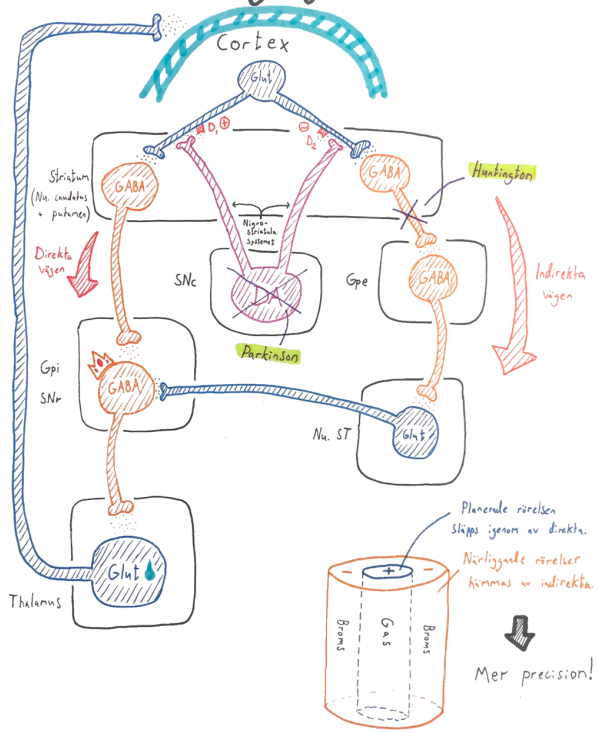
Davids K5 neurokompendium

Linköpings universitet
HT 2018

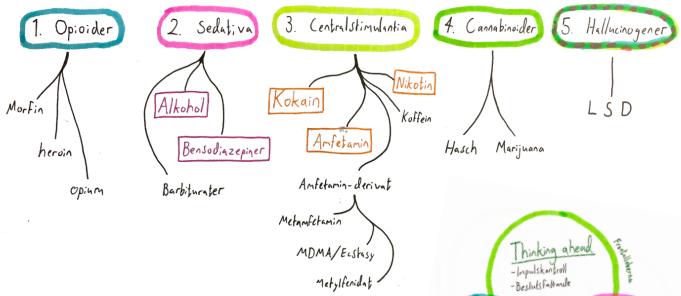
David Homelius

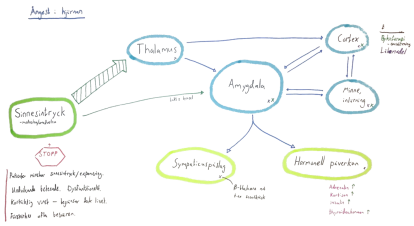
Basala ganglierna



Mer precision!

Huvudgrupper av beroendemedel enl. WHO

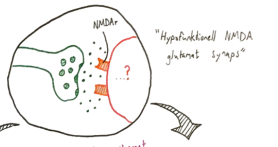


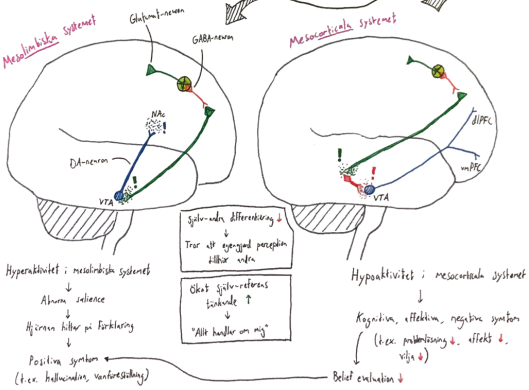


Schizofreni

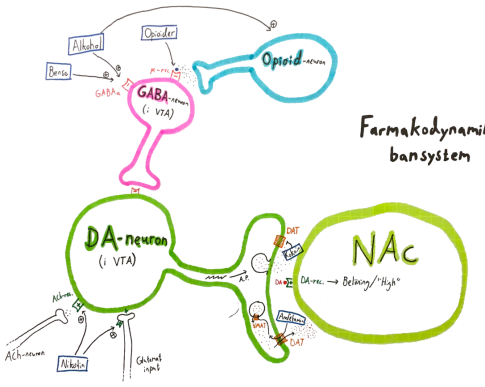
Riskfaktorer: (Okänd etiologi)
- Ärftlighet (50%) - "Second hit-teorin"
- Manligt kön
- Stress, trauma, migration, svårigheter i barndomen
- Förlossningskomplikation → hjärnskada
- Virusinfektion under 2a trimestern

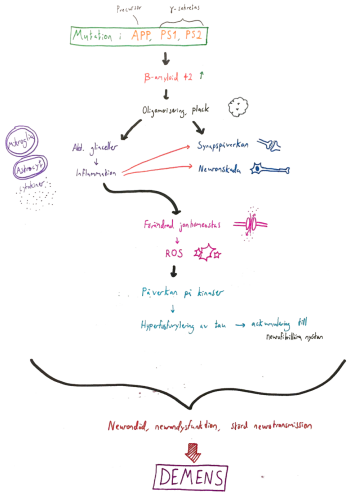
→ Hypofunktion hos NMDA-receptorer på GABA-interneuron i PFC → Obalans i dopaminsystemen





Farmakodynamik: bansystem





Patofysiologiska teorier - Affektiva sjukdomar

Riskfaktorer:
- Genetik (t.ex. SERT-gener) 60-90%
- Miljö (t.ex. misshandel i barndomen)

Stressorer → Sårbarhet → Svar → Depression

1. Monoaminhypotesen

↓ (DA) NE, 5-HT → (Uppregl. rec. ?) → Depressionssymtom

Depression tros bero på bristande akt. i monoaminerga neuroner. Mani tros bero att samma neuroner är "out of tune".

⊕ Antidepressiva läm ökar mängden monoaminer i synapklyftan.

⊕ Tryptofan-utfodringsstudien visade att 5-HT brist kan initiera depression (⊖ DM man har störtlighet för tidigare dep.)

⊖ Patofysiologi är omodellerar vid antidepressiv behandling men behandlingseffekt har 2-3 veckor.

2. Endokrina systemet och "Stress-BDNF hypotesen"

Depressionsjuk → störd HPA-axel → kortisol ökar → → sämre tidigare på morgonen (sömnproblem)

STRESS? (← Psykoterapi)

HPA-axeln: CRH ↑ → ACTH ↑ → Kortisol ↑

(Antidepressiva läm) → Monoaminer ↓ (?) → Stimulering av BDNF-transkription ↓

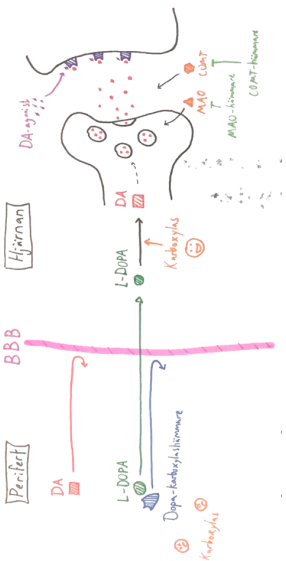
BDNF ↓ → Neuronatrofi, cellstöd ↑ (av nitroglia) Neuroplasticitet, neurogenes ↓ → Hippocampus och PFC krymper → sämre hämning HPA-axeln → Kortisol ↑ (ond cirkel)

3. Inflammation

Sickness Syndrom - liknande symtom som depression. Inflammation tros vara inblandat hos vissa depressiva.

ProinFlm. cytokiner ↑ → Uppregl. av SERT i CNS ↑ → 5-HT ↓ → Depression

4. Neuroplasticitet

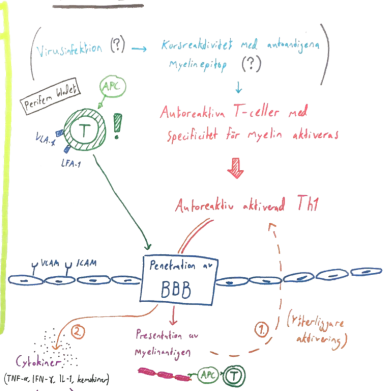


MS

Okänd etiologi

Riskfaktorer
- Genetik
  - HLA-DR2
  - (-Rec. för IL-2, IL-7)
  - Kvinnligt kön
- Miljö
  - Virusinfektion
  - Vit D brist
  - Rökning
  - Övervikt
  - etc.
- Ung ålder (ca 20-40 år)

(Virusinfektion (?) → Korsreaktivitet med autoantigena myelinepitop (?)) → Autoreaktiva T-celler med specificitet för myelin aktiveras → Autoreaktiv aktiverad Th1



*** Aktiv MS-lesion:**
- Demyelinisering
- Inflammatoriska celler
  - Mϕ
  - Lymfocyter

*** Gammal MS-lesion:**
- Atrofi, cellstöd
- Glios
- Trasiga axoner
- Lägre grad inflam.
- Utfallad demyelinisering

MS Symtom ← Störd signalöverföring ← DEMYELINISERING → Sämre även axonal skada.

Konduktionsblockad ←

Förord

Detta kompendium är helt gratis och fritt att dela med andra. Istället för att betala mig så uppmanar jag istället dig som läser att donera en valfri liten summa till Läkare Utan Gränser: https://lakareutangranser.se/stod-oss/ge-en-gava

Kompendiet innehåller översikter, inlärningsmål, tentafrågor, egna handmålade ritningar, relevanta filmtips, övergripande förklaringar och mer detaljerade sammanfattningar till varje basgruppsfall under tema NSPR under kurs 5 på läkarprogrammet vid Linköpings universitet.

Anteckningarna sorteras främst som:
- *Övergripande*
- *Kliniskt*
- *Patofysiologiskt*
- *Övrigt*
- *Tentafrågor*

Till läkarstudenter som läser detta vill jag nämna att det som alltid inte går att lita på studentskrivna kompendium då det finns en stor risk att jag har skrivit fel eller förstått något fel. Jag påstår inte heller att materialet är heltäckande även om mitt mål var att sammanfatta hela temat. Detta bör alltså inte ersätta föreläsningar eller eget läsande. Jag hoppas dock att kompendiet kan vara ett hjälpmedel för dig som läser.

Min största rekommendation är att du själv gör ett eget kompendium, ritar dina egna bilder och hittar på egna bisarra minnesregler som du kan dela med andra. Det är för mig det bästa sättet att lära mig på men också det roligaste sättet. Gör om ditt plugg och eviga slit till ett kreativt projekt. Det är aldrig försent att testa nya sätt att lära sig på. Om du lägger ner en del tid på det under terminen så blir åtminstone tenta-P lättare i slutändan.

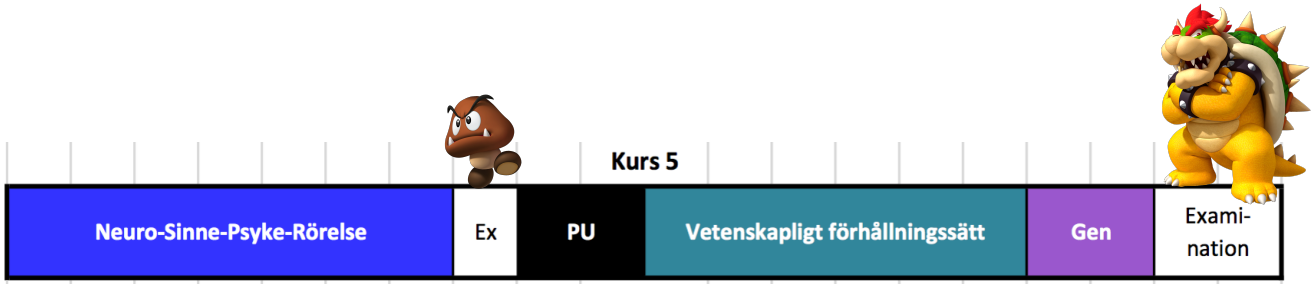
Ha en trevlig och lång läsning!

David Homelius
davho593@liu.se

Oktober 2018

Översikt K5

K5 är indelat i fyra olika teman. NSPR tar upp nästan hela första halvan av terminen och examineras därefter med en skriftlig MEQ-tenta (se Goomba). I slutet av terminen kommer en skriftlig MEQ-tenta som är en stadietenta (se Bowser) där vad som helst från K1-K5 kan komma med.



Översikt NSPR

NSPR i K5 är 7 veckor långt och handlar om sjukdomstillstånd i nervsystemet.

Fokus ligger på patofysiologiska mekanismer och principer kring diagnostik och behandling.

Upplägg
De första fyra veckorna handlar om psykiska sjukdomar och fördjupning av hjärnans högre funktioner. Detta läses parallellt efter funktion, t.ex. läses emotioner tillsammans med ångestsjukdomar.

1. *Ångest* (+ emotion)
2. *Beroende* (+ belöning)
3. *Psykos/schizofreni* (+ ADHD, autism och barns psykosociala utveckling)
4. *Affektiva sjukdomar*

De tre sista veckorna handlar om neurologi.

5. *Stroke*
6. *Neurodegenerativa sjukdomar*
7. *Multipel skleros och polyneuropati*

Andra saker som bör läsas trots att de inte har egna Editfall är:

- Smärta och smärtlindring
- Hjärntumörer
- Balans och yrsel
- Sömn/medvetslöshet
- Epilepsi

Föreläsningar kommer att gå igenom dessa ämnen.

Till sist bör hjärnans fysiologi och anatomi från K2 repeteras.

Förtydligande av lärandemål - NSPR

OBS. Lärandemålen kan förändras lite mellan olika terminer.

- ***Nivå A: Beskriva***
  - *Normal mental utveckling och utvecklingsneurologiska sjukdomar (”Neurodevelopmental disorders”).*

- ***Nivå B: Förklara***
  - *Reglering av högre funktioner såsom stämningsläge, motivation, emotion, minne och kognition.*
  - *Kritiska och sensitiva perioder i barnets psykosociala utveckling.*
  - *Störningar av högre funktioner, t.ex. ångestsjukdomar, beroende, affektiva sjukdomar, psykos, ADHD och autism.*
  - *Diagnostiska undersökningsmetoder vid sjukdomar och skador i nervsystemet.*
  - *Behandlingsprinciper för sjukdomar och skador i nervsystemet.*
  - *Degenerativa mekanismer, inlagrings- och inflammationsprocesser i nervsystemet.*
  - *Hjärntumörer och epilepsi.*
  - *Principerna för uppkomst av skador och regeneration i perifera nervsystemet.*
  - *Störningar av CNS:s blodförsörjning och omsättning av cerebrospinalvätska.*
  - *Vakenhet, sömn och medvetslöshet.*
  - *Smärta och smärtbehandling.*

- ***Nivå C: Generalisera/Tillämpa***
  - *Ischemi och celldöd i hjärnan.*
  - *Mekanismerna bakom farmakologisk behandling av sjukdomar i CNS.*
  - *Principerna för samspel mellan arv och miljö i psykiatriska sjukdomarnas patogenes.*

Innehållsförteckning

1. Ångest.....s. 7

2. Beroende.....s. 24

3a. Psykos & schizofreni.....s. 42
3b. Autism.....s. 55
3c. ADHD.....s. 60

4. Affektiva sjukdomar.....s. 67

5. Stroke.....s. 90

6a. Neurodegenerativa sjukdomar.....s. 124
6b. Parkinsons sjukdom.....s. 132
6c. Huntingtons sjukdom.....s. 150
6d. Alzheimers sjukdom.....s. 157

7a. Multipel skleros.....s. 169
7b. Polyneuropati.....s. 184

1. Ångest

I grunden en normal reaktion på en hotande situation. Dock besväras en tredjedel av befolkningen av ångest. Ångestsjukdomarna är de vanligaste förekommande psykiska sjukdomarna.

Inlärningsmål:

- *Nivå B:*
  - *Reglering av högre funktioner såsom stämningsläge, motivation, emotion, minne och kognition.*
  - *Störningar av högre funktioner, t.ex. ångestsjukdomar, beroende, affektiva sjukdomar, psykos, ADHD och autism.*
  - *Diagnostiska undersökningsmetoder vid sjukdomar och skador i nervsystemet.*
  - *Behandlingsprinciper för sjukdomar och skador i nervsystemet.*
- *Nivå C:*
  - *Principerna för samspel mellan arv och miljö i psykiatriska sjukdomarnas patogenes.*

Ångest är en stark oro/rädsla som tydligt känns i kroppen.
Det är obehagligt men ej farligt i sig. Dock kan det hindra personer från att leva som de vill.

Klinisk tabell

Epidemiologi	1/3 av befolkningen. 43% av kvinnor och 30% av män. (Folkhälsomyndigheten, 2016)
Symtom/ Kliniska tecken	Sympatikusaktivering: - hjärtklappning - hyperventilation - tremor - svettning - etc. Även psykologiska symtom som känslan av att man tappar kontroll, blir galen eller dör.
Utredning	- Djupgående anamnes! - Somatisk undersökning (för att utesluta annan orsak).
Behandling	Psykoterapi (t.ex. KBT), farmakologisk (t.ex. SSRI) eller kombination. Även informera om sjukdomen!

Patofysiologisk tabell

Etiologi/Riskfaktorer	• Stress • Stillasittande • Koffein • Nikotin • Oregelbunden sömn • Alkohol • Ärftlighet!

Panikattack/panikångest = Ångestattack som är intensiv och med plötslig debut.

Förväntningsångest = om en individ lever med rädsla för att ångesten ska komma tillbaka.

Ångestsyndrom = Samlingsbegrepp för diagnoser som kan ge upphov till panikattacker:

Minnesregel för sju diagnoserna: ”Panic at the preach for God’s sake”

- *Paniksyndrom* = Återkommande plötsliga panikattacker under minst en månad. Rädsla för ny attack som begränsar individens liv.
- *Generaliserat ångestsyndrom (GAD)* = Ständig ångest och oro för alla problem i livet som kan uppstå (sjukdomar, ekonomi, trafikolyckor, inbrott).
- *Agorafobi/torgskräck = Undvikande av flera platser där man ej kan fly om man skulle få panikattack.*
- *Social ångest = Rädsla för att bli granskad av andra. T.ex. scenskräck.*
- *(Specifika) fobier*
- *Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) = Ångest till följd av traumatisk upplevelse.*
- *Tvångssyndrom (OCD)* = Tvångstankar och tvångshandlingar som kan medföra ångest.

ÖVERGRIPANDE

Begreppet ångest betecknar en *grupp ospecifika, obehagliga symtom som liknar upplevelserna av rädsla*.
Ångest som enskilt symtom är mycket vanligt.

Ångest är *egentligen ett fysiologiskt svar på en hotande situation*. Fara och hot behöver upptäckas och reageras på snabbt. Detta har ett evolutionärt överlevnadsvärde. Vid ångestattack sker sympatikusaktivering:

- hjärtklappning
- ökad andnings frekv.
- tremor
- svettning
- endokrin akt. via HPA-axeln -> ökade kortisolnivåer

Vid ett ångesttillstånd sker en överdriven reaktion på fara (eller ofara). Då sker ett maladaptivt beteende som ej fungerar i sammanhanget. Det är viktigt att se skillnad på ångest inför t.ex. en tenta (ej en sjukdom) och handikappande, kraftig, återkommande ångest i vardagen (sjukdom).

Ofta kommer ångesten utan något tydligt hot vilket kan skapa en känsla av overklighet - likt att befinna sig i en bubbla, *avskärmad från världen*. För vissa känns det till och med som att de ska dö.

De flesta drabbas någon gång i livet. En del bara någon enstaka gång och andra kan ha stark, återkommande ångest. Benägenhet att drabbas av ångest skapar stort lidande och är en vanlig sökorsak inom psykiatrin.
Ångest kan göra det svårt att slappna av och få sömn. Det kan även göra individer känsligare för stress, vilket kan öka ångesten. Ångest kan även göra dig rastlös, otålig, lättirriterad, etc.

Vanligt med samsjuklighet mellan ångest och depression. Oftast med ångest först.

Behandlingen är både icke-farmakologisk (t.ex. KBT) och farmakologisk (t.ex. SSRI).

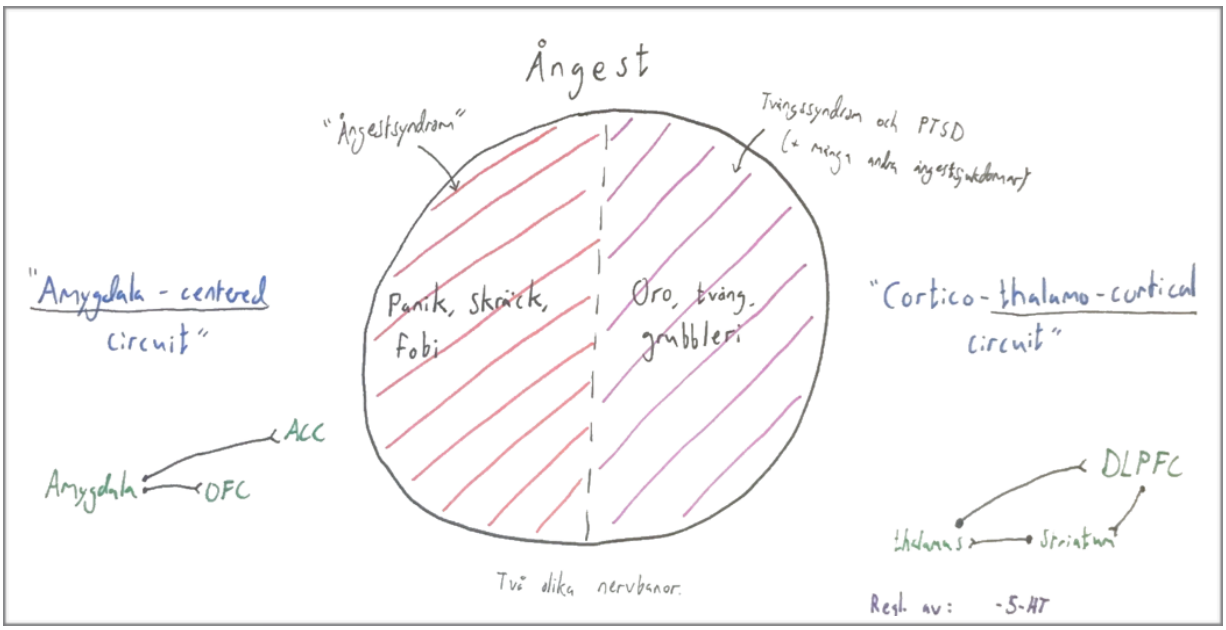
Ångest går över av sig själv, ofta på några få minuter. Men tanken på ångest kan stanna kvar längre och göra personer rädda för att få tillbaka en ångestattack.

Närhet till hot	Kroppsliga system	Beteendereaktion	Kognitiv reaktion	Typ av ångest	Typiskt för DSM-diagnos
Inget	Ingen autonom reaktion	Inget beteende inriktat på hot	Endast autonom förberedelse att upptäcka hot	Ingen	Ingen
Långt bort eller potentiellt	Viss förhöjd vaksamhet	Förberedelse att hantera eventuella hot	Orostankar, kontrollerade processer, svårt att skifta fokus bort från hot	Oro, ängslighet	GAD
Annalkande	Mobilisering av resurser, ökat autonomt påslag, höjd aktivitet i prefrontal cortex	Beteendeinhibering, freezing, annan aktivitet avbryts	Kraftigt fokus på hot, högre kognitiva funktioner tillgängliga för att lösa ”hotproblemet”	Ångest	GAD, social ångest
Omedelbart, säkert	Maximalt sympatiskt påslag, kroppens alla resurser används för att hantera hotet, höjd aktivitet i periakveduktala grå	Fight och flight	Högre kognitiva funktioner inte tillgängliga, allt fokus på hot	Rädsla, panik	Paniksyndrom, specifika fobier

Konceptet kring de tävlande nervkretsarna i amygdala vid ”fear conditioning” och ”fear extinction” tros vara den hypotetiska förklaringen på hur symtomen uppstår och kvarstår vid ångestsjukdomar, och hur de kan behandlas.

✦ Indelning av ångest

Ångest kan se ut på väldigt olika sätt. En indelning är därför att dela upp det i en ”panik-del” (skräck, fobi) och en ”oro-del” (tvång, grubbleri). Amygdala har en central roll i panik-delen av ångest, medan cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) nervbanan har en central roll i oro-delen av ångest. I panik-delen brukar man räkna in ångestsyndrom och i oro-delen brukar man räkna in OCD och PTSD.



Ångestsyndrom är ett samlingsbegrepp för diagnoser som kan ge upphov till panikattacker. Där ingår:

1. Paniksyndrom
2. Agorafobi
3. Social ångest
4. Generalliserat ångestsyndrom
5. Specifika fobier.

> Förr brukade OCD och PTSD räknas in under ångestsyndrom också men nu gör de ej det längre enligt föreläsaren.

Syndrom	Karakteristika	Prevalens (blandad punkt, års, livsprevalens)
Paniksyndrom	Hastigt påkommen, kulm inom 10 min, klingar av	1-2% livstid
Agorafobi	Ångest/rädsla för platser	2%
Social ångest	Rädsla att bli granskad av andra	7-8%
Generalliserat ångestsyndrom	Ständig ångest kopplad till vardagen	5%
Specifika fobier	För specifikt objekt eller situation	12%

Syndrom	Karakteristika	Prevalens (blandad punkt, års, livsprevalens)
Tvångssyndrom	Tvångstankar med stark ångest eller starkt obehag. Tankar/handlingar Upplevelse att inte kunna styra	2%
PTSD	Trauma som till skillnad från kris inte ”går över”. Återupplevande Överdrivet vaksam Känslor och tankar påverkas negativt	3-11%

KLINISKT

✦ Epidemiologi

1/3 av befolkningen.

- 43% av kvinnor och 30% av män. (Folkhälsomyndigheten, 2016)

Vanligare hos kvinnor.

Ångestsjukdomar är de vanligaste psykiska sjukdomarna.

✦ Symtom/Kliniska tecken

Ångest kan både vara en sjukdom med symtom men det kan också vara ett symtom i sig till en annan sjukdom!

Symtomen vid en panikattack är kopplade till sympatikusaktivering:

- hjärtklappning
- hyperventilation
- tremor
- svettning
- Ökat blodtryck
- Spända muskler
- Tryck över bröstet
- Torr i munnen
- ”Klump i magen”
- Yrsel
- Dilaterade pupiller

Även overklighetskänsla, förlust av kontroll, labilitet, koncentrationssvårigheter, sömnlöshet, IBS, hypo- eller hyperaktivitet. Detta beror på kognitiv feltolkning av kroppsliga signaler.

Det kan kännas olika för olika individer och kan även kännas olika mellan olika gånger.

✦ Utredning

1. Djupgående anamnes kring ångesten!
    Exempel på frågor:
        - Symtom?
        - Flera tillfällen?
        - Provokation eller oväntat?
        - Förlopp?
        - Första gången?
        - Sjukdomar? Läkemedel? Droger? Alkohol?
        - Fördjupad anamnes kring psykosocial situation och inverkan på livet.

2. Gör somatisk undersökning inkl. nervstatus för att utesluta annan förklaring på symtomen.

✦ Behandling

Det finns flera olika behandlingar mot ångestsjukdomar, de flesta är lika för hela ångestsjukdoms-spektrumet och används även vid behandling av depression.

Behandling av ångest består av psykoterapi, farmakologiskt eller en kombination.
Det är osäkert om kombination är bättre men det är aldrig sämre. Dock är det viktigaste att någon av behandlingarna görs ordentligt. Läkemedel måste vara i rätt dos och under rätt tid.

En viktig del i behandlingen är att informera om vad ångestsjukdomen är (”psykoedukation”), att det är vanligt, ofarligt och att det är behandlingsbart. Att de kroppsliga symptomen är del av normal fysiologi, sympatikuspåslag, som väcks av minnen kopplade till tidigare erfarenheter och inte behöver fruktas. Att patientens fokus på de egna kroppsliga reaktionerna är överdimensionerad, och med att distansera sig från känslan kan han motverka attackerna. Hen får också råd om andning vid hyperventilation, samt avslappning/mindfullness.

Icke-farmakologisk:

- *Fysisk aktivitet* (omdiskuterat)
- *Kognitiv beteendeterapi* (KBT)

Farmakologisk:

- *SSRI* (alt. SNRI) - underhållsbehandling
- *Antihistamin* - hjälper vid nervösa ångesttillstånd.
- *Bensodiazepiner* - endast kortsiktig som akut behandling. Beroendeproblematik.
- Betablockerare

Bensodiazepin kan leda till beroende. Det bör ej normalt ges vid panikattack eftersom att symtomen ändå klingar av inom minuter, innan medicinen hinner ge en lugnande verkan. Om det ges så ska det vara inom en bestämd tid med upp- och nedtrappning.

En typ av läkemedel man kan få är antidepressiva läkemedel som tillhör lm-grupperna SSRI eller SNRI. Dessa används också vid depressioner. De ökar mängden serotonin i amygdala vilket hämmar aktiviteten där. SSRI är en bra långsiktig behandling av ångest med relativt lindriga biverkningar. Dock så leder SSRI till ökade ångestsymtom i början av behandlingen - därför bör den trappas upp långsamt. Även viktigt att informera om detta till patienten.

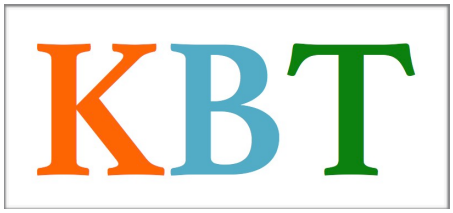
Tänk på att läkemedel ofta behandlar symtomen men inte själva orsaken till ångestattacken.

Syndrom	Prevalens (blandad punkt, års, livsprevalens)	SoS riktlinjer (1-3 rekommenderas, 8-10 i undantagsfall) Vuxna Läkemedel	SoS riktlinjer (1-3 rekommenderas, 8-10 i undantagsfall) Vuxna Annat än LM
Paniksyndrom	1-2% livstid	5	3-KBT
Agorafobi	2%		
Social ångest	7-8%	5	3-KBT
Generalliserat ångestsyndrom	5%	3	5-KBT
Specifika fobier	12%		
OCD		2	1-KBT
PTSD		5	3-traumFokKBT 7-EMDR

KBT är oftast högst rekommenderat, förutom vid GAD (antagligen för att det är så svårt att rikta terapin mot något om man får ångest av allt i ens vardag).

