

Neurologi i för- vandling – från diagnostisk till terapeutisk disciplin



ANJA SMITS, docent, överläkare, neurologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
anja.smits@neurologi.uu.se

GUNNAR ANDSBERG, med dr, bitr överläkare, neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund

PETER M ANDERSEN, docent, överläkare, neurologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

MAGNUS ANDERSSON, docent, överläkare, neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

STEN FREDRIKSON, professor, överläkare, neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

MARTIN GUNNARSSON, med dr,

ST-läkare, neurokliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

EVA KUMLIEN, docent, överläkare, neurologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

JAN LYCKE, docent, överläkare, neurologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

SVEND MARUP JENSEN, överläkare, neurologisektionen, medicinkliniken, Helsingborgs lasarett

INGELA NILSSON REMAHL, med dr, överläkare, neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

DAG NYHOLM, med dr, ST-läkare, neurologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Banbrytande forskningsresultat inom neurovetenskap har hamnat i fokus under senare tid, och flera Nobelpris i medicin har en direkt koppling till neurosjukvård, såsom priset år 2000 till professor Arvid Carlsson, vars studier av hjärnans signalsubstanser blev grunden för behandling av Parkinsons sjukdom. Som en följd av denna dramatiska kunskapsökning inom neurovetenskaplig grundforskning har neurologi som medicinsk specialitet genomgått en oerhört snabb utveckling under de senaste tio åren och förvandlats från en övervägande diagnostiserande disciplin till en behandlande specialitet av delvis intensivvårdskaraktär. Nya gränsområden finns t ex med interventionell neuroradiologi och funktionell neurokirurgi. De förändrade möjligheterna till terapeutisk intervention gäller flera av nervsystemets sjukdomar och berör stora patientgrupper, som patienter med stroke, epilepsi, multipel skleros och Parkinsons sjukdom.

Med denna artikel vill vi närmare belysa den utveckling som skett inom vår disciplin, mot bakgrund av de krav som ställs på modern neurosjukvård.

Stroke

Årligen drabbas ca 35 000 personer av stroke i Sverige, och stroke är den tredje vanligaste dödsorsaken efter hjärtinfarkt

och cancer [1]. Förblir incidensen oförändrad kommer antalet strokepatienter att öka med en allt större andel äldre i befolkningen [2]. Komplexiteten i utredningen och behandlingen av stroke har ökat starkt de senaste decennierna. Några av de viktigaste förändringarna är följande.

1) NINDS-studien, publicerad 1995 [3], visade att intravenös trombolysbehandling är effektiv vid ischemisk stroke. Det har inneburit ett paradigmskifte för den akuta handläggningen av strokepatienter, och i dag vet vi att denna behandling kan ges på både större och mindre sjukhus utan ökad risk jämfört med ursprungliga studier [4, 5]. Detta första steg är början på en förväntad, fortsatt stark utveckling av strategier för rekanalisering av blodkärl vid akut stroke. Viktiga frågor som återstår att besvara är den bortre tidsgränsen för behandling, åldersgränser, tekniker för rekanalisering och hur vi bäst använder neuro-radiologiska metoder för optimal selektion av patienter.

2) Strokepatienter som får organiserad sjukhusvård på en strokeenhet har större sannolikhet att överleva, vara oberoende och bo i eget boende än patienter som vårdas på allmän internmedicinsk avdelning [6]. Att detta har visats i vetenskapliga studier har inneburit tyngd åt ett förändringsarbete som innebär att majoriteten av strokepatienter vårdas på strokeenheter i dag [1].

3) Den gynnsamma strokeförebyggande effekten av karotiskirurgi vid symtomgivande karotisstenos halveras vid en fördröjning på mer än två veckor och halveras ytterligare om kirurgi inte möjliggörs inom fyra veckor efter TIA eller lindrig (minor) stroke. Detta ställer krav på en effektiv samorganisation mellan stroke- och kärllirurgiska enheter [7].

