Neurologi I SVERIGE
nr 1-2024

Intensiv rehabilitering ger förbättringar lång tid efter stroke

Utmaningarna för läkare som lämnar svåra besked om sjukdomar

Syns flimmer i hjärnan?

Slå ett slag för Parkinsonförbundet

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

Navamedic

FLEXILEV®

Minitabletter för individualiserad Parkinsonbehandling

- Finjusterad levodopabehandling
- Vattenlösliga utan bismak
- Rätt dos – rätt tid
- Dokumenterad följsamhet[1]

15-MA098-2023-12-19

DOSAUTOMATEN MyFID®

REFERENSER

1. JOHANSSON D, ET AL. INDIVIDUALIZATION OF LEVODOPA TREATMENT USING A MICROTABLET DISPENSER AND AMBULATORY ACCELEROMETRY, CNS NEUROSCI THER. 2018 MAY;24(5):439-447

Flexilev (levodopa, karbidopamonohydrat), dispergerbara tabletter för dosdispenser. Innehållande 5mg levodopa / 1,25mg karbidopa. ATC-kod: N04B A02. Medel vid parkinsonism, dopaminerga medel. Rx. (F) Subventioneras endast till patienter med långt framskriden Parkinsons sjukdom för vilka konventionell tablettbehandling med levodopa inte längre är tillräckligt för kontroll av motoriska fluktuationer, och för vilka endast pumptillförsel av levodopa-karbidopa-gel eller apomorfin är tänkbara behandlingsalternativ eller när dessa är olämpliga. **Indikation**: För behandling av vuxna patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom och syndrom. **Kontraindikationer**: Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne; samtidig användning av oselektiva MAO-hämmare och selektiva MAO-typ A-hämmare, behandling måste sättas ut senast två veckor innan insättning av Flexilev; patienter med trångvinkelglaukom; patienter med misstänkta odiagnostiserade hudlesioner eller med melanom i anamnesen; tillstånd där adrenergika är kontraindicerade, t.ex. feokromocytom, hypertyreoidism, Cushing´s syndrom, grava kardiovaskulära sjukdomar. **Varningar och försiktighet:** Rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala reaktioner. Bör ges med försiktighet vid grav kardiovaskulär sjukdom eller lungsjukdom, bronkialastma, renal, hepatisk eller endokrin sjukdom eller vid anamnes av peptiskt ulcus. Försiktighet ska iakttas till patienter med en anamnes av hjärtinfarkt som har en kvarstående arteriell nod eller ventrikulär arrytmi. Ges med försiktighet till patienter som tar andra läkemedel som kan orsaka ortostatisk hypotension. Patienter ska övervakas noggrant med avseende på mentala förändringar, depression med självmordstendenser och andra allvarliga asociala beteenden. Patienter med befintliga psykoser bör behandlas med försiktighet. Patienter som tidigare uppvisat svåra ofrivilliga rörelser eller psykotiska tillstånd vid behandling med endast levodopa, bör observeras noggrant efter byte till Flexilev. Vid abrupt utsättande av antiparkinsonmedel har malignt neuroleptiskt syndrom inklusive muskelstelhet, förhöjd kroppstemperatur, mentala förändringar och förhöjda serumkreatininfosfokinasvärden rapporterats. Samtidig administrering av antipsykotika med dopaminreceptorhämmande egenskaper, särskilt D2-receptorantagonister, bör ske med försiktighet. Patienter som tidigare uppvisat konvulsioner bör behandlas med försiktighet. Patienter med kroniskt trångvinkelglaukom kan behandlas med försiktighet med Flexilev förutsatt att det intraokulära trycket är välkontrollerat och att patienten övervakas noggrant avseende förändringar i det intraokulära trycket under behandlingen. Innan behandling påbörjas ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken att utveckla dopaminergt dysregleringssyndrom. **Trafik**: Kan ha stor påverkan på förmågan att köra och använda maskiner. Levodopa har associerats med somnolens och plötsliga sömnattacker. Patienter måste informeras om detta och rådas till försiktighet under bilkörning eller hantering av maskiner under behandling. Patienter som har uppvisat somnolens och/eller en plötslig sömnattack måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner. **Graviditet**: Ingen eller begränsad mängd data från användning av karbidopa/levodopa hos gravida kvinnor. Rekommenderas inte under graviditet eller hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel såvida inte nyttan för modern överväger eventuella risker för fostret. **Amning**: Det är okänt om karbidopa eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Levodopa, och möjligen metaboliter av levodopa, utsöndras i bröstmjölk. Det finns otillräcklig information om effekterna av karbidopa/levodopa eller dess metaboliter hos nyfödda/spädbarn. Amning ska avbrytas under behandling. **Datum för översyn av produktresumén**: 2019-08-06. För ytterligare information samt priser se www.fass.se. **Sensidose AB, Vetenskapsvägen 10, 191 38 Sollentuna, Sverige.** Rev: 2023-09.

Nytt år och nya utmaningar

Ovanstående är en rubrik som man ofta använder så här i början av året. Denna gång är den mer relevant än tidigare.

Efter nästan nio år och exakt 35 utgåvor av Neurologi i Sverige slutar jag nu som redaktör. Det har varit en fantastiskt rolig tid med många kontakter med hängivna forskare, kliniker och andra experter som generöst delat med sig av sin kunskap och erfarenhet. Dessa år har också inneburit givande samarbeten med kreativa formgivare, skickliga medicinjournalister och rutinerade fotografer. Stort tack till alla – ingen nämnd och ingen glömd.

Bakgrunden är en organisationsförändring där flera tidskrifter ska samproduceras under det övergripande ansvaret av Ulrika Nyberg som nås på *ulrika.nyberg@addhealthmedia.com*. Jag önskar Ulrika ett varmt lycka till, när hon nu får ta över världens bästa jobb.

I detta nummer bjuder vi som vanligt på spännande läsning från grundforskning till kongressrapporter. Här finns artiklar skrivna av erfarna professorer och lovande rookies.

Trevlig läsning!

Ingela Haraldsson
Chefredaktör

Omslagsfoto: ERIKA GERDEMARK

Ny chefredaktör!

Ulrika Nyberg tar över som chefredaktör för Neurologi i Sverige från nästa nummer. Ulrika Nyberg har arbetat inom life science-industrin i drygt 20 år, både inom media och på läkemedels- och medtechföretag. Ulrikas expertområden är kommunikation, driva policy-frågor och att bygga broar mellan hälso-och sjukvårdssystemets olika aktörer. Ulrika har också arbetat med policy-frågor på EU-nivå. Det handlade om att delta i och arrangera möten med relevanta beslutsfattare och Key Opinion Leaders på EU-nivå, i Europaparlamentet, på EU-konferenser och i internationella policy-forum.

– Det har varit en mycket spännande och lärorik resa genom branschens ekosystem, där jag givits möjligheten att sätta mig in i och driva på samverkansarbetet mellan akademin, professionen, patienterna, politiken och industrin, säger Ulrika Nyberg.

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:	Ulrika Nyberg
Chefredaktör:	Ingela Haraldsson
Layout:	Ersta SthIm Media AB
Tryck/Repro:	V-TAB
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 5.800 exemplar

vyepti®
(eptinezumab)
100 mg/ml

Fler än 100 000 vialer VYEPTI® (eptinezumab) har administrerats till patienter över hela världen[1]

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.

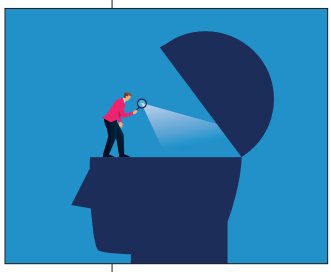
VYEPTI® (eptinezumab), Rx, (F), ATC-kod N02CD05. Koncentrat till infusionsvätska, lösning, 100 mg och 300 mg.
Indikation: VYEPTI är indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad. **Dosering:** Rekommenderad dos är 100 mg, administrerat genom intravenös infusion var 12:e 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 dec 2023. H. Lundbeck AB, 040-699 82 00, www.lundbeck.se

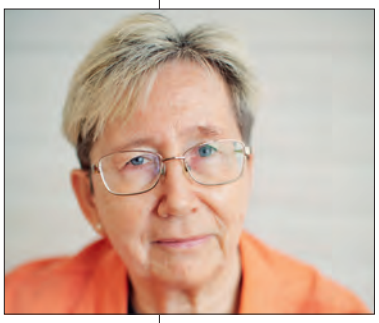
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

SE-VYEP-0073.05.01.2024

Lundbeck H. Lundbeck AB, 040-699 82 00, www.lundbeck.se

innehåll





Alzheimers
Nya insikter om sjukdomsprocessen hjälper oss förstå Alzheimers komplexitet 14
Michael Axenhus

Stroke
Intensiv rehabilitering ger förbättringar lång tid efter stroke 24
Ingela Marklund

Migrän
Syns flimmer i hjärnan? 30
Johannes Lindén

Reportage
Slå ett slag för Parkinsonförbundet 34
Evelyn Pesikan & Erika Gerdemark

Neuroonkologi
Nya mål för att blockera neuron-till-gliom-synapser i glioblastom 40
Silvia Remeseiro

Referat
American Epilepsy Society Orlando 30 november–5 december 2023 18
Johan Zelano

Parkinsonakademins 2-dagarsutbildning Lund 23–24 november 66
Johan Lökk

Etik
Utmaningarna för läkare som lämnar svåra besked om sjukdomar 46
Mattias Tranberg

MS
Mikroglia skyddar hjärnor med hjälp av prisat återvinningssystem 60
Rasmus Berglund

Grundforskning
Bioelektricitet från Galvanis dansande grodor till temporära elektroder 52
Roger Olsson

Det glymfatiska städningssystemet kopplar sömnbrist till neurodegenerativa sjukdomar 70
Iben Lundgaard

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Vydura® 75 mg

munsönderfallande tablett
rimegepant

Kontakta oss om du vill veta mer om Vydura

Första orala CGRP-hämmaren för akut behandling av migrän - nu subventionerad*

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 1 miljon patienter behandlade världen över[2]

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

* Fr.o.m. den 15 december är Vydura subventionerat, endast för akut behandling av migrän för patienter med minst två migränanfall per månad och som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika triptaner. Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med migrän.[3]

1. Vydura produktresumé, www.fass.se
2. Data on file, Nurtec ODT, mars 2020-juni 2023
3. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) förmånsbeslut Vydura (rimegepant) 2035/2023

VYDURA® (rimegepant), N02CD06, frystorkad tablett 75 mg avsedd för oral användning, Rx, (F).
Indikationer: VYDURA, analgetika, kalcitoningenrelaterad 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 på 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. VYDURA subventioneras endast för akut behandling av migrän för patienter med minst två migränanfall per månad och som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika triptaner. Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med migrän. För mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén:** 03/2023. Pfizer AB, pfizer.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Pfizer

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

Läs mer om Vydura på PfizerPro

PP-NNT-SWE-0249, mar2024

Samarbete kapar köerna till MR-undersökning i Skåne

På knappt två år har kön till MR-undersökningar nästan halverats. Uppgraderad utrusning och fler medarbetare med rätt kompetens har varit en del av lösningen. Men framför allt har arbete lagts på att odla en kultur som bygger på dialog och samarbete över hela Skåne.

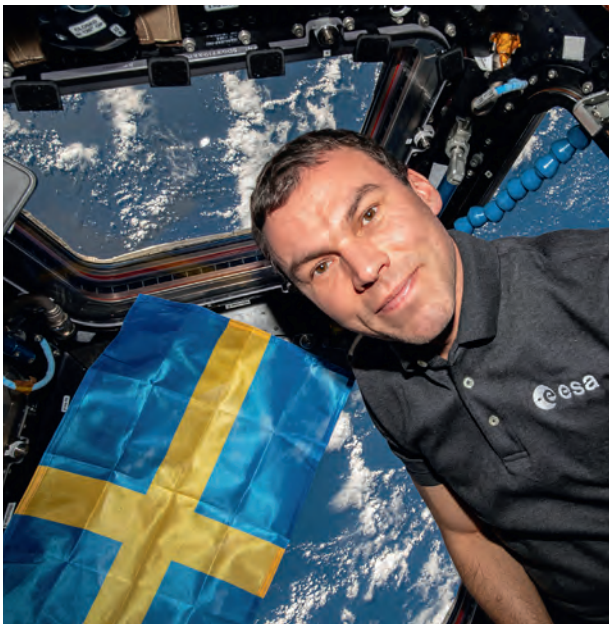
För ungefär ett år sedan fanns det patienter i Skåne som väntat i ett år på att bli undersökta med magnetkamera. Efter att bild- och funktionsverksamheterna i Region Skåne tagit ett samlat grepp om läget, ser situationen i dag mycket bättre ut.

Antal väntande inom den elektiva vården var i december 2022 ungefär 9.500. I december 2023 var det 5.580. Bakom den minskade kön ligger flera insatser, berättar Peter Hochbergs, verksamhetschef för Bild och funktion, Skånes universitetssjukhus. Han och de två andra verksamhetscheferna för Bild och funktion i Region Skåne är del i gruppen som tagit fram den plan som man nu jobbar efter och som även innefattar regelbundna avstämningar med en upphandlad aktör.

– Vi håller på att uppgradera maskinparken, vilket gör att själva undersökningen går fortare och vi kan få igenom lite fler patienter. Sen behöver vi också anpassa antalet magnetkameror för att följa den demografiska utvecklingen. Vi lever allt längre och då behöver vi generellt lite fler undersökningar, säger Peter Hochbergs.

Det som verkligen har gjort skillnad är att de tre bild- och funktionsverksamheterna i Skåne har sett över hur man jobbar tillsammans. Numera genomförs i stort sett alla MR-undersökningar på samma sätt oavsett var i Skåne man blir undersökt.

Källa: Region Skåne



Marcus Wandt hade med sig runt 50 miljoner stamceller på rymdfärden.
Foto: AXIOM SPACE

Stamceller utforskas under rymdresa

Hur påverkas stamceller av tyngdlöshet? Det vill forskare vid Uppsala universitet ta reda på. Flera miljoner stamceller har därför följt med till den internationella rymdstationen ISS, där experiment ska utföras av astronauter.

Den svenska astronauten Marcus Wandt har precis varit på den internationella rymdstationen ISS. Under två veckor i rymden har han och övrig besättning deltagit i ett 30-tal vetenskapliga experiment.

Ett av projekten handlar om stamceller och leds av Elena Kozlova, professor i regenerativ neurobiologi vid Uppsala universitet. Hennes forskargrupp har arbetat sedan i somras med att förbereda experimentet.

– Vi behövde producera en enorm mängd celler i labbet. Det var ungefär 50 miljoner celler som åkte med på rymdfärden och samma mängd celler i kontrollgrupper, berättade Elena Kozlova inför resan till ISS.

Forskarna har tidigare skickat upp stamceller i rymden med sondraketer där de har utsatts för några minuters mikrogravitation, det vill säga tyngdlöshet.

Det visade sig att stamcellerna fick större kapacitet att dela sig och utvecklas till mogna celler än under normala förhållanden på jorden. Nu har de varit i rymden i hela två veckor.

– Vår förhoppning är att experimentet ska lära oss mer om hur stamceller påverkas av mikrogravitation, både på kort och lång sikt. Vårt syfte med forskningen är att förstå hur inverkan av mikrogravitation på stamceller kan bidra till deras användning för medicinska ändamål, säger Elena Kozlova.

– Vi är intresserade av vad som gör dessa celler så robusta och toleranta för fysiska krafter, jämfört med andra celler. En annan intressant fråga är hur vi från stamceller kan producera olika typer av celler. Vi vet egentligen väldigt lite om hur fysiska faktorer kan påverka stamceller att bli en viss typ av celler.

Källa: Uppsala universitet

Eye tracking-teknik kan snabbare avslöja neurologisk sjukdom

Avvikelser i ögonrörelser kan avslöja många neurologiska sjukdomar. Men hittills har inte teknik för att registrera ögonrörelser, som länge använts inom forskningen, använts i ögonsjukvården. Ett projekt på S:t Eriks Ögonsjukhus ska visa om det är möjligt.

Ögats rörelser ger information om vad som händer i hjärnan och genom att studera ögonrörelser kan bland annat neurologiska sjukdomar såsom Parkinsons sjukdom, MS och demens upptäckas.

För att undersöka avvikelser i ögonrörelser har ögonsjukvården hittills fått förlita sig på manuella och ganska subjektiva undersökningsmetoder som kräver lång erfarenhet av den som utför undersökningen och bedömer resultatet.

– Vi vill undersöka om de moderna eye tracking-teknikerna som används inom ögonrörelseforskningen och på yrsellaboratorier, även kan användas inom den ögonneurologiska sjukvården, säger projektledare och ögonläkare Frank Träisk på S:t Eriks Ögonsjukhus.

I projektet kommer sjuksköterskor och optiker att utbildas i att använda utrustningen. ST-läkare och ögonspecialister tränas på att bedöma patientens ögonrörelseförmåga utifrån en rapport som genereras automatiskt från systemet.

Källa: S:t Eriks Ögonsjukhus

Träning skyddar hjärnan

Tomas Deierborg forskar om inflammation i hjärnan och fick en ny forskningsidé när han själv hade åkt Vasaloppet och såg hur många som deltog. I dag har hans forskning, baserad på register över 200.000 Vasaloppsåkare, genererat intressanta resultat om hur träning kan minska risken för flera olika sjukdomar som drabbar hjärnan.

– Det bildas bland annat fler kopplingar mellan nervcellerna med fler förgreningar och det bildas fler blodkärl som leder till ökat blodflöde. Musklerna bildar en mängd olika tillväxtfaktorer som också har en gynnsam effekt på många viktiga funktioner i hjärnan, säger Tomas Deierborg, professor i fysiologi vid Lunds universitet.

Det i sin tur har en positiv effekt på vår koncentrationsförmåga, på minnet och inlärningsförmågan, vi blir mer alerta och vi mår helt enkelt bättre.

I studier, baserade på underlag från Vasaloppsregistret, utgick forskarna från personer som åkt Vasaloppet 1989–2010 jämfört med lika många från övriga befolkningen. Kontrollgruppen matchades mot Vasaloppsåkarna så att man jämförde personer av samma kön, i samma ålder och boenderegion.

– Vi såg att Vasaloppsåkarna hade en halverad risk att drabbas av vaskulär demens men risken för att drabbas av Alzheimers sjukdom påverkades inte.

Källa: Lunds universitet

Teglutik
Riluzol oral suspension

Beredningsform som underlättar*

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 dysfagi[2]
- Bioekvivalent med riluzoltabletter[1]
- Ingår i förmånssystemet*
- Kan användas vid PEG[3]

För patienter med ALS

C3931-4 2024-01

* 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.

CampusPharma

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

Proteinaktivering i hjärnan kan skydda kvinnor mot Alzheimer

En ny studie vid Karolinska Institutet tyder på att aktivering av ett visst hjärnprotein kan skydda kvinnor från att utveckla neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers sjukdom.

– Kolesterolomsättning och könshormoner är föränderliga. Våra resultat tyder på att de kan tjäna som potentiella behandlingsmål för flera neurodegenerativa sjukdomar i framtiden, säger Silvia Maioli, docent vid institutionen för neurovetenskap, vårdvetenskap och samhälle vid Karolinska Institutet och ansvarig för studien.

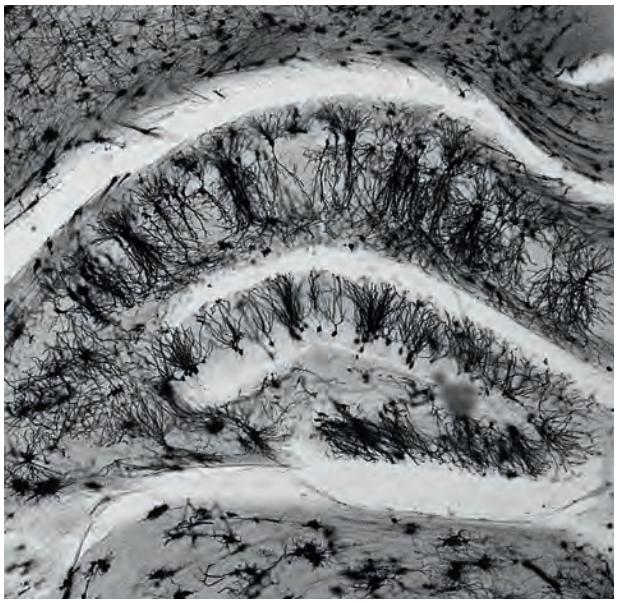
Studien, som utgår från möss, visar att aktivering av hjärnproteinet CYP46A1 kan skydda kvinnor från att utveckla bland annat Alzheimer.

Proteinet bidrar till att omvandla överskott av kolesterol till en kolesterolprodukt kallad 24S-hydroxykolesterol, 24SOH. Studier på honmöss visar på lovande resultat vid ökning av nivåerna av proteinet CYP46A1 som i sin tur höjer produktionen av 24SOH. Effekten kunde inte observeras hos hanmöss, men hos honorna kunde forskarna observera friskare nervceller, förbättrad minneskapacitet och högre östrogenaktivitet, både i klimakteriet och under åldrandet.

Mätningar av 24SOH i ryggvätskan hos patienter med Alzheimers sjukdom visade att högre 24SOH-nivåer korrelerade med lägre nivåer av alzheimer-markörer som tau, men endast hos kvinnor.

Två tredjedelar av individerna med Alzheimers sjukdom är kvinnor, och tidig menopaus är en specifik riskfaktor för kognitiv nedgång. Menopaus kännetecknas av förlusten av östrogen, ett hormon producerat inte bara i äggstockarna utan även i hjärnan, vilket är avgörande för att hålla nervcellerna friska och funktionsdugliga. Studien visar att aktiveringen av CYP46A1 ökar östrogenaktiviteten i hjärnan hos menopausala och äldre honmöss, vilket gör CYP46A1 till en potentiell terapeutisk måltavla som är specifikt riktad till kvinnor.

Källa: Karolinska Institutet



Golgifärgning av mus-hjärna. Bild från Silvia Maioli-laboratoriet.

Bakteriell hjärnhinneinflammation ger en av tre barn skador för livet

För första gången har forskare kartlagt hur stor hälsomässig börda bakteriell hjärnhinneinflammation orsakar långsiktigt. Bakterieinfektionen kan i dag botas med antibiotika, men den leder ofta till permanenta neurologiska funktionsnedsättningar. Och eftersom det ofta är barn som drabbas så blir konsekvenserna stora.

– När det är barn som drabbas så drabbas ju hela familjen. Om ett treårigt barn får en försämrad kognition, en motorisk funktionsnedsättning, en försämrad eller förlorad syn, eller hörsel så har det stor påverkan. Det här handlar om livslånga funktionsnedsättningar som blir en stor börda både för individen och för samhället eftersom de drabbade behöver stöd från sjukvården resten av livet, säger Federico Iovino, senior forskare och docent vid institutionen för neurovetenskap, Karolinska Institutet och en av författarna till den aktuella studien.

Federico Iovino, senior forskare och docent, Institutionen för neurovetenskap, Karolinska Institutet.
Foto: ULF SIRBORN

Genom att analysera data från det svenska kvalitetsregistret över bakteriell hjärnhinneinflammation mellan 1987 och 2021 har forskarna kunnat jämföra drygt 3.500 personer som drabbats av bakteriell meningit som barn med drygt 32.000 matchade kontroller från den allmänna befolkningen. I snitt är uppföljningstiden över 23 år.

Resultatet visar att de som diagnostiserats med bakteriell meningit genomgående har högre förekomst av neurologiska funktionsnedsättningar som kognitiv nedsättning, krampanfall, syn- eller hörselrubbningar, motorisk nedsättning, beteendestörning eller strukturella skador i huvudet.

Risken var störst för strukturella skador i huvudet – 26 gånger så hög risk, hörselrubbning – närmare åtta gånger så hög risk och motorisk nedsättning – närmare fem gånger så hög risk.

Ungefär en av tre som drabbats av bakteriell meningit hade minst en neurologisk funktionsnedsättning jämfört med en av tio bland kontrollerna.

– Detta visar att även om den bakteriella infektionen är botad så är det många som lider av neurologiska funktionsnedsättningar efteråt, säger Federico Iovino.

Källa: Karolinska Institutet

Långvariga konsekvenser efter måttlig covid-19-infektion

Ny forskning visar att kognitiva funktioner är påverkade under lång tid efter en mild till måttlig covid-19-infektion och kan leda till långvariga konsekvenser för patienternas sociala- och yrkesliv. Trots att covid-19 funnits i flera år saknas evidens för vilken rehabilitering som är mest lämplig.

Kognitiva postcovidmottagningen på Danderyds sjukhus tar emot patienter med långvariga kognitiva symtom och trötthet efter covid-19. Patienterna med kvarstående besvär genomgår en omfattande neuropsykologisk utredning. Men det är ännu inte fastställt om en mild covid-19-infektion kan ge kognitiva nedsättningar eller om det är andra bakomliggande orsaker till problemen.

– I en första forskningsstudie som gjordes under 2020, där patienter vårdades på sjukhus och intensivvård, visade att de nedsatta kognitiva funktioner höll i sig betydligt längre än de motoriska. Nedsättningen skulle kunna bero på den tuffa intensivvård som patienterna utsattes för. I en andra studie från 2023 visade vi samma fynd även hos covidpatienter som haft en mild sjukdom och inte vårdats på sjukhus vilket innebär att det rör sig om en direkt viruseffekt, säger Kristian Borg, överläkare och professor vid Karolinska Institutet, institutionen för kliniska vetenskaper, Danderyds sjukhus.

Källa: Danderyds sjukhus

Lewy body-demens drabbar hjärnan hos män och kvinnor på olika sätt

På senare tid har det funnits ett intresse för att bättre förstå om kön och könsskillnader spelar en roll för Lewy body-demens. Två färska publikationer från forskare vid Karolinska Institutet behandlade denna fråga om könsskillnader vid Lewy body-demens.

Under de senaste åren rör sig demensvården bort från att behandla alla patienter med samma tillvägagångssätt. Istället påverkar patienternas individuella egenskaper, till exempel deras kön, ålder, livsstil eller tidigare personliga historia, hur demens upptäcks och behandlas. Denna individualiserade strategi är särskilt viktig vid sjukdomar som uppträder mycket olika över patienter, som Lewy body-demens.

Sammantaget tyder resultaten från dessa två studier på att förlusten av hjärnsubstans börjar tidigare hos män med Lewy body-demens. I kontrast börjar förlusten av hjärnsubstans hos kvinnor med Lewy body-demens senare men följer en mer aggressiv kurs. Därför, medan kvinnor och män med Lewy body-demens i slutändan når liknande nivåer i sjukdomens svårighetsgrad, kan deras respektive sjukdomsförlopp skilja sig drastiskt. Att öka medvetenheten om denna fråga kommer att hjälpa kliniker att upptäcka sjukdomen tidigare och mer exakt hos kvinnor och män med Lewy body-demens.

Källa: Karolinska Institutet

Sumatriptan SUN - Subkutana injektioner för snabb smärtlindring vid akut migrän

6 mg/ml injektionsvätska motsvarande 3 mg sumatriptan per injektion endast tillgänglig hos SUN[1]

DET MAN INTE SER, TÄNKER MAN INTE PÅ
SUMATRIPTAN FÖRFYLLDA PENNOR MED SÄKERHETSSKYDD

Nålens säkerhetsskydd främjar en trygg administrering.[1]

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

SUN PHARMA

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 (Prinzmetals angina), perifer kärlsjukdom eller patientersom uppvisar symtomeller 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-hydroxytryptamin1 (5-HT1)-receptoragonist och monoaminoxidas-hämmare är kontraindicerad. Får inte användas inom två veckor sedan behandlingmed monoaminoxidashämmare 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:** Dåsighet 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 behandlingsmålen 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**

SUM/PI/SWE/0013

Många fler smittas av TBE-virus än vad som tidigare varit känt

Antalet infektioner av det fästingburna TBE-viruset som inte upptäcks av vården är mycket högre än vad som tidigare antagits. Det här visar en ny studie vid Uppsala universitet och Akademiska sjukhuset i Uppsala där svenska blodgivare undersökts.

– Vi blev väldigt överraskade av att en så hög andel av blodgivarna uppvisade spår av tidigare TBE-virus-infektion. Detta är långt mycket mer än man kunnat ana utifrån antalet rapporterade fall, säger Bo Albinsson, doktorand vid Uppsala universitet och en av studiens förstaförfattare.

Sjukdomen är sedan 2004 anmälningspliktig enligt smittskyddslagen och alla fall ska därför anmälas till regionens smittskyddsläkare och till Folkhälsomyndigheten. Men personer som endast fått lindriga symtom eller inga symtom alls upptäcks inte av vården och hamnar därför inte i statistiken. Hur stor andel som infekteras jämfört med antalet anmälda fall har hittills varit okänt.

Traditionella metoder för att undersöka om någon tidigare har smittats av viruset är inte helt tillförlitliga eftersom även personer som vaccinerat sig mot TBE kan få positiva svar på sådana tester. Exakt hur många som låtit vaccinera sig är heller inte känt eftersom Sverige saknar ett nationellt vaccinationsregister för TBE.

I den nya studien har forskarna i ett svenskt samarbetsprojekt undersökt blodprover från 2.700 anonyma blodgivare från nio regioner i Sverige. Resultatet visade att andelen blodgivare som tidigare haft en TBE-virusinfektion varierade från 1 procent till 7 procent mellan de olika regionerna. Baserat på regionernas populationsstorlekar uppskattade forskarna att det totalt motsvarar över 160.000 personer i åldersgruppen 15–65 år, vilket är betydligt mer än vad tidigare uppskattningar kommit fram till.

– Det är anmärkningsvärt att antalet konstaterade TBE-fall ökar trots en relativt god vaccinationstäckning. Det behövs därför vidare forskning kring detta, säger Tove Hoffman, forskare vid Uppsala universitet och studiens andra förstaförfattare.

Källa: Uppsala universitet

Vanlig fästing (Ixodes ricinus) kan bära på TBE-viruset.
Foto: TOVE HOFFMAN

Mika Gustafsson, professor vid Linköpings universitet.
Foto: THOR BALKHED/LINKÖPINGS UNIVERSITET

Svår MS-sjukdom förutsägs med maskininlärning

En kombination av endast 11 proteiner kan förutsäga hur svår multipel skleros olika personer kommer att få många år framåt i tiden. De identifierade proteinerna skulle kunna användas till att individanpassa behandlingen efter hur svår sjukdomen förväntas bli.

– En kombination av 11 proteiner kunde förutsäga både på kort och lång sikt hur aktiv sjukdomen kommer att bli och graden av funktionsnedsättning. Vi drar också slutsatsen att det är viktigt att mäta proteinerna i ryggmärgsvätska, som på ett bättre sätt speglar vad som pågår i det centrala nervsystemet jämfört med att mäta i blodet, säger Julia Åkesson, doktorand vid Linköpings universitet och Högskolan i Skövde.

