilket också påverkar insatserna som görs, säger Ulrika Flädjemark.

Källa: Malmö universitet

Bättre vård för äldre med demens som glömt svenska språket

Äldre med svenska som andra språk förlorar gradvis språket när de drabbas av demens. Tänk dig att flytta till ett demensboende och inte förstå eller kunna göra dig förstådd, säger Helen Lindner, forskare i hälsovetenskaper vid Örebro universitet. Hon leder ett nytt forskningsprojekt, som fått 5 miljoner kronor från Forte, för att förbättra demensvården.

Över 12 procent av patienterna med demenssjukdom 2017 var utrikesfödda enligt Svenska demensregistret och antalet förväntas fördubblas de kommande 15 åren.

– Hur ska äldreomsorgen klara detta? Vårt mål är att samla kunskap och insikter för att säkerställa en jämlik och personlig demensvård, säger Helen Lindner.

Projektet är ett samarbete mellan Örebro universitet och Karolinska Institutet. De kommer arbeta nära enhetschefer och personal inom vården i Halmstad, Stockholm och Örebro och samla in erfarenheter från personer med demenssjukdom och deras anhöriga.

– Utrikesfödda invånare med en demenssjukdom i Sverige är en utsatt grupp. Kunskapen om hur man genom nya arbetsätt bäst integrerar fysiska, sociala och organisatoriska miljöer i demensboenden för att möta behoven hos dessa personer kommer att bana väg för en jämlik vård, avslutar Helen Lindner.

Källa: Örebro universitet

Så kan elektroterapi ges utan kirurgi

Forskare vid Lunds och Göteborgs universitet, har framgångsrikt utvecklat temporära, organiska elektroder som smidigt kan integreras i biologiska system. Metoden öppnar upp för en framtid där bioelektronik både kan implanteras i och avlägsnas från kroppen utan kirurgi.

Elektroterapi är en medicinsk behandlingsmetod som använder elektrisk ström för att stimulera kroppens vävnader och nervsystem. Vanligtvis används behandlingen vid kroniska tillstånd som till exempel Parkinsons sjukdom eller rubbningar i hjärtrytmen. Men det finns en rad icke-kroniska sjukdomar som cancer och nervskador, som potentiellt kan ha nytta av elektroterapi. Problemet är att det behövs kirurgi för att placera de elektroder av metall, som är nödvändig för behandlingen. I känslig vävnad, som till exempel i hjärnan, innebär det ofta ett mycket svårt ingrepp.

– Vi har istället utvecklat en teknik där en lösning av nanopartiklar, injiceras i vävnaden med hjälp av en nål, inte är större än ett mänskligt hårstrå. Partiklarna, som består av små molekylläddor (polymerer), organiserar sig sedan själva till en ledande struktur och integreras med kroppens celler, säger Roger Olsson professor i kemisk biologi och läkemedelsutveckling, vid Lunds universitet.

Källa: Lunds universitet

Lamotrigin Orion

lamotrigin 25, 50, 100 och 200 mg tabletter

Så olika utseende¹ Så olika kostnad²

Lamotrigintablett 200 mg per dag¹ - Fem olika behandlingsalternativ.
Behandlingskostnad² från 1 153:- upp till 2 986:-



1

2

3

4

5

1) Dosering och tablettbilder för respektive produkt enligt Fass, www.fass.se
(Normaldosering lamotrigin vid epilepsi 100–200 mg fördelat på 1–2 doseringstillfällen per dag)
2) Årsbehandlingskostnad per produkt, 200 mg x 1. priser i AUP, augusti 2023.
Förpackningsstorlek 100 st. (Lamictal® är baserad på 56 st. då större förp. saknas) www.tlv.se
3) Redovisade produkter utgör 95% av förskrivna lamotrigin produkter, juni 2023 www.nordicpharmainsights.com

Vid behandling av bipolär sjukdom och epilepsi.

Gör ett klokt val

Årsbehandlingskostnad Lamotrigin 200 mg x 1 ²			
	Produkt ³	Årskostnad ²	Merkostnad
1	Lamictal	2 986:-	1 833:- 159 %
2	1A Farma	2 902:-	1 749:- 152 %
3	Actavis	2 843:-	1 690:- 147 %
4	Ratiopharm	2 814:-	1 661:- 144 %
5	Lamotrigin Orion	1 153:-	0 0 %

ORION
PHARMA

ORION PHARMA AB | BOX 85

182 11 DANDERYD | ORIONPHARMA.SE

Lamotrigin Orion (lamotrigin) antiepileptika [Rx] F. **Indikation och subvention:** Epilepsi: Vuxna och ungdomar från 13 år och äldre, tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall. Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom, som tilläggsbehandling men kan ges som initialt antiepileptikum vid start av behandling av Lennox-Gastaut syndrom. Barn och ungdomar från 2 till 12 år, tilläggsbehandling av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Monoterapi av typiska absenser. Bipolär sjukdom: Vuxna från 18 år och äldre, Prevention av depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder. Lamotrigin är inte indicerat för akut behandling av maniska eller depressiva episoder. **Försiktighet och varningar:** Det finns rapporter om hudreaktioner som i allmänhet inträffat inom de första åtta veckorna efter behandlingsstart. Hudutslagen är ofta lindriga och övergående, men allvarliga hudreaktioner har rapporterats. Patienter ska informeras om tecken och symtom på hudreaktioner och övervakas med avseende på dessa. Risken för allvarliga hudutslag är högre hos barn än hos vuxna. Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med lamotrigin. Användning av hormonella antikonceptionsmedel minskar lamotriginnivåerna. **Lamotrigin Orion:** Tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. **Senaste översyn av produktresumé:** 2023-07-03
För priser och ytterligare information se www.fass.se

I denna artikelserie av neuroradiolog **David Fällmar** har du kunnat 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 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 sjunde och avslutande delen i artikelserien och ska titta närmare på bokstäverna Y, Z, Å, Ä och Ö. Om du missat eller glömt de tidigare delarna finns de tillgängliga i digital form på **neurologisverige.se**.

Y. YRKESVERKSAMMA

I Sverige finns det 147 specialister i neuroradiologi. Siffrorna är från september 2022 och kan lätt filtreras fram på Socialstyrelsens hemsida, i statistikdatabasen för hälso- och sjukvårdspersonal. Det baseras på utfärdade specialistbevis. Av dessa 147 är dock 26 personer 65 år eller äldre, och ytterligare 20 är mellan 60–64 år. Kvar finns 101 neuroradiologer som är under 60, någorlunda jämnt fördelade i varje femårskategori ned mot trettiofemårsåldern. I den tillgängliga statistiken jobbar 28 i privat regi (en kategori som ökar), och 8 jobbar inte inom sjukvården över huvud taget. En riktad slagning på neuroradiologer som är under 65 år och yrkesverksamma i sjukvården ger 115 personer.

Geografiskt sett är 42 av dessa 115 verksamma i Stockholms län och 21 i Skåne, vilket lämnar 52 att fördela på uni-

Neuroradiologisk A-B



Del 7.
Y-Ö.

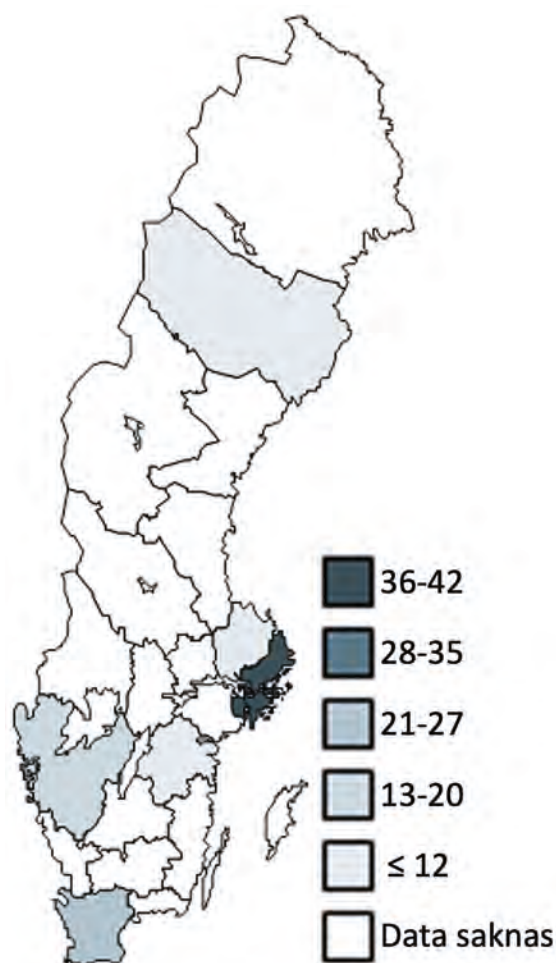
och C-D-lära

versitetssjukhusen i Göteborg, Uppsala, Linköping, Örebro och Umeå. Minus alla som jobbar privat och/eller på distans – det vill säga i praktiken en avsevärt lägre siffra. Figur Y visar fördelningen av yrkesverksamma neuroradiologer på en karta. (Spoiler alert: Det ser glest ut i Norrland.)

När arbetslistorna blir för långa på en radiologisk klinik är det numera vanligt att skicka iväg ett gäng undersökningar för granskning på distans, i regel till ett privat företag. Det är ett värdefullt sätt att undvika flaskhalsar och den flexibilitet som det medger är naturligtvis en fördel. Men det är minst sagt ett tveeggat svärd; alla jourpass och ronder finns ju kvar att fördela på de personer som arbetar kvar på sjukhuset. Plus all handledning av yngre kollegor, all undervisning, alla frågor från kliniker och sjuksköterskor, all metodutveckling och allt kvalitetsarbete. Det finns också en tydlig tendens till körsbärsplockning – att lättsamma undersökningar skickas iväg, medan de tyngre (till exempel onkologiska undersökningar med perfusion, eller MR på huvudhalscancerpatienter) blir kvar på röntgenklinikerna.

Det finns nästan lika många neurokirurger som det finns neuroradiologer i Sverige, men fyra gånger så många neurologer (535 stycken). Och för varje neuroradiolog går det 68.000 invånare. Eller närmare 100.000, om vi bara räknar de yrkesverksamma. Kvinnor utgör 39 procent av neuroradiologerna och flera av dem är framstående professorer (exempelvis Pia ”Mater” Sundgren, Elna-Marie Larsson, Raili Raininko och Isabella Björkman-Burtscher). Jämställdheten är således större hos oss än hos neurokirurgerna (17 procent kvinnor), men mindre än hos neurologerna (46 procent) och hos specialistläkare i stort (48 procent av 32.000 personer).

Låt oss begrunda det faktum att vi bor i ett 157 mil långt land som bara har drygt hundra yrkesverksamma neuroradiologer. Vad får det för konsekvenser? Vad ger det för förutsättningar? För likvärdighet? Till att börja med har varje universitetsklinik en neuroradiologisk jourlinje att bemanna, och ett antal tämligen högspecialiserade ronder som ska hållas varje vecka. I övrigt är alla neuroradiologer inte rakt av utbytbara. Vi har alla en unik uppsättning av kompetenser inom området. En del är experter på hjärntumörer, andra på MR-teknik eller medfödda missbildningar. En del älskar att hålla rond, andra vill helst sitta ostört och beta av sina listor. En del är riktigt bra på huvudhalsradiologi, andra har knappt någon erfarenhet alls. Långt ifrån alla är vana att undervisa. Endast en handfull kan handleda doktorander. Och eftersom kraven successivt ökar – inte bara antalet undersökningar, jourfall, eftergranskningar och ronder, utan även komplexitetsgraden på varje undersökning och varje rond – så blir varje enskild kollega oersättlig och unik. Sverige är ur detta perspektiv ett mycket litet land och varje neuroradiologisk klinik är sårbar. Vi måste bli bättre på att se till att specialister fokuserar på det som de är bra på. Bättre på att undvika icke nödvändiga arbetsuppgifter och dubbelarbete. Och bättre på att samarbeta på nationell nivå. Här fyller nationella föreningar och gemensamma projekt en viktig roll. Inom SFNR (Svensk Förening för Neuroradiologi) diskuteras likheter och skillnader mellan olika ställen i Sverige, vilket ger oss möjligheten att ge och ta del av erfarenheter, idéer och styrkor.



Figur Y visar en karta över yrkesverksamma neuroradiologer. Bild och data kommer från Socialstyrelsens statistikdatabas 2023-04-21. Sökningen är gjord på Hälso- och sjukvårdspersonal, specialistläkare i neuroradiologi, sysselsatta inom hälso- och sjukvård i offentlig och privat regi, alla näringsgrenar. Ålder till och med 64 år, båda könen.

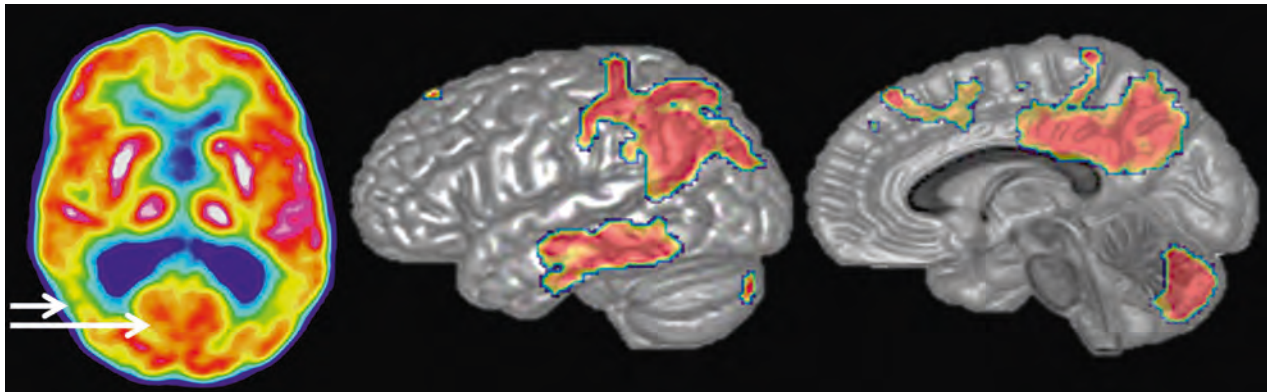
Z. Z-KARTOR

Föreställ dig en ambitiös och ansvarstagande nybliven förälder som tar sin jollrande ögonsten till barnavårdscentralen för mått och kontroll. Tänk dig sedan att distriktssköterskan bara glor lite på barnet och utbrister: *”Han är relativt standardlång. Han har lätt till måttligt stort huvud men det bedöms över-siktligt som sannolikt varandes inom normalvariationen”*. Det skulle inte landa så väl. I det sammanhanget nöjer vi oss inte med runda slängar och ögonmått, eller med dåligt definierade adjektiv. Vi vill ha millimetrar och standardavvikelser! Vi vill se att han följer sina kurvor! Och kurvorna behövs – det som är precis normalt huvudomfång för en femmånaders baby är mer än två standarddeviationer under medel för en niomånaders!

Tänk dig sedan att samma gosse, sjuttio år senare, skickas till hjärnabbildning som ett led i en minnesutredning. Vad skriver vi då i utlåtandet? *”Lätt-måttlig generell parenkymatrofi”* kanske. Eller så drar vi till med *”väsentligen åldersadekvata likvorrur”*.

Känns det bra? Känns det proffsigt?

Nej, vi neuroradiologer vill ju gärna inte vara sämre än



Figur Z visar nyttan med Z-kartor. Till vänster ses en transversell bild från FDG-PET med Sokolofs färgskala. Patologiskt fynd i form av oväntat låga upptag parietalt och i precuneus (vita pilar). Samma data visas i form av Z-kartor i mitten och till höger. Regioner med upptag i normalintervallet lämnas genomskinliga/grå medan områden med signifikant nedsatt upptag (jämfört med friska kontroller) markeras med rött/färg. Metoden visar mycket tydligt vilka delar av hjärnan som är drabbade. Detta upptagsmönster är typiskt för Alzheimers sjukdom.

” Det radiologen ska göra är svårt. Inte bara att bedöma atrofigraden i en viss del av hjärnan, utan också att sätta det i relation till patientens kön och exakta ålder.

BVC. För femton år sedan hade vi inget val – våra kameror gav oss tjocka snitt och bara skymtar och ledtrådar till atrofigraden. Men tekniken har gått starkt framåt och nu finns det gott om mjukvaror som kan suga i sig en bildstack och spotta ur sig värden i milliliter och procent. Exakt vilken volym har vår patient på sin hippocampus? Och vad betyder det? Med tanke på att vi förlorar knappt en procent per år som ett led i normalt åldrande så kommer det vara stor skillnad på en sextioårings och en nittioårings hippocampusvolym. Så frågan kvarstår – följer gossen sina kurvor? Eller finns det en regional atrofi som är mer än förväntad för åldern? Och som kanske till och med har accelererat?

Det radiologen ska göra är svårt. Inte bara att bedöma atrofigraden i en viss del av hjärnan, utan också att sätta det i relation till patientens kön och exakta ålder. Vi kan reagera när något avviker rejält, men vi missar subtila förändringar om vi bara använder ögonmåttet.

Nu ökar vi svårighetsgraden ett steg till genom att skicka den gamle gossen till en FDG-PET (som nästa steg i samma minnesutredning). FDG är en glukosanalog där vi bytt ut en hydroxylgrupp mot en radioaktiv fluorisotop. Glukos som kommer in i en cell kommer i normalfallet att fosforyleras och sedan brytas ned. FDG kommer att fosforyleras precis som vanligt socker, men sedan varken brytas ned eller lämna cellen. FDG fastnar således inuti sötsugna celler. Eftersom ^{18}F (precis som en öppnad ask Noblesse) har en halveringstid på 110 minuter, så kommer spårämnet i lagom takt avge po-

sitroner som i förlängningen möjliggör bildtagning med en PET-kamera. Frisk hjärnvävnad tar upp massor av socker, vilket speglar graden av energikrävande neuronal aktivitet. Områden med lägre aktivitet kommer suga i sig mindre socker och blotta sig på bilderna efter fem eller tio minuter i kameran.

Men att avgränsa friskt från sjukt är inte alltid lätt! Olika delar av hjärnan har olika nivåer av upptag fysiologiskt – exempelvis har basala ganglier och precuneus högre upptag än temporalloberna. Det finns också en individuell och åldersberoende varians. Och det som är intressant är ju att hitta sjukdomarna i tidigt skede, det vill säga när det ligger strax under normalt! Vi som ska tolka bilderna springer in i samma detektionströsklar igen. Och nu är det ju inte bara ett enskilda värde som ska relateras till en frisk normalpopulation, som i fallet med huvudomfånget eller med hippocampusvolymen. Den här gången vill vi ju ha en bild av hela hjärnan där värdet i varje pixel eller region jämförs med en frisk och åldersmatchad population. Vi välkomnar Z-kartorna upp på scen!

Bokstaven Z anspelar på standardavvikelser. En Z-karta (Z-map eller Z-score map) är alltså en visuell presentation där ett antal mätvärden översatts till standardavvikelser. Detta brukar färgkodas, ofta med en glidande skala mellan två färger och stigande ljusintensitet (ofärgat/svart – rött – gult – vitt, eller ofärgat/vitt – ljusblått – mörklila). Kliniskt används inte så sällan en regnbågsskala med varierande ljusintensitet (vilket är ologiskt men väletablerat). Målet är att allt som är inom två standardavvikelser från medel är ofärgat eller neutralt, medan det blir mer starka/alarmerande färger ju fler deviationer från normalt vi kommer; det vill säga med högre Z-värden. Det mest intuitiva är väl kanske att nedsättningar blir mer och mer blå medan ökningar blir mer och mer röda, och att färgskalan har en linjär ljusintensitet.

Upplägget med Z-kartor är bra anpassat för människans perceptuella och konceptuella förutsättningar och brukar av de allra flesta upplevas som mycket tilltalande och lätt att förstå. Rätt använt låter det oss arbeta kvantitativt och data-drivet, och det har potential att låta oss hitta små avvikelser med stor säkerhet!

Å. ÅSKKNALLSHUVUDVÄRK

”Huvudvärken kom plötsligt, och på mindre än tio sekunder nådde den maximal intensitet”. Ja, så kan anamnesen låta hos en patient som söker med åskknallshuvudvärk, åtminstone om hen har hunnit och orkat att googla en stund i väntan på doktorn. Eller kanske rent av har läst neurologikursen på läkarprogrammet. Hos patienter som de facto har ett brustet aneurysm i skallen kan anamnesen ibland vara mindre välformulerad. Det finns många olika sorters huvudvärk, där varje entitet har sin egen uppsättning av sannolika och tänkbara orsaker och sin egen lista på berättigade diagnostiska åtgärder. Det är ingen slump att just åskknallshuvudvärk har en särställning och lyfts fram under utbildningen.

Huvudvärk i allmänhet är oerhört vanligt och i de allra flesta fall ett ofarligt symtom som varken behöver utredas eller behandlas av specialistläkare. Hjärnabbildning som utförs med huvudvärk som indikation är oftast blank. Det finns dock som bekant några tillstånd som kan ge huvudvärk och som föranleder riktad behandling, såsom obstruktiv hydrocefalus, Chiari-missbildning, idiopatisk intrakraniell hypertension och subaraknoidalblödning. Den sistnämnda kan uppstå vid rupturerat aneurysm, vid trauma, vid bakomliggande amyloid angiopati, och ibland utan påvisbar orsak (i synnerhet en mer benign variant som brukar vara centrerad framför hjärnstammen). Vid aneurysmblödning som inte upptäcks och behandlas är morbiditeten och mortaliteten skräckinjagande, vilket motiverar en omfattande beredskap inom sjukvården. Den symtomatiska ingången till denna beredskap benämner vi åskknallshuvudvärk.

I den svenska läroboken i neurologi (Neurologi, 6:e upplagan, Liber förlag, under redaktion av Dag Nyholm och Joachim Burman) kan vi fräscha upp våra kunskaper. Åskknallshuvudvärk definieras som en plötsligt insättande svår huvudvärk som "... är intensiv, skärande och sprängande samt förvärras av huvudrörelser. Patienten är ljus- och ljudkänslig, vill helst ligga stilla, är irriterad, ofta motoriskt orolig och svårundersökt." I symtombilden kan man ana den meningeala retning som blödningen orsakar.

För att påvisa subaraknoidalblödning är det skyndsamt datortomografi som gäller. Om blödningen kommer från ett brustet aneurysm brukar lokaliseringen av blödningen vara centrerad kring aneurysmet, det vill säga oftast i basala cisterner med viss asymmetri, eller i ena sidans fissura Sylvii. Bakgrunden till detta är att de allra flesta aneurysmer sitter i någon av en handfull klassiska lokaler, oftast nära circulus Willisii. När ett antal timmar har passerat kan omfördelning ske där blodet byter plats, späds ut, och delvis hamnar intraventrikulärt. Alla radiologer drillas under sin ST i att lägga till en DT-angiografi hos patienter med nyupptäckt icke-traumatisk subaraknoidalblödning. Många yngre radiologer är nervösa över att missa små blödningar, men i den här kontexten är det faktiskt sällan ett problem. Mina bästa tips för att hitta små subaraknoidalblödningar är att kolla längs fårorna på sagittella bilder och att utgå från tunna snitt i MPR-läge med till exempel 2 mm rekonstruktion. Men om orsaken är ett brustet aneurysm är mängden blod oftast så stor att det helt enkelt inte missas [Figur Å].

För att utesluta subaraknoidalblödning kan det krävas



**Vi kretsar således
som katter kring het
gröt runt frågan om
huruvida en helt vanlig DT hjärna
är tillräcklig utredning.**

mer. Sensitiviteten för datortomografi av hjärnan är mycket god under de första sex timmarna och avtar sedan påtagligt. Inom någon eller några dagar kommer långt ifrån alla blödningar vara påvisbara med DT. Av detta skäl behövs utredningen ibland kompletteras med lumbalpunktion, på jakt efter blodnedbrytningsprodukter. I Läkartidningens senaste temanummer om neurokirurgi (#4-5 2023;120:22069) finner vi en artikel med titeln "Akuta vaskulära neurokirurgiska tillstånd kräver snabb hantering". Artikelnen är mycket trevlig och läsvärd och utgör ett viktigt tillskott till den nationella fortbildning som Läkartidningens artiklar erbjuder. Artikelnen går bland annat igenom akuta blödningstillstånd inklusive subaraknoidalblödningar. På sidan 99 finns en lite olyckligt formulerad mening som det kan finnas anledning att bemöta. I stycket om intrakraniella aneurysmer läser vi följande: "Subaraknoidalblödningar diagnostiseras med datortomografi, där sensitiviteten är hög om den utförs inom 6 timmar från symtomdebut, och bilderna bedöms av neuroradiolog". En kanadensisk studie från BMJ 2011 citeras. I den refererade studien av Perry et al. står det att de som hade bedömt studiens undersökningar var "qualified local radiologists (a neuroradiologist or general radiologist who routinely reports head computed tomography images)". Det sistnämnda utläser vi som allmänradiologer med vana att bedöma DT hjärna. I första stycket av studiens diskussion skriver de även som slutsats att DT hjärna avseende subaraknoidalblödning har hög sensitivitet "when it is interpreted by a qualified radiologist".

Skilnaden mellan "neuroradiolog" och "kvalificerad radiolog" är i praktiken stor. I Sverige finns ju, vilket vi nyligen fått lära oss, bara drygt 100 yrkesverksamma neuroradiologer, och det är ogörligt att alla akuta datortomografier med frågeställning om subaraknoidalblödning ska bedömas av denna fåhövda och högspecialiserade yrkesgrupp. Tvärtom så bedöms de flesta DT hjärna förtjänstfullt av radiologer som inte är formella neuroradiologer.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid stroke (artikelnummer 2020-1-6545) står det att datortomografi, utan efterföljande lumbalpunktion, är diagnostisk åtgärd i fall med åskknallshuvudvärk mindre än 6 timmar efter symtomdebut (punkt C08). Kan vi då slippa lumbalpeta patienten? I en kommentar krävs att "ett antal kliniska, kvalitetsmässiga och kompetensmässiga kriterier är uppfyllda" (underförstått: för att LP ska kunna släppas). Vi kretsar således

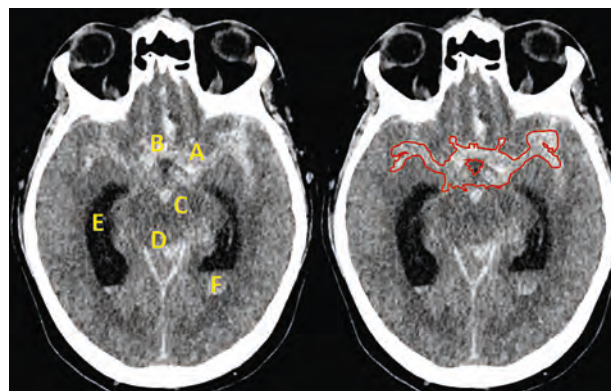
som katter kring het gröt runt frågan om huruvida en helt vanlig DT hjärna är tillräcklig utredning under de första sex timmarna. Neurologjournens önskan om att få slippa göra LP på akuten är dock sannolikt större än katters längtan efter het gröt.