Kognitiv beteende terapi (KBT)
KBT inleds med en beteendeanalys av det problematiska beteendet, vad som utlöser det och vilka konsekvenser det får. Därefter bestämmer man vad som behöver göras för att en ny inlärning ska ske. Det är viktigt att patienten är delaktig och bestämmer. Terapeuten förklarar för patienten om olika psykiska och kroppsliga mekanismer som sker vid ångestattack vilket kan vara en lugnande förståelse. Ett centralt behandlinginslag är ”exponering” - gradvis utsättning för det man har svårt för, i hanterbara steg, tills att ångesten minskar.

”Eftersom det man tror ska hända, att ångesten stiger till outhärdliga höjder, aldrig inträffar, så sker en ominlärning.”



Min tolkning:
1. *Analys av problem*
2. *Förklara psykiska och kroppsliga mekanismer*
3. *Planering tillsammans med patient*
4. *Gradvis exponering*

Hantera ångesten i stunden: *(1177)*
- Sätt dig på en stol och tryck ner fötterna i golvet och känn efter hur det känns.
- Beskriv för dig själv vad som händer just nu och tillåt dina tankar att vara som de är.
- Andas lugnt. Lägg en hand på magen och känn andningen.
- Fortsätt eller börja om med det du tänkte göra från början, innan du fick ångest.

Hantera ångesten på längre sikt: *(1177)*
Det viktigaste är ”exponering” - alltså att göra det som är viktigt för sig själv, att våga utsätta sig för obehagliga känslor.
Om det är svårt att göra på en och samma gång så ska man utmana sig själv gradvis (likt KBT).
Genom att klara av det du är mest rädd för kommer tilltron till din förmåga att öka, och din ångest att minska på sikt.

PATOFYSIOLOGI

✦ Etiologi/Riskfaktorer

Ångest kan ske i samband med något som patienten vet vad den beror på. Det kan vara något svårt i livet (besked om allvarlig sjukdom, skilsmässa, att varit utsatt för övergrepp, etc.). Ångest kan även komma i samband med en depression.
Man kan även få ångest över något som känns särskilt svårt, t.ex. en anställningsintervju. Detta räknas ej som patologiskt utan är en normal reaktion.
Ibland kan ångesten bero på något som patienten inte vet om. Det är ofta jobbigare för patienten att uthärda då.
Ångest kan underhållas med undvikande beteende som förstärker ångesten liksom när symtomen feltolkas som en kroppslig sjukdom som ger mer rädsla.

Två teorier kring hur ångest uppstår: (föreläsning)

1. *”Inlärningsteori”*
   - *Respondent betingning*: Reflexmässig inlärning kring fara - ”nåt händer -> jag blir rädd”.
     T.ex. ont hos tandläkare -> ångest av tandläkarstol.
     ”Stimulus-stimulus association”

”Respons på operan”

respondent

   - *Operant betingning*: System/beteende - ”Jag vet om fara så jag undviker det” -> förstärker betingning.
     T.ex. springer iväg när jag ser tandläkarstol -> mår bättre -> positiv förstärkning.
     ”Specifika konsekvenser associeras med ett frivilligt beteende - belöningar ger en förstärkning och bestraffningar ger en försvagning.”
     ”Stimulus-response association”

En mus som ser en annan mus bli jagad av en leksak blir också rädd för leksaken. Vi lär oss av egen men även andras erfarenhet. Människor kan utveckla rädsla mot saker de endast hört andra prata om. Denna inlärning kan både ske medvetet eller omedvetet.

2. *”Kognitiv teori”*
   - Det handlar ej om händelsen utan tolkningen av de kroppsliga signalerna - ”feltolkade hot”.

Vi är evolutionärt förberedd för viss inlärning -> lättare att utveckla rädsla för en orm än en blomma. Dock kan hjärnan bli lärd att bli rädd för blomman också.

Det finns flera saker som ger stöd för att ångest har biologiska orsaker:
- Hög ärftlighet (paniksyndrom, GAD, social ångest)
- Vid stim. av autonoma nervsystemet (t.ex. injektion mjölksyra) hos pat med paniksyndrom utlöses en panikattack.
- Olika genuppsättningar för alleler för serotonintransportör är kopplat till ångestbenägenhet.

Faktorer som ökar ångestbenägenheten:
- Stress
- Stillasittande
- För mkt koffein och nikotin
- Oregelbunden sömn
- Alkohol (+ger försämrad sömn)
- Ärftlighet (speciellt för paniksyndrom, GAD, social ångest)

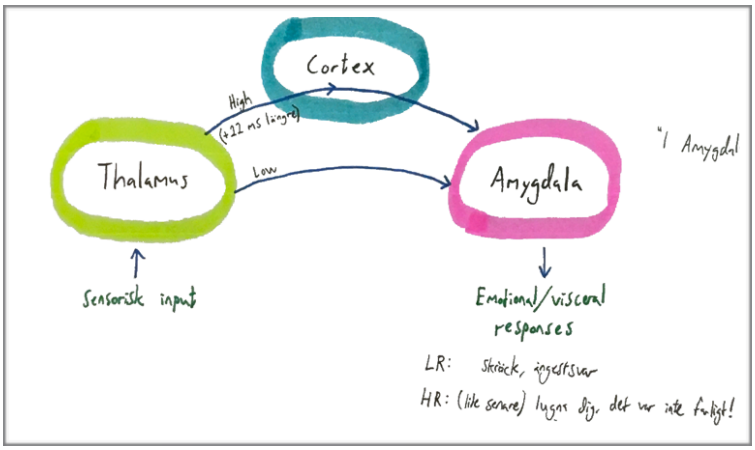
Somatiska orsaker:
- Cerebral hypoxi (hjärtsvikt, hjärtinfarkt, astma, stroke)
- Epilepsi
- Endokrina tillstånd som hypertyreos, hyperparatyroidism, Cushings syndrom
- Droger som amfetamin, ecstacy
- Abstinens efter alkohol eller bensodiazepiner

✦ Patogenes

Ångestattack:
Sensorisk input -> (thalamus ->) amygdala akt. ->

1. -> via locus coeruleus utlöser autonomt svar -> sympatikus
2. -> via thalamus och hypothalamus utlöser ett endokrint svar via HPA-axeln (ACTH-utsöndring) -> kortisolfrisättning

Sympatikuspåslag ger upphov till den akuta symtombilden med t.ex. hjärtklappning, tremor, etc.



"The high and low road to fear". Vi kan bli rädda för ofarliga saker och hoppa till innan vi processar infon och förstår att det inte är farligt. T.ex. en jump-scare i ett spel eller en föreläsare som skriker till.

De neurobiologiska regulatorerna i amygdala:

1. *GABA*
2. *Serotonin (5-HT)*
3. *Noradrenalin (NE)*
4. *Spänningsstyrda kalciumkanaler*

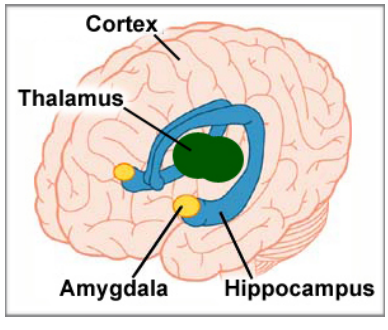
Orsaker till paniksyndrom, GAD och social ångest (Foundations of behavioral neuroscience)
Paniksyndrom, GAD och social ångest tros ha biologiska orsaker som har en ärftlig komponent.
Variationer i genen som kodar för proteinet BDNF (brain-derived neurotrophic factor) kan spela roll i ångestsjukdomar. BDNF reglerar neuronal överlevnad och differentiering under utvecklingen, och är även viktig för LTP och minne. En specifik genvariant av BDNF påverkar extinction av minnen från betingad rädsla -> atypisk aktivitet i frontala cortex-amygdala nervbanan.

Amygdala, gyrus cinguli, prefrontal cortex och insula är delaktiga i ångestsjukdomar.
Vid ångest ses en ökad aktivitet i amygdala och insula medan en minskad aktivitet i vmPFC. Hos friska verkar vmPFC hämma amygdala men detta sker ej hos ångestsjuka pat.

Bensodiazepiner är en vanlig behandling mot ångest. Amygdala innehåller en stor mängd GABAa receptorer vilket är target för bensodiazepiner som *ökar GABA:s effekt på receptorn*. Bensodiazepiner minskar aktiviteten i amygdala och insula under emotionella situationer. Bensodiazepinanatagonist däremot leder tvärt emot till panikattack hos patienter med paniksyndrom (men ej hos friska).
Bensodiazepiner kan användas som akut behandling mot ångest pga dess snabba effekt. De används dock ej för långtidsbehandling pga beroenderisken.

Serotonin spelar en viktig roll i både depression och ångest. Därför funkar SSRI (specific serotonin reuptake inhibitors) som behandling för båda sjukdomarna. SSRI ökar mängden serotonin i amygdala som hämmer aktiviteten där och minskar således ångestsymtomen.

Amygdala och neurobiologi bakom rädsla (Stahl's)
Amygdala får sensorisk och kognitiv input och bestämmer om det ska ske en "fear response". Känsloupplevelsen av rädslan regleras av prefrontal cortex.
Rädsla är inte bara en känsla utan även ett motorsvar (fight, flight or freeze). Dessa motorsvar regleras av amygdala och PAG (i hjärnstammen).

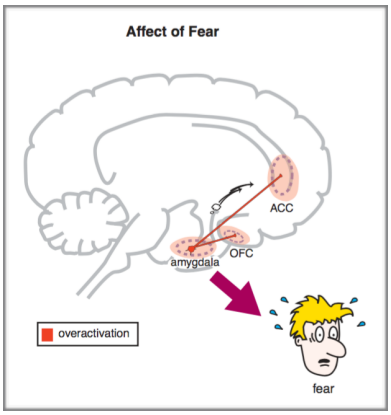


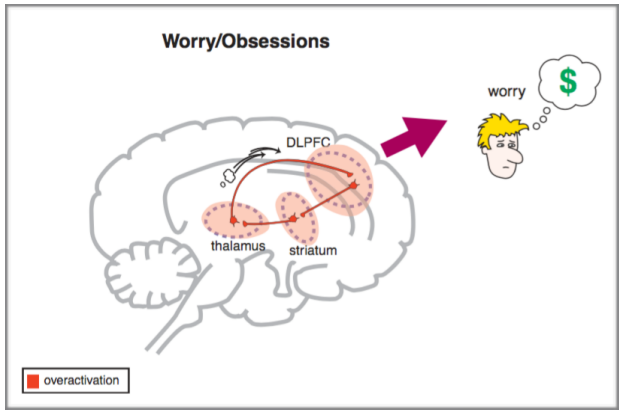
Panik-delen av ångest regleras av ”amygdala-centered” nervbanor medan oro-delen regleras av ”thalamo-cortical” nervbanor.

- Amydala centered: Koppling mellan amygdala och ant. cingulate cortex (ACC) och amygdala och orbitofrontal cortex (OFC). Överaktivering av dessa nervbanor leder till känslan av rädsla/panik.
- Cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC): En feedback loop som startar och slutar i dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC). Går sedan till striatum, thalamus och tillbaka till dlPFC. Överaktivering av nervbanorna leder till känslan av oro.

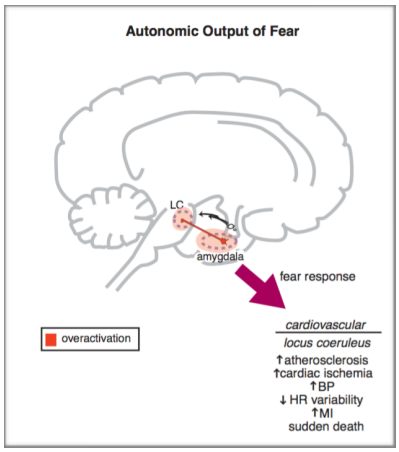
Viktiga regulatorer av dessa två nervbanorna är GABA, serotonin, noradrenalin, glutamat, etc.

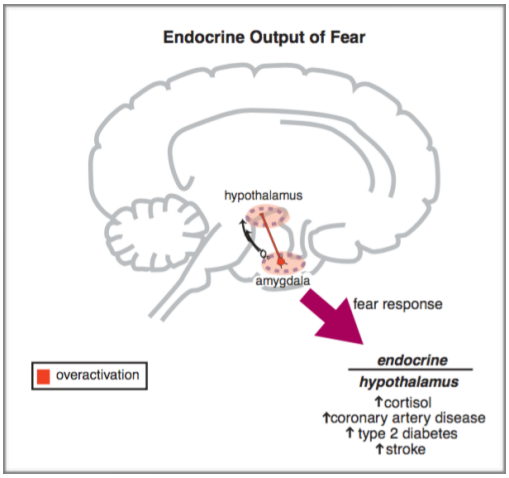
Vissa genotyper för enzymet ”COMT” -> minskad tillgänglighet dopamin -> ökas risk att utveckla ångestsjukdom.





Det autonoma nervsystemet reagerar på rädsla genom ett *sympaticuspåslag*. Detta leder bl.a. till ökad puls och blodtryck för en fight/flight reaktion under hot. De autonoma och kardiovaskulära svaren medieras av kopplingar mellan amygdala och locus coeruleus som har noradrenerga celler. Långtidsaktivering mellan dessa kan leda till ökad risk för ateroskleros, hjärtinfarkt, etc.





Fear response leder förutom till sympaticuspåslag även till en *endokrin utsöndring av stresshormoner*. Amygdala aktiverar HPA-axeln (hypothalamic-pituitary-adrenal) vilket leder till bland annat ökad kortisolutsöndring. Detta kan på lång sikt leda till komplikationer som ökar risk för kranskärlssjukdom, typ 2 diabetes, stroke och hippocampusatrofi.

Ångest kan triggas internt av traumatiska minnen lagrade i hippocampus. Hippcampus har kopplingar till amygdala. Detta kan leda till återupplevelser som ses vid PTSD.

Sammanfattning av patogenesen:

Indelning av patogenesens förlopp i 3 olika delar: Input (sinnesintrycket), hjärnan och output (symtom).

1. Input

Det finns olika saker som påverkar vad vi är rädda för. Det kan ske av en klassisk betingning där man associerar ett neutralt stimuli med en tidigare jobbig upplevelse (t.ex. tandläkarstolen) eller det kan vara något som vi mera medfött utvecklat en rädsla för (t.ex. en orm).

När vi stöter på något vi är rädda för så går input via thalamus (förutom lukt) och sedan vidare med ”high (via cortex) and low road (direkt)” till amygdala.

2. Hjärnan

Vid en vanlig panikattack så kommer amygdala att signalera locus coeruleus som med noradrenerga neuron orsakar symptaticuspåslag. Amygdala signalerar även hypothalamus som orsakar ett endokrint svar genom att via HPA-axeln öka mängden kortisol i kroppen.

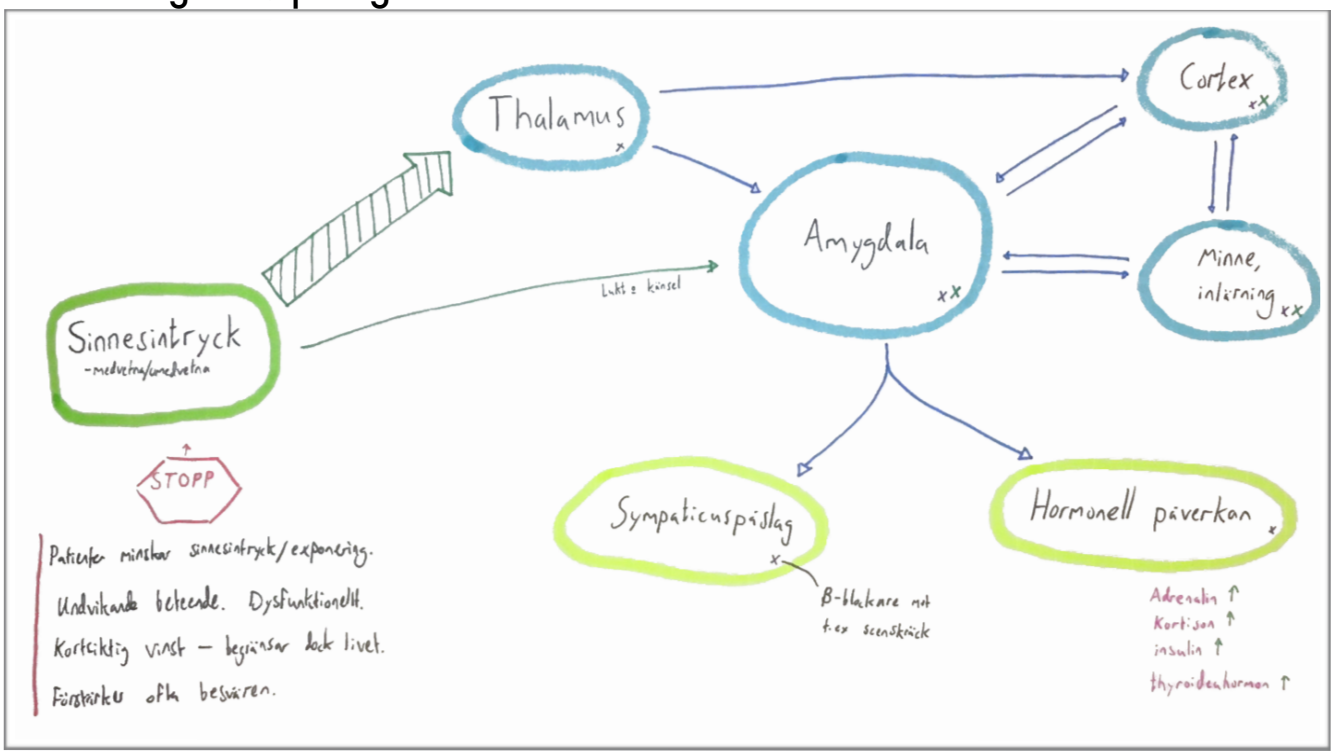
Vid ständig ångest finns det vissa nervbanor som är viktiga i hjärnan.
Vid oro-delen av ångest är CSTC-nervbanan viktig och vid panik-delen är amygdala-centered nervbanorna viktiga.

3. Output

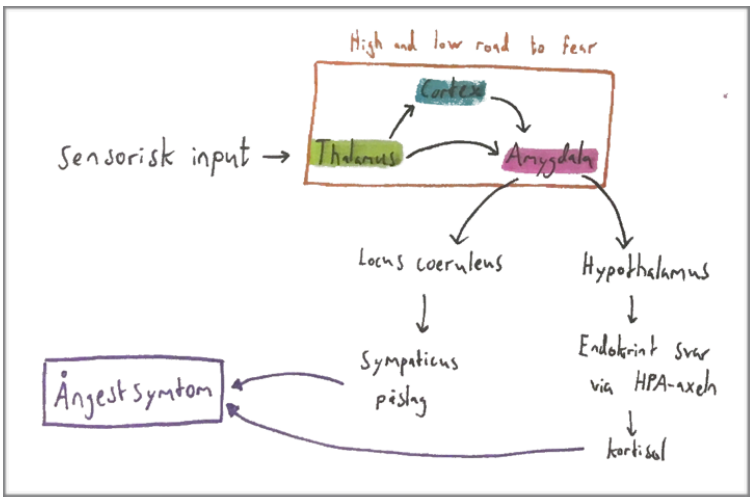
Sympaticuspåslag och stresshormoner ger upphov till symtom som palpitationer, hyperventilation, skakningar, svettningar, torr i munnen, klump i magen.

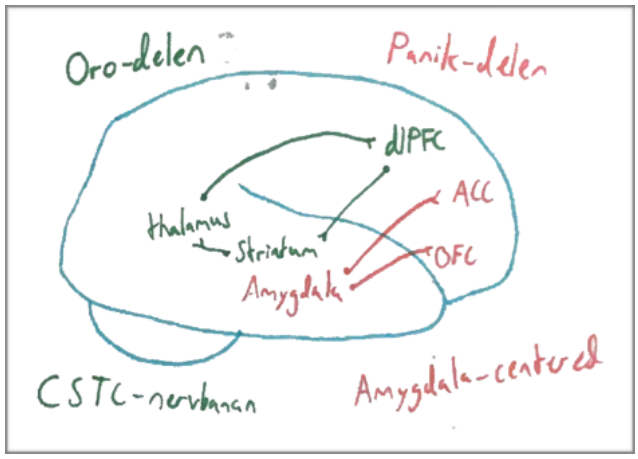
Kognitiva feltolkningar av kroppsliga signaler ger upphov till känslan av att tappa kontroll, bli galen eller dö.

✦ Ritningar av patogenesen



”Ångest i hjärnan”.
Psykoterapi (ominlärning) riktas mot amygdala, cortex och minne/inlärning.
Läkemedel riktas mot alla blå bubblor (hjärnan) och gula bubblor (perifert).
Ångestpatienters undvikande beteende riktas mot att stoppa sinnesintryck vilket ofta långsiktigt förstärker besvären.





ÖVRIGT

✦ Mer om olika ångestsjukdomar

Ångestsyndrom = Samlingsbegrepp för diagnoser som kan ge upphov till panikattacker.

Panikattack/ångestattack
Utvecklas snabbt och plötsligt, når sin maximala intensitet inom 10 min, kan ske utan yttre orsak.

Minst 4 av nedanstående symtom:
- palpitationer (hjärtklappning)
- svettning
- tremor
- kvävningskänsla
- illamående
- rädsla att mista kontrollen, bli galen eller dö
- etc.

Paniksyndrom
Återkommande plötsliga panikattacker under minst en månad. Panikattackerna kan vara kopplade till triggande stimuli eller komma spontant. Rädsla för ny attack som begränsar individens liv.

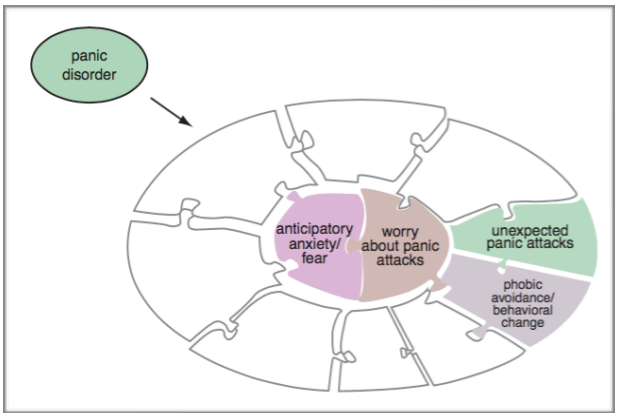
För diagnosen krävs:
1. Återkommande oväntade panikattacker.
2. Minst ett av följande har åtföljt minst en attack under minst en månad:
    - Ihållande förväntningsångest (ångest för en ångestattack)
    - Rädsla att mista kontrollen, bli tokig eller dö
    - Betydande beteendeförändring för att undvika attacker

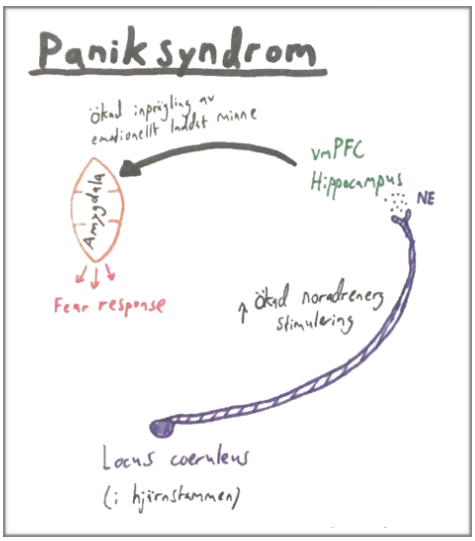
(3. Minst fyra kroppsliga symtom vid panikattackerna)

Vid paniksyndrom har man en ökad benägenhet att få en panikattack. I studier har det visats att dessa individer får panikattack (men ej friska individer) om man injicerar dem med mjölksyra (stim. sympaticus likt vid fysisk ansträngning).

Symtomen beror på sympatikuspåslag + kognitiv misstolkning av kroppsliga signaler (vilket gör att man tror att man blir galen eller dör).

En teori kring orsaken:
Sensoriskt reglerande ”locus coeruleus” (i hjärnstammen) utövar ökad noradrenerg stimulering av limbiska strukturer (t.ex. hippocampus) -> ökad inprägling av det emotionellt laddade minnet av panikattacken.



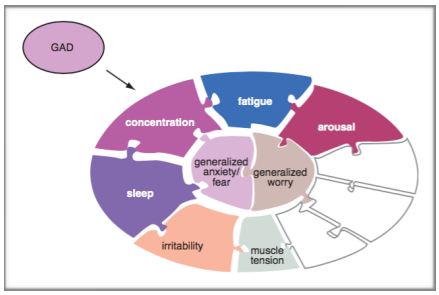


Generaliserat ångestsyndrom (GAD)
GAD innebär ständig ångest och oro för alla problem i livet som kan uppstå (sjukdomar, ekonomi, trafikolyckor, inbrott).

Livstidsrisken är ca 5%. Dubbelt som vanligt hos kvinnor än män. Debuterar allmänt i vuxen ålder.

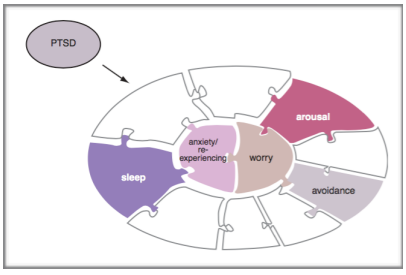
Pat söker ofta vården i samband med kroppsliga besvär som sjukdomen medför (IBS, sömnbrist), sekundär depression eller problem relaterat till självmedicinering med alkohol.

Diagnoskriterie är *överdriven rädsla och oro inför ett antal olika händelser eller aktiviteter* flertalet dagar under *minst sex månader* + svårigheter att kontrollera oron. Även minst 3 av 6 delsymtom:
- Rastlös eller på helspänn
- Lätt uttröttad
- Konc.svårigheter
- Irritabilitet
- Muskelspändhet
- Sömnstörning



Symtomen får ej orsakas av droger eller annan somatisk eller psykiatrisk sjukdom.

Förväntningsångest
Förväntningsångest är om en individ lever med rädsla med att ångesten ska komma tillbaka. Att undvika situationer som förknippas med ångest kan istället göra ångesten starkare. Det är därför viktigt att göra det man tänkte göra innan man fick ångesten.
Förväntningsångest leder ofta till agorafobi då patienten undviker platser där de har svårt att fly ifrån ifall de skulle få en ångestattack.



Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)
Kallas också ”vietnamsyndrom” eller ”bomb shell syndrome” pga kopplingar till krig.
Kan förutom av krig även orsakas av t.ex. övergrepp eller misshandel.

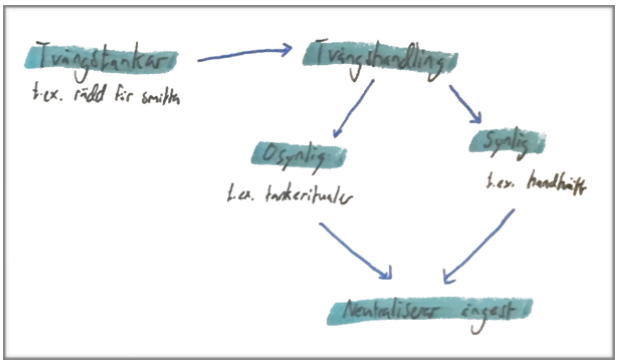
Patienter återupplever skräck från traumat -> väldigt invalidiserande.
Behandling är successiv exponering för rädslans ursprung.

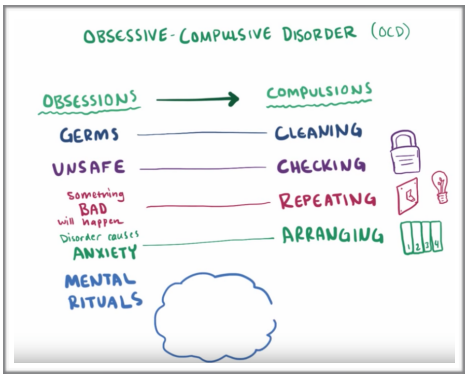
Typiska symtom är mardrömmar, flashbacks, sömnstörningar, konc.svårigheter.

Tvångssyndrom (OCD)
Tillstånd med tvångstankar (obsessioner) och/eller tvångshandlingar (kompulsioner) som kan upplevas överdrivna eller orimliga men inte kan motstås.
Debuterar ofta i yngre tonåren.

Diagnoskriterie är att obsessionerna är tidskrävande - tar mer än en timme per dag - eller orsakar lidande eller försämrad funktion.

Vanligt är att tvätta händerna mycket när man redan är ren.





Studier visar att OCD kan ha genetiska orsaker, dock inte alla OCD. Ibland kan det uppkomma efter en hjärnskada/ dysfunktion av basala ganglierna, gyrus cingulate och prefrontala cortex.

Vid OCD ses ökad aktivitet i prefrontala cortex och nucleus caudatus (dessa är delaktiga i emotionella reaktioner).

Som behandling har KBT och läkemedel lika bra effekt på OCD.
Vid allvarlig OCD kan ”cingulotomi” funka. Då förstörs nervfibrerna mellan prefrontal+gyrus cingulate och limbiska cortex.
Som läkemedel är SSRI bra mot OCD. Serotonin har en hämmande effekt på vissa specifika beteenden.

✦ Neurotransmittorer och läkemedel

De flesta psykofarmakologiska läkemedel mot ångest hämmar ”fear output” från amygdala. Därför är de ej botemedel eftersom att den fundamentala inlärningen av rädslan fortfarande finns kvar.

Serotonin
Serotonin utsöndras från nucleus raphe och har hämmande effekt på sympatikuspåslaget.