Hur multipel skleros utvecklas är väldigt olika mellan olika personer. För de som längre fram kommer att få en svårare sjukdom är det viktigt att inte förlora värdefull tid i början av sjukdomen utan snabbt få rätt behandling. Forskarna bakom den aktuella studien, som är ett samarbete mellan Linköpings universitet, Karolinska Institutet och Högskolan i Skövde, undrade om det vore möjligt att tidigt i sjukdomsutvecklingen skilja ut vilka patienter som kommer att behöva en mer kraftfull behandling. Att kunna göra det vore relevant för både läkare och för de som lever med MS.

– Jag tror att vi är ett steg närmare ett analysverktyg för att välja vilka patienter som i ett tidigt skede av sjukdomen behöver behandling som är mer effektiv. Men sådan behandling kan ge mer biverkningar och kostar relativt mycket, och en del patienter behöver den inte, säger Mika Gustafsson, professor i bioinformatik vid Institutionen för fysik, kemi och biologi vid Linköpings universitet, som har lett studien.

Källa: Linköpings universitet

Zebrafiskens ögonmuskler kan ge hjälp mot sjukdomar

Muskeldystrofier är en grupp av sjukdomar där olika proteiner i musklerna inte fungerar som de ska, antingen genom nedärvda eller spontana mutationer. Detta leder i sin tur till att muskelvävnaden bryts ned över tid, och patienter blir så småningom rullstolsbundna och ofta dör i förtid på grund av att musklerna som hjälper till vid andning eller hjärtat slutar fungera.

De muskler som styr ögats rörelser fungerar dock bra hela vägen genom sjukdomsförloppet, vilket gör att de är högst intressanta att studera för att försöka ta reda på vilka strategier de använder för att överleva muskeldystrofier.

– I min forskning har jag studerat zebrafiskens ögonmuskler, vilka har visat sig ha samma egenskaper vid muskeldystrofier som människans, och därefter genererat nya sjukdomsmodeller. Detta har skett med hjälp av gensaxen Crispr/Cas9, säger Nils Dennhag Institutionen för integrativ medicinsk biologi.

– Genom att läsa av genuttrycket i zebrafiskarnas ögonmuskler, hos både friska och fiskar med muskeldystrofier, har vi delvis lyckats avkoda hur ögonmusklerna hanterar dessa sjukdomar – genom uppreglering av proteinet Fhl2.

Källa: Umeå universitet

Akademiska först med speciellt ultraljud mot hjärnsjukdomar

Som första sjukhus i Sverige har Akademiska sjukhuset införskaffat utrustning för transkraniellt fokuserat ultraljud (tFUS). Med hjälp av utrustningen ska man nu utvärdera den nya metoden för svårbehandlade hjärnsjukdomar inom flera områden såsom psykiatri, neurokirurgi, neurologi och smärta. Detta inom ramen för kliniska studier. Första patientgruppen blir personer med svårbehandlad depression.

– Transkraniellt ultraljud påverkar nervcellerna mekaniskt, ungefär som att de skakas fram och tillbaka. Härmed förändras den elektriska signaleringen i nervcellerna. Ultraljudsvågorna går delvis igenom skallben och hjärnvävnad och når med relativt hög energi en fokuserad punkt djupt nere i hjärnan, säger Robert Bodén, överläkare på mottagningen för hjärnstimulering vid Akademiska sjukhuset och professor vid Uppsala universitet.

Den nya utrustningen kommer att finnas på mottagningen för hjärnstimulering på psykiatrin. Enligt Robert Boden är det möjligt och intressant att undersöka behandlingen på många olika sjukdomar.

– Det nya med transkraniellt ultraljud är att den kan hjälpa mot hjärnsjukdomar där annan behandling inte fungerar tillräckligt bra

Källa: Akademiska sjukhuset

Teglutik
Riluzol oral suspension

Beredningsform som underlättar*

8 av 10 ALS-patienter drabbas av dysfagi[1]. Teglutik® (riluzol) suspension är trögflytande för att underlätta sväljningen. Tidigare har riluzol endast varit tillgänglig i tablettform.

- Bioekvivalent med riluzoltabletter[2]
- Kan användas vid PEG[3]
- Ingår i förmånssystemet*

För patienter med ALS

C3930-4 2024-01

* 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:** 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.

CampusPharma

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

Nya insikter om sjukdoms-processen hjälper oss förstå **Alzheimers komplexitet**

Att förstå vilka proteiner som är viktiga för Alzheimers sjukdom är avgörande eftersom det hjälper oss att förstå de mekanismer som driver sjukdomen och det kan också hjälpa oss att utveckla nya behandlingar. I sin avhandling fokuserar **Michael Axenhus**, läkare och doktorand vid Karolinska Institutet, på proteiner som påverkar sjukdomsutvecklingen. Läs mer i denna artikel.

Alzheimers sjukdom är känd för sin komplexitet, och dess multifaktoriella ursprung gör det svårt att identifiera och karakterisera de proteiner som är involverade i dess reglering. Den breda acceptansen av betaamyloidhypotesen, som fokuserar på rollen av betaamyloidplack, har inspirerat till behandlingar som syftar till att minska betaamyloidnivåerna. Men den här ansatsen räcker inte på egen hand. Vi har under flera års tid koncentrerat oss på att identifiera proteiner som är avgörande i de presymtomatiska stadierna av Alzheimers sjukdom, vilket erbjuder en unik inblick i sjukdomsutvecklingen.

PROTEINFÖRÄNDRINGAR OCH NEUROLOGISKA PROCESSER

I en nylig avhandling från Karolinska Institutet beskriver vi betydande förändringar i specifika proteiner och nervprocesser i samband med Alzheimers sjukdom.

En av de mest anmärkningsvärda upptäckterna gäller proteinet huntingtin. Studierna visade att huntingtin var förhöjt i såväl hjärnor hos alzheimerpatienter som i musmodellen App$^{NL-F/NL-F}$ innan bildandet av betaamyloidplack. Detta resultat tyder på att huntingtin kan spela en tidig reglerande roll i Alzheimers sjukdom. Proteinet var särskilt rikt i hjärnregioner som är avgörande för minnes- och kognitionsfunktioner.

En annan betydelsefull upptäckt involverade DEAD Box Helicase 24 (DDX24), som visade sig vara kraftigt förhöjt i hippocampus och cortex hos alzheimerpatienter. DDX24 fanns i överflöd i nervceller och tyder på dess potentiella påverkan på sjukdomsutvecklingen. Intressant nog visade studierna att det hade kopplingar till betaamyloid och metabolism av betaamyloids föregångare amyloid precursor-protein, vilket indikerar ett tidigare okänt samband mellan dessa viktiga faktorer i alzheimerpatologi.

HUNTINGTIN I HJÄRNAN HOS ALZHEIMERPATIENTER

Vi använde oss av en multimodal metod där vi kombinerade proteinanalys, bioinformatik och mikroskopi för att identifiera intressanta proteiner som kan spela en reglerande roll i sjukdomsförloppet i en höggradigt relevant djurmodell för Alzheimers sjukdom som kallas App$^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$. App$^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$ producerar höga nivåer av betaamyloid-42 men orsakar inte artefakter på grund av överuttryck av amyloid precursor-protein, vilket är ett vanligt problem med andra mycket mer vanliga transgena musmodeller.

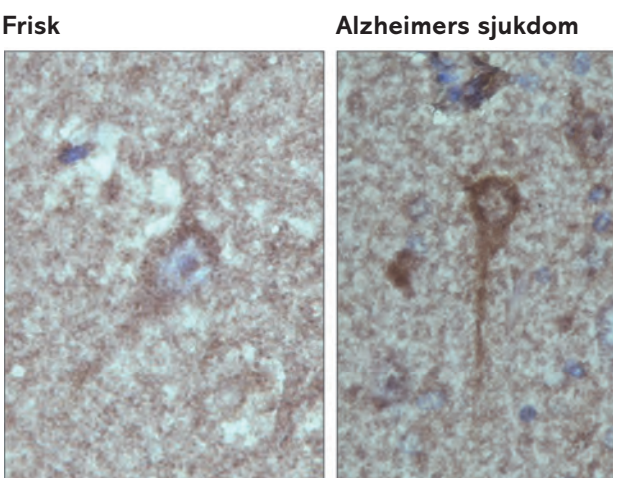
Vi utförde proteomik på hjärnhomogenat från hippocampus och cortex hos App$^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$-möss vid olika tidpunkter och analyserade sedan datan med bioinformatik och avancerad mikroskopi. Huntingtin identifierades som en sjukdomsregulator i hippocampus och cortex hos App$^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$-möss. Skillnaderna i huntingtin är som störst i yngre möss medan det hos äldre möss inte fanns någon skillnad i huntingtinuttryck. Vi fann även förhöjda nivåer av huntingtin i cellkroppen samt en tydlig frånvaro av huntingtin i cellkärnan.[1]

Vi utförde en kompletterande studie av huntingtin på hjärnmaterial från personer med Alzheimers sjukdom. Vi fann att huntingtin ackumuleras i viktiga områden som styr minnesfunktionen hos patienter med Alzheimers sjukdom, vilket inte observerades hos kontrollgruppen [Figur 1].[2]

Huntingtin, som är det patogena proteinet i Huntingtons sjukdom, reglerar många funktioner i nervceller, inklusive axonal transport, kärnimport och processer som styr celldöd. Ökade intracellulära nivåer av huntingtin har föreslagits agera som en nervskyddande faktor. Våra fynd av ansamlingar av huntingtin tidigt i mössens livslängd kan därför vara bevis på en kompensatorisk mekanism som svar på cellulär stress även innan ansamlingen av betaamyloid.

Sedan vi publicerade våra resultat, har andra studier på musmodeller visat ökade nivåer av huntingtin i likhet med våra fynd. Det har även beskrivits genförändringar av huntingtin i hjärnorna hos alzheimerpatienter.[3-5]

Sammanfattningsvis tyder våra fynd på att huntingtin kan spela en roll i den tidiga sjukdomsregleringen av Alzheimers sjukdom.



Figur 1. Huntingtin (brun) är ansamlat i neuroner i hjärnan hos alzheimerpartienter.

DDX24 I HJÄRNAN HOS ALZHEIMERPATIENTER

Genom att använda en liknande metod som beskriven tidigare, isolerade vi ett hundratal proteiner vars nivåer var påverkade i hjärnan hos alzheimerpatienter. Vi fann att DEAD Box Helicase 24 (DDX24) var det mest påverkade proteinet. Mikroskopi av alzheimer- och kontrollhjärnor visade DDX24-positiva neuron i stora delar av hjärnan hos alzheimerpatienter jämfört med friska kontroller [Figur 2], men inget eller mycket lite DDX24 i icke-nervceller, såsom astrocyter eller mikroglia. DDX24 var även ökat i unga App$^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$-möss och efterliknade fynden i hjärnan hos alzheimerpatienter. Vi antar att DDX24-uttrycket är en följd av antingen den ökade betaamyloidbelastningen hos App$^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$-mössen eller den ökade cellulära stress som inträffar hos dessa möss. Vi fann också tecken på att DDX24 reglerar betaamyloiduttrycket i neuron.

Vi tolkade dessa resultat som att DDX24 kan påverka sjukdomsprocessen vid Alzheimers sjukdom redan innan symtom framkommer, sannolikt via en negativ feedback-loop mellan betaamyloid och DDX24 som kan vara kliniskt relevenat. Även om resultaten är otillräckliga, motiverar våra fynd ytterligare studier om de mekanistiska relationerna mellan DDX24 och betaamyloid.

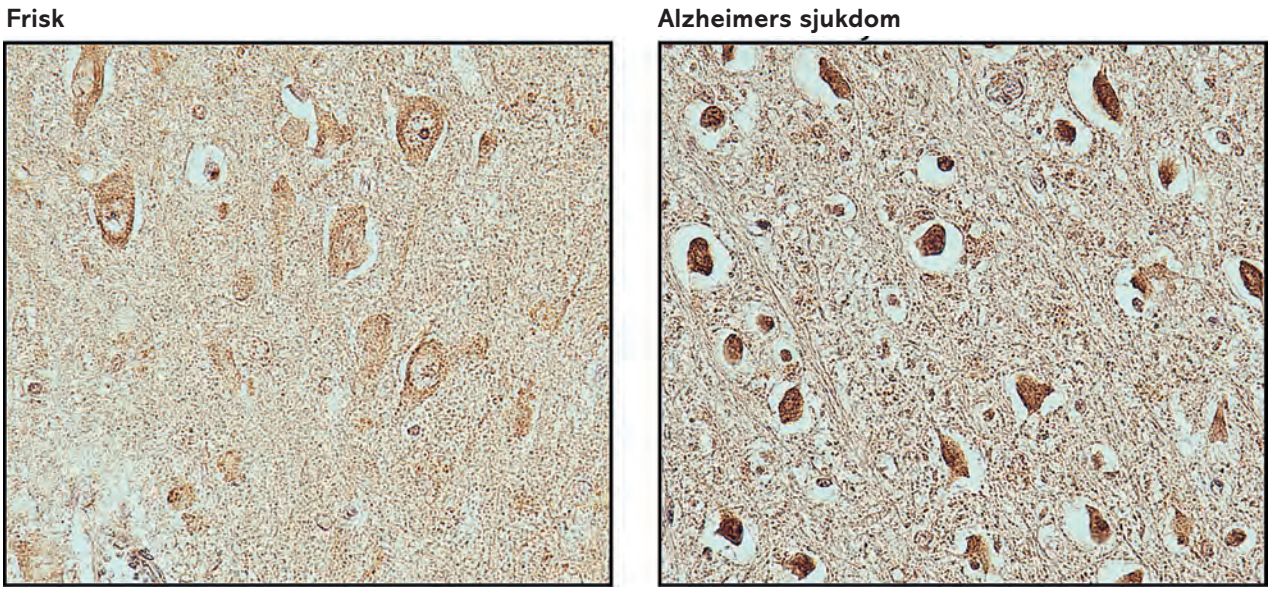
NERVTILLVÄXT I HJÄRNAN HOS ALZHEIMERPATIENTER

För att möjliggöra studier av nybildandet av nervutskott (neuritogenes) vid Alzheimers sjukdom använde vi Ankyrin-3 (ANK-3) som markör för neuritogenes. Genom immunohistokemi av alzheimerhjärna upptäckte vi att ANK-3 är kraftigt förhöjt

Efter att ha funnit bevis för ökad neuritogenes vid Alzheimers sjukdom i form av ANK-3-positivitet ville vi se om dessa resultat kunde översättas till musmodellen, App$^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$. Vi fann att ANK-3 ökade i App$^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$-mössen i ung ålder men inte hos äldre möss. Genom att studera delområden i mössens hjärnor fann vi att ANK-3 samlades upp på ett liknande sätt som vi fann i hjärnan hos alzheimerpatenter.

Eftersom våra resultat från App$^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$-möss indikerar att neuritogenes äger rum vid en tidig fas av sjukdomsförloppet bestämde vi oss för att använda embryonala hjärnprover från App$^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$-möss för att upptäcka neuritogenesrelaterade förändringar på embryonisk nivå. Vi fann att ANK-3 inte ökade på embryonisk nivå.

Våra resultat avseende neuritogenes visar att det finns bevis för ökad neuritogenes i avancerad alzheimerhjärna, och musmodellen visade ökad ANK-3 på cellulär nivå även i ung ålder. Den mest troliga förklaringen till ökningen av en pro-



Figur 2. DDX24 (brun) är ansamlat i hjärnan hos patienter med Alzheimers sjukdom.

cess som är avsedd att främja neuronal tillväxt och proliferation i musmodellen skulle vara en kompensatorisk mekanism som svar på neurodegeneration.

SLUTSATS

I denna avhandling presenteras nya insikter i Alzheimers sjukdom, en sjukdom som kännetecknas av sin komplexitet och multifaktoriella ursprung. Genom noggrann forskning som kombinerar proteomik, bioinformatik och mikroskopi har vi identifierat avgörande proteinförändringar och neurologiska processer som är kopplade till sjukdomens tidiga stadier.

En central upptäckt i avhandlingen är den ökade närvaron av huntingtin i både hjärnorna hos alzheimerpatienter och i vår musmodell, App$^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$, före bildandet av betaamyloidplack. Denna observation pekar på huntingtin som en potentiell tidig reglerande faktor i Alzheimers sjukdom. Vidare har vi identifierat DDX24 som ett protein med kopplingar till betaamyloid och amyloid precursor-proteinmetabolismen.

I avhandlingen belyses även nervtillväxtprocesser, särskilt neuritogenes och neurogenes. Våra resultat visar ökad ANK-3-positivitet och neurogenes i hjärnan hos patienter med Alzheimers sjukdom och i ung ålder hos App$^{NL\text{-}F/NL\text{-}F}$-mössen, vilket antyder att dessa processer kan vara kompensatoriska mekanismer som svar på neurodegeneration.

Dessa betydelsefulla resultat har potential för behandlingsutveckling inom alzheimerområde. Det är avgörande att förstå sjukdomens tidiga patogenes för att utveckla effektiva terapier. Genom att fördjupa sig i proteiner som huntingtin och DDX24 samt studera nervtillväxtprocesser kan möjligheter för terapeutiska interventioner öppnas upp.

Dessa resultat, präglade av rigorös forskning och djupgående analys, markerar en strimma av hopp för de miljontals människor som kämpar mot denna förödande sjukdom. Det är vår förhoppning att dessa rön ska leda till framtida genombrott och närma oss en framtid där vi har effektiva behandlingsalternativ för Alzheimers sjukdom.

Avhandlingen:"Characterization of proteins involved in disease progression in alzheimer disease"

MICHAEL AXENHUS
Leg. läkare, vid Karolinska Universitetssjukhuset och doktorand vid avdelningen för neurogeriatrik, Karolinska Institutet
michael.axenhus.2@ki.se

Referenser:

1. Schedin-Weiss S, Nilsson P, Sandebring-Matton A, Axenhus M, Sekiguchi M, Saito T, et al. Proteomics Time-Course Study of App Knock-In Mice Reveals Novel Presymptomatic Aß42-Induced Pathways to Alzheimer's Disease Pathology. J Alzheimers Dis 2020; 75(1):321–335.

2. Axenhus M, Winblad B, Tjernberg LO, Schedin-Weiss S. Huntingtin Levels are Elevated in Hippocampal Post-Mortem Samples of Alzheimer's Disease Brain. Curr Alzheimer Res 2020; 17(9):858–867.

3. Hartlage-Rübsamen M, Ratz V, Zeitschel U, Finzel L, Machner L, Köppen J, et al. Endogenous mouse huntingtin is highly abundant in cranial nerve nuclei, co-aggregates to Abeta plaques and is induced in reactive astrocytes in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Acta neuropathol commun 2019; 7(1):79.

4. Mazzeo S, Emiliani F, Bagnoli S, Padiglioni S, Conti V, Ingannato A, et al. Huntingtin gene intermediate alleles influence the progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: A 14-year follow-up study. Eur J Neurol 2022; 29(6):1600–1609.

5. Menéndez-González M, Clarimón J, Rosas-Allende I, Blázquez M, San Martín ES, García-Fernández C, et al. HTT gene intermediate alleles in neurodegeneration: evidence for association with Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging 2019; 76:215.e9-215.e14.

6. Axenhus M, Nilsson PE, Winblad B, Tjernberg L, Schedin-Weiss S. DEAD box helicase 24 is increased in the brain of Alzheimer disease patients and in an Alzheimer disease mouse model where it appears to influence presymptomatic pathology.

WELCOME TO
DOWNTOWN
ORLANDO
THE CITY BEAUTIFUL

American Epilepsy Society

Orlando 30 november–5 december 2023

På det amerikanska epilepsisällskapets årsmöte avhandlades tilltagande utmaningar med genetiska testresultat och AI, men också klassisk läkemedelsbehandling och epilepsikirurgi. **Johan Zelano**, professor i Göteborg, var på plats i Florida och bidrar med denna sammanfattning.

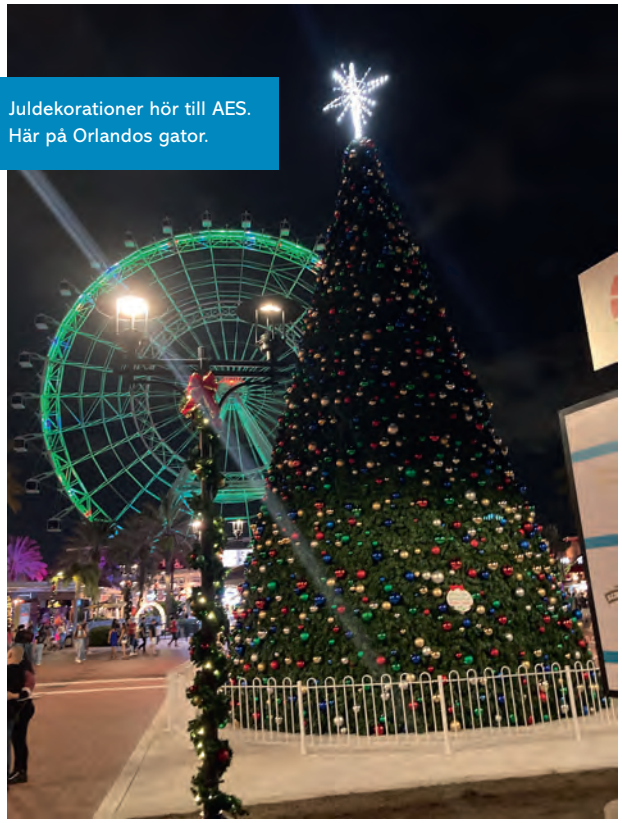
Det amerikanska epilepsisällskapets kongress AES hölls 30 november till 5 december i Orlando, Florida. En bekant som forskar på alligatorer hade entusiastiskt berättat att urtidsmonstren finns överallt i just Orlando, så det var med viss bävan stegen styrdes mot konferenscentret. Den hundra meter långa loftgången mellan hotellet och mötet visade sig emellertid säker. På nyheterna rapporterades att man funnit pytonorms-DNA i vattensystemet, en invasiv art som onekligen ställer vildsvin en aning i skuggan. Inne på mötet fanns dock inget mer exotiskt än en övervakningsrobot som skred runt i sakta mak. Batteritiden föreföll något kort, men deltagarna förhöll sig lugna även under laddpauserna.

GENETIK

AES blandar preklinisk och klinisk forskning med ren fortbildning. Genetik var ett stort inslag i år och fältet präglas nu av viss tillnyktring. En föreläsare talade om ”den stora axelryckningen” som ofta möter patienter och närstående när man fått ett svårtolkat genetiskt testresultat. Laborato-

riet tar inget rådgivningsansvar och deras neurologer vet inte vad svaret betyder. Genetiken blir också alltmer komplex, det räcker inte att veta om en patient har en SCN1A-mutation, utan man måste också veta om det är gain-of-function eller loss-of-function och försöka förutse om det kommer att leda till Dravets syndrom eller någon mildare fenotyp. Det pågår flera oligonukleotidbehandlingar av olika genetiska diagnoser, främst Dravets syndrom, där exakt mutation måste vara känd som ett inklusionskriterium, vilket panelen på ett av seminarierna trodde ytterligare skulle driva efterfrågan på genetisk testning.

En patientorganisationsföreträdare berättade att hans organisation justerat sitt uppdrag, eftersom man såg stora strukturella risker för barnneurologin, delvis drivet av utvecklingen. Det finns färre än 3.000 barnneurologer i USA och när fältet splittras i allt mer genetiskt distinkta tillstånd blir det svårt att känna sig tillräcklig. Hälften av amerikanska barnneurologer rapporterar utbrändhetssymtom och patientorganisationen hade därför börjat med professionsstärkande utbildning utöver det mer traditionella närståendestödet. Man hade också gjort en intressant enkätundersökning i vilken 37 procent av närstående till barn med epilepsi av okänd orsak trodde att ett gentest skulle vara av kliniskt värde, vilket endast 10 procent av läkarna trodde. Intressant var också att närstående hade betydligt högre krav på genterapi än vad man hade på ett läkemedel, man förväntade sig inte bara anfallsfrihet utan även bättre motoriska färdigheter, kognitiv utveckling, och så vidare. Förväntningarna på större nytta är helt rimliga, menade föreläsaren, eftersom riskerna med behandlingarna nog är större, men mer förklarande dialog behövs. På samma seminarium berättade en



Juldekorationer hör till AES. Här på Orlandos gator.

Hälften av amerikanska barnneurologer rapporterar utbrändhetssymtom och patientorganisationen hade därför börjat med professionsstärkande utbildning utöver det mer traditionella närståendestödet.

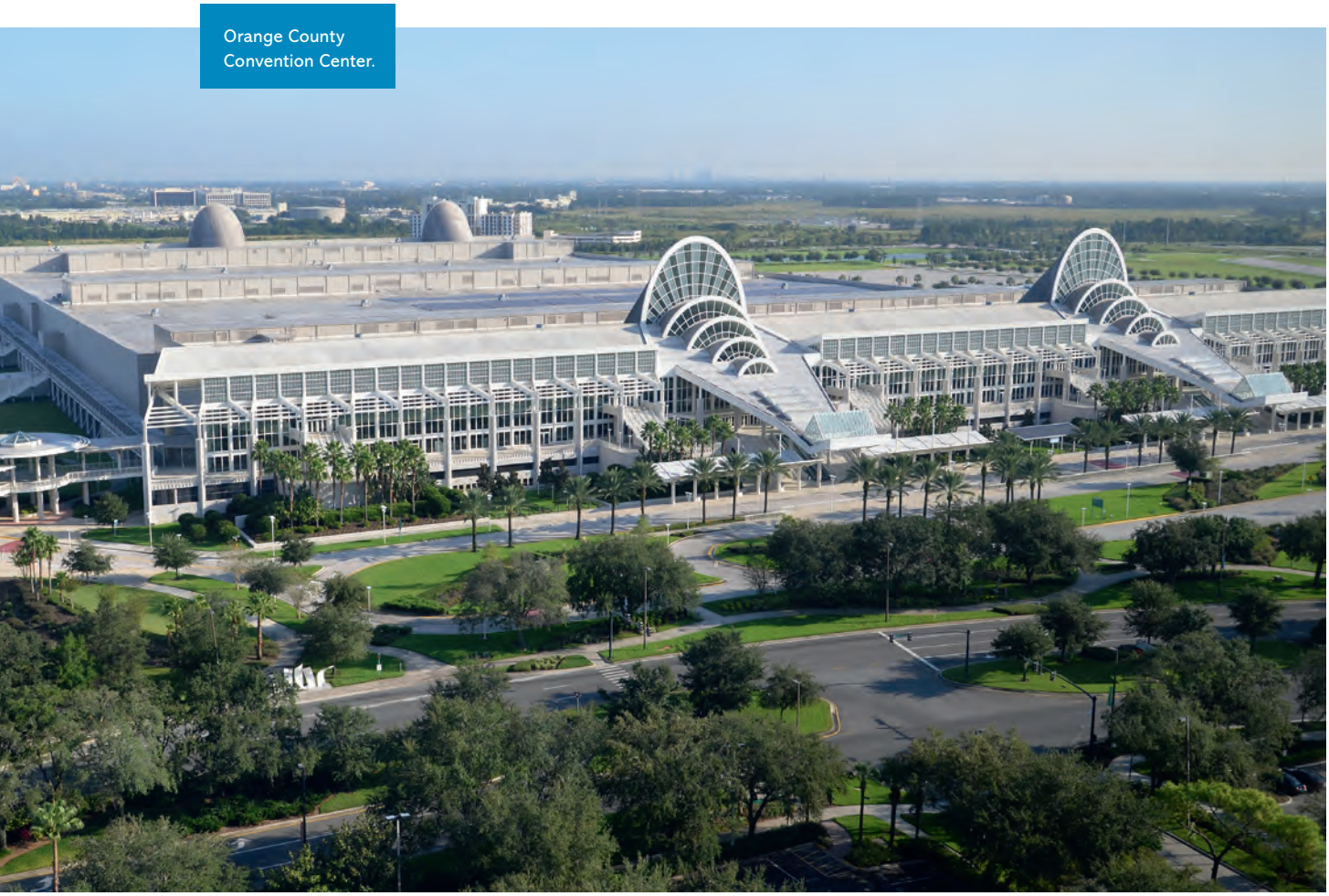
mamma till två barn med olika genetiska epilepsier om hur hon upplevt det att gå igenom gentestning och en föreläsare från Toronto berättade om hur man börjat standardisera kommunikationen om vilken genetisk testning som gjorts under transition från barn- till vuxensjukvården.

Genetiken stöter man på överallt på AES numera, på flera sessioner diskuterades de stora konsortiestudierna som kommit de senaste åren (Epi-25). Nyligen har man rapporterat att individer med monogena epilepsier också har hög polygen riskpoäng, det vill säga inte ens monogena epilepsier är säkert monogena. Man har också alltmer börjat studera copy number-varianter som är associerade med epilepsi. Andra genetikföredrag gällde fokala dysplasier eller hypothalamiska hamartom, där det oftast rör det sig om somatiska nymutationer, som alltså bara ses i vävnaden och inte i blod-DNA.

FRONTAL- OCH TEMPORALLOBSEPILEPSI

Utöver genetik fanns det många sessioner om olika epilepsier kategoriserade utifrån lokalisation. På sessionen om frontallobsepilepsi visades en stor fallserie där semiologin var katatoni, med medvetandepåverkan och avsaknad av postiktalitet. Föreläsaren angav stress som en viktig utlösande faktor. Artikeln om figure-4-sign (Kotaga, 2020) från Cleveland Clinic om det lateraliserande värdet av den utsträckta armen (kontralateral till anfallsursprunget) har nu kompletterats med ytterligare anatomiska insikter sprungna ur bättre MR och SEEG. Ett exempel är att graden av medvetandepåverkan ökar ju längre anteriort den symtomgivande zonen ligger. Rena beteendeavbrott blir då semiologiskt mer vanliga, medan anfall nära centralfåran ger mer motoriska symtom.

En annan session behandlade temporallobsepilepsi genom livet. Det diskuterades huruvida man ska operera anfallsfria barn, med målet att minska biverkningar av läkemedel och att förebygga senare försämring eftersom anfallen ibland återkommer. Någon konsensus finns inte. I vuxen ålder diskuterades den ofta olösta etiologin. Virusinfektioner, trauma eller andra utlösande faktorer finns statistiskt på gruppnivå, men varför vissa patienter och inte andra har ett progressivt förlopp med gradvis volymförlust av temporala strukturer är oklart. Tyvärr diskuterades ämnet ur ett väldigt amerikanskt och kirurgiskt perspektiv; flera europeiska artiklar om möjliga infektioner och immunmedierade etiologier förbigicks. Slutligen pratade man om den åldrade hjärnan och att sen temporallobsepilepsi kan indikera Alzheimers sjukdom. Det finns flera studier som visar ungefär samtidig debut av epi-



Orange County Convention Center.

lepsi och demens och patienter med Alzheimers sjukdom som har epilepsi har en mer typisk biokemisk alzheimerprofil i sina likvormarkörer. Bland personer med ett första anfall efter 55 års ålder var det 35 procent som testade som vid mild kognitiv nedsättning. Däremot är steget ganska långt till att koppla just temporallobsepilepsi till Alzheimers sjukdom, så frågan lär fortsätta att diskuteras.