De kriterier som krävs förklaras inte i själva riktlinjerna, men om vi gräver vidare i det 727 sidor långa kunskapsunderlaget till den nämnda artikeln och läser på sid 109 så hittar vi skatten vid regnbågens slut; "Kriterierna är dels kliniska (säkerställd symtomdebut, avsaknad av andra neurologiska symtom än huvudvärk, avsaknad av medvetandeförlust, ej isolerad nackvärk, normal neurologisk status inklusive ögonbottnar, ej feber), dels kvalitets- och kompetensmässiga (kompetens i grundläggande klinisk neurologisk diagnostik, DT-undersökning av tillräckligt hög kvalitet samt att DT-undersökningen granskas av neuroradiologiskt kompetent radiolog)".

Vi fokuserar nu på de två sista kriterierna. Alla radiologer som framgångsrikt har fullgjort den neuroradiologiska delen av sin utbildning klarar av att känna igen en subaraknoidalblödning på en DT (i praktiken alla jourkompetenta ST-läkare och specialister i radiologi). Det måste således inte vara en neuroradiolog som granskar bilderna. Varje radiolog har också ansvar för att alltid bedöma om bildkvaliteten samt den egna kompetensen är tillräcklig för att besvara frågeställningen. Så om radiologen godkänner bilderna och negerar blödning så finns de radiologiska förutsättningarna för att avstå från vidare diagnostik. Och vi är alla överens om att negativt fynd bör följas av lumbalpunktion om mer än sex timmar passerat mellan (en adekvat) symtomdebut och avbildning.

I dagens pressade akutsjukvård händer det med jämna mellanrum att en patient med huvudvärk remitteras direkt till både DT hjärna och DT-angiografi på en gång (i samma remiss) för att spara lite tid. Tyvärr är det nog också så att telefonkonsultation med neurolog inte minskar utan snarare ökar sannolikheten att en angiografi slinker med som önskemål på remissen. Den tid som eventuellt kan sparas in på den enskilde patientens väntan på akuten bekostas därmed av den radiologiska sektionen; inte minst av de radiologer som ska primärgranska och eftergranska bilderna. Samt belastningen av kontrastmedel och strålning för patienten förstås. Problemet med glidande indikationer för DT-angiografi är inte nytt, utan har diskuterats i flera år (Fällmar D et al. Glidande indikationer för DT-angiografi av hals och hjärna. *Neurologi i Sverige* 2018; 1:62-65).

Men vadå, skulle det inte vara skönt att ha DT-angiografi på alla patienter så man inte missar något? Vårt sjukvårdssystem innehåller fler incitament för att vara noggrann än att vara selektiv. Och visst är det så att en del orsaker till huvudvärk, exempelvis RCVS (reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom), inte ses på en nativ DT. Men det är också sant att RCVS är ett väldigt ovanligt tillstånd och att sjukvårdens diagnostiska resurser helt enkelt inte räcker för "allt åt alla". De är inte heller lämpade för sådan användning! Gränsdragningen är sällan lätt, men den måste göras. Övergången till nästa bokstav i artikelserien kunde inte vara mer lämplig.



Figur Å visar en patient med stor subaraknoidal blödning på grund av ett brutet aneurysm. Några viktiga landmärken och fynd är markerade med gula bokstäver i vänstra bilden enligt nedan. A, omfattande blödning, symmetriskt kring circulus Willisii. B, blödningen är centrerad kring främre kommunikanten (där aneurysmet satt). C, blod även i cisterna interpeduncularis. D, komprimerade basala cisterner. E, hydrocefalus som komplikation. F, blod deklivt i sidoventrikulerna (efter omfördelning). Den här fördelningen av subaraknoidalt blod kallas ibland för "dödskrabbans tecken" (högra bilden), på grund av den höga mortaliteten. Denna patient klarade sig dock väl, tack vare snabb och god neurointensivvård och interventionistisk behandling av aneurysmet. En treårskontroll med angiografi visade fortsatt ockluderat aneurysm utan rest eller recidiv.

Å. ÄNDAMÅLSENLIGA REMISSER

Vi håller kvar tanken på RCVS från resonemanget om åsknallshuvudvärk i föregående stycke. Det handlar alltså om ett mycket ovanligt tillstånd som innefattar övergående vasokonstriktion i korta segment av intrakraniella kärl. Debuten kommer ofta med en plötslig huvudvärk som kan påminna om den vid aneurysmblödning. Angiografisk undersökning kan påvisa kaliberväxlingar. Nu ska vi göra ett tankeexperiment där vi stipulerar att en arteriell DT-angiografi har 90 procents sensitivitet och 90 procents specificitet för RCVS. Vi låtsas att vi gör DT-angiografi på en slumpmässigt utvald person med huvudvärk och får ett positivt fynd. Hur stor är då sannolikheten att patienten verkligen har sjukdomen? Vi funderar tillsammans. Är det kanske 90 procents chans, eftersom specificiteten är 90 procent? Eller är det kanske 81 procents chans om vi multiplicerar sensitivitet och specificitet ($0,90 \times 0,90$)? Eller ska vi vara optimistiska och tänka att chansen är så hög som 99 procent ($1 - ((1 - 0,90) \times (1 - 0,90))^*$)? Eller ska vi ta på oss pessimisthatten och säga att chansen tvärtom är väldigt mycket lägre, kanske inte ens 50 procent? Kanske inte ens 1 procent?! Ja, tyvärr är det faktiskt det sistnämnda. Men hur sjutton hamnar vi där då? Jo, en av de viktigaste faktorerna för pålitligheten av ett diagnostiskt test heter a priori-sannolikhet, eller "pre-test probability".

Det finns olika vägar till att förstå detta resonemang. Det enklaste är kanske att tänka sig en fyrfältare, med "sant positiva", "falskt positiva", "falskt negativa" och "sant negativa" [Figur Å]. Idealet för ett diagnostiskt test är förstås att kunna dela in patienter i sant positiva och sant negativa. Vi tänker oss tiotusen personer med all möjlig huvudvärk och att vi beställer DT-angiografi på samtliga, med frågeställning RCVS. Om vi stipulerar att prevalensen av RCVS i denna

grupp (= a priori-sannolikheten) är 1/1.000 så kommer – i vårt tankeexperiment – 10 personer att ha sjukdomen. Efter som sensitiviteten på vårt test var 90 procent så kommer 9 av dessa 10 vara sant positiva och endast 1 person (av tiotusen!) kommer vara falskt negativ. Känns helt ok än så länge, eller hur? Vi minns dock att även specificiteten var 90 procent. Vi har ju kvar 9.990 personer som på ett eller annat sätt har huvudvärk men som INTE har sjukdomen. Nå, om 90 procent av dessa blir sant negativa så kommer – attans också! – 999 personer vara falskt positiva! I slutändan befinner vi oss alltså i ett scenario där 1.008 personer sitter i väntrummet med ett positivt fynd på DT-angio – och bara nio av dessa personer har den efterfrågade sjukdomen på riktigt. Det motsvarar mindre än en procent.

	Har RCVS	Har inte RCVS	Summa
Positiv DT-angio	9 (SP)	999 (FP)	1.008 PPV = 0,009
Negativ DT-angio	1 (FN)	8.991 (SN)	8.992 NPV = 0,999
Summa	10	9.990	10.000
	Sensitivitet=0,90 Specificitet=0,90		

Figur Å visar en tabell med samma siffror som i tankeexperimentet i texten. I de centrala rutorna ser vi antalet sant positiva (SP), falskt positiva (FP), falskt negativa (FN), respektive sant negativa (SN). I det här påhittade exemplet kommer även "accuracy" att bli 0,90. Det som sticker ut är det låga positiva prediktiva värdet (PPV), vilket alltså beror på en kombination av en mycket låg a priori-sannolikhet (prevalens) med en otillräckligt hög specificitet.

Samma resonemang kan föras med Bayes sats (eller teorem). Håll i hatten en liten stund, för nu blir det nördigt. Satsen beskriver med logiska/matematiska termer den sannolikhet som vi är ute efter och skrivs: $P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}$

I korthet betyder vänsterledet "sannolikheten för att en patient med DT-fynd talande för RCVS har sjukdomen" medan nämnaren i högerledet är a priori-sannolikheten. Om du som läser detta vill ha ännu fler verktyg i tankelådan så finns det mycket mer att hämta, till exempel Fagans nomogram. Med detta kan man utgå från a priori-sannolikheten (prevalens) och testets "likelihood-kvot" (hur bra det är på att påvisa ett tillstånd) för att ta fram a posteriori-sannolikheten. Av utrymmesskäl går vi nu inte in på detaljer, men slutsatsen är densamma som ovan – att sannolikheten för att en misstänkt diagnos ska vara "sant positiv" i mycket stor utsträckning beror på prevalensen i den avsedda populationen.

Det här verkar ju helt knäppt, tänker du som läsare kanske nu. I verkligheten är det väl ändå inte SÅ krångligt? Du misstänker en sjukdom, beställer några blodprover och en hjärnabbildning, och ofta blir diagnosen ganska klar. Ja, men du underskattar den viktigaste faktorn! Det diagnostiska tankearbetet som du gör när du lägger ihop anamnestisk information, observationer, kliniskt status och magkänsla – överlagrat på en mer eller mindre gedigen förståelse för olika sjukdomars prevalens i den åldersgrupp, det kön och den etniska grupp som patienten tillhör: det arbete som du tränats i under alla år på läkarprogrammet, under AT och som vikarierande underläkare. När du väl skriver din remiss har du redan gjort en superselektion! Och ju mer du vet om din patient, dennes symtom och de sjukdomar som kan förklara symtomen, desto mer har du klarlagt a priori-sannolikheten när du formulerar din hypotes och dina frågeställningar. En



Det här verkar ju helt knäppt, tänker du som läsare kanske nu.

I verkligheten är det väl ändå inte SÅ krångligt?

sjukdom kanske i sig har en prevalens på 1/100.000 i befolkningen. Om en patient aktivt söker vård, är i rätt ålder, har rätt bakgrund, rätt symtom och rätt statusfynd, så är sannolikheten inte längre 1/100.000 utan kanske 1/10, eller till och med 1/4! Då kan vi börja prata om "påtaglig klinisk misstanke" och skicka patienten till röntgen. Skulle vi då göra en ny fyrfältare och jämföra sant positiva med falskt positiva, som i början av det här kapitlet, så blir resultatet ett helt annat. Vi har optimerat undersökningens diagnostiska potential.

Så nu har vi sagt både A och B, men vad är den sederlärande moralkakan i detta kapitel? Jo, det som är mest avgörande för nyttan av en DT-angiografiundersökning är varken antalet detektorer i datortomografen eller koffeinhalten i radiologens blodomlopp, utan vilken patient det är du har skickat dit. Och ju mer underbyggd din kliniska hypotes är och ju mer välvärnsade och motiverade dina frågeställningar är, desto mer ändamålsenligt använder vi vårdens diagnostiska resurser!

* Resonemanget skulle i så fall bygga på sannolikheten för att både sensitiviteten och specificiteten fallerar samtidigt, vilket helt enkelt är färdigt.

Ö. ÖRON-NÄSA-HALS-RADIOLOGI

Så nu har vi kommit till Ö, den sista bokstaven i alfabetet och den sista texten i denna artikelserie. Och vad passar bättre än att skriva något om öra-näsa-hals-radiologi? Ja, det heter väl kanske inte så egentligen. Utan otorhinolaryngoradiologi förstås. Fast det är lite svårt att uttala. Så vi säger huvudhalsradiologi istället. Eller gör vi det? Tyvärr säger vi nog oftast bara "head-neck", ett begrepp som på intet sätt är mer träffsäkert än den svenska direktöversättningen. Och fortfarande konstigt, eftersom "huvud" i det här fallet betyder "inte hjärnan och egentligen inte skallbenet heller – på sin höjd skallbasen". Nåväl, det som avses är alltså den radiologi som efterfrågas på en öron-näsa-hals-klinik.

Så är detta överhuvudtaget (höhö) en del av neuroradiologin? Det beror på var du jobbar. På vissa sjukhus med neuroradiologisk sektion (exempelvis Akademiska sjukhuset i Uppsala, där jag jobbar) är det en naturlig del. Vi kan hålla en neurokirurggrupp på måndagen, en öronrond på tisdagen, och en neurologrond på onsdagen – inget konstigt med det. På andra kliniker (till exempel Karolinska Sjukhuset i Stockholm) finns ett större inslag av subspecialisering.

En grov uppskattning är att ungefär en tredjedel av oss som är neuroradiologer i Sverige hanterar huvudhalsradiologi som en vardaglig del av vår profession. Vad tycker vi om

det då? Pja, många av oss som är neuroradiologer blev det för att vi är genuint intresserade av hjärnan och nervsystemet, och av de fascinerande uppsättningar symtom som uppstår vid dess sjukdomar. Andra valde yrket för att det är en del av radiologin som alltid präglats av tekniska framsteg, avancerade protokoll och snygga MR-bilder. En tredje kategori börjar arbeta med neuroradiologi som en språngbräda till den ännu mindre specialiteten neurointervention. Ingen som jag hittills har räknat upp har särskilt mycket att hämta i den stökiga och brusiga huvudhalsradiologiska världen.

Vad är det som lockar då? Jo, vid flera gånger har jag träffat kloka kollegor som faktiskt gillar ÖNH och som fått mig att förstå att det finns tydliga poänger med att ägna lite kärlek åt denna nisch. De brukar framhålla att det är en gren av yrket där radiologen kan göra ovanligt mycket nytta. Bakgrunden är att de tumörer som vi i första hand letar efter i huvudhalsområdet växer snabbt och ibland har hög malignitetsgrad. Dessutom är de ofta svåra att upptäcka och avgränsa. Således kan en bristfällig radiologisk bedömning skapa en "doctor's delay" och verkligen ställa till det för patienten, medan en kunnig och skärpt radiolog inte bara hittar tumörerna i rätt tid, utan även optimerar kirurgens förutsättning-

ar att göra ett bra jobb. Radikal kirurgi i ansiktet eller halsen är en helt livsavgörande händelse, och både ett för litet och ett onödigt stort ingrepp bör undvikas till varje pris. Så visst finns det anledning att gilla huvudhals – kan min hjärna tänka. Men oavsett hur många argument vi radat upp så är det ändå hjärnan och nervsystemet som mitt hjärta bankar för. Och de fascinerande uppsättningar symtom som uppstår vid dess sjukdomar. ♥♥♥



DAVID FÄLLMAR

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

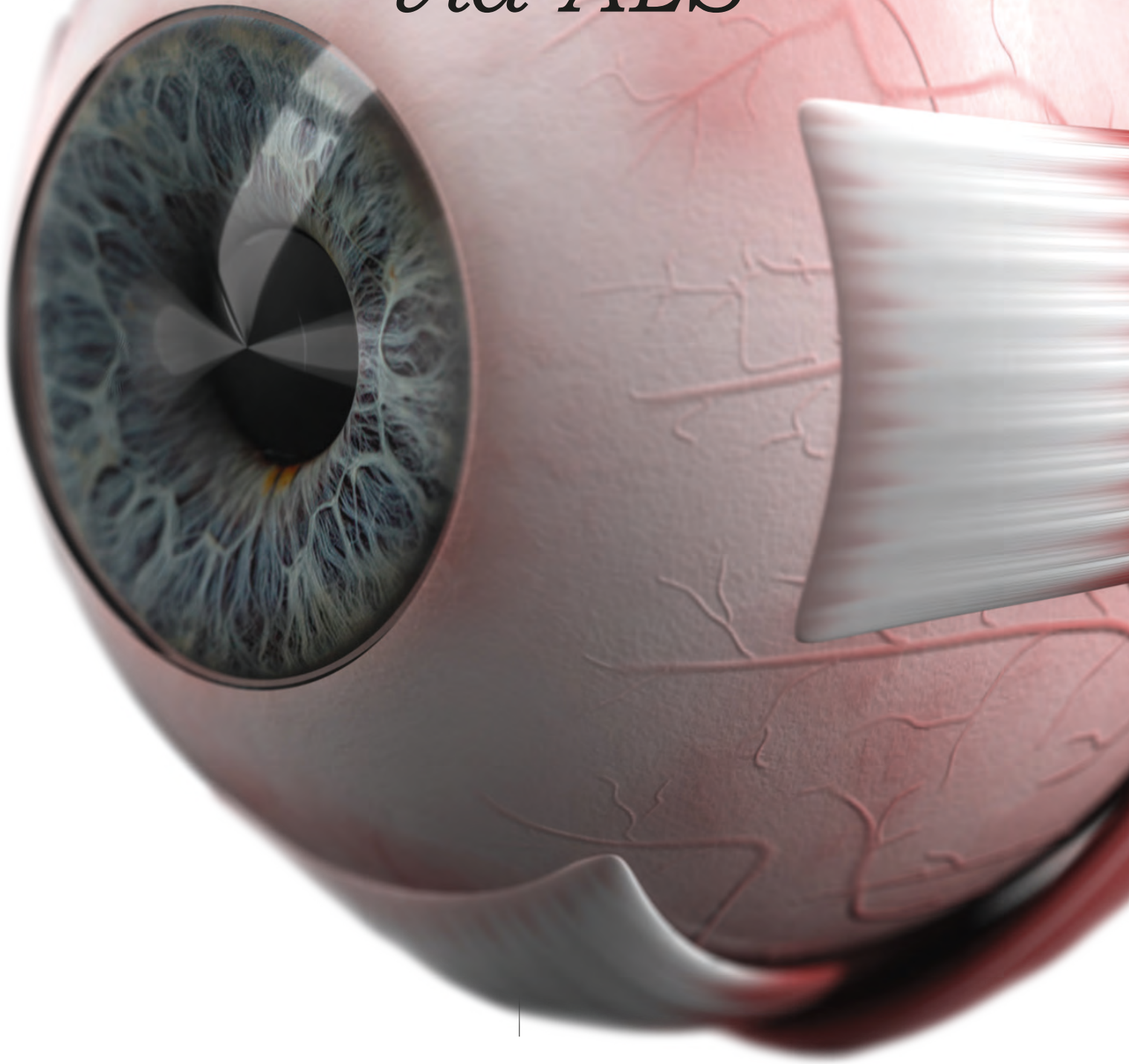
Fakta granskat av Johan Wikström (professor i neuroradiologi). Ett särskilt tack till Ida Blystad, neuroradiolog och ordförande i SFNR, som hjälpt till med kapitel Y och Å. Ett lika stort tack till neurologkollega Peter Mattsson, som inspirerat och väglett till delar av kapitel Å.



"X, Y, Z, Å, Ä, Ö. Nu är boken slut, adjö". Hämtat ur "Pyttans A-B och C-D-lära", illustrerad av Albert Engström.

Ögonmus

*motståndskraft
vid ALS*



klernas

Amyotrofisk lateralskleros (ALS) är ett neurodegenerativt syndrom som innebär nervcellsdöd av både övre och nedre motorneuron vilket leder till förtvinning av skelettmuskulatur, förlust av viljestyrda rörelser och andningssvikt. Ögonmusklerna har visat sig ha särskilt unika egenskaper jämfört med annan tvärstrimlig muskulatur, där ögonmusklerna har visat sig vara mer motståndskraftig mot exempelvis ALS och Duchennes muskeldystrofi. När annan skelettmuskulatur förlorar sin funktion, bibehåller ögonmusklerna sin funktion även sent i sjukdomsförloppet vid ALS. I denna artikel av **Arvin Behzadi**, läkare och doktorand vid Umeå universitet, får du veta mer om ögonmusklernas unika funktion, struktur och motståndskraft vid ALS.

Ögonmuskler tillhör gruppen skelettmuskulatur vars funktion är att genom sina kontraktile egenskaper leda till rörelse. Muskelfibrer aktiveras genom att nervcellen frisätter signalsubstansen acetylkinin vid motorändplattan. Skelettmuskulatur kan bestå av olika typer av muskelfibrer där proteininnehållet i muskelfibrerna och fördelningen mellan olika typer av muskelfibrer avgör vilka egenskaper muskeln har. Fördelningen av olika typer av muskelfibrer i skelettmuskulaturen är beroende av muskelfibrernas innervering av motorneuron som sammantaget bildar en motorisk enhet. Sammansättningen av olika typer av muskelfibrer kan även

påverkas beroende på hur muskeln används. Muskelfibrer kan delas in i typ I-fibrer som kontraherar sig långsamt och har en hög uthållighet, typ IIa-fibrer som kontraherar sig snabbt och har en måttlig uthållighet, samt typ IIx-fibrer som kontraherar sig mycket snabbt men har en kort uthållighet. Muskelfibrer kan klassificeras i olika kategorier genom vävnadsinfärgning för bedömning av aktiviteten av enzymet *adenosintrifosfatas* eller immunohistokemisk infärgning av olika isoformer av proteinet *myosin heavy chain* (MyHC).

Ögonmusklerna kan delas in i ett inre lager som kallas för *global layer* och ett yttre lager som kallas för *orbital layer*.



Ögonmusklerna har visat sig ha en särskilt god motståndskraft vid en rad olika sjukdomar trots att sjukdomarna innehar vitt skilda patofysiologiska mekanismer.

Ögonmusklerna måste kunna utföra olika typer av rörelser som kräver olika egenskaper hos musklerna beroende på vilken uppgift som ska utföras. För att ögat ska kunna följa ett objekt som rör sig långsamt i synfältet måste ögonmusklerna utföra *smooth pursuit movements*, en viljestyrd rörelse som ställer stora krav på att ögats rörelser sker mycket långsamt samtidigt som de utförs stabilt när de följer ett objekt. För att ett objekt ska ses skarpt i synfältet (*akkomodation*), måste ögonmusklerna utföra *convergence* eller *divergence* så att objektet man tittar på hamnar rätt i förhållande till centralgropen (fovea) i gula fläcken (macula). *Sackader* som är små, snabba, ryckiga och viljestyrda rörelser kan exempelvis kombineras med *fixering* vilket händer när man exempelvis läser en text. Ögonmusklerna kan även utföra icke-viljestyrda *mikrosackader* för att motverka adaptation när ögat tittar rakt mot ett objekt för att bibehålla en skarp bild. Sammanfattningsvis måste ögonmusklerna således bestå av muskelfibrer som kan variera mellan att kontrahera sig mycket snabbt vid exempelvis sackader, mycket långsamt vid exempelvis smooth pursuit movements, och mycket träffsäkert när man vill se ett objekt skarpt som vid akkomodering, samtidigt som ögonmusklerna måste ha en mycket hög uthållighet. Ögonmusklerna innehar även ett mycket tätt nätverk av kapillärer,¹ vilket ger ögonmusklerna goda förhållanden att få nutrition och syresättning.

Ögonmusklerna skiljer sig avsevärt från annan tvärstrimlig muskulatur avseende funktion och struktur. Förutom MyHC-isoformer som exempelvis MyHCIIa som finns i muskelfibrer som kontraherar sig snabbt och MyHCI som finns i muskelfibrer som kontraherar sig långsamt, förekommer även andra ovanliga isoformer av MyHC i ögonmusklerna, som exempelvis MyHC extraocular muscle (MyHCEom).² Muskelfibrerna i ögonmusklerna har dessutom en mycket komplex sammansättning av olika isoformer av MyHC, där olika isoformer av MyHC kan förekomma i olika delar i en och samma muskelfiber.³ Beroende på var i ögonmuskeln man väljer att undersöka fördelningen i proteininnehåll för muskelfibrer, kan sammansättningen således se något annorlunda ut.

ÖGONMUSKLERNAS MOTSTÅNDSKRAFT VID OLIKA TYPER AV SJUKDOMAR

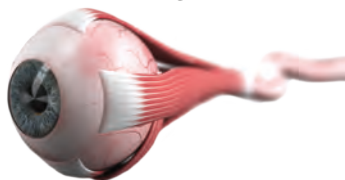
Ögonmusklerna har visat sig ha en särskilt god motståndskraft vid en rad olika sjukdomar trots att sjukdomarna innehar vitt skilda patofysiologiska mekanismer. Ögonmusklerna har exempelvis visat sig vara motståndskraftiga mot muskelsjukdomen Duchennes muskeldystrofi.⁴ Tidigare studier som undersökt ögonmusklerna vid ALS har visat sparsamt med atrofi och hypertrofi av muskelfibrerna,⁵ samt att motorändplattorna för ögonmusklerna hos patienter i slutskedet av ALS har visat sig vara bevarade,⁶ vilket indikerar en intakt innervering mellan muskelfibrer i ögonmusklerna samt motorneuronen som innerverar dessa muskelfibrer.

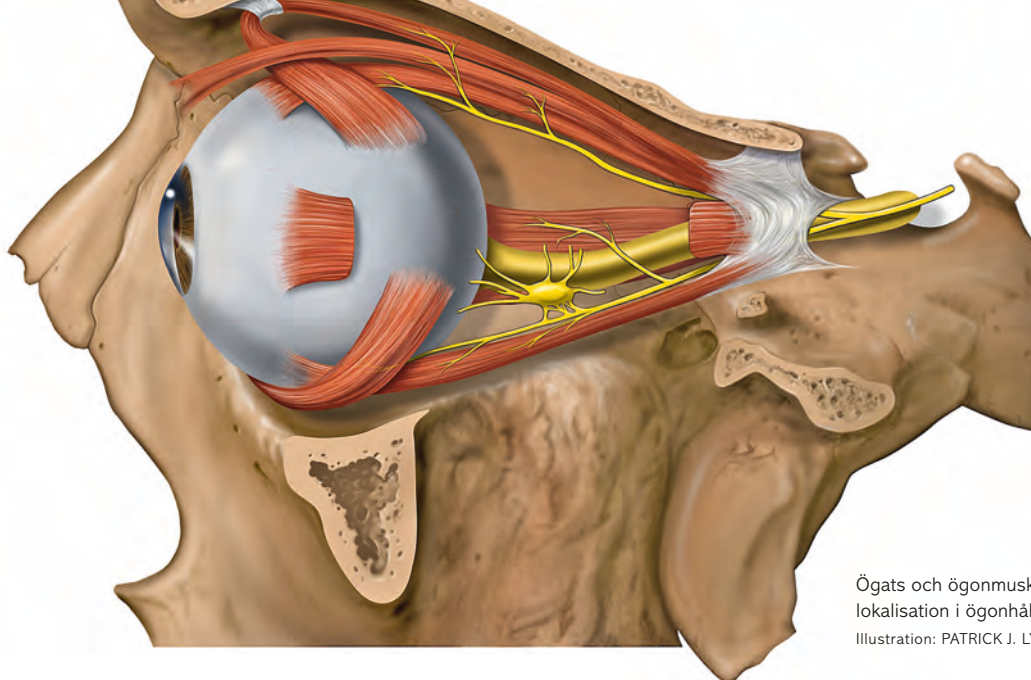
FÖRÄNDRING I SAMMANSÄTTNINGEN AV MUSKELFIBRER I ÖGONMUSKLERNA VID ALS

I vår studie har vi undersökt fördelningen av de tre stora grupperna av muskelfibrer som återfinns i ögonmusklerna genom att undersöka ögonmuskeln *rectus medialis* och använda antikroppar som fäster mot specifika isoformer av MyHC i muskelfibrerna.⁷ Muskelfibrerna som har kartlagts är muskelfibrer som innehåller MyHCIIa, muskelfibrer som innehåller MyHCI, samt muskelfibrer som inte innehåller MyHCIIa eller MyHCI, men som innehåller MyHCEom.⁷ Det vi har kunnat visa är att muskelfibrer som innehåller MyHCIIa i global layer minskar i andel, medan muskelfibrer som innehåller MyHCEom i global layer ökar i andel både vid spinal-onset och bulbar-onset ALS, jämfört med ögonmusklerna hos friska kontroller.⁷ Förändringen var även mer uttalad vid bulbar-onset ALS, där andelen muskelfibrer som innehåller MyHCEom i global layer var högre vid bulbar-onset ALS jämfört med spinal-onset ALS.⁷ Det vi också har kunnat visa är att minskningen i andelen av muskelfibrer som innehåller MyHCIIa i global layer var korrelerad med sjukdomens varaktighet hos patienter med spinal-onset ALS, vilket innebär att ju kortare överlevnad räknat från symtombegynnelse vid ALS, ju större förändringar noterades i andelen av muskelfibrer som innehåller isoformen MyHCIIa.⁷ Intressant nog såg vi ingen statistisk signifikant skillnad i sammansättningen av muskelfibrer i orbital layer, vilket skulle kunna indikera att muskelfibrerna i ögonmusklernas yttersta lager är mer motståndskraftiga mot ALS, oberoende av muskelfibertyp.⁷

INTAKT INNERVERING AV MUSKELFIBRER I ÖGONMUSKLERNA VID ALS

För att ytterligare kartlägga muskelfibrerna och förändringen i sammansättningen av muskelfibrer i global layer i ögonmusklerna hos patienter med ALS – och för att stärka våra resultat – har vi även undersökt muskelfibrernas innervering genom att använda antikroppar som fäster mot olika typer av *neurofilament* samt *synaptofysin* som är proteiner som finns i nervceller. För att finna motorändplattorna har även infärgning för acetylkolinreceptor γ -subenhet och α -bungarotoxin använts. Det vi har kunnat visa i global layer är att muskelfibrer som innehåller MyHCEom och som vi har visat ökar i andel i global layer vid ALS, även har en intakt innervering där neurofilament och synaptofysin var synliga vid motorändplattorna.⁷ Den intakta innerveringen av muskelfibrer som innehåller MyHCEom i global layer skulle kunna indikera att dessa muskelfibrer fortfarande har en aktiv funktion även i slutet av sjukdomsförloppet vid ALS och att motorneuronen som innerverar dessa muskelfibrer fortfarande fungerar och inte har degenererat.