4) Den senaste utvecklingen inom neuroradiologi ger möjligheter att avbilda den akuta ischemiska processen och därmed bättre förstå de underliggande orsakerna hos den enskilda patienten [8] (Figur 1).

Sammanfattningsvis skärper de senaste årens kunskapsutveckling inom strokevården kraven på kompetens och organisation. Grundläggande för korrekt handläggning av strokepatienter är värdering av neurologiska symtom och ingående kunskap om hjärnan och dess unika, komplexa respons vid stroke. Neurologiskt skolade läkare bör därför ha en självklar funktion i såväl den akuta handläggningen och utredningen på strokeenheten som vid rehabiliteringen av strokepatienter.

Multipel skleros

Multipel skleros (MS) är, efter trauma, den vanligaste orsaken till förvärvat neurologiskt handikapp hos unga vuxna. Med

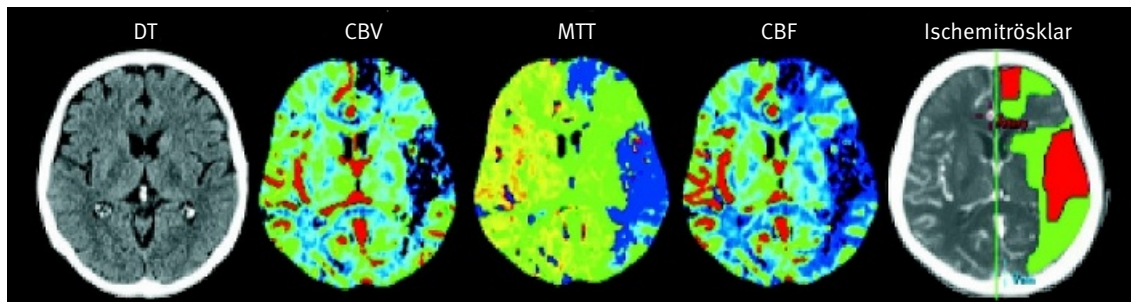
SAMMANFATTAT

Parallellt med kunskapsutvecklingen inom neurovetenskaplig grundforskning under de senaste decennierna har neurologi som disciplin förvandlats från en diagnostiserande till en alltmer behandlingsinriktad specialitet.

Snabb intervention eller tidigt insatt behandling vid neurologiska sjukdomar, som stroke och MS, är i många fall avgörande för att hämma skademekanismerna, bevara nervsystemets funktioner och påverka sjukdomens förlopp i positiv riktning.

Nya, effektiva behandlingsmetoder finns i dag vid t ex epilepsi och Parkinsons sjukdom, som i betydligt större utsträckning än tidigare medför vidmakthållen funktionsgrad och arbetsförmåga och förbättrad livskvalitet.

Denna glädjande utveckling inom neurologi ställer samtidigt helt nya krav på svensk neurosjukvård i form av förbättrade resurser för både akut omhändertagande och uppföljning av patienter med neurologisk sjukdom.



Figur 1. Ischemisk stroke orsakad av splittrad embolus. Denne patient insjuknade akut med global afasi, homonym hemianopsi åt höger och högersidig hemipares. En timme efter insjuknandet genomfördes datortomografisk undersökning för ställningstagande till intravenös trombolys och eventuell neuroradiologisk intervention. Den vanliga datortomografin av hjärnan (DT) visade inget avvikande. I direkt anslutning till DT genomfördes perfusionsundersökningar med kontrastteknik för att avbildas den ischemiska processens karaktär och utbredning. Dessa visar bilden av en uppsplittrad embolus med nedsatt cerebral blodvolym (CBV), förlängd genomsnittlig passagetid (mean transit time, MTT) och nedsatt cerebralt blodflöde (CBF) inom både arteria cerebri medias och anteriora försörjningsområde på vänster sida. I den sista bilden har dessa perfusionsparadigm sammanvägts för att värdera sannolikt skadad vävnad, framställt i rött, och hotat räddningsbart hjärnparenkym, framställt i grönt (ischemitrösklar).