ÄLDRE

Ett annat tydligt tema var äldre och relaterade komorbiditeter. På symposiet om vaskulär sjukdom och epilepsi fokuserade man i år på akutsymtomatiska anfall, där man på nytt återvänt till frågan om primär- eller sekundärprofylax är motiverad. Författare till PEACH-studien berättade om hur man använt levetiracetam som primärprofylax vid intracerebralt hematom. Man fick ett förväntat resultat: Under behandling är det mindre risk för elektrografiska anfall. Man hade problem med rekrytering av de vanliga skälen, det vill säga logistik och svårt sjuka patienter, och lyckades ta in 50 personer i studien, vilket gjorde det svårt att säga något definitivt. Intressant var kanske att prevalensen av subkliniska anfall var hög, närmare 45 procent, men, så studerade man också personer med ganska stor stroke och gjorde långa video-EEG-registreringar. Ett stort anslag hade precis beviljats för PEACH2, med målet att rekrytera 600 patienter. Ett optimistiskt mål, onekligen.

Budskapet kontrasterade mot det i det efterföljande anförandet, där talaren beskrev sina kliniska erfarenheter av patienter som stått kvar på anfallsprofylax i närmare tio år efter en stroke och vid utsättning mått mycket bättre. Hon påminde åhörarna om att tydligt dokumentera om ett läkemedel är tänkt endast för korttidsbehandling och arbetade nu med olika avancerade statistiska modeller för att försöka förstå vilka patienter som trots allt kan gynnas av primärprofylax ur ett livskvalitetsperspektiv. I framtiden kan det bli aktuellt med behandling redan efter ett akutsymtomatiskt anfall, men nackdelarna med generell behandling i dag tedde sig för stora enligt henne.

Äldre diskuterades även på farmakologisymposier, då främst vad gällde sårbarhet för läkemedelsbiverkningar. Ett fall av valproatencefalopati som maskerats av samtidig fenytoinbehandling presenterades. Båda läkemedlens starka proteinbindning gav skenbart normala totalkoncentrationer. Patienten var rullstolsbunden och på väg till vårdhem när den kliniska farmakologen (förstås) kom på att mäta koncentrationen av obundet valproat. När doserna sänktes började patienten piggna till och gå igen. Man presenterade också läkemedelsgenomgångar från Minnesota och Wisconsin där epilepsiläkemedel, antidepressiva och antipsykotiska var vanliga samtidiga behandlingar på äldreboenden.

SKA SPIKES BEHANDLAS?

Sedan berömda screeningar av flygplansbesättningar vet man att epileptiforma urladdningar (spikes) kan ses hos nästan en

procent av vuxna och något fler barn utan epilepsi. På ett symposium fick spikes inta huvudrollen och det diskuterades vilka associationer som finns med andra störningar av hjärnans funktion. Att bara avfärda spikes utan anfall är nog en överförenkling, menade moderatorerna och pekade på att hos barn är spikes vanligare vid neuropsykiatriska problem och hos vuxna är de vanligare vid annan neurologisk sjukdom. Sessionen var ambitiöst upplagd och de efterföljande föredragen spände över barn och vuxna med och utan epilepsi. Publiken medverkade genom handuppräckning. Det var intressant att se hur barnneurologerna helt naturligt delade upp patienter i de med normal respektive påverkad utveckling och att man var beredd att tillmäta spikes olika betydelse i de olika fallen. Frågan är om vuxenneurologer borde fundera mer på spikes hos vuxna med kognitiva problem? Det växer på det temat fram en litteratur kring epilepsi och Alzheimers sjukdom, där man i musmodeller visat att vissa beteenden i minnestester förbättras av epilepsiläkemedel. Hos människa med Alzheimers sjukdom finns hög förekomst av spikes, framför allt temporalt (40–50 procent vid 24-timmars EEG) och ett kognitivt mer aggressivt förlopp hos personer med Alzheimers sjukdom som har epileptiform aktivitet. Det finns också en studie av levetiracetambehandling i lågdos där vissa sekundära utfall påverkades positivt. Även om handuppräckningen till slut visade att en majoritet fortfarande inte tyckte att spikes i sig motiverade behandling med epilepsiläkemedel blev ändå konklusionen att vi i framtiden mycket väl kan komma att hitta grupper där behandling är motiverad. Bland svårigheterna är att man inte vet om spikes är patofysiologiskt inblandade och att det kan vara skillnad på fokala och generaliserade epilepsier.

Neurofysiologi hade en framträdande roll även i en session i debattformat om huruvida man ska behandla icke-konvulsiva anfall baserat på EEG. Emot talade biverkningar, för talade sekundära hjärnskador till följd av ökade metabola krav. FDG-PET har visat att glukosförbrukningen är högre i områden med periodiska urladdningar, men en lurighet är dock att dessa är svårbehandlade och att anestesi också kan vara dåligt för hjärnan. Trendbegreppet verkade vara ”ictal-interictal injury continuum”. Minimalt invasiva kirurgiska tekniker var förstås också ett stort ämne på mötet. Laserablation för olika sorters lesioner såg jag på flera föredrag, däribland flera fall med periventrikulära nodulära heterotopier, men också kortikala dysplasier, tuberös skleros och mesial-skleros. Ett mysterium är varför effekten ibland verkar vara avtagande – det ter sig paradoxalt för en förmodat destruktiv teknik, men har rimligen nätverksförklaringar. Mer forskning behövs.

OLIKA BEHANDLINGAR

På det stora presidentsymposiet diskuterades olika behandlingsmodaliteter och utmaningar i studier av ovanliga sjukdomar. Genetiken fanns förstås med och man pratade om vägen till genterapistudier. Det varnades lite mer för risker än vad jag upplevt tidigare på samma sätt som på sessionerna om genetik, framför allt att utvecklingen leder till förlust av epilepsikompetens i ett lapptäcke av många extremt ovanliga diagnoser. Föreläsarna såg också en risk för tudelad utveckling, där det finns fler och fler behandlingar för vissa monogena epilepsier, särskilt de där musmodeller liknar det mänskliga tillståndet, medan epilepsier med komplex genetik blir styvmoderligt behandlade som en övrig kategori.

> Man har lyckats få stamceller att bli gabaerga interneuron som kan implanteras för att bota epilepsi.

En annan behandling var stamceller, som illustrerades med ett imponerande samarbetsprojekt i San Francisco. Man har lyckats få stamceller att bli gabaerga interneuron som kan implanteras för att bota epilepsi. De första åren hade projektet botat epilepsi hos möss och kunnat visa mikroskopiska och elektrofysiologiska bevis för integrering av de nya cellerna i hjärnans nätverk. Man hade också lyckats integrera grisceller i råtthjärna. Ett stort genombrott kom när ett lokalt sjölejon utvecklade temporallobsepilepsi efter algförgiftning och hade frekventa anfallskluster. MR visade hippocampusatrofi. Efter stamcellsimplantationen är sjölejonet anfallsfritt och kan på nytt göra konster. Humanstudier återstår, men föreläsaren varnade för alltför mycket entusiasm eftersom stamceller haft svårt att leverera inom andra neurologiska fält.

Den sista modaliteten som avhandlades var neurostimulering, där USA sannerligen går i bräschen. Det finns nu åtminstone en fallserie av patienter som inte hjälpts av VNS och då provat RNS. Utfallet var lite svårare att förstå, men teknikentusiasmen verkar intakt på andra sidan Atlanten.

ÅRLIGA KURSEN

Annual Course hade tema timing, ett kul grepp om vikten av att göra interventioner i rätt tid. Exempelvis gav en talare råd om hur och när man bäst når barn och unga avseende livsstilsråd. och vad dessa ska innehålla. Utöver sömn och näring hade detta center också börjat ge råd om vikten av fysisk social samvaro utöver digital, även om jag missade om det fanns faktisk evidens för rådet. En patient som opererats för epilepsi i tidig barndom och nu i tonåren drev en stiftelse för att hjälpa andra i samma situation talade om vilken skillnad kirurgi gjort för hennes skolgång. Tidig behandling vid autoimmuna encefaliter var ett annat intressant ämne. I flera år har det ju kommit publikationer om att vi tror oss upptäcka autoimmun epilepsi för sent och det börjar nu utkristallisera sig ett koncept där man skiljer på tidiga akutsymtomatiska anfall vid pågående autoimmun encefalit och därefter följande immunmedierad epilepsi. Föreläsarens uppskattning var att det nog rörde sig om 3–10 procent av nyinsjuknanden vid större epilepsicenter. Man ska vara vaksam på epilepsi som börjat för några månader sedan med hög frekvens fokala anfall; där finns troligen möjlighet att påverka en pågående encefalit – sedan kan det vara för sent. Än så länge finns bara observationsstudier, men man håller på att planera prospektiva sådana.

AI – INTE SÅ SMART?

Precis som för genetiken anades i år en stor tillnyktring för allt som handlar om AI och maskininlärning. Den artificiella intelligensen verkar plötsligt inte så smart och det är svårt att samla stora dataset. Bland annat har man kommit på att algoritmer tränade på data från riktiga patienter verkar bli bäst på att ställa diagnoser i grupper som fått bäst sjukvård. Föreläsaren visade exempel från lungcancerfältet där AI presterat sämre i minoriteter och för personer med sämre försäkringsskydd. Lösningen låg sannolikt i större dataset, delning av data över världen och bättre information om variabler som vid en första anblick inte har med den diagnostiska frågan att göra, som etnicitet och socioekonomi.

Problemet är då att det blir svårare och svårare att dela data. Även i USA, där dataskyddet ännu inte nått GDPR-nivå är delning av data komplicerat. Det är lättare för dem som har data att säga nej och därmed minimera juridiska risker. För avbildningsstudier har man tidigare använt anonymisering av MR-bilder med algoritmer som tar bort skall- och ansiktsdata, men det är inte längre tillräckligt. Föredragshållaren ledde ett större amerikanskt konsortium och beskrev en ganska klämd tillvaro, där forskare ivrigt hejas på av anslagsgivare, medan dataskyddsmyndigheter och andra sätter allt mer stopp. Det blir intressant att följa hur amerikanska forskare tar sig an dataskyddsfrågor framöver, avsaknaden av GDPR har länge varit en fördel, men nu verkar det som om de har minst lika mycket regulatoriskt att förhålla sig till som europeiska forskare.

UTSÄTTNING OCH DJURMODELLER

Epilepsy Therapy Symposium handlade om när man ska sätta ut läkemedel. Även om man diskuterar representativitet har det gjorts stora studier och det är numera ganska lätt att via olika hemsidor ta reda på den statistiska risken på gruppnivå för anfallsrecidiv. Det kliniska problemet är snarare att anfallsfrihet är otroligt svårt att värdera. Hur ska man råda patienten när det gäller att förlora något närmast ovärderligt? Den prestigefyllda Lombrosoföreläsningen gavs av professor Galanopoulou från Albert Einstein, New York, och handlade om skräddarsydd behandling av epilepsi, med fokus på translationell forskning. Dr Galanopoulou beskrev bland annat sitt arbete med modeller av infantil (epileptisk) spasm, där hennes laboratorium kunnat bistå med screening av läkemedelskandidater, där vissa sedermera använts i människa. Hon beskrev också ILAE:s pågående arbete med att förbättra translationell forskning, med olika arbetsgrupper och policyartiklar. Man försöker överlag harmonisera protokoll och modeller så att reproducerbarheten ska bli högre. Hon hade stora förhoppningar om att vi inom en relativt snar framtid kommer att kunna ha antiepileptogenetiska läkemedel att ge efter traumatisk hjärnskada. Föreläsningen föregicks av priser till professorerna Kullman och Koepp vid Queen Square (UCL), London, för preklinisk forskning respektive avbildningsforskning som gett patofysiologiska insikter.

HUD OCH REPRODUKTION

Specialsessionen om farmakologi handlade om biverkningar av läkemedel, specifikt avseende hudutslag, hjärtarytmier och psykiatriska symtom. Ett otäckt fall med dödlig utgång där patienten inte förstått lamotrigin-titrering påminde om riskerna som ändå finns med ett av de allra vanligaste preparaten. Genomgången var sedan pedagogisk av tidsförlopp för olika reaktioner, från omedelbar urtikaria till senare morbilliforma utslag.

På en annan session om reproduktiva frågor diskuterades flera intressanta patientfall, däribland hur panelen skulle hantera svårbehandlad juvenil myoklon epilepsi och vilka erfarenheter man hade av nyare läkemedel. För lakosamid har man förhoppning om att tillräckligt många graviditeter snart ska finnas med i olika register för en uppfattning om risker. USA har en betydligt mer fragmenterad neurologi än Sverige och vissa i panelen hade erfarenheter av att patienter dykt upp gravida med trippelterapi bestående av de allra nyaste läkemedlen, eftersom vissa allmänneurologer gärna förskriver det senaste.

BRA SISTADAG

Tisdagen är sista dagen och jag brukar säga till svenska kollegor att de inte måste stanna kvar om flygtiderna är dåliga. I år var det dock ett dåligt råd, eftersom flera tidiga morgonsessioner var oväntat bra. Symposiet om autoimmuna encefaliter hade pediatriskt fokus. Det förevisades många intressanta fall av epileptiska spasmer i typisk Wests syndromsålder som orsakats av NMDA-receptorencefalit och svarat på immunbehandling. Den kliniska utmaningen ligger i att det etiologiska spektrumet är så brett och att små barn inte kan uttrycka de psykiatriska symtom man brukar efterforska vid misstanke om autoimmun genes. Man pratade förstås också om NORSE/FIRES.

AES 2023 var ett sprängfyllt möte. Av sessioner som inte refereras i detalj lärde jag mig också om en alltmer utmanande läkemedelsförsörjningssituation i Afrika. Orsaken tros vara ökade krav på dokumenterad hållbarhet så att patienter inte ska riskera att få gamla läkemedel. Tillverkarna har då valt att istället korta bäst-före-tiden och öka krav på lagringsförhållanden, med följden att flera apotek i utvecklingsländer helt enkelt minskat sitt sortiment. Goda föresatser således, men inget bra slutresultat. Det pågår också spännande forskning om hur epigenetiska mekanismer påverkas av metabolism, så möjligen är man på väg att förstå mer varför ketogen kost ibland funderar.

Nästa år hålls AES lite senare, den 6–10 december i Los Angeles.

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

Intensiv rehabilitering ger förbättringar lång tid efter stroke

Högintensiv behandling med träning sex timmar per dag i två veckor, CI-terapi, verkar förbättra benets funktion och förmågan att gå och röra sig i sin omgivning. Förbättringarna ses även om det gått lång tid sedan insjuknandet i stroke och uppnådda effekter bibehölls, visas i en avhandling av **Ingela Marklund**, vid Institutionen för samhällsmedicin och rehabilitering, Umeå universitet.

Eftersom stroke är den tredje vanligaste orsaken till funktionshinder i världen[1] så är det många i Sverige och världen som har behov av rehabilitering, inte bara i det akuta skedet utan livet ut. Varje år drabbas i Sverige cirka 25.000 personer av stroke och med den fantastiska utvecklingen av det akuta omhändertagandet och de förebyggande insatserna inom hälso- och sjukvården så har incidensen och mortaliteten minskat med uppåt 50 procent sedan 2000-talet. Men vi lever längre och medelåldern för att insjukna i stroke är i dag 73 år för män och 77 för kvinnor[2] vilket medför att det är fler som lever med symtom efter stroke i dag än tidigare. I dag är många fysiskt aktiva långt upp i åldrarna och förmågan att kunna gå har stor betydelse i vardagen för att klara sig själv och kunna arbeta och delta i sociala aktiviteter. Ett av de vanligaste målen med rehabiliteringen är för många personer med stroke just att återfå gångförmågan.[3] Det krävs en gångsträcka motsvarande 400–500 meter för att gå ute i samhället och en hastighet på >0,8 meter per sekund för att gå över ett reglerat övergångsställe.[4] I nationella riktlinjer, i Sverige och världen, rekommenderas behandling med repetitiva uppgiftsspecifika och målinriktade övningar och har prioritet 3 det vill säga behandlingen bör erbju-

”I dag är många fysiskt aktiva långt upp i åldrarna och förmågan att kunna gå har stor betydelse i vardagen för att klara sig själv och kunna arbeta och delta i sociala aktiviteter.

das personer som drabbats av stroke.[5] Min erfarenhet är att den akuta rehabiliteringen via strokeenheter och hemtagningsteam fungerar väl, men det finns brister när det kommer till uppföljning och rehabilitering när det gått 6 månader, 1 år och fortsatt genom livet. Eller som en av deltagarna jag intervjuade uttryckte det:

"… jag fattar inte hur dom kan se på det alltså det, först ska dom rädda en. Jag menar man kunde ju lika gärna vara död men … men så sitter dom här i sjukvården och så räddar dom och så säger dom till dig att du ska leva, men för att leva får du ingen hjälp."

Rehabilitering och fysioterapeutiska behandlingsmetoder för personer med stroke har successivt utvecklats i takt med neurofysiologisk forskning och en dramatisk förändring har skett under de senaste 20–30 åren i och med den ökade kunskapen om hjärnans plasticitet. Det centrala inom fysioterapin är att främja hälsa och att minska ohälsa och lidande. Vidare syftar fysioterapi till att återfå och bibehålla optimal rörelse och funktionsförmåga och delaktighet i samhällslivet hos personer som drabbats av sjukdom eller skada.[6]

VAD ÄR CI-TERAPI?

En form av högintensiv, uppgiftsspecifik och målinriktad behandling är constraint-induced movement therapy (CI-terapi), en behandlingsmetod utvecklad baserat på förståelsen av hjärnans plasticitet med en beteendeförklarande modell.[7] CI-terapi har utvecklats för att behandla nedsatt arm- och handfunktion efter stroke. I grundforskning på apor har forskarna som utvecklat metoden visat att förlust av motorisk funktion genererar ett inlärt beteende, inlärd icke-användning (learned non-use), som kvarstår även efter att funktionen helt eller delvis har återvänt.[7,8] Detta fenomen ses också hos personer med hemipares efter stroke. Flera studier har visat att CI-terapi för övre extremiteter hos personer med stroke ger ett förändrat beteendemönster med en signifikant och relevant förbättrad funktion i armen som kvarstår efter ett år.[9] CI-terapi används även vid andra diagnoser som cerebral pares och multipel skleros. När det gäller CI-terapi för nedre extremitet saknas större randomiserade studier men de studier som är publicerade är i linje med den forskning som finns för arm- och handfunktion och det finns inga teorier som motsäger att det inte skulle ha samma effekt för nedre extremitet som övre.

HUR FUNGERAR CI-TERAPI FÖR NEDRE EXTREMITET?

Vid CI-terapi är behandlingen helt inriktad på det ben som blivit påverkat efter insjuknandet i stroke och bygger på samma fyra principer som vid CI-terapi för arm och hand [se Tabell 1 för exempel].

1. Intensivträning av det ben som är påverkat sex timmar/dag (måndag–fredag) i två veckor.

2. Shaping, vilket innebär att träningsmomentet hela tiden justeras utifrån vad personen klarar här och nu med målsättning att alltid ligga på gränsen av sin förmåga. Träningen förstärks med positiv feedback.

3. Överföring till dagliga livet, problemlösning används för att överbrygga upplevda svårigheter i vardagen. Hemträningsprogram under helgen och efter avslutad CI-terapi.

4. Begränsning av det "friska" benet med en helbensortos som förskjuter kroppstyngden mot det påverkade benet. Vilket tvingar personen att använda sitt påverkade ben mer. Användning av helbensortos innebär en utmaning eftersom vi människor är tvåbenta, det vill säga båda benen krävs för de flesta aktiviteter, i stående och gående.

Intensivträningen utformades för att öka användningen av det påverkade benet i alla träningsmoment och för att förbättra försämrade kroppsfunktioner och begränsade aktiviteter så som motorik, balans, styrka, att kunna gå, springa, hoppa och gå i trappa. CI-terapin genomfördes individuellt eller i grupp om 2–4 under handledning av en erfaren fysioterapeut. Träningsmomenten reviderades kontinuerligt utifrån deltagarnas progress och dagsform. Varje träningspass varade i 45–60 minuter med sex pass/dag. Inom ramen för de fem delarbeten som ingår i min avhandling är det 152 personer med stroke som fått CI-terapi, några i Torsby men de flesta i Stockholm.

EXEMPEL PÅ UPPLÄGG AV EN DAG:

- **Pass 1.** Ergometercykel, med endast det mer drabbade benet, i 10–25 minuter, beroende på kapacitet. Därefter styrketräning och stående övningar med tyngdöverföring i olika riktningar. Maximalt tio repetitioner utfördes i tre set under styrketräningen, oavsett vilken övning som utfördes.
- **Pass 2.** Gångträning inomhus i olika riktningar (framåt, bakåt och i sidled) på plana och sluttande ytor och trappor.
- **Pass 3.** Bassängträning med tonvikt på löpning, gång, hopp och att balansera på ett ben.
- **Pass 4.** Gångträning utomhus på olika underlag (asfalt, gräs, grus och skogsterräng).
- **Pass 5.** Stående aktivitet med ökad tyngdtagning på det påverkade benet.
- **Pass 6.** Styrketräning och passiv muskelstretching. Pass 2–5 kunde variera i ordning beroende på andra aktiviteter på kliniken.

Deltagarna har efter tre pass en lunchpaus på 40–60 minuter och en kaffepaus på 15 minuter (som ingår i den stående aktiviteten), de kan även ta korta pauser vid behov.

Några citat från deltagarna om hur de upplevde CI-terapin.

"En sån här skena på den (det friska benet) då ser man ju helt plötsligt hur mycket det är skillnad på benen."

"Det finns ju många tycker jag positiva grejer med att köra hårt också, dels får du ju uppmärksamhet själv och får den hjälp du behöver ha men så kommer ju du förbi dom här naturliga hindren, tron på att du ska klarar av saker och ting själv. Du växer själv, du får tillbaks en viss plats i ditt hem."

Shapingprinciperna används under CI-terapin för att utmana och uppmuntra deltagarna, med målet att alltid ligga på gränsen av deras kapacitet i varje övning och repetition (dvs. peppa dem och anpassa träningsmomentet så att de orkar lite mer än tidigare). Vid shaping försvåras en uppgift gradvis beroende på deltagarens motoriska förmåga och progress. Tid, antal repetitioner, höjd och placering är några parametrar som används för att justera träningsmomentet. Ex-

TABELL 1. INNEHÅLLET I CI-TERAPIN OCH ICF-DOMÄNERNA

Behandling	Beskrivning av träningsmomenten
Funktionsbaserad träning för nedre extremitet, kroppsfunktioner *Cirka tre timmar om dagen i två veckor; pass 1, 5 och 6*	Den funktionsbaserade träningen var inriktad på motorisk funktion, balans och styrka. **Motorisk funktion:** dorsalflexion av foten; knäflexion och extension; Höftflexion, extension, adduktion och abduktion i sittande eller liggande och/eller stretching och andra rörlighetsövningar. Ett exempel är att sitta på en undersökningsbrits med foten så långt fram som möjligt. Uppgiften är att dra foten mot dig och under britsen utan att lyfta foten eller böja dig framåt. **Styrka:** ofta samma övningar ovan men med belastning, exempelvis viktmanschett runt fotleden eller i styrketräningsmaskiner. **Balans:** stå framför ett trappsteg och lyfta den ”friska” foten upp på steget och tillbaka utan stöd av någon person eller ledstång; flytta tyngdtagning från sida till sida och/eller framåt och bakåt medan du står; stå på ett ben (påverkat ben) med så lite stöd som möjligt; Att stå och försöka nå något eller spela volleyboll med en ballong.
Funktionell träning, aktivitet och delaktighet *Cirka tre timmar om dagen i två veckor; pass 2, 3 och 4*	Den funktionella träningen fokuseras på gång- och förflyttningsförmågan, inomhus, utomhus och i bassäng: förflyttningar i olika riktningar och på olika underlag, uppresning, vändning, hinderbana och trappor samt löpning och hopp i bassäng. I alla övningar låg fokus på att använda så lite stöd som möjligt och lägga så mycket kroppsvikt som möjligt på det påverkade benet.
Begränsning med ortos *Cirka tre timmar om dagen i två veckor; pass 2, 4 och 5*	En helbensortos användes på det ”friska” benet vid träning i gående och stående, Ortosen förhindrar knäflexion, vilket ökar användningen och förskjuter tyngtagningen mot det påverkade benet.
Shapingprinciper Används så mycket som möjligt i alla pass.	Kontinuerliga framsteg i övningar analyseras kontinuerligt och justeras så att varje övning och repetition ligger på gränsen av personens kapacitet. Fysioterapeuten och de andra deltagarna uppmuntrar och utmanar med positiv feedback: ”försök igen”, ”lite mer”, ”ja, du klarar det” och ”en gång till” användes flitigt under CI-terapin. Det fanns också ett fokus på kvalitet i utförandet i varje övning.
Överföring till hemsituationen Hemträningsprogram för helgen mellan de två veckorna och efter behandlingens slut	Hemträningen bestod av övningar kända från CI-terapin, individuellt anpassade för att kunna utföras hemma utan risk för fall. Fokus var att kunna utföra fler aktiviteter i dagliga livet än tidigare och öka delaktigheten i sociala sammanhang.

ICF, The International Classification of Functioning, Disability, and Health.

empelvis vid uppresning från sittande till stående, deltagaren sitter på en stol och uppgiften är att resa sig med kroppstyngden på det påverkade benet. Momentet försvåras genom att placera det ”friska” benets fot något framför det påverkade benets fot. Eller ännu svårare genom att placera den ”friska” foten på ett mjukt underlag eller en boll och samtidigt resa sig upp. Övningen kan underlättas genom att använda en högre stol.

”Och sen att man pressar så mycket alla sinnen och alla muskler och ja att det verkligen är sånt man aldrig gjort förut.”

”Ja men jag fick hjälp både från hemtjänst och mina väninnor och vänner så det var … men att jag blev så väldigt trött det skrämde mig.”

Fysioterapeuten har en viktig roll och använder sin kompetens för att i detalj analysera utförandet av träningsmomentet och justerar därefter olika parametrar för att göra uppgiften lättare eller svårare utifrån varje deltagares kapacitet i varje övning och repetition. En annan viktig uppgift är att förstärka träningen genom att ge positiv feedback och kontinuerligt uppmuntra deltagarna att fortsätta lite till.

”Dom är ju med och käkar och dom är med hela tiden och dom är ju på, man kan ju knappast fuska någonting så är dom ju där.”

TABELL 2. DE UTVÄRDERINGSINSTRUMENT SOM ANVÄNDES FÖRE OCH DIREKT EFTER CI-TERAPIN SAMT VID UPPFÖLJNING TRE MÅNADER EFTER AVSLUTAD BEHANDLING.

Mätinstrument	Före (a) Medel (CI)	Efter (b) Medel (CI)	Uppföljning (c) Medel (CI)	p-värden
Fugl–Meyer Assessment (Del E), poäng	17.3 (16.6–18.0)	18.9 (18.3–19.5)	19.0 (18.4–19.6)	a-b **<0.001** a-c **<0.001** b-c 0.628
Timed Up-and-Go (TUG), sekunder	15.5 (13.6–17.5)	13.0 (11.6–14.4)	12.8 (11.2–14.4)	a-b **<0.001** a-c **<0.001** b-c 1.000
TUG-med uppgift (bära ett glas vatten), sekunder	17.0 (14.3–19.7)	14.4 (12.1–16.6)	14.1 (12.0–16.3)	a-b **<0.001** a-c **<0.001** b-c 0.929
Berg Balance Scale, poäng	52.1 (51.3–53.0)	54.0 (53.5–54.6)	53.8 (53.2–54.4)	a-b **<0.001** a-c **<0.001** b-c 0.354
Single-leg-stance ("friska" benet), sekunder	21.4 (19.5–23.3)	22.6 (20.9–24.4)	22.4 (20.5–24.3)	a-b 0.187 a-c 0.505 b-c 1.000
Single-leg-stance (påverkat ben), sekunder	7.4 (5.6–9.2)	9.8 (7.8–11.8)	9.8 (7.8–11.9)	a-b **<0.001** a-c **<0.001** b-c 1.000
1 Repetition maximum ("friska" benet), kg	84.6 (81.1–88.2)	88.2 (84.6–91.8)	88.5 (84.7–92-3)	a-b **<0.001** a-c **0.003** b-c 1.000
1 Repetition maximum (påverkat ben), kg	52.3 (48.9–55.7)	62.5 (59.0–66.1)	62.5 (58.7–66.2)	a-b **<0.001** a-c **<0.001** b-c 1.000
Skillnanden mellan 1RM "friska" och det påverkade benet less	32.3 (29.6–35.0)	26.5 (23.7–29.3)	26.3 (23.3–29.3)	a-b **<0.001** a-c **<0.001** b-c 1.000
Ten-Metre Walk Test (självvald hastighet), m/s	0.91 (0.86–0.96)	1.02 (0.97–1.08)	1.05 (0.99–1.10)	a-b **<0.001** a-c **<0.001** b-c 0.408
Ten-Metre Walk Test (snabbt), sekunder	9.9 (8.9–10.9)	8.7 (7.8–9.5)	8.8 (7.7–9.9)	a-b **<0.001** a-c **0.005** b-c 1.000
Six-Minute Walk Test, meter	330 (310–350)	380 (360–400)	388 (367–408)	a-b **<0.001** a-c **<0.001** b-c 0.301

VILKEN FÖRBÄTTRING GAV CI-TERAPIN?

Vår forskning i delarbete ett, en experimentell studie där varje person var sin egen kontroll, visar att CI-terapi kan förbättra motorisk funktion, dynamisk balans, förflyttnings- och gångförmåga både när det gäller hastighet och distans hos individer i den kroniska fasen efter stroke. Av de 30 variabler som mättes på fem försökspersoner med sex mätinstrument förbättrades 23 (77 procent) och 12 (52 procent) förbättrades signifikant. Förbättringarna kvarstod vid långtidsuppföljningarna, tre och sex månader efter CI-terapin för 22 av de 23 variablerna. Studien är replikerad av andra forskare med samma resultat.[10]

Dessutom mättes tyngdtagning (viktfördelningen av kroppsvikten på båda benen) stående på två vågar före, direkt efter och tre och sex månader efter CI-terapin. Skillnaden mellan det påverkade och det "friska" benet registrerades i kg och alla försökspersoner ökade tyngdtagningen på sitt påverkade ben efter CI-terapin, vilket gav en mer symmetrisk tyngdtagning, och förbättringen kvarstod vid tre- och sex månaders uppföljning.

I delarbete två och tre som är en longitudinell kohortstudie med 147 personer visar vår forskning att CI-terapi ger en signifikant förbättring i subakut och kronisk fas när det gäller motorisk funktion, dynamisk och statisk balans, benstyrka, förflyttningsförmåga och förmåga att utföra två saker samtidigt samt gångförmåga både när det gäller hastighet och distans. De förbättringar som uppnåddes bibehölls vid uppföljning tre månader efter avslutad behandling. I Tabell 2 finns de utvärderingsinstrument som användes med resultat före och direkt efter CI-terapin och vid 3 månaders uppföljningen.

"… det börjar komma successivt efteråt nu och framför allt att jag känner att jag är lika stark i höger ben som vänster, det gör att jag litar mer på det."