Ögats och ögonmuskulernas anatomiska lokalisation i ögonhålan (orbita).

Illustration: PATRICK J. LYNCH

”Ytterligare kartläggning av muskelfibrerna i ögonmusklerna och deras koppling till kranialnerv behövs, eftersom våra resultat skulle kunna indikera att en subgrupp av motorneuron i oculomotorius-kärnan inte påverkas i lika hög utsträckning vid ALS.

ÖGONMUSKLER OCH DERAS

KOPPLING TILL KRANIALNERVER

Våra fynd indikerar en ökning av andelen av muskelfibrer som innehåller MyHC_{com} i global layer i ögonmusklerna och att innerveringen till denna typ av muskelfiber i global layer är tillsynes bevarad i slutet av sjukdomsförloppet vid ALS.⁷ Vi har även sett att förändringen för andelen av muskelfibrer som innehåller isoformen MyHC_{com} i global layer är mer uttalad för gruppen bulbar-onset ALS,⁷ vilket är intressant ur ett kliniskt perspektiv eftersom vi tidigare har kunnat visa att gruppen bulbar-onset ALS har högre koncentration av neurofilament light chain i plasma och kortare sjukdomsduration jämfört med gruppen spinal-onset ALS.⁸



Våra resultat samstämmer dessutom med tidigare studier som visat att ögonmuskulernas funktion är mer påverkad vid bulbar-onset ALS jämfört med spinal-onset ALS.^{9,10} Dessa resultat är intressanta eftersom isoformen MyHC_{com} inte återfinns i muskelfibrerna i armar eller ben och att ökningen i andel samt den intakta innerveringen av muskelfibrer som innehåller isoformen MyHC_{com} i global layer vid ALS skulle kunna indikera att muskelfibrer som innehåller MyHC_{com} kan ha en roll i att ögonmusklerna bibehåller sin funktion även sent i ALS-sjukdomens förlopp.

Ytterligare kartläggning av muskelfibrerna i ögonmusklerna och deras koppling till kranialnerv behövs, eftersom våra resultat skulle kunna indikera att en subgrupp av motorneuron i oculomotorius-kärnan inte påverkas i lika hög utsträckning vid ALS. Att kartlägga denna subgrupp av motorneuron och vilka mekanismer dessa motorneuron använder sig av för att vara mer motståndskraftig mot ALS skulle kunna öppna upp möjligheten till nya behandlingsstrategier.



Foto: PATRICK HJELT

ARVIN BEHZADI

Läkare och doktorand,
Institutionen för klinisk vetenskap,
Neurovetenskaper, Umeå universitet
arvin.behzadi@umu.se

Referenser

1. Kjellgren D, Thornell LE, Virtanen I, Pedrosa-Domellöf F. Laminin isoforms in human extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:4233-4239.
2. Kjellgren D, Thornell LE, Andersen J, Pedrosa-Domellöf F. Myosin heavy chain isoforms in human extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1419-1425.
3. McLoon LK, Park H, Kim J-H, Pedrosa-Domellöf F, Thompson LV. A continuum of myofibers in adult rabbit extraocular muscle: force, shortening velocity, and patterns of myosin heavy chain colocalization. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 111:1178-1189.
4. Kaminski HJ, Al-Hakim M, Leigh RJ, Bashir MK, Ruff RL. Extraocular muscles are spared in advanced duchenne dystrophy. *Ann Neurol* 1992; 32:586-588.
5. Ahmadi M, Liu JX, Brännström T, Andersen PM, Stål P, Pedrosa-Domellöf F. Human extraocular muscles in ALS. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:3494-3501.
6. Liu JX, Brännström T, Andersen PM, Pedrosa-Domellöf F. Distinct changes in synaptic protein composition at neuromuscular junctions of extraocular muscles versus limb muscles of ALS donors. *PLoS One* 2013; 8:e57473.
7. Behzadi A, Tjust AE, Liu J-X, Andersen PM, Brännström T, Pedrosa Domellöf F. Myofiber Type Shift in Extraocular Muscles in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023; 64:15.
8. Behzadi A, Pujol-Calderón F, Tjust AE, et al. Neurofilaments can differentiate ALS subgroups and ALS from common diagnostic mimics. *Sci Rep* 2021; 11:22128.
9. Kang BH, Kim JI, Lim YM, Kim KK. Abnormal Oculomotor Functions in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clin Neurol* 2018; 14:464-471.
10. Donaghy C, Pinnock R, Abrahams S, et al. Slow saccades in bulbar-onset motor neurone disease. *J Neurol* 2010; 257:1134-1140.



Lumbalpunktion utförs vid United Mission Hospital Tansen, Nepal. Orsaken till CNS-infektioner skiljer sig mellan olika geografiska områden.

Foto: OLOF SÄLL

Kommersiella multiplex PCR-paneler för CNS- infektioner

Diagnostiken av CNS-infektioner har gått framåt under det senaste decenniet. Klassiska metoder som cellräkning av likvor och bakterieodling finns fortfarande kvar som viktiga metoder för att konstatera om det rör sig om infektion som orsak till patientens symtom. På senare tid har multiplex PCR blivit rutinmetod vid diagnostiken av CNS-infektioner. Metoden innebär samtidig analys av ett antal mikroorganismer med svar om DNA/RNA från dessa kan påvisas i provet. Då den kan utföras av laboratoriepersonal utan omfattande utbildning, skulle den kunna vara användbar i många låg- och medelinkomstländer. **Olof Säll**, forskare vid Örebro universitet, ger här en bakgrund samt berättar om deras studie på misstänkta CNS-infektioner genomförd i Nepal.



Vilken rutin man har för diagnostik av CNS-infektioner behöver vara skraddarsytt för lokal epidemiologi, där man i Sverige behöver ta hänsyn till bland annat TBE och borrelia.

Vid akuta CNS-infektioner kan den orsakande patogenen oftast påvisas i likvor, dock med vissa undantag. Som exempel kan TBE nämnas där viruset sällan kan påvisas vid encefalitsymtom, då inflammationen i hjärnan oftast är en post-infektiös inflammation. Ett annat undantag är borrelia där mängden bakterier oftast är för liten.

En fråga som är värd att lyfta fram är vilken plats multiplex PCR-paneler för CNS-infektioner bör ha. Breda multiplexpaneler har välkomnats av kliniker för snabb analys av ett antal viktiga patogener. Därför ansågs dessa metoder initialt som en revolution i CNS-infektionsdiagnostik. Metoden har potential att bidra till minskad användning av antibiotika, kortare sjukhusvistelse och minskad totalkostnad. Men oro har väckts om sensitiviteten för vissa patogener. Efter några års användning har en mer balanserad syn antagits. Användning bör begränsas till endast starkt misstänkta infektioner och att multiplexpanelen inte är ett fristående diagnostiskt test; även andra analyser krävs. Vilken rutin man har för diagnostik av CNS-infektioner behöver vara skraddarsytt för lokal epidemiologi, där man i Sverige behöver ta hänsyn till bland annat TBE och borrelia.

Den multiplexa PCR-panel som används mest i Sverige är FilmArray ME (meningit/encefalit) panel. Metoden analyserar förekomst av sex bakterier (*Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae* och *S. pneumoniae*), sju virus (cytomegalovirus, enterovirus, herpes simplex virus typ 1 (HSV-1), HSV 2, humant herpesvirus typ 6, humant parechovirus och varicella zoster virus) och två arter av *Cryptococcus*-svampar (*C. neoformans* och *C. gattii*; dock inte specificerad för arter). Metoden är konstruerad som ett slutet system och innehåller frystorkade reagens som krävs för att isolera, amplifiera och detektera nukleinsyra från ovan nämnda patogener. Bara några minuters arbetstid krävs och analysen är färdig efter 70 minuter.

Hittills är detta den enda multiplex PCR-panelen för CNS-infektioner som är godkänd av amerikanska FDA. En prospektiv utvärdering av kliniska prover från flera sjukhus föregick FDA-godkännandet vilken visade positiva och nega-

tiva prediktiva värden på 95,2 procent respektive 99,9 procent, jämfört med konventionell odling för bakterier och singleplex PCR för virus och svampar. Dessa siffror begränsas dock av en låg total positivitetsgrad och av det faktum att de flesta patogener testade positivt färre än fem gånger, vilket minskade statistisk styrka. Varken *Neisseria meningitidis* eller *Listeria monocytogenes* detekterades i något prov.¹ David Nestor med kollegor i Örebro utvärderade FilmArray ME panel med hänsyn till de ingående bakterierna och *Cryptococcus* jämfört med odling och en intern PCR-panel, med väsentligen samma resultat.²

Falskt positiva resultat har rapporterats i andra studier, vilket dock är svårt att bedöma om dessa berodde på kontamination i något steg av provhante-

ringen eller på brister i själva analysen. Kanske ännu viktigare är att falskt negativa resultat av herpes simplex virus HSV typ 1 och 2 har rapporterats.

I en stor svensk studie av 4.199 likvorprover där det fanns kliniska uppgifter om patienterna och jämfört med rutindiagnostik, visade FilmArray ME-panelen god övergripande prestanda och visade sig vara användbar vid screening för en stort antal patogener. Författarna rekommenderar dock att en specifik PCR bör kompletteras för HSV-1 om den kliniska misstanken om denna patogen är stark, på grund av lägre känslighet än konventionell PCR.³ Denna rekommendation finns även i Infektionsläkarförningens Vårdprogram för virala CNS-infektioner.⁴

Förutom FilmArray ME panel finns ett antal andra kommersiella multiplexa PCR-paneler för CNS-infektioner, men dokumentationen är begränsad för flera av dessa [Se tabell 1].

Själv har jag använt FilmArray ME panel i en studie som genomförts i Nepal. Vi kunde inkludera 176 patienter med misstänkt CNS-infektion. Från dessa analyserades likvor med både FilmArray ME panel samt panelen MeningoFinder 2SMART. Studien är den enda publicerade utvärderingen av 2SMART. Jämfört med FilmArray ME panel noterades lägre känslighet för CMV, enterovirus, HHV-6, HSV-1, VZV och *Cryptococcus* – men högre känslighet för HSV-2.

I studien kunde vi påvisa tecken på infektion i majoriteten av patienterna.

Produktnamn	Tillverkare	Analys	Kommentar
FilmArray ME panel	BioFire Diagnostics, bioMérieux	6 bakterier 7 virus 2 svamp	FDA-godkänd Mycket väl dokumenterad
QIAstat-Dx meningitis/encephalitis panel	QIAGEN	8 bakterier 6 virus 2 svamp	Lovande, allt mer dokumentation
2SMART	MeningoFinder	9 bakterier 12 virus 2 svamp	Enbart för användning i forskning Låg sensitivitet, kräver manuell tolkning
FTD Bacterial meningitis, FTD Viral meningitis, FTD Neonatal meningitis	Fast Track Diagnostics		Enbart för användning i forskning Knapphändigt validerad
Syndrome Evaluation System	XCyton Diagnostics	4 bakterier 12 virus 1 svamp 1 parasit	Knapphändigt validerad
easyplex CSF	AmplexDiagnostics	6 bakterier	Bra prestanda men kräver manuell tolkning
Allplex Meningitis Panel Assays	SeeGene	6 bakterier 12 virus	Dokumentation saknas
ePlex CNS panel	GenMark Dx	oklart	Dokumentation saknas
Meningitis Viral 1/2 ELITe MGB Panel	Elitech InGenious	6 virus	Dokumentation saknas

Tabell 1: Sammanställning av utvecklade multiplexa PCR-paneler avsedda för CNS-infektioner.



Även den varierande epidemiologin av CNS-infektioner över hela världen, med patogener som inte ingår, är en annan begränsning av användbarheten av FilmArray ME-panelen.

I 88 procent av likvorproverna sågs förhöjt celltal, vilket är ett tecken på inflammation och sannolikt infektion. Hela 67 procent av patienterna hade tagit antibiotika före ankomst till sjukhus, oftast peroral cefalosporiner, vilket kan ha en dämpande effekt på en bakteriell infektion och försvåra diagnosen för behandlande läkarna. PCR-analyserna kunde påvisa orsakande mikroorganism i 23 procent av proverna, vilket var lägre än förväntat.⁵ Ytterligare studier behövs för att veta vilka patogener som orsakar CNS-infektioner i Nepal.

FilmArray ME-panelen används ofta i klinisk rutin i höginkomstländer. Den bör också vara användbar i många låg- och medelinkomstländer, eftersom metoden kan utföras av laboratoriepersonal utan omfattande utbildning. Men både instrumentet och testsatserna är dyra, vilket för närvarande utesluter den användningen. Även den varierande epidemiologin av CNS-infektioner över hela världen, med patogener som inte ingår, är en annan begränsning av användbarheten av FilmArray ME-panelen. Vårt projekt i Nepal är en av få publicerade studier som undersöker etiologin av CNS-infektioner i ett låg- eller medel-

inkomstland med hjälp av FilmArray ME panel.

Diagnostiken av CNS-infektioner i Nepal är i allmänhet baserad på klinisk symtombild, grundläggande laboratorieanalyser och utvärdering av given empirisk behandling. Antibiotika är lättillgängligt receptfritt i Nepal, och ofta har patienten provat peroralt antibiotika före ankomst till sjukhus. Detta kan minska chansen att hitta orsakande bakterier. Även vid icke-bakteriella infektioner kan det vara ett problem eftersom det blir svårare för läkarna att utesluta antibiotikakrävande infektioner. Resultatet blir ofta överbehandling med bredspektrumantibiotika med dess negativa konsekvenser i form av biverkningar och utveckling av antibiotikaresistens.

Bättre diagnostiska metoder för CNS-infektioner behöver utvecklas och måste anpassas för specifika geografiska områden. Dessa metoder måste vara robusta för att klara olika lokala förhållanden som extrema temperaturer eller damm. De måste också vara snabba och exakta för att vägleda läkarna till rätt behandling för patienten. Till sist behöver metoderna vara tillräckligt billiga för att kunna användas även för låg- och medelinkomstländer.



OLOF SÄLL
Infektionsläkare,
Universitetssjukhuset
i Örebro. Affilierad
forskare, Institutionen för
medicinska vetenskaper,
Örebro universitet
olof.sall@oru.se

Referenser

1. Leber AL, et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol* 2016; 54(9):2251-2261.
2. Nestor D, Thulin Hedberg S, Lignell M, Skovbjerg S, Mölling P, Sundqvist M. Evaluation of the FilmArray™ Meningitis/Encephalitis panel with focus on bacteria and *Cryptococcus* spp. *J Microbiol Methods* 2019; 157:113-116.
3. Lindström J, Elfving K, Lindh M, Westin J, Studahl M. Assessment of the FilmArray ME panel in 4199 consecutively tested cerebrospinal fluid samples. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28(1):79-84.
4. <https://infektion.net/wp-content/uploads/2023/03/virala-cns-infektioner-2022-230316.pdf>
5. Säll O, Thulin Hedberg S, Neander M, Tiwari S, Dornon L, Bom R, Lagerqvist N, Sundqvist M, Mölling P. Etiology of Central Nervous System Infections in a Rural Area of Nepal Using Molecular Approaches. *Am J Trop Med Hyg* 2019; 101(1):253-259.



American Academy of Neurology

Boston 22–27 april

Amerikanska neurologföreningen höll sitt årliga möte i Boston i april. Stroke, myelopatier och migrän var några ämnen som avhandlades på det fortbildningsinriktade mötet. **Johan Zelano**, överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, var på plats och bidrar här med en sammanfattning.

Solen sken över Boston när den Amerikanska neurologföreningens (AAN) årliga kongress inleddes den 22 april. Förväntningarna var förstås höga. Boston har en stolt neurologisk historia ända sedan James Putnam (1846–1918) grundade Harvards neurologiklinik 1872. AAN-flaggor fladdrade på lyktstolparna, men kampen om stadsbilden vann NHL-ishockeyns enorma skyltar om slutspelets första omgång. Grundseriesegrarna Boston Bruins förväntades raskt ta sig förbi Florida Panthers, men prognostisering verkar lika svårt inom ishockey som neurologi. Florida Panthers gick till slut till Stanley Cup-final.

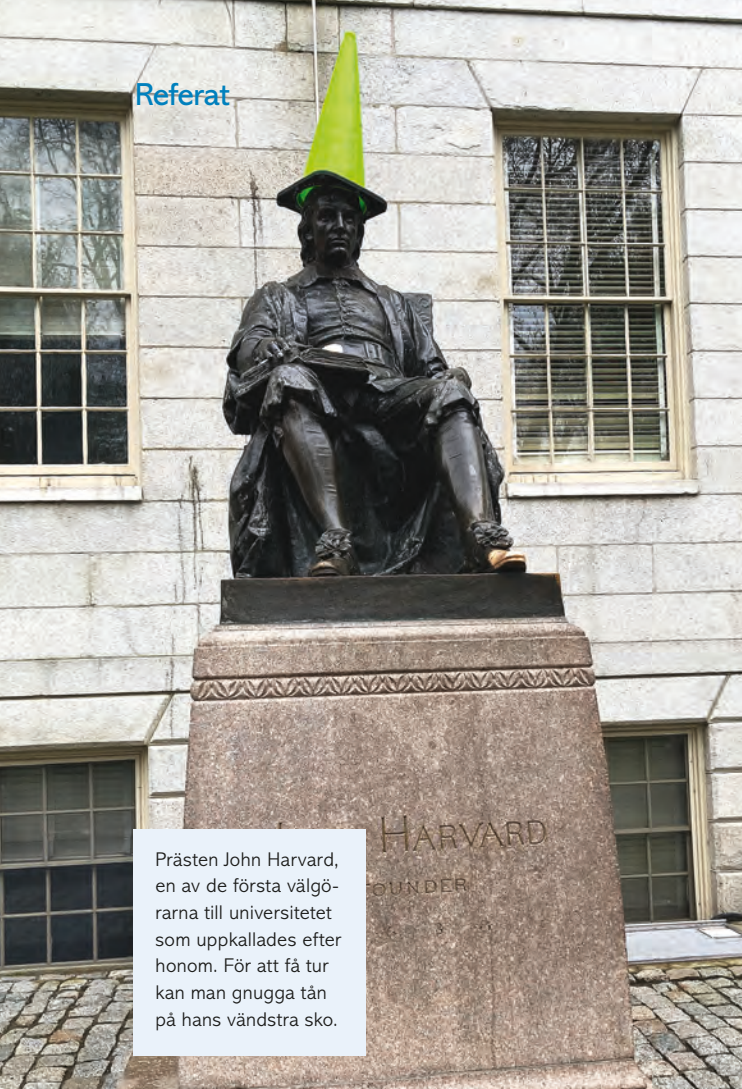
LÄKEMEDEL SOM KAN ORSAKA RÖRELSESTÖRNINGAR

AAN har ett tydligt fokus på fortbildning och är organiserat kring kurser. Det gör mötet väldigt lämpligt för den som vill uppdatera sig inom flera fält. En intressant kurs handlade om läkemedelsinducerade rörelsestörningar. Som exempel på akuta sådana visades akut dystoni, såsom svåra fall av retrocollis hos unga män i psykiatrisk slutenvård. I den mildare änden av spektrumet diskuterades vikten av att skilja mild akatysi från ångest, annars finns risk för olycklig dosökning av antipsykotiska läkemedel. Akut neuroleptikasyndrom visades på film och var dramatiskt med feber och rigiditet. Tardiva rörelsestörningar avhandlades också. Moderna antipsykotiska läkemedel har lägre risk för sådana än sina föregång-

are, men eftersom antipsykotiska läkemedel används alltmer och på vidare indikationer stiger prevalensen av tardiva rörelsestörningar ändå. Buccomastikatoriska stereotypier är typiska och kan dröja kvar år efter utsättning. Föreläsaren upplevde sig också se mer tardiv tremor. Störst intryck gjorde den långa lista som visades på alla preparat som kan ge rörelsestörningar – en nyttig påminnelse om hur viktigt det är med läkemedelsanamnes. Litium, valproat och fenytoin diskuterades, varav valproatinducerad parkinsonism allra mest. Även för rörelsestörningsexperter kan denna se exakt ut som idiopatisk Parkinsons sjukdom.

HUVUDVÄRKSSJUKDOMAR HOS KVINNOR

En annan kurs handlade om primära huvudvärkssjukdomar hos kvinnor genom livet. Man fick bland annat handläggningstips om migrän under graviditet och amning. Två tredjedelar av gravida kvinnor blir bättre i sin migrän efter första trimestern, men 5–30 procent har i olika observationsstudier blivit sämre. Experterna betonade också vikten av hög vaksamhet för sekundära orsaker till migrän som debuterar under graviditet. Avsaknad av huvudvärk före graviditeten ökade risken fem gånger för sekundär orsak till migränlik huvudvärk i en studie. Det har börjat komma systematiska översikter om graviditetsutfall för vissa migränläkemedel, men för de flesta behandlingar finns helt enkelt inga robusta



Prästen John Harvard, en av de första välgörarna till universitetet som uppkallades efter honom. För att få tur kan man gnugga tån på hans vänstra sko.



Harvard Book Store grundades 1932 och är en oberoende och lokalt ägd butik med begagnade och nya böcker.

Strikt menstruationsrelaterad migrän är ovanligt, men majoriteten av kvinnor med migrän uppger katamenial försämring

data. Ett internationellt register i arton länder hade samlat flera hundra graviditeter med exponering för triptaner. De flesta var amerikanska, men Tyskland och Sverige kom därefter. Hälften av alla graviditeter i USA är oplanerade, så information om bristen på information måste ges till alla kvinnor i fertil ålder.

Hormonell reglering av migrän är ett annat fascinerande ämne. Sett över livet är prevalensskillnaden störst mellan män och kvinnor mellan 18 och 50 års ålder, vilket talar starkt för en hormonell komponent i patofysiologin. Den exakta mekanismen förblir dock okänd. Strikt menstruationsrelaterad migrän är ovanligt, men majoriteten av kvinnor med migrän uppger katamenial försämring. Det har gjorts många studier som försökt visa exakt vilken hormonell händelse som utlöser

migränanfallen, de flesta hade dock enligt föreläsaren varit inkonklusiva. I fältet funderar man nu över om den tidigare menarche som ses i västvärlden kommer att ge mer migrän, då ålder vid menarche på individnivå ger ökad livstidsrisk med omkring 5 procent per år. En föreläsare menade också att menopaus kan vara en mycket problematisk period för fler kvinnor med migrän än vad som är allmänt känt. Information om att så är fallet kan vara värdefullt i sig för patienten.

DISKUSSIONER OM SJUKVÅRDSKOSTNADER

Stroke var ett framträdande ämne på mötet och flera sessioner var välbesökta. Intresset verkade störst för akut behandling. Utöver blodtryck vid hjärnblödning diskuterades ökade tidsfönster för revaskularisering. Det har kommit en rad studier som vidgat tidsfönstren för trombektomi och trombolys, men indikationerna börjar därmed splittras för de sena behandlingarna vilket gör behandlingsbesluten mer och mer komplexa.

Några större ämnen hade som vanligt debattformat. Den största jag besökte handlade om sjukvårdskostnader – är genterapier värda sitt pris och har samhället i allmänhet råd med dyra behandlingar för neurologisk sjukdom. Debattörerna förhöll sig ganska löst till sina roller. Mot-talarna fokuserade på genterapier för muskelsjukdomar, där man menade att biverkningar som lever-, blodbilda- och blodkärlsproblem är underskattade. De som talade för – vilka också hade mest stöd i publiken – sa att det är kostnadseffektivt även med dyra behandlingar, eftersom vinsterna är så stora. På sikt blir dyra behandlingar också ofta billigare.

”*Språkbarriärer, stöd till närstående och hur man ska kunna underlätta deltagande i kliniska prövningar var några frågor som diskuterades.*

LEDARSKAP OCH KARRIÄRUTVECKLING

Nytt sedan mitt förra besök var små scener med intervjuer på temat ledarskap, karriärutveckling och neurologens hälsa. Mellan kurserna kunde man således stanna och lyssna på tips om exempelvis akademiskt ledarskap eller forskningsutbyten. På luncherna höll delföreningar inom AAN också möten med lite mer sjukvårdspolitisk prägel. Ett seminarium jag besökte handlade om jämlik tillgång till hjärntumörvård. Språkbarriärer, stöd till närstående och hur man ska kunna underlätta deltagande i kliniska prövningar var några frågor som diskuterades.