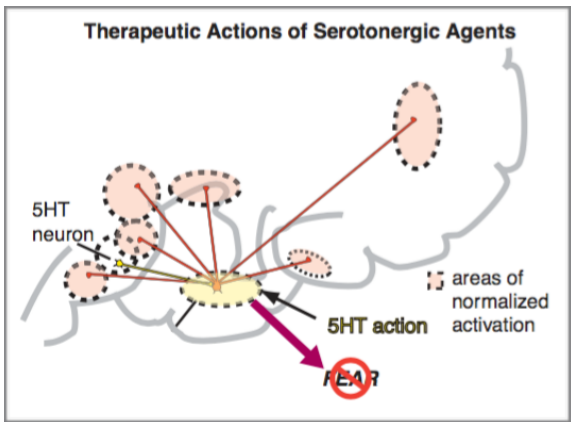
- SSRI är effektiva vid behandling av ångest.
- Beta-blockerare hämmar serotonin och kan därför utlösa ångest.
- Brist på tryptofan sänker ångesttröskeln. Det är en aminosyra som används vid syntes av serotonin.

Då symtom, nervbanor och neurotransmittorer kopplade till ångest och depression överlappar så är det inte konstigt att antidepressiva läkemedel hjälper också mot ångest.

Serotonin är viktig för regleringen av aktiviteten i amygdala och CSTC.

Antidepressiva lm ökar mängden serotonin genom att hämma SERT (serotonin transporter). Exempel på lm är SSRI och SNRI.

SSRI (selektiv serotonin reuptake inhibitor) är ett antidepressivt läkemedel som ökar mängden serotonin i hjärnan. Läkemedlet är en vanlig behandling mot ångestsjukdomar.



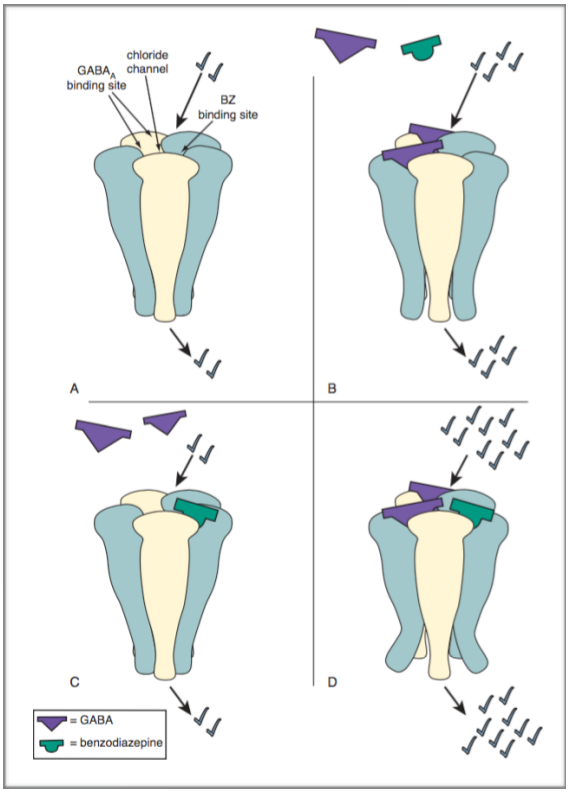
GABA och bensodiazepiner
GABA hämmar ångest. Bensodiazepiner förstärker dess effekt.
Vid ångestsyndrom är GABA-nivån i cortex sänkt.
Bensodiazepinantagonister (flumazenil) kan framkalla panikattacker hos personer med paniksyndrom.

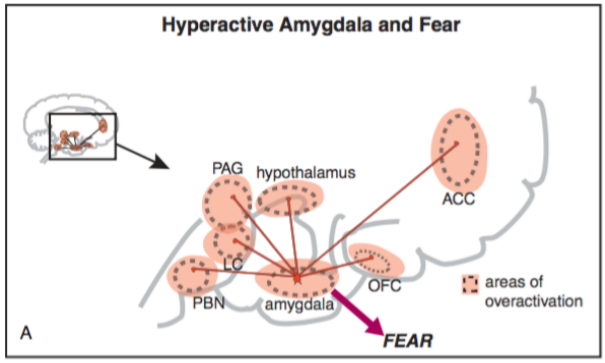
GABA är hjärnans viktigaste inhibitoriska neurotransmittor. Den är viktig vid regleringen av aktiviteten i amygdala och thalamo-cortical-loop.
Bensodiazepiner förstärker GABA:s effekt i bl.a. amygdala och prefrontal cortex vilket leder till minskad ångest.

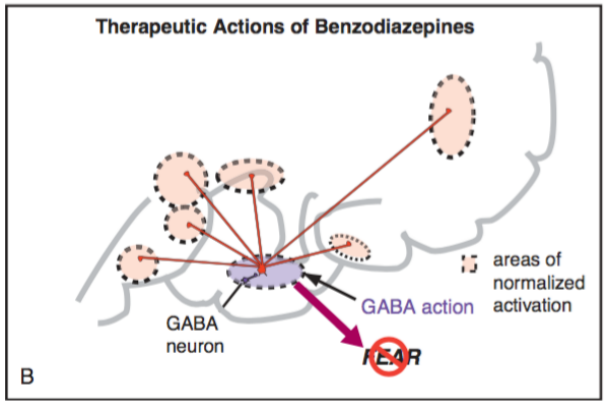
GABA bildas från glutamat mha enzymet GAD.

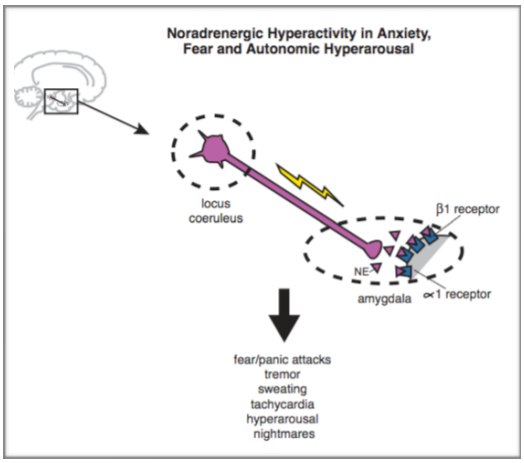
Bensodiazepiner har en snabb effekt eftersom att den direkt binder GABAa receptorerna.

GABAa receptor är bensodiazepiners target. Bensodiazepiner är i sammanhanget positiva allosteriska modulatorer.
När GABA också binder receptorn kommer jonkanalen att släppa in mer kloridjoner än när bara GABA binder in.









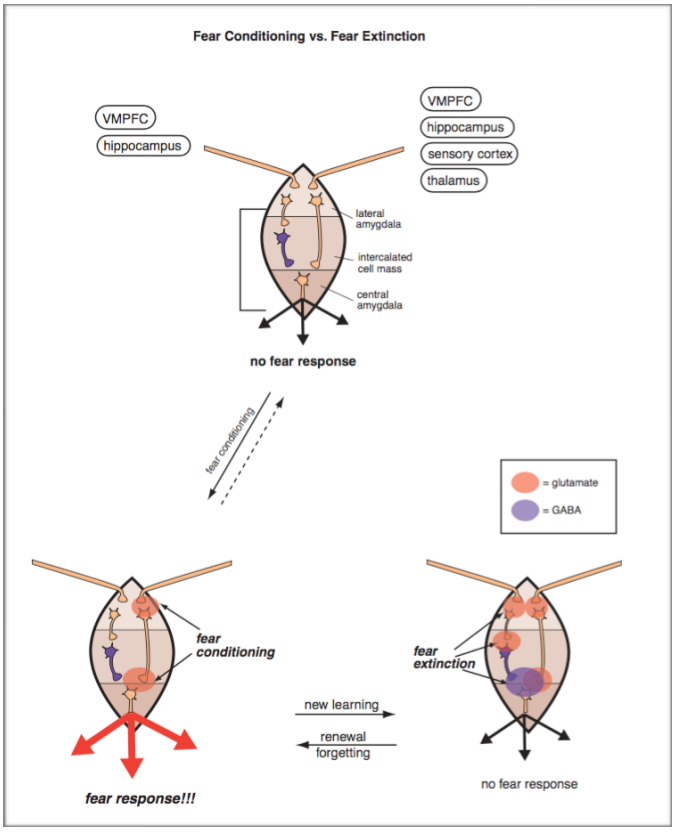
Noradrenalin
Noradrenalin är också viktig för regleringen av amygdala och CSTC nervbanorna. Noradrenalin binder α_1- och β_1-adrenergic postsynaptic receptorer i amygdala eller prefrontal cortex.

NET inhibitorer (noradrenalin reuptake inhibitor) kan minska symtom av rädsla och oro.
Efter att ha tagit SNRI eller NET inhibitor kan symtom bli värre först då noradrenerga aktiviteten ökar. Sedan anpassar sig postsynaptiska receptorerna genom att nedregleras och desensiteras -> minskade symtom.

Överdriven utsöndring noradrenlin från locus coeruleus ->
-> perifera manifestioner av sympaticuspåslag.
-> trigga centrala symtom vid ångest som mardrömmar, flashbacks, panikattacker.
-> påverka thalamic-cortical nervbanorna -> oro.

✦ Fear conditioning vs. fear extinction

https://www.youtube.com/watch?v=FdulAtk9ES0



Fear conditioning (Stahl's)
Om ett obehagligt stimulus sker tillsammans med ett neutralt stimulus kommer rädsla utvecklas även mot det neutrala stimulus. När man lär sig att bli rädd för något kallas det "fear conditioning".

Människor lär sig rädsla under stressiga upplevelser kopplade med emotionella trauma. Detta påverkas även av genetisk predisposition och individens tidigare exponering till miljöstressorer -> stress sensitization i hjärnans nervbanor.

Oftast hanteras läskiga situationer bra och glöms sedan.
Viss rädsla är viktig för överlevnad.
Rädsla som lärs men ej glöms kan sedan leda till ångestsjukdom.

Amygdala är delaktig i att minnas stimuli associerad med skrämmande situation. Den gör detta genom att öka effektiviteten av neurotransmissionen vid de glutamaterga synapserna i laterala amygdala och centrala amygdala då sensorisk input kommer från thalamus eller sensoriska cortex. Båda synapserna rekonstrueras och permanent inlärning inbäddas i nervbanan av NMDA receptorer som triggar LTP (long term potentiation). Detta gör så att nästkommande input som associeras med den nyinlärda rädslan väldigt effektivt processas för att trigga "fear response" från centrala amygdala.

Input till lat. amygdala moduleras av vmPFC och hippocampus. vmPFC spelar en viktig roll i extinction och hämning av rädsla och ångest. Om vmPFC inte kan hämma fear response i amygdala så sker fear conditioning. Hippocampus kommer ihåg sammanhanget av fear conditioning och ser till att trigga fear response när det nyinlärda läskiga stimulus och dess associerade stimulus stöts på.

Fear extinction (Stahl's)
När fear conditioning har skett är det svårt att gå tillbaka. Det finns dock sätt att neutralisera det: fear extinction.

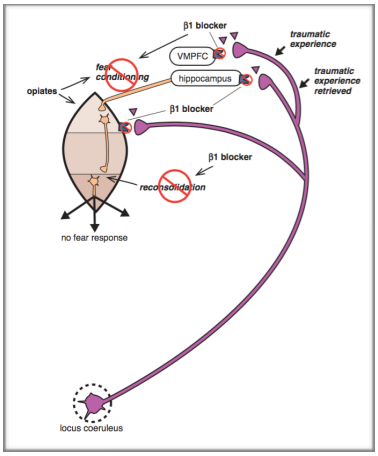
Amygdala -> boven
vmPFC -> hjälten
Hippocampus -> tidningen

Fear extinction är en progressiv reduktion av svaret på ett fear stimulus. Det sker genom att stimuluset återrepande presenteras utan några konsekvenser. Fear conditioning glöms alltså inte bort utan bara undertrycks av en ny inlärning i amygdala som inte leder till fear response.

> Hippocampus minns sammanhanget där det läskiga stimulus inte hade några konsekvenser -> hippocampus och vmPFC -> glutamaterga neuron i lat. amygdala -> GABAerga neuron -> centrala amygdala får mer hämmande signaler från fear-extinction-nervbanan än exciterande signaler från fear-conditioning-nervbanan -> ingen fear response längre.

Om fear-conditioning-nervbanan (som finns kvar trots fear extinction) dominerar igen så sker fear response igen. Över tid kan fear conditioning komma tillbaka då den nervbanan är mer stabil än fear extinction.

KBT är den behandlingen som är bäst på fear extinction.



Pre-emptive treatment
En ny idé är "Pre-emptive treatment" som går ut på att stoppa fear conditioning från att ske. Det går ut på att ge betablockerare efter ett trauma för att inhibera noradrenalin input från locus coeruleus till vmPFC och hippocampus. Då sker inte lika mycket signalering till amygdala för att fear conditioning ska ske och då minskar risken för t.ex. PTSD av traumat.

TENTAFRÅGOR

Fråga 7.10 (2p)

När du frågar mer om de ångestattackerna hon söker för, framkommer att detta är plötsliga attacker och kan ge ett antal olika kroppsliga symptom som hjärtklappning, svårt att andas, svettas, och domningar. Hon har besvärats av detta under många år, en del perioder är lugnare, andra perioder kan det komma många varje dag.

Vilken psykiatrisk diagnos tror du att Stina har, förklara?

Svar 7.10
Paniksyndrom som karakteriseras av oväntade panikattacker under längre tid och antal kroppsliga symptom (>4).

Fråga 7.11 (4p)
Hur verkar ***bensodiazepiner mot ångest***? Förklara utifrån effekten på signalsubstanssystem på molekyl- och kretsnivå, samt neuroanatomi.

*Svar: De verkar genom positiv modulering av **GABAa-receptorer** postsynaptiskt. Leder till ökat kloridjonsinflöde i målcellen vilket leder till hyperpolarisering som i sin tur ger inhibitorisk effekt och **minskar excitation i Amygdala** som anses utlösa ångestsymtom när excitationsnivån blir för hög.*

Fråga 7.12 (2p)

Du ser gärna att Stina får en medicin som inte är beroendeframkallande för ångesten.

Vilken läkemedelsgrupp skulle du se som förstahandsval för Stina vid behandling av paniksyndromet? Förklara!

***Svar 7.12** Selektiva serotoninerga återupptagshämmande mediciner.(**SSRI**). Ångest behöver ett antal månaders behandling. Därför är beroendeframkallande mediciner olämpliga och dämpa ångesten enbart tillfälligt på samma dos.*
SSRI har allmänt sett lindriga biverkningar och motverkar ångesten mer långsiktigt.

Fråga 7.13 (3p)

Du berättar som SSRI för Stina och försöker förklara hur de motverkar ångesten.

Förklara hur SSRI-medicinerna motverkar ångest utifrån effekten på signalsubstansnivå på den hjärnstruktur som anses ha styrande roll vid ångest!

***Svar 7.13** Även SSRI verkar inhibitoriskt på amygdala eftersom de genom återupptagshämmande effekten ökar serotonin in till amygdala som i sin tur där kan inhibitera utgående nervsignaler och därmed motverka uppkomsten av ångestreaktioner.*

Fråga 7.19 (5p)

Beskriv verkningsmekanismen för SSRI i detalj. Svaret bör innehålla en beskrivning av det serotonerga systemet såväl anatomiskt som neurokemiskt. Diskutera också tänkbara orsaker till att det tar så lång tid att få full effekt.

Svar 7.19

Serotonin återupptas till terminalen ur synapsklyftan av serotonintransportören (SERT). SSRI är en specifika hämmare av denna transportör och påverkar inte i någon större grad liknande transportörer som t.ex. VMAT. Hämningen av återupptaget ger ökade nivåer av serotonin i synapsklyftan. Det serotonerga nervcellerna är belägna i ett antal raphe-kärnor i hjärnstammen (raphe magnus, raphe medianus, raphe dorsalis o.s.v.). Dessa projicerar till stora delar av hjärnan. De caudala raphe- kärnorna skickar mycket utskott ned till ryggmärg och caudal hjärnstam medan de rostrala raphe- kärnorna jobbar mycket mot storhjärnan som t.ex. cortex och limbiska systemet.

Anledningarna till att det tar ett tag att få full effekt av SSRI är inte fullständigt klarlagd. Förslag på orsaker är att det krävs en desensitisering av autoreceptorer (5HT1a) och att det krävs plasticitet eller strukturella förändringar. Plasticiteten och de strukturella förändringarna har föreslagits bero på BDNF och kan eventuellt involvera neurogenes i hippocampus. Påverkan på genuttryck och peptidnivåer samt påverkan av HPA-axeln kan också tänkas vara inblandade.

Klara är speciellt intresserad av att veta hur det kan komma sig att när hon får dessa panik-attacker i samband med presentationer inför andra, så tappar hon nästan fattningen, känner sig obehaglig/illamående, vet inte vad hon ska säga, får en ljus, svag röst och blir helt stel i kroppen.

Fråga 12 (4p). Hur förklara du hur detta går till neurobiologiskt så att Klara förstår det?

Svar 12 (4p). Vid utmaningar och hot känner vi av aktivering av ”automatiska processer” (autonoma hjärnfunktioner) i hjärnstämmen som ställer in hjärnan på flykt eller kamp. Det innebär en aktivering av stress-system till övre delen av magområdet, ökad hjärtfrekvens och en ökad spänning i ansikts- och tal- (larynx) muskulatur. Utöver denna kroppsliga reaktion, skapar ”scenskräcken” en rädsla till följd av aktivering av den limbiska loben, ffa i amygdala, som i sin tur signalerar till frontalloberna att ”fly”

Jonas som är 26 år inkommer till psykiatriska akutmottagningen tillsammans med sin bror på grund av intensiv ångest. Den började en natt när Jonas vaknade upp med stark rädsla/ångest och kände det som att han inte kunde andas, hade svårt för att få luft, med hjärtklappning, skakig och kände sig svimfärdig. Han har fått liknande besvär flera gånger de senaste månaderna som kommer plötsligt, håller på från 30 minuter till 2-3 timmar och blir tätare och tätare. Han oroar sig nu för om han och brodern skall kunna åka på resa utomlands, om drygt 5 veckor, som de planerat. Jonas arbetar som försäljare och har tidigare varit somatiskt frisk. Han bor ensam. Ingen släkthistoria finns för psykiatriska åkommor.

Fråga 1 (2p) Vilken är Din preliminärdiagnos? Motivera!

Du misstänker att han har panikattacker, han har typiska symptom det vill säga attacker med stark ångest och 5 kroppsliga symptom; svårt att andas och få luft, har hjärtklappning, skakig och kände sig svimfärdig.

Fråga 2 (1p) Vad mer behöver du fråga om för att avgöra om han lider av panikattacker enligt DSM-V kriterier?

Du vill veta om symptomen når en topp inom några (10) minuter som de gör.

Symtomen når en topp inom några minuter., så han verkar lida av panikattacker. Jonas nekar till symptom på andra ångesttillstånd, missbruk, hyperthyroidos, somatiska tillstånd eller andra psykiska tillstånd såsom depression. Jonas säger att han mer och mer sjukskriver sig och snart inte orkar arbeta, och tycker detta tar för stor andel av sitt liv.

Fråga 3 (2p) Vad mer vill du fråga om för att avgöra om Jonas fyller DSM-V kriterier för paniksyndrom?

Du behöver veta att han under minst en månads tid sekundärt till en ångestattack har drabbats av oro/ängslan för att få ytterligare attacker eller för deras följder. Och/eller utvecklat beteendeändringar som syftar åt att undvika attackerna.

Fråga 4 (5p) När Jonas upplever rädsla och de kroppsliga symptomen under panikattackerna, vilka signalsubstanser i hjärnan är inblandade och går därmed att påverka för att farmakologiskt behandla panikattackerna? Beskriv i grova drag signalsubstansernas roll i dessa symptom och anatomiskt var de verkar.

Serotonin och GABA utövar inhibiterande effekt på amygdala och motverkar att amygdala blir överexciterad, vilket minskar risken för en ångestattack. N-adrenalin och glutamat ökar excitation i amygdala och därmed risken för en ångestattack.

Jonas har sista månaderna drabbats av alltmer oro för att få nya attacker men försöker låta bli att undvika farofyllda situationer men har dock utvecklat säkerhetsbeteende det vill säga, han ber brodern alltmer att följa med honom ut på aktiviteter. Du kommer fram till att Jonas mest sannolikt lider av paniksyndrom men du beställer labprover för att utesluta somatiska åkommor och missbruk. Jonas oroar sig nu allt mer för om han och brodern skall kunna åka på inplanerad resa om drygt 5 veckor. Jonas frågar efter vilken behandling som finns för att dämpa panikattackerna som har blivit mer frekventa, upp till 3-5 attacker per dag, nu när resan kommer närmare.

Fråga 5 (6p) Vilka behandlingsalternativ för panikångest har du att välja på för att hjälpa Jonas som dock inte lider av panikattack just vid besöket? Förklara kortfattat för-och nackdelar kort/långsiktigt med olika alternativ.

Du överväger KBT som är att föredra med god effekt på kort tid och med relativt låg recidivrisk, kan dock vara svårt att få tider med så kort varsel. Bensodiazepiner kan både lindra attacker och till viss del förbygga dessa under början av behandling. Tillvänjningsrisken är dock stor och patienterna får ofta svårare att acceptera annan behandling. SSRI, ger hygglig effekt och bör kunna börja verka innan resan. Nackdelen är att SSRI kan öka ångesten de första dagarna och recidivrisken är betydande efter avslutad behandling.

Fråga 6 (5p) Vilken behandling kan du själv börja med att ge Jonas på plats under akutbesöket, trots att han inte har en panikattack just då? Förklara och beskriv hur du går tillväga kortfattat.

Du ger Jonas psykoedukation; Varit med om många ångestattacker som gått över det vill säga är tidsbegränsade. Att de kroppsliga symptomen är del av normal fysiologi, sympatikuspåslag, som väcks av minnen kopplade till tidigare erfarenheter och inte behöver fruktas. Att hans fokus på de egna kroppsliga reaktionerna är överdimensionerad, och med att distansera sig från känslan kan han motverka attackerna. Han får också råd om andning för hyperventilation, samt avslappning/mindfullness.

På återbesöket några dagar senare förklarar Jonas att han egentligen är för ångestfull för att kunna använda tidigare information/ råd och önskar medicinering. Alla somatiska prover var negativa och efter att du har kontrollerat och fått reda på att inga KBT terapeuter är tillgängliga med kort varsel, bestämmer ni er för att behandla med SSRI preparat så att Jonas kan åka på resan. Samtidigt skriver du remiss för KBT behandling.

Fråga 7 (3p) Jonas frågar även om när exakt han kommer att förbättras och när han blir helt bra, och hur länge han måste behandlas med SSRI. Vad svarar du?

Ångesten bör börja avklinga redan under andra veckan, förbättring fortsätter i några månader. Dock kan dosen behöva ökas vilket försenar önskad effekt. Behandling minst ett år det vill säga om inte KBT behandling påbörjas. Medicinen kan eventuellt sättas ut stegvis under KBT-behandlingen.

Fråga 8 (1p) Jonas som skulle ut och resa och festa en del, frågar om han kan använda alkohol när han använder denna medicin, vad svarar du? Motivera ditt svar.

Han får information om att undvika att kombinera behandlingen med alkohol för att ej riskera interaktioner som kan leda till patologiskt rus med hämningsförlust och åtföljande minnesförlust.

När Jonas hör att ångesten kan öka i början av medicinbehandlingen, blir han oroad och tveksam till behandlingen. Säger att någon mer ångest orkar han inte med. Du förklarar att han inte behöver bekymra sig för detta.

Fråga 9 (1p) Vilka medicinska alternativ kan du berätta att du har för att minimera problem med ångeststegring vid insättande av SSRI?

Du förklarar att genom att börja med en liten dos och trappa upp sakta är risken liten. Ifall ångesten skulle försämras kan han höra av sig och det kan bli aktuellt med kortvarig behandling med lugnande mediciner.

EPILOG
När Jonas hör att ångesten kan öka i starten av den medicinska behandlingen, blir han oroad och tveksam till behandling. Du förklarar att genom att börja med en liten dos och trappa upp sakta är risken för biverkningar mindre. Ifall ångesten skulle försämras kan han höra av sig och det kan bli aktuellt med kortvarig behandling med lugnande mediciner. Jonas fick 1/4 del av vanlig dygnsdos initialt och den trappades upp lika mycket varannan dag. Effekten kom under slutet av andra veckan och efter 3 månader var Jonas helt besvärsfri.

2. Beroende

Det börjar med jakt efter välbehag och slutar med att flykt från obehag.

Inlärningsmål:
- *Nivå B:*
- *Störningar av högre funktioner, t.ex. ångestsjukdomar, beroende, affektiva sjukdomar, psykos, ADHD och autism.*
- *Reglering av högre funktioner såsom stämningsläge, motivation, emotion, minne och kognition.*
- *Nivå C:*
- *Principerna för samspel mellan arv och miljö i psykiatriska sjukdomarnas patogenes.*

Missbruk eller beroende kan bl.a. innebära att man fortsätter använda drogen trots vetskap om kroppsliga och psykiska skador och att man har behov av allt större dos för att uppnå ruseffekt.

Klinisk tabell

Epidemiologi	17% av hela befolkningen har riskkonsumtion av alkohol. Ca 1,5% av männen och 0,5% av kvinnorna har använt annan narkotika det senaste året. *(Folkhälsomyndigheten)*
Symtom/ Kliniska tecken	Opioider: Stillsam eufori, smärtstillande. Alkohol: Först stämningshöjande, sen sederande. Centralstimulantia: Eufori, hög energi. Abstinenssymtom är i regel motsatt än drogeffekten.
Utredning	Ordentlig anamnes och status. Urinprov för vissa substanser. Beroendekriterier enligt DSM-IV.
Behandling	- Substitutionsbehandling - Antabus vid alkoholberoende - My-opioidrec.-antagonist - Samtalsterapi - Etc. Finns inga effektiva behandlingar. Fokusera på att undvika återfall.

Beroendedefinition:
- Överdriven begär för drogen – inte sällan på bekostnad av annat.
- Kontrollförlust – som t.ex. misslyckade försök att sluta.
- Fortsatt intag trots allvarligare negativa konsekvenser.

Beroendekriterier - DSM-IV:
1. Tolerans
2. Abstinens
3. Kontrollförlust
4. Upprepade ”vita perioder” (misslyckade försök att sluta)
5. Sociala funktionsmått (stor del av liv ägnas åt drog)
6. Sociala funktionsmått (tidigare aktiviteter försummas)
7. Fortsatt användning trots kända skadeverkningar.

Patofysiologisk tabell

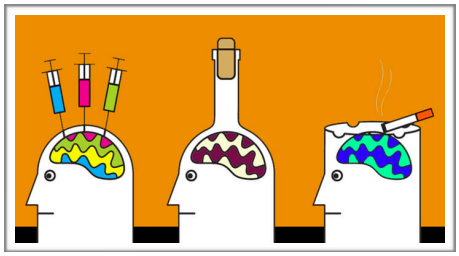
Etiologi/Riskfaktorer	- Ärftlighet - Låg impulskontroll (t.ex. vid ADHD) - Stress - Tidigare trauma - Tillgänglighet och pris på droger - Låg socioekonomisk status
Kortfattad patogenes	Beroendeframkallande droger kapar hjärnans belöningssystem och orsakar en snabb ökning av DA i synapsklyftan till NAc. Detta leder till en euforisk ”high”. Efter en längre tids drogbruk sker förändringar i hjärnan som gör att man istället behöver drogen för att må normalt och slippa lidande. Då är man beroende.

ÖVERGRIPANDE

Självadministering av alkohol eller andra droger ökar dopaminfrisättningen i hjärnans belöningssystem vilket ger en känsla av välbehag. Upprepat intag bygger om belöningssystemen vilket leder till en ond spiral där man istället behöver ta drogen bara för att slippa obehag och kunna må ”normalt”.

Beroendebegreppet (Psykiatriboken)
Först kom ett medicinskt fysiologiskt synsätt som grundades i fenomenen ”tolerans” och ”abstinens”. Hos centralstimulantia är dock de fysiologiska abstinenssymtomen ej uttalade men drogen är ändå uppenbart skadlig. Mot denna bakgrund kom synsättet att beroendemedel sågs som varje substans vars icke-medicinska bruk leder till konsekvenser för individ eller samhälle. Alltså låg fokuset på drogens påverkan på social funktion. Detta synsätt hade dock avgränsningsproblem gentemot ohälsosam konsumtion av kaloririk föda. Den psykologiska beroendeforskningen lägger ytterliggare till ”drogsug” (”craving”) och ”kontrollförlust”. Drogsug är en subjektiv upplevelse som kännetecknas av irritabilitet och mållöst sökande, ofta med återfall som slutpunkt. Kontrollförlust är oförmåga att begränsa intaget av rusmedel till en liten kontrollerad mängd.

De viktigaste punkterna i definitionen idag är:
1. Överdrivet begär för drogen.
2. Kontrollförlust.
3. Negativa konsekvenser och fortsatt drogbruk trots vetskap om dessa.



Missbruk och narkotika
Missbruk = Substansberoende

Skillnaden mellan bruk och missbruk handlar ej om mängd konsumtion utan om bruket orsakar problem, skador eller innebär att ta farliga risker.

Narkotika = Olagliga ämnen med beroendeframkallande egenskaper eller euforiserande effekter.
Den medicinska termen narkotika innefattar dock endast sövande och smärtstillande medel (t.ex. morfin).

När det gäller narkotika så betecknas allt bruk som missbruk.

KLINISKT

✦ Epidemiologi

17% av hela befolkningen har riskkonsumtion av alkohol.

Användning av psykoaktiva substanser står för ca 10% av den globala sjukdomsbördan.

Ca 3% av männen och 2% av kvinnorna har använt cannabis under senaste året (främst åldern 16-30).

Ca 1,5% av männen och 0,5% av kvinnorna har använt annan narkotika än cannabis det senaste året.
(Folkhälsomyndighten)

Andelen som utvecklar beroende är ungefär 5-20% hos de flesta droger. Högst risk är det för tobak på 32% (jämför med heroin på 23%). Ur ett samhällsperspektiv orsakar tobak flest dödsfall av droger och alkohol orsakar flest DALYs.

✦ Symtom/Kliniska tecken

1. Opioider:
- Symtom Lågdos: Stillsam eufori, smärtlindrande, sederande, ångestdämpande, dåsighet, mental avtrubbning.
- Symtom Överdos: Andningsdepression, små pupiller, medvetandesänkning, bradykardi, hypotension, torra slemhinnor, förstoppning, torra i munnen.
- Abstinens: ”Influenza-liknande”, dysfori, illamående, muskelvärk, ökat tårflöde, svettning, diarré, vidgade pupiller, feber, darrningar.