I vår forskning har analyser genomförts för att se om det finns andra faktorer som påverkar resultatet. Kön, vilken typ

> Styrka, balans och förmåga att kunna gå och göra två saker samtidigt är dessutom viktiga faktorer för att minska risken för fall och fallskador.

av stroke (infarkt eller blödning) eller vilken kroppshalva som drabbats har ingen påverkan när det gäller gångförmåga och balans. Däremot förbättras gångförmågan mer om personen får CI-terapin inom 6 månader, men fortfarande får de som deltar i CI-terapi efter 7 månader eller mer sedan insjuknandet en signifikant förbättrad gångförmåga. Medeltiden i månader från insjuknandet i stroke till CI-terapin var i delarbete två och tre 18 månader. Dessutom bekräftade våra resultat att yngre har bättre balans än äldre med högre poäng vid Bergs balanstest.

I delarbetet fyra visar den kvalitativa innehållsanalysen att personer med stroke upplever att CI-terapi för nedre extremitet ger dem kunskap om sin kropp och sina förutsättningar att leva livet lättare. Intensivträningen inger hopp då funktionsförbättringarna visade på möjligheterna till förändringar/förbättringar som ökade deras självständighet och självkänsla. Trots att träningen, som pågår i sex timmar per dag varje dag i två hela veckor är jobbig, upplevs den som helt nödvändig.

”Det var det här som min kropp behövde.”

I det sista delarbetet använde vi oss av ett väletablerat instrument, RAND-36, för att fånga den hälsorelaterade livskvaliteten. Jämfört med den allmänna befolkningen i Sverige har personer med stroke och som deltagit i CI-terapi en betydande sämre hälsorelaterad livskvalitet när det gäller fysisk funktion, fysisk kapacitet, allmän hälsa och social funktion. Däremot finns det inga skillnader när det gäller smärta, emotionell kapacitet, energi/fatigue eller välbefinnande. Vi fann även ett starkt samband mellan deras tidigare resultat på sex minuters gångtest och domänen fysisk funktion, det vill säga om deras gångsträcka ökar med 100 meter vid sex minuters gångtest, förbättrades deras hälsorelaterade livskvalitet när det gäller fysisk funktion med 6,45 poäng vilket är över det spann på 3–5 poäng som innebär en klinisk meningsfull förbättring. I delarbete två var det 26 personer som ökade sin gångsträcka med 100 meter eller mer efter CI-terapin, vilket poängterar betydelsen av fortsatt gång- och funktionsträning efter den akuta fasen.

Med ökad funktion i det drabbade benet ges förutsättningar till ökad delaktighet i samhället för dem som drabbas av stroke. Styrka, balans och förmåga att kunna gå och göra två saker samtidigt är dessutom viktiga faktorer för att minska risken för fall och fallskador.

”Men när jag ser tillbaka på CI så ser jag ju att, … det var det här som förändrade ju alltihopa, det gjorde det ju jättebra.”

Min kliniska frustration över att personer med stroke inte fick tillräckligt med rehabilitering, varken i dos eller intensitet, efter den akuta fasen blev starten på mitt avhandlingsarbete och trots en paus på 11 år var frågan tyvärr lika aktuell när jag återupptog forskarutbildningen 2020 och är det än i dag. Varför erbjuds inte en mer intensiv rehabilitering efter den akuta fasen med möjlighet till återkommande rehabiliteringsperioder? Till stor del, tror jag, handlar det om svårigheten att förändra ett arbetssätt i en hälso- och sjukvård som är produktionsdriven och bygger på att du som fysioterapeut ska träffa ett visst antal patienter/dag. Men även att det i nationella riktlinjer inte ges några rekommendationer kring intensitet och dos försvårar implementering av CI-terapi i vårdutbudet. Mer forskning inom området behövs för att ta reda på vilken dos och intensitet som är den optimala.

INGELA MARKLUND
Leg sjukgymnast och medicin doktor i rehabiliteringsmedicin
ingela.marklund@regionvarmland.se;
ingela.marklund@umu.se

Referenser

1. Fergin V, Stark B, Owens Johnson C, Roth G, Bisignano C, Gebreheat Abady G, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. 2021;20(10):795-820.

2. Statistik om stroke 2022. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/alla-statistikamnen/stroke/.

3. Harris JE, Eng JJ. Goal Priorities Identified through Client-Centred Measurement in Individuals with Chronic Stroke. Physiother Can. 2004;56(3):171-6.

4. Lord SE, Rochester L. Measurement of community ambulation after stroke: current status and future developments. Stroke. 2005;36(7):1457-61.

5. Nationella riktlinjer för vård vid stroke. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen (National Board of Health and Welfare); 2020. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2020-1-6545.pdf.

6. Broberg C, Lenné R. Fysioterapi - profession och vetenskap. Stockholm: Fysioterapeuterna; 2019. Available from: https://www.fysioterapeuterna.se/globalassets/professionsutveckling/om-professionen/fysioterapi-webb-navigering-20190220.pdf.

7. Taub E, Uswatte G, Mark VW. The functional significance of cortical reorganization and the parallel development of CI therapy. Front Hum Neurosci. 2014;8:396.

8. Taub E, Bacon RC, Berman AJ. Acquistion of a Trace-Conditioned Avoidance Response after Deafferentation of the Responding Limb. J Comp Physiol Psychol. 1965;59:275-9.

9. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. JAMA. 2006;296(17):2095-104.

10. Kallio K, Nilsson-Wikmar L, Thorsen AM. Modified constraint-induced therapy for the lower extremity in elderly persons with chronic stroke: single-subject experimental design study. Top Stroke Rehabil. 2014;21(2):111-9.

Just nu pågår ett tvärvetenskapligt forskningsprojekt vid Lunds universitet, finansierat av Energimyndigheten, som går ut på att undersöka hur den mänskliga hjärnan reagerar på temporala ljusmodulationer – eller flimmer – som man inte kan se. I denna artikel berättar **Johannes Lindén**, forskare vid Lunds universitet, om detta spännande projekt.

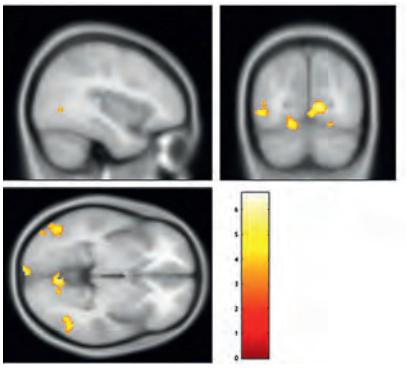
Syns flimmer i hjärnan?

Det finns en händelse som går under benämning ”The Pokemon-incident” och som inträffade i Japan 1997 då ett avsnitt av den tecknade serien Pokemon visades på tv i Japan. I avsnittet fanns en kort sekvens på fyra sekunder då bilden flimrar mellan rött och blått med en frekvens på 12,5 Hz. Av detta flimmer fick 560 japanska barn epileptiska anfall.[1] På fyra sekunder.

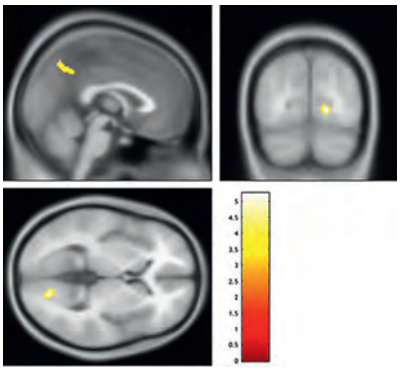
Pokemonincidenten torde visserligen vara ett specialfall, och det är ingen nyhet att blinkande ljus med relativt låga frekvenser är problematiska för personer med epilepsi. Men det är inte lika känt att även mindre synligt flimmer kan orsaka problem. Mycket tyder på att det finns en överkänslig undergrupp bland befolkningen som reagerar starkare på temporala ljusmodulationer (TLM) än andra, och besvären yttrar sig i form av nedsatt prestationsförmåga, ögonbesvär, huvudvärk och migrän.[2-4] Detta är problematiskt, då de kan leda till att människor mår dåligt i vissa miljöer utan att de förstår att ljuset är orsaken.

LED-teknologin har inneburit en revolution för belysningsområdet. Dock har flimmer – eller temporala ljusmodulationer för att vara korrekt – varit en av barnsjukdomarna. Innan LED-teknologins antågande utgjordes i stort sett all belysning av glödljus eller lysrör. Även dessa ljuskällor gav upphov till temporala ljusmodulationer, men på ett förutsägbart sätt. Man visste helt enkelt vad för temporal ljusmodulation man kunde förvänta sig bara man visste typen av ljuskälla. I dag är det helt omöjligt att veta, utan att kontrollmäta. För LED kan verkligen besitta vilken sorts temporal ljusmodulation som helst, och eftersom lysdiodens respons på strömmen sker på nanosekundsnivå är det uteslutande drivaren som avgör karaktären hos modulationen. Genom användning av pulsbreddsmodulering (PWM) tillförs temporal ljusmodulation till och med avsiktligt, och tyvärr ofta i allt för låga frekvenser (300–400 Hz).

Nyligen presenterades två nya standarder för att mäta två av effekterna av temporala ljusmodulationer: PstLM för flimmer och SVM (stroboscopic visibility measure) för stroboskopiska effekter [se faktaruta]. Det finns till och med gränsvärden på dessa mått sedan EU inkorporerade dem i sina uppdaterade eco-designdirektiv från 2021.[5] Märk väl att dessa två är per definition mått på synbara effekter. PstLM och SVM är inte tillförlitliga mått för neurologiska effekter såsom huvudvärk eller migrän. För detta saknas det mått och för att detta ska kunna utvecklas behövs mer evidens. Det behövs alltså mer forskning om hur icke-synbart blinkade ljus påverkar hjärnan.



Aktivitetsskillnader i hjärnan orsakade av skillnad mellan 50 Hz TLM och inget TLM.



Aktivitetsskillnader i hjärnan orsakade av skillnad mellan 100 Hz TLM och inget TLM.

Faktaruta

MRI: Magnet Resonans Imaging, avbildning med magnetresonans. En icke-intrusiv avbildningsmetod av människokroppen. På Lunds universitetssjukhus finns en MR-kamera med fältstyrkan 7 Tesla, vilket gör den till den starkaste kameran i Sverige och därmed ger bilder med högre upplösning.

TLM: Temporal ljusmodulation (det som i vardagstal avses med flimmer). Helt enkelt ljusintensitet som varierar i tiden, synligt eller osynligt.

Flimmer: Uppfattning av variationer av ljusintensitet i tiden, utan att man rör på ögonen, eller att ljuskällan, eller något objekt i ljuset, rör sig. Mått: PstLM

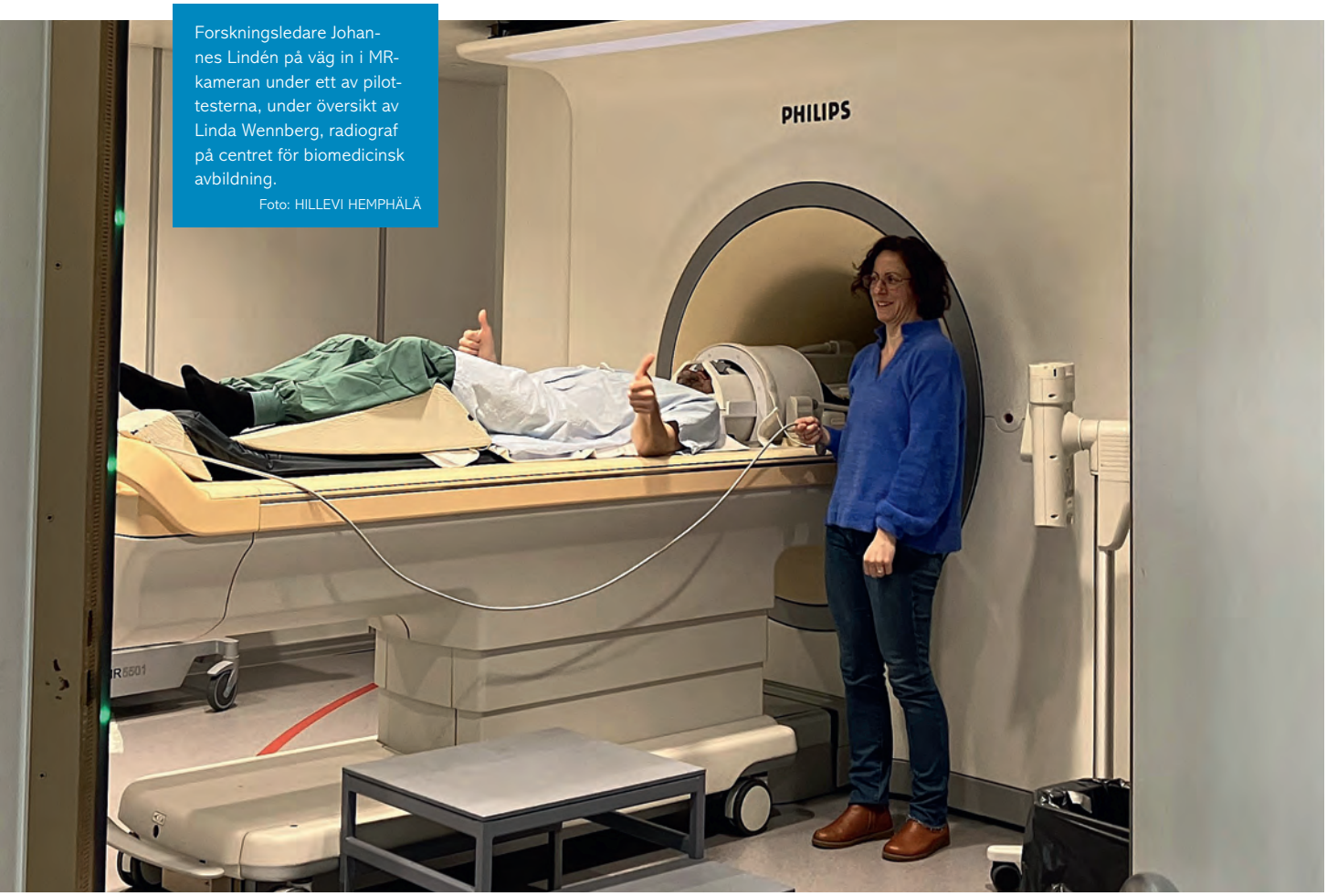
Stroboskopiska effekter: Uppfattning av mönster orsakade av rörelser hos en ljuskälla eller av ett objekt som rör sig i ljuset. Mått: SVM

STUDIEN

Sedan september 2022 pågår ett tvärvetenskapliga projekt vid Lunds universitet med forskare från avdelningen för Ergonomi och aerosolteknologi på LTH, forskare från biomedicinsk avbildning på universitetssjukhuset, samt huvudvärks- och migränforskare och psykologer från Lunds universitet.

Forskningsprojektet varar i två år och finansieras av Energimyndigheten. Samarbetet har gjorts möjligt tack vare den unika forskningsinfrastruktur som finns i Lund mellan universitetet och sjukhuset, vilket möjliggör för forskare att använda den MR-kamera som finns på sjukhuset [se faktaruta]. Experimentet går ut på att avbilda hjärnan i en MR-kamera samtidigt som personen utsätt för blinkade ljus av olika frekvenser och vågformer. 25 friska personer ska jämföras med 35 personer som lider av migrän. Till experimentet har det tillverkats en specialbyggd lampa som ger 10.000 lumen (en motsvarande 60 W-glödlampa ger cirka 800 lumen) i riktat ljus mot en skärm som undersökningspersonen ser medan denna ligger i kameran. Även en specialbyggd drivare har designats, som kan styra lampan med valfri vågform och frekvens. Frågan är hur hjärnresponsen på olika typer av temporala ljusmodulationer ser ut, om någon av de undersökta får huvudvärk och om man kan se någon ”trigger” till huvudvärk eller migrän som utlöses av det blinkade ljuset.

Innan undersökningen i MR-kameran får alla forskningspersoner genomgå en grundlig synundersökning, tester för visuell känslighet samt även svara på frågor om huvudvärk och migrän. Efter MR-undersökningen följs forskningspersonerna upp då de får svara på frågor om de upplevde huvudvärk efter vistelsen i kameran och det blinkande ljuset.



Forskningsledare Johannes Lindén på väg in i MR-kameran under ett av pilottesterna, under översikt av Linda Wennberg, radiograf på centret för biomedicinsk avbildning.
Foto: HILLEVI HEMPHÄLÄ

TVÅ FASER

Första fasen, där 25 friska personer undersöks, pågick under våren 2023. Under påföljande höst och vinter pågår andra fasen, då personer med mild (episodisk) migrän undersöks. Projektet är godkänt av etiska prövningsmyndigheten. De preliminära analyserna visar att det går att se skillnad på hjärnresponsen mellan olika frekvenser hos friska personer. Frågan är om det syns skillnad på hjärnresponsen mellan friska personer och personer med migrän.

Efter att alla undersökningar genomförts väntar analys av data och förhoppningen är att publicera en forskningsartikel efter sommaren 2024, då projektet ska vara färdigt.

Det är dock inte säkert att det kommer gå att se någon skillnad. Det kan vara helt andra mekanismer som orsakar besvär. Men helt säkert är att projektet kommer ge ledtrådar till hur man kan forska vidare inom området. Dessutom kanske det kommer vara möjligt att se samband hos de personer som uppvisade högre visuell känslighet, deras hjärnrespons i kameran, samt hur de rapporterar upplevelsen efter undersökningen.

Förhoppningen i det långa loppet är att få vetenskapligt underlag för mått och gränsvärden för neurologisk påverkan på hjärnan, orsakad av blinkande ljus.

Det enklaste vore dock såklart om temporala ljusmodulationer helt kunde undvikas. Därför bör producenter och beställare av belysning sträva efter att hålla värdena på PstLM och SVM så låga som möjligt.

JOHANNES LINDÉN
Forskare, Avdelningen för ergonomi och aerosolteknologi, Institutionen för Designvetenskaper, LTH, Lunds universitet
johannes.linden@design.lth.se

Referenser

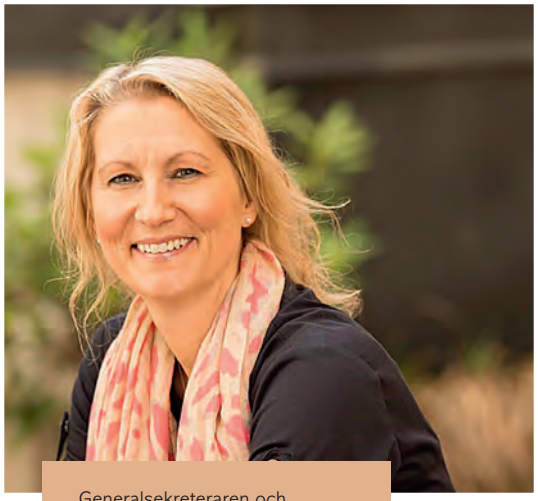
1. Fisher RS, Harding G, Erba G, et al. Photic- and pattern-induced seizures: A review for the Epilepsy Foundation of America working group. Epilepsia 2005; 46:1426-1441.

2. McColl SL & Veitch JA. Full-spectrum fluorescent lighting: a review of its effects on physiology and health. Psychological Medicine 2001; 31(6):949–964.

3. Wilkins A, Veitch J & Lehman B. LED lighting flicker and potential health concerns: IEEE standard PAR1789 update. 2010 IEEE Energy Conversion Congress and Exposition, ECCE 2010 - Proceedings. https://doi.org/10.1109/ECCE.2010.5618050

4. Veitch JA, Martinsons C, Coyne S & Dam-Hansen C. Correspondence: On the state of knowledge concerning the effects of temporal light modulation. Lighting 2021; 53:89-92. https://doi.org/10.1177/1477153520959182

5. Commission Regulation (EU) 2019/2020 of 1 October 2019 laying down ecodesign requirements for light sources and separate control gears pursuant to Directive 2009/125/EC of the European Parliament and of the Council and repealing Commission Regulations (EC) No 244/2009, (EC) No 245/2009 and (EU) No 1194/2012 OJ L 315. (2020). https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/2020/oj.



Generalsekreteraren och juristen Jenny Lundström har på bara tre år genomfört många förändringar på Parkinsonförbundet tillsammans med förbundsordföranden.
Foto: OLA KJELBYE

Ordförande Eva-Lena Jansson fick diagnosen Parkinsons sjukdom för sju år sedan och har alltid varit öppen med sin sjukdom.

Omkring 22.000 personer i Sverige har Parkinsons sjukdom. Det går än så länge inte att bota eller bromsa sjukdomsförloppet, men det går att minska symtomen och förbättra livskvaliteten. Det dynamiska Parkinsonförbundet med ordförande Eva-Lena Jansson och generalsekreterare Jenny Lundström vid rodret arbetar hårt för att bevaka sina cirka 9.000 medlemmars rättigheter till god vård och tillgång till aktuella forskningsrön. Eftersom fysisk aktivitet är extra viktigt för personer med Parkinsons sjukdom arrangerar läns- och lokalföreningarna otaliga aktiviteter i landet. I Örebro träffar vi några engagerade medlemmar som med liv och lust ägnar sig åt boxning och dans.

Slå ett slag för **Parkinson**

förbundet

Björn Magnusson är 74 år och bor i Örebro. För tre år sedan fick han diagnosen Parkinsons sjukdom och började då träna boxning.
– Jag kommer hit och tränar två gånger i veckan, en timme varje gång. Innan jag blev sjuk var jag lite dålig på att röra på mig. Att hålla på med boxning är inte bara bra för min hälsa, det är faktiskt väldigt roligt också. Och vi ägnar oss inte åt matcher där vi slår på varandra, vi tränar främst upp koordination och muskelstyrka. Efter varje pass brukar jag känna mig väldigt bra.

Radarparet Eva-Lena Jansson och Jenny Lundström som har lett Parkinsonförbundet sedan 2021 har hunnit med att genomföra många förändringar, inte minst inom påverkansarbetet. I dag syns och hörs Parkinsonförbundet på många håll och på många olika sätt i landet och den egna tidningen Parkinsonjournalen trycks i 7.500 exemplar fyra gånger per år.

Förbundet har blivit en kraft att räkna med, men ännu mer kan göras för att tillgodose medlemmarnas behov av jämlik och högkvalitativ vård, anser de båda.

– Sjukvården borde använda sig mer av vår kompetens, säger Eva-Lena Jansson, som är en före detta riksdagsledamot för Socialdemokraterna.

Hon fick diagnosen Parkinsons sjukdom för sju år sedan.

– Jag gick med i förbundet direkt efter diagnosen och blev vald till ordförande 2021. Därefter gjorde jag ett tillfälligt inhopp i riksdagen igen och passade på att arrangera ett seminarium om Parkinsons sjukdom, berättar hon.

Generalsekreteraren Jenny Lundström är jurist och har lång erfarenhet av arbete med att bland annat att driva civilrättsliga och särskilt socialrättsliga mål i domstol.

– Jag har ett starkt rättvisepatos och är en utpräglad föreningsmänniska. I Sverige är vi bra på att organisera oss och föreningsarbete är viktigt både för gemenskapen och för att få till utveckling och goda förändringar, säger hon och tillägger att hon har en närstående med Parkinsons sjukdom.

Några av de förändringar som har genomförts de senaste tre åren är att det nu finns en helt ny webbplats, att Parkinsonjournalen har fått en ny form och layout och att ett nytt digitalt nyhetsbrev har startats.

– Förbundets kansli har också flyttat till en ny och ändamålsenlig mindre lokal belägen i ett kontorshotell, säger Eva-Lena och berättar vidare att det i höstas anordnades ett stort och mycket uppskattat webbinarium för alla medlemmar som är anhöriga till någon med Parkinson.

RUNT 9.000 MEDLEMMAR

Mottot och ledstjärnan för förbundets – och de 24 läns- och 40 lokala föreningarnas – arbete är att alltid ha medlemmarna i fokus. I dag är antalet medlemmar runt 9.000 och man arbetar för att få med ännu fler i förbundet.

– Det gäller att lyssna på medlemmarna, driva deras frågor och verka för att förbundet ska vara en stark företrädare, säger Eva-Lena. En av de viktigaste uppgifterna är att informera medlemmarna om vilka rättigheter som de har. Att de har rätt att få träffa en erfaren, intresserad och engagerad läkare samt att få tillgång till behandling oavsett var de bor.

Många sjuka har också problem med Försäkringskassan och även där kan förbundet hjälpa till med stöd.

– Inte minst genom att ge Försäkringskassan ökad kunskap om denna sjukdom. Det finns ett stort behov av det, konstaterar Jenny och tillägger att förbundet tagit fram ett formellt underlag som tydligt beskriver Parkinsons sjukdom. Detta underlag kan medlemmarna använda i sina kontakter med exempelvis myndigheter. Vi är också en aktiv remissinstans och har de senaste åren lämnat in flera yttranden till bland annat socialdepartementet i sakfrågor viktiga för våra medlemmar.

> I dag är antalet medlemmar runt 9.000 och man arbetar för att få med ännu fler i förbundet.

ÖPPENHET OCH TYDLIG INFORMATION

Parkinson är en komplex sjukdom som kan yttra sig på många olika sätt. Tidiga symtom kan vara svårtolkade och det finns många vanföreställningar om sjukdomen, bland annat att det bara är äldre män som drabbas.

– 20 procent av våra medlemmar är under 67 år, berättar Eva-Lena, som till skillnad från många andra med Parkinsons sjukdom har varit mycket öppen med sin sjukdom.

– Det är inte ovanligt att man försöker dölja att man har drabbats av denna obotliga sjukdom, att man känner en slags skam. Vi tror att öppenhet och tydlig information motverkar detta.

Förbundet har även tagit fram nya faktaböcker om sjukdomen.

– Det ingår i vårt uppdrag att informera om allt som kan vara viktigt för den som lever med sjukdomen. Att ordna möjligheter till fysiska aktiviteter är ett exempel på det. Det är av yttersta vikt att träna och inte fastna i passivitet, säger Eva-Lena som själv bland annat spelar bordtennis, en stor sport bland personer med Parkinsons sjukdom, liksom boxning och dans.

Johan Lökk är ny ledamot i Parkinsonförbundets styrelse.

Båda kvinnorna arbetar tätt ihop med sin styrelse, där bland annat Johan Lökk, professor i geriatrik, är ny ledamot sedan 2023.

– Jag har varit med i Parkinsonförbundet länge, men är nu med i styrelsen. För mig som har arbetat med denna sjukdom sedan 90-talet känns det naturligt att vara med i styrelsen som vetenskaplig resurs. Jag är även verksam i Parkinsonfonden som bedömer ansökningar om forskning inom området och i förekommande fall beviljar medel till i första hand klinisk forskning, säger Johan Lökk som arbetar kliniskt på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

Han har forskat under många år inom området och publicerat ett 100-tal vetenskapliga artiklar, och konstaterar att mycket har hänt – och händer – inom sjukdomen under senare år.

– Men om jag tittar på utvecklingen de senaste cirka 30 åren så måste jag tyvärr säga att jag hade hoppats att det skulle ha hänt ännu mer, att det nu skulle finnas en botande behandling, eller åtminstone en effektiv bromsande behandling. Men där är vi inte i dag, trots att sjukdomen har varit känd sedan 1814.

Vårdprogram och riktlinjer uppdateras regelbundet men Johan Lökk konstaterar att man i allmänhet använder samma mediciner i dag som tidigare med olika varianter.

Åsa Fransson är 66 år och bor i Örebro. För nio år sedan fick hon diagnosen Parkinsons sjukdom. Nu är hon inne på tredje året som medlem i en dansgrupp, en aktivitet hon verkligen uppskattar.
– Jag är egentligen inte alls någon dansare men vet hur viktigt det är att röra på mig. Och att dansa är ju riktigt roligt, utbudet i koreografin varierar ständigt och alla kan vara med. Ibland är det snabba danser, ibland långsamma och svävande rytmer, det är dem jag gillar bäst. Det är också kul att lära känna andra medlemmar i Parkinsonförbundet, vi brukar alltid fika efteråt.
– Eftersom jag vet att fysisk aktivitet gör nytta håller jag även på med simning och gymnastik. Och jag har som mål att gå tre kilometer om dagen.

Om Parkinsons sjukdom

I Sverige finns det cirka 22.000 personer som har Parkinsons sjukdom. Varje år insjuknar omkring 2.000 personer. Det är en neurologisk sjukdom som innebär att de nervceller som tillverkar dopamin långsamt förvinner, vilket leder till dopaminbrist i hjärnan. Sjukdomen utvecklas oftast långsamt och det är inte förrän en relativt stor del av nervcellerna har skadats som rörelsesymtom såsom långsam gång, stelhet, skakningar med mera uppkommer. Det går än så länge inte att bota eller bromsa sjukdomsförloppet, men det går att minska symtomen och förbättra livskvaliteten för personer med Parkinsons sjukdom.

Om Parkinsonförbundet

Parkinsonförbundet är en patientorganisation med cirka 9.000 medlemmar. Här finns medlemmar med Parkinsons sjukdom, deras anhöriga och stödmedlemmar. Organisationen finns i hela landet genom sina 24 länsföreningar och ett 40-tal lokala föreningar. Parkinsonförbundet är en ideell organisation som informerar, upplyser och stödjer forskning, samt uppmuntrar och hjälper dem som drabbats av Parkinsons sjukdom. Förbundet arbetar för att förbättra förhållandena för personer med Parkinsons sjukdom och parkinsonliknande sjukdomar och deras anhöriga.
Mer info: www.parkinsonforbundet.se

– Det har dock kommit en del nya preparat och en del nya så kallade avancerade behandlingar. Forskning och diskussion om stamcellstransplantation är igång igen och dess eventuella plats inom tänkbara framtida terapier. Dock kommer det i så fall inte att bli en behandling som passar alla, precis som fallet är med de nuvarande avancerade terapierna. Det pågår en hel del intressanta forskningsprojekt som förhoppningsvis i bästa fall kan komma ge gynnsamma resultat och därmed bli till nytta för patienterna. Men det kräver tid, tålamod, resurser och engagerade forskare.

Parkinsons sjukdom är en sjukdom med ett långsamt förlopp.

– Man brukar säga att tiden bidrar till att sätta diagnosen. Det innebär att de inledande symtomen smyger sig på, och ofta märker personen inte i början riktigt att något är fel. Men med tiden tilltar och utvecklas symtom som gör att personen söker vård. Ofta vänder man sig till primärvården och därför är det viktigt att primärvården har kunskap att bedöma och i förekommande fall remittera till specialister inom området, såsom neurologi och geriatrik. Detta för att få en adekvat bedömning, utredning, diagnos, terapi och stödåtgärder tidigt om man misstänker Parkinsons sjukdom.

– Det är en i dag obotlig sjukdom men den påverkar inte påtagligt livslängden, säger Johan Lökk, som upprepar att förbundets viktigaste uppgift är att arbeta för att alla med Parkinsons sjukdom ska få tillgång till god vård, oavsett bostadsort.

Han poängterar även vikten av fysisk träning.