DIFFERENTIALDIAGNOSTIK VID MYELOPATIER

En väldigt bra kurs handlade om immunologisk och radiologisk diagnostik av myelopatier, där differentialdiagnostiken kan vara en djungel och rätt behandling samtidigt avgörande. MOG-associerad myelit uppmärksammas allt mer, men både över- och underdiagnostik förekommer. Föreläsaren menade att neurologer ofta känner till MS, aquaporin-NMO-spektrumtillstånd och MOG-associerad sjukdom (MOGAD), men få är medvetna om hur vanskelig antikroppstestning är för att skilja mellan dessa. MOGAD är till exempel 50 gånger mindre vanligt än MS och antikroppstesterna inte bättre än att man får ett falskt positivt resultat för varje sant positivt resultat om man testar alla som antingen har MS eller MOGAD. Klinisk misstanke om att det inte rör sig om MS är därför centralt. På samma session diskuterades många intressanta fall av MR-negativa paraneoplastiska myelopatier. Det visades också spektakulär film på ett patientfall som varit feldiagnostiserat som inflammatorisk tvärsnittsmyelit under något år innan man till slut hittade och ligerade en spinal AV-fistel. Det syntes hur den artäriserade venen ändrade färg vid ingreppet och till slut fick man se patienters gradvisa rehabilitering från oförmåga att lyfta benen till gångare.

ÖVERGRIPANDE NEUROLOGI-SESSIONER

De riktigt stora sessionerna var lite väl övergripande för att ha klinisk relevans, men det är roligt att se neurologi i storformat. Hot topics handlade om AI, biologiska förklaringar



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, 2023-04-19 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 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 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: 2023-04-19. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

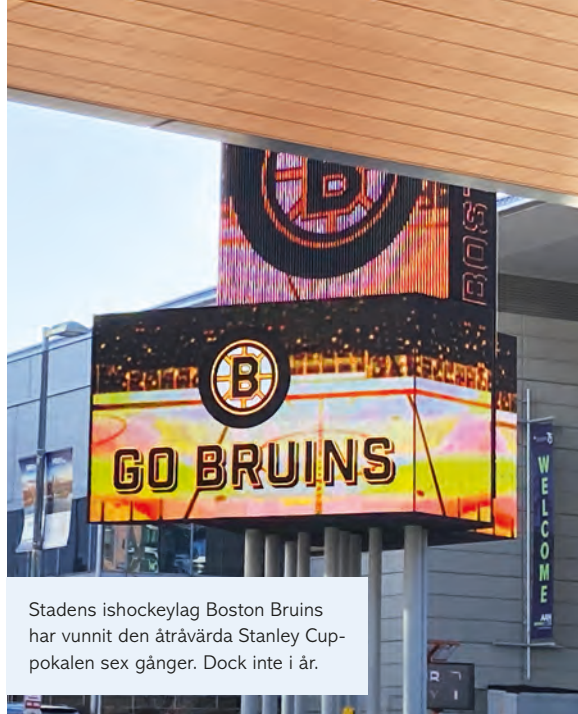
Teglutik
Riluzol oral suspension



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



Föreläsaren talade också om hur EEG och fMRI snart tros kunna identifiera vilka som har stor chans att vakna efter stora skalltrauman.



Stadens ishockeylag Boston Bruins har vunnit den åtråvärda Stanley Cup-pokalen sex gånger. Dock inte i år.

till funktionella tillstånd och CRISPR (gensaxens) effekter inom neurologi. Presidentsymposiet var också underhållande, men kanske lite väl fokuserat på minnesord och utmärkelser. Ett kul grepp var att man tog upp läkarstudenter som skrivit uppsatser och vunnit en plats på AAN på scen, vilket förstas fick både dem och publiken att känna sig speciella. Några uppsatsämnen som gett deltagande var likabehandling av neurologiska patienter, MS-historik och bilden av neurologi som specialitet hos icke-neurologer. Vid ett mycket inspirerande anförande på presidentsymposiet beskrevs ett utbyte mellan ett polskt universitet och universitetet i Rochester. Under mer än tjugo år har lärosätena skickat lärare, grundutbildningsstudenter och ST-läkare mellan varandra. Resultatet har blivit flera forsknings- och utbildningssamarbeten.

AAN HAR BLIVIT ALLTMER DIGITALISERAD

Postrarna är digitala numera och posterhallen därför något mindre. Kvaliteten på alstren upplevde jag som lägre än på mer specialiserade möten. En poster handlade om strategier för att hantera havererade terapeutiska allianser inom neurologi, där budskapet var att man behövde individanpassa åtgärderna. En annan poster beskrev de senaste stora botulismutbrotten i USA – 1977 (sås) och 2015 (potatis). Digitaliseringen av AAN har överlag gått långt. De tryckta programmen är förstås borta. Den digitala plattformen var bra och man kunde enkelt hitta vad man sökte, delta i publikundersökningar och ställa frågor via nätet, om än inte alltid via appen. Det var lätt att skapa sitt eget program och flera gånger sa push-notiser till att jag höll på att missa en session. Om så ändå skedde kunde ett missat föredrag ses senare på on demand-delen som ingick i registreringsavgiften.

SPÄNNANDE RÖN INOM MÅNGA OMRÅDEN

Andra spännande rön gällde AI för glioblastomradiologi, ryggmärgsstimulering vid diabetesneuropati, PML och subkutan levodopainfusion. På ett föredrag om bedömning av vakenhet efter allvarlig traumatisk hjärnskada drevs tesen att locked-in syndrome är underdiagnostiserat vid radiologiskt avancerade skador, en kuslig påminnelse om att man måste be patienter att titta åt olika håll på IVA. Föreläsaren talade också om hur EEG och fMRI snart tros kunna identifiera

vilka som har stor chans att vakna efter stora skalltrauman. Genom att spela upp kommandon för patienterna ("låtsas att du spelar tennis") och försöka se hjärnaktivitet har man i vissa fall kunnat se vilka som senare vaknat.

På en föreläsning om neuromuskulära sjukdomar diskuterades om longitudinell muskelavbildning med olika MR-mått (fettfraktion, muskelvolym, olika signalintensitet, och så vidare) kan vara bättre än klinisk förloppskontroll. Muskelsjukdomar är ett svårt område, vilket illustrerades av fallbeskrivningar där olika immunterapier getts i decennier för vad som senare visade sig vara ärftliga muskeldystrofier. På ett seminarium om MS med debut sent i livet citerades resultat från svenska MS-registret. Kortare telomerer verkar associerat med "disability" oberoende av ålder och både mikroglija och nervceller har funnits ha en åldrad fenotyp vid MS.

Tvåvetenskapliga symposier ordnades under vissa luncher av flera AAN-sektioner. Jag besökte ett om sportrelaterade hjärnskakningar, sömn och huvudvärk. Ämnena visade sig ha fler beröringspunkter än väntat. Sömn har tydligen ådragit sig mer och mer intresse inom elitidrotten på sistone. En tredjedel av vuxna i USA uppskattas ha sömnbrist, vilket sänker resultaten i såväl tennis (serve-precision) som löpning. Impulskontroll, minne, reaktionstid och ångest blir alla bättre vid mer sömn. Sömnbrist ökar också risken att drabbas av sportrelaterad hjärnskakning, av vilka det sker över tre miljoner i USA varje år. Efter hjärnskakning behövs sömn för återhämtning. Flera procent av amerikanska män och ungefär hälften så många kvinnor angavs ha posttraumatisk huvudvärk (cirka 5 respektive 2 procent).

AAN är sammantaget ett väldigt bra möte. Fortbildning inom de allra flesta neurologiska områden levereras i högt tempo vid bra framställningar, allt kryddat med amerikansk medryckande optimism. Nästa AAN hålls i Denver den 13–18 april 2024.



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

DAGS FÖR FORTBILDNING?



Scanna för mer
information



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.

Neurokirurgisk omvårdnad är ett fält i stark utveckling där kompetensen i landet tagit stora kliv sedan den förra upplagan av "Neurokirurgisk vård" publicerades. Likaså har insikten om fältets vikt ökat och forskningen inom professionen har gått framåt, inte minst tack vare svenska insatser. Därför är denna uppdaterade upplaga av boken ett viktigt bidrag till fortsatt utveckling både på landets neurointensivvårdsavdelningar och på allmänna intensivvårdsavdelningar där dessa patienter vårdas. Det menar **Jimmy Sundblom**, neurokirurg på Akademiska sjukhuset, som har läst boken och bidrar med en recension.

Viktig uppdatering av ett fält i snabb utveckling

Målgruppen för boken anges som studerande på sjuksköterskeprogrammet och specialistutbildning för sjuksköterskor, men den lämpar sig väl för alla intresserade av neurokirurgi och omvårdnadsfrågor. Den har en plats på många allmänna vårdavdelningar, liksom på breda intensivvårdsavdelningar som användbar referenslitteratur.

ÖVERSIKT

Boken följer ett logiskt upplägg med en koncis och läsvärd historisk introduktion till neurokirurgin som fält, med fokus på omvårdnadsfrågor från 1870 och framåt.

Ett kapitel om neuroanatomi, fysiologi och patofysiologi följer och ger en bra och välillustrerad introduktion till nervsystemet, varefter en genomgång av den neurologiska bedömningen av neurokirurgiska patienter tar vid. Här kunde boken utvecklats något och en kort förklarande sammanfattning av generellt nervstatus kunde ingått.

Därefter är boken indelad i diagnosspecifika kapitel, där alla subspecialiseringsfält inom neurokirurgi får en genomgång (med undantag för pediatrik neurokirurgi). Även kapitel om arbetsterapins och fysioterapins roll inom fältet ingår, liksom mycket bra kapitel om perioperativ vård och diagnostiska metoder. Avslutningsvis ingår ett kort kapitel om etiska överväganden, samt ett om framtidens neurokirurgiska omvårdnad.

Upplägget i hela boken använder VIPS-modellen (Välbefinnande, Integritet, Prevention, Säkerhet; en modell



Recension av "Neurokirurgisk vård", av Anna Blommengren och Birgitta Olgren (red); Studentlitteratur 2023.

för strukturering av omvårdnadsdokumentation), vilket ger en bra övergripande struktur och ger ett bra flöde mellan de olika kapitlen trots olika författare.

Det gör också boken till ett utmärkt komplement för fördjupning i vardagens letande i "VIP":ar och "standardvårdplaner" – här följer/föregår fördjupningen de centrala målen i omvårdnaden av patienter i olika skeden.

Korta, tydliga och belysande fallexempel är löpande insprängda i texten och utgör ett pedagogiskt utmärkt drag. Avsaknaden av dessa i vissa kapitel märks – till exempel i kapitlet om etiska överväganden hade kliniska exempel varit ett utmärkt tillskott.

INTRYCK

Det ska erkännas att undertecknad insatt under genomläsningen att jag till viss del gett mig in på fel revir – hur väl insatt man än påstår sig vara inom medicinsk neurovetenskap är omvårdnadsforskning och -utbildning ett eget fält där man som läkare bör tassa relativt ödmjukt. Med en dos självgodhet och en gnutta aningslöshet kan man tydligen ändå åta sig en uppgift som denna.

Bokens författare kommer undantagslöst från sjukvården i Stockholm, vilket till viss del märks. Som en kollega en gång uttryckte det, "i ett rum med två neurokirurger finns tre åsikter"; när det gäller rutiner och standardvårdplaner skiljer sig landets olika enheter åt vad gäller uttolkningen av tillgänglig evidens – detta kan märkas emellanåt när författarna slår fast som sanningar rutiner som skiljer sig mellan sjukhus (till exempel användandet av nimodipin som standard vid traumatiska subaraknoidalblödningar). Detta kan sannolikt leda till en del funderingar vid enheter utanför Karolinskas upptagningsområde, men det bör samtidigt sägas att författarna är väl förtrogna med och refererar väl till neurokirurgisk omvårdnadsforskning från övriga universitetssjukhus i Sverige.

I de diagnosspecifika kapitlen ingår korta medicinska genomgångar om de viktigaste diagnoserna som ger läsare i målgruppen en bra introduktion, däremot märks emellanåt en del faktafel här och där som sannolikt kommer av



det kortfattade formatet, och i en bok av det här slaget är detta att anse som endast minimala skavanker. Oftast märks det för en läsare med "medicinska" glasögon som utelämnande av medicinska och patofysiologiska aspekter som kunde varit värdefulla – men som sagt, det hör till bokens styrkor att man inte fastnar i dessa detaljer när dess fokus är andra aspekter.

Bokens absoluta teoretiska tyngdpunkt ligger i kapitlen om neurointensivvård och angränsande diagnoser, vilket är en naturlig (och rimlig) följd av hur neurokirurgisk omvårdnad som specialområde vuxit fram. Det är också här framför allt specialistsjuksköterskor fyller en helt central roll och i många fall självständig roll inom neurokirurgin som specialitet. Ändå saknar jag lite mer fördjupning inom andra områden, där såväl kapitlen om hjärntumörer som, kanske framför allt, om skador och sjukdomar i ryggen, skulle kunna vara något mer fördjupade vad gäller olika medicinska och kirurgiska aspekter. Ur omvårdnadssynpunkt är dessa fortsättningsvis utmärkta.

Som författarna tar upp i avslutningskapitlet om framtidens neurokirurgiska omvårdnad, så är i Sverige neurokirurgisk och neurologisk omvårdnad betraktade som två olika sub-specialiteter. Därav kan också kapitlet om epilepsi, hydrocefalus och funktionell neurokirurgi upplevas kortfattat – man bör även nämna att omvårdnadsaspekter och sjuksköterskeprofessionen spelar en allt djupare och mer central

roll inom den funktionella neurokirurgin. I ett vidare perspektiv instämmer undertecknad med författarna att ett sammanförande av neurologisk och neurokirurgisk omvårdnad skulle kunna bidra med starka synergieffekter och stärka neurospecialiteterna generellt.

Känslan av de diagnosspecifika kapitlen blir sammantaget att boken ger en väldigt bra grund att stå på vad gäller den teoretiska grunden för neurokirurgisk övervakning, intensivvård och vård av neurotrauma och vaskulära neurokirurgiska åkommor, medan den som letar efter lite mer fördjupning inom andra fält kommer att vilja söka sig till andra, mer specifika, läroböcker.

Som läsare kan man även känna att kapitlen om fysioterapi och arbetsterapi är väldigt kortfattade, men här kommer sannolikt recensentens medicinska glasögon in – bägge dessa är välskrivna och tydliga och fokuserar bra på omvårdnadsaspekter av värde i det vardagliga arbetet med neuropatienter.

SAMMANFATTNING

För att kunna sammanfatta intrycken så ställde jag mig ett antal frågor under senare genomläsning:

– Behövs en bok om neurokirurgisk omvårdnad? Svaret är ett rungande "ja"! Jag kan föreställa mig en bok av det här slaget ståendes "hundörad" och nedklottrad på avdelningar av olika slag i hela landet.

– Är boken läsbar och användbar i vardagligt arbete med neuropatienter? Även här ett "ja" – upplägget, formatet

och ett indexsystem samt ordlista gör den enkel att plocka fram som referens även under stressiga arbetspass.

– Fyller boken sitt syfte? I stort sett "ja" även på denna. Jag föreställer mig att en läsare skulle kunna önska sig lite mer stoff i vissa kapitel som angivits ovan.

– Har jag lärt mig något av boken? Absolut. Utan att påstå att man som läkare även ska vara expert på omvårdnadsaspekterna, så är det belysande och nyttigt för teamarbetet att sätta sig in i det tankesättet och också ödmjukt inse dess betydelse (för att inte nämna den vetenskapliga bas som finns och som vi läkare tyvärr sällan fördjupar oss i).

Recensentens roll är relativt ny för undertecknad (om man bortser från juvenilt pinsamma skivrecensioner i lokaltidningar), numera ägnar man sig som handledare och referent nästan uteslutande åt texter man ombeds komma med förbättringsförslag till. Mitt huvudsakliga förbättringsförslag vad gäller boken är att jag önskar mig mer stoff och mer fördjupning. Översätter man det till en recension, så är det sannolikt det bästa betyg man kan få – läsaren vill ha mer!



JIMMY SUNDBLOM
Docent i Neurokirurgi,
Neurokirurgiska
kliniken, Akademiska
sjukhuset
jimmy.sundblom@
neuro.uu.se





Årets Neuroprofil 2023, **Anders Svenningsson**, har alltid patienternas bästa för ögonen. Han har inte låtit avsaknaden av godkänd indikation eller IVO-anmälningar från läkemedelsföretag stoppa honom i arbetet att utveckla vården av multipel skleros. Här får du möta forskaren som skapade sitt eget forskningsfält och aldrig ger upp det kliniska arbetet.

Forskning ska ha en tydlig och kort väg till klinisk nytta

Anders Svenningsson är professor vid Karolinska institutet och överläkare vid Danderyds sjukhus. Hans forskningsområde är multipel skleros (MS). Under våren 2023 fick han Neuroförbundets nyinstiftade pris Årets Neuroprofil med motiveringen: "Anders Svenningsson har alltid ett lyssnande öra och tid för alla, kollegor som patienter. Han förklarar ingående olika behandlingsalternativ. Anders sätter sina patienter i första rummet. Den trygghet han ingjuter är värdefull när livet ställts på ända av svår sjukdom. Han har lyckats driva fram en god vård för sina patienter. En vård som blivit ett föredöme för resten av Sverige."

NYA ALTERNATIV BEHÖVDES INOM MS-VÅRDEN

Det var just behandlingsalternativen och avsaknad av den goda vården som tidigt 2000-tal tände gnistan att forska kring behandling med rituximab för MS-sjuka.

– Jag minns särskilt en 30-årig kvinna som visserligen mätte bra och inte hade några symtom – men där MR visade på aktiv MS. Vi pratade om alternativen som då var interferoner eller Tysabri. Hon konstaterade att: "Jag tar hellre ingenting än något av det där" eftersom behandlingarna skulle innebära biverkningar eller många, långa resor från Lycksele där hon bodde till sjukhuset i Umeå. Då började jag tvekande berätta om ett tredje alternativ, rituximab, med färre biverkningar och behandlingen kunde ges mer sällan. "Men varför berättade du inte om det på en gång?" utbrast hon då. Vi började behandlingen och hennes sjukdom av-



Årets Neuroprofil 2023

Utmärkelsen Årets Neuroprofil har instiftats av Neuroförbundet och delades ut för första gången i år i samband med Neurologiveckan i Uppsala. Utmärkelsen ska tilldelas en person, ett team eller en grupp som genom sitt arbete ideellt eller professionellt gjort neurologin och/eller de neurologiska diagnoserna synliga för en större allmänhet. Årets Neuroprofil erhåller, förutom äran och ett vackert diplom, samt en exklusiv och specialdesignad nål föreställande ett neuron.

stannade. Den var inte aktiv igen under hela tiden jag följde henne, säger Anders Svenningsson.

Efter det fanns ingen återvändo, forskningen för att fastställa att rituximab är ett säkert och effektivt alternativ måste göras.

– Vi kände frustration över att vi hade rituximab men inte kunde använda det. Patienterna bryr sig inte om att behandlingen är off-label. De vill ha en säker behandling som fungerar och de litar på sin läkare. Patienterna har själva valt rituximab för att det fungerar – vi förbjöd dem heller inte att använda något som vi visste var bra. Om vi låter patienterna leda – då blir det bra!

MOLEKYLÄRBIologi I MIAMI

Sin forskarkarriär började Anders Svenningsson i Göteborg. Efter avslutad grundutbildning började han sin specialistutbildning i neurologi hos Oluf Andersen.

– Det var som mycket annat i livet en slump att jag hamnade hos nestorn inom MS-forskning. Olufs arbete har gett det största bidraget till kunskapen kring naturalförloppet för obehandlad MS.

Snart fick Anders Svenningsson chansen att resa utomlands och planen var att åka till Los Angeles för att bedriva MS-forskning. Under tiden det tog att skaffa visum och finansiering ändrades förutsättningarna – forskaren han skulle besöka bytte stad och forskningsfält.

– Istället blev det hiv- och retrovirusforskning i Miami. Med mig hem från utlandsvistelsen hade jag sedan kunskap om många molekylärbiologiska metoder och förståelse för retrovirus som också var ett aktivt forskningsfält inom MS.

ANDNINGSPAUS I UMEÅ

Förutom sina meriter inom neurologi är Anders Svenningsson hängiven uthållighetsidrottare. Något som tagit honom på många äventyr runt om i världen. Bland annat har det blivit fyra Ironman, triathlontävlingen där man simmar 3,8 kilometer, cyklar 180 kilometer och rundar av med att springa ett maraton. Intresset delar han med sin äldsta son som numera också tävlar professionellt i just Ironman.

– Tillsammans korsade vi USA på rullskidor under 66 dagar. Jag hade lyckats ta ledigt i tre månader och vi gav oss av. Sedan har vi cyklat genom Europa också, tillägger han.

Anders Svenningsson beskriver idrottandet som ett andningshål där han kunnat hämta energi.

– Det bryter av vardagen och är ett sätt att resa och få upplevelser. Även om arbetsgivaren inte alltid är så nöjd. "Ska du vara borta tre veckor nu igen och resa till Hawaii?". Men det har varit ett sätt att inte gå under – jag tänker inte alls på jobbet då. Idrottandet är en annan verklighet.

Tidigt 00-tal gjorde Anders Svenningsson ett byte av bostadsort som på det stora hela blev en välkommen paus.

– Peter Sundström, överläkare vid neurologiska kliniken på Norrlands universitetssjukhus, och jag skulle hålla kurser om MS-vård. Vi fann att vi hade ett gemensamt intresse i musik så vi ramade in kursdagarna med att spela musik. Han lockade mig också att flytta norrut. Barnen var små och i Umeå kunde jag arbeta mindre och fokusera mer på familjen.



För att skapa bättre vård blir forskning-
en ett verktyg, nå-
got som komplet-
terar det vardagliga
kliniska arbetet.

SKAPADE ETT FORSKNINGSFÄLT BASERAT PÅ PATIENTBEHOV

Men det som gav familjen Svenningsson nya intressen som längdskidåkning och mer tid tillsammans, gav också ett oväntat utrymme för forskningen.

Att under enbart några få år forma MS-vårdens gold standard – att bedriva MS-vård som är patientcentrerad – och samtidigt forska kring hur rituximab bäst används vid MS kan låta som en omöjlighet tidsmässigt, men i Umeå fanns förutsättningarna.

– Där var mindre byråkrati, kortare beslutsvägar, vi gavs frihet under ansvar och klimatet var prestigelöst.

Studierna, som varit helt akademiska, finansierades av landstinget men först efter att Anders Svenningsson tydligt visat den ekonomiska nyttan.

– Även om vi på papper kunde visa att de skulle spara 10 miljoner på att rituximab som vi använde i studien var en billigare behandling, satt det långt inne att skjuta till pengar till en forskningssjuksköterska. Men det gick till slut.

Tre siter, Umeå, Östersund och Örebro, gick igång och resultaten talade för sig själva. Patienterna var nöjda, landstinget och läkarna likaså. Men läkemedelsbolag och myndigheter hade en del att säga emot användandet av rituximab.

– Jag har blivit påhoppad och fått höra att det vi gör är patientsäkert; att det inte är enligt Good Clinical Practice. Jag har också blivit IVO-anmäld av läkemedelsbolag.

Länge var Anders Svenningsson upprörd över hur läkemedelsbolagen motarbetade honom. Nu ser han annorlunda på saken:

– Läkemedelsbolagens syfte är att tjäna pengar. Jag liknar dem vid lejon som jagar och äter upp antiloper. Det är deras natur, det går inte att bli sur på dem för det.

Att myndigheter till viss del motarbetat hans arbete för MS-patienter har han svårare att komma till ro med.

– De bör uppmuntra nya innovationer och se till att de tas tillvara, istället för att ta på sig skygglappar. Särskilt nya innovationer som är bra för alla: Patienter, samhälle och skattebetalare.

PATIENTEN I FÖRSTA RUMMET

Den största studien som gjordes för att fastställa rituximabs roll i MS-behandlingen hade hela 17 siter.

– Vårt MS-nätverk i Sverige är positivt och väl fungerande. Andra i nätverket såg att behandlingen fungerade och plockade upp det i sin vård. Forskningen hade stor uppslutning och det var stimulerande och roligt. Återkopplingen från patienterna var guld värd.

Under sin karriär har Anders Svenningsson förstås smittat många andra med glädjen i att forska. Nio doktorander har det hunnit bli. Och så alla ringar på vattnet för att engagera forskare till de akademiska studierna.

Meningen med allt är enligt Anders Svenningsson patient-



Insikten om behov av att förfinas behandlingen kommer från mycket tid på kliniken och ett skarpt öga.

nyttan. För att skapa bättre vård blir forskningen ett verktyg, något som kompletterar hans vardagliga kliniska arbete.

– Förlängningen av forskningen måste vara att den ger en användbar kunskap. Om man scannar av verkligheten ser man att det finns många obesvarade frågor i vårt vanliga kliniska arbete. Jag råder alla som är nya inom mitt forskningsområde att välja projekt där det finns en tydlig och enkel klinisk nytta. Det är det som gör att du orkar, att du har entusiasm och energi.

Han fortsätter:

– Det ska heller inte vara någon målsättning att alla ska forska. Vissa vill främst arbeta kliniskt och forskning är inget man ska tvinga fram.

"NEXT LEVEL" I BEHANDLINGEN

Energi saknas inte hos Anders Svenningsson och planerna framåt är tydliga. Efter många års erfarenhet med rituximab vid MS ser han att det finns behov att skruva på behandlingen.

– Nu vill vi ta behandlingen till "next level". Vi ser hos gruppen som behandlas med rituximab att immunförsvarets aktivitet långsamt sjunker. Men i statistiken gömmer sig några där immunbristen visar en skarp kurva nedåt. Varför är det så att vissa drabbas mer? Hur kan vi förebygga det?

Insikten om behov av att förfinas behandlingen har kommit genom ett skarpt öga och att träffa många patienter.

– Genom att vara mycket på kliniken kan jag se mönster, även om det bara är något som uppträder hos var 20:e eller 30:e patient jag behandlar.

Ett annat område Anders Svenningsson funderar på är den hjärntrötthet, brain fatigue, som många med MS brottas med.

– När många patienter inte har fysiska hinder av sin MS, förväntar sig både de själva och omgivningen att de ska fungera

och orka som vanligt. Jag brukar jämföra våra energinivåer med ett mobilbatteri. På morgonen är det fulladdat och sedan minskar laddningen under dagen. För någon med MS tar batteriet slut tidigare på dagen än för andra. Vi kan inte tänka att en MS-patient ska ha samma energinivå.

Anders Svenningsson ser behov av att hjälpa patienterna till hälsa, livsbalans och livskvalitet. Där behöver individen, samhället och arbetsgivaren arbeta tillsammans. Som ett led i det deltar han i ett projekt med Försäkringskassan i att ta fram ett försäkringsmedicinskt beslutsstöd. Han vänder sig dock emot att besluten ska fattas enbart baserade på checklistor över symtom eller labbvärden. Istället vill han låta läkarens utlåtande få mer tyngd.

– Vi får en pseudobjektivitet eftersom resultatet är beroende av den som fyller i checklistan. En checklista kan aldrig rymma det som inte går att mäta. Att kunna resonera kring beslut och att det finns tillit till läkaren som gjorde bedömningen.

Sista fotot är taget och Anders Svenningsson konstaterar att han nu ska ta en löprunda och ladda energi inför eftermiddagens arbetspass framför datorn. När intervjun görs tränar han för det nio mil långa loppet Ultravasan i augusti där man springer mellan Sälen och Mora.