Foto: Roger Siemund, neuroradiologiska sektionen, Universitetssjukhuset i Lund

hjälp av det svenska MS-registret uppskattas antalet MS-sjuka i Sverige till 14 000–15 000. Tidigare studier visar att obehandlad MS efter ca 10 år övergår i en progressiv fas, och inom 15 år har 50 procent av MS-patienterna behov av gånghjälpmedel. MS kommer således att ge upphov till funktionsbortfall och arbetsförmåga med psykiska, sociala och ekonomiska konsekvenser för flertalet drabbade.

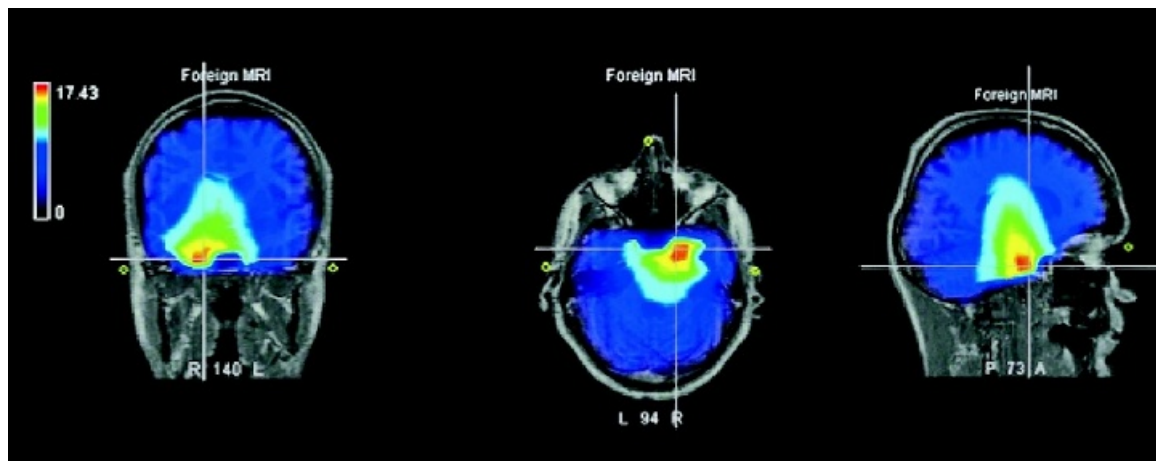
Situationen för den som i dag drabbas av MS har radikalt förändrats jämfört med tidigare. Tidig diagnos och terapi i samband med sjukdomsdebuten har möjliggjorts genom en exceptionell kunskapsutveckling, där särskilt MRT bidragit till att förändra diagnosen och ökat möjligheten att följa sjukdomsaktiviteten. Många tidigare paradig om MS har reviderats under de sista två decennierna: 1) Sjukdomen är mer eller mindre ständigt aktiv trots klinisk stabilitet. Långtidsuppföljningar visar att endast 10–15 procent av patienterna har ett godartat förlopp med ingen eller endast beskedlig neurologisk påverkan. 2) MS-lesionerna är inte enbart demyeliniserande utan omfattar även axonal skada och kan påvisas också i kortext med tidig cerebral atrofiutveckling som följd. 3) Det finns tidigt en tydlig koppling mellan inflammatorisk aktivitet och irreversibla CNS-skador, medan sjukdomens senare förlopp påminner mer om neurodegenerativa sjukdomar. 4) Det har visat sig att terapi har störst påverkan på förloppet om den inleds tidigt efter klinisk debut [9–11]. Det har också visats att den långsiktiga effekten av de immunmodulerande terapierna betainterferon och glatirameracetat dämpar risken för progressiv sjukdomsutveckling.

Sedan 2006 kan de patienter som har högst sjukdomsaktivitet erbjudas läkemedlet natalizumab [12]. Natalizumab sänker skovfrekvensen med 70 procent (jämfört med 30 procent för tidigare immunmodulerande behandlingar), minskar utvecklingen av neurologisk funktionsnedsättning, minskar antalet nya MS-lesioner på MRT samt har positiva effekter på livskvalitet och kognitiv förmåga. Flera svenska MS-centra deltar i prövningar av nya MS-läkemedel, däribland peroral terapi som i fas II-studier visat goda resultat.