2. Alkohol
- Alkohol har till en början en stämningshöjande effekt (medan man dricker och koncentrationen ökar) och sedan en sederande effekt. För att undvika den sederande effekten kan man alltså bara fortsätta dricka i all oändlighet (teoretiskt).
- Alkoholabstinens är vanligt kliniskt och kan vara väldigt farligt. Det kan beskrivas som ett ”hyperexcitabilitetssyndrom”.
  Abstinenssymtom är tremor, svettning, ångest, psykomotorisk oro, ökad puls och blodtryck, illamående, huvudvärk.

3. Centralstimulantia

- Symtom Lågdos: Eufori, hög energi, förhöjd vakenhet, psykomotorisk aktivitet, sänkt aptit, sexuell upphetsning.
- Symtom Överdos: Dysfori, ångest, panikattacker, psykos, irritabilitet, misstänksamhet, krampanfall.
- Abstinens: Få uttalade fysiologiska abstinenssymtom, dysforisk sinnesstämning, utmattning, psykomotorisk hämning, sömnstörning.

✦ Utredning

- Anamnes! Fråga rakt och direkt.
- Status (stickmärken, psykos, pupillstorlek)
- Urinprov

”Ordentlig anamnes och ordentlig status”

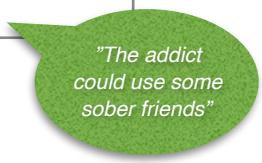
Beroendedefinitioner bruka innehålla aspekter så som:

- Överdriven motivation för ”drogen” – inte sällan på bekostnad av annat.
- Kontrollförlust – som t.ex. misslyckade försök att sluta.
- Fortsatt intag trots allvarligare negativa konsekvenser.

Kriterier för beroende:

För beroende enligt **DSM-IV** krävs att 3 eller fler av sammanlagt sju kriterier är uppfyllda under en och samma tolvmånadersperiod. Andelen uppfyllda kriterier ger en grov gradering av svårighetsgraden.

1. Tolerans: behov av allt större dos för att uppnå ruseffekt.
2. Abstinens: abstinensbesvär när bruket upphör.
3. Kontrollförlust: intag av större mängd eller intag under längre tid än vad som avsågs.
4. Upprepade vita perioder: varaktig önskan, eller misslyckade försök, att minska/stoppa intaget.
5. Sociala funktionsmått (1): betydande del av livet ägnas åt att skaffa, konsumera och hämta sig från bruket av alkohol eller narkotika.
6. Sociala funktionsmått (2): sociala, yrkesmässiga eller fritidsmässiga aktiviteter försummas.
7. Fortsatt användning trots kända skadeverkningar.



- DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- Tolerans = minst 50% ökning av intag för bibehållen effekt.
  Metabol tolerans = Nedbrytande enzym uppregleras.
  Farmakologisk tolerans = Receptorer regleras ner.
- Abstinens = Ny homeostatisk jämvikt inställt sig som förutsätter närvaro av substansen - och leder till bristsymtom när substansen inte finns i systemet.
- Korstolerans = Råder mellan två substanser om tolerans mot en av de också gäller för den andra. Antyder gemensam mekanism, t.ex. mellan alkohol och bensodiazepin.

✦ Behandling

Det är viktigt att förstå att de brukare som använder droger trots vetskap om negativa konsekvenser (så kallat ”kompulsivt drogbruk”) inte kan övertalas med att prata om statistik eller etik. Något i deras beteendekontroll har förändrats.

Behandling

- Substitutionsbehandling -> tas ej upp lika snabbt - jämn nivå - ej lika stort sug att ta drog för att få hastig koncentrationsökning. T.ex. nikotinplåster.
- My-opioidreceptor-antagonister mot t.ex. alkoholberoende.
- Samtalsterapi

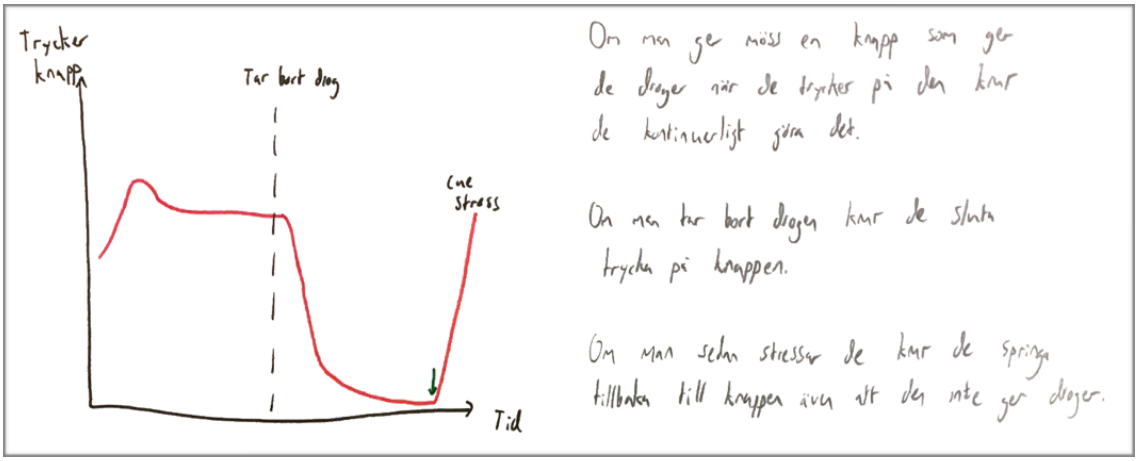
- ”Antabus” (disulfiram) hämmar aldehyddehydrogenas (ALDH) -> minskad nedbrytning acetaldehyd -> ökade besvär vid alkohol.

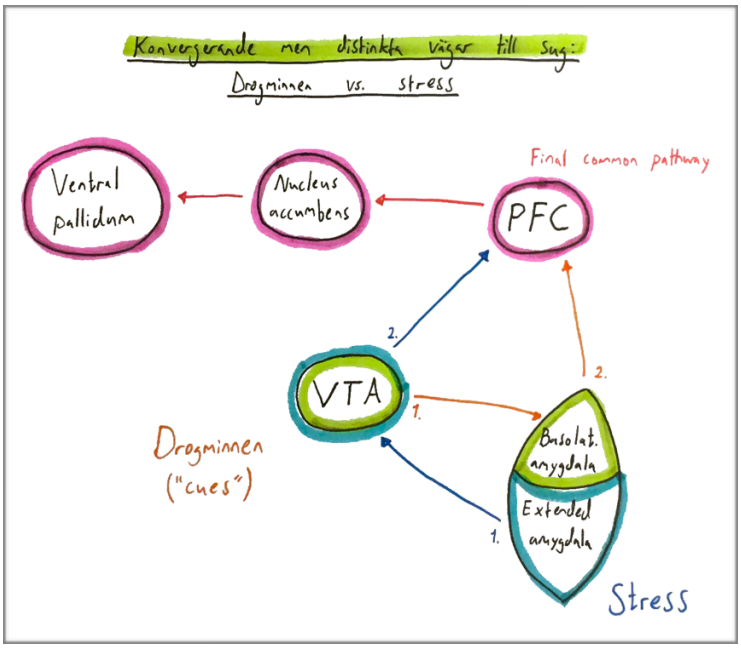
- Lindra abstinensbesvär, t.ex. bensodiazepin vid alkoholabstinens.

”Finns inga effektiva behandlingar men dessa är bättre än inget.”

Återfall
Det är enkelt att sluta ta droger, det svåra är att undvika återfall!
Ca 70% av beroende som slutar med en drog har återfall inom ett år.

Triggers för sug:
1. Drogminnen
    - Discrete cues (t.ex. sprutor)
    - Contextual cues (t.ex. plats man köpt droger)
2. Stress





Lagen om psykiatrisk tvångsvård (LPT):
En huvudregel i svensk vård är att ingen ska vårdas mot sin vilja eller behandlas utan samtycke. I vissa fall görs undantag. Tvångsåtgärder inom vården regleras bland annat av LPT.

”Kraven bör ses som ett uttryck för omsorg och solidaritet, där tvångsåtgärderna ytterst ska syfta till att åter göra människan till en autonom person.” Alltså ska tvångsvården syfta till att sätta patienten i stånd att kunna frivilligt medverka till nödvändig vård.

Tvånget är tydligt och öppet, patienten informeras om motivet.

Läkare måste undersöka och utfärda ett vårdintyg där villkoren enligt LPT måste vara uppfyllda.

Förutsättningar för tvångsvård enligt LPT: *(internetmedicin)*

1. Lider av en allvarlig psykisk störning (störd realitetsprövning eller hög suicidrisk t.ex. psykoser, svåra personlighetsstörningar, maniska skov, djupa depressioner).
2. oundgängligt behov av psykiatriskt heldygnsvård på sjukhus (”slutenvård”).
   - Här bör även räknas in ifall patienten är en fara för andra.
3. Patienten motsätter sig erbjuden vård (eller anledning att anta att vården inte kan ges med samtycke).

✦ Komplikationer

Alkohol: Trafikolyckor, cirros, ökad risk hjärtsjukdomar, ökad risk stroke.
Rökning (nikotin): Ökad risk lungcancer, hjärtattack, stroke.
Kokain: Psykotiska sjukdomar, hjärnskada, död från överdos.

Drogintag via injektion ökar risk för smittor som hiv, hepatit B och C, etc.

PATOFYSIOLOGI

✦ Etiologi/Riskfaktorer

Beroende är ofta kopplat till psykisk sjukdom:
- Självmedicinering för att dämpa psykiska symtom
- Missbruk ökar risken att drabbas av psykisk sjukdom
- Riskfaktorer överlappar mellan de

”Impulsivt” vs ”kompulsivt” drogbruk
Kompulsivitet är motsatts mot impulsivitet.

Initialt drogbruk drivs av euforigivande (belönande, positiv förstärkning) egenskaper. Nedsatt impulskontroll hör även till detta och brukat kallas därför för ”impulsivt”.

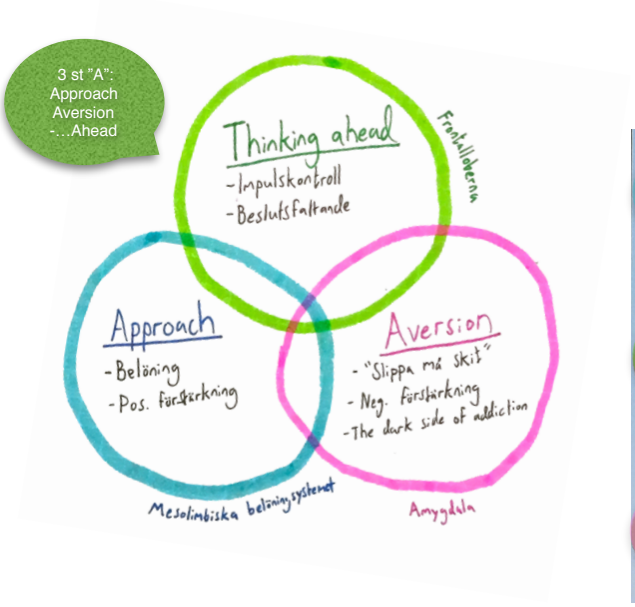
En kontrast är det senare ”kompulsiva” drogbruket som fortgår *trots vetskapen om negativa konsekvenser* + trots att de belönande effekterna oftast upphört.

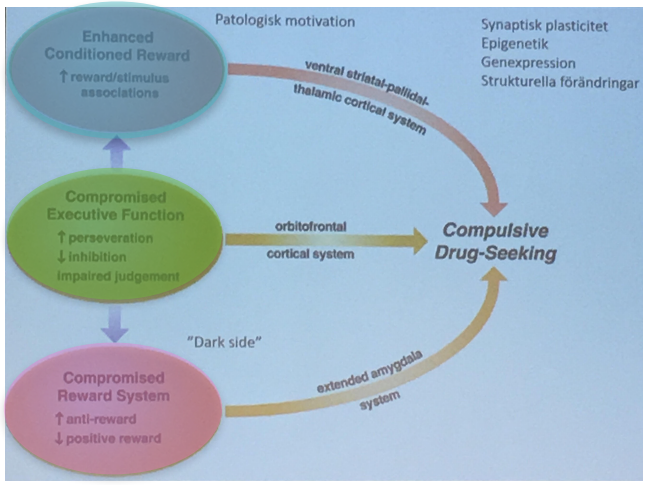
Det finns olika teorier om varför drogbruk övergår till att vara kompulsivt. Den mest kliniskt relevanta teorin är den om ”aversion” (att minska obehaget).

Riskfaktorer för beroende
- Ärftlig sårbarhet! (medelhög-hög heriabilitet för beroendesjukdomar på populationsnivå).
- Miljöfaktorer (främst ”non-shared environment” = unika händelser för individen, t.ex. en bilolycka).
  - Stress
  - Tidiga livstrauman
  - ”Peers” som tar droger
  - Tillgänglighet och pris på droger
  - Låg socioekonomisk status
- Nedsatt impulskontroll (t.ex. ADHD)

✦ Patogenes

En bra och förenklad indelning av grupperna av funktioner i hjärnan som är skadade vid beroende:

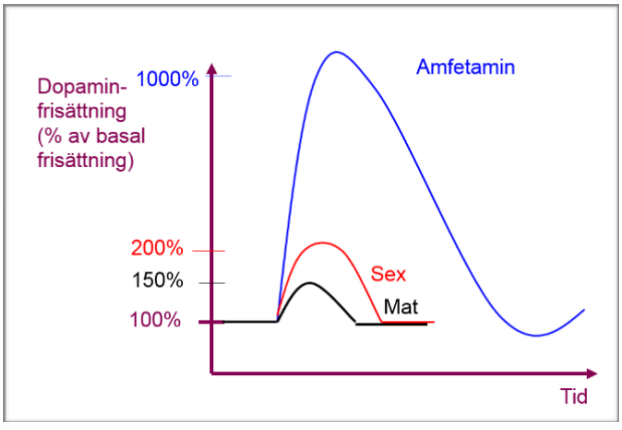




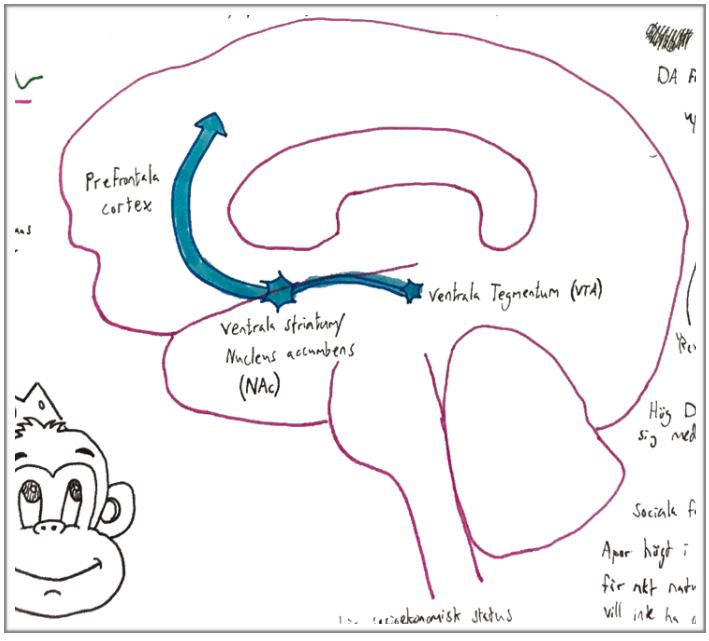
"Approach" - system:

"Patologisk motivation"
"Droger kidnappar hjärnans belöningssystem".
"Beroendesubstanser kortsluter så att belöningssystemet triggas, då krävs ingen motivation för att få naturlig belöning".

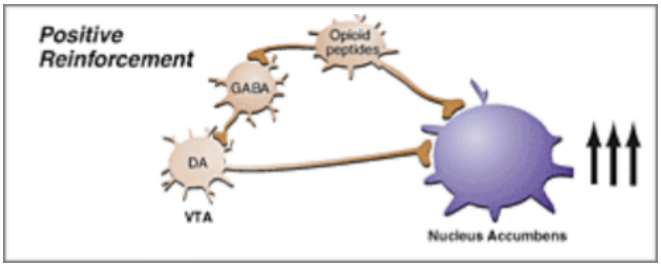
Alla beroendeframkallande medel aktiverar hjärnans belöningssystem ("mesolimbiska dopaminsystemet") och ökar koncentrationen dopamin som frisläpps hos de synaptiska klyftorna.



Amfetamin ökar DA-frisättningen med 1000% av det vanliga.



Mesolimbiska dopaminsystemet består av ventrala tegmentum (VTA), nucleus accumbens (NAc) och prefrontala cortex (PFC). Det är en dopaminerg nervbana som är viktig för kroppens belöningssystem. Den har därför en viktig funktion för motivation - uppsökande beteende mot en belöning.



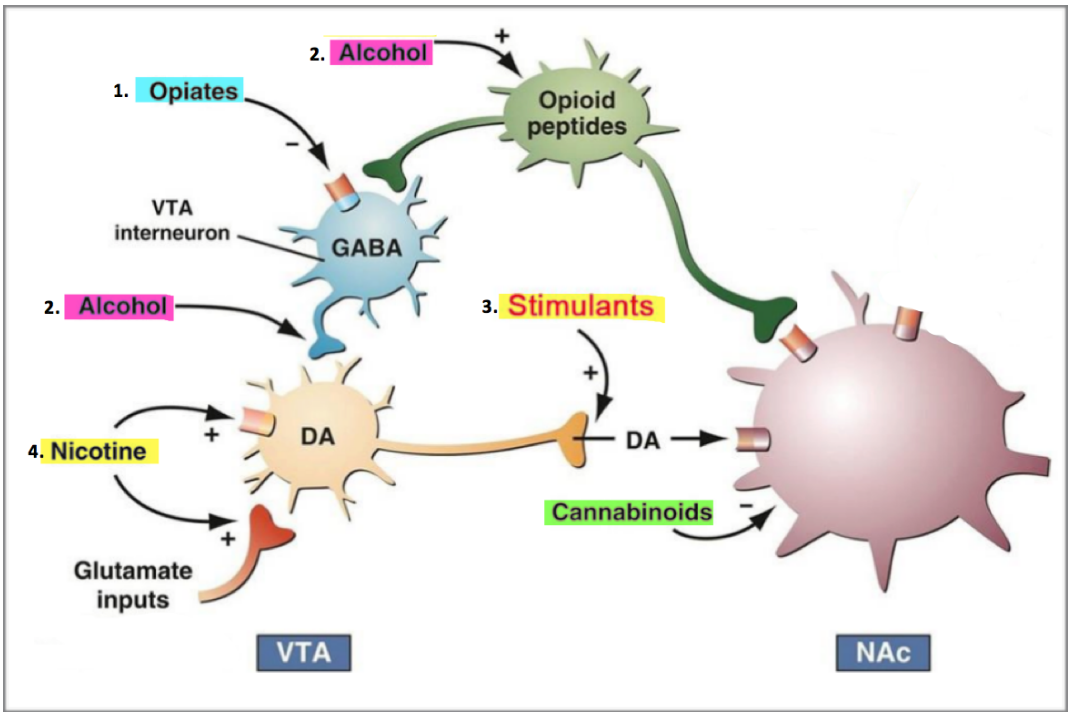
För positiv förstärkning:

- *Antingen stimuleras NAc direkt.*
- *Eller stimuleras DA-neuron i VTA som stimulerar NAc.*
- *Eller Hämmas GABA-interneuron som hämmar DA-neuron i VTA (disinhibition).*

En viktig sak att förstå med dopamin är att D1-receptorn är exciterande och D2-receptorn är inhiberande. Dock sitter D2-receptorn på t.ex. GABA-interneuron i VTA -> disinhibition som i slutändan ökar mängden dopamin i NAc -> eufori. Dopamin leder i slutändan alltid till eufori i belöningssystemet.

Vid början av drogbruk så sker förändringar i dopaminerga systemet. Först förändras VTA som sensiteras och får fler AMPA-rec i postsynaptiska membranen (likt LTP som sker vid inlärning). Detta leder till ökad effektivitet på excitationerna -> ökad aktivering av ventrala striatum.

Vid kontinuerligt missbruk kommer dock dessa förändringar i synapserna att se annorlunda ut.



Olika drogers farmakodynamik (förenklat):

1. *Opioider hämmar GABA-neuron i VTA som då inte kan hämma DA-neuron som stim. NAc.*
2. *Alkohol ökar frisättning av endogena opioider och stimulerar GABAa och hämmar NMDA på GABA-interneuron.*
3. *Centralstimulantia (kokain, amfetamin) - ökar dopamin från DA-neuron i VTA till NAc.*
4. *Nikotin binder niktotinerg ACh-receptor på DA-neuron i VTA och ökar stimulering. Ökar även stimulering av glutamat-neuron som stimulerar DA-neuron.*

Det finns en stark korrelation mellan DA-frisättning och subjektiv upplevd drogeufori. Dock viss indivduell variation. Hög densitet D2-receptor ger en hög upplevd eufori av hjärnans naturliga belöningar. ”De nöjer sig i större grad utan droger”.

Individer med låg densitet D2-receptor får alltså inte lika mycket euforiupplevelse av hjärnans naturliga belöningar. Dessa individer kallas ha ”Reward defiency syndrom”. När dessa istället tar droger får de en väldig hög euforiupplevelse eftersom att de annars inte är ”nöjda” av naturliga belöningar. De får alltså en högre euforiupplevelse

av droger relativt till de med hög densitet D2-receptorer. Reward defiency syndrome tros därför öka risken för beroende av droger.

> Studier har visat att sociala faktorer kan påverka detta. Apor högt upp i hierarkin har relativt hög densitet D2-receptorer jämfört med de längre ner i hierarkin. Om samma apa byter stam och då hamnar lågt i hierarkin så sjunker densiteten D2-receptor! Denna kan vara en faktor till att låg socioekonomisk status är en riskfaktor för beroende.

Intensitet av upplevd eufori beror på:
1. Graden aktivering av DA-receptorer i belöningssystemet (alltså mängden DA-frisättning).
2. Kinetiken (hur snabbt aktiveringen av receptorerna sker).

> T.ex. godis har högre belöningsvärde än en grovbrödslimpa trots om samma mängd socker. Godis innehåller socker i en enklare form som snabbare tas upp av kroppen.
>
> Euforin försvinner om drogen går in långsamt. Detta beror på vilken drog och vilket administeringssätt! Att snorta, injicera eller röka -> snabbt tillslag. Man tror att detta beror på att D2-receptorerna adapterar sig och internaliseras om det går för långsamt. Det måste alltså gå så fort att receptorerna inte hinner adaptera sig.

Belöningseffekter är inte den enda förklaringen för beroende:
- *De flesta upplever eufori men de flesta blir ej beroende.*
- *Tolerans utvecklas mot drogers euforigivande egenskaper*
  - *Därför borde anledningen att bruka droger minska -> istället ökar det i takt med att beroende utvecklas!*

Detta förklaras med AVERSION!

”Aversion”

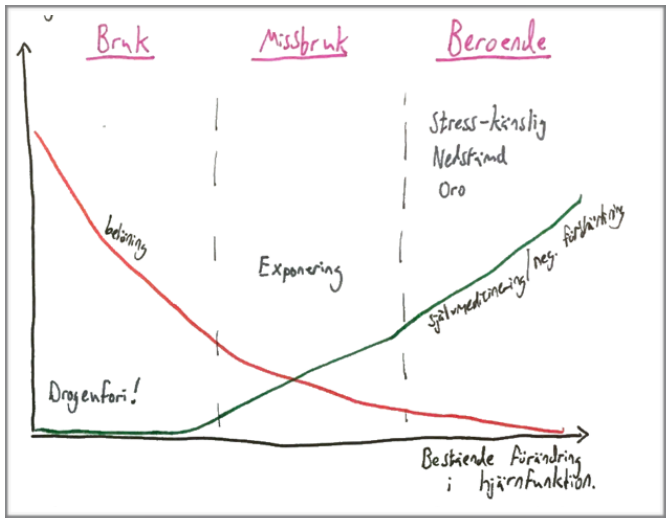
”Då drogbruk går från *längtan till eufori* till *längtan till att komma bort från plåga*.”

Negativ förstärkning är då ”ett obehag försvinner”. Beteendet förstärks fortfarande för att man mår relativt bättre. Likt det gamla skämtet ”Varför slår du huvudet i väggen??” - ”Det känns så skönt när jag slutar!” hehe.

Folk som missbrukar droger blir beroende av de - de visar symtom av tolerans och abstinens. Tolerans är desensitivitet till en drog efter kontinuerligt bruk - brukaren måste ta större doser för att uppleva samma rus som tidigare. Om tolerans har utvecklats kommer brukaren att utveckla abstinenssymtom om hen slutar ta drogen. Abstinenssymtom är oftast tvärtemot drogens effekt, t.ex.:

Effekt av heroin: eufori, förstoppning, relaxation.
Abstinenssymtom av heroin: dysfori, diarré, kramper.

Tolerans tros vara kroppens försök att kompensera det ovana tillståndet av ökad eufori vid drogbruk. Drogen stör den normala homeostasen och en reaktion på denna störningen är att mekansimer med motsatt effekt av drogen sätts igång för att delvis kompensera. Denna kompensation leder till tolerans av drogen. När drogen slutar tas så märks de kompensatoriska mekanismerna av själva - och ger motsatta symtom än drogen.



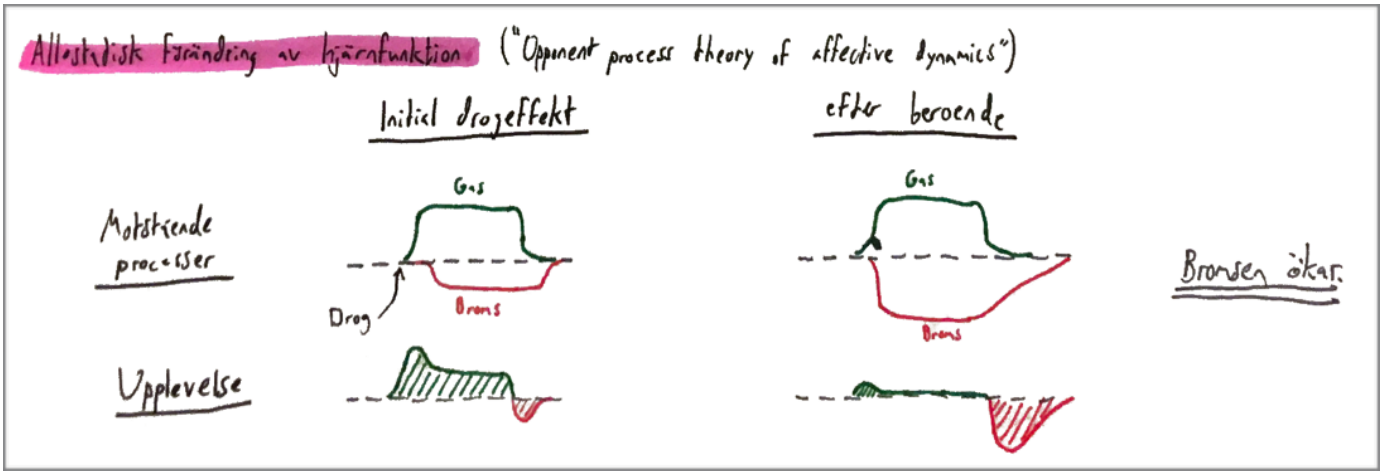
Vid drogbruk minskar belöningskänslan och negativ förstärkning tar över.
Positiv förstärkning verkar initiera drogbruk medan negativ förstärkning verkar vara viktig för att bibehålla beroendet.

Negativ förstärkning kan komma i första hand av drogbruket. En stressad person kan börja ta droger för att komma bort från de obehagliga känslorna. En person med ångest kan dricka alkohol för att må bättre.

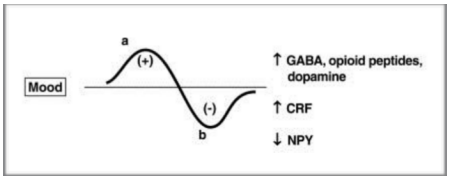
Flera av kroppens system använder sig av både en ”gas” och en ”broms” för att nå homeostas snabbt. Detsamma gäller belöningssystemet. När man tar en drog så ökar processer för belöning men samtidigt intieras en motrespons som hjälper att föra tillbaka till normalstadiet. Vid beroende sker en anpassning då bromsen ökar vilket gör att euforiupplevelsen försvinner då drogen tas och efter drogeffekten försvinner så gör den starka bromsen att man mår sämre än man normalt gjorde tidigare utan droger -> ”nedsatt grundstämning”.

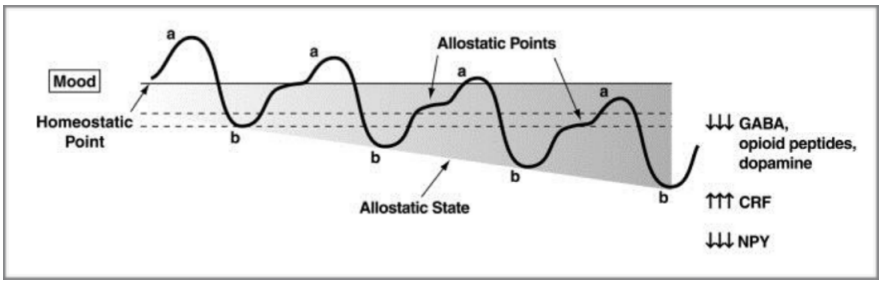
Omställning till ”New normal” vid beroende kan ske på två sätt:

1. Gasen minskar - mindre dopamin - mindre välbehag från hjärnan.
2. Bromsen ökar mycket - när drogen avtar är den starka bromsen fortfarande igång.

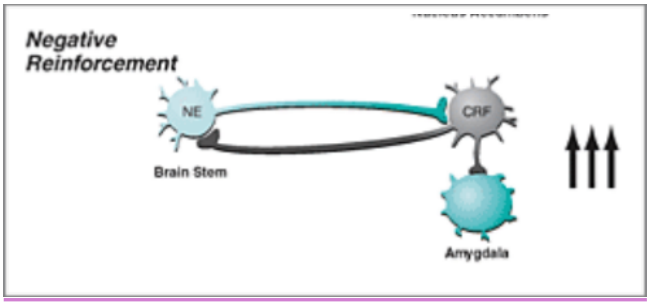


”Opponent process theory of affective dynamics”
Bromsen ökar.