– I dag blir det en kort runda, igår sprang jag 23 kilometer, säger han och försvinner med lätta steg bort längs kajen i Hammarby sjöstad.



KATARINA
FORNANDER
medicinjournalist

Foto:
SÖREN ANDERSSON

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



Nu testas en banbrytande behandling för patienter med

PARKINSONS SJUKDOM

STEM-PD är en first-in-human-studie som undersöker säkerhet, tolerans och genomförbarhet av intrastriatal transplantation av dopaminerga progenitorceller från humana embryonala stamceller vid Parkinsons sjukdom (NCT05635409). Förhoppningarna är stora från såväl läkare som patienter och deras anhöriga. I denna artikel kan du läsa om bakgrunden till studien vars slutresultat förväntas först om 3–4 år.



Den 13 oktober 2022 gav Läke-medelsverket sitt tillstånd att starta den första studien i Europa med transplantation av dopaminerga progenitorceller som producerats från humana embryonala stamceller. Dessa celler transplanteras bilateralt till putamen i parkinsonpatienter. Cellerna, som tas fram på ett standardiserat sätt och i näst intill obegränsad mängd, betecknas som ett biologiskt läkemedel (Advanced Therapy Medicinal Product; ATMP).

Den första av totalt åtta patienter i studien blev transplanterad i februari 2023. Många forskare, läkare och inte minst patienter och deras anhöriga ser nu med spänning fram emot resultatet. Studien är en säkerhetsstudie, men även cellöverlevnad och potentiella anti-parkinsoneffekter kommer att analyseras. Det tar minst 6–12 månader för cellerna att mogna funktionellt och slutresultatet av studien förväntas inte förrän om 3–4 år.

NUVARANDE BEHANDLINGS- ALTERNATIV FÖR PARKINSONS SJUKDOM ÄR BEGRÄNSADE

Parkinsons sjukdom kännetecknas histopatologiskt av en fortskridande degeneration av dopaminerga celler i substantia nigra pars compacta som leder till dopaminbrist i striatum (caudate och putamen). Medan också andra transmittorer påverkas vid Parkinsons sjukdom och bidrar till icke-motoriska symtom, ligger degenerationen av dopaminerga celler till grund för de flesta motoriska symtom som är karakteristiska för Parkinsons sjukdom, såsom bradykinesi, rigiditet, tremor och balansstörning. Även en del icke-motoriska symtom kan uppkomma vid dopaminbrist, såsom förlängsamad kognition, apati, ångest och urinträngningar.

Nuvarande farmakologiska behandlingar av motoriska symtom som ersätter dopamin (L-dopa, dopaminagonister) eller som hämmar dess nedbrytning (enzymhämmare) är förknippade med välkända biverkningar såsom impulskontrollstörningar, yrsel, illamående, dyskinesier, hallucinationer, blodtrycksfall etc, samtidigt blir effekten av behandlingen mer oförutsägbar efter flera år. För parkinsonpatienter i denna komplikationsfas av sjukdomen

finns det avancerade behandlingar såsom pumpbehandling (Duodopa, Lecigon, Apomorfina) eller djup hjärnelektrostimulering (Deep Brain Stimulation, DBS) som kan vara till nytta för cirka 10–15 procent av patienterna.

Ingen tillgänglig behandling bromsar sjukdomsförloppet till exempel genom att skydda de kvarvarande eller ersätta de förlorade dopamincellerna. En utveckling av nya behandlingsmetoder med dessa effekter är ett av de mest centrala terapeutiska behoven inom parkinsonforskningen.

VAD ÄR BAKGRUNDEN TILL METODEN ATT TRANSPLANTERA DOPAMINERGA CELLER TILL HJÄRNAN?

Transplantation av omogna dopaminerga nervceller till hjärnan syftar till att ersätta de förlorade cellerna och dess funktion på ett långsiktigt sätt samtidigt som det uppnås en integrering av cellerna i hjärnan till fungerande neuronala nätverk och en kontrollerad frisättning av dopamin.

Transplantation av dopaminproducerande celler till hjärnan på patienter med Parkinsons sjukdom har studerats i mer än 35 år och baseras på den enkla hypotesen att återge förlorad funktion genom att ersätta degenererade dopaminceller med nya, friska celler.

Visionen är att denna typ av regenerativ cellterapi – om den är säker och effektiv – ska kunna erbjudas som en engångsbehandling till patienter med Parkinsons sjukdom, kanske i början av patientens sjukdom och ge effekt i återstoden av patienternas liv. En annan fördel är att då dopamin frisätts på ett reglerat sätt från de transplanterade cellerna, förväntas den symtomlindrande effekten bli mera jämn.

Förhoppningen att detta är möjligt baseras på erfarenheter av tidigare utförda celltransplantationer där fetala dopaminprogenitorceller från vävnad efter aborterade foster använts för transplantation. De första kliniska transplantationsstudierna med dopaminprogenitorceller från donerad fostervävnad genomfördes under 80- och 90-talet som "open label trials" på ett mindre antal patienter i Lund och på flera andra kliniska centra i världen, bland annat i Frankrike, USA och Kanada.

Även om effekterna har varit mycket varierande,¹ så finns det ett antal patienter som mer än 10 år efter transplantationen har god effekt av sitt transplanterat och inte har behov av dopaminerg mediciner, något som inte kan tillskrivas en placeboeffekt och som inte tidigare setts vid den typen av behandling som vi i dag har till förfogande för dessa patienter.

Slutsatserna som vi kunde dra från analysen av transplantationsstudierna med fetala celler är att cellerna kan överleva i hjärnan på patienter med Parkinsons sjukdom i minst 24 år,² och kan utvecklas till mogna dopaminceller som fungerar i minst 20 år.³ Transplanterade dopaminerga nervceller kan ge en betydande förbättring av patienternas motoriska symtom, speciellt avseende bradykinesi och rigiditet och kan leda till att behovet av dopaminläkemedel reduceras i takt med att transplanterat återställer hjärnans dopaminnivåer till normala värden. Transplantation kan genomföras utan neurokirurgiska komplikationer, såsom allvarliga blödningar eller infektioner.

I nära samarbete med kolleger i Storbritannien har vi nyligen slutfört en ny EU-finansierad studie med fetala celler från aborterade foster (TransEUro, NCT01898390),⁴ där en grupp av parkinsonpatienter i tidig fas av sin sjukdom (mindre än 10 års sjukdom) transplanterades med dopaminceller från fostervävnad. Denna studie kunde emellertid inte fullföljas som planerat eftersom det inte var möjligt att förvärva tillräckligt med fostervävnad för att transplantera samtliga planerade patienter. Utöver dessa logistiska problem, måste donerade celler från aborterade foster förberedas färskt vid varje implantationstillfälle och de kan därför inte standardiseras vilket medför en stor variabilitet i cellberedning, antal och kvalitet.

VARFÖR ANVÄNDS CELLER PRODUCERADE FRÅN HUMANA EMBRYONALA STAMCELLER?

För att kunna utveckla en behandling för Parkinsons sjukdom baserat på celltransplantation krävs andra källor till dopaminceller än fosterceller. Celler behöver vara omogna vid transplantationen för att överleva själva transplan-



tationsproceduren, standardiserade så att alla patienter får samma produkt, dopaminproducerande och ska inte avstötas.

Framsteg och kunskaper om stamcellers egenskaper och hur dessa ska kunna styras mot specifika celltyper har lett till att vi från humana embryonala stamceller (hESC) kunnat utveckla en dopaminprodukt, kallad STEM-PD, som har dessa egenskaper.⁵

"STEM-PD" är inte bara namnet på den första kliniska studien som nu testar säkerheten för dessa celler, utan också namnet på själva cellprodukten som transplanteras i studien. Cellerna är framtagna från en embryonal stamcellslinje, RC17, som kommer från ett överlevit IVF-embryo som donerades 2011 i Skottland. Cellinjen har tagits fram av Roslin Cells och har visat sig vara stabil och lämplig för att producera dopaminerga nervceller för klinisk användning.

Cellerna för STEM-PD har producerats under så kallad god tillverkningssed (GMP, Good Manufacturing Practice) på Royal Free Hospital i London vid Centre for Cell, Gene and Tissue Therapeutics (CCGTT) och är noggrant kvalitets- och säkerhetstestade.

Stamcellerna differentieras i 16 dagar och produkten testas för hög andel dopaminprogenitorceller samt avsaknad av pluripotenta markörer som en del av kvalitetskontrollen inför frisläppning från CCGTT. Cellprodukten som förvaras djupfryst i Storbritan-

En effektivitetsstudie som utfördes i en djurmodell av Parkinsons sjukdom visade att de humana cellerna överlever väl i värdhjärnan, utvecklar sig till dopaminproducerande celler och normaliserar rörelsestörningar.

nien har använts för de prekliniska studierna (se nedan) och importeras inför operationen till Skånes Universitets-sjukhus. Några timmar innan den planerade transplantationen tinas cellerna och förbereds till en cellsuspension som sedan förs till operationssalen.

Som en del av den prekliniska testningen av cellerna som nu används i den kliniska studien har dessa celler tidigare transplanteras till djur i en omfattande säkerhetsstudie. Ingen toxikologisk effekt, spridning av celler utanför målregionen, tumörer eller andra oönskade effekter har observerats under en studietid på 39 veckor. En effek-

tivitetsstudie som utfördes i en djurmodell av Parkinsons sjukdom visade att de humana cellerna överlever väl i värdhjärnan, utvecklar sig till dopaminproducerande celler och normaliserar rörelsestörningar.

HUR ÄR STUDIEN UPPLAGD?

Det primära syftet med studien är att bedöma säkerhet, tolerans och genomförbarhet vid transplantation av stamceller till hjärnan hos patienter med Parkinsons sjukdom samt att fastställa vilken dos som ska användas i framtida studier. Det sekundära syftet är att undersöka om cellerna överlever, vilket studeras med ¹⁸F-Dopa-PET, som mäter dopaminproduktionen, och genom liganden ¹⁸F-PE2I-PET, som är en markör för dopaminterminalerna och indikerar hur cellerna mognar, samt med kliniska test för att följa hur de kliniska parkinsonsymtomen utvecklar sig.

8 patienter mellan 50 och 75 år med måttlig idiopatisk Parkinsons sjukdom (Hoehn/Yahr-stadium 2–3 i OFF) och en sjukdomsduration av minst 10 år inkluderas i Sverige och Storbritannien. Detaljerad information om inklusions- och exklusionskriterier finns på www.clinicaltrials.gov; NCT05635409. Patienterna inkluderas sekventiellt och bedömning av säkerheten sker inför varje ny operation. Samtliga operationer utförs i Sverige. Fyra patienter är planerade för dosnivå 1 och fyra för dosnivå 2. Det finns ett Data and Safety Monitoring Board (DSMB) knutet till studien som är rådgivande och tar

Nyckelbegrepp

ATMP: Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP). ATMP är biologiska läkemedel baserade på celler, vävnader eller gener. Behandlingarna är ofta innovativa och komplexa, vilket kan resultera i nya banbrytande möjligheter för behandling av olika sjukdomar, såsom exempelvis olika former av cancer, Parkinsons sjukdom, diabetes och genetiska blodsjukdomar.

HESC: Humana embryonala stamceller är omogna celler med mycket stor förmåga att dela sig för att bilda fler stamceller (självreplikerande) som har potential att bilda alla celltyper i den vuxna kroppen.

Progenitorceller: En progenitor är en celltyp som är omogen, har en begränsad förmåga att dela sig och kan oftast endast bilda ett fåtal celltyper.

ställning till en eventuell dosökning i dos 2-gruppen.

Celldosen är estimerad baserat på de effektivitetsstudier som genomförts i djurmodeller. Första dosen syftar till att uppnå minst 100.000 överlevande dopaminerga celler per putamen vilket uppnås genom att transplantera 3,54 miljoner STEM-PD celler per putamen. Andra dosen är dubbelt så hög och syftar till att uppnå 200.000 dopaminerga celler som innebär att 7,08 miljoner STEM-PD celler transplanteras per putamen.

Transplantation utförs stereotaktiskt under narkos av en erfaren neurokirurg med samma specialdesignade transplantationsinstrument (Rehncrona-Legradi-instrumentet) som har använts i de tidigare fetala transplantationsstudierna. Cellerna fördelas genom 5 stickkanaler i varje putamen, för att uppnå en jämn fördelning av cellerna i hela målregionen. Bägge hemisfärer transplanteras under samma ingrepp.

Utifrån erfarenheterna med fetala transplantationsstudier immunosupprimeras patienterna i 12 månader med azatioprin, tacrolimus och prednisolon, vilka är standardpreparat vid organtransplantationer, som sedan trappas ut under 3 månader. Erfarenheterna har visat att det är möjligt att avsluta den immunhämmande behandlingen.

Varje patient följs under 36 månader i studien och sedan livslångt genom ett separat protokoll. Studiens resultat förväntas tidigast 2026–2027.

Vidare utvecklingen av STEM-PD produkten planeras av Novo Nordisk AS, Danmark (<https://www.novonordisk.com/science-and-technology/cell-therapy.html#rachel>) inom ett nära samarbete mellan företaget och Lunds universitet.



GESINE PAUL-VISSE
Adjungerad professor i
neurologi, överläkare
gesine.paul-visse@med.lu.se



**HJÁLMAR
BJARTMARZ**
Överläkare
hjalmar.bjartmarz@med.lu.se



HÅKAN WIDNER
Docent, överläkare
hakan.widner@med.lu.se



AGNETE KIRKEBY
Docent
agnete.kirkeby@med.lu.se



MALIN PARMAR
Professor i cellbiologi
malin.parmar@med.lu.se

Ansvariga för studien

Region Skåne är klinisk sponsor för studien, med medicinsk sponserrepresentant Håkan Widner, docent, överläkare).

Studieansvarig provare i Lund är Gesine Paul-Visse, VE Neurologi (SUS-Lund), överläkare och adjungerad professor i Neurologi vid Lunds universitet.

Den kliniska studien genomförs vid Verksamhetsområde (VO) Neurologi, Rehabilitering, Geriatrik och Minnesjukdomar, avdelning neurologi i nära samarbete med: VO Neurokirurgi och Smärtrehabilitering (SUS); Avdelning för Bild och Funktion (SUS), VO Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin.

Hela STEM-PD projektet leds av Malin Parmar vid Lunds universitet och genomförs i samarbete med Skånes universitetssjukhus, Cambridge universitet och Cambridge sjukhus.

Mer information om studien finns på www.stem-pd.org

Referenser

1. Barker RA, Barrett J, Mason SL, Bjorklund A. Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2013; 12:84-91.
2. Li W, et al. Extensive graft-derived dopaminergic innervation is maintained 24 years after transplantation in the degenerating parkinsonian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113:6544-6549.
3. Kefalopoulou Z, et al. Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease: two case reports. *JAMA Neurol* 2014; 71:83-87.
4. Barker RA, TRANSEURO consortium. Designing stem-cell-based dopamine cell replacement trials for Parkinson's disease. *Nat Med* 2019; 25:1045-1053.
5. Nolbrant S, Heuer A, Parmar M, Kirkeby A. Generation of high-purity human ventral midbrain dopaminergic progenitors for in vitro maturation and intracerebral transplantation. *Nat Protoc* 2017; 12:1962-1979.

Neurologi- veckan 2023

Uppsala 9–12 maj

Den 9–12 maj, i ett soligt och varmt Uppsala, hölls neurologföreningens årliga neurologivecka som varit antingen inställd, digital eller framflyttad de senaste tre åren. Äntligen kunde man fysiskt möta inspirerande kollegor från norr till söder för att utbyta kunskap, erfarenhet och kanske en och annan körsång. **Karin Forsberg, Shala Ghaderi Berntsson** och **Erik Lundström** bjuder här på en sammanfattning för dig som inte kunde vara med alla dagarna.





UPPSALA KONSERT & KONGRESS

Vi intog Uppsala Konsert och Kongress (UKK) för att spendera faktaspäckade dagar tillsammans med kollegor, vänner och sponsorer. Intresset var stort och vi blev över 350 deltagare och över 80 utställare som umgicks på UKK. Neurologiveckan föregicks av en uppskattad ST-dag den 8 maj med temat motorikstörningar och därefter invigdes huvudprogrammet den 9 maj av Svenska Neurologföreningens ordförande Erik Lundström som hälsade alla välkomna. Nedan följer ett kortare referat där respektive specialistsällskap inom svensk neurologi traditionsenligt svarade för aktuellt tema och program.

SVENSKA NEUROMUSKULÄRA ARBETSGRUPPEN – SNEMA

Huvudprogrammet inleddes av SNEMA som i år hade temat ”Neuromuskulär transmissionsrubbing”. SNEMAs ordförande Rayomand Press modererade sessionen och första talare var neurolog Susanna Brauner från Karolinska Universitetssjukhuset med föredraget ”Patogenes vid Myastenia Gravis (MG)”. Hon beskrev att denna heterogena sjukdom har två incidenstoppar: Första toppen består företrädesvis av yngre kvinnor och den andra incidenstoppen utgörs av de äldre. Både incidens och prevalens ökar stadigt sedan 1970-talet och beror till viss del på bättre diagnostiska möjligheter och fler friska äldre, men sannolikt också på en reell ökning. Även resultat från GEMG-studien, vilket står för gener och miljö vid myastenia gravis, presenterades. Man har över 1.000 deltagare i studien och hittills har man bland annat sett att kvinnligt kön och fördröjd diagnostik associeras med allvarlig sjukdom. Hög utbildning verkar skyddande medan rökning och snusning inte verkar ha någon effekt på sjukdomsutvecklingen, trots att acetylkolinreceptorn är en nikotinreceptor. Man planerar nu gå vidare och analysera serumprover för att studera sambandet mellan infektioner och risk för MG.

Därefter beskrev överläkare Sara Nordström och specialist Ólöf Eliasdóttir från Sahlgrenska Universitetssjukhuset evidens och klinisk praxis för tymektomi vid MG. Den nya tekniken med minimal invasiv kirurgi är att föredra framför äldre metoder. En randomiserad studie visade att ingreppet var förknippat med färre biverkningar, mindre behov av inläggande vård samt högre andel patienter som uppnådde minimal manifestationsstatus tre år efter tymektomin.

Professor Anna Rostedt Punga från Akademiska sjukhuset i Uppsala beskrev diagnostik och klinisk utvärdering av MG. Ett viktigt budskap var att botox-användning bör vara en differentialdiagnos vid utredning av okulär myasteni.

Professor Fredrik Piehl från Karolinska Universitetssjukhuset avslutade sedan med nya behandlingsmöjligheter vid

”*Ett viktigt budskap var att botox-användning bör vara en differentialdiagnos vid utredning av okulär myasteni.*”



Inne i Uppsala Konsert & Kongress finns en skybar för bland annat mingel
Foto: JULIUS BOHLIN

MG, där immunomodulerande terapi mot CD19, CD20 och cladribin samt komplementhämning kan vara aktuella för att snabbt bromsa upp sjukdomen. På sikt kan induktionsbehandling vid debut vara ett alternativ med eventuell förbättring av prognosen på sikt. Uppdaterade rekommendationer finns på SNEMAs hemsida: snema.se.

SVENSKA MS-SÄLLSKAPET

På eftermiddagen tog MS-sällskapet över, med ordförande Susanna Hallberg som moderator. Temat var ”Svensk MS-

behandling idag” och överläkare Katharina Fink från Karolinska Universitetssjukhuset inledde med ett föredrag om nya behandlingsrekommendationer vid MS och graviditet. Man har sett att små molekyler som passerar placenta innefattar behandling med fingolimod, dimetylfumarat, teriflunomid och cladribin. Däremot passerar stora molekyler inte placenta såsom bland annat monoklonala antikroppar (rituximab, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, ofatumumab). Vidare övergår monoklonala antikroppar endast i små mängder till barnet vid amning, och eftersom de inte tas upp av barnets tarm, påverkas inte B-cellerna hos barnet. Enligt nya riktlinjer är det därför tillåtet med amning under anti-CD20-behandling vilket är nytt från tidigare rekommendationer.

Professor Jan Lycke från Sahlgrenska Universitetssjukhuset fortsatte med att presentera en studie på skillnaden i behandlingsstrategier vid MS mellan Sverige och Danmark. Danska MS-registret har funnits sedan 1950-talet och där fokuserar man på eskalerande behandling medan man i Sverige haft en tradition av omgående initiering av högeffektiv behandling. Det har visat sig att tidig högeffektiv behandling förbättrar sjukdomsförloppet och minskar risken för neurologisk funktionsförlust.

Därefter fortsatte professor Anders Svenningsson från Danderyd och gick igenom historiken för B-cellsinvolvering i utvecklingen av MS. Rifund-studien presenterades som jämförde rituximab mot dimetylfumarat och visade klart högre effekt av rituximab beträffande skovfrihet, säkerhet och EDSS jämfört med dimetylfumarat. Nu pågår RIDOSE studien där man vill kartlägga långtidseffekten av rituximab, minska dosen, öka intervallet och utvärdera om man kan avsluta behandlingen efter 3–5 år.

Professor Fredrik Piehl från Karolinska Universitetssjukhuset berättade om pandemins effekt på MS-vården där man såg en överdödlighet vid progressiv MS både före och efter pandemin och Charlotte Dahle, klinisk immunolog från Universitetssjukhuset i Linköping föredrog om vaccinationer vid MS-behandling. Hon underströk vikten att kartlägga patientens immunstatus då det finns risk för allvarlig infektion med olika MS-läkemedel.

Överläkare Katharina Fink från Karolinska Universitetssjukhuset avslutade sessionen genom att uppdatera oss med de nya riktlinjerna vid behandling av neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Uppdaterade rekommendationer finns på MS sällskapets hemsida: mssallskapet.se.

SVENSKA EPILEPSISÄLLSKAPET

Dag 2 inleddes med Epilepsisällskapets bidrag med temat ”Epilepsi och hälsa”. Professor Johan Zelano, vice ordförande modererade och talade först om bilkörning och epilepsi, följt av epilepsi i arbetslivet. Viktiga budskap var att följderna av ett epileptiskt anfall under bilkörning kan bli katastrofala och att neurologers instruktioner att avstå bilkörning och anmälan av medicinsk olämplighet kan sannolikt förbättras. Angående arbetslivet diskuterades vikten av individuell bedömning, eftersom personer med epilepsi kan möta både omotiverade begränsningar och bristande förståelse för faktisk funktionsnedsättning.

Markus Karlander, ST-läkare vid Södra Älvsborgs sjuk-



Viktiga budskap var att följderna av ett epileptiskt anfall under bilkörning kan bli katastrofala och att neurologers instruktioner att avstå bilkörning och anmälan av medicinsk olämplighet kan sannolikt förbättras.

hus, Borås pratade om sin forskning som handlade om post-traumatisk epilepsi. Hans tidigare forskning har beskrivit risken för epilepsi efter olika typer av skalltrauma i ett svenskt registermaterial. Den nuvarande forskningen är inriktad på prediktorer för vilka patienter med ett första epileptiskt anfall och tidigare traumatisk hjärnskada som löper särskilt stor risk att utveckla epilepsi.

Hamid Fakher Mukhelif, överläkare i neurofysiologi vid Universitetssjukhuset Örebro föreläste om sömn och epilepsi. Föredraget berörde både differentialdiagnostik vid nattliga fenomen, sömnstörningar till följd av epilepsi och hur epileptiska anfall är mer eller mindre sannolika under olika delar av sömnen.

Marie Taylor, doktorand vid Lunds universitet avslutade genom att beskriva kunskapsläget om träning och epilepsi utifrån egen forskning inom området. Epilepsisällskapets hemsida: epilepsisallskapet.se

NEUROFÖRBUNDET

Innan lunch presenterade utredare Fanette Caudron från Neuroförbundet årets Neurorapport som behandlar ämnet e-hälsa. Slutsatserna från rapporten visar bland annat att e-hälsa har blivit en viktig del av neurosjukvården men att e-hälsotjänsterna måste bli mer flexibla och användarvänliga för att kunna representera målgruppen.

Nytt för i år var det nyinstiftade priset ”Årets neuroprofil” där man vill lyfta ”de personer eller grupper som gjort det där lilla extra för personer med neurologisk diagnos”. Den första att motta detta hedersamma pris blev professor Anders Svenningsson från Danderyds sjukhus. En silverbroch föreställande en nervcell överlämnades av Neuroförbundets ordförande Lise Lidbäck. Veckans varmaste och längsta applåd delades ut där och då och nyheten publicerades och spreds snabbt ut i Neurologi-Sverige.

AKADEMISKA SJUKHUSET

Eftermiddagens program var tillägnad värden Akademiska sjukhus och modererades av professor Eva Kumlien. Programmet hade den spännande titeln ”Att mäta fritt är stort men att mäta rätt är större”. I takt med att den nya neurologin växer fram, med sjukdomsmodulerande behandling för allt fler kroniska neurologiska sjukdomar, har det aldrig va-

rit viktigare med tidig diagnos och tidiga biomarkörer.

Först ut var neurologen Paul de Roos som föreläste om "Senaste nytt om biomarkörer vid Parkinsons sjukdom" och om bristen på tidiga biomarkörer som kan skilja Parkinsons sjukdom från atypisk parkinsonism såsom kortikobasal degeneration och progressiv supranukleär pares. Bland annat presenterades en lovande ny metod där man genom att isolera neuronalt härstammande extracellulära vesiklar i blod kan mäta mängden felveckat oligomeriskt α -synuklein och tau. Man har sett att atypisk parkinsonism har högre mängder av ovan nämnda aggregat vilket ger förhoppning om att mer precist och framför allt i tidigt skede kunna diagnostisera atypisk parkinsonism i framtiden.

Docent Anders Lewen höll därefter en heltäckande föreläsning om neurokirurgens perspektiv på Moya-Moya och visade även tekniken med kirurgiska borrhål för att stimulera arteria meningea media att växa in och ner på hjärnans yta och skapa förutsättningar för revaskularisering av vävnaden.

Därefter tog neuroradiolog David Fällmar över och visade med skicklighet och humor hur man analyserar röntgenbilder och mäter rätt vid normaltryckshydrocefalus för att så exakt och så tidigt som möjligt i förloppet kunna ställa diagnosen.

Efter fiket var det dags för Neurologföreningens egen ordförande professor Erik Lundström att tillsammans med publiken diskutera vad som är rätt måltryck vid intracerebral blödning och hur man uppnår det. Det blev en uppskattad dialog som sedan fortsatte under veckan.

Professor Anna Rostedt Punga tog vid och föreläste om nya biomarkörer vid MG där cirkulerande mikroRNA-nivåer har visats korrelera med kliniskt förlopp hos specifika subgrupper av MG och då de enkelt kan mätas i blod finns även möjlighet att mäta individens svar på behandling. Doktorand Andreas Tolf avslutade dagen med att presentera data för PET och MS-uppföljning.

Kvällen vigdes åt social samvaro och god middag på Saluhallen och var fylld av tal, musik och vårsång från nybildad neurologikör kvällen till ära som bland annat framförde en egenkomponerad och uppskattad version av "Uti vår hage" alias "Uti vårt nervsystem". Kanske en framtida tradition? Kvällens musikaliska höjdpunkt var dock när Uppsalakören

Afro sjöng och spred glädje och danslust till deltagarna som sedan dansade vidare ut i uppsalanatten.