Hälsoekonomiska studier visar att endast 10 procent av kostnaderna för MS utgörs av läkemedelskostnader [13]. Kostnaderna är direkt kopplade till funktionsgraden, och patienterna med svårast sjukdom ger upphov till sju gånger högre kostnad än de med endast lindrig funktionspåverkan. Nya, effektiva läkemedel kan följaktligen leda till betydande samhällsekon-



Figur 2. En patient med avancerad Parkinsons sjukdom som behandlas med Duodopa via intraduodenal infusionspump. Trots mångårig sjukdom klarar han att leva ett aktivt liv under många timmar av dygnet, som illustreras här genom renoveringsarbetet han utför av sitt sommarhus.



Figur 3. Epilepsikirurgiutredning, där elektriska fält för spikepotentialer implementerade på en MR-bild visar ett epileptiskt fokus i höger temporallob.

Foto: Epilepsiteamet, Akademiska sjukhuset, Uppsala

miska besparingar. Detta ställer krav på tidig diagnostik och behandling i omhändertagandet av patienter med MS. De stora förhoppningarna om en påtaglig ändring av sjukdomsförloppet, vidmakthållen funktionsgrad och arbetsförmåga samt förbättrad livskvalitet för de MS-sjuka kan endast infrias med ökade resurser till neurologin.

Parkinsons sjukdom

I dag beräknas 15 000–20 000 personer i Sverige vara drabbade av Parkinsons sjukdom. Prevalensen av sjukdomen ökar i takt med att befolkningen åldras. Incidensen är ca 1 500 per år [14], och livslängden för patienter med Parkinsons sjukdom är med modern behandling nästan som hos övriga i befolkningen [15]. Den parkinsonsjuke patienten genomgår tre sjukdomsfaser. Den första innebär gradvis debut av symtomen hypokinesi, tremor och rigiditet. Patienten erhåller ofta sin diagnos först något till några år efter symtomdebuten. Under sjukdomens andra fas har patienten god effekt av tillgängliga läkemedel: L-dopa-preparat i kombination med dopaminagonister och enzymhämmare. Under den tredje fasen, komplikationsfasen, drabbas patienten av kraftiga svängningar i motoriken, från stelhet till överörlighet, med allt kortare tid av dygnet med normalt eller nära normalt rörelsemönster [16].

De senaste tio åren har antalet godkända läkemedel vid Parkinsons sjukdom mer än fördubblats i Sverige, och det finns sedan helt nyligen möjligheter att behandla svåra motoriska fluktuationer under komplikationsfasen med infusionspumpar [17]. Läkemedlet Apomorfin, en dopaminagonist, kan administreras via injektionspenna vid tillfälliga, plötsliga stelhetsattacker eller via kontinuerlig subkutan infusion med pump [18]. En annan av dessa infusionsbehandlingar, Duodopa, är utvecklad i Sverige och sprids sedan 2004 i Europa [19] (Figur 2). Stereotaktiska ingrepp med djupelektrostimulering är ytterligare en avancerad behandlingsstrategi som används vid svår parkinson sedan tioalet år.

Förutom de klassiska motoriska symtomen finns en mängd icke-motoriska symtom [20] som uppmärksammas alltmer de senaste åren och som kräver bedömning och behandling i multidisciplinära parkinsonsteam. Demens är en vanlig komplikation till parkinson, där det också sedan nyligen finns vissa behandlingsmöjligheter [21].

Tidigt i sjukdomsförloppet, och då patienten övergått till komplikationsfasen, bör han/hon skötas av specialist i neurologi [22]. I Storbritannien har det föreslagits att samtliga patienter med misstänkt parkinson ska remitteras till neurolog redan vid sjukdomsdebuten för att sedan ha tillgång till sin neurolog under hela sjukdomsförloppet [23]. En amerikansk stu-

die från 2007 visar att vårdkvaliteten är signifikant bättre för patienter som behandlas av neurolog än av icke-neurolog [24].