– All aktivering och träning är positiv och gynnsam för den drabbade patienten, precis som det generellt är för alla personer. Dans och boxning, där man tränar både muskler, koordination och kondition, är exempel på välgörande aktiviteter som man inte i första hand kanske tänker på vid träning för patienter. Men det är ett gott exempel på att man kan göra nästan allt, att man inte ska begränsa sig av sin sjukdom, avslutar Johan Lökk som trots avsaknad av nya forskningsgenombrott ändå fortsätter att hysa en stark framtidstro när det gäller nya, botande/bromsande behandlingar.

EVELYN PESIKAN
Medicinsk skribent

Foto:
ERIKA GERDEMARK

Eva-Lena Jansson, ordförande i Parkinsonförbundet, spelar även bordtennis vilket är en vanlig aktivitet bland personer med Parkinsons sjukdom, liksom boxning och dans.

En banbrytande studie som nyligen publicerades i Nature Communications[1] har visat att DNA:s tredimensionella organisation kan påverka utvecklingen av den aggressiva hjärntumören glioblastom. **Silvia Remeseiro**, lektor vid Umeå universitet, och hennes forskningsgrupp har identifierat faktorer som glioblastom använder för att svara på neuronsignaler och därmed växa och sprida sig. Denna upptäckt banar väg för vidare forskning om nya behandlingar mot glioblastom.

Nya mål för att blockera neuron-till-gliom-synapser i glioblastom

Nervsystemet reglerar olika cellpopulationer från embryonal utveckling och under hela livet. Nu framträder nervsystemet också som en kritisk regulator av cancer: Nervsystemets aktivitet kan kontrollera cancerinitiering och kraftfullt påverka cancerutveckling och metastas. Precis som nervsystemet kan reglera cancerprogression, kan cancer också påverka nervsystemets struktur och funktion. Interaktioner mellan nervsystemet och cancer förekommer både i den lokala tumörmiljön och systemiskt. Neuroner och gliaceller kommunicerar direkt med maligna celler i tumörmiljön genom parakrina faktorer och i vissa fall (till exempel glioblastom) genom neuron-till-cancercell-synapser.[2]

När det gäller tumörer i det centrala nervsystemet, är glioblastom den vanligaste typen av hjärntumörer bland vuxna och också den mest dödliga och aggressiva. I dag finns ingen botande behandling och överlevnadsprognosen har inte förbättrats avsevärt under de senaste decennierna. Patienter med glioblastom har vanligtvis en överlevnad på ungefär ett år efter diagnos. Med nuvarande behandlingar, som inkluderar kirurgi, strålbehandling och kemoterapi, är bara 4 procent av patienterna fortfarande vid liv 5 år efter diagnos.

Upptäckten att neurogliomala synapser förmedlar elektriska signaler till tumörceller och driver tumörprogression har revolutionerat hjärncancerforskningen de senaste åren.[3,4]

I det centrala nervsystemet påverkas cancerutveckling av interaktioner mellan neuroner och tumörceller (det vill säga gliomceller). Neuronal aktivitet främjar gliomprogression genom aktivitetsreglerad utsöndring av parakrina tillväxtfaktorer, inklusive NLGN3, IGF-1 och BDNF, och elektrokemisk kommunikation medierad av synapser mellan neuroner och gliomceller, så kallade neurogliomala synapser, samt via kaliummedierad ström mellan gliomceller [Figur 1].

Neurogliomala synapser är äkta synapser mellan neuroner och gliomceller som vidarebefordrar neuronal aktivitet till tumörcellerna genom AMPA-receptorer. Neurogliomala synapser ger således glutamatergisk synaptisk signalering mellan neuroner och gliomceller som främjar både tumörcellsproliferation och -invasion [Figur 1]. Förutom att driva tumörutveckling kan synaptisk signalering inducera bildandet av tumör-mikrotuber och accelerera invasion av tumörceller genom att utnyttja neuronala migrationsmekanismer.

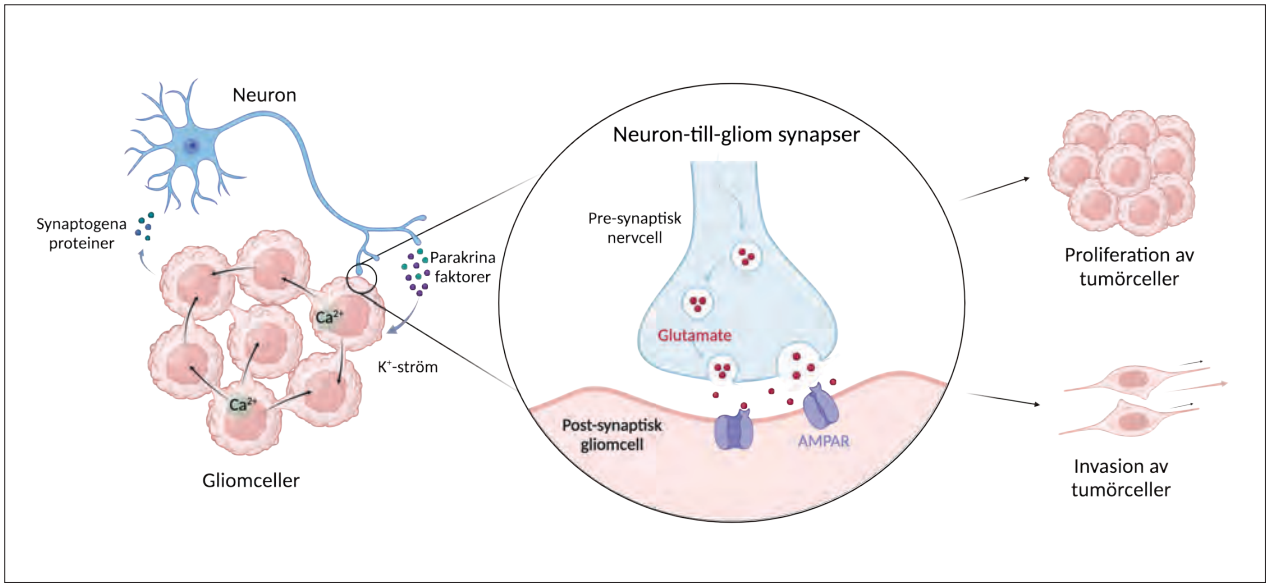
Dessa elektrokemiska signaler förstärks i ett gliomnätverk som sprider kalcium (Ca^{2+})-signaler. I detta nätverk är gliomceller kopplade till varandra genom mikrotubuli med ”gap junctions”. Förutom andra funktioner, kan gliomnätverket förstärka och synkronisera depolariserande strömmar i tumörcellsnätverket via centrala pacemaker-celler.[5] Detta resulterar i en rytm av periodisk depolarisering som liknar hjärtslag i tumören. Dessa är viktiga för tumörtillväxt. Membrandepolarisering är ett fenomen som främjar gliomcellsproliferation genom mekanismer som återstår att förstå.

Gliomceller kan i sin tur frisätta synaptogena proteiner (till exempel glypican-3 och TSP-1) som främjar neuronal hyperexcitabilitet och funktionell ombyggnad av neurala kretsar, vilket ökar neuronaktiviteten i tumörmiljön och främjar gliomprogression.

Att förstå dessa viktiga interaktioner mellan neuroner och gliomceller kommer att vara avgörande för att förbättra prognosen för en så svårbehandlad cancersjukdom som glioblastom.

DNA:S 3D-ORGANISATION PÅVERKAR TILLVÄXTEN AV DÖDLIGA HJÄRNTUMÖRER

Inom cancergenomik har fokus traditionellt varit på att söka efter mutationer i viktiga cancerrelaterade gener. Genome Wide Association Studies (GWAS) har visat att de flesta mutationer som ökar risken för cancer finns i de delar av DNA som inte innehåller



Figur 1. Neuron-till-gliomcell-interaktion i centrala nervsystemet främjar hjärncancerutveckling och accelererar invasion. Neuronal aktivitet främjar gliomprogression genom parakrina faktorer, neuron-till-gliomsynapser som använder glutamat och AMPA-receptorer, samt via kaliummedierad ström mellan gliomceller. Figur designad med BioRender.com. Credit: Noelia Ares.

gener men kan påverka hur gener fungerar. Det beror på att DNA innehåller så kallade enhancers, ”switchar” som ser till att rätt gener slås på i rätt celler vid rätt tidpunkt. En noggrann kontroll av genutrycket är avgörande för cellers normala funktion. Om det finns fel i dessa enhancers uppstår förändringar i genuttrycket, vilket på sikt kan leda till cancer eller andra sjukdomar.

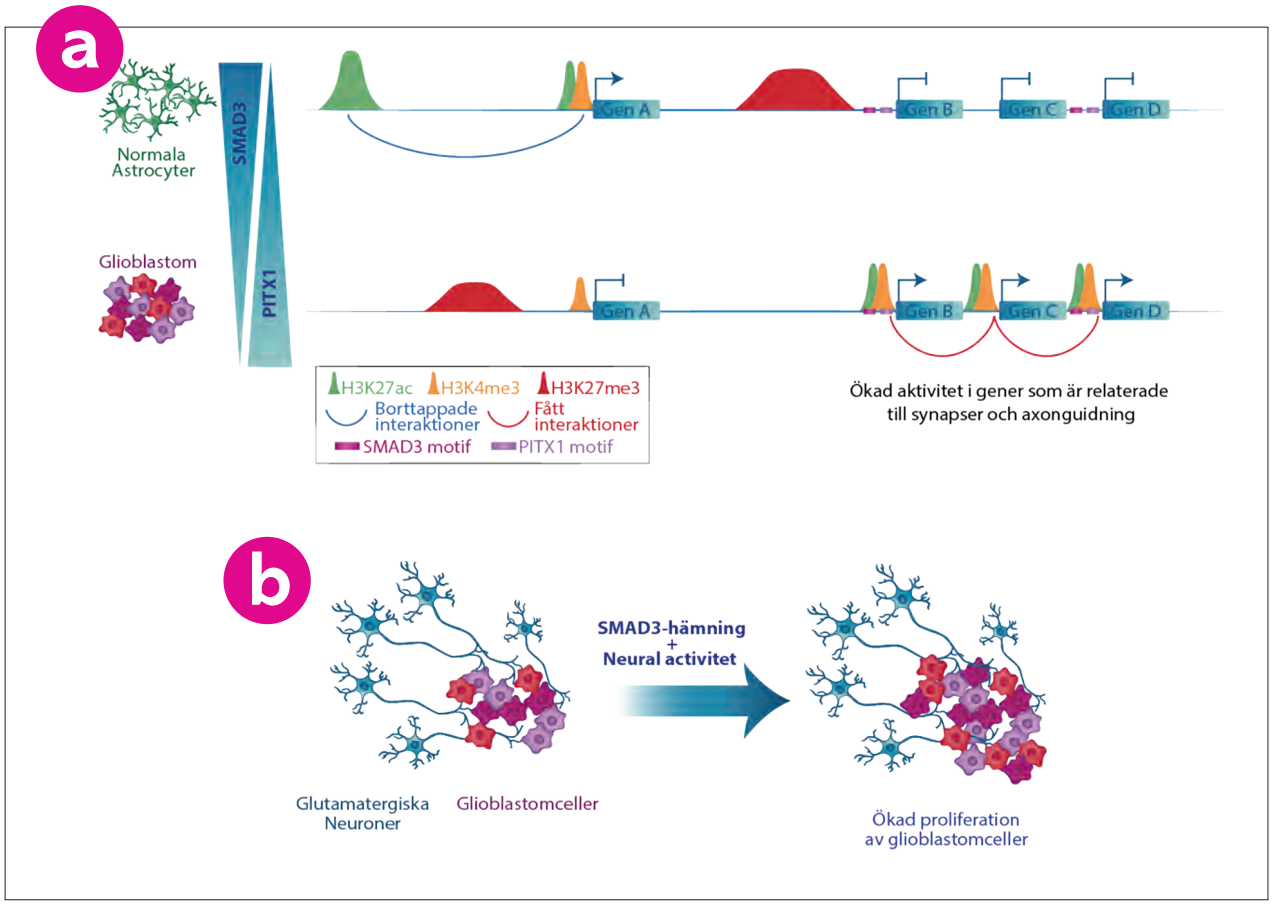
Den tredimensionella organisationen av DNA är avgörande för att mediera fysisk kontakt mellan avlägsna enhancers och genpromotorer, vilket är nödvändigt för normalt genuttryck. Avvikelser i hur enhancers kommer i kontakt med gen-promotorer kan också leda till förändringar i genuttrycket och i förlängningen cancer.

Endast några få studier har visat hur mutationer i enhancers spelar en framträdande roll vid initiering och/eller progression av cancer. Olika mekanismer – inklusive strukturella och epigenetiska förändringar, samt mutationer – kan leda till förvärvet av onkogena enhancers som driver uttrycket av viktiga cancerrelaterade gener.

Under de senaste åren har vår forskning visat att ett möjligt sätt att förstå och motverka cancer är genom DNA. Prekliniska studier har funnit att möss med en genetisk deletion av en *Myc*-super-enhancer är mer resistent mot leukemier och överlever längre.[6] Nyligen, har vi identifierat nya *EGFR*-enhancers med relevans för glioblastom. Vår studie visar att epigenomisk störning av *EGFR*-enhancers minskar proliferationen och migrationen av glioblastomceller och gör dem mer känsliga för temozolomide (TMZ),[7] det nuvarande läkemedlet som används kliniskt för behandling av glioblastompatienter. Kombinationen av epigenomisk störning av enhancers med befintliga cancerläkemedel skulle kunna förbättra deras effektivitet och därigenom prognosen för glioblastom och andra svårbehandlade cancerformer.[7]

> *”Under de senaste åren har vår forskning visat att ett möjligt sätt att förstå och motverka cancer är genom DNA.*

Vår senaste studie visar att förändringar i DNA:s 3D-organisation och i enhancers, som i sin tur påverkar hur gener uttrycks, är avgörande för kommunikationen mellan nervceller och tumörceller.[1] De nya resultaten som beskrivs i tidskriften Nature Communications ger insikter i hur glioblastomcellerna blir farligare som svar på signaler från nervcellerna. Med hjälp av celler från glioblastompatienter och avancerade tekniker för att analysera DNA-struktur och epigenetiska egenskaper har vi identifierat nyckelspelare som är centrala för denna nerv-till-tumör-kommunikation, benämnda SMAD3 och PITX1. Dessa två proteiner binder till och styr de enhancers vars aktivitet förändras i gliomceller och därmed främjar onkogent genuttryck och specifikt för gener som medierar nerv-till-tumör-kommunikation. Detta gör dessa två faktorer till de viktigaste bakom hur tumören reagerar på nervcellerna och därmed blir farli-



Figur 2. Förändringar i DNA:s 3D-organisation och enhancers leder till ökad aktivitet i gener relaterade till synapser och axonguidning, vilket i sin tur är avgörande för kommunikationen mellan neuroner och tumörceller **(a)** SMAD3-hämning och stimulering av neural aktivitet samarbetar för att främja proliferation av glioblastomceller tillsammans med glutamatergiska neuroner **(b)** Figur anpassad från Chakraborty et al (2023) Nature Communications (ref. 1, https://doi.org/10.1038/s41467-023-41919-x), licensierad under en Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

”Dessa nya upptäckter kan leda till ett paradigmskifte inom behandlingen av glioblastom.

gare. I försök i både cellkulturer och möss kunde man se hur SMAD3-hämning, tillsammans med signalerna från nervcellerna, förstärker tumörens förmåga att växa och sprida sig.[1]

Dessa nya upptäckter kan leda till ett paradigmskifte inom behandlingen av glioblastom. Upptäckten kan bidra till en väg att bekämpa glioblastom genom att kontrollera dessa proteiner som styr viktiga gener och därigenom blockera kommunikationen mellan nervceller och hjärntumörer. Detta skulle möjliggöra utveckling av nya behandlingsstrategier, riktade mot denna kritiska neuron-till-tumör-kommunikation, som förhoppningsvis skulle kunna förbättra prognosen för glioblastompatienter.

SILVIA REMESEIRO
PhD, Biträdande universitetslektor, Wallenberg Fellow i molekylär medicin, Wallenberg Centrum för Molekylär Medicin (WCMM), Institutionen för Medicinsk och Translationell Biologi, Umeå universitet.
silvia.remeseiro@umu.se

Referenser

1. Chakraborty C, et al. Rewiring of the promoter-enhancer interactome and regulatory landscape in glioblastoma orchestrates gene expression underlying neurogliomal synaptic communication. Nat Commun 2023; 14:6446.

2. Mancusi R & Monje M. The neuroscience of cancer. Nature 2023; 618:467–479.

3. Venkatesh HS, et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. Nature 2019; 573: 539–545.

4. Venkataramani V, et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. Nature 2019; 573:532–538.

5. Hausmann D, et al. Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth. Nature 2023; 613:179–186.

6. Bahr C, et al. A Myc enhancer cluster regulates normal and leukaemic haematopoietic stem cell hierarchies. Nature 2018; 553:515–520.

7. Vincent CA, et al. Epigenomic perturbation of novel EGFR enhancers reduces the proliferative and invasive capacity of glioblastoma and increases sensitivity to temozolomide. BMC Cancer 2023; 23:945.

SVENSKA NEUROLOGFÖRENINGEN
The Swedish Neurological Society

NEUROLOGIVECKAN 2024

13-17 maj, Tylösand, Halmstad

Läs mer på neurologiveckan.se

Välkommen med din anmälan senast 24 april!

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

Svåra besked om sjukdom är inte bara tunga att ta emot. För den som ger beskedet är utmaningarna också stora. Det vittnar 22 djupintervjuade läkare om i en ny studie från Lunds universitet. Studien är publicerad i den vetenskapliga tidskriften Qualitative Health Research. Här beskriver **Mattias Tranberg**, psykolog och forskare vid Institutionen för kliniska vetenskaper i Lund och Palliativt utvecklingscentrum vid Lunds universitet, den senaste kunskapen på detta viktiga område.

Utmaningarna för läkare som lämnar svåra besked om sjukdomar

De flesta människor föredrar att ge goda nyheter framför dåliga, men läkare måste ofta lämna svåra besked som en del av sitt jobb – inte sällan innan patienten upplever symtom.

För snart 40 år sedan definierade Robert Buckman svåra besked som ”all information som har en allvarlig och negativ effekt på en individs syn på sin framtid” i artikeln ”Breaking bad news: why is it still so difficult?”.[1] Sedan dess har utveckling pågått runtom i världen. I England infördes tidigt workshops för svåra samtal (Maguire & Faulkner, 1988) och i USA utvecklades protokoll som SPIKES (Baile, Buckman, Lenzi, Glober, Beale & Kudelka, 2000), och kurser i kommunikation för svåra samtal, till exempel VitalTalk och Comskil,[2] och De Nödvändiga Samtalen i Sverige.[3] Dessa kurser och workshops syftar till att ge läkare en struktur att följa vid svåra samtal, och ett sätt att bemöta känslouttryck hos patienten. Randomiserade studier visar att vårdpersonal som har genomgått kommunikationsträning är mer benägna att visa empati gentemot patienter, men det finns hittills ingen evidens att sådana kurser har någon effekt på utmattning hos läkare, patientnöjdhet, eller patienters uppfattning av läkarens kommunikationsfärdighet.[4]

Numera uppmuntras läkare att inleda samtal om allvarlig sjukdom med sina patienter tidigare i förloppet, vilket har lett till mindre ångest och depressiva symtom hos vissa patienter, men för klinikerna är det fortfarande svårt att diskutera prognos med patienter och att bemöta deras känslor.[5] Fynd från flera olika studier i olika sammanhang visar att de som tar emot dåliga besked klandrar budbärarna, upplever dem som mindre empatiska och till och med tillskriver dem onda avsikter, även när status quo är utom deras kontroll.[6,7] Läkare väntas uppmuntra och tillåta patienter att uttrycka sina känslor inom rimliga gränser, men blir själva sårbara och ett flertal studier visar att de får fysiska stressreaktioner, såväl som känslor av skuld, ångest, utmattning, otillräcklighet och frustration.[8,9] Mot denna bakgrund kan man fråga om det verkligen endast är fråga om att överföra informationen på rätt sätt. För att besvara frågan om varför det fortfarande är så svårt genomförde vi en fenomenologisk studie av att ge svåra besked utifrån läkares erfarenhet. Genom att djupintervjua 22 läkare som antingen var färdiga specialister eller i slutet av sin ST-utbildning inom en mängd olika områden kunde vi fånga de element som alltid var närvarande i fenomenet att ge ett svårt besked.

Överlag framstår det som att det är en relationell process att lämna ett svårt besked. Denna process består av fem sammanlänkade delar: Att bli den dåliga budbäraren, Att förvänta sig det oförutsägbara, Att stå på scen, Att hantera hopp professionellt och Att ha omsorg om den känslomässiga relationen.

ATT BLI DEN DÅLIGA BUDBÄRAREN

Alla deltagarna i studien såg det som sin uppgift att informera patienterna så varsamt som möjligt, men oundvikligen blev de ändå den dåliga budbäraren:

”Jag satte mig in i deras situation, en riktigt dålig diagnos och med små barn i familjen. Det var nästan så att jag ville gå hem. Hur kan jag meddela detta – på ett bra sätt?”

Med tanke på allvaret och ansvaret det innebär att ta sig an rollen som den dåliga budbäraren var det viktig för läkarna att känna patienten sedan tidigare, att ha en närstående närvarande, att ha ett avskilt rum att prata i, att ha hunnit läsa på och förbereda sig och att ha tillräckligt med tid för samtalet. Tyvärr var det inte alltid möjligt, vilket ledde till starka känslor av stress och frustration.

Även när läkarna kände patienten och deras närstående, och hade haft tid att förbereda sig kunde de inte i förväg veta hur reaktionen skulle bli. De blev ofta måltavla för patienters och närståendes smärta vilket ledde till stress och osäkerhet:

”De blev arga och ifrågasättande gentemot mig, vilket gjorde mig stressad och … ja, jag kunde inte lämna beskedet med den auktoritet som situationen krävde.”

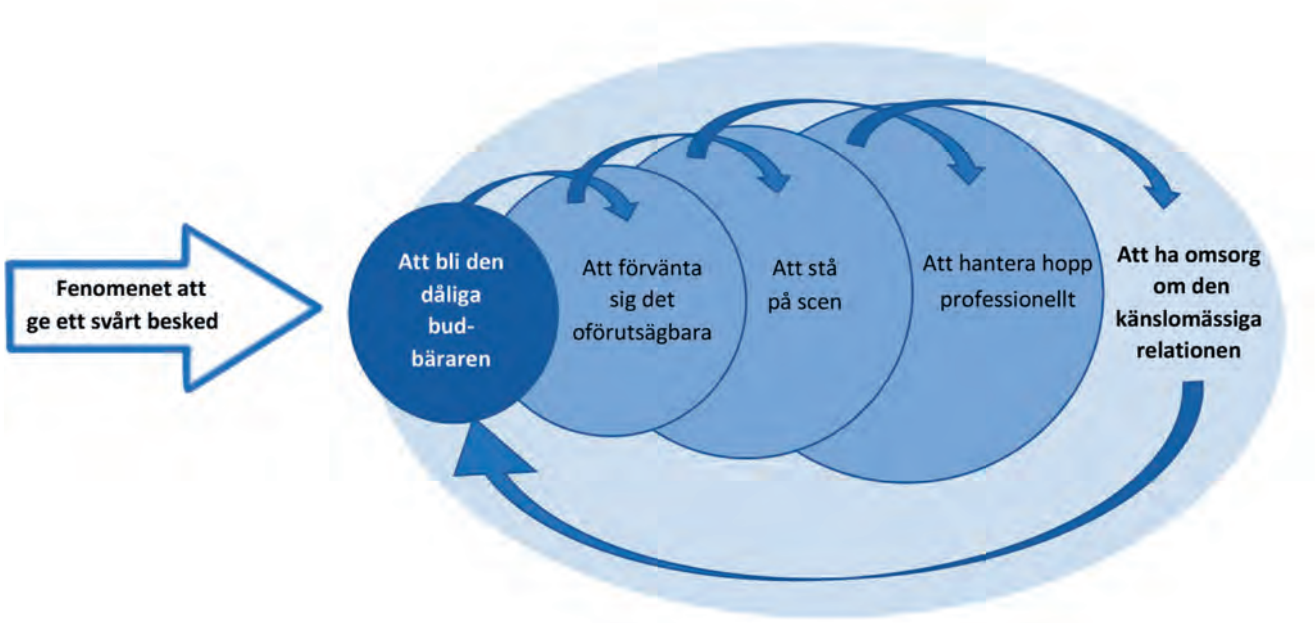
En del av läkarna oroade sig för sådana situationer medan andra tyckte att det var okej att patienter och närstående ”sköt budbäraren”, eftersom vårdgivarens besvär inte skulle vara i fokus. Oavsett fanns det många andra erfarenheter som ledde till stress och osäkerhet, som när mottagaren inte visade någon känsloreaktion alls, vilket fick läkarna att undra om budskapet hade gått fram. Det kunde alltså vara en lättnad för läkarna när patienterna eller närstående grät, eftersom de då visste att de hade förstått och tagit emot informationen.

> **Själva ögonblicket då läkarna delgav svåra besked uppfattades typiskt som ett slags framträdande, läkarna behövde vara koncentrerade, alerta, närvarande, utan att låta den egna rädslan eller nervositeten lysa igenom.**

ATT STÅ PÅ SCEN

Själva ögonblicket då läkarna delgav svåra besked uppfattades typiskt som ett slags framträdande, läkarna behövde vara koncentrerade, alerta, närvarande, utan att låta den egna rädslan eller nervositeten lysa igenom. Vissa hade sett hur andra läkare hade lämnat besked på ett brutalt sätt, vilket motiverade dem till att inte göra likadant. För att göra det väl kände läkarna att de behövde vara närvarande inte endast i den professionella rollen – utan mest av allt som människor.

”Så om du ska samspela med folk, antingen teater eller musik eller vad du nu gör, så måste du på något sätt anpassa dig, du måste vara lyhörd för vad som händer, i situationen. Och det tycker jag man måste vara också när man levererar den här typen av besked, därför att du vet inte exakt vad de kommer att säga, eller tycka, eller hur de ska reagera … och jag kan vara personlig. Att stå på scen betyder inte att du har en fasad eller är opersonlig.”



En del av läkarna oroade sig för att öka på patientens stress om de inte levde upp till patientens förväntningar, om de inte kunde besvara alla frågor och en beskrev det som att:

”Jo, alltså, man får lite ångest av att möta personer som förväntar sig att du ska förklara världen för dem, och den världen har precis ändrats för evigt.”

En del av de mer erfarna läkarna beskrev att de med tiden lärt sig att skifta perspektiv från vad de ”behövde berätta” till ”vad patienten vill veta”. Tidigare i sin karriär hade fokus varit mer på själva budskapet än på mottagaren vilket i efterhand kändes som ett plågsamt misslyckande. Även de som kände sig relativt trygga i att ge svåra besked var medvetna om att utfallet var oförutsägbart och att det skulle komma tillfällen då det inte gick bra.

ATT HANTERA HOPP PROFESSIONELLT

Bördan att ge svåra besked bestod delvis av att hantera patienternas och de närståendes hopp – framför allt när utsikterna inte alls var bra. En del läkare kände att de behövde anpassa informationen för att lämna kvar lite utrymme för hopp. Att bevara hopp kunde också innebära att omvandla från hopp om bot till hopp om att tiden som är kvar kan bli så bekväm som möjligt.

I de fallen kände läkarna att de hade en gemensam utgångspunkt med patienterna, men det hände också att de behövde hantera orealistiska hopp. Det var inte möjligt att genomföra någon planering när patienten inte alls var med på var de befann sig:

”Så det är det, de kanske själva tror att ‘jag ska bli den förste som överlever’ eller ‘nu ska jag ta min bucketlist och liksom leva livet’, men jag, jag vet vad som ligger framför dem.”

När det gällde patienter påverkades hoppet oftast av hur patienten mådde fysiskt, de hade en direkt upplevelse av hur sjukdomen utvecklades, till skillnad från närstående. Som en följd av det var läkarna medvetna om att närstående kunde stå emot information på ett annat sätt, vilket skapade stress och ibland förvirring, när en närstående kunde agera som om den inte alls hade blivit informerad om läget och krävde meningslösa insatser.

ATT HA OMSORG OM DEN KÄNSLOMÄSSIGA RELATIONEN

Mer än något annat var läkarna i studien måna om att ha en så god relation som möjligt med sina patienter, fast de ibland tyckte det kunde vara svårt att kombinera med att vara den dålige budbäraren. I de fallen föreställde de sig att patienten klandrade dem för den skada som realiserats, vilket gjorde det svårt att fortsätta behandla patienten. Då kunde det vara lämpligt att en kollega fick ta över:

”De känner att man liksom har jobbat emot dem, och så tänker jag också i vissa såna här sammanhang, att… man kanske inte kan vara den som kommer med kniven och sen ska trösta.”

Men när relationen gick att bevara trots det svåra beskedet tog läkarna ofta rollen som medmänniska. Vid sådana tillfällen kunde de bry sig om mer än endast sjukdomen och dess symtom, de kunde lyssna på patients historia, styrkor och bekymmer:

”Men sen så har jag liksom … dels i takt med att jag har börjat arbeta och blivit äldre, och väl mognat. Eh, så … börjat liksom mer finna en … ja, men tycka att det finns något fint i att faktiskt våga lyssna på människors historia… även om jag inte kan … kanske kan göra någonting konkret åt det, så … det låter nästan klyschigt, men att många människor tycker det är skönt att bara få berätta om sin situation och få känna att någon faktiskt lyssnar och tar dem på allvar.”

Att vara känslomässigt nära patienter på det viset kom med ett pris, och läkarna behövde hantera sina egna reaktioner också. När patienten påminde om dem själva eller någon i deras närhet blev deras egna reaktioner starkare, och vissa läkare upplevde att de kunde möta patienterna genom att dela deras sorg. Genom att inse att det inte handlade om deras egna lidande hade de accepterat att de själva kunde bli ledsna eller rädda:

Deltagarna i studien
Kön: 16 kvinnor och 6 män
Ålder: 30–55 år
Specialiteter: Geriatrik, infektionsmedicin, internmedicin, kardiologi, neurologi, neurokirurgi, onkologi, oftalmologi, pediatrik, palliativ medicin, psykiatri, reumatologi och öron-näsa-hals.

”Alltså nu bryr jag mig inte så mycket om… jag kan förstå att jag blir ledsen, jag kan förstå att jag blir skrämd, men det är inte jag som lever vidare med det här samtalet.”

Andra läkare hade upplevt sig själva ha kommit för nära patienter och valde att hålla en viss distans:

”Alltså jag vill inte sätta mig in för mycket i hur patienten känner och att det är jobbigt för henne, det blir för jobbigt för mig själv. Jag tycker inte att jag är kall som person eller så, men det … det är liksom lite … det är väl en försvarsmekanism.”