SVENSKA HUVUDVÄRKSÄLLSKAPET

Kanske var det därför helt i sin ordning att nästa morgons program, dag 3, tillägnades huvudvärksällskapet, med temat "Samsjuklighet och riskfaktorer vid huvudvärkstillstånd". Moderator var professor Mattias Linde vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset som också inledde dagen med att diskutera kopplingen mellan depression och migrän. Har man migrän är risken tre gånger förhöjd att även lida av ångest och depression. Associationen är starkare för migrän med aura. Värk i själen och värk i huvudet hör ihop och tillståndet delar både gener och vissa neurotransmittorer. Det är viktigt att vara medvetna om samsjukligheten, att se till hela patienten och att även screena för depression när man träffar patienter med huvudvärk.

Därefter diskuterade professor Linde och docent Andrea Carmine Belin könsskillnader vid primära huvudvärkstillstånd där incidensen är högre hos kvinnor vid alla typer av primära huvudvärkar förutom Hortons huvudvärk som är vanligare hos män.

Professor Elisabeth Waldenlind vid Karolinska Universitetssjukhuset tog sedan över med ämnet "Huvudvärk hos äldre". Viktiga budskap var att var tredje äldre patient har sekundära orsaker till huvudvärk, att migrän kan ändra skepnad med ålder och att det är vanligare med migrän utan huvudvärk hos äldre. Avslutningsvis föreläste docent Andrea Carmine Belin och doktorand Felicia Jennysdotter Olofsgård om genetiska faktorer och dygnsrytm vid huvudvärk. Huvudvärksällskapets hemsida: huvudvarkssallskapet.se.

AKUT NEUROLOGI I SVERIGE – ANS

På eftermiddagen var det dags för ANS halvdag. Temat var "Akut neuroimmunologi och metabola sjukdomar" och ordförande Mikael Jernberg modererade. Nefrolog och överläkare Carin Wallquist från Skånes Universitetssjukhus inledde med en intressant föreläsning om aferes och skillnaden mellan plasmaferes och cytaferes. Det visar sig att cirka 25 procent av aferespatienterna har neurologiska indikationer som illustrerades med intressanta kliniska fall.

Därefter tog överläkare Albert Hietala från Karolinska Universitetssjukhuset över med ämnet "Akut behandling av neuroimmunologiska sjukdomar – en preklinisk utmaning". Vi fick en utförlig föreläsning om "new-school"-preparat (monoklonala antikroppar och små molekyler som hämmar kinaser) att använda när "old-school" (de äldre preparaten) inte räcker till. Vi bör vara tacksamma över den möjlighet vi har i Sverige att använda off-label-behandling vid komplicerade patientfall där man bör "gå tillbaka till ritbordet" och tänka ut vilken immunmodulering som kan vara av nytta. Publiken uppmanades att diskutera med kollegor och andra specialiteter som använder dessa läkemedel mer regelbundet och att vara ärlig med patienten om att det är experimentell behandling utan evidens.

Överläkare Martin Engwall från Centrum för medfödda metabola sjukdomar (CMMS) avslutade dagen med att föreläsa om "Akuta manifestationer av metabola sjukdomar".

Viktiga budskap var att var tredje äldre patient har sekundära orsaker till huvudvärk, att migrän kan ändra skepnad med ålder och att det är vanligare med migrän utan huvudvärk hos äldre.



*När vi summerar
Neurologiveckan i
Uppsala var det bästa möjligheten
att på nytt träffas efter flera år och
utbyta kunskap och erfarenheter
vilket också återspeglades
i utvärderingen.*

CMMS som administrerar PKU-proverna i Sverige, är dessutom nationellt centrum för porfyri och mitokondriutredningar med egna muskelbiopsier. Tidigare baserades diagnostiken på biokemiska prover men numera är det genetiken som är basen för diagnostik. Föreläsningen som var mycket pedagogisk, belyste olika utredningsgångar med exempel på intressanta kliniska fall. ST-neurologer uppmunrades till att randa sig på CMMS.

ANS hemsida: akutneurologi.org.

SWEDISH MOVEMENT DISORDER SOCIETY – SWEMODIS

På kongressens sista dag var SWEMODIS värd för programmet som modererades av professor Per Svenningsson, Karolinska Universitetssjukhuset. Temat var "Avancerade terapier vid Parkinsons sjukdom".

Programmet inleddes av Professor Sten-Magnus Aquilinius som via en inspelad föreläsning gav en intressant historisk exposé av utvecklingen av pumpterapi vid Parkinsons sjukdom. Därefter föreläste bitr. professor Nil Dizdar Segrell vid Universitetssjukhuset i Linköping om utredning och patientselektion inför beslut om avancerad terapi vid Parkinsons sjukdom.

Därefter var det dags för både matnyttiga och praktiskt inriktade föreläsningar om "terapistart och praktikaliteter" kring levodopa-infusioner av professor Dag Nyholm från Akademiska sjukhuset och apomorf-infusioner av professor Per Odin vid Skånes Universitetssjukhus. De avancerade terapierna bygger på olika metodik och skiljer sig åt vad gäller risker och biverkningar, där komplikationer av sondsystemet är vanligt vid levodopa-infusioner medan vid apomorf-in-behandling kan upprepade injektioner förorsaka knölar i underhuden, men även hallucinationer och blodtrycksfall.

Överläkare Göran Lind vid Karolinska Universitetssjukhuset föreläste om "Djup hjärnstimulering vid Parkinsons sjukdom" och beskrev tillvägagångssättet vid NKS där man opererar vakna patienter. Programmet avslutades av Elena Jiltsova, neurokirurg och doktorand vid Akademiska sjukhuset som berättade om sitt forskningsprojekt kring optimering av djup hjärnstimulering vid motorikstörningar. Sammantaget var huvudbudskapet att låta patientens behov och önskemål tillsammans med medicinsk indikation och kontraindikation stå i centrum vid val av avancerad terapi. SWE-MODIS hemsida: swemodis.se.

SVENSKA NEUROLOGFÖRENINGEN

Under veckan delade Svenska Neurologföreningen ut sitt årliga stipendium på 100.000 kronor till ett forskningsprojekt med tydlig klinisk nytta enligt donatorn Göran Jahnssons önskan. Innan årets stipendiat meddelades, föredrogs intressanta resultat från förra årets vinnande forskningsprojekt "Lamotrigin vid migrän med aura". Årets stipendiat, Sofia Sandgren, doktorand på Sahlgrenska Universitetssjukhuset vann stipendiet med forskningsprojektet "Klinisk och immunologisk uppföljning av induktionsterapier vid multipel skleros". Vi ser fram emot att höra hennes föredrag vid nästa års Neurologivecka. Svenska Neurologföreningen delade även ut sitt pedagogiska pris "Den gyllene reflexhammaren" som i år förtjänstfullt gick till professor Dag Nyholm Akademiska sjukhuset, för hans inspirerande och pedagogiska föreläsningar samt arbetet med att förvalta och utveckla den svenska läroboken i neurologi. När vi summerar Neurologiveckan i Uppsala var det bästa möjligheten att på nytt träffas efter flera år och utbyta kunskap och erfarenheter vilket också återspeglades i utvärderingen. På frågan "Vilket är ditt helhetsintryck av Neurologiveckan 2023?" där man kunde ange siffran 1 (mycket dålig) till 5 (mycket bra) blev medelbetyget 4,7 och medianvärdet 5,0. Svenska Neurologföreningen tackar ödmjukast för positiva kongressdeltagare som bidragit med synpunkter, kunskapsutbyte, social samvaro och inte minst skönsång.

Vi ser fram emot neurologins fortsatta framsteg och utmaningar och hälsar er alla hjärtligt välkommen till nästa års Neurologivecka som går av stapeln 13–17 maj 2024 på Hotell Tylösand, Halmstad.



KARIN FORSBERG

Neurolog vid Neuro-huvud-halscentrum, Norrlands universitetssjukhus, vetenskaplig sekreterare Svenska Neurologföreningen
karin.forsberg@umu.se



SHALA GHADERI BERTSSON

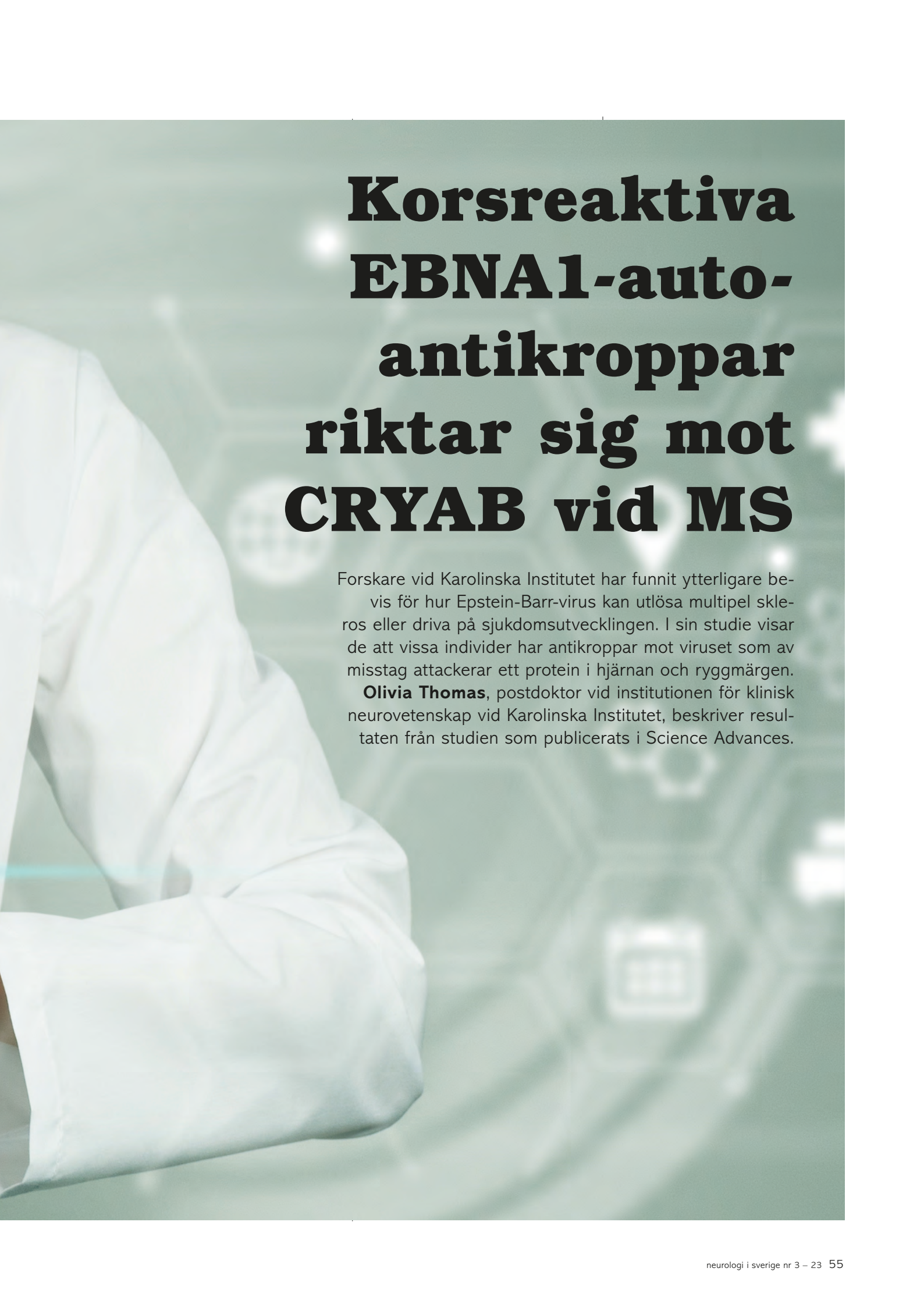
Docent och överläkare, neurologikliniken, Akademiska sjukhuset, styrelseledamot i Svenska Neurologföreningen
shala.berntsson@neuro.uu.se



ERIK LUNDSTRÖM

Sektionschef för neurologen, Akademiska sjukhuset, ordförande Svenska Neurologföreningen
erik.lundstrom@neuro.uu.se

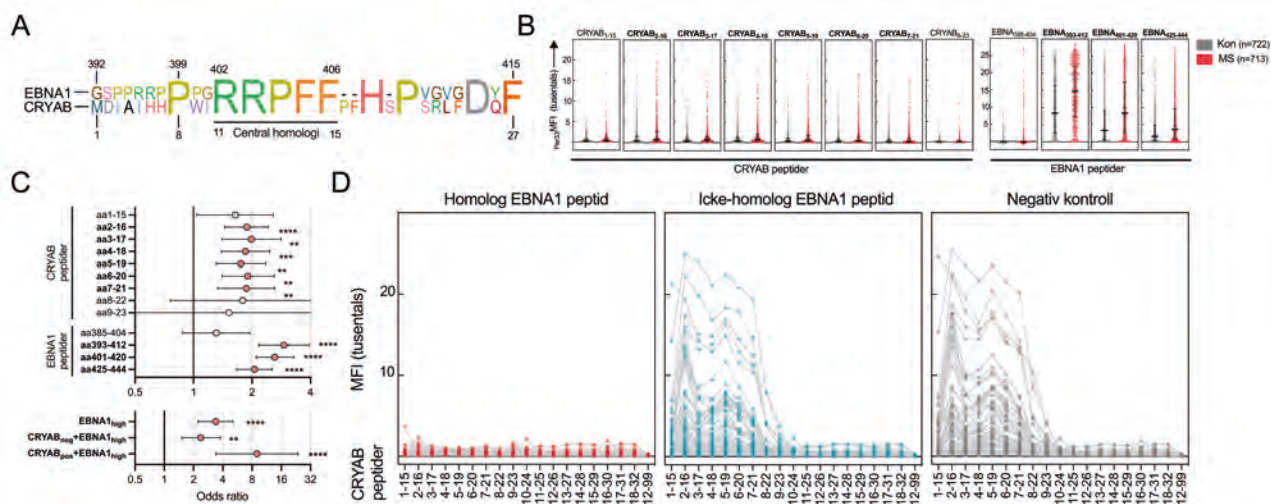




Korsreaktiva EBNA1-auto- antikroppar riktar sig mot CRYAB vid MS

Forskare vid Karolinska Institutet har funnit ytterligare bevis för hur Epstein-Barr-virus kan utlösa multipel skleros eller driva på sjukdomsutvecklingen. I sin studie visar de att vissa individer har antikroppar mot viruset som av misstag attackerar ett protein i hjärnan och ryggmärgen.

Olivia Thomas, postdoktor vid institutionen för klinisk neurovetenskap vid Karolinska Institutet, beskriver resultaten från studien som publicerats i Science Advances.



Figur 1. CRYAB- och EBNA1-antikroppar är associerade med MS och är korsreaktiva. A) Aminosyrasekvenshomologi mellan CRYAB och EBNA1. **B)** Antikroppssvar mot EBNA1- och CRYAB-peptider vid MS och hos kontroller. **C)** Associationer av antikroppssvar vid MS. **D)** Ömsesidiga blockeringsexperiment för CRYAB-antikroppssvar. Figur anpassad från Thomas och Bronge et al. Sci Adv. 2023.

Multipel skleros (MS) är en kronisk inflammatorisk sjukdom i centrala nervsystemet (CNS) som främst drabbar unga vuxna och är en av de främsta orsakerna till neurologiska funktionshinder i Sverige. Ungefär tre gånger fler kvinnor än män drabbas av MS, vanligtvis med ett insjuknande i 20–40 års åldern. De varierande symptomen speglar det område av CNS där inflammationen uppstår och kan innefatta synstörningar, kognitiv funktionsnedsättning, muskelsvaghet och svårigheter med rörelse och balans. Cirka 85 procent av fallen har ett skovvis förlöpande sjukdomsförlopp där exacerbationer följs av perioder av klinisk remission, men med tiden kan funktionshinder ackumuleras och permanent försämra fysisk och neurologisk funktion. En mindre andel av fallen debuterar med en primärprogressiv sjukdom utan perioder av remission.

Patogenesen vid MS kännetecknas av infiltration av immunceller i CNS via blod-hjärnbarriären som sedan orsakar inflammatoriska plack. Denna inflammation och skada på lokala strukturer leder till demyelinisering och bildandet av kroniska plack som över tid leder till axonal förlust. Tidig CNS-inflammation tros utlösas av autoreaktiva CD4⁺ T-celler som riktar sig mot myelin-antigener, men de exakta mekanismerna i den initiala sjukdomsfasen är inte särskilt kända.

Etiologin vid MS är oerhört kom-

plex med både miljömässiga och genetiska faktorer identifierade som bidragande orsaker. Hittills har över 200 gener associerats med MS och majoriteten av dessa uttrycks i det adaptiva immunsystemet; den starkaste riskgenen som hittills identifierats är humant leukocytaggen (HLA)-DRB1*15:01.¹ Genetiken har också visat sig interagera med miljö- och livsstilsfaktorer för att ytterligare öka MS-risken, och det finns bevis för att Epstein-Barr-virus (EBV) både interagerar med dessa faktorer och är nödvändigt för sjukdomsutvecklingen.^{2,3}

EBV är ett nästan allstädes närvarande herpesvirus som vanligtvis förvärvas asymtomatiskt i barndomen, men om infektionen försenas till tonåren eller vuxen ålder kan det orsaka infektiös mononukleos – även kallad körtelfeber. En koppling mellan EBV och MS har föreslagits i över 40 år och denna koppling bekräftades i en studie från 2022 av Bjørnevik et al, som prospektivt analyserade 10 miljoner människor och visade att individer som utvecklar MS nästan alltid burit på viruset före sjukdomsutvecklingen.² Att identifiera den exakta mekanismen genom vilken EBV bidrar till sjukdom har varit svårare och det finns för närvarande flera teorier.⁴ En teori är att det adaptiva immunsvaret mot EBV – som normalt skulle kontrollera EBV-infektion – istället angriper komponenter i CNS som strukturellt liknar virusanti-

gener i en process som kallas molekylär mimik. Eftersom det är väl etablerat att personer med MS har ett ökat antal antikroppar mot virusprotein Epstein-Barr nukleärt antigen 1 (EBNA1),⁵ tror man att immunsvaret mot just detta antigen är involverat i MS. Patogena antikroppar är dock inte tillräckligt för att förklara alla kliniska egenskaper hos MS, och det är därför möjligt att antikropparna är biomarkörer för ett skadligt T-cellssvar riktat mot detta antigen, vilket har observerats vid andra autoimmuna sjukdomar, såsom diabetes mellitus.⁶

Tidigare studier har identifierat alpha-chrySTALLIN B (CRYAB) som ett potentiellt autoantigen i MS, dock har både pro- och antiinflammatoriska roller för CRYAB i CNS-autoimmunitet karakteriserats.^{7,8} På grund av proteinsekvenslikheter mellan dessa två antigener som har kopplats till MS – EBNA1 aminosyra (aa) 399-408 och CRYAB aa8-20 [Figur 1A] – hade vår studie som syfte att analysera T-cells- och antikroppssvar och även att undersöka deras korsreaktiva potential.

KORSREAKTIVA ANTIKROPPAR MOT EBNA1 OCH CRYAB

I samarbete med SciLife Lab vid Karolinska Institutet analyserade vi plasma från 713 personer med MS och 722 populationsmatchade kontroller för antikropsreaktivitet mot EBNA1, CRYAB och kontrollantigener. Som ti-

digare rapporterats identifierades ökad antikropsreaktivitet hos personer med MS för flera regioner av EBNA1 inklusive aa393-412-regionen som alltså har sekvenslikhet med CRYAB. Likaså ökade antikroppssvaren mot CRYAB hos personer med MS jämfört med kontroller specifikt i regionen med homologi med EBNA1, med CRYAB aa2-16 som visade den högsta frekvensen av svar med 27,6 procent hos personer med MS respektive 16,9 procent hos kontroller [Figur 1B]. Ytterligare analys visade också att antikroppssvar mot homologa EBNA1- och CRYAB-peptider var starkt korrelerade på individnivå. Inte bara det, MS-risken ökade markant för personer med antikroppssvar mot både EBNA1- och CRYAB-fragment, med ett odds ratio (OR) på cirka 9 [Figur 1C].

Därefter använde vi blockeringsexperiment för att undersöka om EBNA1-specifika antikroppar var samma antikroppar som band till CRYAB. Resultaten visade att CRYAB-antikroppssvaren avlägsnades helt endast om EBNA1-peptiden med en liknande sekvens som CRYAB tillsattes till analysen, utan effekt för en icke-homolog kontroll [Figur 1D]. Dessa resultat tyder starkt på att samma antikroppar binder till båda liknande sekvenserna från EBNA1- och CRYAB, vilket indikerar korsreaktivitet.

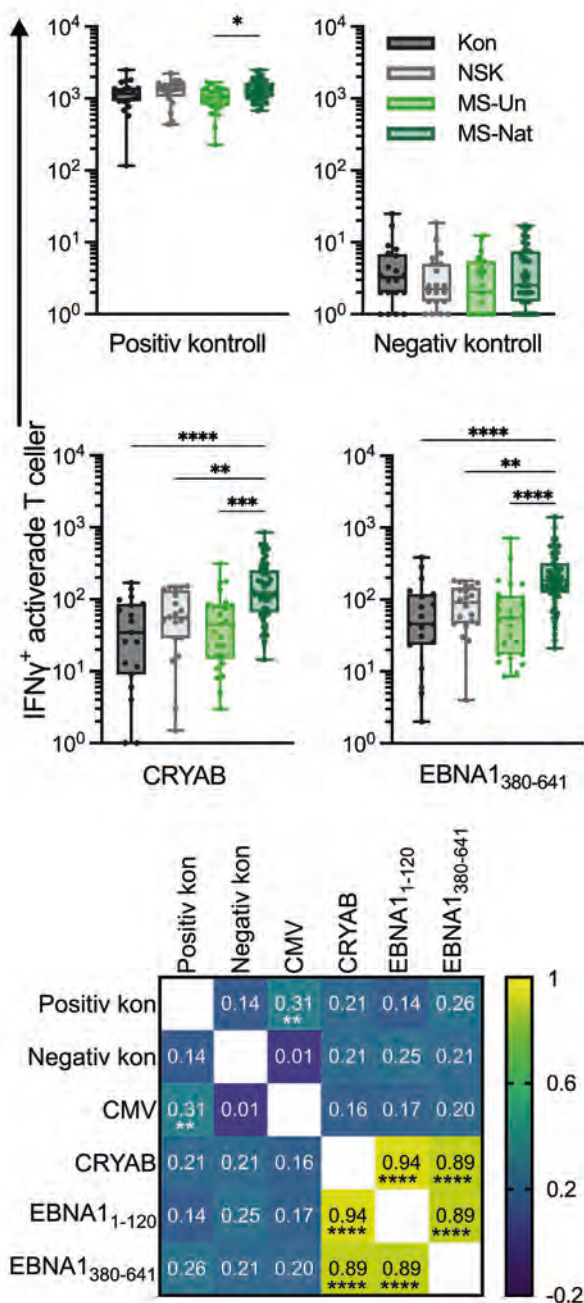
T-CELLSSVAR MOT CRYAB OCH EBNA1 VID MS OCH I EN MUSMODELL

För att undersöka om EBNA1 och CRYAB också var målet för T-cellsvar hos personer med MS, använde vi två metoder – FluoroSpot och flödescytometri – som detekterar T-celler som producerar inflammatoriska markörer som svar på stimuli. Autoreaktiva T-cellsvar är notoriskt svåra att studera vid MS av olika skäl, såsom etiska hinder för provtagning av CNS-vävnad och på grund av den generellt lägre aviditeten och frekvensen av autoreaktiva T-celler i perifert blod vilket gör det svårt att isolera dessa. Vi övervann dessa utmaningar genom att använda en ny partikelbunden antigenmetod för att analysera T-cellsvar på både CRYAB och EBNA1 i prover från personer med MS som behandlades med natalizumab – ett läkemedel som blockerar lymfo-

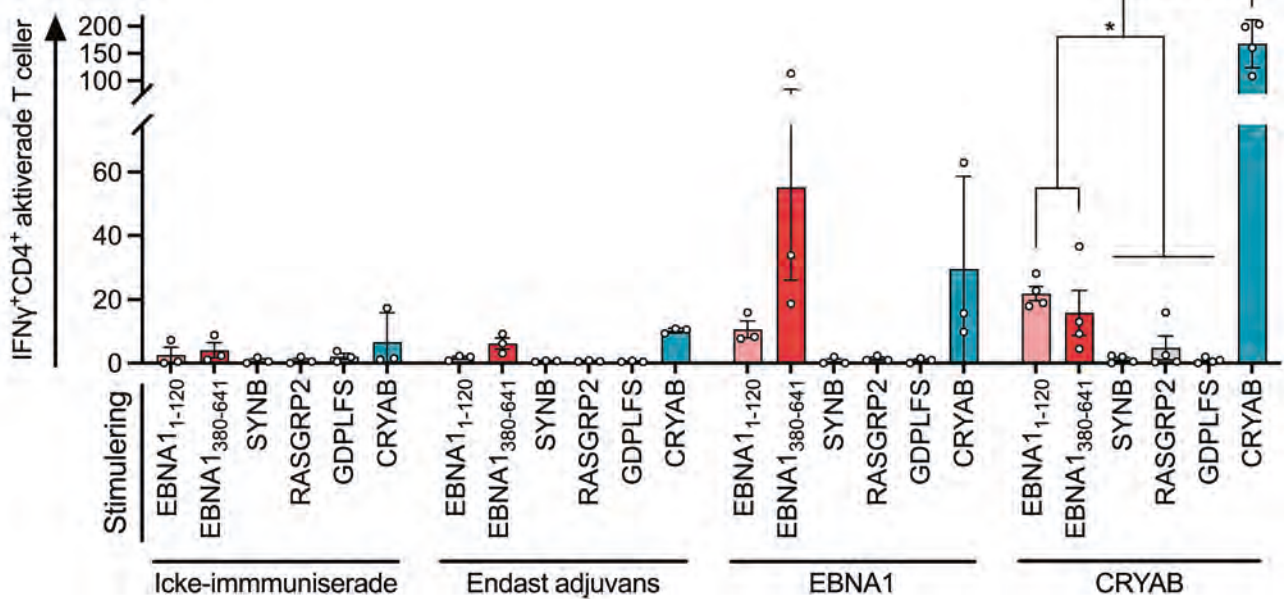
cyttrafiken till CNS och tarm, vilket leder till att de ansamlas i perifert blod. T-cellsvar jämfördes mellan kohorter av obehandlade och natalizumab-behandlade personer med MS, individer med annan neurologisk sjukdom och friska kontroller. En ökad frekvens av T-celler som svarar på CRYAB och EBNA1 observerades i natalizumab-behandlade personer med MS [Figur 2], vilket tyder på att höga frekvenser av EBNA1- och CRYAB-specifika T-celler finns hos personer med MS, och att deras migration in i CNS blockeras un-

der natalizumabbehandling, vilket kan bidra till dess terapeutiska effekt. I likhet med antikroppar var T-cellsvar mot EBNA1 och CRYAB också starkt korrelerade hos individer, vilket indirekt tyder på korsreaktivitet i det cellulära immunförsvaret [Figur 2].