Varje gång drog tas så ökar stämningen (kullarna). Eftersom att bromsen också ökar så hamnar man på en nedsatt grundstämning när drogens effekt försvunnit.



CRF-neuron och NE-neuron går ihop på GABA-interneuron i centrala nucleus av amygdala.
Vid hämning av stimulering av amygdala så undkommer man obehaget som amygdala är central i.

”Thinking ahead”

En annan dimension för att utveckla missbruk är bristande förmåga till impulskontroll. Även om drogerna är starkt lustframkallande utvecklar inte alla som testar beroende. Avgörande är kontrollen via dorsala PFC - förmågan att väga in konsekvenser av sitt handlande i förhållande till lusten.

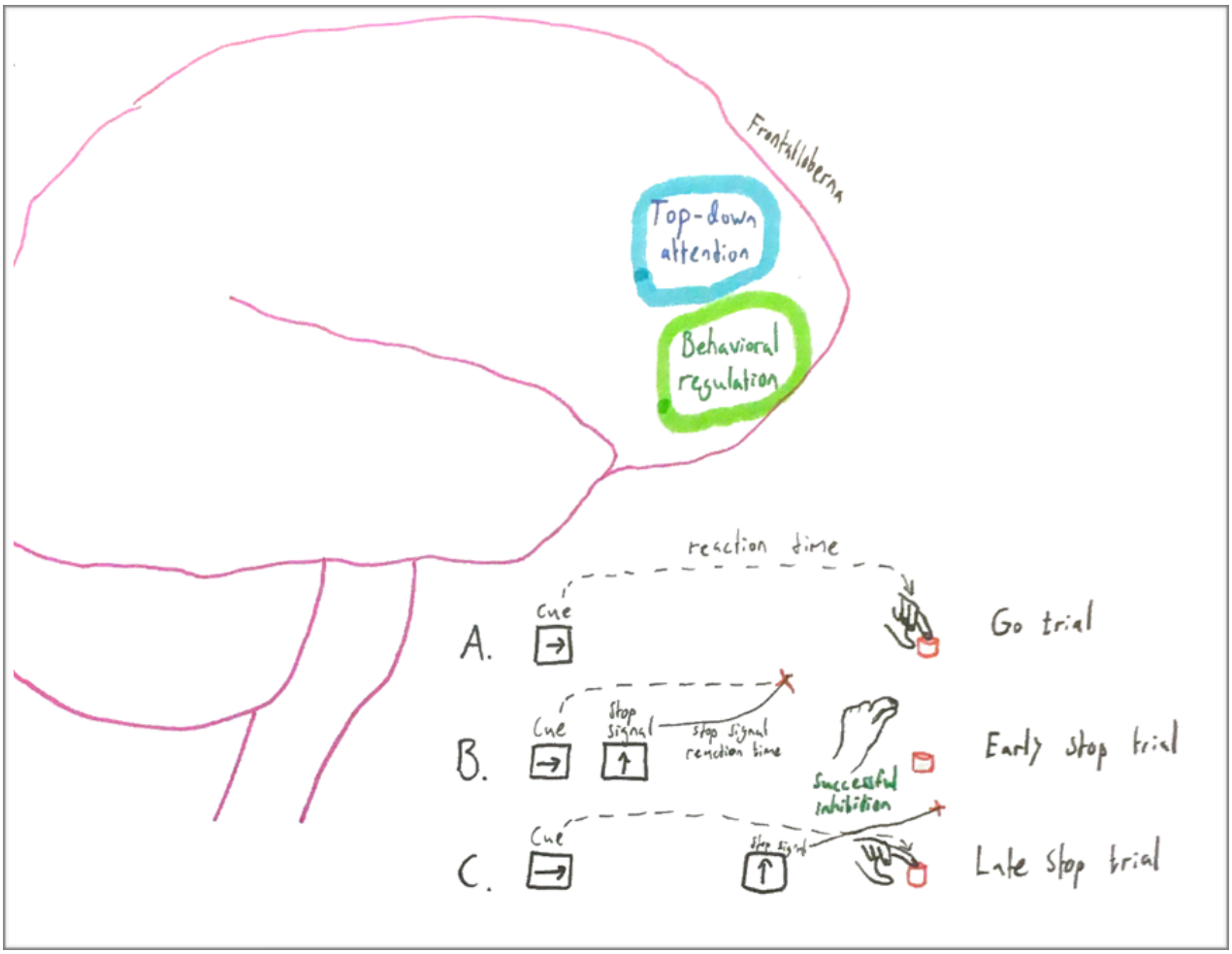
Vi har förmåga att se konsekvenser av våra handlingar och därmed ta belsut om impusliva handlingar. Frontalloberna är viktiga för detta.

I initialt ”impulsivt” drogbruk är dålig impulskontroll vara en faktor.

”Action impulsivity” är oförmåga att inhibera impulsiva beteenderesponser.
”Waiting impulsivity” är då man väljer en liten belöning nu istället för en större belöning senare.

> ”Delay discounting” är hur mycket en belönings värde sjunker av det är längre in i framtiden. Barn, och även missbrukare, brukar ha en hög delay discounting.
>
> > Alltså väljer de hellre en godisbit nu istället för två godisbitar senare. Eller väljer de att bli fulla nu istället för att kunna vara nyktra och gå på sin dotters dansuppvisning senare på dagen.

Oavsett vilket utgångsläge man startar ifrån nedsätter stress den kognitiva ”top down” kontrollen. Stress gör PFC sämre på att hämma impulsbeteende.

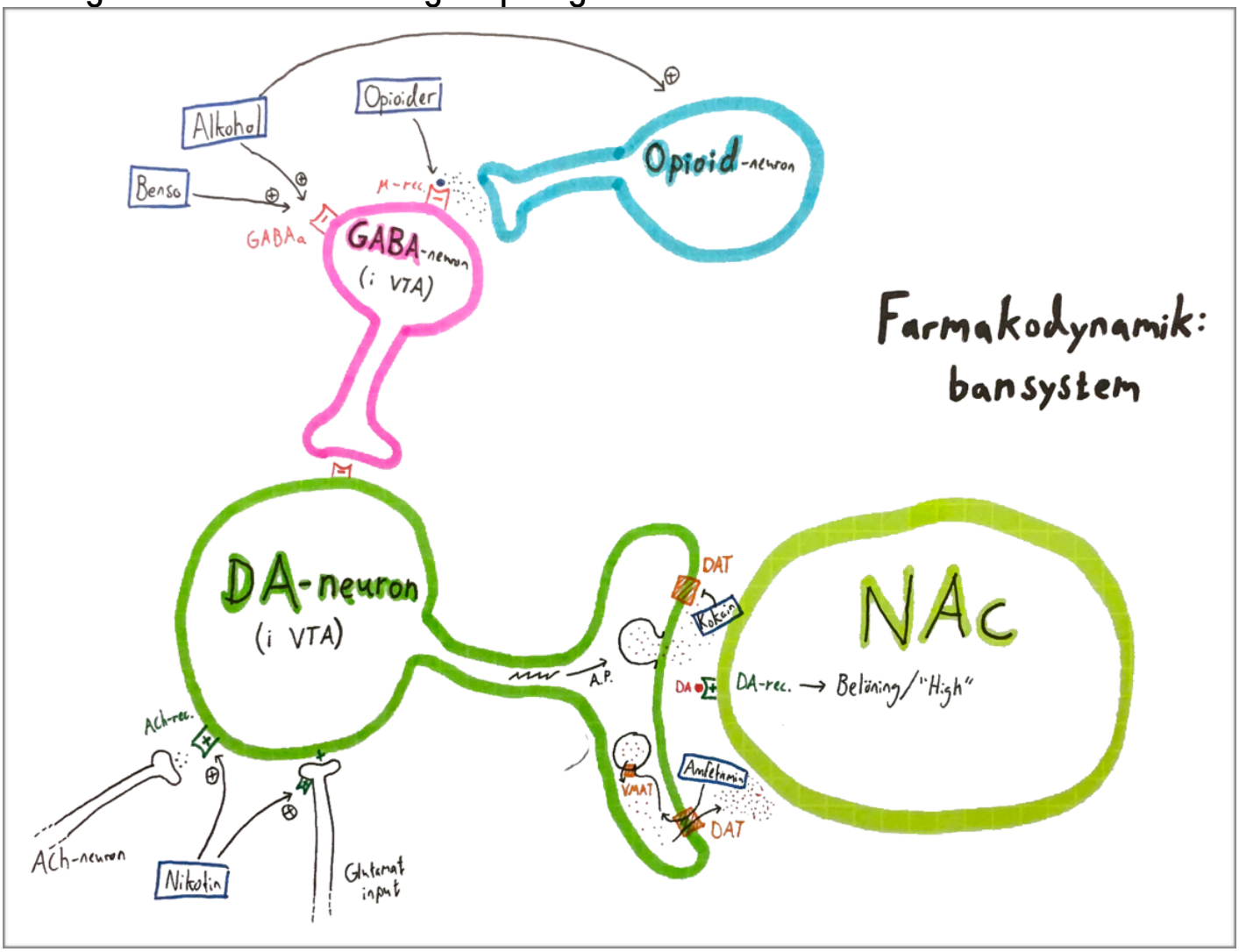


Klinisk relevans är att ADHD minskar impulskontrollen då hjärnans utveckling fördröjs och frontalloberna utvecklas sist. Som förväntat finns det ett samband mellan ADHD och utveckla beroendesjukdom.

Tolerans

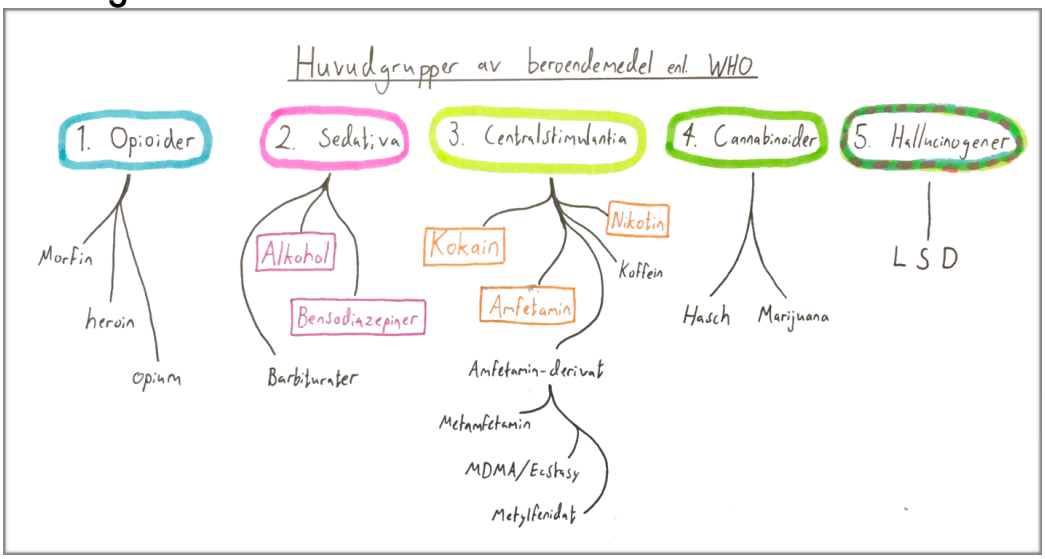
Adaptation är en fysiologisk regel. Hjärnan adapterar sig, så kallad ”akut tolerans”. Systemet tröttas ut och man behöver större koncentrationer av drogen för att framkalla samma känsla. Ju mer man använder en drog, desto lägre set-point får man vad gäller drogens effekt. Detta kan få drogintaget att eskalera.

✦ Egenritat sammanfattning av patogenes



ÖVRIGT

✦ Droger



Huvudgrupper av beroendemedel enl. WHO

GRUPP	EXEMPEL PÅ SUBSTANSER
1. Opiater och opioider	Morfin, heroin, råopium, kodein, metadon, petidin, etylmorfin,ketobemidon, buprenorfin, dextropropoxifen
2. Sedativa / hypnotika	
Alkohol	Etanol, metanol, kloralhydrat
Barbiturater	Metohexital, pentotal, fenemal, meprobamat
Benso-diazepiner	Diazepam, klordiazepoxid, klonazepam, lorazepam, alprazolam, midazolam, oxazepam, nitrazepam, flunitrazepam, triazolam
Övriga	Zolpidem, zopiklon, zaleplon, klometiazol
3. Centralstimulantia	Amfetamin, metamfetamin, fenmetrazin, metylfenidat, ecstasy (MDMA), khat (quat, qat, tschat, miraa)
4. Kokain	Kokain, crack, ”free-base”
5. Cannabinoider	Hasch, marijuana
6. Hallucinogener	LSD, meskalin, psilocybin

Egentligen räknas kokain in bland centralstimulantia.

1. Opioider

Exempel är morfin, heroin, opium.

”Opiater” är naturligt förekommande ämnen medan ”opioider” egentligen betyder ”Opiat-liknande” och är syntetiska eller kroppsegna. De är farmakologiskt lika så använd den bredare termen ”opioider” som ett samlingsnamn istället.

- Risk att bli beroende: 23% (heroin)
- Symtom Lågdos: Stillsam eufori, smärtlindrande, sederande, ångestdämpande, dåsighet, mental avtrubbning.
- Symtom Överdos: Andningsdepression, små pupiller, medvetandesänkning, bradykardi, hypotension, torra slemhinnor, förstoppning, torra i munnen.
- Abstinens: ”Influenza-liknande”, dysforisk sinnesstämning, illamående, muskelvärk, ökat tårflöde, svettning, diarré, vidgade pupiller, feber, darrningar.

”Opioidabstinens är till synes dramatisk, plågsamt men dock ofarligt”.

Ett intravenöst missbruk karaktäriseras av stora risker för smittsamma sjukdomar (HIV, hepatit B och C) och akut överdosering. Andningsdepression är ett symtom vid överdos och är dödligt. Kan enkelt förhindras så länge det finns med någon där som ser till att individen andas.

Opioider hämmar sekretion från slemhinnor. Därför får man förstoppning och torr mun.

Farmakodynamik: Det finns 3 huvudtyper av opioidreceptorer. μ-receptorn är central för belöning och beroende. μ-receptorn sitter på GABA-neuron i VTA och hämmar neuronet -> minskad hämning av DA-neuron i VTA -> DA till NAc.

2. Sedativa

Exempel är alkohol och bensodiazepiner.

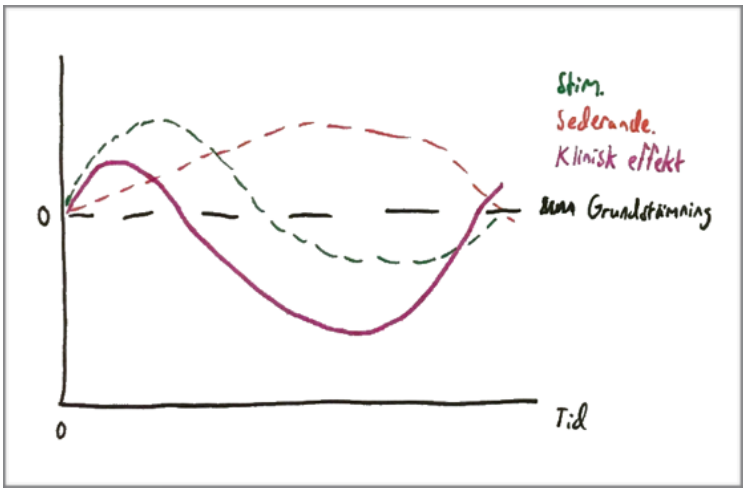
Alkohol

Alkohol är, till skillnad från narkotika, en drog som är tillåten i vårt samhälle.

Risk att bli beroende: 15%

Alkohol har till en början en stämningshöjande effekt (medan man dricker och koncentrationen ökar) och sedan en sederande effekt. För att undvika den sederande effekten kan man alltså bara fortsätta dricka i all oändlighet (teoretiskt).

Alkoholabstinens är vanligt kliniskt och kan vara väldigt farligt. Det kan beskrivas som ett ”hyperexcitabilitetssyndrom”. Abstinenssymtom är tremor, svettning, ångest, psykomotorisk oro, ökad puls och blodtryck, illamående, huvudvärk.



Farmakodynamik: Påverkar jonkanaler!

- Ökad endogen opioidfrisättning (Beta-endorfiner) via stimulerade opioidneuron -> binder μ-receptor och hämmar GABA-neuron i VTA -> stämningshöjande effekt.
- GABAa potentieras och NMDA dämpas hos GABA-interneuron i VTA -> ökad broms på bromsen i belöningssystemet (disinhibition likt av opioider).
- (GABAa potentieras och NMDA dämpas generellt ("förskjuter balans mot inhibering generellt i hjärnan") -> sederande effekt.) - Osäker kring det.

3. Centralstimulantia

Exempel är kokain, amfetamin, metamfetamin, ecstasy.

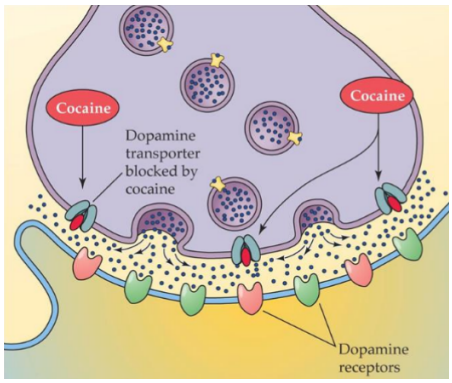
Centralstimulerande substanser är ämnen som genom att påverka CNS framkallar ökad psykisk och fysisk aktivitet.

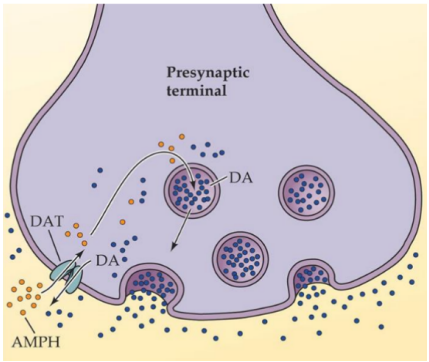
- Risk att bli beroende: 17% (kokain)
- Symtom Lågdos: Eufori, hög energi, förhöjd vakenhet, psykomotorisk aktivitet, sänkt aptit, sexuell upphetsning.
- Symtom Överdos: Dysfori, ångest, panikattacker, psykos, irritabilitet, misstänksamhet, krampanfall.
- Abstinens: Få uttalade fysiologiska abstinenssymtom, dysforisk sinnesstämning, utmattning, psykomotorisk hämning, sömnstörning.

Kokain:
”Crack” är en annan beredningsform.
Ökar dopaminfrisättning med 400% än normalt.

Farmakodynamik: Blocker återupptagstransportören DAT -> ökad mängd dopamin i synaptiska klyftan.
Blockerar även NET (noradrenalin) och SERT (serotonin).

”Kokain ger inte upphov till egen DA-frisättning utan potentierar endast mängden DA som frisätts av de vanliga impulserna i hjärnan”.





Amfetamin:
Liknande struktur som katekolaminer.
Ökar dopaminfrisättning med 1000% än normalt. Betydligt potentare än kokain och längre duration på effekten.

Farmakodynamik: Blockerar DAT + inverterar DAT-funktionen (DAT tar upp AMPH och spottar ut DA) + inverterar VMAT-funktionen (DA kastas ut från vesiklar).
-> kraftig ökning synaptiskt dopamin!

”Amfetamin ger upphov till egen DA-frisättning OCH potentierar den mängden DA som frisätts”.

Metamfetamin
Har en extra metylgrupp -> mer fettlöslig -> snabbar upptag i hjärnan -> mer intensiv eufori.

Ecstasy (MDMA)
Dubbel effekt.
Den ena änden blockerar DAT och har centralstimulerande effekt och den andra änden liknar serotonin och har hallucinogen effekt.

4. Cannabinoider

Cannabis kallas även marijuana i växtform och hasch kådform.

Den mest utbredda missbruksdrogen i Sverige. I huvudsak en ungdomsdrog i åldergruppen 15-25 år. Cannabisanvändning kategoriseras som tungt missbruk när det används dagligen.

Den mest psykoaktiva substansen i cannabis är delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) som ger avslappnande och euforiserande rus. Halten THC brukar vara ca 5-15%.

- Risk att bli beroende: 9%
- Symtom: Berusning, upprymdhet, avslappning, fnittrighet, socialt aktiv, förändrad perception av ljud och ljus, smärtstillande.
- Kliniska tecken: Rödsprängda ögonvitor, vidgade pupiller, hängande ögonlock.
- Abstinens: Irritabilitet, minnesluckor, koncentrationssvårighet, sömnsvårighet, ångest.
- Psykiska effekter av missbruk: Ökar risk för depression, apati, minnessvårigheter, humörsvängningar, ångest, psykotiska symtom.

Binder CB1 cannabinoid receptor och verkar som agonist.

5. Hallucinogener

Exempel är LSD.

Hallucinogener är droger som kan ge hallucinationer och vanföreställningar. Hallucination är en upplevelse som känns verklig men som inte är det. Kan påverka syn, hörsel, känsel, smak, etc.

✦ Repetition från K2 - motivation

Mesolimbiska dopaminerga belöningssystemet består av:
- Ventral tegmentum (VTA),
- Nucleus accumbens (NAc)
- Prefrontal cortex (PFC)

”Beroendesubstanser kortsluter så att belöningssystemet triggas, då krävs ingen motivation för att få naturlig belöning”.
Man eftersträvar ***belöning***!

Belöningscentrum aktiveras när man jobbar för belöning och när man får belöningen. Det är det tidigare nämnda som är motivation!

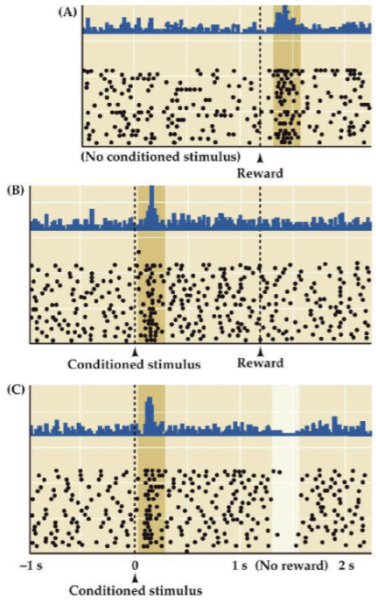
"Reward prediction error"
- Oväntat belöning --> vi lär oss associerade signaler.
  - Har "lärt sig" och då krävs färre motiverande signaler för att trigga beteende. Krävs inte ens belöning i slutet efter att beteendet initierats. Belöningen kommer istället när man registrerar det associerade stimuluset.

T.ex. att om man köper en dyr bil så blir man glad men till slut så har man vant sig och blir inte lika "belönad" och glad längre av den. Den är då förväntad.

Att "lära-av sig" något kräver att man kopplar samma associationer till något negativt.

Dopamine neuron activity, reward prediction error, and associative learning

- DA activity is essential for acquiring motivated behavior
- Not essential for maintaining it
- If outcome is better than expected: fire away
- If outcome is as expected: no response (Dock DA-frisättning vid associerad signal)
- If outcome is less good than expected: inhibit firing
- **Encodes a reward prediction error that is a learning signal**



Ökad DA-frisättning vid oväntad belöning.

Lär in association med en signal inför belöning som man sedan får.

Ger signal och sen ingen belöning.

TENTAFRÅGOR

Fråga 7.2 (3p+3p)

Vid ankomsten är Jonas röd i ansiktet, är skakig, han luktar illa och det är tydligt att inget badande eller dylikt förekommit på ett tag. Han svarar inget vettigt om han svarar. Det går inte att följa det som han säger, han går runt och pratar ut i luften, försöker gripa i något upprepade gånger och säger dessa jävlar att försvinna och verkar växelvis rädd och arg. Verkar ibland tro att han igen är barn i föräldrahus och pratar till sina föräldrar. Han har högt blodtryck och puls. Tillsammans med skakighet och synhallucinationer, affekt-labilitet och förvirring tyder detta på Delirium tremens.

. a) Förklara de molekylära och cellulära mekanismerna som ligger bakom alkoholens belönande effekt. Svaret bör innehålla alkohols direkta effekt men behöver inte diskutera hur beroende uppstår på längre sikt.

. b) Förklara på molekylär nivå vilka rubbningar som ligger bakom de abstinenssymtom som Jonas lider av.

Svar 7.2

Alkohol potentierar GABA-A-receptorer genom att binda till dem. Alkohol modulerar även NMDA- receptorer på ett negativt sätt. Alkohols belönande effekt tros till stor del bero på att det potentierar GABA-A-receptorer på GABAerga interneuron i ventrala tegmentala området som står i kontakt med de dopaminerga cellerna. På så sätt gör alkohol att ”bromsen” lättas på de dopaminerga cellerna vilket leder till ökade mängder dopamin i nucleus accumbens.

Vid en längre tids intoxikering anpassar sig hjärnans celler till den ökade GABA-tonusen och då alkoholtillförseln stoppas blir cellerna mer retbara än vanligt vilket leder till abstinenssymptom.

Fråga 7.3 (2p)

Jonas får behandling med ”sobrilschema” (Bensodiazepiner).
Vilken är bensodiazepiners primära verkningsmekanism på molekylär nivå?

Svar 7.3

Även bensodiazepiner potentierar GABA- A-receptorer.

Fråga 7.4 (3p)

Du funderar på om Jonas skulle behöva någon form av farmakologisk behandling mot sin alkoholism då hans delirium är hävt.
Vad finns det för farmakologiska behandlingar mot alkoholmissbruk? Hur verkar de på molekylär nivå?

Svar 7.4

Behandlingsalternativen mot alkoholmissbruk inkluderar Disulfiram som hämmar aldehyd- dehydrogenas (ALDH). Detta gör att man vid intag får otrevliga bieffekter av ökad mängder acetaldehyd som ej metaboliseras.
Akamprosat är ett läkemedel som i viss mån normaliserar GABA/Glutamat-balansen i hjärnan hos den alkoholberoende (det finns även andra mekanismer föreslagna).
Naltrexon är en antagonist till my-opioid-receptorn. Eftersom alkohols belönande effekter till viss del medieras av kroppsegna opioider kan man tänka att belöningen (och kanske betingade effekter av denna) hämmas.

Fråga 7.9 (5p)

Christina har hört talas om att Metylfenidat kan vara beroendeframkallande och är därför tveksam till den. Hon vill veta om du har andra mediciner som inte är beroendeframkallande.
Du säger att det finns två preparat som man gärna tar som förstahandsval, dvs. Atomoxetin (Strattera®) och Bupropion (Voxra®). Förklara utifrån deras verkningsmekanism/er varför de inte är beroendeframkallande.

Svar 7.9

Bupropion (Voxra®). Blockerar dopamin och noradrenalin återupptaget på samma sätt genom DAT och NET men verkar långsamt så ingen "kick" effekt uppträder.
Atomoxetin (Strattera®). Blockerar NET som prefrontal i hjärnan även återupptar dopamin i frånvaro av DAT. Alltså ingen dopaminökning i n. accumbens.

Fråga 7.15 (2p)

Du misstänker helt enkelt att Stina är beroende av tabletterna.

Vad behöver du fråga Stina för att ta reda på om hon fyller kriterier för beroende enligt DSM-IV R?

Svar 7.15

Stina bör ha ett kliniskt signifikant lidande och funktionsnedsättning och svara positivt på minst 3 av följande frågor:

- *Du behöver fråga Stina om hon har ökat doserna av dessa 2 beroendeframkallande mediciner?*
- *Om hon har fått abstinensbesvär när hon har gjort uppehåll?*
- *Om hon har misslyckade försök att sluta?*
- *Om hon har insikt i att detta är skadligt men fortsätter i alla fall?*
- *Om det tar mycken tid att inskaffa/bruka medicinerna?*
- *Om detta har hindrat andra aktiviteter?*

Fråga 7.28 (3p)

Diskutera den neurotransmission frågorna ovan refererar till i termer av den psykologiska motivationsmekanismen "förstärkning" (eng. "reinforcement"). Vilka typer av förstärkning finns det, och hur definieras de? Vilken av dem avspeglas i Jonas redogörelse för de alkoholeffekter han upplever? Hur tenderar balansen mellan dem att förändras över tid?

Svar 7.28

De euforigivande effekterna av alkohol är ett typexempel på "positiv förstärkning". "Negativ förstärkning" motiverar istället drogintag genom att ta bort obehagstillstånd. Med ökande ålder, och ffa med fortsatt alkohol eller droganvändning uppstår alltmer ångest och oro, och därmed förskjuts balansen alltmer mot drogsökande som drivs av negativ förstärkning.

Fråga 7.30 (4p)

Ofta säger man att komplexa beteenden inte kan förklaras med enkla molekylära mekanismer. Men en Nature-artikel från 1996 åtföljdes av en press-release som sade: "Mice living in the Duke University lab of Howard Hughes Medical Institute investigator Marc G. Caron act crazed. They race about their cages. They eat too little. They die young. In fact, these mice act as though they were permanently high on drugs. And that's the idea. Caron and colleagues engineered the mice to mimic drug addicts by ..." Vad tror du Caron's grupp hade gjort med mössen? Vilket missbruksmedel åstadkommer på farmakologisk väg effekter som är mest lika de som forskarna framkallades hos mössen? Diskutera och jämför med andra, besläktade medel.

Svar 7.30

Caron-gruppen hade slagit ut genen för dopamintransportören. Kokain blockerar DA-transportören, en effekt som närmast efterliknar gen-deletionen. Amfetamin och besläktade medel inverterar istället transportören så att den pumpar ut istället för att ta upp dopamin; därmed blir effekten kraftigare.

Fråga 7.33 (2p)

Emma har också försökt sluta röka men inte klarat det.
Beskriv hur nikotin utövar sin belönande effekt på molekyl- och krets-nivå.