EN RELATIONELL PROCESS

Att ge ett svårt besked börjar när läkaren bedömer att patienten behöver få reda på sakernas tillstånd, vilket innebär att läkaren blir den dålige budbäraren. Senare antar läkaren ett sinnestillstånd där den förväntar sig det oförutsägbara, eftersom de inte kan veta hur patienten kommer att reagera. På så vis upplevs deras senare agerade som att stå på scen, inte en gång utan återkommande i takt med sjukdomens utveckling. Därför kommer läkaren förr eller senare att behöva hantera hopp professionellt genom att balansera vad patienten behöver veta mot att bevara utrymme för hopp. Oavsett om läkaren kommer nära patienten för att stödja den eller håller distans för att skydda sig själv, är omsorgen om den känslomässiga relationen grundläggande i processen, i annat fall hade det inte funnits något dåligt i att ge det svåra beskedet. Likadant hade läkarna inte behövt bry sig om reaktionen, sitt eget framträdande eller att bevara hoppet.

SLUTSATS AV STUDIEN

Resultaten från studien visar att ge svåra besked består av mer än endast kommunikation, det är en komplex relationell process. Ändå visar våra fynd att läkare ibland måste ge svåra besked utan att ha haft tid att förbereda sig och ofta utan att känna patienten sedan tidigare. De omständigheterna skapar mer stress än nödvändigt i en redan påfrestande situation. Medicinsk utbildning är fortfarande starkt präglad av den biomedicinska modellen snarare än av mänskliga relationer, som ju är essensen av hälsovård.

Läs studien i sin helhet: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10497323231197534
Denna artikel har tidigare publicerats i Onkologi i Sverige, nr 1 2024.

MATTIAS TRANBERG
psykolog och forskare vid Institutionen för kliniska vetenskaper i Lund och Palliativt utvecklingscentrum, Lunds universitet,
mattias.tranberg@med.lu.se

Referenser

1. Buckman, R., Breaking bad news: why is it still so difficult? Br Med J (Clin Res Ed), 1984. 288(6430): p. 1597-9.

2. Johnston, F.M. and M. Beckman, Navigating difficult conversations. Journal of Surgical Oncology, 2019. 120(1): p. 23-29.

3. Danielsson, A., et al., Svåra samtal med patienter tränas på kurs med skådespelare: En medveten strategi hjälper både läkare och patient. Lakartidningen, 2016. 113(47).

4. Moore, P.M., et al., Communication skills training for healthcare professionals working with people who have cancer. 2018.

5. Geerse, O.P., et al., A Qualitative Study of Serious Illness Conversations in Patients with Advanced Cancer. J Palliat Med, 2019. 22(7): p. 773-781.

6. Tranberg M, Ekedahl H, Fürst CJ, Engellau J. The influence of “bad news” and “neutral/good news” on patients' perception of physician empathy during oncology consultations. Cancer Med. 2024; 13:e6903. doi:10.1002/cam4.6903

7. John, L.K., H. Blunden, and H. Liu, Shooting the messenger. Journal of Experimental Psychology: General, 2019. 148: p. 644-666.

8. Studer, R.K., B. Danuser, and P. Gomez, Physicians' psychophysiological stress reaction in medical communication of bad news: A critical literature review. International Journal of Psychophysiology, 2017. 120: p. 14-22.

9. Bousquet, G., et al., Breaking bad news in oncology: A metasynthesis. Journal of Clinical Oncology, 2015. 33(22): p. 2437-2443.

NEUROLOGI I SVERIGE

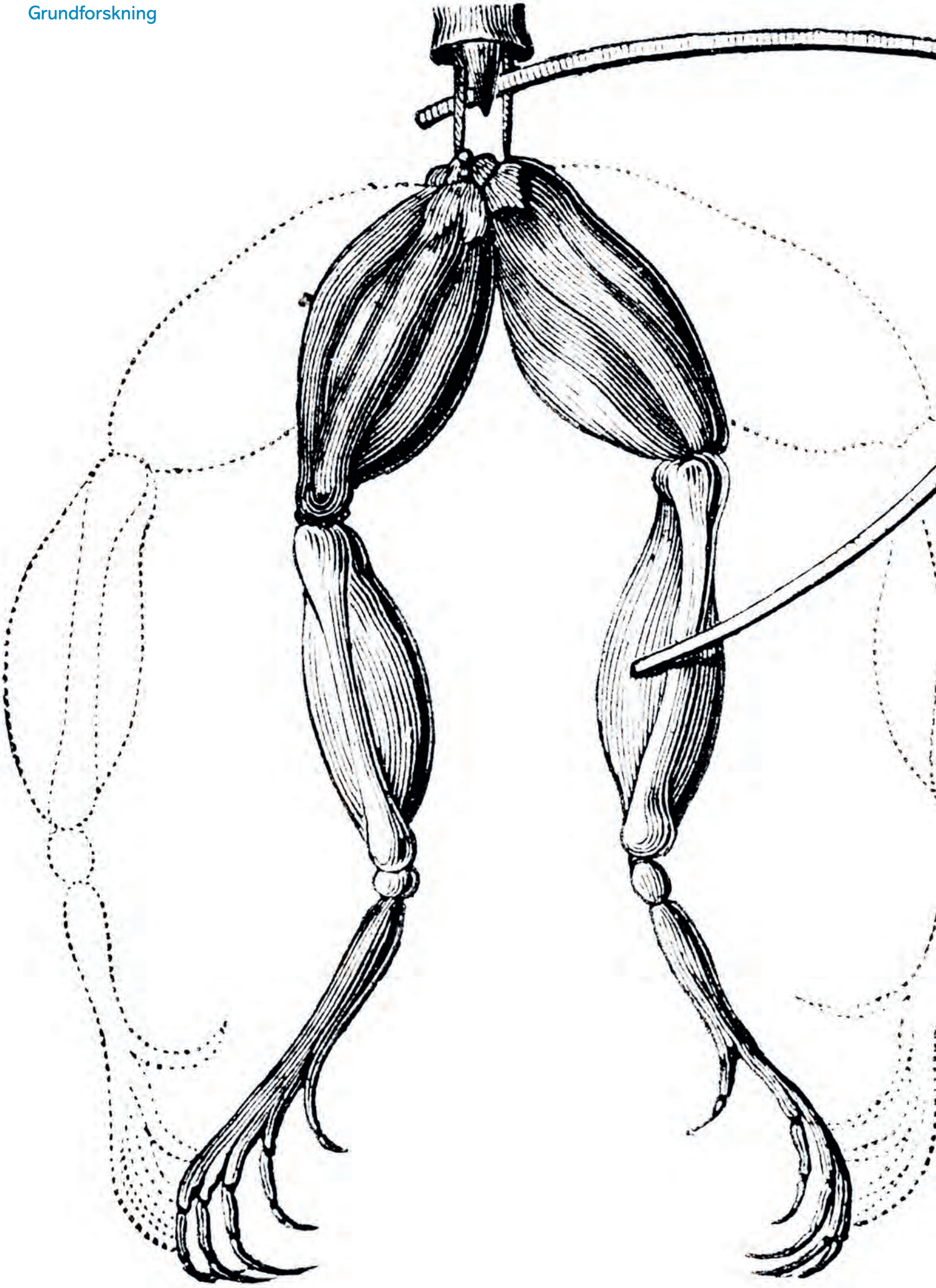
Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Neurologi i Sverige som **bläddерbar PDF**

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

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

Neurologi i Sverige

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



Bioelektricitet från Galvanis dansande grodor *till temporära elektroder*

Bioelektricitetens och bioelektronikens världar är ofta sammanvävda. De associeras för det mesta med kronisk stimulering av elektriskt aktiva celler, som vid behandling av Parkinsons sjukdom eller användning av pacemakers för att styra hjärtrytmen, men även med futuristiska koncept. Det som är fascinerande när vi tänker på framtiden är idéer om AI (artificiell intelligens) och avancerade elektroniska kretsar integrerade i hjärnan för att förbättra kognitiv förmåga – kretsar som skall vara med oss resten av livet. Dessa koncept låter som något ur en science fiction-berättelse, men de är inte längre helt utom räckhåll.

Mindre uppmärksammat, men med lika stor potential, är idén om tillfälliga elektroder. Dessa är designade för att implanteras i kroppen utan behov av invasiv kirurgi. Efter att ha utfört sin funktion, upplöser de sig själva och försvinner, vilket eliminerar behovet av ytterligare kirurgiska ingrepp för att avlägsna dem. Denna teknik öppnar upp för nya, skonsamma behandlingsmetoder för diverse sjukdomstillstånd.

Men vad är bioelektricitet och vad innebär elektrisk stimulering? För att få en form av förståelse för detta, börjar vi från början och tar oss tillbaka till slutet av 1700-talet. Det var då Luigi Galvani, en banbrytande italiensk forskare, gjorde en epokgörande upptäckt. Galvani påvisade existensen av det han kallade ”animalisk elektricitet”. Denna upptäckt inspirerade även en annan italiensk vetenskapsman, Alessandro Volta, som läste Galvanis publikation, troligen något hastigt, som man kan läsa ett översäljande abstrakt, där den initiala fascinationen snabbt kan övergå

till en skeptisk irritation när man väl betar sig igenom texten. Hur som helst blev Volta eld och lågor och skrev ett överväldigande brev till Galvani där han gratulerade honom för denna fantastiska upptäckt, men sedan läste han publikationen noggrant … Detta inledde en minst sagt infekterad debatt, där Volta påstod att den så kallade animaliska elektriciteten endast uppkom på grund av att Galvanis berömda dansande grodor var upphängda på så sätt att två olika metaller interagerade och generade en elektrisk ström; det var inte tal om någon inneboende animal elektricitet. Utifrån denna debatt fick Alessandro Volta idén till världens första batteri ”Voltas stapel”, som han också byggde vilket gav honom stor berömmelse, medan Luigi Galvani dog i vanära och fattigdom 1798.[1]

Giovanni Aldini, Galvanis brorson, kämpade för att återupprätta sin farbrors rykte. Aldini, mest berömd för sina kontroversiella experiment, utförde 1803 en offentlig demonstration av elektrisk stimulering på George Forster, en färskt avrättad brottsling, vilket syftade till att illustrera principerna bakom Luigi Galvanis upptäckter om bioelektricitet. Paradoxalt nog använde Aldini en Voltaisk stapel för att tillföra elektrisk ström till Forsters kropp. När strömmen applicerades på Forsters olika kroppsdelar, observerades konvulsioner som såg ut som om den avlidnes ansikte visade uttryck av smärta och ilska samtidigt som kroppen började att röra på sig, vilket fick åskådarna att tro att Forster var på väg att återupplivas. Detta gav Mary Shelley inspiration till sin berömda roman Frankenstein.[2]

> *Alexander von Humboldt är känd för sina djärva och smärtsamma experiment på sig själv.*

Hur som helst, en som inte riktigt köpte Voltas nedsvärtande av Galvanis påstådda animaliska elektricitet var Alexander von Humboldt,[3] en av historiens mest berömda vetenskapsmän som blivit glömd. Alexander von Humboldt är känd för sina djärva och smärtsamma experiment på sig själv. Han var också den förste som påvisade naturens cirkulära system och att på-

Giovanni Aldinis elektriska experiment 1803 inspirerade Mary Shelley att skriva romanen Frankenstein.

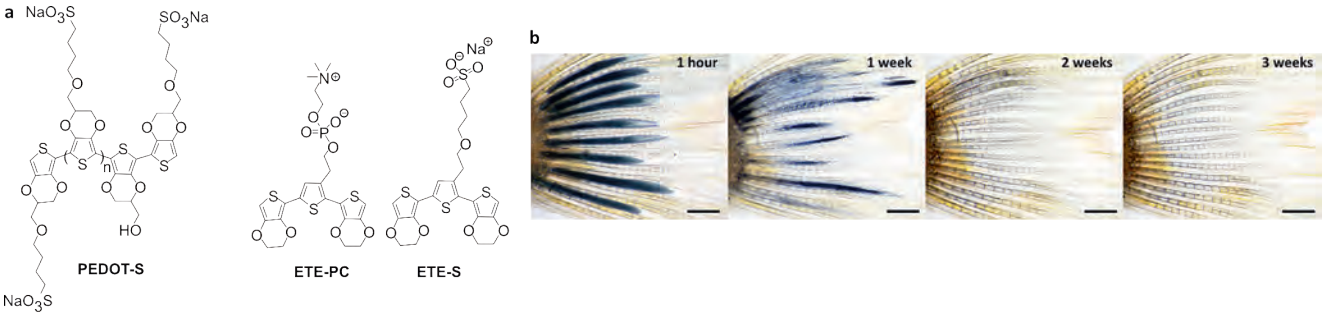
verkan på den kan ge klimateffekter, men det är en annan historia. Ett särskilt anmärkningsvärt experiment under hans studier innebar att han förde in en silverelektrod i sitt rektum och stoppade en zinkelektrod munnen. Genom att sluta denna krets upplevde von Humboldt en stark visuell stimulering, där det ”blixtrade” i hans ögon, samtidigt som han upplevde gastrointestinala fenomen som buksmärtor, muskelsammandragningar och ofrivilliga evakueringar. Historien vill påskina att när von Humboldt kom till sina sinnes fulla bruk efter experimentet, var hans första tanke: Vad händer om jag för upp silverelektroden ännu längre?

Denna drastiska personliga erfarenhet ledde von Humboldt till slutsatsen att det som Alessandro Volta och Luigi Galvani beskrev var aspekter av samma fenomen, fast med olika egenskaper. Volta fokuserade på de kemiska reaktionerna som genererar elektricitet genom elektronrörelser, medan Galvani intresserade sig för de elektriska fenomenen i biologiska organismer. I dag vet vi att bioelektricitet – eller ”animalisk elektricitet” som Galvani refererade till – primärt bygger på joner, inte elektroner. Detta är en viktig distinktion eftersom kroppens nervsystem och muskler använder sig av positivt laddade joner som natrium, kalium och kalcium för att skicka signaler och generera rörelse. Elektroner – å andra sidan – är de negativt laddade partiklarna som strömmar i elektriska kretsar. Denna insikt har stor betydelse för medicinsk teknik, speciellt när det gäller utformningen av implanterbara enheter som pacemakers eller neurostimulatorer. Dessa enheter använder ofta elektroder som leder elektroner. För att vara effektiva i kroppen måste dessa elektroniska signaler ”översättas” till jonströmmar som kroppens celler kan förstå och svara på.

Utöver de välkända elektriskt aktiva cellerna som hjärtmuskelceller och nervceller, har alla celler en form av bioelektricitet. Denna bioelektricitet visar sig som en membranpotential, där cellens insida är negativt laddad jämfört med utsidan. Membranpotentialen skiljer sig mellan olika celltyper. Till exempel har nervceller en välkänd membranpotential på cirka –70 mV, medan skelettmuskelceller och fettceller har membranpotentialer på ungefär –100 mV respektive –50 mV. Noterbart är att stamceller och cancerceller vanligtvis har lägre membranpotentialer, i spannet mellan –10 mV till –30 mV, vilket avspeglar ett mer depolariserat tillstånd.

Staty av Luigi Aloisio Galvani i Bologna, där han var verksam som professor och undervisade i anatomi.

Känsligheten av det bioelektriska fältet var ett forskningsområde som Harold Saxton Burr ägnade sig åt. Runt 1937 stod denne inom vetenskapen kontroversielle figur på sitt kontor på Yale University och kliade sig i huvudet. Han hade under en längre tid studerat elektrodynamiska fält runt olika typer av levande vävnader. Han hade låtit männen i labbet sticka ner pekfingrarna i två olika saltlösningar och funnit att varje enskild individ hade en stabil potential men att den dem emellan varierade i intervallet 2–10 mV. Nu hade han gjort något liknande med kvinnorna och plötsligt sett markanta periodvisa avvikelser. Efter uppföljande forskning menade han att dessa avvikande elektriska mönster kunde användas för att förutsäga ägglossning och därmed hjälpa par att skaffa barn.[4] Detta var i en tidsepok när det var fastslaget att ägglossning skedde punktligt i mitten av en menstruationscykel, vanligtvis runt dag 14, och var grundläggande för kalendermetoden för familjeplanering. Det Burr däremot noterade var att det fanns en variation



Kemisk struktur för den injicerbara organiska elektroden, (a) PEDOT-S, och två trimerer som kan användas för att funktionalisera elektroden på plats i vävnad. Om elektroden installeras i en stjärtfena på fisken absorberas den av djuret inom några veckor utan att lämna några skador (b).

i tidpunkten för ägglossning, vilken avvek från det allmänt vedertagna och kunde därmed inte vara korrekt. I dag vet vi bättre. Burr gick då vidare och studerade cancer. En av hans mer kända teorier, var att cancer kunde vara relaterad till störningar i de elektromagnetiska fälten hos levande vävnad. Han föreslog att onormala eller oregelbundna elektriska mönster kunde vara en indikator på cancer och att dessa mönster kunde observeras innan fysiska tumörer faktiskt utvecklades.

I nutid så har Michael Levin tillsammans med sin grupp vid Tufts University gjort stora framsteg när det gäller att förstå och utnyttja cellers bioelektricitet.[5] Deras arbete har fokuserat på förändringar i cellernas elektriska egenskaper i processer som celldifferentiering och vävnadsregenerering. Genom att noggrant justera membranpotentialen hos cellerna, har Levins team kunnat influera cellernas utveckling och interaktioner, vilket banar väg för revolutionerande tillämpningar inom regenerativ medicin och cancerterapi. Ett av de mest slående exemplen på detta är Levins experiment med plattmaskar av släktet Planaria. Dessa vattenlevande maskar är kända för sin enastående förmåga att regenerera; om man delar en Planaria, kan den regenerera saknade delar, såsom ett huvud eller en svans. I ett specifikt experiment manipulerade Levins grupp bioelektriciteten på mittendelen av en planaria som delats i tre delar, istället för det förväntade att en normal Planaria med huvud och svans formades, resulterade det i att en ny mask med två huvuden bildades. Det som var speciellt anmärkningsvärt var att dessa tvåhövdade individer, när de ånyo delades på mitten, fortsatte att regenerera till nya tvåhövdade maskar, vilket visar att den bioelektriska förändringen orsakade en stabil förändring i organismens fenotyp utan att man direkt hade manipulerat dess DNA. I andra experiment har Levins team skapat ett extra seende öga på ett grodyngels rumpa och extra ben på salamander bara genom att mixtra med cellers membranpotentialer.

> *Målet är att implantering av den ledande strukturen skall ske med en minimalt invasiv metod.*

Varken Burr eller Levins studier har till dags datum blivit uppföljda vidare av andra grupper mig veterligen. I väntan på detta, visar deras forskning ändå på potentialen att analysera och styra regenerering och utveckling på sätt som tidigare ansetts omöjliga, vilket öppnar upp för spännande nya möjligheter inom biologisk forskning och medicinsk behandling. Dessa experiment understryker betydelsen av bioelektricitet som en central faktor i cellulär utveckling och organisation.

Efter att ha tillbringat 17 år inom läkemedelsindustrin, följt av sex år vid Lunds universitet där min forskningsgrupp fördjupat sig i studier av beteendemönster som uppstår genom läkemedelsanvändning hos zebrafiskar, påbörjade vi vår resa inom organisk bioelektronik för ungefär fem år sedan.

Gruppens forskningsmål är att upptäcka och utveckla tillfälliga elektroder och använda dessa för att studera regenerativ medicin och cancerterapier (onkoelektroterapier).

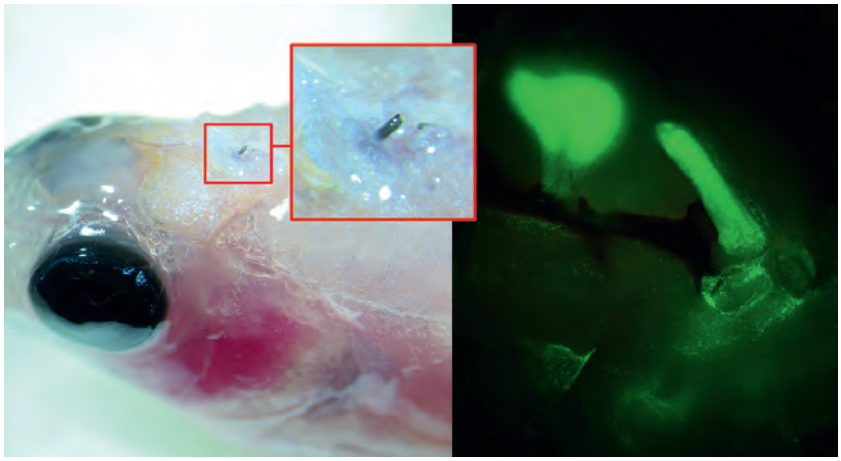
Vårt första fokus var att bygga elektroder inuti levande djur, elektroder som kan leda både elektroner och joner, så kallade kombinerade elektron–jonledande elektroder. Målet är att implantering av den ledande strukturen skall ske med en minimalt invasiv metod. Det har beskrivits i litteraturen att om man använder en nål med en diameter mindre än 30 µm (storlek som ett mänskligt hårstrå), skadar man inte blodkärlen i hjärnan. Denna minimala nål medför dock stora krav och innebär att komponenterna man injicerar för att bilda elektroden behöver ha en väldigt hög vattenlöslighet, samtidigt skall dessa komponenter självaggregera och forma en ledande struktur i en vävnad. Löslighet–aggregation är en dualitet som behöver balanseras med precision. Andra kriterier är: att styvheten i strukturen skall matcha styvheten i vävnaden så att man inte får skador och ärrbildning på vävnaden, detta är ett problem med de flesta av dagens elektroder som i huvudsak är gjorda av solida metaller; att elektroden skall lösas upp efter en viss tidsperiod och inte vara giftig under denna process; att strukturen som formas skall ha en hög ledningsförmåga relativt vävnad och leda både joner och elektroner; att den ledande strukturen skall kunna anpassas till olika biologiska processer och användningsområden.

Arbetshästen inom organisk bioelektronik är PEDOT:PSS vilken är en polymerblandning som leder både elektroner och joner och kan därmed vara översättare mellan klassik elektronik och bioelektricitet. PEDOT:PSS är ett tvåkomponent polymersystem som består av en tiofenpolymer (PEDOT) och polystyrensulfonate (PSS). Då detta tvåkomponentsystem utsätts för en vattenmiljö, till exempel levande vävnad, finns det risk för att komponenterna separerar och formar en olöslig PEDOT-fas och att den polära PSS-polymeren går i lösning. För funktionen är det viktigt att de båda komponenterna tillsammans bildar en sammanvävd struktur. Därför bestämde vi oss för att istället satsa på den mindre kända polymeren PEDOT-S, där man direkt har monterat på den negativa sulfonaten på tiofenpolymeren. Sulfonaten behövs för att stabilisera en positiv laddning på tiofenpolymer-ryggraden vilket möjliggör och förstärker den elektriska ledningsförmågan. Den ser också till att PEDOT-S-aggregaten är vattenlösliga. Det finns olika sätt att tillverka PEDOT-S och de olika tillverkningsmetoderna ger polymeren olika egenskaper. Efter en hel del forskning och utveckling kom vi fram till en metod som gjorde att PEDOT-S bildade nanopartiklar (80 nm) med en hög vattenlöslighet.[6] När vi injicerade dessa nanopartiklar in i hjärnan på en zebrafisk så bildades en elektriskt ledande struktur.[7]

Så här hade vi funnit vad vi sökte, för att sammanfatta: Vi tog en vattenlösning av nanopartiklar, injicerade den med en nål tunn som ett hårstrå in i hjärnvävnad och det bildades en ledande struktur.

Denna struktur matchar styvheten i hjärnvävnaden, den visar inga toxiska effekter och den löstes upp och försvann efter några dagar. Med detta var de flesta av de uppsatta kriterierna uppfyllda. Men hur kan vi uppnå flexibilitet? Istället för att försöka utveckla ett polymeralternativ till PEDOT-S för varje unikt användningsområde, en polymer som hade tagit lång tid att utveckla, övervägde vi ett annat alternativ. Genom att utgå från PEDOT-S som bas, funderade vi på att tillsätta en liten byggsten till PEDOT-S. Efter injektion och bildandet av den ledande strukturen skulle denna byggsten anpassa den nybildade strukturens egenskaper till önskad funktion. Så till vattenlösningen av PEDOT-S blandade vi in en liten molekyl bestående av tre sammankopplade tiofener (tiofen-trimer) som man monterat en modifierbar funktionalitet på, där den senares funktion kunde ändra egenskaperna på hela eller delar av den ledande strukturen. Vi resonerade att eftersom vi ändå skulle koppla den bildade strukturen till en extern strömkälla, så kunde vi använda ström för elektrofunktionaliseringen och därmed få en ledande struktur med olika egenskaper. Det viktiga här är att spänningspotentialen som används för elektrofunktionaliseringen var så låg att inte processen skadade vävnaden. Denna blandning injicerades i hjärnan på en zebrafisk, elektrofunktionaliserades, och som innan, noterade vi inte några toxiska effekter. Vi kunde dessutom, genom yttre stimuli, kontrollera nervcellssignalering.

Nu när vi har en användbar teknologi att börja göra försök med, så är nästa steg att börja använda den för terapier. Ett projekt som precis påbörjats är regenerering av ryggraden efter skada, ett annat är elektroterapi för cancer (onkoelektroterapier).



Zebrafisk med en inplanterad hjärnelektrod. Genom att kontaktera den utstickande biten kan elektroden användas för att styra signaleringsmönstret i hjärnan vilket kan ses i att nervceller börjar lysa i grönt i bilden.

ROGER OLSSON
Professor i kemisk biologi och läkemedelsutveckling, Lunds universitet
roger.olsson@med.lu.se

Referenser

1. Piccolino M and Bresadola M. (2013). Shocking Frogs: Galvani, Volta, and the Electric Origins of Neuroscience (Oxford University Press). 10.1093/acprof:oso/9780199782161.001.0001.

2. Aldini G. (1803) An account of the late improvements in galvanism (Printed for Cuthell and Martin etc.).

3. Finger S, Piccolino M and Stahnisch FW. (2013). Alexander von Humboldt: galvanism, animal electricity, and self-experimentation part 1: formative years, naturphilosophie, and galvanism. J Hist Neurosci 22, 225-260. 10.1080/0964704X.2012.732727.

4. Burr HS, Musselman LK, Barton D and Kelly NB. (1937). Bio-Electric Correlates of Human Ovulation. Yale J Biol Med 10, 155-160.

5. Levin M, Pietak AM and Bischof J. (2019). Planarian regeneration as a model of anatomical homeostasis: Recent progress in biophysical and computational approaches. Seminars in Cell & Developmental Biology 87, 125-144. 10.1016/j.semcdb.2018.04.003.

6. Mousa AH, Bliman D, Hiram Betancourt L, Hellman K, Ekström P, Savvakis M, Strakosas X, Marko-Varga G, Berggren M, Hjort M, et al. (2022). Method Matters: Exploring Alkoxysulfonate-Functionalized Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) and Its Unintentional Self-Aggregating Copolymer toward Injectable Bioelectronics. Chemistry of Materials 34, 2752-2763. 10.1021/acs.chemmater.1c04342.

7. Hjort M, Mousa AH, Bliman D, Shameem MA, Hellman K, Yadav AS, Ekstrom P, Ek F and Olsson R. (2023). In situ assembly of bioresorbable organic bioelectronics in the brain. Nat Commun 14, 4453. 10.1038/s41467-023-40175-3.

Detta är en annons från IPSEN

Post-stroke checklistan för uppföljning och remittering vid spasticitet

Årligen drabbas drygt 25 000 svenskar av stroke, medelåldern är cirka 75 år men en femtedel är under 50 år.[1]

Spasticitet efter stroke innebär en tonusökning i musklerna som ofta kommer med fördröjning och som utvecklas gradvis under det första halvåret. Spasticitet kan leda till smärta, kramper och försämrad förmåga att styra sina muskler. Olika kroppsdelar kan då hamna i felställning och hos cirka 12 procent är spasticiteten så pass funktionsnedsättande att den betecknas som invalidiserande.[2]

Patientfall **spasticitet**

Scanna koden för att komma till interaktivt patientfall om spasticitet efter stroke. Här finns också mer information om Vårdförlopp del 2 post stroke.

DRCHC-SE-000008 April 2023

Post-stroke checklistan[3], en del av vårdförlopp del 2 – stroke och TIA[4]
Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp stroke och TIA del 2 är nya rutiner från SKR för en mer tillgänglig rehabilitering och strukturerad uppföljning efter stroke.

- Post-stroke checklistan är ett hjälpmedel för strukturerad uppföljning av patienten efter stroke. Den är framtagen för att hjälpa vårdgivare att identifiera hälsoproblem efter stroke. Checklistan gås igenom vid uppföljande besök i dialog med patient och vid behov med hjälp av närstående eller vårdare. Checklistan ger vägledning för fortsatta åtgärder och hänvisning till rätt instans i vårdkedjan.
- Enligt det nya vårdförloppet ska strokepatienter erbjudas en teambaserad vård och även ett patientkontrakt, som är en överenskommelse mellan patient och vårdgivare för bättre sammanhållen planering och överblick över vilka insatser som behöver koordineras.

4. SPASTICITET			
Har du en **ökad** stelhet i armar, händer och/eller ben efter din stroke?	NEJ	Följ utvecklingen	
	JA	Hindrar detta dig i dina vardagliga aktiviteter?	Om **JA**, remittera till läkare, fysioterapeut/sjukgymnast eller arbetsterapeut, med kunskap om spasticitet efter stroke, för vidare bedömning och diagnos.

del 4 i Post-Stroke checklistan

Anamnes och remittering för utredning av spasticitet

Tidig upptäckt av riskfaktorer och omedelbara åtgärder är avgörande för identifiering och behandling av spasticitet.[5] Statusbedömning och medicinsk behandling utförs oftast av rehabiliteringsinriktad läkare och fysioterapeut.[6]
Anamnes för spasticitet:

- Muskelsammandragning/muskelspänningar/spasmer?
- Tyngdkänsla?
- Smärta vid töjning av kroppsdelar?

Scanna QR-koden för att läsa mer om Vårdförlopp 2

Referenser
1. Statistik om stroke 2019. Socialstyrelsen, december 2020. https://bit.ly/39WiwEL. **2.** Ertzgaard P, Anhammer M, Forsmark A. Regional disparities in botulinum toxin A (BoNT_A) therapy for spasticity in Sweden: budgetary consequences of closing the estimated treatment gap. Acta Neurol Scand 135, 366_372 (2017). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27220381/Post-stroke checklistan **3.** Post-stroke checklistan. **4.** Vårdförlopp stroke och TIA. **5.** Ganesh Bavikatte, Ganesh Subramanian, Dawn Hicklin. Early Identification, Intervention and Management of Post-stroke Spasticity: Expert Consensus Recommendations, (2021) https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/11795735211036576. **6.** Hu Xiaolei, Katharina Stibrant Sunnerhagen Internetmedicin.se, behandlingsöversikt stroke, rehabilitering

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB | Tel. +46 8 451 60 00, Färögatan 33, S-164 51 Kista, SWEDEN

IPSEN Innovation for patient care

Mikroglia skyddar hjärnor med hjälp av prisat återvinningssystem

Hjärnans förmåga att läka degenerativa och inflammatoriska skador är av stor betydelse för både individens och samhällets välbefinnande, särskilt med tanke på den ökande livslängden med en önskan om bevarad kognitiv och fysisk kapacitet. Autofagi, som belönades med Nobelpriset 2016, är en intracellulär process som liknas vid en återvinningsstation och har som funktion att anpassa och bevara välmående celler och vävnader vid olika typer av metabola och inflammatoriska utmaningar. Mer kunskap om detta kan leda till bättre behandlingsmöjligheter vid progressiv MS. Läs mer i denna artikel av **Rasmus Berglund**, post-doc vid Karolinska Institutet och ST-läkare neurologi, Karolinska sjukhusen.