För att undersöka om exponering för EBNA1-antigen kunde leda till ett immunsvaret mot CRYAB användes en musmodell där djuren vaccinerades och sedan testades för T-cellsvar mot varje antigen. Resultaten visade att möss som vaccinerades med EBNA1-



Figur 2. Aktiverade T-celler efter stimulering med CRYAB- och EBNA1-antigener. Överst: T-cellsvar i perifert blod efter stimulering med partikelbundna antigener. Nederst: Korrelation av T-cellsvar på olika stimuleringar hos individer. Figur anpassad från Thomas och Bronge et al. Sci Adv. 2023.



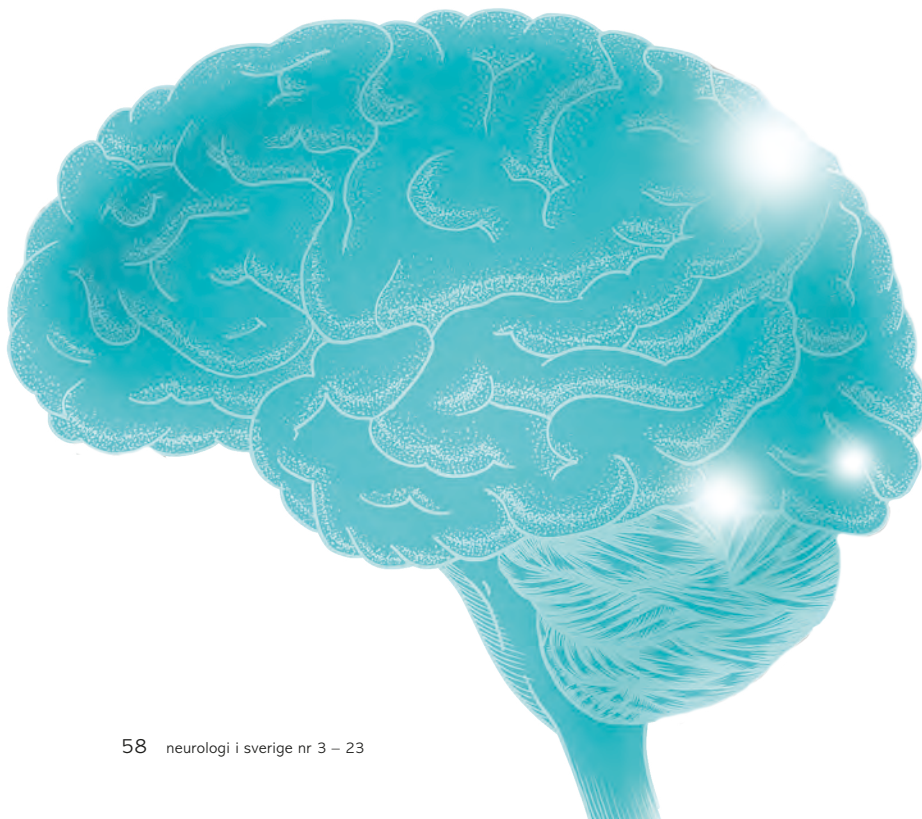
Figur 3. Immunisering med EBNA1 med CRYAB inducerar T-cellssvar mot det reciproka antigenet. Figur anpassad från Thomas och Bronge et al. 2023 Sci Sdv.

protein genererade ett CD4⁺ T-cellssvar mot CRYAB och på liknande sätt CRYAB-immuniserade möss svarade på EBNA1, medan svar på andra autoantigenkontroller inte detekterades [Figur 3]. Dessa resultat indikerar att vaccination med EBNA1 eller CRYAB ger ett T-cellssvar på ömsesidigt antigen och är en indikation på molekylär mimik, ett fenomen som i teorin då också kan förekomma hos människor efter EBV-infektion.

IMPLIKATIONER

Sammanfattningsvis visade vår studie att antikropps- och T-cellssvar som ursprungligen genererades som svar på EBNA1 efter infektion med EBV har potential att också rikta in sig på liknande sekvenser i CRYAB, och att antikroppssvar mot EBNA1 och CRYAB var starkt associerade med MS. Detta fynd bygger på tidigare bevis för korsreaktivitet mellan EBNA1 och CNS-antigener,^{9,10} och antyder att mo-

lekylär mimik mellan EBV och CNS-proteiner kan leda till att det adaptiva immunsystemet skadar hjärnan och ryggmärgen vid MS. Epidemiologiska bevis har fastställt att EBV är en sannolik förutsättning för MS och ändå, även om det finns osäkerhet kring exakt hur viruset bidrar till sjukdomsutveckling och progression, har man inte kunnat utveckla effektiva EBV-inriktade terapier som behandlar MS. Det är viktigt att notera att de korsreaktiva CRYAB-antikropparna som identifierades i vår studie endast fanns i en undergrupp av personer med MS och därför är det troligt att det finns fler upptäckta autoantigener. Detta belyser också den höga grad av heterogenitet mellan patienter och antyder att olika autoantigener kan vara ansvariga för sjukdom hos varje individ – en idé som stöds av tidigare upptäckt av individuella autoreaktiva profiler i MS.¹¹ Observationen att natalizumabbehandlade personer med MS har höga frekvenser av EBNA1- och CRYAB-specifika T-celler i perifert blod tyder starkt på att dessa celler normalt skulle trafikera CNS där de skulle kunna orsaka inflammation och vävnadsskada, och att denna process förhindras av natalizumab. Sammanfattningsvis stöder vår studie rollen av CRYAB som ett autoantigen i MS och visar att CRYAB-au-



toimmuniteten är korsreaktiv med EBNA1 på grund av molekylär mimik. Ytterligare kunskap om molekylär mimik kan komma att leda till utveckling av framtida terapier mot MS.

Publikation: "Cross-reactive EBNA1 immunity targets alpha-crystallin B and is associated with multiple sclerosis". Olivia G. Thomas, Mattias Bronge, Katarina Tengvall, Birce Akpinar, Ola B. Nilsson, Erik Holmgren, Tara Hessa, Guro Gafvelin, Mohsen Khademi, Lars Alfredsson, Roland Martin, André Ortlieb Guerreiro-Cacais, Hans Grönlund, Tomas Olsson, Ingrid Kockum. Science Advances, online 17 maj 2023, doi: 10.1126/sciadv.adg3032.



OLIVIA THOMAS
Postdoktor vid
institutionen för klinisk
neurovetenskap vid
Karolinska Institutet
olivia.thomas@ki.se

References

1. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011 Aug 10;476(7359):214–9.
2. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022 Jan 21;375(6578):296–301.
3. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):25–36.
4. Thomas OG, Rickinson A, Palendira U. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: moving from questions of association to questions of mechanism. *Clin Transl Immunol*. 2023;12(5):e1451.
5. Sundström P, Nyström M, Ruuth K, Lundgren E. Antibodies to specific EBNA-1 domains and HLA DRB1*1501 interact as risk factors for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2009 Oct 30;215(1–2):102–7.
6. Pugliese A. Autoreactive T cells in type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2017 Aug 1;127(8):2881–91.
7. Ousman SS, Tomooka BH, van Noort JM, Wawrousek EF, O'Connor KC, Hafler DA, et al. Protective and therapeutic role for alphaB-crystallin in autoimmune demyelination. *Nature*. 2007 Jul 26;448(7152):474–9.
8. van Noort JM, Bsibsi M, Gerritsen WH, van der Valk P, Bajramovic JJ, Steinman L, et al. Alphas-crystallin is a target for adaptive immune responses and a trigger of innate responses in preactive multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010 Jul;69(7):694–703.
9. Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, Moon JS, Jude KM, Fernandez D, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature*. 2022 Mar;603(7900):321–7.
10. Tengvall K, Huang J, Hellström C, Kammer P, Biström M, Ayoglu B, et al. Molecular mimicry between Anoctamin 2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 associates with multiple sclerosis risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Aug 20;116(34):16955–60.
11. Bronge M, Högelin KA, Thomas OG, Ruhmann S, Carvalho-Queiroz C, Nilsson OB, et al. Identification of four novel T cell autoantigens and personal autoreactive profiles in multiple sclerosis. *Sci Adv*. 2022 Apr 29;8(17):eabn1823.

Sumatriptan SUN - Subkutana injektioner för snabb smärtlindring vid akut migrän

6 mg/ml injektionsvätska motsvarande 3 mg sumatriptan per injektion endast tillgänglig hos SUN¹



**DET MAN INTE SER,
TÄNKER MAN INTE PÅ
SUMATRIPTAN FÖRFYLDA
PENNOR MED SÄKERHETSSKYDD**

Nålens säkerhetsskydd
främjar en trygg
administrering.¹

Ett enkelt klick för att starta
den subkutana administreringen
av sumatriptan.¹



¹ Produktresumé, Sumatriptan SUN, datum för senast översyn: 2021-11-18, tillgänglig hos FASS.se.

Sumatriptan SUN (sumatriptansuccinat) 6 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna. Rx. Selektiva 5-HT₁ receptoragonister (N02CC01). **Indikationer:** Subkutan injektion för akut lindring av migränanfall, med eller utan aura. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Ska inte ges till patienter som har haft hjärtinfarkt eller har en ischemisk hjärtsjukdom, koronar vasospasm (Prinzmetal's angina), perifer kärlsjukdom eller patienter som uppvisar symtom eller tecken som tyder på ischemisk hjärtsjukdom, patienter med cerebrovaskulär sjukdom (CVA) eller transitorisk ischemisk attack (TIA) i anamnesen, patienter med uttalad nedsatt leverfunktion, måttlig till uttalad hypertoni och lindrig okontrollerad hypertoni. Samtidig administrering av ergotamin eller derivat av ergotamin (inklusive metysergid) eller någon triptan/5-hydroxytryptamin 1 (5-HT₁)-receptoragonist och monoaminoxidas-hämmare är kontraindicerad. Får inte användas inom två veckor sedan behandling med monoaminoxidas-hämmare avbrutits. **Varningar och försiktighet:** Ska endast användas om det finns en säker diagnos på migrän. För mer detaljerad information se produktresumé på www.fass.se. **Graviditet och amning:** Bör övervägas endast om den förväntade nyttan för modern är större än varje tänkbar risk för fostret. Utsöndras i bröstmjölk efter subkutan administrering. Exponering av spädbarn kan minimeras genom att man undviker amning i 12 timmar efter behandling, under vilken tid all utpumpad bröstmjölk bör kasseras. **Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner:** Därsighet kan förekomma som följd av migränattacken eller behandlingen med sumatriptan. **Förmån (F):** Subventioneras vid nyinsättning endast för behandling av vuxna patienter med migrän som inte uppnått behandlingsmålet med sumatriptan i tablettform, eller när behandling med sumatriptan i tablettform inte är lämplig. **Innehavare för godkännande av försäljning:** Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87, 2132 JH Hoofddorp, Nederländerna. **Texten är baserad på produktresumé:** 2021-11-18. **För ytterligare information se** www.fass.se



Brains cross over bridges

EAN 2023, Budapest 1–4 juli

EAN 2023, European Academy of Neurologys nionde kongress i Budapest, erbjöd möjligheten att berika sina professionella kontakter och upptäcka de senaste och bästa metoderna inom neurologi – på plats i Budapest eller digitalt. Totalt deltog nästan 8.000 i kongressen; de flesta (5.748) var på plats i Ungern. Kongressens huvudtema var: Neurology beyond Big Data. Här är en sammanfattning av **Dorota Religa**, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset och professor vid Karolinska Institutet.

EAN:s president professor Paul Boon från Gent, som detaljrikt berättade om att ha hjärnhälsa på agendan med implementering av den nyligen publicerade Brain Health-strategin, ledde öppningsceremonin på uppdrag av EAN:s styrelse.

EAN-medlemskapet har ökat kraftigt de senaste åren och den snabbast växande gruppen är ST-läkare och doktorander. ”Vi är otroligt glada över det. Framtiden är med oss. Jag vill ge ett mycket varmt välkomnande till alla unga neurologer och ST-läkare. EAN är i grund och botten en väldigt ung förening av neurologer, det är fantastiskt.”

Prof. Boon introducerade sedan the EAN Brain Health Mission (BHM). ”Allt börjar det ögonblick vi blir till och påverkar oss fram till vår dödsdag – hjärnhälsan styr vårt välbefinnande. Inte bara vårt eget; brist på hjärnhälsa påverkar även de omkring oss, våra familjer och vänner. De många faktorer som påverkar vår hjärnstatus sträcker sig från bevarande faktorer som hälsosam mat, mental aktivitet, fysisk aktivitet, sociala kontakter och god sömn, till skyddande och förebyggande aspekter som kontroll av kolesterol, normalt blodsocker, behandling av hörselnedsättning, undvikande av substansmissbruk, anpassningsbar hantering, behandling av

högt blodtryck, viktkontroll, behandling av grå starr, behandling av depression och undvikande av huvudtrauma, till livspåverkande faktorer som sociala policys, psykologiska influenser, luftkvalitet, biomedicinsk forskning, politik, ekonomi, utbildning och miljö.”

Nina Vashchenko, ordförande för Resident and Research Fellow Section (RRFS), höll därefter en kort presentation om sin grupp, som för närvarande utgör den största delen av EAN med över 1.842 medlemmar, inklusive ST-läkare och forskare.

Huvudtema ”Neurology beyond Big Data” belyser fokus på hur vi implementerar nya digitala verktyg med resultat från stora datamängder i den dagliga kliniska verkligheten. Tillgängliga data spänner över en bred skala, från rutinmässigt insamlade kliniska data och befolkningshälsodata till genetisk information och andra ”omik”-data samt klinisk diagnostik såsom magnetisk resonanstomografi (MRT) och neurofysiologi. Genom att integrera och analysera olika datamängder med hjälp av nya metoder, inklusive artificiell intelligens, kan vi erhålla nya insikter i nervsystemets faktiska funktion och den biologiska grunden för neurologiska sjukdomar. Denna informationsrika samling ger också vägled-

ning för utvecklingen av nya diagnostiska tekniker, innovativa behandlingar samt riktlinjer för användning av befintliga och nya behandlingsmetoder (personlig medicin) och folkhälsainsatser med bredare prevention. Experter betonade behovet av reglera vilken plats AI har för diagnostik och behandling av neurologiska sjukdomar. Det kvarstår ett antal utmaningar, till exempel allmänhetens oro över användningen av data samt detaljer i dataskyddslagstiftningen, som å ena sidan skyddar individens integritet men också kan hindra framsteg som kan förbättra deras hälsa. Det finns också andra juridiska och etiska frågor att ta hänsyn till, till exempel kring genomik.

PLENARY SYMPOSIUM

Kongressen öppnades direkt efter av en spännande föreläsning av Nobelpristagaren från 2013 Thomas C. Südhof, Avram Goldstein-professor och forskare vid Howard Hughes Medical Institute; professor i molekylär och cellulär fysiologi och neurokirurgi; och professor i neurologi och neurologiska vetenskaper och psykiatri och beteendevetenskap vid Stanford University School of Medicine, USA.

Prof. Südhof höll en imponerande föreläsning med titeln "Towards a cell biology of Alzheimer's disease", där han gav en översikt över de senaste stora framstegen inom området. Data från humangenetik, studier av genuttryck och strukturbologi antyder att Alzheimers sjukdom utvecklas som ett resultat av skada på neuroner som orsakas av patologisk proteinaggregation och som förvärras av en otillräcklig reparationsprocess som medieras av immunceller kallade mikroglia och astrocyter. Dock förblir det en gåta hur Alzheimers sjukdom långsamt utvecklas under årtionden genom att störa hjärnfunktioner och orsaka död av nervceller.

Mutationer i beta-amyloid prekursorprotein (APP) orsakar familjär Alzheimers sjukdom förmodligen genom att öka produktionen av beta-amyloid-peptider från APP. Några antikroppar riktade mot beta-amyloid (aducanumab och lecanemab) godkändes som alzheimerbehandling i USA; dock har vissa beta-amyloid-antikroppar rapporterats accelerera, istället för att förbättra, kognitiv försämring hos individer med Alzheimers sjukdom. Prof. Südhof upptäckte att den svenska APP-mutationen av familjär Alzheimers sjukdom ökade synapsantal och synaptisk överföring, medan APP-deletionen minskade synapsantal och synaptisk överföring.¹

”EAN 2023 är nu officiellt över men det finns fortfarande möjlighet att se alla presentationer ON DEMAND via EAN:s personliga sida samt några presentationer på en öppen EAN-sida.

Neurologer som lyssnade på Prof. Südhof kommenterade beskrivningen och den positiva rollen av beta-amyloid i ljuset att vi avvaktar EMA:s beslut om lecanemab i EU senast under våren 2024. Det kan vara intressant att fundera på att vid behandling med aducanumab och lecanemab är den kliniska kognitiva och funktionella effekten mindre än vad vi har förväntat oss med tanke på så stor och omfattande borttagning av beta-amyloid från hjärnan.

EAN 2023 är nu officiellt över men det finns fortfarande möjlighet att se alla presentationer ON DEMAND via EAN:s personliga sida samt några presentationer på en öppen EAN-sida.

EAN:s hybridkongress har, som tidigare, haft ambitionen att täcka alla neurologiska sjukdomar i ett modernt vetenskapligt program, inklusive "de stora 7": Epilepsi, stroke, huvudvärk, demens, multipel skleros, rörelsesjukdomar och neuromuskulära sjukdomar.

PEDAGOGISKA VERKTYG: EAN CAMPUS

EAN Campus är en ny, innovativ plattform för eLearning i neurologi som lanserades för ett år sedan. Speciellt för EAN 2023 har man förberett ett urval av fyra nya interaktiva moduler, en ny riktlinje och 13 nya interaktiva fall i en rad vetenskapliga ämnen. Nya interaktiva fall finns som bildbaserat scenario där läkaren presenteras en fiktiv patient och går igenom en diagnos- och/eller behandlingsprocess. De flesta är öppna för EAN-medlemmar, men det finns även några att se utan inloggning. Liveevenemang som hålls på EAN Campus är månatliga webbseminarier, virtuella masterklasser (2 månader per år tillägnade 4 ämnen vardera) och veckovisapodd-sändningar EAN Cast: Weekly Neurology.

Jag har nyligen utformat och lagt till en ny session om skörhet och demens som ligger på den stängda EAN Campus delen under: COURSES Dementia and cognitive disorders.

RIKTLINJER

Guideline-sessionen under EAN 2023 handlade om nya riktlinjer som nyligen blivit slutförda eller publicerade. Den första riktlinjen presenterades av professor Kyriakides från Cypern med fokus på personer med kroniskt förhöjt kreatininkinas och är asymtomatiska eller har minimala symtom. Utredningen av dessa patienter är vanligtvis utmanande och omfattar flera muskelsjukdomar där en tidig diagnos säkerställer bättre livskvalitet. De tidigare neurologiska riktlinjerna (EFNS) från 2010 var baserat på expertåsikter. Sedan dess har det skett utveckling inom området med användning av MRI och nästa generations sekvensering, vilket också inkluderades i den nya riktlinjen.²

EAN-riktlinjen 2023 ger evidensbaserade rekommendationer för första diagnostiska tester av asymtomatiska och paucisymtomatiska hyperCKemi-patienter, inklusive olika frågor som uppstår, såsom CK-värden som motiverar ytterligare tester. Den utvärderar också användbarheten av torrade blodprov för Pompes sjukdom och rekommenderar det som ett pålitligt och lättanvänt verktyg som en första testlinje för att diagnostisera denna sjukdoms sen debuts-subtyp.

Som en andra testlinje som hjälper kliniker att komma fram till en slutgiltig diagnos rekommenderar riktlinjen tek-

niker för nästa generations sekvensering som mer specifika, pålitliga och effektiva. Det är dock viktigt att noggrant välja genpaneler för att komma fram till rätt diagnos. I den här processen har muskel-MRI visat sig ge bättre ledtrådar än muskelbiopsi, vilken ofta ger liten nytta hos asymtomatiska patienter.

Den följande riktlinjen presenterades av professor Philip van Damme från Belgien och fokuserade på hanteringen av patienter med ALS. Denna riktlinje utvecklades i samarbete med ERN Euro-NMD och omfattade 26 frågor som täcker olika aspekter av farmakologisk och icke-farmakologisk behandling av dessa patienter.³

Riluzol rekommenderas som förstahandsbehandling (redan en daglig dos på 50 mg kan vara effektiv), försiktighet och dosreduktion krävs om biverkningar uppstår, och toferen rekommenderas för patienter med SOD1-mutationen. Cellbaserad behandling rekommenderas endast för kliniska prövningar, men dessa rekommendationer kommer att uppdateras så snart ny evidens framkommer.

Vidare rekommenderas multidisciplinära team för hantering av dessa patienter. Teamen bör möjliggöra effektiv kommunikation med patienterna och regelbundna bedömningar som är schemalagda var 3-6 månad med fokus på nutrition och respiratoriska problem. Invasiv ventilation bör diskuteras och planeras i förväg. Det finns pågående randomiserade kliniska studier för näringsinsatser, men det finns inga motsvarande studier för gastrostomi. Ändå bör det diskuteras i ett tidigt skede och därefter, samt förklara fördelarna med tidig placering och de möjliga riskerna med en sen gastrostomi.

Avslutningsvis uttryckte professor van Damme hopp om att en uppdatering av EAN-riktlinjer snart kommer att bli nödvändig, eftersom ytterligare 3 läkemedel sannolikt kommer att utvärderas av EMA under det kommande året. Edaravone och AMX0035 får båda tillfälliga rekommendationer; riktlinjekommittén vill invänta fas 3-studieresultaten innan den utfärdar en slutlig rekommendation.

Gruppen tog också itu med hanteringen av neurogen urogenital dysfunktion, och deras riktlinjer främjar en aktiv dialog kring symtom med patienterna. Den presentationen var av professor Jalesh Panicker från Storbritannien, som är ordförande för riktlinjen om hantering av neurogen urogenital dysfunktion som utvecklades i samarbete med EFAS och INUS. De rekommenderar målinriktade fysiska undersökningar och ultraljudsundersökningar för att bedöma blåstömningssymtom. Dessutom erbjuder de praktiska metoder för att hantera inkontinens. För att hantera sexuell dysfunktion betonar riktlinjerna att neurologer aktivt bör uppmuntra patienterna att diskutera dessa frågor.⁴

BRAIN CHALLENGE

Som vanligt bjöd den årliga "Brain Challenge" på mycket spänning på lördagskvällen för alla deltagare i tävlingen, deras fans och andra kongressdeltagare. Två team ställdes mot varandra för att lösa ett svårt neurologiskt fall. I den första delen av tävlingen löser lagen flervalstestfrågor och i den andra delen är det öppna frågor. Svaren ska ges så snart som möjligt. Även kongressdeltagare i publiken kan rösta tyst via den virtuella kongressplattformen.

Frågor på olika svårighetsnivåer delades in i fyra kategorier: 1) "Det är mina föräldrars fel", som täcker genetiska störningar, 2) "Tack och lov, vi har MRT" med tillstånd med typiska MRT-kännetecken, 3) "Så enkelt ... eller inte" om symtom eller tecken som kanske inte är allmänt kända, och 4) "Multisystemsvikt" som består av tillstånd som påverkar flera organ.

I år kämpade det lokala laget från Ungern mot ett internationellt lag. Erfarna kliniker Margitta Seeck (Schweiz), Adolfo Mazzeo (Italien) och Conny Lee (Österrike) guidade deltagare med olika erfarenhetsnivå. Kampen slutade till förmån för värdarna; dock presterade båda lagen och även publik fantastiskt.

I slutändan är alla vinnare eftersom varje deltagare har ökat sin neurologiska kunskap genom att interagera och se duellen på en hög intellektuell nivå.

De tävlande lag som deltog:

Lag Ungern: Zsuzsanna Arányi, Nóra Balázs, Levente Dobronyi, Péter Klevényi, Angela Majoros, Nikolett Szabó

Lag International: Alexandru Dimancea (Rumänien), El-nura Eralieva (Kirgizistan), Catarina Fernandes (Portugal), Catarina Fonseca (Portugal), Odysseas Kargiotis (Grekland), Anand Kumar (Indien).

EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY

Pris för de bästa artiklarna som skickas in till European Journal of Neurology delas ut under Highlights-sessionen på EAN-kongressen, där pristagaren också får möjlighet att presentera sitt arbete. Dr Luca Leonardi från Rom, Italien mottog pris för sin artikel om "Skin amyloid deposits and nerve fibre loss as markers of neuropathy onset and progression in hereditary transthyretin amyloidosis" se här: <https://www.ean.org/journal-videos>

Denna studie genomfördes för att bedöma hudbiopsi som en markör för sjukdomsdebut och svårighetsgrad vid ärftlig transthyretinamyloidos med polyneuropati (ATTRv-PN), en i dag behandlingsbar sjukdom. Hundraåttiofyra symtomatiska ATTRv-PN-patienter, 36 asymtomatiska bärare och 537 icke-ATTRv-patienter inkluderades. Hudbiopsi visade amyloidavlagringar i 80 procent av de 183 symtomatiska fallen. Amyloidavlagringar i huden hittades hos 75 procent av patienterna med ATTRv-PN i tidigt stadium och hos 14 procent av asymtomatiska bärare.⁵

LEADERSHIP PROGRAM

EAN Leadership Program startade med första workshopen på EAN 2023 i Budapest. Den hölls av två externa ledarskapsexperter för 20 framgångsrika sökande till den första omgången av detta nya EAN-program. Syftet med denna workshop var att introducera deltagarna till programmet genom att presentera innehållet och metoderna för de kommande två åren och förklara kraven för CLEN-certifikatet (Certified Leader of European Neurology).

Under sessionen presenterade man några vetenskapliga arbeten som analyserade bristen på specialiserade neurologer över hela den afrikanska kontinenten. Medianantalet neurologer per 100.000 invånare är mycket lågt i Afrika (0,03 mot nästan 5 i Europa). En bra satsning för Afrika kom 2015 –

” *Trots att Afrika har snabbt växande populationer i många länder saknas läkarvård; till exempel har Nigeria med 220 miljoner invånare endast 100 neurologer.*

bildandet av African Academy of Neurology, en förening som syftar till att förbättra vårdstandarden på den afrikanska kontinenten genom att utbilda nya läkare, förbättra läroplanerna och bättre analysera brister för att tillhandahålla möjliga lösningar. Trots att Afrika har snabbt växande populationer i många länder saknas läkarvård; till exempel har Nigeria med 220 miljoner invånare endast 100 neurologer. Teleneurologi är ett effektivt verktyg för att etablera utbildningsprogram för afrikanska läkare. Det finns fortfarande ett stort gap i Afrika när det gäller praktiska resurser, exempel för klinisk neurofysiologi, utrustning saknas eller ibland helt enkelt elektricitet. Det största problemet förblir att redan utbildade specialister lämnar Afrika.

FYRA I PRESIDENTIAL LECTURE

Det är alltid hög kvalitet på presentationerna som kommer

med Presidential Lecture, där prisvinnarna har möjlighet att visa oss de arbeten som blev grunden till priset.