Epilepsi

Epilepsi är ett samlingsbegrepp för en rad olika sjukdomstillstånd som skiljer sig åt beträffande etiologi, anfallstyp, EEG-fynd, prognos och behandling [25]. Vanliga orsaker till epilepsi är stroke, tumör, neurodegenerativa sjukdomar och trauma [26]. Ärftliga faktorer är sannolikt avgörande för de idiopatiska epilepsiformerna. Epilepsi förekommer hos 0,5–1,0 procent av befolkningen, vilket innebär att det finns ca 60 000 patienter med epilepsi i Sverige, varav 10 000 är barn [27].

Patienter med misstänkt epilepsi bör utredas av neurolog respektive barnneurolog, då olika epileptiska syndrom har olika prognos och behandlas med olika metoder. Epilepsi leder ofta till omfattande sociala, arbetsrelaterade och psykologiska konsekvenser. Risker associerade med okontrollerade epileptiska anfall innefattar ökad dödlighet, ökad förekomst av andra, framför allt psykiatriska, sjukdomar och minskad livskvalitet [28]. De flesta epilepsipatienter svarar bra på farmakologisk behandling, men en inte obetydlig andel (ca 30 procent) är medicinskt refraktär [29]. Förutom redan etablerade läkemedel har det i Sverige sedan 1990 registrerats mer än tio nya läkemedel mot epilepsi.

De viktigaste icke-farmakologiska behandlingsmetoderna innefattar resektiv kirurgi och nervstimulering. Epilepsikirurgi är en evidensbaserad behandling vid fokal epilepsi, där man kan förvänta sig anfallsfrihet i upp mot 70 procent av fallen hos patienter med temporallobutlösta anfall [30]. Epilepsikirurgiska utredningar ställer stora anspråk på högspecialiserad kunskap och tillgång till moderna utbildningsmetoder, såsom långtidsregistrering med video-EEG, analys av elektriska eller magnetiska dipoler, positronemissionstomografi (PET), single photon emission computed tomography (SPECT) och MR-spektroskopi (Figur 3).

Neuropsykologiska undersökningar är essentiella för utvärdering av operationskandidater. Vagusnervsstimulering kan vara ett alternativ för patienter med medicinskt refraktär epilepsi som av olika anledningar inte kunnat erbjudas ett opera-

»... vilket riskerar att den utveckling som vi ser i dag inte kan komma neurologiskt sjuka till del och att effektiva behandlingar inte kan erbjudas patienter i landsändar där neurologi helt eller nästan saknas som disciplin.«

tivt ingrepp. Vid svår symtomatisk epilepsi hos barn kan ketogen diet ges som en ytterst specialiserad behandlingsform. Psykologiska behandlingsformer som bygger på kognitiv beteendeterapi är under utveckling för att ge bättre livskvalitet för patienterna. Epilepsiteam har tillkommit för att trygga varje individs behov av medicinsk behandling, omvårdnad och rehabilitering.

Tillgång till neurologspecialist med specifik kunskap om vilka behandlingsmöjligheter som är realistiska för patienter med svårbehandlad epilepsi är i dag tyvärr ingen självklarhet i de olika delarna av landet. Frågan om nationella riktlinjer för epilepsisjukvården är högaktuell och har nyligen diskuterats i en interpellationsdebatt i riksdagen med representanter från Svenska epilepsiförbundet.

Amyotrofisk lateral skleros

Vår kunskap om amyotrofisk lateral skleros (ALS) har ökat betydligt under de senaste 15 åren [31]. I analogi med andra neurodegenerativa sjukdomar har man hittat flera olika sjukdomsgener som vardera kan förklara uppkomsten av sjukdomen hos några procent av alla patienter. För ALS har hittills sex sjukdomsgener identifierats. Mutationer i genen som kodar för superoxidismutas typ 1 (SOD1) är vanligast och har påvisats hos 6 procent av alla ALS-patienter. Under 2008 planeras i USA de första behandlingsförsöken med sk DNA-anti-sense-oligonukleotider att utföras på patienter med SOD1-mutationer.