Mikroglia är hjärnans inneboende immuncell med varierande karaktär, associerad med de flesta sjukdomar i det centrala nervsystemet (CNS). Vi och andra har visat hur denna process är avgörande vid det läkande som upptag och hantering av skräp i vävnaden utgör.[1] Flera nya studier tyder på en viktig roll för autofagi gällande cellulär plasticitet som respons vid olika typer av patologi.[2] Stimulering av autofagi i dessa celler kan vara en möjlig strategi för att främja hälsosamma processer vid inflammatoriska och degenerativa sjukdomar i nervsystemet som progressiv multipel skleros (MS), där behandlingsmöjligheterna för närvarande är mycket begränsade.

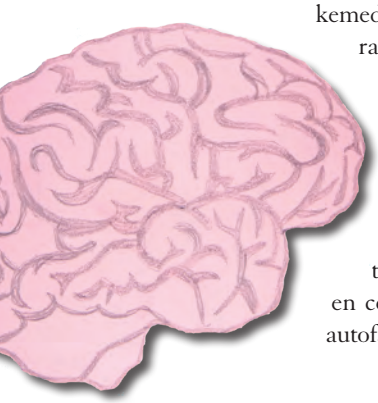
AUTOFAGI – NEDBRYTNING AV SKRÄP OCH ANPASSNING AV ÅLDRANDE CELLER

Skadliga eller överflödiga proteiner och organeller utgör en utmaning för kroppens långlivade celler. För dessa celler spelar autofagi en viktig roll genom att dessa skadliga komponenter kan brytas ned och dessutom återvinnas för nya funktioner. Tidigare trodde man att denna process främst svarade på energibrist, då den nedreglerade cellens energibehov genom att bryta ned mitokondrier och frigöra energisubstrat. Under de senaste decennierna har emellertid den cellulära rollen expanderat till att inkludera exekutiva och reglerande immunologiska funktioner. Autofagi har med detta visat sig vara en komplex funktion både i reglering, uppdrag och utförande. Denna process har dock gemensamt attribut i form av en intracellulär vesikel med dubbla membran kallad autofagosom och en uppsättning proteiner som i varierande grad är exklusiva för autofagi.

Med stigande ålder ackumuleras bland annat proteinaggregat och läckande mitokondrier i kroppens celler. Detta tros bero på nedreglerad autofagi samt vad som sannolikt är mer avgörande – att åldrande celler medför ökad belastning när predisponerande faktorer och mutationer leder till felaktigt veckade proteiner samtidigt som oxidativ stress skadar organeller och lipider. Dessa degraderas med autofagi för att förhindra skador på celler och organ, men eventuellt räcker cellernas kapacitet inte till. Kopplat till detta är de inflammatoriska och degenerativa processer som ökar med stigande ålder, där både orsaker och konsekvenser enligt allt fler studier motverkas av en fungerande autofagi.[3]

KAN ÖKAD AUTOFAGI GE LÅNGT LIV MED FRISKARE HJÄRNOR?

Många studier i olika arter har visat att stimulering av autofagi leder till längre liv. Till exempel förlänger läkemedelsbehandling med autofagi-inducerande Rapamycin och överuttryck av autofagigenen Atg5 livslängden hos möss med flera månader. Motsatt leder blockering av autofagi till kortare liv. Många av hälsofrämjande livsstilsfaktorerna med vetenskaplig bäring, såsom fasta och träning, har inducerad autofagi som en central mekanism och mutationer i autofagigener är sällan förenliga med liv.



> Många läkemedel har visat sig ha betydande påverkan på autofagi, även om denna insikt har framkommit utanför de molekylära behandlingsmål man tänkt sig.

Vi saknar dock randomiserade interventionsstudier gällande livslängd och läkemedel som specifikt inducerar autofagi.[4]

Gener som kodar för proteiner som är viktiga för bildandet av autofagosomer är kopplade till flera åldersrelaterade neurologiska sjukdomar, inklusive Alzheimers och Parkinsons sjukdom.[3] Felaktig eller otillräcklig autofagi har ofta visat sig leda till ansamlingar av patognomona proteinaggregat vid dessa sjukdomar där dysfunktion i samma process i mikroglia leder till att hanteringen av dessa skadliga proteiner brister samt att den immunologiska aktiveringen inte harmoniserar med uppgiften.

MEN VARFÖR FINNS DÅ INTE REDAN BEHANDLINGAR INRIKTADE PÅ AUTOFAGI?

Många läkemedel har visat sig ha betydande påverkan på autofagi, även om denna insikt har framkommit utanför de molekylära behandlingsmål man tänkt sig. Ett tydligt exempel är Metformin, som hämmar den välkända autofagibromsen mTOR (mammalian target of rapamycin) och genom detta inducerar autofagi, vilket har skyddande effekter mot experimentell inflammation, neurodegeneration och cancer. Rapamycin, som används för immunsuppression efter organtransplantation, har också uppvisat liknande positiva effekter, men har också belastande biverkningar.

När det gäller neurodegenerativa tillstånd stöter autofagi-inducerande mediciner dock på samma utmaningar som andra läkemedelsstudier – behandlingen behöver börja innan sjukdomen manifesterar sig och symtomen blir märkbara. Detta gäller särskilt för behandlingar inriktande på nervceller, medan mer plastiska och proliferativa celler som mikroglia kan vara mer lämpliga som behandlingsmål. Med autofagi som ett växande och viktigt begrepp upptäcker vi att många av de läkemedel vi redan använder har en betydande inverkan på denna process. För autofagispecifik finjustering med mål att realisera en hälsofrämjande agenda krävs ytterligare forskning och sannolikt vidare utveckling av nya eller modifierade läkemedel.

MIKROGLIA – NYA KUNSKAPER OM EN CELL MED MÅNGA FUNKTIONER

Det centrala nervsystemet, bestående av hjärnan och ryggmärgen, är ett så kallat immunprivilegierat organ, vilket innebär att blod-hjärnbarriären begränsar immunsystemets tillgång till detta område genom kapillärer med selektiv genomsläpplighet. CNS har dock sitt medfödda immunförsvar, där mikroglia utgör den centrala komponenten. Forskning kring mikroglia har historiskt varit begränsad eftersom dessa

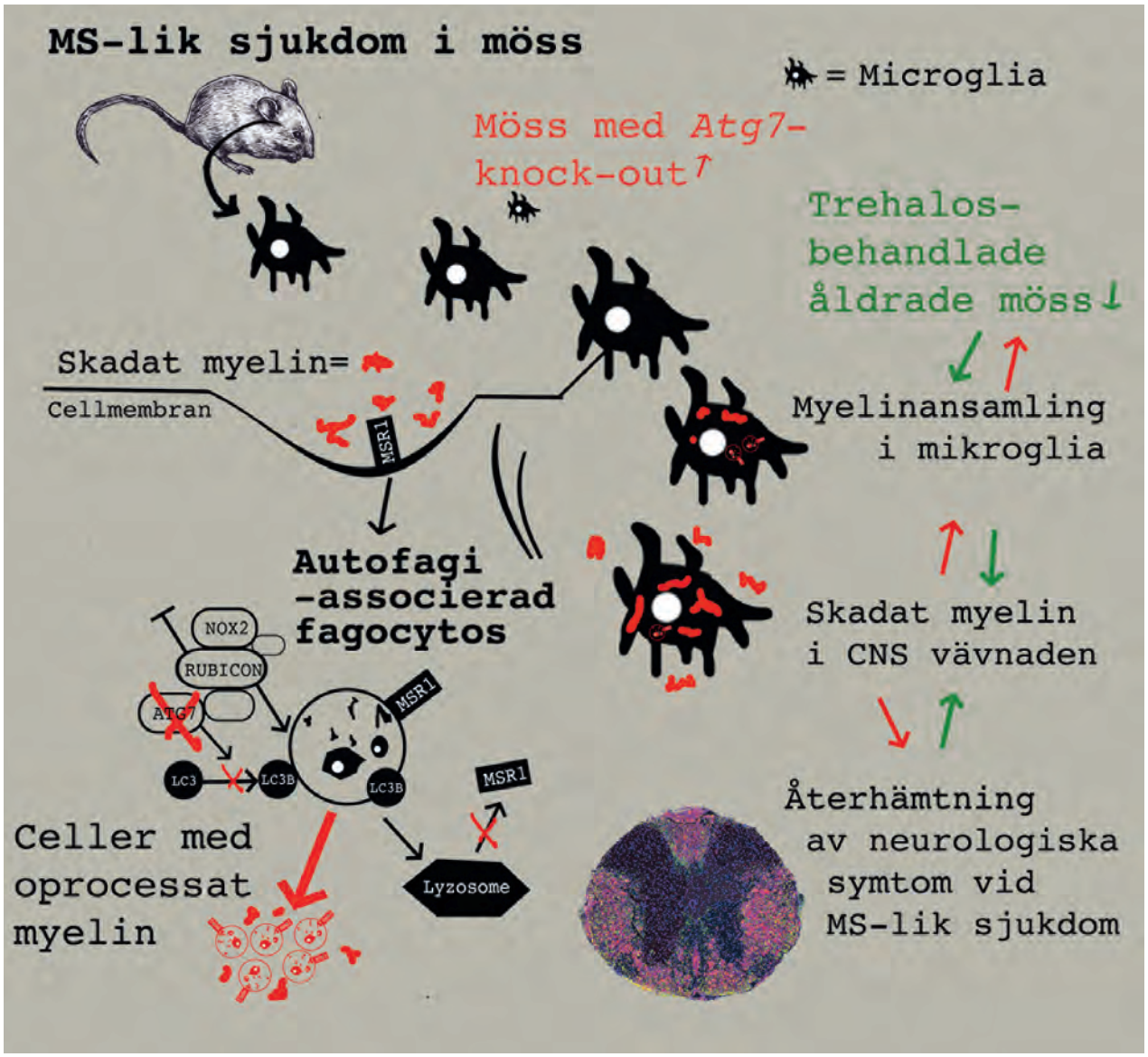


Bild 1. Grafiskt abstrakt från Berglund et al, Science Immunology, 2020.[1]

celler svårligen kunde särskiljas från celler från benmärgen av monocytursprung som infiltrerar hjärnan vid till exempel MS-skov. Sedan 2010 har dock metoder för att särskilja dessa myeloida celler gradvis utvecklats, då forskning visade mikroglias embryonala ursprung i gulesäcken.[5]

Både makrofager av monocytursprung och mikroglia producerar inflammatoriska mediatorer och fagocyterar mikroorganismer med mera. Medan celler av monocytursprung återfinns i hjärnan och ryggmärgens parenkym när blod-hjärnbarriären öppnas under inflammatoriska förhållanden, återfinns mikroglia alltid i parenkymet. Mikroglia är utöver en immuncell också en glial cell med funktioner som nervcellerna och andra gliala celler behöver för att tillsammans upprätthålla ett friskt fungerande nervsystem.

Ett exempel på en vital funktion hos mikroglia är att fagocytera överflödiga neuronala synapser vilket är extra viktigt under hjärnans utveckling.[6] Mutationer som påverkar mikrogliapopulationen i kvantitet eller funktion leder till begränsad utveckling av CNS och resulterar bland annat i kognitiv nedsättning, epilepsi och för tidig död.

Sjukdomen MS är en autoinflammatorisk sjukdom där kroppens immunförsvar angriper nervceller och axonens skyddande myelin. Denna skadliga process behandlas framgångsrikt i dag med läkemedel som hämmar eller eliminerar det adaptiva immunförsvarets B- och T-celler. Parallellt med denna inflammation pågår neurodegenerativ process som inte direkt påverkas av infiltrerande B- och T-celler. Detta kan leda till att sjukdomen övergår i en progressiv fas med ökande neurologiska handikapp. Den neurodegenerativa komponenten av patologin är i dag inte specifikt behandlingsbar vilket eventuellt kan ha sin förklaring i att en kartläggning av genetiken bakom MS-sjukdomen visade att cirka hälften av alla så kallade riskgener har högre uttryck i mikroglia än i andra immunceller och celler i CNS.[7]

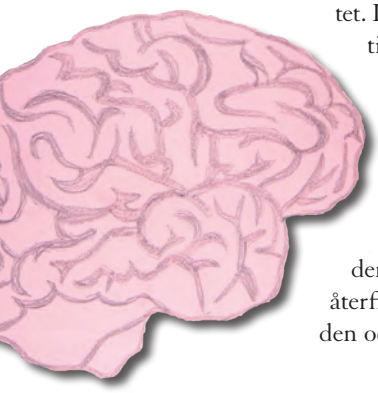
Det pågår i dag flera läkemedelsprövningar med så kallade BTK-inhibitorer (Bruton's tyrosine kinase) som anses

kunna dämpa den inflammatoriska signaleringen hos både B-celler och vissa myeloida celler som ingår i det medfödda immunförsvaret. Vid patologin bakom MS involverar dessa celler mikroglia samt de celler med monocytursprung som anses övervägande skadliga vid ett skov. Mikroglias roll i MS är mer komplex och forskning baserad på djurmodeller samt observationer av de individer som har mutationer i gener som är viktiga för mikroglias överlevnad antyder att hämning eller eliminering av mikroglia sannolikt är negativt för CNS både under inflammation och i fysiologiska förhållanden. Med detta sagt behöver vi dock betona att mikroglia förmodligen också har en roll i rekrytering av immunceller till CNS samt en direkt skadande effekt på vävnaden under vissa förhållanden.

För några år sedan etablerades begreppet ”Disease-Associated Microglia – DAM”.[8] Denna benämning beskriver en population av mikroglia som återfinns i nästan alla sjukdomstillstånd i CNS och uppvisar ett inflammatoriskt genuttryck och proteiner vid cellytan som indikerar hur cellen känner av skadade celler och material i vävnaden, samt receptorer för upptag av dessa. I en musmodell av MS har vi visat hur upptag och nedbrytning av skadat myelin är beroende av vissa, men inte alla, proteiner som är involverade i bildandet av autofagosomer.[1] Detta är en dynamisk process som är svår att studera i människa, men gener som kodar för autofagiproteiner är associerade till risken för att drabbas av MS och är uppreglerade i mikroglia i MS-lesioner.[7,10] När vi stängde av uttrycket av en av dessa gener (Atg7) i möss förlorade mikroglia med ”DAM”-profil förmågan att effektivt bryta ned skadat myelin. Det resulterade i att myelin ackumulerades i vävnaden och hindrade den läkning som återmyelinisering av axoner innebär [Bild 1].[1] Vi kunde även påvisa att mikroglia i centrala nervsystemet hos åldrande möss uppvisade minskad förmåga att fagocytera och bryta ned myelin genom autofagi. Genom att behandla mössen med trehalose, en sockermolekyl som återfinns i bland annat svamp, lyckades vi öka denna kapacitet. Denna intervention ledde i hög grad till återhämtning från neurologiska symtom i vår MS-modell [Bild 2].[1] Dessa fynd stödjer den rådande konsensusen att dessa inflammatoriska ”DAM” representerar en hälsofrämjande inflammation som spelar en avgörande roll i bland annat fagocytos.

MIKROGLIA ATT FÖLJAS OCH STÖDJAS I FRAMTIDA BEHANDLINGSVÄGAR

Mikroglia är celler som kan överleva i decennier innan de byts ut, vilket möjliggör förvärvad funktionalitet. Detta ställer emellertid krav på plasticitet och anpassning i en föränderlig CNS-miljö. I vår forskning har vi identifierat en subpopulation av mikroglia som från att utgöra några få procent av den totala mikroglia-populationen i unga möss till att nästan utgöra hälften i den åldrade hjärnan.[9] Denna subgrupp återfinns i hjärnans grå kortikala områden och producerar bland annat neuronstödjande ämnen, såsom BDNF och IGF1, som är avgörande för överlevnaden av nervceller.[9] Profilering av denna mikroglia-population har visat påtaglig inflammatorisk aktivitet. Samtidigt har vi observerat att dessa celler skyddar hjärnan vid experimentell inflammation liknande MS. Våra studier har också visat att denna specifika mikroglia-population är beroende av autofagi. Avsaknad av en enda autofagiassocierad gen (Ulk1) resulterar i att populationen nästan försvann med stigande ålder, vilket ledde till hög mortalitet vid experimentell neuroinflammation. Vi har också kunnat visa att behandling av möss med signalmolekylen interleukin-34 ökar denna mikroglia-population och därmed skyddar centrala nervsystemet under inflammation.[9]



För att översätta våra upptäckter till mänskliga sjukdomar behöver vi kunna övervaka mikroglia i kliniska sammanhang. Trots att nya högupplösta MR-undersökningar kan ge bilder av olika lesioner där mikroglia dominerar, saknas ännu möjligheten att noggrant monitorera dessa celler. Potentiellt kan en patient med MS progrediera på grund av bristande mikroglia-funktionalitet och identifiering av detta kan framöver underlätta vid val av läkemedel och prognostisering. Vi planerar att adressera detta problem i vår forskning och analysera cerebrospinalvätska för att finna markörer för mikroglia-aktivitet.

> ”Trots att nya högupplösta MR-undersökningar kan ge bilder av olika lesioner där mikroglia dominerar, saknas ännu möjligheten att noggrant monitorera dessa celler.

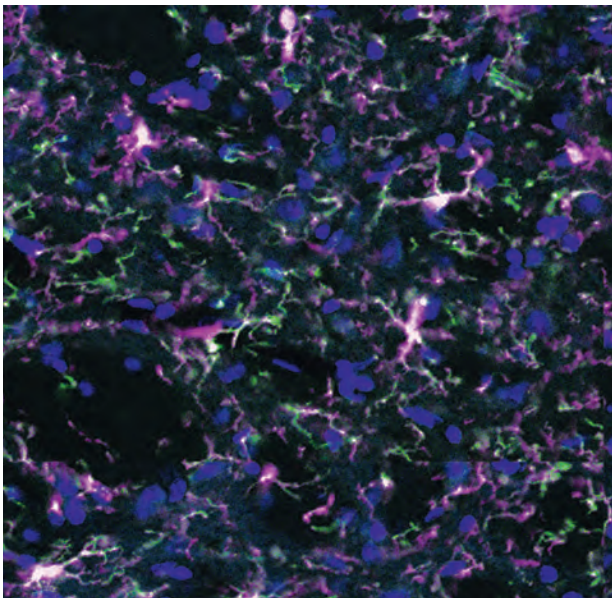


Bild 2. Mikroglia (grönt) som fagocyterar myelin (rosa) vid neuroinflammation.

Det finns en stark förhoppning om att mikroglia och deras specifika funktioner, såsom fagocytos och direkt neuronstödjande signalering, kan öppna upp nya behandlingsvägar för progressiv MS och andra neuroinflammatoriska och degenerativa tillstånd där vi för närvarande saknar medicinska terapier. Vi har nu riktat vårt fokus mot humana mikroglia och undersöker hur olika läkemedel och substanser påverkar deras utveckling mot den hälsofrämjande profil vi har observerat hos möss. Vi utforskar även hur vi kan påverka dessa mänskliga celler för att främja exempelvis upptaget av skadad vävnad, såsom myelin. Våra och andras resultat gällande mikroglias inflammatoriska egenskaper stöder idén om att dessa celler primärt har en läkande roll och att skadliga effekter oftast är sekundära eller relaterade till feltolkningar av fysiologiska signaler.

Att stimulera immunförsvaret med en läkande agenda är en outforskad väg, men sannolikt en nyckel för ett bättre åldrande vid sjukdomar i hjärna och ryggmärg.

Foto: EMMYLOU LINDER

RASMUS BERGLUND
ST-läkare, Post-doc,
Institutionen för klinisk neurovetenskap,
Karolinska Institutet
rasmus.berglund@ki.se

Referenser

1. Berglund R, et al. Microglial autophagy-associated phagocytosis is essential for recovery from neuroinflammation. Sci Immunol 2020; 5. doi:10.1126/sciimmunol.abb5077.

2. Sierra A, Gottfried-Blackmore AC, McEwen BS & Bulloch K. Microglia derived from aging mice exhibit an altered inflammatory profile. Glia 2007; 55:412-424, doi:10.1002/glia.20468.

3. Plaza-Zabala A, Sierra-Torre V & Sierra A. Autophagy and Microglia: Novel Partners in Neurodegeneration and Aging. Int J Mol Sci 2017;18. doi:10.3390/ijms18030598.

4. Aman Y, et al. Autophagy in healthy aging and disease. Nature Aging 2021; 1:634-650, doi:10.1038/s43587-021-00098-4.

5. Ginhoux F, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. Science 2010; 330:841-845, doi:10.1126/science.1194637.

6. Filipello F, et al. The Microglial Innate Immune Receptor TREM2 Is Required for Synapse Elimination and Normal Brain Connectivity. Immunity 2018; 48:979-991.e978, doi:10.1016/j.immuni.2018.04.016.

7. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. Science 2019; 365, doi:10.1126/science.aav7188.

8. Keren-Shaul, H. et al. A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. Cell 2017; 169:1276-1290.e1217, doi:10.1016/j.cell.2017.05.018.

9. Berglund R, et al. The aging mouse CNS is protected by an autophagy-dependent microglia population promoted by IL-34. Nat Commun 2024; 15:383, doi:10.1038/s41467-023-44556-6.

10. Absinta M, et al. A lymphocyte–microglia–astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. Nature 2021; 597:709-714, doi:10.1038/s41586-021-03892-7.

Lamotrigin Orion
lamotrigin
Tabletter 25, 50, 100 och 200 mg

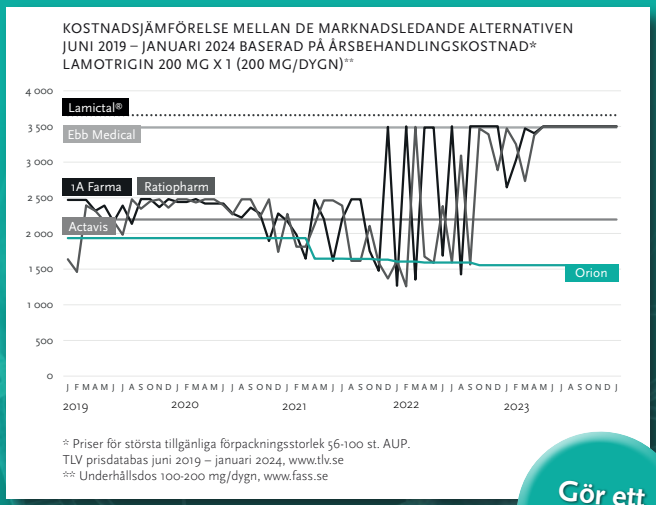
Vid behandling av bipolär sjukdom och epilepsi.

Välj ett billigt alternativ![1]

√ Lamotrigin Orion är det mest kostnadsbesparande alternativet över tid[1]

√ Lamotriginläkemedel
- måste väljas aktivt vid receptförskrivning
- byts inte ut på apotek till det billigaste alternativet

√ Gör ett klokt val vid ordination - Välj Lamotrigin Orion



Gör ett klokt val

LÄS MER &
BESTÄLL MATERIAL

1. Kostnadsutveckling (AUP), TLV prisdatabas juni 2019 – januari 2024 (www.tlv.se)

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

ORION PHARMA

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 rapporterat 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**

Svenska Parkinsonakademins 2-dagarsutbildning

Lund 23–24 november

Svenska Parkinsonakademien, Skånes universitetssjukhus forskningsplattform för klinisk parkinsonforskning, bildades 2008 och har som målsättning att stimulera klinisk och translationell forskning kring Parkinsons sjukdom och relaterade sjukdomar vid Skånes universitetssjukhus och Lunds universitet. Man bedriver även utbildningsverksamhet och varje höst anordnas en nationell 2-dagarsutbildning kring Parkinsons sjukdom som riktar sig mot hela parkinsonsteamet. **Johan Lökk**, bidrar här med en krönika från 2023 års kurs i Lund med temat ”Tidiga sjukdomsstadier samt neuropsykologiska aspekter vid Parkinsons sjukdom”.

Parkinsonakademin i Lund inbjöd till 2-dagarskonferens i glåmiga november, vilket lyste upp mörkret i dubbel bemärkelse. Ett välfyllt, för att inte säga välspäckat, program med 17 olika punkter/föreläsningar av lika många föreläsare/diskutanter! Kan det verkligen fungera och bli bra med 30 minuter/pass? Blir det inte hastande, haltande och hafsande? Men intresset och nyfikenheten var uppenbarligen mycket stor, då ett 170-tal deltagare deltog – sjuksköterskor, läkare, fysioterapeuter, arbetsterapeuter, logopeder, dietister, kuratorer, och glädjande nog även sekreterare och undersköterskor. Och som möjliggjorts av ett flertal sponsorer från läkemedelsindustrin. Väl orkestrerat av arrangörerna professor Per Odin och PhD Stina Jonasson från Svenska Parkinsonakademien. Och nyfikenheten kan vara en god tjänare att föra kunskapen framåt, vilket denna konferens visade sig vara ett gott exempel på. Och ifrågasättandet av korta, kondenserade föreläsningar kom på skam – det fungerade bra skulle det visa sig.

Docent Håkan Widner inledde första dagen med likaledes inledande symtom vid Parkinsons sjukdom – prodromalfasen. Denna fas räknas som tiden från diagnos och 3–5 år bakåt, men tiden är mycket varierande. Risken för att drabbas av Parkinsons sjukdom för en 60-åring är 1,5 procent och är man över 80 år är risken 4 procent. Genom att använda den nätbaserade ”Prodromal PD Calculator – A Web-Based Medical Calculator for Prodromal Risk in Parkinsonism” kan man få en uppfattning om

olika risker. En av de starkaste riskfaktorerna utgörs av REM-störningar av typen RBD (REM-sleep behaviour disorder) om den är diagnostiserad via sömnlabb. En nylig studie har visat att en verifierad RBD-patient har 20 procents sannolikhet att utveckla Parkinsons sjukdom inom 3 år. Om diagnosen är satt enbart med anamnes är sambandet inte lika starkt. Diagnosen karakteriseras bland annat av atoni, utlevande drömmar, vokaliseringar och ibland även somnambulism. Man har noterat att det generellt finns få genuina RBD-patienter sannolikt beroende på att få har genomgått polysomnografi på sömnlabb, men också på att det faktiskt inte förekommer många genuina RBD-patienter.

Andra mer vanliga, men ospecifika symtom, såsom nedsatt luktsinne, obstipation och depression visar också på en ökad risk för Parkinsons sjukdom över tid. Obstipation hos äldre är ju generellt ett vanligt problem, i synnerhet hos personer med flera läkemedel och sjukdomar. Det definieras ibland som dagligt behov av laxantia och mindre än varannan dags tömning. Depression är ju ett brett begrepp och brukar indelas i mild/moderat och svår typ, där den förstnämnda är 6 gånger vanligare vid Parkinsons sjukdom. Svår depression tycks dock inte samvariera med ökad risk för Parkinsons sjukdom. Risken för Parkinsons sjukdom kan också i viss utsträckning vara ärftlig och det finns ett antal riskmutationer identifierade, där LRKK är den mest kända som kan öka risken för Parkinsons sjukdom. Dock uppvisar olika mutationer olika genpenetrans, det vill säga att de ska uttrycka sig i en klinisk fenotyp. Viktigt är också att utesluta/bekräfta förekomsten av en småkärlssjukdom och hantera dess egna risker såsom diabetes, hypertoni, hyperlipidemi, övervikt och rökning. Alla dessa risker är ju generellt sådana som utgör risk för ett flertal andra sjukdomar såsom bland annat demens och hjärt-kärlsjukdom.

Ofta används en bildering med isotoper – DaTSCAN – för att verifiera den kliniska diagnosen Parkinsons sjukdom. Denna kan dock vara negativ trots en stark klinisk diagnos – ett specialtillstånd som benämns SWEDD (scans without evidence of dopaminergic deficiency) eller SWIDD (scans without ipsilateral dopaminergic deficiency). Frekvensen av dessa varierar mellan 3,6–19,6 procent i olika studier.

Det visades också ett antal prodromala subtyper av Parkinsons sjukdom som kan underlätta förståelsen av patofysiologin:

- RBD subtypes
- Brain-first och body-first subtypes
- Genetic subtypes
- Biological subtypes

Tongivande i patofysiologin vid Parkinsons sjukdom anses proteinet alfa-synuklein och dess veckande/felveckande vara. Men sannolikt är det dock ett flertal samverkande faktorer som inverkar bland annat fria radikaler och toxiner. Precis som vid en annan neurodegenerativ sjukdom – Alzheimers sjukdom – är det en komplex process där en mångfald interventionella studier med olika terapier riktade mot det förment orsakande proteinet, inte har visat kliniskt goda resultat. Han angav också att dopamin har en liten roll även i ögat med att ställa om från ljus till mörker, vilket medför att parkinsonpatienten ofta kan uppleva bländning vid bilkörning i mörkret. Men också förändrade färgupplevelser i det engagerade ögat.

> Han angav också att dopamin har en liten roll även i ögat med att ställa om från ljus till mörker, vilket medför att parkinsonpatienten ofta kan uppleva bländning vid bilkörning i mörkret.

ATT INSJUKNA I PARKINSONS SJUKDOM

Om personers tidiga erfarenheter av att insjukna i Parkinsons sjukdom pratade Catharina Sjödahl Hammarlund. Hon hade studerat 9 nyinsjuknade personer och funnit 4 subjektiva kategorier som karaktäriserade dem:

- Något känns fel
- Situationen blir svår att hantera
- Man förlorar kursen
- Hur hantera ny livssituation

Per Odin menade att det i genomsnitt tar 1–2 år från sjukdomsdebut till diagnos, men nästan en direkt start med medicinering till skillnad mot processen för några år sedan. Då väntade man ofta tills symtomen blev besvärande innan insättning av terapi. Vad man ska medicinera med framgår bland annat av Svenska Nationella Riktlinjer och rekommendationer från SweMODIS. När man jämfört tidig start med läkemedel med dem som ej erhöll terapi efter diagnos, fann man bättre livskvalitet (QoL, quality of life) hos de behandlade, stigande i 18 månader. Principen är att behandla motoriska symtom effektivt, men undvika komplikationer och dyskinesier både i närtid och framtid. Tongivande är att hålla L-dopa-doserna så låga som möjligt med så god effekt som möjligt. Motoriska komplikationer har visat sig ha en negativ effekt på HRQoL och nattliga dyskinesier tycks ha den största påverkan, men även svåra dyskinesier i allmänhet. Vid initiering av L-dopa hos nydebuterade parkinsonpatienter är det inte helt klarlagt om dopaminagonister skulle ge färre dyskinesier på längre sikt än L-dopa. Dopaminagonister tycks dock ge mer ödem, trötthet, risk för förlorad impulskontroll och hallucinationer. Principen för att hantera motoriska komplikationer tycks vara att ge minsta möjliga pulserande dopaminerga stimulering av striatum, utan istället eftersträva kontinuerlig stimulering. Om komplikationer uppträder, kan man använda sig av ett par terapeutiska, farmakodynamiska principer:

- Fraktionera L-dopa
- Förkorta doseringsintervall
- Måttlig reduktion av doser
- Kombinera med COMT-och MAO-hämmare
- Kombinera med dopaminagonister, amantadin
- Kontinuerlig administrering av L-dopa/dopaminagonist

När det gäller den kontinuerliga terapin anser man att ungefär 15 procent av parkinsonpopulationen behöver en avancerad terapi. För att bedöma vilka som anses behöva avancerad terapi används ofta principen 5-2-1, det vill säga 5 dagliga intag av läkemedel; 2 timmar OFF/dag; 1 timme dyskinesier/dag. Uppvisar man detta föreligger en indikation för avancerad terapi.