Svar 7.33

Nikotin aktiverar nikotinerga receptorer (jonkanaler) på de dopaminerga cellerna i ventrala tegmentum. Detta leder till ökade nivåer av dopamin i nucleus accumbens.

Fråga 1 (5p). Beskriv på molekyl- och krets-nivå hur bensodiazepiner ger upphov till belöning. Svaret bör innehålla primär målmolekyl, effekten på målcellen t.ex. vad gäller fyrningsfrekvens samt vilka celler/kretsar som är inblandade och var i hjärnan.

Svar 1 (5p). *Stimulering av GABAa-receptorer. Detta leder till ökat kloridjonsinflöde i målcellen vilket leder till hyperpolarisering och därmed minskad fyrningsfrekvens. I detta fall är den viktigaste cellpopulationen inhibitoriska (GABAerga) interneuron i det ventrala tegmentala området (VTA) i mitthjärnan som kontaktar dopaminerga celler. Bensodiazepiner bromsar alltså bromsen på de dopaminerga cellerna vilket leder till mer aktionspotentialer i de dopaminerga cellerna och därmed mer dopamin i deras målområden – i synnerhet tros ökningen i nucleus accumbens viktig. Upprepade ökningar av dopaminkoncentrationer i dessa målområden, i synnerhet nucleus accumbens, är kritiskt för beroendeutveckling.*

Fråga 20 (4p). Beskriv vilka kretsar som kan tänkas vara aktiva i Runes hjärna då han ska göra valet mellan vatten och Cola. Inkludera vilka funktioner de olika kretsarna har i den aktuella situationen och försök vara så exakt du kan vad gäller anatomiska strukturer och signalsubstanser.

Svar 20 (4p). *Runes vilja att gå ned i vikt sitter till stor del i prefrontalcortex (huvudsakligen glutamaterg signalering) som står för mycket av individens långtidsplanering. Belöningssystemet med nucleus accumbens och dopaminerga celler i ventrala tegmentala området i centrum signalerar att Cola är belönande. För att veta att just flaskan med den röda etiketten är belönande har belöningssystemet också hjälp av andra områden som t.ex. hippocampus och olika hjärnbarksområden. Nervceller i Runes hypothalamus och hjärnstam håller ordning på blodsockernivå och törst vilket också kan spela in.*

Fråga 21 (3p). Beskriv samma scenario men antag att Rune är kraftigt alkoholberoende sedan 20 år och skall välja medan öl och vatten.

Svar 21 (3p). *Vid alkoholberoende är belöningssystemet mycket fokuserat på allt som har med alkohol att göra och triggar ett sug då han ser ölen. Prefrontalbarken har under åren av missbruk blivit mindre aktiv och har inte förmågan att hålla emot. Belöningssystemet är också avtrubbat vilket leder till att alkoholen får betydelse på bekostnad av annat. Vidare utvecklas ofta ett negativt stämningsläge av långvarigt missbruk och alkoholen blir då ett sätt att kortsiktigt komma ur detta. Att komma ifrån abstinenssymtom kan också vara en drivkraft på kort sikt. Signalsubstanserna och strukturerna är desamma. För det negativa stämningsläget tros amygdala och CRF vara viktigt.*

Fråga 22 (4p). Är Rune beroende av Cola? Diskutera utifrån hur beroende definieras.

Svar 22 (4p). *Beroendedefinitioner bruka innehålla aspekter så som: Överdriven motivation för ”drogen” – inte sällan på bekostnad av annat. Kontrollförlust – som t.ex. misslyckade försök att sluta. Fortsatt intag trots allvarligare negativa konsekvenser.*

Fråga 24a (5p). Förklara hur kokain respektive söta drycker aktiverar belöningssystemet! Diskutera skillnader som kan vara relevanta för det faktum att kokain är mer beroendeframkallande.

Svar 24a (5p). *Kokain aktiverar belöningssystemet huvudsakligen genom att hämma dopamintransportören (DAT). Har även viss effekt på andra monoamintransportörer som SERT. Detta leder till ökade halter av dopamin i nucleus accumbens.*
Sött aktiverar dopaminerga celler genom samma krets som beskrivits tidigare i frågan. Dock går signalerna till det ventrala tegmentala området istället för till talamus och hjärnbarken (den exakta kretsen krävs inte för full poäng). Två skillnader som kan vara relevanta är att kokain ger upphov till en mycket högre dopaminkoncentration i nucleus accumbens än vad socker gör. Dessutom går det fort. Förutom detta är ju sött en ”naturlig” belöning och signaleras av ett system som utvecklats för att hantera det. Detta gör att det finns en inbyggd reglering. Exempelvis tonas dopaminsvaret ned vid upprepat och förutsägbart intag. Kokain ”kapar” systemet genom att slå direkt på den dopaminerga nervcellen vilket den inte har utvecklats för under evolutionen.

Fråga 24b (2p). Coca Cola innehåller även koffein. På vilket signalsystem utövar koffein sin primära effekt (direkt bindning)?

Svar 24b (2p). *Koffein verkar på adenosinsystemet.*

3a. Psykos och schizofreni

Förändrad verklighetsuppfattning

Inlärningsmål:

- *Nivå B:*
  - *Störningar av högre funktioner, t.ex. ångestsjukdomar, beroende, affektiva sjukdomar, psykos, ADHD och autism.*
- *Nivå C:*
  - *Mekanismerna bakom farmakologisk behandling av sjukdomar i CNS.*
  - *Principerna för samspel mellan arv och miljö i psykiatriska sjukdomarnas patogenes.*

Klinisk tabell

Epidemiologi	Livstidsrisk ca 1% över hela världen. Debuterar ofta tidigt i livet.
Symtom	Positiva symtom - Hallucinationer - Vanföreställningar Negativa symtom - Nedsatt vilja och affekt - Självförsjunkenhet Kognitiva symtom - Uppmärksamhetstörningar - Minnesstörningar - Problemlösningsstörningar
Utredning	Anamnes, somatisk utredning, psykologisk utredning, etc. Diagnoskriterier för Schizofreni enligt DSM-IV.
Behandling	Antipsykotika som är D_2-antagonister.

Patofysiologisk tabell

Etiologi/ Riskfaktorer	- Manligt kön - Ärftlighet (50%) - Förlossningskomplikation -> hjärnskada - Stress, trauma - Motgångar, svårigheter i barndomen
Kortfattad patogenes	(Endast teorier, man vet ej säkert) Hypofunktion hos NMDA-rec på GABA-interneuron i PFC -> hyperaktivitet i mesolimbiska systemet (-> pos. symtom) och hypoaktivitet i mesocorticala systemet (-> negativa, affektiva och kognitiva symtom)

ÖVERGRIPANDE

Schizofreni är ett stort hälsoproblem. Relativt låg incidens men ofta lång varaktighet. Schizofrena syndrom medför betydande risk för funktionshinder och handikapp - och kan ofta leda till död genom självmord. Svårt lidande för patienter och deras familjer. Många fördomarsfulla och stigmatiserade attityder leder till sociala konsekvenser för den drabbade familjen.

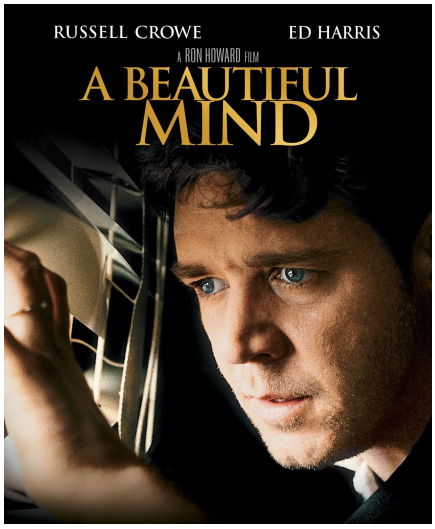
Tillstånd med förändrad verklighetsuppfattning kommer sällan plötsligt utan föregås ofta av en period med allmänna tecken på psykotiska problem.

Flera psykossjukdomar av allvarligare slag, till exempel schizofreni, har ett varierande förlopp - alltifrån helt tillfrisknande till ett kroniskt tillstånd som kan innebära livslång invalidiserande funktionsnedsättning.

Schizofreni kan delas upp på ett spektrum från frisk till schizofreni. Där emellan finns ”Delusion-prone subjects” som är känsliga för att få vanföreställningar men som ej är schizofrena. 30% av alla friska upplever någon gång hallucination.

Begrepp:
Psykos = Nedsatt förmåga att skilja på verklighet och fantasi = ”Förändrad verklighetsuppfattning”.
Psykos är ett tillstånd som uppkommer episodiskt vid schizofreni och liknande syndrom. Ordet kommer från ”psyke”, för själ/liv + ”osis” för abnormalt tillstånd.
Kännetecknas av förvrängd upplevelse av omvärlden, svårighet att tolka intryck och bedöma trovärdighet samt svårt att pröva sina egna tolkningar.
Psykos är både ett symtom och en sjukdom!

Psykos kan ses som en samling symtom då en persons mentala kapacitet, känslosvar, verklighetsuppfattning, kommunikation är påverkade.



Veckans filmtips.

Schizofreni = Svår och ofta kronisk psykisk sjukdom som utmärks av psykos som varar minst ett halvår, men oftast längre. Vanligaste psykossjukdomen. Komplex symptomatologi och varierande långtidsförlopp.
Ordet betyder ”Split mind” men mer passande är att tänka det som ”split from reality”. Förväxla ej med ”multipel personlighet” (upplevelse av flera personer inom sig) som det ofta görs i media.
Bör kallas ett syndrom eftersom det finns många symtom och variation i symtom mellan olika patienter.

Schizofrenibegreppet är mer välavgränsat än psykosbegreppet. Schizofreni är oftast ett mer långvarigt tillstånd samt ofta, men inte alltid, med sämre långtidsprognos. Ungefär 1/3 av alla förstagångsinsjuknande i psykos får senare schizofrenidiagnos.

K L I N I S K T

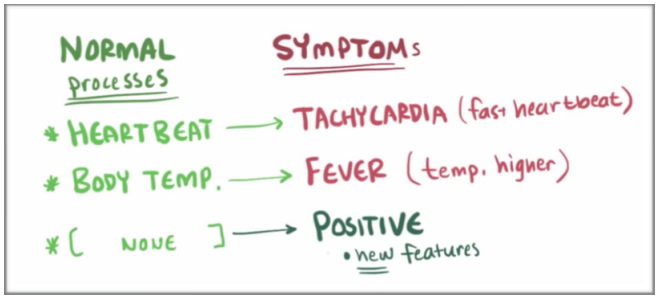
✦ Epidemiologi
Livstidsrisk ca 1% över hela världen.
Lite vanligare hos män.
Drabbar ofta män i ”mid-20s” och kvinnor i ”late 20s”. 70% får det innan 30-års åldern.
Det finns en andra riskperiod för kvinnor i 40-års åldern.

Idag finns det i Sverige 30 000 - 40 000 personer som behöver samhällets insatser i samband med en schizofrenidiagnos. Ett av de psykiatriska syndrom som kräver störst vårdinsatser.

✦ Symtom/Kliniska tecken
Det finns inget symtom vid schizofreni som är patognomt. Det finns inte heller något symtom som alla patienter med diagnosen schizofreni uppvisar. Det förekommer dock symtom som är vanliga och kan uppge misstanke om diagnosen tidigt i sjukdomsförloppet.

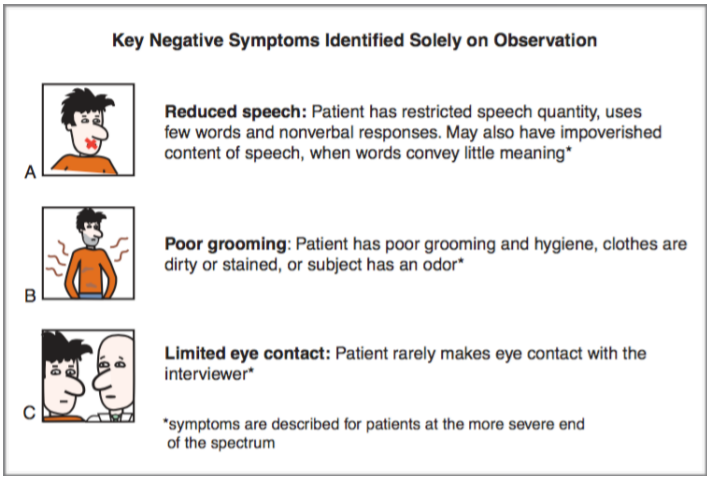
*Schizofreni-symtom brukar grovt delas upp i **positiva** och **negativa**.*
(Förutom dessa finns även kognitiva symtom).

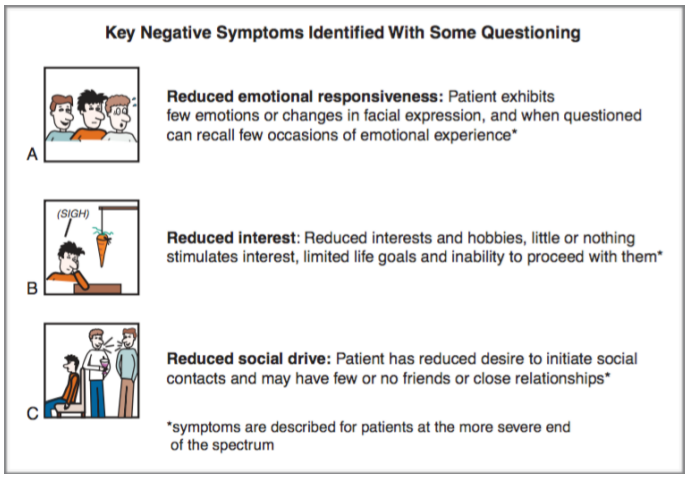
Positiva är de symtom som är nya i den aspekten att de inte är en ökad/minskad variant av den normala fysiologin som många andra symtom. Positiva symtom följer allt-eller-intet- lagen, antingen hör man röster eller så hör man inte röster.
Exempel är
- *vanföreställningar*
- *hallucinationer*
- *tankestörningar*

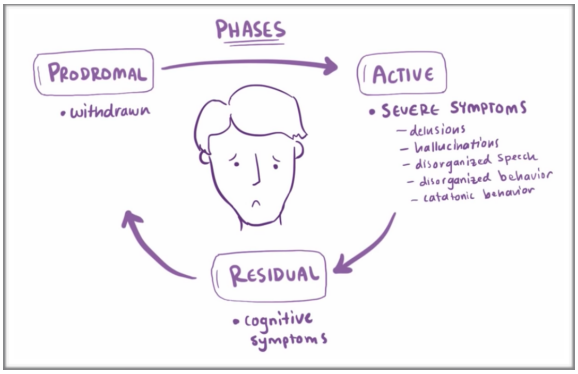


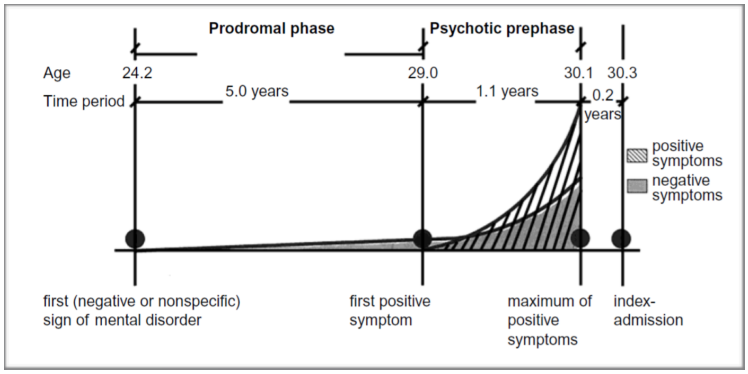
Negativa symtom är bortfall av normala processer. Bortfallssymtom följer ett kontinuum - man kan vara mer eller mindre affektiv till sin läggning och det är ibland svårt att bedöma när något kan anses vara patologiskt och när det ska bedömas som en normalvariant. Negativa symtom kan vara sekundära till de positiva.

Exempel är
- *nedgång av vilja/motivation*
- *nedång av affekt/emotion*
- självförsjunkenhet
- känslomässiga störningar
- minskat med innehåll och ögonkontakt i samtal
- opassande känslosvar









De tre faserna av schizofreni.
Under prodromal fas (ofta ca 5 år) är det inga pos. symtom.
Dock 70% har neg. symtom, 20% har depression, ångest, konc. svårigheter, oro eller social självförsjunkenhet.
”Något känns konstigt med omvärlden”.

***Vanföreställningar** är ett* av de vanligaste symtomen. T.ex:
- Känsla av att vara förföljd (”Persekutiv vanföreställning”)
- Övertygelse om att man är styrd av en kraft utifrån (”Styrningsvanföreställning”)

En vanförställning är en personlig uppfattning som inte stämmer med verkligheten och som sitter helt fast och kan inte resoneras bort av andra människor eller med bevis.

Kan delas in i primära och sekundära. Primära vanföreställningar menar då något har en viktig innebörd för individen på ett för omgivningen obegripligt sätt. T.ex. en stor fågel plyger upp från en buske och pat förstår att att hen är utvald till nästa statsminister.
Sekundära vanföreställningar är sekundära till andra psykopatologiska symtom eller upplevelser.
T.ex. hörselhallucination som säger att pat bör straffas och då tror pat att hen är förföljd av någon som ska straffa hen.

Kan även delas in i bissara (t.ex. strider mot naturlag) eller icke-bisarra som kan vara möjligt men med tanke på andra omständigheter verkar ytterst osannolikt (t.ex. agenter spionerar och förföljer pat).

Hallucinationer är också vanliga. En perception utan föregående stimuli. Helt övertygad om upplevelsen men andra kan inte verifiera. Kan vara hörsel, syn, lukt, smak, känsel, somatisk. Oftast i form av obehagliga och skrämmande röster som ingen annan hör.
”Imperativa hallucinationer” är röster som beordrar patienten att utföra vissa handlingar. Oftast kan de motstås men det kan hända att patienten lyder.

Tankestörningar kan göra det svårt att förstå patienten man pratar med. Hen kan uppfinna nya ord (”neologismer”) eller har svårt att hålla i röda tråden. Tankeförloppet kan vara splittrat av associationsstörningar.
”Tankestopp” kan leda till avbrott i tankekedjan.
”Ordsallad” är då ord staplas på varandra och det är omöjligt att följa patientens tankegång.
Samtalet kan gå väldigt långsamt. Det förekommer även i normalt tempo men det som sägs är ofta innehållslöst.

Affektstörningar kan vara av olika typer.
- Avtrubbad affekt = minskade känslouttryck (objektiv iakttagelse).
- Avflackad affekt = Känslouttryck är nästan borta.
- Inadekvat affekt = Uppvisad affekt stämmer inte med innehåll i tal (t.ex. leende vid sorgligt besked).

Kan ej relatera till vänner, gläds ej i normal intensitet åt händelser i omgivningen, ej längre intresserad av sånt som tidigare upplevdes roligt. Kan verka nöjd med livet utan sociala kontakter eller aktiviteter eller intressen.

Ofta är patienten ”självförsjunken” - lever i sin egen värld, isolerar sig, ter sig inaktiv. Svårigheter att upprätthålla normala sociala relationer. Andra förekommande förmågor är ambivalens - sjuklig oförmåga att fatta beslut.

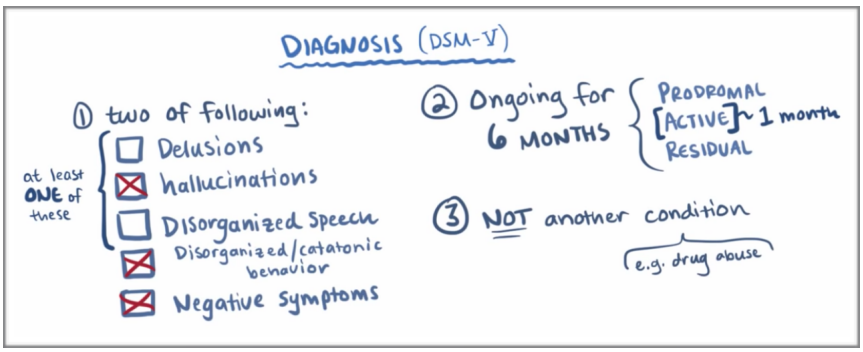
Kognitiva symtom (hos 70% med diagnosen) - t.ex. svårighet att minnas, lära sig, förstå. Vanligaste kognitiva symtomen är uppmärkssamhetsstörning, minnesstörning och störningar i problemlösningsförmåga. Kognitiva symtom och brister är en central aspekt av schizofreni och inte orsakade av andra symtom, behandling eller bristfällig skolunderbyggnad.

”Oförmåga att beskriva egna skeenden till sig själv”
Schizofrena är dåliga på att förstå perception från sig själva. Kan teoretiskt kittla sig själva. Sämre på att beskriva sina egna tankar. Därför tror de ofta att någon annan styr deras tankar eller så tror de att deras tankar är någon annan som pratar (”hörselhallucination”). vmPFC är viktig för perception av sig själv - minskad aktivitet vid schizo.

Vid ett känt test där schizofrena och friska fick läsa beskrivningar där några var ospecifika och några var specifika för personen som läste så trodde de schizofrena att många fler beskrivningar handlade specifikt om dem. Detta kopplas till vanföreställningar där de t.ex. tror att något som sägs på tvn är riktat mot de.
Tros bero på minskad aktivitet i dlPFC och ökad aktivitet i striatum.

✦ Utredning

Diagnos



Den kliniska diagnostiken grundar sig på internationellt etablerade kriterier.
Diagnosen grundar sig på både symtom, funktion och förlopp.

Måste finnas:
- Psykotiska symtom med störd verklighetsuppfattning (i minst 1 månad)
- Social eller yrkesmässig funktionsförlust (i minst 6 månader)

Diagnoskriterier för Schizofreni enligt DSM-IV:
Karakteristiska symtom (minst 2 av följande symtom) under minst 1 månad:

– vanföreställningar
– hallucinationer
– desorganiserat tal
– desorganiserat eller katatont beteende
– negativa symtom

+ samt social eller yrkesmässig dysfunktion under minst 6 månader.

+ Uteslut andra orsaker (affektivt syndrom, organisk etiologi, autismspektrum och drogmissbruk)

Vanföreställning = En tanke som inte stämmer med verkligheten och som sitter helt fast och kan inte resoneras bort.

Hallucination = Helt övertygad om upplevelsen men andra kan inte verifiera. Kan vara hörsel, syn, lukt, smak, känsel, somatisk.

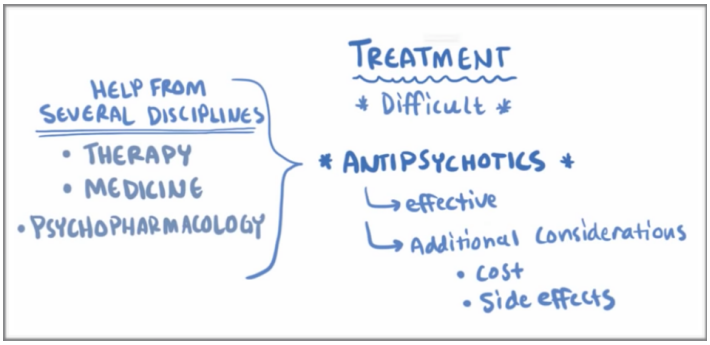
Desorganiserat tal = Minskad talförmåga, saknad av logiska samband och associationer i konversationer.

Desorganiserat beteende = Minskad rörlighet, enformiga rörelser, konstiga gestikulerande, rastlöshet och överaktivitet.

Katatont beteende = Orörlig, stelt, långsamt, ibland hyperaktivt beteende och rörelsemönster.

Negativa symtom = Bristande struktur och sammanhang vid tankeverksamhet, avtrubbat känsloliv, humör hänger ej ihop med agerande.

✦ Behandling



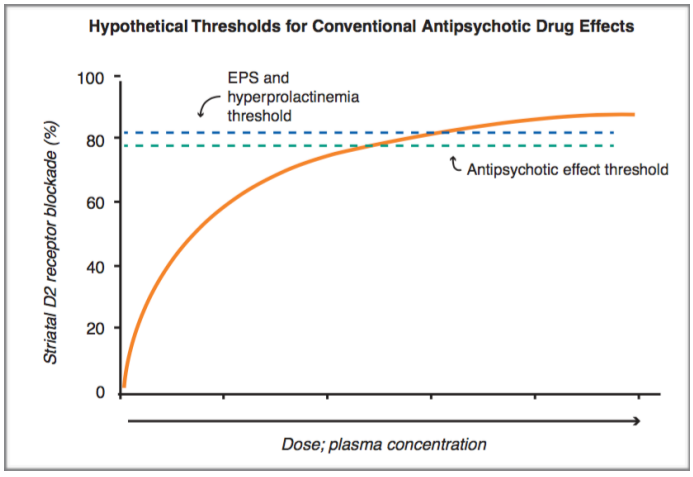
Det finns 3 varianter av antipsykotika. Gemensamma effekten är D2-antagonism. De nyare antipsykotiska lm har även en blockad av 5-HT2A, vilket minskar risken för extrapyramidala biverkningar. Den tredje varianten fungerar som en partiell agonist på D2-receptorn.

Den antipsykotiska effekten kräver att D2-receptorerna är blockerade mellan 70-80%. Blockad därutöver ger mycket liten symtomförbättring men däremot mycket biverkningar.

Antipsykotika
Antipsykotika är förstahandsval av lm vid behandling av psykotiska tillstånd av schizofreniliknande typ.

Grundläggande princip för underhållsbehandling med antipsykotika är:
Försiktig dostitering till lägsta effektiva dos - ”*Start slow, go slow*”.

Effekten av antipsykotika: Minskar positiva psykotiska symtom och dämpar motorisk oro och ångest. Påverkar i mindre utsträckning negativa symtom - antipsykotika kan t.o.m. förvärra dessa i för höga doser.



Egenskapen att blockerar D2-receptorn -> typiska motoriska biverkningar + prolaktinstegring. Biverkningar är ofta dosberoende och motiverar individuell dosinställning.

Vid behandling av akuta psykotiska symtom - 90% förbättras. 50% av dessa förbättras dock utan aktiv lm-behandling. Vid långsamt insjuknande med nedsatt psykosocial förmåga, liksom vid samtidig förekomst av flera psykiatriska diagnoser eller missbruk, har man ofta en sämre effekt.

Antipsykotika är en heterogen grupp av lm - gemensamt är den kliniska egenskapen att reducera psykotiska symtom. En gemensam farmakodynamisk effekt är blockad av dopaminreceptorn - en högradig blockad på 70-80% av receptorn. Det är viktigt att förstå att den antipsykotiska effekten uppnås vid en lägre receptorblockad än den som framkallar motoriska biverkningar.
Det är även viktigt att förstå att antipsykotika är en symtomatisk behandling - dvs. sjukdomen botas inte, men förloppet påverkas gynnsamt.

Biverkningar av antipsykotika

A. Motoriska biverkningar

Dessa benämns ”extrapyramidala”. Relateras till den dopaminblockerande effekten.
Beror främst på blockad av D2-receptorer i nigro-striatala systemet som styr motorik och är opåverkat vid schiozfreni.

a. Akut dystoni
Muskelkramper i tidigt behandlingsskede. Beror på för snabb dosstegring. Behandlas med antikolinergika.

b. Läkemedelsframkallad parkinsonism
Muskelstelhet, utslätad ansiktsmimik, tremor. Utvecklas efter ett par veckor eller senare. Åtgärdas genom dossänkning + antikolinergika i väntan.

c. Akatisi
Inre oro, obehagskänsla, rastlöshet, myrkrypningar. Pat kan ej vara stilla. Svår att skilja från grundsjukdomen, kan då leda till doshöjning istället för dossänkning som hjälper.

Dystoni = Parkinsonism + akatisi. Båda beror på för hög dosering. Ett skäl för försiktig dosering.

d. Dyskinesi
Ökad muskelrörlighet. Kan ses i både tidigt och sent skede.

e. Malignt neuroleptikasyndrom (Sällsynt, men med hög dödlighet)
Feber, muskelstelhet, förändrad vakenhetsgrad som kan övergå till medvetenlöshet.

B. Förhöjda prolaktinnivåer hos kvinnor

Upphörande av mens, sekretion från bröstkörteln, nedsatt lust.
Långvarig prolaktinstegring kan påverka bentätheten.
Beror på att ”Tuberoinfundibulära dopaminsystemet” hämmas av D2-antagonister, vilket inhiberar PIF som då inte kan inhibera insöndring av prolaktin.

C. Viktuppgång

D. Minskat känslomässigt upplevande och intresse, tanketröghet

Kopplade till för höga doser. Den antidopaminerga effekten påverkar hjärnans dopaminerga belöningssystem.

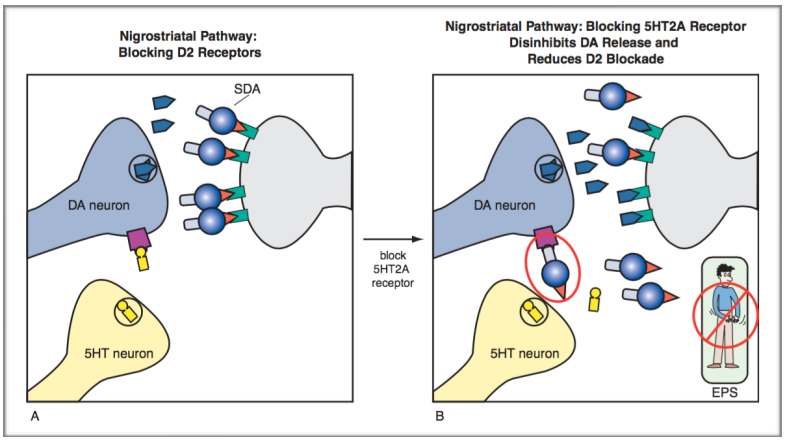
”Första generationens antipsykotika”

Delas traditionellt in i högdosneuroleptika (akutbehandling, sederande) och lågdosneuroleptika (underhållsbehandling).

Högdosneuroleptika medför en hel del cirkulatoriska biverkningar medan lågdosneuroleptika har främst extrapyramidala biverkningar.

Exempel är ”Haloperidol” som är lågdosneuroleptika. Antagonistisk potent verkan på central dopamin D2-receptorer. Används i behandling av bipolär sjukdom och schizofreni. Snabbverkande injektion kan användas som akutbehandling. Användes i Edit-fall 2 då patienten hade en droginducerad psykos.