Moritz Romberg-föreläsningen presenterades av professor Mary M. Reilly från London, Storbritannien. Hon tog oss på en resa över ”The continuous circle of translation”. Professor Reilly, som arbetar vid National Hospital for Neurology and Neurosurgery och UCL Queen Square Institute of Neurology, är Past President of the British Peripheral Nerve Society och var den första kvinnliga presidenten för Association of British Neurologists år 2017. Hennes intresse har varit ärftliga neurologiska sjukdomar och särskilt neuropatier, som Charcot-Marie-Tooths sjukdom. ”Översättningens cirkel är att vi börjar med patienten, vi försöker hitta den positiva genen, vi tar reda på hur den genen orsakar sjukdomen, vi utvecklar kandidatbehandlingar, tar dem till kliniska prövningar och utvecklar behandlingar.” Det finns över 120 gener som orsakar Charcot-Marie-Tooths sjukdom. ”Ju mer vi beskriver gener, desto större är fenotypvariationerna vi ser,” sa hon. En spelväxlare i behandlingen av ärftliga neuropatier har varit utvecklingen av genetiska terapier. I Charcot-Marie-Tooths sjukdom har detta ännu inte nått kliniska prövningar men man är på bra väg att nå dit.

Professor Josep Dalmau, professor vid Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA)-IDIBAPS, University of Barcelona, och adjungerad professor i neurologi vid University of Pennsylvania, fick **Golgi**priset och föreläste om ”Autoimmune Synaptic Diseases: The Basics And The Latest”. Han började med en översikt om autoimmuna encefalopatier, antiproteinantikroppar och hjärnreceptorer, inklusive anti-NMDA-receptor-encefalit. Detta följdes av en





I den interaktiva postersessionen presenterade Dorota Religa nya opublicerade data från 10.000 personer med beteendemässiga och psykologiska symtom på demens (BPSD).

kortare exposé av hans egen upptäckt av 10 av dessa sjukdomar och fokuserade på presentation om de olika aspekterna av diagnostik och prognos.

Camillo Golgi fick Nobelpris i 1906 för sin Golgi-färgningsteknik som underlättade studier av nervsystemets anatomi och professor Dalmau fick Golgis pris 2023 för upptäckter relaterade till autoimmuna encefalopater inklusive anti-NMDA-receptor-encefalit.

Professor Silvia Arber från Basel, Schweiz gav årets **Brain Prize Lecture**. Detta pris ska främja "Excellence in Neurology" genom att sprida viktiga framsteg inom neurovetenskap. Det är ett prestigefyllt forskningspris som delas ut av Lundbeck-stiftelsen och EAN utser Brain Prize Lecture-talare bland tidigare Brain Prize-vinnare. I föreläsningen "Circuits for body movements – Organisation of neuronal circuits controlling movement" diskuterades den enorma mångfalden av vanliga handlingar som människokroppen kan utföra och som försämras vid degenerativa sjukdomar. Professor Arber visade videor av kända schweiziska idrottare för att illustrera detta och lyfte fram bevis för komplexitet, vilket indikerar att dessa kan vara målet för nya strategier för rörelsesjukdomar med neurologisk komponent. Professor Silvia Arber är dotter till professor Werner Arber som fyller 94 i år och fick Nobelpris 1978 för upptäckten av restriktionsenzymer.

Professor Mark Hallett, som arbetar vid National Institu-

tes of Health (NIH) som Distinguished Investigator Emeritus och tidigare ledde National Institute of Neurological Disorders and Stroke Human Motor Control Section, levererade **Charles-Édouard Brown-Séquard**-föreläsningen, "Experimental Medicine and Functional Neurological Disorders", där han beskrev vikten av frivillig rörelse och frågan om fri vilja. Han berörde en liten aspekt av fri vilja, nämligen frågan om handlingsfrihet, som är känslan av att vara kausalt involverad i en handling. I en av sina studier använde han och hans team funktionell magnetisk resonanstomografi (fMRI) för att undersöka patienternas upplevelse av självbestämmande på varje objektiv kontrollnivå och analyserade även hjärnregioner som svarade proportionellt på förlusten av självbestämmande. Hallett talade sedan om funktionella neurologiska störningar, en vanlig störning med en mångfald av neurologiska symtom. Hallett blev intresserad av dessa tillstånd eftersom, även om det är ganska vanliga sjukdomar, de inte hade dokumenterats omfattande tidigare och patienter faller ofta mellan stolarna mellan neurologi och psykiatri.

Man kan se hela presentationen på kongressens hemsida: <https://www.ean.org/congress2023>.

STROKE, DEMENS OCH KOGNITIVA SJUKDOMAR

I den interaktiva postersessionen presenterade jag nya opublicerade data från 10.000 personer med beteendemässiga och psykologiska symtom på demens (BPSD) med betoning på

att under progressionen av kognitiv försämring minskar individernas förmåga att tillgodose och kommunicera sina behov. Förekomsten av otillfredsställda behov är därför en viktig faktor som kan förklara varför vissa patienter, trots att de har samma diagnos och grad av kognitiv funktionsnedsättning, kan uppvisa svårare BPSD. Smärta var det vanligaste ouppfyllda behovet i hela kohorten, följt av sömnstörningar och nedsatt hörsel och nedsatt syn.

På kongressen gavs även ett välbesökt symposium om förebyggande insatser för kognitiv svikt med ledande stora studier som började i Finland och Sverige, presenterade av professor Miia Kivipelto från Karolinska Institutet.

Paul Thompson från University of Southern California diskuterade de framsteg som gjorts av ENIGMA-projektet (Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis) när det gäller att studera hjärnnätverk. Detta initiativ, som startade 2009, har analyserat över 100.000 hjärnskanningar vid många hjärnsjukdomar. Till exempel är hjärnskada i ENIGMA indelad i undergrupper baserade mestadels på patientpopulation och skademekanism, inklusive militär hjärnskada, pediatrik måttlig-svår TBI, måttlig-svår TBI hos vuxna, sportrelaterad huvudskada, akut civil lindrig TBI, intimt partnervåld och en metodgrupp fokuserad på magnetisk resonansspektroskopi. Till skillnad från andra stora konsortier är ENIGMA inte ett datalager, och nivån på vilken data delas är flexibel. Genom att kombinera neuroavbildningsdata med genomiska markörer har forskare kunnat förstå hur dessa störningar påverkar hjärnan. ENIGMA-projektet har studerat kortikala gallringsmönster, spårat utvecklingen av Alzheimers sjukdom och jämfört behandlingar för psykisk ohälsa. Genetiska varianter har också kopplats till hjärnstrukturvariationer och utvecklingen av neurodegenerativa sjukdomar. Dessutom diskuterade Thompson potentialen hos artificiell intelligens och connectomics för att förutsäga sjukdomsutfall och identifiera optimala behandlingsmetoder.

Sammanfattning av höjdpunkterna i cerebrovaskulära sjukdomar presenterades av professor Roland Wiest från Bern, Schweiz, som började med en eloge till en föreläsning som hölls av ordföranden för EAN 2023 Local Organization Committee, professor László Sziba, från Budapest. Professor Sziba presenterade slående data relaterade till mer än 500 hjärnobluktioner som har gjorts på patienter med stroke. Han fann att 1,5 procent av maligna systemiska tumörer inte upptäckts av CT eller klinisk undersökning. "Detta är kunskap om den faktiska förekomsten av stroke, och därför lär de döda de levande."

Wiest pekade också ut en artikel om hur tolkbar AI kan förutsäga förekomsten av stroke.

TOURNAMENT WINNER

Basic: Delia Gagliardi, Italien (winner) och Viorica Chelban, UK (runner-up)

Clinical: Abubaker Ibrahim, Österrike (winner) och Paridis Zarifkar, Danmark (runner-up)

En intressant studie presenterades av kliniska turneringsvinnaren Dr Abubaker Ibrahim (Medical University of Innsbruck, Österrike). Syftet med denna retrospektiva kohortstu-

Genom att kombinera neuroavbildningsdata med genomiska markörer har forskare kunnat förstå hur dessa störningar påverkar hjärnan.

die var att undersöka om polysomnografibaserade sömnfunktioner är associerade med den långsiktiga risken för en neurodegenerativ sjukdom. Forskarna har observerat nästan 1.500 vuxna över 5 års tid. "Vi fann att det finns ett starkt samband mellan tidiga förändringar i sömnarkitekturen och långvariga incidenter av neurodegenerativa sjukdomar," sa dr Ibrahim. "Tidiga förändringar kan vara en markör för neurodegeneration eller ett potentiellt mål för neuroskydd."

I ljuset av detta diskuterades erfarenheten av introduktion av nya sömnläkemedel. Daridorexant som är en dubbel orexinreceptorantagonist (DORA) blev nyligen godkänt av EMA och är tillgängligt i några EU-länder. Det fungerar genom att blockera verkan av orexin, en substans som annars främjar vakenhet.

När den 9:e årliga kongressen för European Academy of Neurology avslutades överlämnades EAN till den nya presidenten: Professor Elena Moro från Grenoble, Frankrike.

Redan nu kan du planera inför den 10:e EAN-kongressen, som äger rum i Helsingfors den 29 juni–2 juli 2024, via EAN:s hemsida: www.ean.org. Kongressens huvudtema blir: Neuromodulation: Advances and opportunities in neurological diseases.



DOROTA RELIGA

Överläkare Karolinska
Universitetssjukhuset,
professor vid Karolinska Institutet
dorota.religa@ki.se

Referenser:

1. Zhou B, et al. Synaptogenic effect of APP-Swedish mutation in familial Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* 2022.
2. Kyriakides T, et al. EAN guidelines for a precise diagnosis of HyperCKemia SPS02-3, EAN 2023.
3. Van Damme P, et al. EAN guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with ERN Euro-NMD. Session SPS02-3, EAN 2023.
4. Panicker J, et al. Management of neurogenic lower urinary tract and sexual dysfunction for the practicing neurologist Session SPS02-3, EAN 2023.
5. Leonardi L, et al. Skin amyloid deposits and nerve fiber loss as markers of neuropathy onset and progression in hereditary transthyretin amyloidosis. *European Journal of Neurology* 2022.

Till sist några ord från erfarna europeiska kliniker och en nybliven dubbelexaminerad neurolog

HALLÅ DÄR DR MARTIN!

Dr Martin Rakusa, neurolog från Institutionen för neurologi, University Medical Center, Maribor, Slovenien, har besökt nästan alla EAN-kongresser.

– Varje år erbjuder EAN-kongressen en mängd olika neurologiska ämnen. Förutom mycket intressanta plenarsessioner fanns det flera fokuserade workshops och praktiska kurser. Jag gillade särskilt den fokuserade workshopen om neurogen autonom dysfunktion. Jag tillbringade också en del tid vid muntliga och postersessioner, där vi kunde få snabb information om pågående forskning i Europa och världen över. Jag attraherades av postersessionerna för smärta, neuroonkologi och neurorehabilitering i år. Kollegor från Österrike presenterade en experimentell metod för neurorehabilitering av nedre extremiteten med hjälp av EEG. I en annan postersession om smärta hörde vi resultat från den kliniska multicenterstudien där de studerade sömn och humör hos patienter med smärtsam diabetisk polyneuropati med pregabalin och duloxetin.

HALLÅ DÄR DR LUKASZ!

Dr Lukasz Rzepinski, disputerad neurolog från 10th Military Research Hospital and Polyclinic, Bydgoszcz, Polen, har besökt nästan alla EAN-kongresser. Vi har träffats där många gånger och jag besökte hans kliniska center i år efter kongressen.

– Under den senaste EAN-kongressen väckte ökat intresse för autoimmuna sjukdomar i det perifera nervsystemet min uppmärksamhet. Jag skulle särskilt vilja nämna myastenia gravis och kronisk inflammatorisk polyradikuloneuropati med demyeliniserande grund. Båda sjukdomsenheterna har gett upphov till nya terapeutiska möjligheter, vilket möjliggör riktad immunoterapi och uppnående av relativt snabb klinisk förbättring. Som ett resultat har antalet vetenskapliga rapporter om detta ämne ökat avsevärt. Bland de läkemedel som används vid myastenia bör preparat som hämmar komplementfaktor C5 och läkemedel som påverkar nyföddas Fc-receptor särskiljas. Detta förändrar också positioneringen av den tidigare icke-selektiva immunosuppressionen som tidigare användes, såsom azatioprin och mykofenolsyra. Det är också värt att nämna presentationen av tyska riktlinjer om terapeutiska strategier vid myastenia, där nya terapialternativ redan har beaktats.

En annan viktig aspekt som togs upp under kongressen är den ökande användningen av artificiell intelligens vid analys av vetenskapliga data, samt optimering av vården för patienter med olika neurologiska sjukdomar.

Intressanta föreläsningar visade också på möjligheten till diagnos och behandling av autoimmun encefalit, varav upp till en fjärdedel kan föregås av tidigare encefalit av HSV-etologi. Även ämnet åldrande hos patienter med autoimmuna sjukdomar och neurologiska tillstånd diskuterades. En session ägnades åt åldrandet vid multipel skleros och den

höga aktiviteten i det autoimmuna systemet hos denna patientgrupp, som ofta lider av komplexa samtidiga sjukdomar, vilket kräver specifika terapeutiska insatser.

GRATTIS DR KLARENDIC, nybliven slovensk och EAN dubbelexaminerad neurolog.

Dr Maja Klarendic från Slovenien var en av neurologerna som tog den europeiska specialistexamen och har lämnat följande rapport:

– Då min ST-utbildning närmade sig sitt slut i mitten av 2023 och med förväntningen att genomgå den slovenska nationella neurologiexamen för att bli en certifierad neurolog i Slovenien, uppstod idén att ansöka om den europeiska neurologiska (EAN) examen naturligt. I år genomfördes examinationen helt online. Medan den skriftliga och muntliga delen var schemalagd för maj, var det nödvändigt för sökande att förbereda en essä och kritiskt granskat ämne i förväg och skicka in dem före den tidiga marsdeadlinen. Att presentera dessa texter utgjorde två tredjedelar av den muntliga examinationen, med en ytterligare fallpresentation under den muntliga delen, som utgjorde den återstående tredjedelen. Den muntliga presentationen bidrog med 40 procent av det slutliga betyget. Personligen valde jag ämnen som intresserade mig, vilket gjorde förberedelsen inte bara njutbar utan även givande för min kliniska praktik. Jag uppskattade verkligen den här aspekten av examinationen. Båda kommittémedlemmarna var tydliga i sina frågor, rättvisa och visade äkta intresse för min presentation.

Den skriftliga delen utgjorde 60 procent av det slutliga betyget. Det var viktigt att läsa den rekommenderade ytterligare litteraturen (cirka 20 artiklar tillgängliga på EAN-examens webbplats) för det aktuella året, eftersom de första 40 frågorna i "stängd bok"-delen huvudsakligen byggde på dessa läsningar. Vissa frågor var något vilseledande, men vi försäkrades om att otydliga frågor skulle hanteras under utvärderingen.

Efter de inledande frågorna fanns det två omgångar av "öppen bok"-frågor där tryckt material eller personliga anteckningar kunde konsulteras. Denna "öppen bok"-del omfattade totalt 60 frågor (två omgångar om 30). Medan referensmaterial var användbart för detaljer var det viktigt att ha en stark grundläggande förståelse för varje ämne för att hantera tiden effektivt.

Trots utmaningarna med att jonglera studier, nattskift, en doktorsavhandling, moderskap och äktenskap, rekommenderar jag EAN-examen till alla blivande neurologer. Jag var tvungen att samtidigt förbereda mig för min slovenska examen, där mer aktiv kunskap krävdes. EAN-examen accepterades inte som ett giltigt alternativ när jag genomförde den. Jag måste också medge att jag aldrig älskat flervalsfrågor, men jag fann dem i provet ganska bra i genomsnitt. Det var en balanserad mix av kliniskt relevanta exempel, detaljer och allmän kunskap.

Sällankirurgi vid läkemedelsresistent epilepsi

Socialstyrelsen har beslutat att epilepsikirurgi endast ska utföras på tre centra i Sverige, i form av nationell högspecialiserad vård. Den vanligaste typen av kirurgi som behandling av epilepsi är resektion av en missbildning eller godartad tumör som orsakar anfallen. Andra operationstyper är dock mer sällsynta och kommer att centraliseras till ett centrum, i form av nationell högspecialiserad vård vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Neurokirurg **Daniel Nilsson**, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, och barnneurolog **Tove Hallböök**, Drottning Silvias barnsjukhus, ger här en beskrivning av de tre metoder som utgör sällankirurgi vid epilepsi.

Vid vissa former av epilepsi där läkemedelsbehandling inte ger anfallsfrihet, kan kirurgi vara en bra behandling.

Epilepsikirurgi kan för utvalda patienter minska mängden anfall och mer än hälften blir långsiktigt anfallsfria, vilket visats i randomiserade studier. Förutom operation där ett område i hjärnan tas bort (resektion) eller kopplas bort (diskonnektion), finns det även metoder där man värmeskadar det område i hjärnan som orsakar epilepsin: laserablation och termokoagulation. Dessa metoder ger lägre chans till anfallsfrihet, men har en lägre risk, varför de för vissa patienter kan vara ett bra förstahandsalternativ.

NATIONELL HÖGSPECIALISERAD VÅRD

Den vanligaste typen av operation är resektion av en missbildning eller godartad tumör som orsakar anfallen. Denna typ av operation görs hos cirka 30–40 patienter/år i Sverige. Andra, mer ovanliga operationer, är hemisfärotomi (cirka 2–3/år), kallosotomi (cirka 3–4/år) och operation av hypothalamushamartom (cirka 1/år). Dessa operationstyper kallas för "sällankirurgi" och i april 2023 beslutade Socialstyrelsen att sällankirurgi blir Nationell högspecialiserad vård (NHV) med en utförare i Sverige: Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Syftet med centraliseringen är att samla kompetensen kring

utredning, operation och uppföljning av dessa patienter för att öka tillgängligheten och kvalitet på vården. Man vet att en av orsakerna till att epilepsikirurgi används för lite, trots att det är en säker och effektiv behandlingsmetod, är att både patienten och behandlande läkare har en bild av att operation är en absolut sista utväg på grund av betydande risker. Med modern epilepsikirurgi är risken för komplikation med kvarstående besvär mer än 3 månader efter operation cirka 2–3 procent, vilket ofta är en acceptabel risk för patienter med farmakologiskt teräpieresistent epilepsi.

Det pågår ett arbete på nationell nivå för att fastställa hur remittering av patienter skall ske efter den 1 juli 2024 då beslutet om NHV för epilepsikirurgi inklusive sällankirurgi träder i kraft.

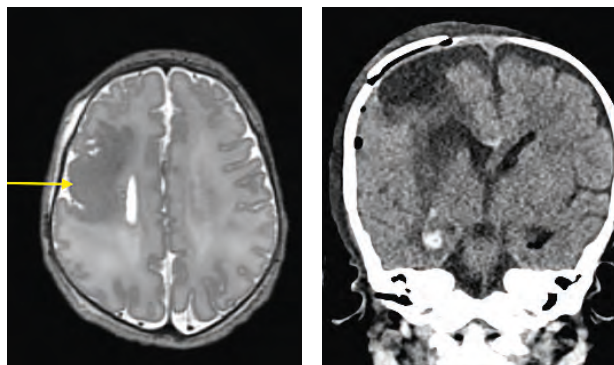
KALLOSOTOMI

Operationen görs när man har en viss typ av epilepsianfall, så kallade "drop-attacker" där personen faller handlöst och skadar sig i samband med anfall. Vid operationen som görs genom ett litet fönster i skallbenet, delas corpus callosum

Epilepsikirurgi kan för utvalda patienter minska mängden anfall och mer än hälften blir långsiktigt anfallsfria, vilket visats i randomiserade studier.



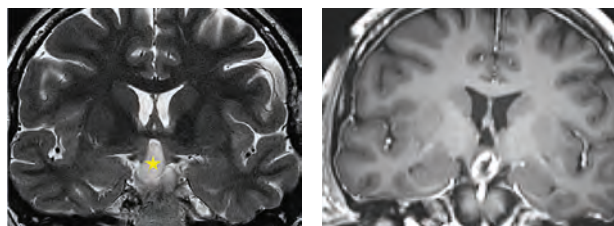
(hjärnbalken), vilken är en stor nervbana mellan hjärnhälvorna. Effekten på drop-attacker är oftast mycket god, men om man har andra anfallstyper, så kan de finnas kvar. De flesta patienter som har nytta av en kallosotomi har en intellektuell funktionsvariation, och svår epilepsi med olika anfallstyper trots behandling med epilepsimedicin. [Se figur 1A och 1B].



Figur 1A och 1B. Till vänster MR (T1-viktad i sagittalplan) före kallosotomi. Corpus callosum är markerad med gul stjärna. Till höger motsvarande bild efter kallosotomi.

HEMISFÄROTOMI

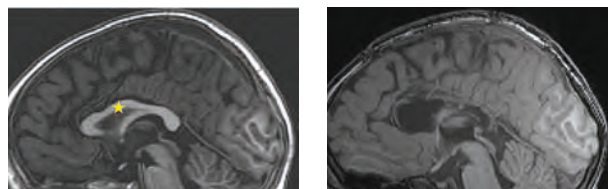
Denna typ av operation innebär att man kopplar bort ena hjärnhalvan, som är sjuk eller skadad, så att den ej kan påverka och störa den andra, friska hjärnhalvan. De underliggande orsakerna till att den ena hjärnhalvan ger epilepsianfall kan vara stroke i tidig ålder, missbildningar i hjärnan (dysplasi/hemimegalencefali), kärlförändringar (Sturge-Weber) eller vissa ovanliga typer av hjärninflammation (Rasmussenencefalit). Operationen görs på liknande sätt som en kallosotomi, genom en öppning i skallbenet, men man delar flera banor, utöver hjärnbalken. Alla som genomgår operationen har redan en påverkan på funktioner (rörlighet, tal, syn) i den kroppshalva som den sjuka hjärnhalvan styr. Majoriteten får någon form av motorisk försämring i den motsatta sidan, men detta är oftast övergående – särskilt hos barn under 7 år – och flertalet barn som opereras blir gångare. Andra bieffekter av denna omfattande operation kan vara nedsatt synfält och påverkan på talförmåga. De postoperativa komplikationer som förekommer är en risk för blödning (cirka 1–2 procent), infektion (cirka 2 procent) och likvorcirkulationsstörning som kräver shuntbehandling hos cirka 20 procent. I stora serier finns en mortalitet på cirka 1 procent, varför det är viktigt att ingreppet görs på strikta indikationer och av ett erfaret operationsteam. Effekten på anfallen är oftast mycket god; cirka 70–80 procent av patienterna blir anfallsfria. [Se figur 2A och 2B].



Figur 2A och 2B. Till vänster magnetkamerabild (T2-viktad) med omfattande dysplasi i höger hemisfär (gul pil). Till höger postoperativ bild efter hemisfärotomi.

OPERATION AV HYPOTHALAMUSHAMARTOM

Hypothalamus är en del av hjärnan som sitter på undersidan av hjärnan, strax ovanför synnervskorsningen och hypofysen. Dess funktion är bland annat reglering av aptit och temperatur och den ligger mycket nära minnesbanor för korttidsminnet. Hamartom i hypothalamus är en missbildning med hjärnceller som hamnat på fel ställe, och dessa kan ge svårbehandlad epilepsi. Typiska anfall är omotiverade skratt ofta med samtidig frånvaro. Andra anfallstyper, påverkan på beteendet samt intellektuell funktionsvariation förekommer också. Den kirurgiska behandlingen är antingen laseroperation där en tunn laserfiber förs in i hamartomet och förstör det, eller titthålskirurgi där man genom ett hål in i hjärnans kanalsystem, ventriklarna, kan komma åt och förstöra hamartomet. Effekten på skrattanfall är mycket god; upp till 90 procent av patienterna blir av med denna anfallstyp, och ofta minskar även andra typer av anfall. [Se figur 3A och 3B].



Figur 3A och 3B. Till vänster magnetkamerabild (T2-viktad) med hypothalamushamartom (gul stjärna) som orsakar farmakologiskt terapiresistent epilepsi. Till höger MR-bild (T1-viktad med kontrast) efter laserbehandling av hamartomet. Det behandlade området syns som en ringformad förändring med perifer kontrastuppladdning i hypothalamushamartomet.



DANIEL NILSSON
Docent,
överläkare i
Neurokirurgi
daniel.nilsson@
vgregion.se



TOVE HALLBÖÖK
Docent,
överläkare i
Barnneurologi
tove.hallbook@
vgregion.se

83.000 har epilepsi i Sverige

I Sverige finns omkring 70.000 vuxna och 13.000 barn med epilepsi. Cirka en tredjedel av patienterna blir inte anfallsfria trots epilepsimediciner, och hos en del av dessa kan epilepsikirurgi minska eller helt stoppa anfallen.

Farmakologiskt terapiresistent epilepsi medför ofta långtgående negativa följdverkningar på funktion, socialt liv, arbetsförmåga och livskvalitet. Bland barn med svår epilepsi kan de många anfallen helt eller delvis hämma en normal utveckling.

Vid vissa ovanliga orsaker till svår epilepsi behöver speciella kirurgiska ingrepp övervägas: kallosotomi, hemisfärotomi samt ingrepp vid hypothalamushamartom. För att samla kompetensen och därmed förbättra tillgänglighet och kvalitet på vården för den enskilda patienten inom denna grupp har Socialstyrelsen beslutat om att dessa operationer utgör nationell högspecialiserad vård med en utförare, så kallad sällankirurgi.



The 5th Nordic Migraine Symposium

Pearls and Pitfalls in Migraine Management

at Scandic Spectrum, Copenhagen, Denmark

SESSIONS TO BE COVERED

10 November 2023

Session 1:

Migraine is not only headache

Session 2:

Treatment Pearls and Pitfalls

Session 3:

Hormones and Migraine

11 November 2023

Session 4:

Lifestyle changes impacting migraine

Session 5:

Difficult-to-treat headaches

The Steering Committee

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

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

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

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



For registration and more information, go to
www.nordicmigrainesymposium.com

Deadline for registration is 11th October 2023

Teva is paying lecturers fees, venue and the delegates hospitality during the meeting.



Över 100 000 vialer **VYEPTI**[®] (eptinezumab) har administrerats till patienter över hela världen¹



Tack för förtroendet! Vilken stad blir nästa?

Subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

Referens: 1. Lundbeck, Data on file, Aug 2023.

VYEPTI[®] (eptinezumab), Rx, (F), ATC-kod N02CD05. Koncentrat till infusionsvätska, lösning, 100 mg. **Indikation:** VYEPTI är indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad. **Dosering:** 100 mg, administrerat genom intravenös infusion var 12:e vecka. **Varningar och försiktighet:** Allvarliga överkänslighetsreaktioner, däribland anafylaktiska reaktioner, har rapporterats och kan utvecklas inom några minuter efter infusionen och då ska administreringen av VYEPTI avbrytas och lämplig behandling sättas in. **Graviditet:** Det finns begränsad mängd data från användning av eptinezumab hos gravida kvinnor. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av VYEPTI under graviditet. **Subvention:** Subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän. För ytterligare information och priser, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé från november 2022. H. Lundbeck AB, 040-699 82 00, www.lundbeck.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.