Även nydebuterade parkinsonpatienter uppvisar en del icke-motoriska symtom och vissa av dessa svarar även på dopaminerg terapi:

- Gastrointestinala symtom
- Vissa urinblåsesymtom
- Depression, apati, trötthet
- Sömn
- Central smärta

Beroende på ålder, kön och svårighetsgrad förekommer depression hos 20–60 procent och kliniskt relevanta symtom hos 35 procent. Dr Andreas Puschmann menade dock att det förekomma en ”diagnostisk inflation” och ”diagnostic bubble” och ”loose diagnosis” som leder till överdiagnostik och åtföljande övermedicinering. Den har en stor effekt på QoL. Orsaken till depression är flerfaldig med obalans i transmittorsystem, läkemedelsbiverkan, krisreaktion, ny livssituation, den kroniskt progredierande sjukdomen. Behandlingen riktas in på KBT och/eller SNRI (venlafaxin), mirtazapin eller tricykliska.

Dr Adjmal Nahimi pratade om möjligheten att behandla den vanligt förekomna dagtröttheten, fatigue med ljusterapi där det dock inte finns någon riktigt robust evidens om vilken effekt och duration man då ska ha. Man vet dock att ljuset frigör dopamin. Terapeutiskt är det viktigt att kontrollera/åtgärda sömnen och ibland erbjuda försök med koffein och eventuellt modafinil.

Nära knutet till depression är ångest som förekommer hos 12–43 procent av parkinsonpatienter oberoende av sjukdomsduration. Det ska jämföras med att 16 procent av befolkningen vid en given tidpunkt har ångest. De patienter som har ångest kännetecknas bland annat av:

- Kvinnligt kön
- Tidigare ångest
- Samtidig depression
- Svåra motoriska symtom
- Autonom störning
- Impulskontroll-störning

TERAPIN ÄR I STORT SETT DENSAMMA SOM VID DEPRESSION

Sömnstörningar är vanligt förekommande hos 60–98 procent och kan yttra sig som insomni, REM-sömnstörning, restless legs syndrome, mardrömmar, sömnapné. Terapin går ut på, som alltid, att analysera och behandla orsak: Justera parkinson-medicin; överväga insättning av läkemedel som mirtazapin, melatonin, zopiklon, quetiapin.

Vikten av fysioterapi belystes av fysioterapeuten Kaoken Körm Cerenius, som angav att 42 procent av alla nydebuterade parkinsonpatienter har fallit/ramlat under de första två åren. Rörlighet, hållning, tå/hand-övningar, gångmönster, balansträning bör ingå i terapi-paletten för att minska risken att falla. Gångmönstret kan tränas bra med att:

- Ha bättre handen i fickan och pendla överdrivet med den sämre armen.
- Intervallträning med promenader och fokus på steglängd och hastighet.
- Dual tasking – träna samtidigt som något annat görs.

Hugo Tham föreläste och utförde praktiska tips och rörelser kring dans som terapi vid Parkinsons sjukdom där alla fick delta aktivt, både stående och sittande med ett åtföljande gungande auditorium. Denna dansterapi har visat sig vara välgörande vid Parkinsons sjukdom och har fått många efterföljare och är en väletablerad terapi.

En bred exposé av andra aktörer inom Parkinsons sjukdom såsom arbetsterapi, kurator, patient och anhörig följde, med erfarenheter där bland annat den nydebuterade parkinsonpatientens reaktioner vid diagnos togs upp. En klassisk krisreaktion vid diagnos med:

- Chock
- Reaktion
- Bearbetning
- Nyorientering

Patienten svarar ofta med olika försvar såsom:

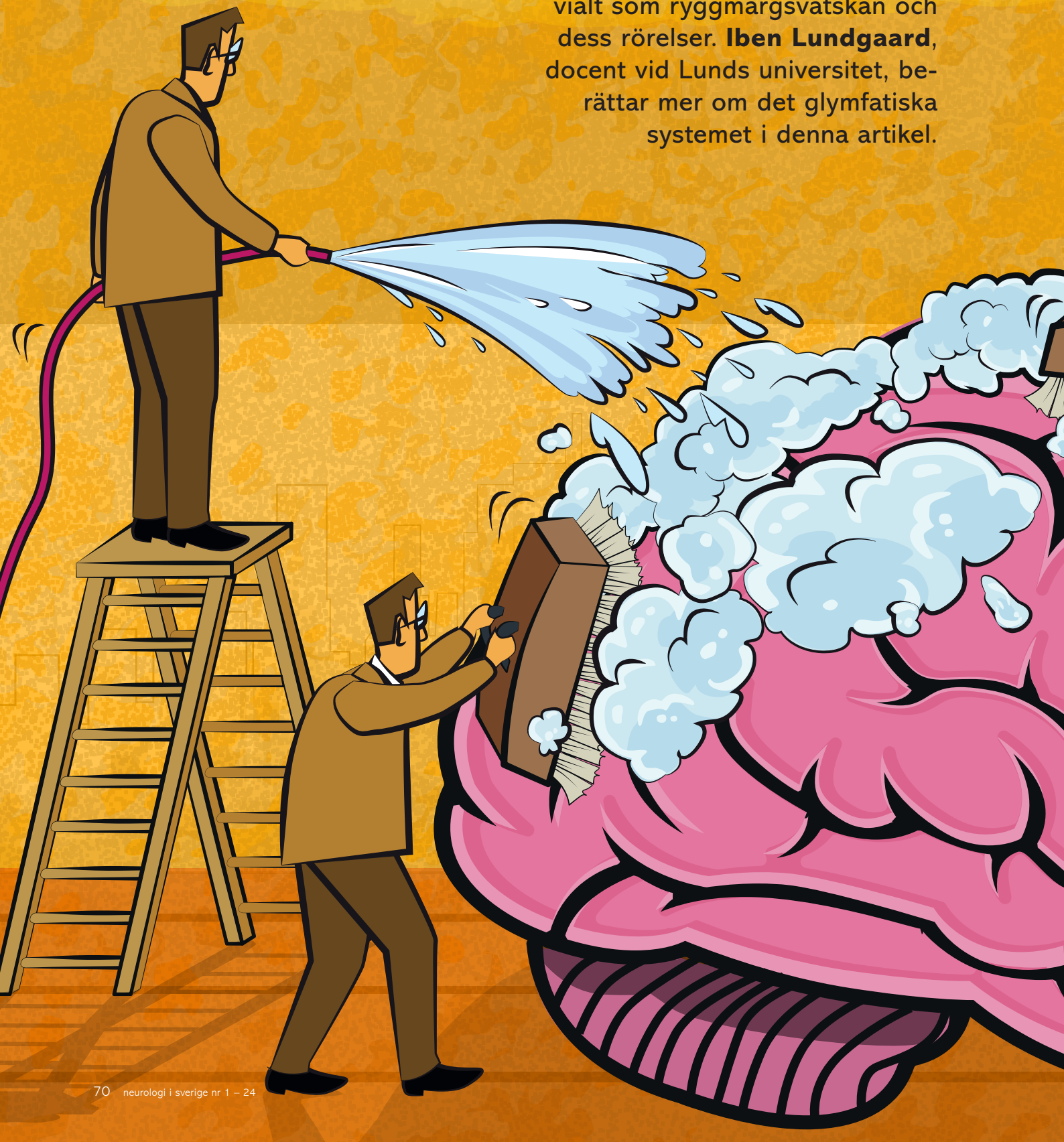
- Förnekelse
- Bortträngning
- Projicering
- Isolering
- Rationalisering
- Regression

Föreläsningarna följdes upp med interaktiva workshops med docent Håkan Widner och professor Gesine Paul-Visse om hur man informerar den insjuknade parkinsonpatienten, anhöriga, vårdgivare och allmänhet – erfarenheter, synpunkter, kommentarer och diskussioner som i många delar skulle kunna gälla många andra sjukdomar.

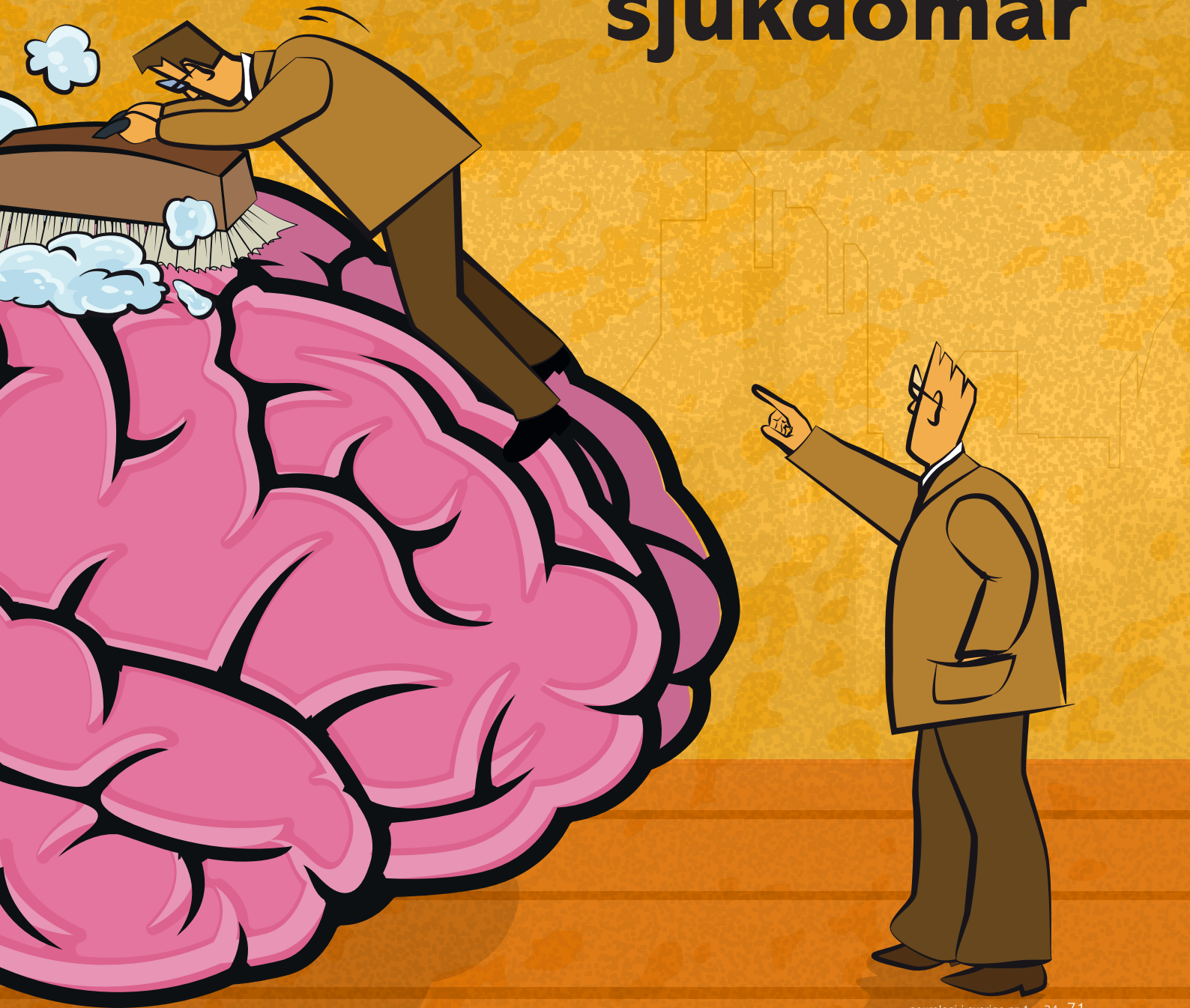
Vi som läkare är många gånger, på gott och ont, lite för tekniska och mekanistiska genom synsättet att ”laga något som är trasigt” och ”ersätta det som saknas” och glömmer patienten bakom sjukdomen. Ett vidare begrepp är välkommet för patienten, anhöriga men också samhället, vilket genomsyrade dessa dagar i Lund. Den friska patienten har funnits där och ska betraktas och behandlas med bred ansats genom terapeutiska, holistiska och empatiska ”glasögon”. Denna kurs var ett gott exempel på det.

JOHAN LÖKK
Professor, överläkare,
Karolinska Universitetssjukhuset
johan.lokk@regionstockholm.se

Varför är sömnen så essentiell att vi spenderar en tredjedel av vår tid på att sova? Varför är sömnbesvär en riskfaktor för demenssjukdomar som Alzheimers och Parkinsons sjukdom? En av orsakerna till detta finns i något så trivialt som ryggmärgsvätskan och dess rörelser. **Iben Lundgaard**, docent vid Lunds universitet, berättar mer om det glymfatiska systemet i denna artikel.



Det glymfatiska städningssystemet kopplar sömnbrist till neurodegenerativa sjukdomar



UPPTÄCKTEN

Vi börjar år 2012, där man i danska Maiken Nedergaards laboratorium i Rochester, i norra hörnet av staten New York, använde 2-foton-mikroskopi i mushjärnor för att avbilda ryggmärgsvätskans rörelser. Denna metod som använder laserbaserat mikroskopi av hjärnan utvecklades redan under 1990-talet men forskare hade mest intresserat sig för att studera neuroner och de mycket snabbt responderande mikroglia, hjärnans immunceller, med denna metod. I Maikens labb injicerade man ett fluorescerande spårämne i ett av ryggmärgsvätskans rum, cisterna magna, som finns strax under hjärnhinnan bakom lilla hjärnan. Efter injektionen riktade de 2-foton-mikroskoplinsen mot hjärnbarken. Inom minuter observerade de att spårämnen från ryggmärgsvätskan framträdde och flödade in i hjärnan kring kärlen. Ryggmärgsvätskan följde artären från hjärnytan in i hjärnan. Detta enkla försök var grunden till kunskapen om det glymfatiska systemet. Plötsligt hade man upptäckt att ryggmärgsvätskan alltså inte stannar kvar i hjärnans ventriklar eller subaraknoidalrummet utan genomströmmar hela hjärnan, som en flod. Och i likhet med hur en flod transporterar bort löst material och skräp, rensar det glymfatiska systemet hjärnvävnaden från lösta ämnen.

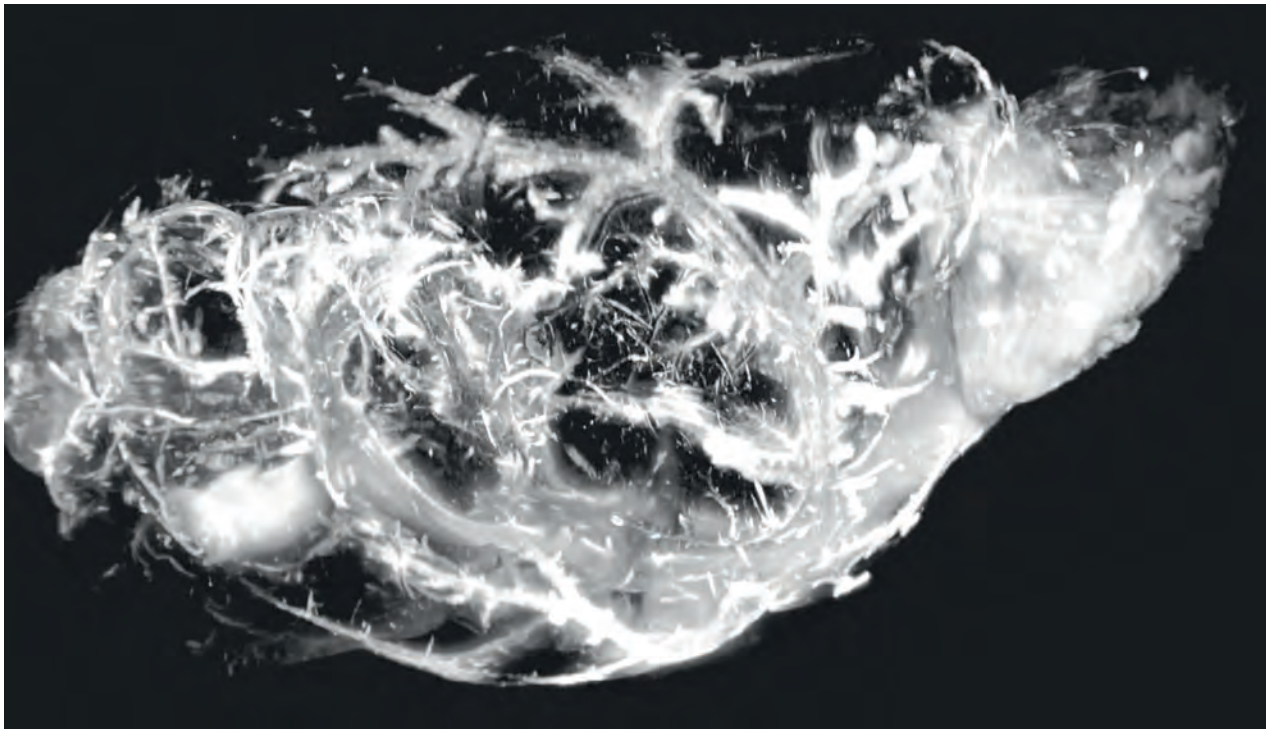
I samma artikel upptäckte man även att det glymfatiska systemet är beroende av vattenkanalen aquaporin 4. Aquaporin 4, som i hjärnan bara uttrycks i gliaceller av typen astrocyter, är koncentrerat i ”fotprocesserna” som finns kring kärl. Därför fick systemet namnet det glymfatiska (glia-lymfatiska) systemet. När aquaporin 4 elimineras i möss fungerar det glymfatiska systemet mycket sämre. Av den anledning

”Och i likhet med hur en flod transporterar bort löst material och skräp, rensar det glymfatiska systemet hjärnvävnaden från lösta ämnen.

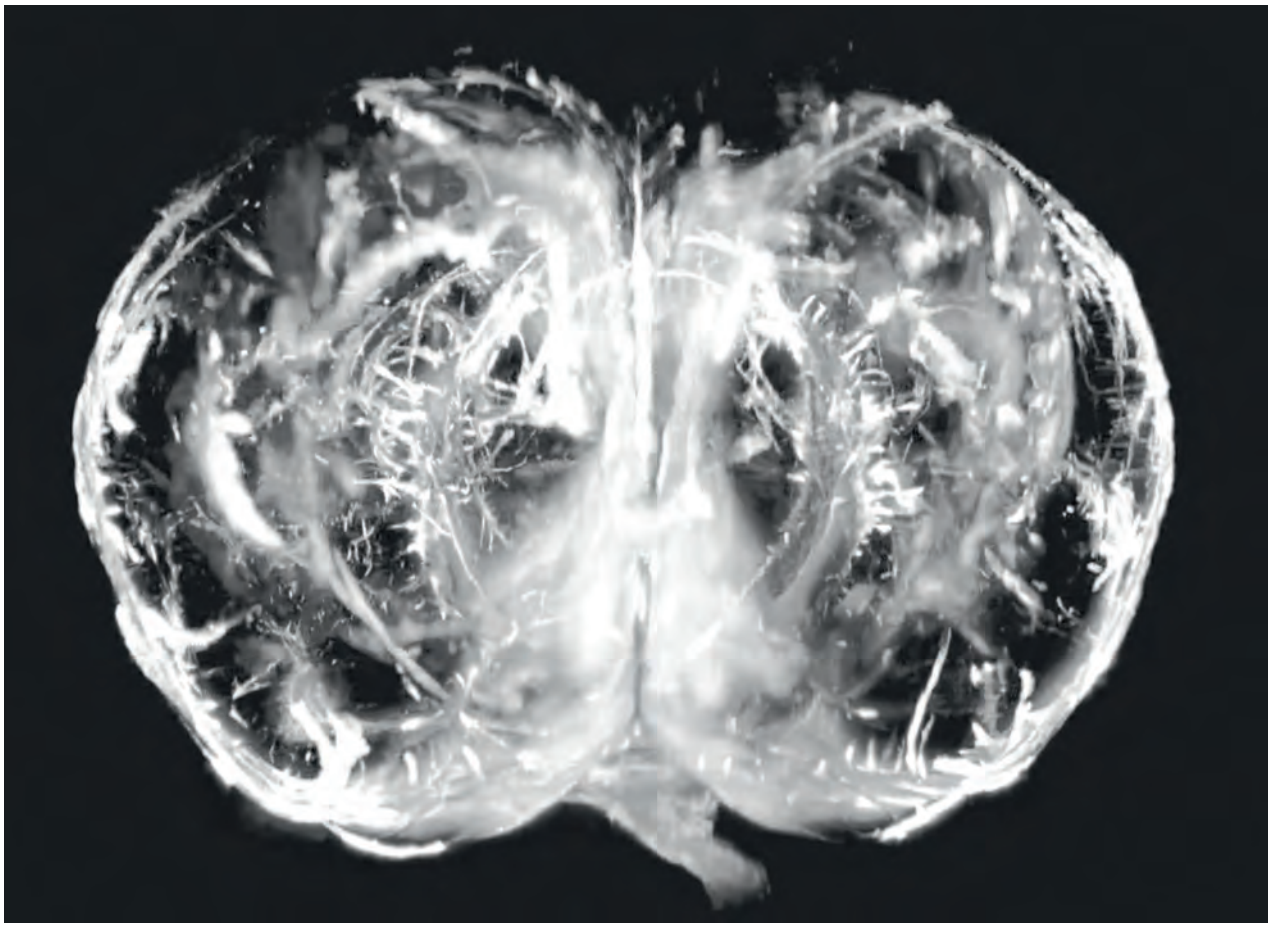
kunde en ny roll hos astrocyters funktion beskrivas, vilken är mer specifik än generell homeostas och ”förmedlingen” av ny likvor till hjärnan förklarar varför en vattenkanal finns i hög koncentration kring kärl som i hjärnan är väldigt tajta.

RELATION TILL DEMENSSJUKDOMAR

När det glymfatiska systemet slogs ut via genetisk manipulation i möss såg man även att avlägsnandet av beta-amyloidpeptid försämrades i hjärnan. Alzheimermöss med dålig glymfatisk funktion bildade fler plack och hade försämrat minne jämfört med alzheimermöss med normal glymfatisk funktion. Här har man då ett system som kan förhindra viktiga aspekter av alzheimerpatologi såsom mängd av beta-amyloid samt plack. Post mortem-analys av människohjärnor visade att aquaporin 4-vattenkanalerna var lokaliserade kring kärl, men var så i lägre grad i alzheimerpatienter jämfört med icke-dementa personer av samma ålder. Dessa upptäckter tillsammans vittnar om ett system som är beroende av glia-celler och som tar bort beta-amyloid. Med det glymfatiska systemet har man då ett verktyg som man kan för-



Det glymfatiska systemet i en mushjärna. Ett fluorescerande spårämne injicerades i musens ryggmärgsvätska och med hjälp av ett 'lightsheet' mikroskop kan hela hjärnan avbildas. Den vita färgen är spårämnena och man ser var ryggmärgsvätskan tar sig in i och genomströmmar hjärnan. Bild från sidan.



Här har bilden av mushjärnan tagits framifrån.

söka använda för att förhindra sjukdomar där proteiner ackumulerar och klumpar ihop, såsom Alzheimers sjukdom. Senare fick man även evidens för att det glymfatiska systemet är relevant för att förhindra Parkinsons sjukdom.

KOPPLINGAR TILL SÖMNFORSKNING

I de första försöken där det glymfatiska systemet studerades var mössen sövda. Det ledde till ytterligare frågor: Finns detta system bara i ett artificiellt tillstånd under påverkan av narkosmedel? För att det glymfatiska systemet ska kunna ha betydelse på riktigt var det viktigt att systemet också förekom i ett mer fysiologiskt relevant tillstånd. Forskarna upprepade försöken med möss i vaket tillstånd. De såg då nästan ingen aktivitet av systemet. De upprepade då försöken i möss som fick sova på mikroskopen. I naturligt sovande möss såg man att systemet var lika aktivt som i sövda möss. Detta blev publicerat i tidningen Science i 2013 och väckte ännu mer intresse än den första artikeln, inklusive många artiklar i vanliga tidningar. Det glymfatiska systemet var nu etablerat som ett nytt forskningsområde, och har även inspirerat till ytterligare forskning kring kopplingar mellan sömn och demenssjukdomar. Vad händer då under sömn? Man vet nu att cellerna krymper under sömn och ger mer plats så att likvor kan ta sig från det perivaskulära utrymmet helt in i hjärnan och få access till lösta ämnen i de interstitiella rummen. Särskilt djupsömn samt liknande hjärnaktivitet, med långsamma delta-vågor, i sövda möss är gynnsamma för det glymfatiska systemet, även om det inte är känd varför. Dygnsrytmen medverkar också till det glymfatiska rengöringssystemet. Det finns flera aquaporin 4-vattenkanaler i astrocyternas fotprocesser kring kärlen under sömn-fasen av dygnet. En 30 år gammal dansk-svensk studie, som visade en flertalet gånger högre likvorproduktion på natten jämfört med på dagen, fick nu ny relevans – man kan säga att även ”rengöringsmedlet” i form av ny likvor är mer tillgängligt i sömnfasen. Det finns därmed olika processer som samverkar och leder till en bättre städning av hjärnan medan vi sover och på natten.

KVARSTÅENDE FRÅGOR

Om vår hjärna är utrustad med detta städningssystem som kan avlägsna beta-amyloid innan det klumpar ihop – varför är då Alzheimers sjukdom så vanlig? Tyvärr är det så med det glymfatiska systemet som mycket annat: Dess funktion avtar med åldern. Förmodligen börjar aktiviteten att avta kring medelåldern. Alzheimers sjukdom inträffar ofta ungefär 15–20 år därefter, vilket kan förklaras med att beta-amyloid bildas ett tag, sedan uppstår plack och demens parallellt. Det finns nu en stor mängd av data både från möss, stora däggdjur samt människor som alla pekar på att det glymfatiska systemet är viktigt för att förhindra Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Hur långt har vi då kommit kliniskt sett? Flertalet grupper jobbar på att tillverka en dia-

gnostik av det glymfatiska systemet i människor. Det har funnits flera teorier som använder olika MR-avbildningstekniker med detta syfte. Men med MR-upplösning går det inte att avbilda det glymfatiska systemet som perivaskulärt flöde kring kärl som i möss, och man tvingas därför till mer kreativa metoder. Olika metoder syftar därför på att kvantifiera vätskerörelser i hjärnan och korrigera för dem som var blodflöde. Det finns ett flertal lovande forskningsframsteg inom detta, men validering av detta som glymfatisk flöde eller en ”proxy” för glymfatisk flöde är fortfarande inte etablerad. Först när man har ett verktyg som kan diagnostisera ett dåligt glymfatiskt flöde kan vi få slutliga bevis för att försämrad glymfatisk funktion i människor är en riskfaktor för demenssjukdomar.

HUR KAN VI STYRA DET GLYMFATISKA SYSTEMET?

Har vi då ett ”reglage” som vi kan använda för att skruva upp det glymfatiska systemet? Master-regulatorn av det glymfatiska systemet är sömn och vi vet att djup sömn är speciellt gynnsamt för det glymfatiska systemet. Ett mål skulle därför kunna vara en mer utförlig behandling av olika sömndiagnoser eller helt nya droger eller terapier som kan främja djup sömn. Det glymfatiska systemet är ett fysiologiskt system som beror på många faktorer såsom hjärtslag och likvorrörelser generellt och är också beroende av andetag. När en klinisk diagnos för glymfatisk funktion är tillgänglig kommer det att vara möjligt att undersöka om exempelvis djup andning kan främja det glymfatiska systemet. I relation till detta vet vi också att träning är bra för det glymfatiska systemet. Kärlfysiologi är också viktigt för det glymfatiska systemet och högt blodtryck är väldigt negativt för dess funktion. Flertalet forskargrupper har visat att en låg dos av alkohol är främjande för det glymfatiska systemet, och det finns tecken på att kärlen och speciellt kärlvidgande är viktigt.

Aquaporin 4-vattenkanalerna i astrocyter är väldigt viktiga för det glymfatiska systemet, och det forskas i att ta fram läkemedel som kan främja flödet av vatten genom dessa på molekylär nivå. Detta mål kan vara olönsamt, eftersom lokaliseringen av aquaporin 4-vattenkanalerna – och därför riktningen – förmodligen är viktigare än hur mycket vatten som de kan transportera.

Sammanfattningsvis är sömn, kärlhälsa och fysisk aktivitet alla faktorer som påverkar det glymfatiska systemet i positiv riktning. Det kan vara ytterligare en orsak till att ta sig tid att få en god natts sömn.

I Lund arrangeras ett internationellt symposium om det glymfatiska systemet den 17–20 juni. Läs mer på glymphaticsymposium.com.

Foto: KENNET RUONA

IBEN LUNDGAARD
Docent vid Lunds universitet
iben.lundgaard@med.lu.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.

Neurologi I SVERIGE

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

Posttidning B/Ej retur
Avs Pharma Industry Publishing
c/o Convendum
Box 6019
SE-102 31 STOCKHOLM

AQUIPTA▼
(atogepant) tabletter

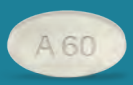
NYHET!

Första orala förebyggande CGRP-antagonisten för både episodisk och kronisk migrän[1]

Subventionerat för kronisk migrän*

Scanna QR-koden för mer information om AQUIPTA eller besök **www.aquipta.se**

Rekommenderad dos:
60 mg, en gång om dagen[2]



▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Referens: 1. www.fass.se 2. Aquipta (atogopant) SPC

Subvention med begränsning **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.*

AQUIPTA® (atogepant). Analgetika, kalcitoningenrelaterade peptid (CGRP)-antagonister **(ATC: N02CD07)**, tablet 10 mg, 60 mg (Rx,(F)). Sväljes hela. **Indikation:** migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** vid samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare eller OATP-hämmare, vid kraftigt nedsat njurfunktion samt vid terminal njursjukdom är den rekommenderade dosen 10 mg en gång dagligen. Ska undvikas hos patienter med svår nedsat leverfunktion. **Fertilitet, graviditet och amning:** rekommenderas inte under graviditet eller hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Okänt om atogepant passerar över i bröstmjölk. För ytterligare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén:** 2023-08-11. AbbVie AB, Box 1523, 171 29 Solna, +46 (0)8 684 44 600, info@abbvie.se. SE-AQP-230003_v2, dec 2023

SE-AQP-230006_v2, jan 2024

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

AQUIPTA▼
(atogepant) tabletter