”Andra generationens antipsykotika” (”Atypiska”)
Heterogen grupp. Klinisk profil av samma effekt mot positiva symtom men lägre extrapyramidala symtom och hyperprolaktemi jämfört med konventionella antipsykotika.
Just nu har alla lm i denna klassen *serotonin-dopamin-antagonism*. Normalt så hämmar serotonin DA-utsöndring från striatum genom att binda 5-HT_{2A} receptorer. Serotonin-antagonismen leder till ökad mängd DA som kan konkurrera med DA-antagonisterna för att binda receptorerna.
Detta sänker blockeringen från runt 80% till ca 60% vilket är nog för att undvika extrapyramidala biverkningar.



Atypiska psykotika minskar risken för prolaktinemi biverkning. Medan DA hämmar prolaktin via D_2-receptor så stimulerar serotonin prolaktin utsöndring via 5-HT_{2A}-receptor.

Exempel är ”Risperidon” (användes i detta edit-fallet). Gynnsammare biverkningsprofil än äldre traditionella neuroleptika. Bra effekt på schizofrenins negativa symtom och kognitiva funktion. Dosering skall hållas under tröskeln för extrapyramidala biverkningar.

Farmokodynamik för risperidon: Selektiv monoaminerg antagonist med unika egenskaper. Hög affinitet för 5-HT_2- och dopaminerg D_2-receptor. Binder också alfa$_1$-adrenerga receptorer samt, med lägre affinitet, till H_1- histaminerga och alfa$_2$-adrenerga receptorer. Balanserad central serotonin- och dopaminantagonism kan minska tendensen till extrapyramidala biverkningar och utöka den terapeutiska effekten.

Hämning av D2-receptorn anses förbättra de positiva symtomen vid schizofreni men orsakar katalepsi (stelhet i kropp och ansikte) och försämrad motorisk aktivitet. Förknippas även med är prolaktinrelaterade biverkningar.

Bieffekter av risperidon:
- Parkinsonism (symtom likt Parkinsons sjukdom)
- Tremor
- Sedering
- Huvudvärk
- Sömnlöshet
- Hyperprolaktinemi
- Amenorré

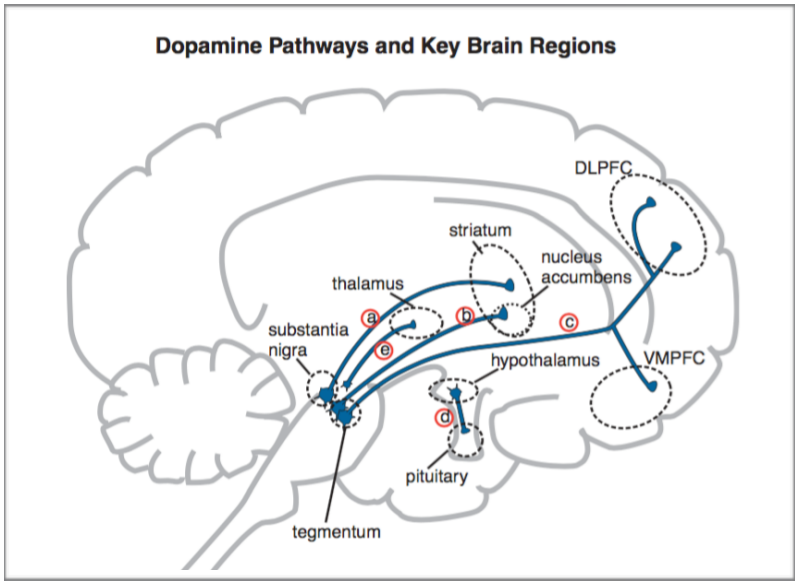
Behandling, socialt arbete och rehabilitering
För att optimalt kunna bistå personer med schizofrena syndrom och likartade psykoser krävs både kunskapsbaserade program för vård, stöd och omsorg och en samlad nationell strategi för genomförande. Detta kräver utbildning i hur samhällsbaserad psykiatri går till, uppsökande team och en infattning i ett bra evidensbaserat program.

✦ Komplikationer

Risken för självmord vid psykos ligger på samma nivå som de allvarligaste depressionssjukdomarna.
Mellan 4-15% med psykosdiagnos begår självmord inom 10-års period.

FYSIOLOGI

✦ Dopaminerga nervbanor



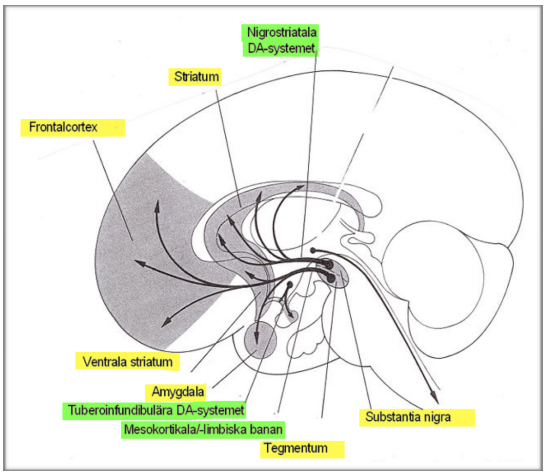
Dopaminerga projektioner i CNS
Uppdelas i:
- Nigrostriatala
- Mesolimbiska
- Mesokortikala
- Tuberoinfundibulära
- Nyupptäckt projektion till thalamus

a. Det nigrostriatala systemet:
Substantia nigra -> dorsala striatum
Involverat i kognitiv integration, habituering, sensorisk och motorisk koordination, initiering av rörelser.

b. Mesolimbiska systemet:
VTA -> hippocamus, amygdala, ventrala striatum (specifikt nucleus accumbens).

c. Mesokortikala systemet:
VTA -> kortikala regioner, vmPFC, dlPFC, cingulum.

Mesolimbiska och mesokortikala systemen är involverade i reglering av motivation, uppmärksamhet och belöning.

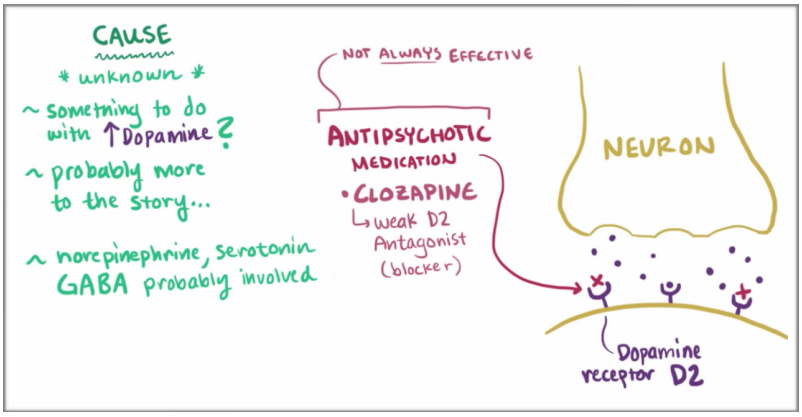


d. Tuberoinfundibulära systemet:
Hypothalamus -> hypofysen
Detta systemet hämmar insöndring av prolaktin.
DA frisätts i hypofysens portala system och fungerar i hypofysen som ”Prolactin inhibiting factor” (PIF). Vid D2-receptorantagonism inhiberas PIF -> ökad insöndring prolaktin -> menstrationsstörning + sexuella biverkningar.

e. Nyupptäckt projektion till thalamus:
Banan uppstår periventrikulärt och går till thalamus. Okänd funktion.

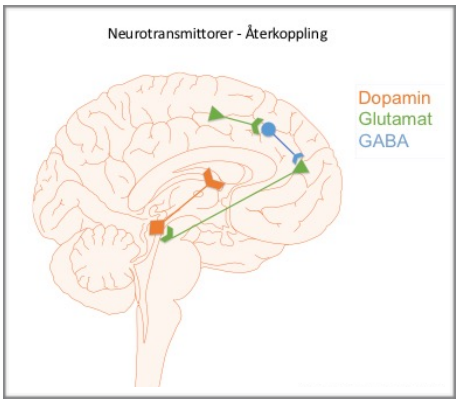
PATOFYSIOLOGI

✦ Etiologi/Riskfaktorer



Genesen för schizofreni är okänd. En känd teori är störning i de nätverk som är involverade i reglering av motivation, uppmärksamhet och belöning. Störning kan vara gentisk och/eller miljöbetingad. Debuterar ofta under puberteten eller något senare.
De symtom som beskrivs beror på en imbalans i det dopaminerga systemet.

Överaktivitet av subkortikal dopaminfunktion ger psykotiska symtom (hallucinationer, vanföreställningar).
Underskott kortikalt i PFC ger kognitiva störningar av koncentration, arbetsminne, planeringsförmåga och förmåga till abstraktion (att fokusera på det viktiga).



Imbalanser i dopaminsystemet utgör ”Dopaminhypotesen” vid schizofreni och bakgrunden till de antipsykotiska lm verkningsmekanism.

En alternativ hypotes är störning i glutamatneuronen (hypofunktion), som sekundärt ger överaktivitet i mesolimbiska systemet.

Double hit theory:
Tvillingstudier har visat 50% ökad risk av genetiska faktorer. Detta påvisar en gentiska känslighet men att även miljön påverkar, ”2nd environmental hit”.
Polygenetiskt (många olika gener är delaktiga). T.ex. genen som kodar D2-receptorn.

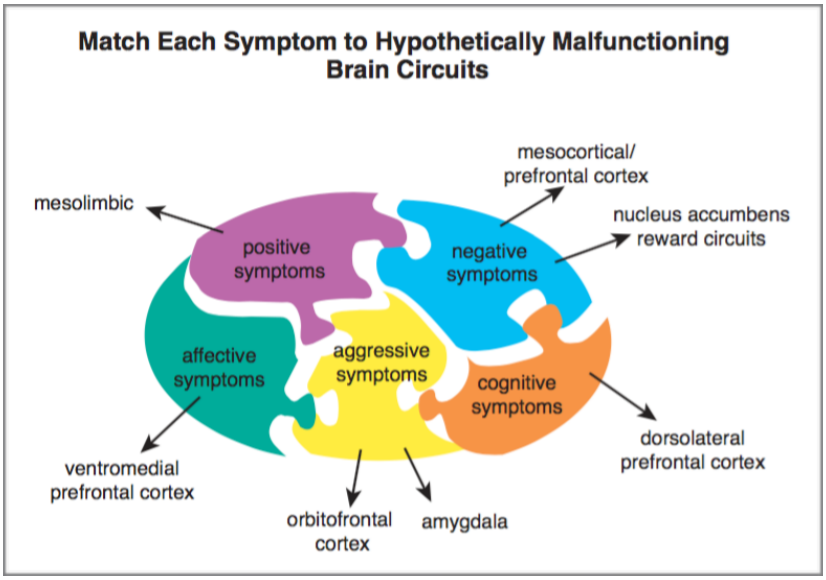
Riskfaktorer:
- Manligt kön
- Ärftlighet (50% vid tvilingstudier)
- Förlossningskomplikation -> hjärnskada
- Stress, trauma
- Motgångar, svårigheter i barndomen
- Urban living (hönan eller ägget?)

”Stress- och sårbarhetsmodellen” är en teori om miljöfaktorers betydelse för uppkomst av schizofreni. Människor är olika känsliga för påfrestningar av fysiskt och psykiskt slag. En person med låg sårbarhet kräver hög stress för att utlösa psykos.

Sårbarheten kan ha olika bakgrund:
- Genetiska faktorer
- Hjärnskador (foster- och nyföddhetsperioden)
- Störningar i hjärnans utveckling

Olika stressfaktorer kan öka risken att utveckla sjukdom:
- Sömnbrist
- Näringsbrist
- Alkohol- eller drogmissbruk
- Endokrin sjukdom
- Systemsjukdomar

✦ Patogenes



Förenklad modell över symtom och dess felfungerande hjärnbanor.

Positiva symtom tros vara kopplade till felfunktion i mesolimbiska banorna, specifikt involverande NAc som är viktig för hjärnans belöningssystem (och som även tros vara viktig för negativa symtom).

Felfunktion i PFC tros vara viktig för flera symtom:
- mesocortical och NAc -> negativa symtom
- vmPFC -> affektiva symtom
- dlPFC -> kognitiva symtom
- Orbitofrontal cortex och amygdala -> aggresiva, impulsiva symtom

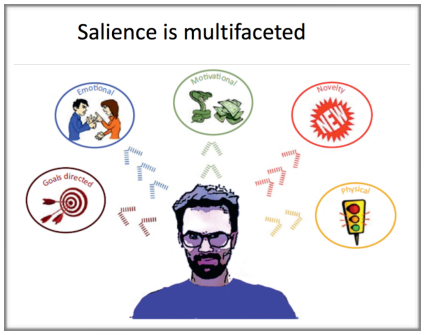
Dopaminhypotesen
Dopaminsystemet tros vara inblandat i patogenesen eftersom samtliga klassiska antipsykosläkemedel utövar sin effekt genom att binda och blockerar DA-receptorer. En annan ledtråd är att amfetamin som ökar konc. dopamin i synapserna kan framkalla en paranoid psykos som påminner om schizofreni.

”Dopaminhypotesen” kan delas upp i:
- “*mesolimbic* dopamine hypothesis of positive symptoms of schizophrenia”
- “*mesocortical* dopamine hypothesis of cognitive, negative, and affective symptoms of schizophrenia”

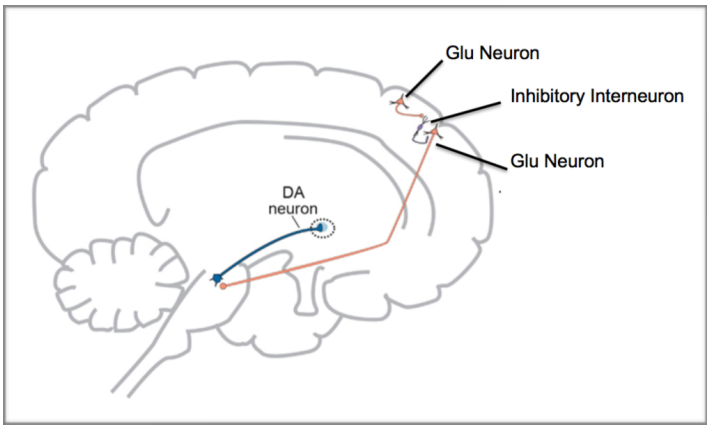
Det är alltså hyperaktivitet i mesolimbiska systemet men hypoaktivitet i mesocorticala systemet. Denna obalans av dopaminnivåer leder till ett terapeutiskt dilemma. Samtidigt verkar det normal aktivering av nigro-striatala och tuberoinfundibulära systemen.

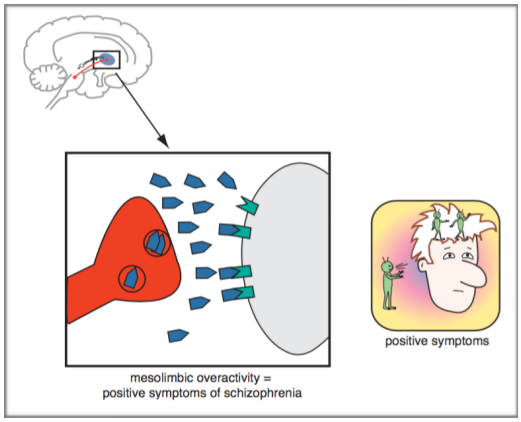
Hyperaktivitet i mesolimbiska dopaminsystemet tros ge upphov till positiva symtom. Man vet ej vad som orsakar hyperaktiviteten men nuvarande teorier är att felfunktion i PFC och hippocampus glutamat-aktivitet orsakar nedströms konsekvens för dopaminsystemet.

Salience = Något som står ut och har värde för dig, påverkar beteendet. T.ex. ser pengar på marken och du plockar upp de (till skillnad från om man såg kapsyler på marken).



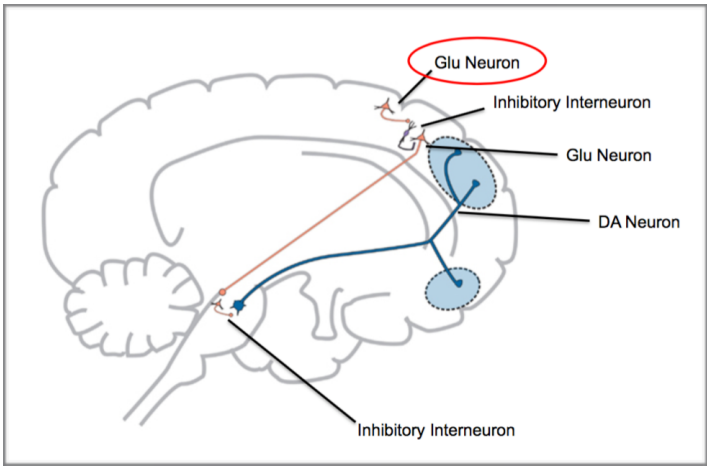
Ökad DA-signalering i mesolimbiska systemet -> Salience till neutral stimuli (ger oförklarliga känslor redan i prodromal phase) -> Hallucination och vanföreställningar (hjärnan vill hitta förklaring så den utvecklar ett ”belief system” som förklarar konstiga upplevelser. Sedan försöker individen få dessa förklaringar att funka genom ändrat beteende, t.ex. håller utkik efter tecken att någon förföljer en)

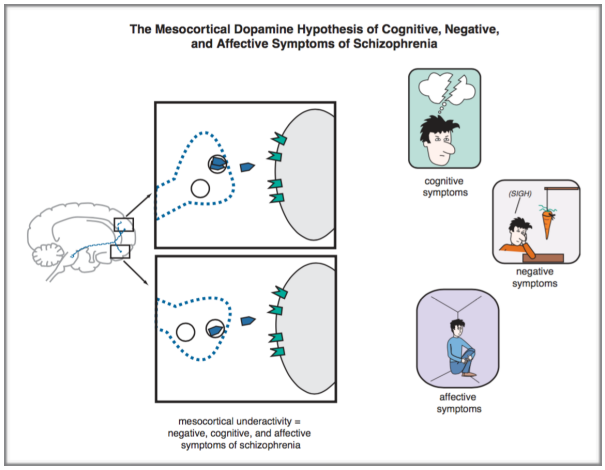




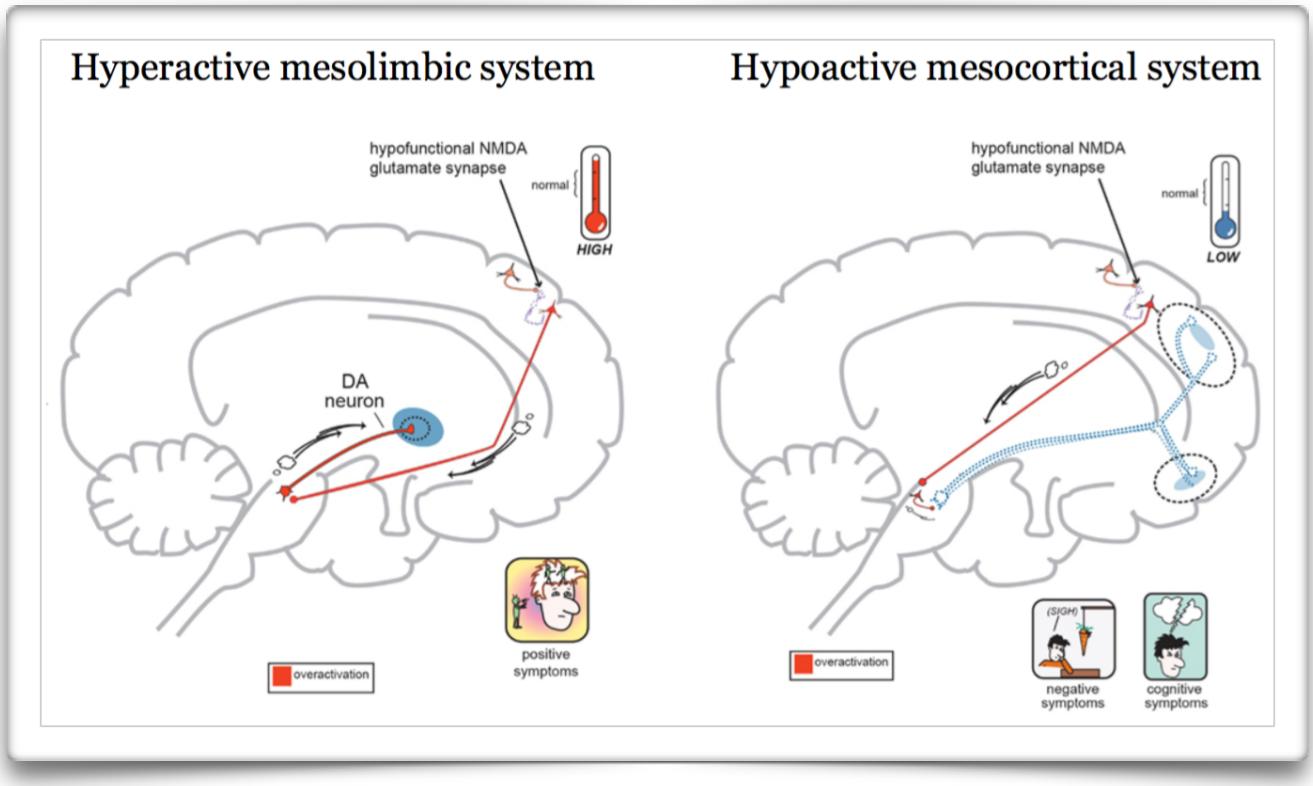
En annan nervbana som uppkommer från VTA är ”mesocorticala dopaminsystemet”. Dess projektioner går till PFC. Grenar från detta systemet till dlPFC tros reglera kognition och exekutiva funktioner, medan grenar till vmPFC tros reglera emotion och affekt. Därför finns det teorier att kognitiva, affektiva och negativa symtom beror på dopamin*brist* i mesocorticala projektioner till dlPFC och vmPFC.
Underaktivitet i mesocorticala dopaminsystemet tros vara konsekvens av abnormalitet i ”NMDA glutamat systemet”.

Frontalloben är viktig för problemlösning och ”belief evaluation”. Vid hypofunktion är hjärnan mer känslig för att tro på vanföreställningar.





Lägg märke till den andra inhibitory GABA-interneuron.



NMDA-receptor hypofunktion hypotesen
Glutamat aktiviteten hos NMDA-receptorer är hypofunktionell pga abnormaliteter i formationen av glutamaterga NMDA synapser under neuroutvecklingen.

Den teorin kommer från att när man ger PCP eller ketamin (NMDA-rec antagonsiter) till friska så orsakar det psykotiska tillstånd som liknar symtomen vid schizofreni (positiva, negativa, kognitiva och affektiva symtom).
Amfetamin som ökar mängden DA i mesolimbiska systemet kan orsaka psykotiskt tillstånd med bara positiva symtom.
Denna teorin kan alltså förklara dopaminhypotesen som en nedströms konsekvens av NMDA-rec hypofunktion.

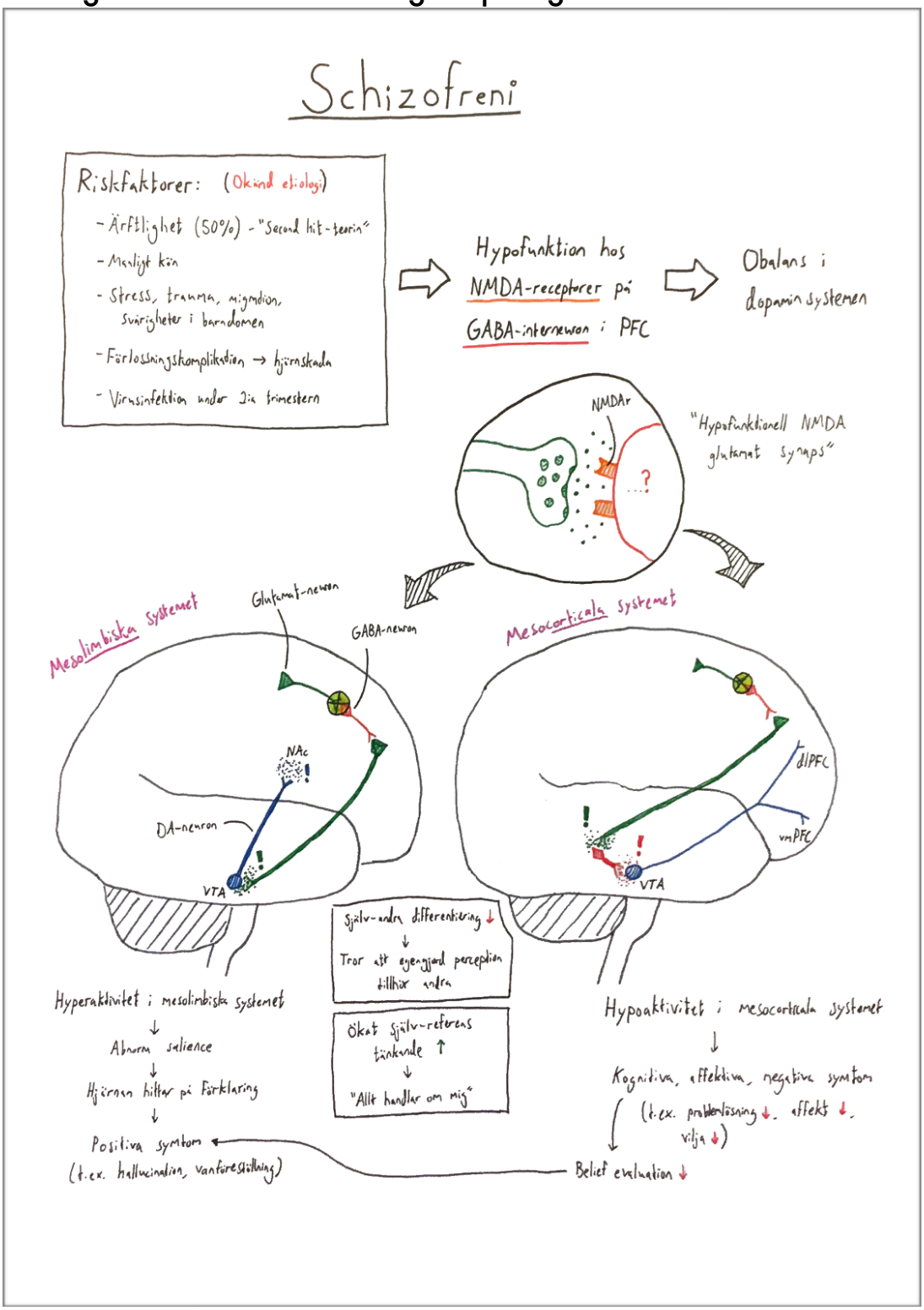
Hypotetiskt kan genetiska defekter orsaka hypofunktion hos NMDA-rec.

Den ledande teorin är att schizofreni orsakas av neurodevelopmental abnormaliteter vid formationen av glutamat synapser vid en specifik plats, just GABA-interneuron i PFC. Något verkar gå fel vid den genetiska programmeringen av dessa specifika GABA-interneuron i PFC som identifieras genom att de innehåller calcium-bindande proteinet ”parvalbumin”. Dessa ”parvalbumin-innehållande GABA-interneuron i PFC” får glutamat input från pyramidala neuron i PFC. Dessa verkar ha hypofunktion i NMDA-rec på dendriterna -> defekt synaps mellan glutamatneuron och GABA-interneuron.

Hypofunktion hos NMDA-rec vid synapsen mellan glutamatneuron och GABA-interneuron -> minskad GABA-utsöndring -> ökad aktivitet av nästkommande glutamatneuron -> påverkan på dopaminsystem.

Viktiga sammanfattning av förändringar och dess konsekvenser:
- Hyperaktivitet i mesolimbiska systemet -> abnorm salience -> positiva symtom.
- Hypoaktivitet i mesocorticala systemet -> negativa och kognitiva symtom -> failure belief evaluation.
- Minskad själv-andra-differentiering -> tror felaktigt att egengjord perceptioner tillhör någon annan.
- Ökad själv-referens tänkande -> allt handlar om mig.

✦ Egenritat sammanfattning av patogenes



vmPFC är viktig för perception av sig själv. Vid nedsatt aktivitet -> tror att egengjorda skeenden görs av andra. Vid abnorm salience så blir neutrala saker viktiga för personen. Då kan det verka som att "allt handlar om mig".

TENTAFRÅGOR

Fall C Adam, 19 år, ger dålig kontakt (24p)

Det har precis blivit nyår när Adam, 19 år, inkommer tillsammans med sin mamma till psykiatriska öppenvården. Adam är passiv, ger dålig kontakt och har svårt att beskriva sina problem. Modern är behjälplig i att beskriva besvären.
Sedan i somras så har Adam succesivt förändrats. Tidigare har han varit en ambitiös student med många vänner samt aktiv handbollsspelare. Nu har han svårt att ta initiativ, sitter mest hemma, klarar inte att gå till skolan och är rädd.

Fråga C1 (3p)
Flera psykiatriska diagnoser kan vara aktuella, nämn tre olika diagnosgrupper som kan vara troliga (om fler än tre nämns och en är mindre rimlig så blir det inte full poäng).

Svar: De symtom Adam nu uppvisar kan bero på många sjukdomar tex depression, ångestsyndrom, missbruk eller psykossjukdom

Samtalet med patienten fortsätter. Det framkommer att Adam inte längre klarar livet på samma sätt som tidigare och att hans handlande styrs av röster han kan höra trots att ingen annan finns i rummet, dessutom så kan han höra rösterna även om har går till ett annat ställe. Rösterna pratar med varandra men de kan också befalla honom att göra olika saker. Adam är rädd för rösterna.

Fråga C2 (3p)
Du misstänker att patienten har en schizofreni. För att ställa diagnosen krävs flera kriterier. Symtomen vid schizofreni brukar delas upp i tre (ibland fyra symtomgrupper), vilka?

Svar: Positiva symtom, negativa symtom, kognitiva och affektiva symtom.