Övriga neurologiska sjukdomar

Det har skett dramatiska utvecklingar de senaste åren när det gäller diagnostik och behandlingsmöjligheter inom flertalet övriga neurologiska områden. Begränsat utrymme gör det tyvärr omöjligt att ange den i många fall avgörande betydelse som

neurologspecialister har i ett optimalt omhändertagande av patienter med svår akut eller kronisk huvudvärk, neurogenetiska sjukdomar, nerv- och muskelsjukdomar, vissa former av demenssjukdomar, hjärntumörer m fl.

Neurologin dåligt utbyggd i Sverige

Sammanfattningsvis har neurologin under de senaste decennierna genomgått en omfattande förvandling från diagnostiserande till behandlande disciplin. Vid många neurologiska sjukdomar är tidig och säker diagnostik samt tidig och effektiv intervention avgörande för att hämma skademekanismerna, bevara de neuronala funktionerna och därmed förändra sjukdomsförloppen i positiv riktning. Dessa förändringar kommer att beröra tusentals individer, som nu eller i framtiden drabbas av neurologisk sjukdom.

Helt nya krav ställs därmed på svensk neurosjukvård med ökade insatser inom akutneurologin och för initiering, uppföljning och utvärdering av avancerad behandling av kroniska neurologiska sjukdomar. Tyvärr är neurologin i Sverige dåligt utbyggd jämfört med flertalet länder i Europa (se sidan 2428 i detta nummer), vilket riskerar att den utveckling som vi ser i dag inte kan komma neurologiskt sjuka till del och att effektiva behandlingar inte kan erbjudas patienter i landsändar där neurologi helt eller nästan saknas som disciplin.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter M Andersen har ett advisory board-uppdrag för Hoffman La Roche. Sten Fredrikson har fått ersättning för utbildning från Bayer-Schering Pharma, Biogen-Idec, Sanofi-Aventis och Serono. Eva Kumlien har ett advisory board-uppdrag för UCP-Pharma. Jan Lycke har erhållit forskningsanslag från Biogen-Idec. Dag Nyholm har ett konsultuppdrag för Solvay Pharmaceuticals.*

REFERENSER

- Öppna jämförelser av hälso- och sjukvårdens kvalitet och effektivitet. Stockholm: Socialstyrelsen; 2007. SKoL: 2007.
- Hallström B, Jönsson AC, Nerbrand C, Norrving B, Lindgren A. Stroke incidence and survival in the beginning of the 21st century in southern Sweden: comparisons with the late 20th century and projections into the future. *Stroke*. 2008;39:10-5.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-8.
- Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ*. 2005;172:1307-12.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-82.
- Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*. 2006;5:755-68.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001;357:1576-82.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *CHAMPS Study Group*. *N Engl J Med*. 2000;343:898-904.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1β delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006;67:1242-9.
- Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ*. 2006;7:75-85.
- Herlofson K, Lie SA, Arslan D, Larsen JP. Mortality and Parkinson disease: A community based study. *Neurology*. 2004;62:937-42.
- SWEMODIS – Swedish Movement Disorder Society. Svenska riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom. *SWEMODIS*; 2007.
- Nyholm D, Aquilonius SM. Levodopa infusion therapy in Parkinson's disease: state of the art in 2004. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27:245-56.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5:235-45.
- Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing*. 1999;28:99-102.
- NICE guidelines – National Institute for Health and Clinical Excellence. Parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care. London: NICE; 2006.
- Cheng EM, Swartztrauber K, Siderow AD, Eisa MS, Lee M, Vassar S, et al. Association of specialist involvement and quality of care for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:515-22.
- Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1996;37:224-9.
- Tomson T, Beghi E, Sundqvist A, Johannessen SI. Medical risks in epilepsy: a review with focus on physical injuries, mortality, traffic accidents and their prevention. *Epilepsy Res*. 2004;60:1-16.
- Turner MR, Bakker M, Sham P, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2002;3:15-21.