Schizofrenidiagnosen är satt och ni diskuterar behandlingsinsatser. Patient kopplas till psykosmottagningen och har anslutit till behandlingsinsatser.
Vid psykosmottagningens rond så framkommer att alla inte vet hur dopaminhypotesen kan förklara stora delar av schizofrenisymtomen.

Fråga C3 (6p)
Förklara, genom att rita och skriva, (**a**) hur dopaminbanor går, (**b**) om det är över/underfunktion, och (**c**) hur denna hypotes kan förklara positiva, negativa, affektiva och kognitiva symtom.

(Tag inte med glutaminerga banor eller NMDA-receptorn. Vid fel kan ej maxpoäng fås.)

Svar: Mesolimbiska – ger positiva symtom. Överaktivitet
Mesocorticala – ger negativa, affektiva och kognitiva symtom. Underaktivitet

Karin, en teammedlem, ifrågasätter hur det både kan vara över och underaktivitet i hjärnans dopaminsystem samtidigt. Hon framför att det finns en KYNA-hypotes (kynurensyrehypotes) som integrerar inflammation med glutamat och NMDA-receptorn vilket ger en hypotes som bättre kan förklara schizofreni än dopaminhypotesen. Ni diskuterar runt detta.

Fråga C4 (4p)
Skriv förenklat hur glutaminerga banor kan förklara dopaminhypotesen med samtidig över och underproduktion av dopamin.

Svar: Glutaminerga banor ger via GABA-neuron i VTA en inhibition av de mesolimbiska dopaminbanorna. Glutaminerga banor ger en direkt stimulering av de mesocorticala dopaminerga banorna i VTA. Således ger en underfunktion av glutaminerga banor en påverkan i VTA som leder till både över och underproduktion av dopamin.

Adam har erhållit insatser via psykosmottagningen inklusive medicinering med Haldol (ett första generationens antipsykotiskt läkemedel). Han har förbättrats och är knappt psykotisk men uppvisar tecken till biverkningar i form av sekretion från brösten, grovvågig tremor, muskelstelhet och kugghjulsfenomen i armbågsleder bilateralt.

Fråga C5 (5p)
Kategorisera de två typer av biverkningar, och förklara vad respektive typ beror på?

Svar: Laktationen beror på prolaktinstegring till följd av att dopamins ordinarie inhibitation av prolactin sekretion via den tuberoinfundibilära banan minskar. Extrapyramidala symtom beror på minskad dopamintransmittion i den nigrostriatala banan.

Du pratar med patienten och hans anhöriga. Du föreslår byte av läkemedel och ett byte görs för att minska biverkningar och behålla den antipsykotiska effekten. Du berättar för anhöriga att patienten har fått ett 1:a generationens antipsykotika och att det även finns 2:a och 3:dje (aripiprazol) generationens antipsykotika.

Fråga C6 (3p)
Vilka receptorer påverkas, och på vilket sätt påverkar de tre olika generationerna receptorer?

Svar: 1a generationens antipsykotika blockerar D2-receptorn
2a generationens antipsykotika blockerar både Serotonin 2a- receptorn och D2-receptorn.
3dje generationens antipsykotika är partiell agonist på D2-receptorn och på 5-HT1a receptorn, medan den är antagonist på 5HT2a receptorn.

3b. Autism

”Autism” kommer från det grekiska ordet autos som betyder själv.

Inlärningsmål:

- *Nivå A:*
  - *Normal mental utveckling och utvecklingsneurologiska sjukdomar (”Neurodevelopmental disorders”).*
- *Nivå B:*
  - *Kritiska och sensitiva perioder i barnets psykosociala utveckling.*
  - *Störningar av högre funktioner, t.ex. ångestsjukdomar, beroende, affektiva sjukdomar, psykos, ADHD och autism.*
- *Nivå C:*
  - *Mekanismerna bakom farmakologisk behandling av sjukdomar i CNS.*
  - *Principerna för samspel mellan arv och miljö i psykiatriska sjukdomarnas patogenes.*

Klinisk tabell

Epidemiologi	Ca 3% (av barn i stockholm). Pojk:flick 4:1
Symtom	Svårigheter med social interaktion och kommunikation, begränsat repetativt beteende.
Utredning	Diagnoskriterier enligt DSM-V.
Behandling	Finns inget botemedel. Behandling skräddarsys för varje patient. t.ex. speciella utbildningsprogram och beteende terapi.

Patofysiologisk tabell

Etiologi/Riskfaktorer	Genetik (50-80%). Miljötriggers?
Kortfattad patogenes	- Överskott av neuroner - lokalhyperkonnektivitet - synapspruningsdefekt - mikrogliadefekt

ÖVERGRIPANDE

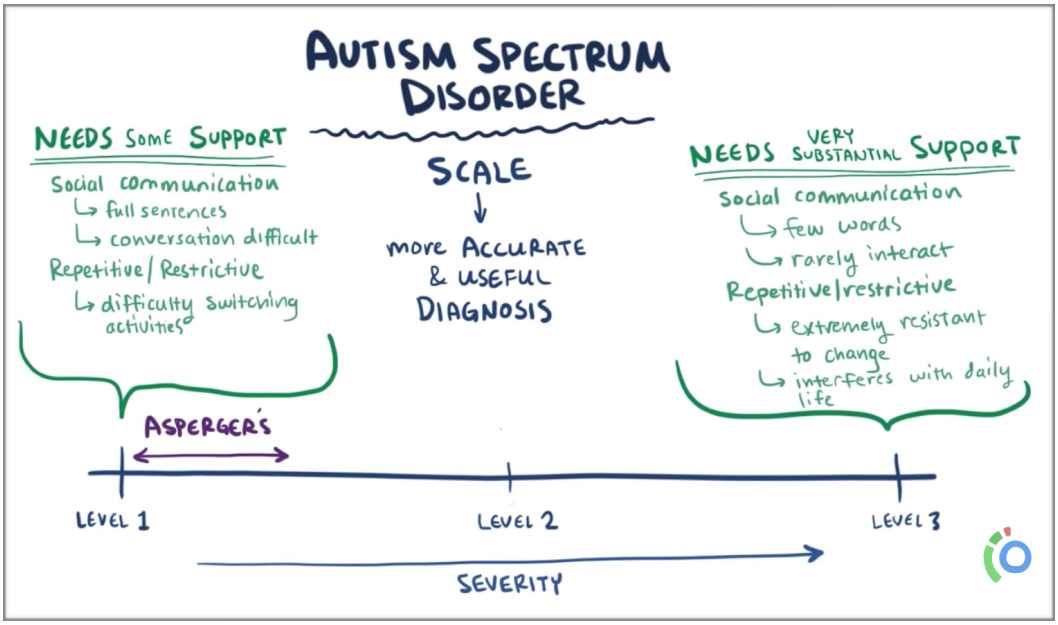
Autism är en neuropsykiatriskt funktionsnedsättning som oftast upptäcks under småbarnsåren. Dessa barn har ofta svårt att reagera på tilltal från sin omgivning. Med tidigt stöd och anpassat lärande kan personer med autism ofta leva ett självständigt liv.

Autism påverkar hjärnans sätt att hantera information. Hur stor funktionsnedsättningen blir är väldigt olika från person till person. Det är vanligt att även att intellektuell funktionsnedsättning. Autism förekommer också med psykiska eller fysiska sjukdomar.

Det är viktigt att förstå att det finns en biologisk grund bakom sjukdomen.

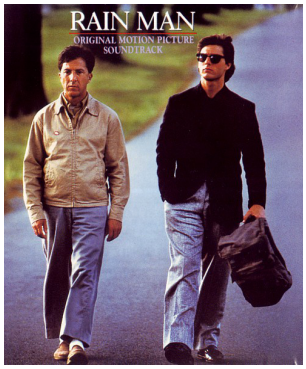
Autism kallas inom vården ofta för ”autismspektrumtillstånd” (AST). Detta begreppet kommer ifrån att autism inte är ett enhetligt tillstånd utan har en stor individuell variation. Spektrumet sträcker sig från infantil autism till högfungerande autism. Även om det startar tidigt så varierar svårighetsgraden.

Infantil autism: Mycket omfattande färdighetsbrister, extremt oflexibelt beteende.
Högfungerande (kallades förr ”Aspergers syndrom”): Utan stöd märkbara funktionssvårigheter.



En fälla är att blanda ihop en reserverad/blyg individ med att ha autism.

Veckans ena filmtips.



Veckans andra filmtips. Handlar om autism (men även om savantsyndrom som ej bör förväxlas).

KLINISKT

✦ Symtom/Kliniska tecken

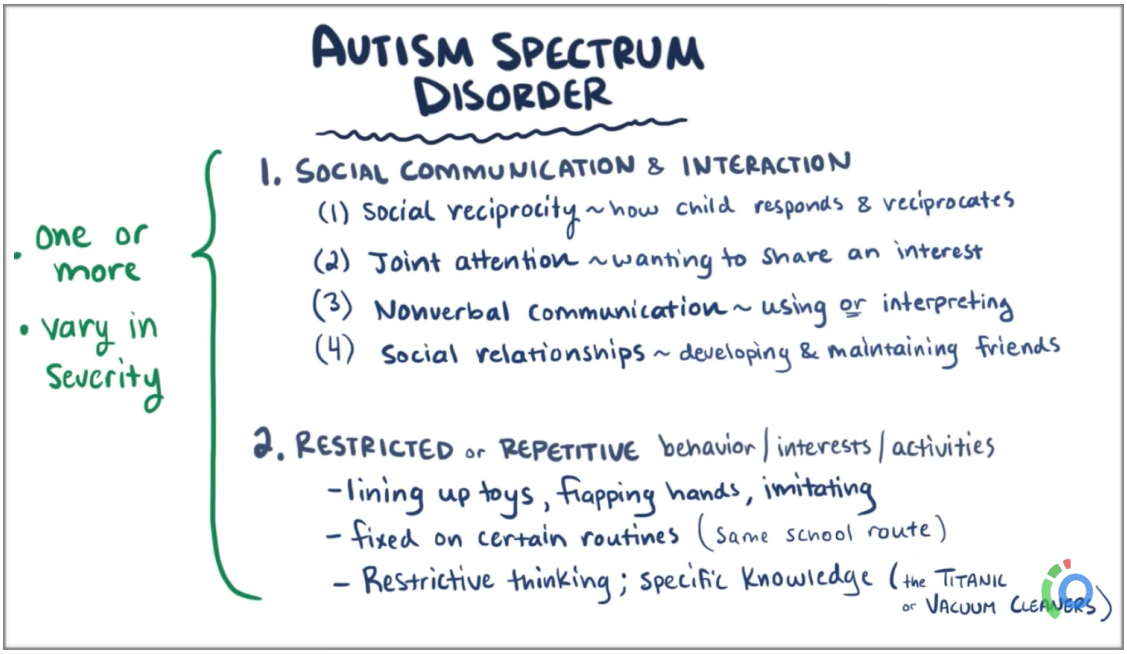
Autismspektrumstörningar har sin kärna i det som kallas Wings triad:

1. Svårigheter med socialt samspel

2. Svårigheter med kommunikation
   - Begränsad konkret språkförståelse
   - Avvikelser i icke-verbal kommunikation

3. Begränsad föreställningsvärld
   - Upprepade beteenden
   - Begränsningar i intressen och aktiviteter.

Exempel:
- Inte intresserad av andra personer, kollar inte på andra, svarar inte
- Isolerar sig och lekar själv
- Andras känslor är som ett annat språk som de inte förstår. Reagerar inte på när någon annan får ont eller är rädd.
- Begränsade intressen. T.ex. bryr sig bara om ”My little pony” och inget annat.
- Repetativa mönster kan t.ex. vara handrörelser, fraser, gungande rörelse.



Viktigt att tänka på att varje individ med autism har olika samlingar av dessa symtom.

Neurokognitiva störningar
= svårigheter i grundläggande kognitiva funktioner.

Svårigheter vid autism:

1. *Social kognition*
   (Rationell kognition är normal)
   ”Theory of Mind”: Svårigheter att uppfatta andras känslor och förmågan till inlevelse.

2. *Exekutiva funktioner*
   Planering, beslutsfattande, arbetsminne, fleixiblitet, etc.

3. *Central koherens*
   Föra ihop information till en helhet.

1. ”Theory of Mind” (ToM)

- Utveckla förståelse av att andra människor (och en själv) har tankar, behov och föreställningar som påverkar beteendet.
  - Förståelse om att det egna mentala tillståndet kan skilja sig från någon annans.
  - Hjälper oss att analysera situationer där det bakom synes finns en annan intention, t.ex. vita lögner eller metaforer.

Testas med ”Sally, Ann-testet”

- Autistiska förstår inte att den som var borta inte själv vet om något har ändrats.

De tror att de andra personerna vet samma sak som de själva gör.

T.ex. var tror Sally att kulan ligger någonstans?, i korgen som från början eller i lådan som den flyttades till när Sally var borta.

Konsekvenser av detta leder vid autism till:

- Bokstavliga tolkningar
- Svårigheter att läsa andras gester
- Extremt ärlig
- Bristande empati (kognitiv svårighet, ej emotionell)
- Fördröjd informationsprocessering i sociala sammanhang
- Utmattning, ångest, känslighet

2. Exekutiva funktioner

Planering, beslutsfattande, arbetsminne, fleixiblitet, auditiv uppmärksamhet (skilja tal och bakgrund), delat uppmärksamhet (”joint attention”), etc.

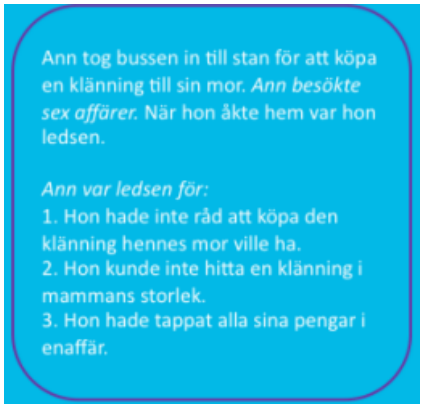
Autism ger en väldigt ojämn profil, stor variation.
Vissa delar (t.ex. språket) blir högfungerande medan andra delar blir väldigt låga.

3. Central koherens
= Få ihop information till en meningsfull helhet. Att se fulla sammanhanget.

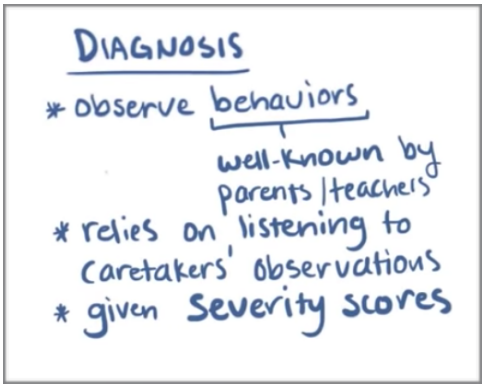
Analyserar istället varje detalj för sig. Mycket uppmärksamhet på detaljer.
”Kan inte se skogen för alla träden”

Svårt att avskilja väsentliga saker från oviktiga.
Svårigheter för förståelse och använda språk i ett praktiskt sammanhang.

-> omvärlden blir fragmentariserad och svår att förstå.



✦ Utredning



Diagnoskriterier enligt DSM-V:
1. Varaktiga brister i *social kommunikation och interaktion* - i ett flertal olika sammanhang.
2. *Begränsade, repetativa mönster* - i beteende, intressen, aktiviteter.
3. Symtom under den *tidiga utvecklingsperioden*.

4. Symtom orsakar klinisk signifikant *nedsättning av funktionsförmågan*.
5. *Uteslut annat* - intellektuell funktionsnedsättning eller globalt försenad psykisk utveckling.

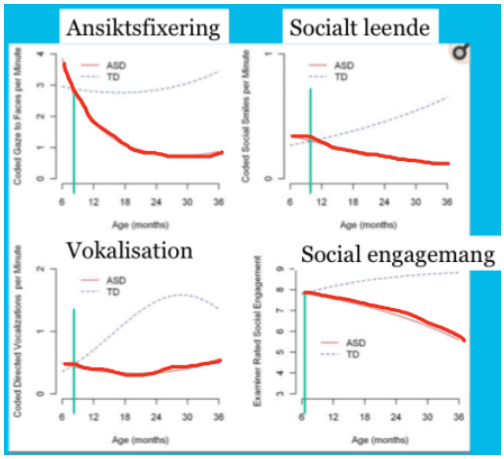
Vid autism har man problem *i alla sammanhang* - det är ej kontextberoende, t.ex. om barn klarar sig i skolan men inte hemma.

När börjar autism?
Beror på hur man kollar.

- *Klinisk diagnos:*
Olika faser - vissa tidigt vid 3 år, de flesta runt 8-9 år, några vid 18-20 år.
Syns ofta i skolan - sammarbete, vänner, gemensam lek.

- *Biologiskt:*
Börjar redan vid embryo - pga genetik och riskfaktorer.

- *Autismbeteendesymtom vid studier*
Börjar redan vid 0,5 år.



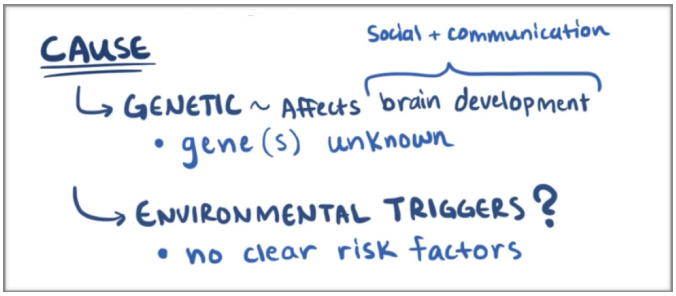
✦ Behandling
Det finns inget botemedel mot AST.

Behandling skräddarsys för varje patient.
t.ex. speciella utbildningsprogram och beteende terapi.

PATOFYSIOLOGI

✦ Etiologi/Riskfaktorer

1. Genetik
2. Neurobiologi



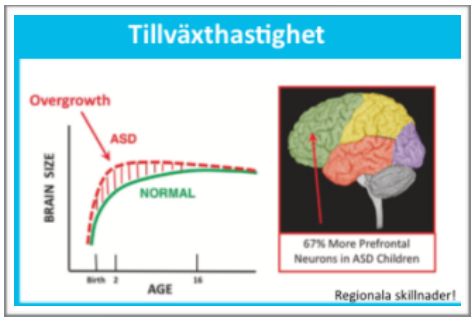
Genetik
Tvillingrisk: 50-80%

Allmänna genvarianter förklarar största delen av risken på populationsnivå.

Gener som kodar protein för hjärnans utveckling.
T.ex. synapsproteiner, transk fakt, kromatin remodellering.

Överlappning mellan autism och andra tillstånd (t.ex. schizo, intellektuell funktionsnedsättning).

Neurobiologi
Hjärnan växer för mycket - kan inte användas på samma sätt som vanligt. (Större huvudomfång syns ej - dock är tillväxthastigheten av omfånget avvikande de första åren).
Detta gäller dock ej alla.



✦ Patogenes

Mekanismer för ökad hjärntillväxt vid autism
Molekylära/cellulära defekter i

1. *Prolif. av neuronala progenitor celler*
2. *Migration och differentiering av GABAerga interneuron*
3. *Axon guidance*
4. *Synaptogenes*
5. *Mikroglia*

Prolif. av neuronala progenitor celler
Problem i integration och informations processering förklaras av:
- Lokal hyperkonnektivitet
- Funktionella störningar i synapser

Hjärnbarken utvecklas inte normalt. Normalt ska neuronerna vara ordnade längst kolumner.
Vid autism packas kolumnerna ihop -> blir ”short-range axons” -> ont om plats -> hyperkonnektivitet.

Synapspruning
Normalt plockas de synapser som inte används bort (”synapspruning”) -> ökad effektivitet av funktionella synapser.
Mikroglia-celler äter normalt aktivt upp oanvända synapser.

Dysreglering av gener som är involverade vid synapspruning -> minskad förstärkning av funktionella kontakter.

Mikroglia dysfunktion vid autism:
- Minskat antal
- Förändrad morfologi
- Förändring i mikroglia-neuron interaktion

-> Ineffektiva synapser och nervkretsar.

Receptor och neurotransmittor defekter
Störningar i glutamat och GABA-signalering.

”Ni behöver inte förstå nervkretsarnas namn, bara förstå att det är komplexa nätverk och inte bara en bana”
- *Föreläsare*

3c. ADHD

”Attention Deficit Hyperactivity Disorder”

Inlärningsmål:

- *Nivå A:*
  - *Normal mental utveckling och utvecklingsneurologiska sjukdomar (”Neurodevelopmental disorders”).*
- *Nivå B:*
  - *Kritiska och sensitiva perioder i barnets psykosociala utveckling.*
  - *Störningar av högre funktioner, t.ex. ångestsjukdomar, beroende, affektiva sjukdomar, psykos, ADHD och autism.*
- *Nivå C:*
  - *Mekanismerna bakom farmakologisk behandling av sjukdomar i CNS.*
  - *Principerna för samspel mellan arv och miljö i psykiatriska sjukdomarnas patogenes.*

Tidigt på 1900-talet trodde man det var sviktande moral.
Sedan trodde man det berodde på små hjärnskador.
Idag vet vi att ADHD har en genetisk och neurobiologisk bakgrund.

Klinisk tabell

Epidemiologi	Ca 5% prevalens i västvärlden.
Symtom	Ouppmärksam, hyperaktiv, impulsiv
Utredning	Diagnoskriterierna (DSM): *- 6/9 symtom inom respektive grupp för diagnos.* *- Symtom före 12 års åldern.* *- Symtom i >6 månader.* *- Symtom i minst 2 områden.*
Behandling	ADHD-medicin som är centralstimulerande.

Patofysiologisk tabell

Etiologi/Riskfaktorer	Genetik (60-90%) Miljöfaktorer
Kortfattad patogenes	Försenad mognad av hjärnan. - Konnektivitetsproblem - Synapsfunktionsstörningar (låga nivåer DA och NE)

ÖVERGRIPANDE

ADHD är en medfödd neuropsykiatrisk funktionsnedsättning, det är inte en sjukdom. Det har inget med intelligens att göra. Att ha ADHD är olika för olika personer, det behöver inte bara vara som Emil i Lönneberga.

Olika problem vid ADHD:

- Svårt att koncentrera sig
- Svårt att kontrollera beteendet
- Känsloregleringssvårigheter
- Blir oroliga/störda om det är livligt runt omkring
- Många tankar i huvudet samtidigt
- Svårt att hålla ordning
- Svårt att få saker gjorda
- Svårt att se belöning som kommer längre in i framtiden (Hög ”delay discounting”)

Vid ADHD har man minskad impulskontroll då en mognadsdefekt av hjärnan leder till att utvecklingen fördröjs (och frontalloberna utvecklas sist). Som förväntat finns det ett samband mellan ADHD och att utveckla beroendesjukdom.

För att en person ska få diagnosen adhd krävs att svårigheterna har funnits under en lång tid och att de ger så stora problem i vardagen att det medför en funktionsnedsättning. Svårigheterna ska dessutom märkas i flera miljöer, både hemma och på jobbet eller i skolan.

Många saker som den som har ADHD tycker är jobbigt tycker andra också är jobbigt. Som att sitta stilla länge eller tänka på en sak i taget. Vissa av dessa saker kan vara jobbigare med ADHD.

Mycket av det som är vanligt när man har adhd, är bra saker. Den som är impulsiv kan vara väldigt påhittig. Den som tycker det är jobbigt att sitta stilla, kan vara fysiskt uthållig och ha lätt att hinna göra många saker. Den som har många tankar i huvudet samtidigt, kan också ha många smarta idéer.

Det är vanligt att det blir lättare att hantera ju äldre man blir. Det kan bero på att man accepterar hur man är. Man lär sig olika sätt att till exempel slappna av eller att koncentrera sig.

Delas in i tre olika former.
- Huvudsakligen ouppmärksam form (”ADD”)
- Huvudsakligen hyperaktiv-impulsiv form
- Kombinerad form (vanligast)

KLINISKT

✦ Epidemiologi

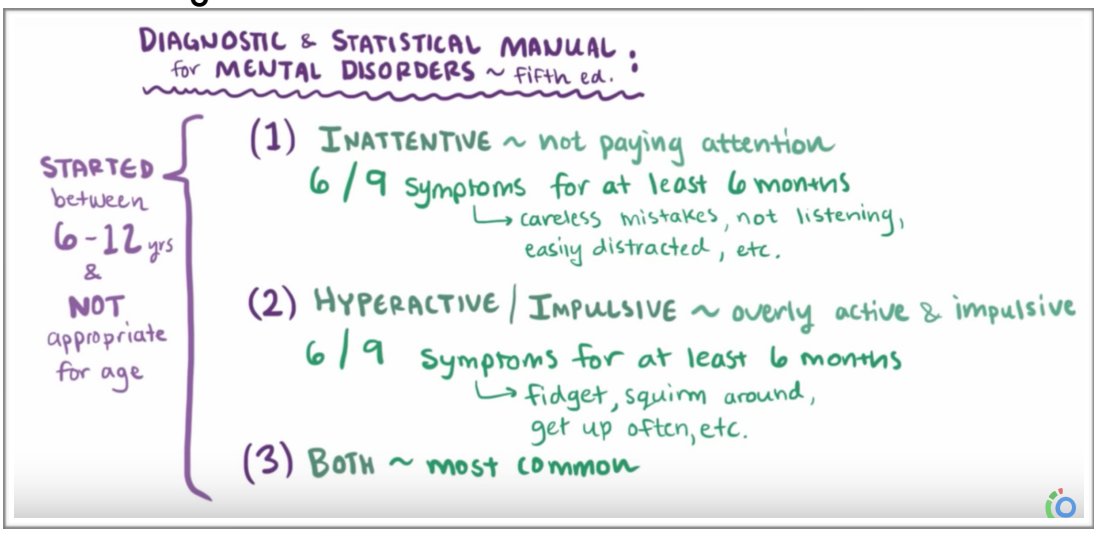
Ca 5% prevalens i västvärlden.

✦ Symtom/Kliniska tecken

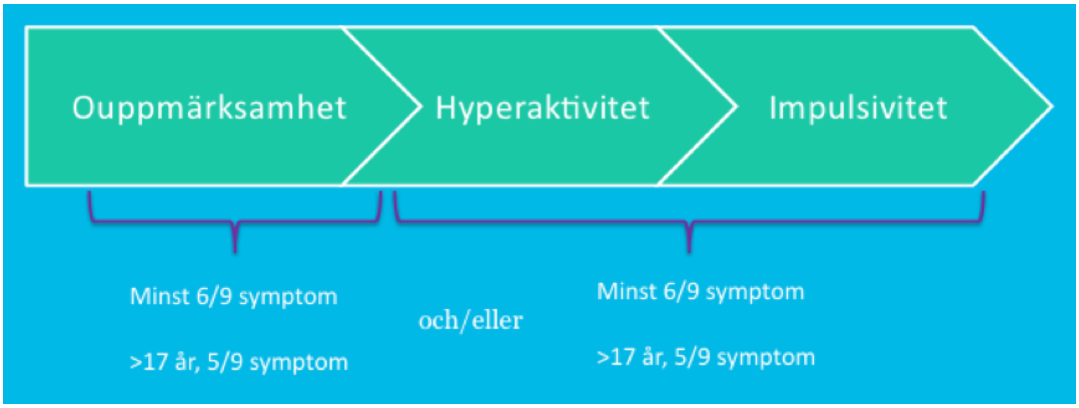
Tre kärnsymtom:
1. Ouppmärksam
2. Hyperaktiv
3. Impulsiv

Minnesregeln är dessa tre scenarion i följd:
-”Kolla en fjäril!”,
-Springer omkring,
-Hoppar i en pool.

✦ Utredning



Det finns tre olika sorters ADHD. Diagnoskriterierna kräver 6/9 symtom inom respektive grupp för diagnos.
Dessutom ska flertal symtom ske före 12 års åldern.
Symtomen ska även ha funnits i >6 månader.



Vid diagnos räknas samma symtom för både hyperaktivitet och impulsivitet.
Om man är äldre (>17 år) behövs färre kriterier för diagnos.

Dessutom krävs följande:

- Symtomen har funnits sedan minst sex månader tillbaka på ett sätt som avviker från den förväntade utvecklingsnivån.
- Ett flertal symtom förelåg före 12 års ålder.
- Ett flertal symtom kan ses i minst två olika områden (t ex i hemmet, i skolan eller på arbetet; i samvaron med vänner eller närstående; vid andra aktiviteter).
- Det finns klara belägg för att symtomen stör eller försämrar kvaliteten i funktionsförmågan socialt, i studier eller i arbete.
- Symtomen utgör inte enbart manifestationer av trots eller bristande förmåga att förstå uppgifter eller instruktioner.
- Symtomen förklaras inte bättre med någon annan form av psykisk ohälsa.

Ouppmärksamhet (9 symtom)

a) Är ofta ouppmärksam på detaljer eller gör slarvfel

b) Har ofta svårt att bibehålla uppmärksamheten inför uppgifter eller lekar

c) Verkar sällan lyssna på direkt tilltal, frånvarande

d) Följer sällan givna instruktioner och misslyckas med att genomföra arbetsuppgifter

e) Har ofta svårt att organisera sina uppgifter och aktiviteter
t ex har svårt att klara av uppgifter i flera led
har svårt att hålla ordning på redskap och tillhörigheter
arbetar rörigt och oorganiserat
har svårt att tidsplanera
kan inte hålla tidsramar
Massa projekt men inget blir klart.

f) Undviker ofta, ogillar eller är ovillig att utföra uppgifter som kräver mental uthållighet
T.ex. vill inte öva på att lära sig läsa.

g) Tappar ofta bort saker

h) Är ofta lättdistraherad av yttre stimuli

i) Är ofta glömsk i det dagliga livet

Hyperaktivitet/impulsivitet (9 symtom)

a) Har ofta svårt att vara stilla med händer eller fötter eller kan inte sitta still på stolen.

b) Lämnar ofta sin plats i situationer då man förväntas sitta kvar en längre stund

c) Springer ofta omkring, klänger eller klättrar i situationer där det inte kan anses lämpligt (OBS: hos ungdomar eller vuxna kan det vara begränsat till en känsla av rastlöshet).

d) Klarar sällan av att leka eller förströ sig lugnt och stilla.

e) Är ofta "på språng", agerar "på högvarv"

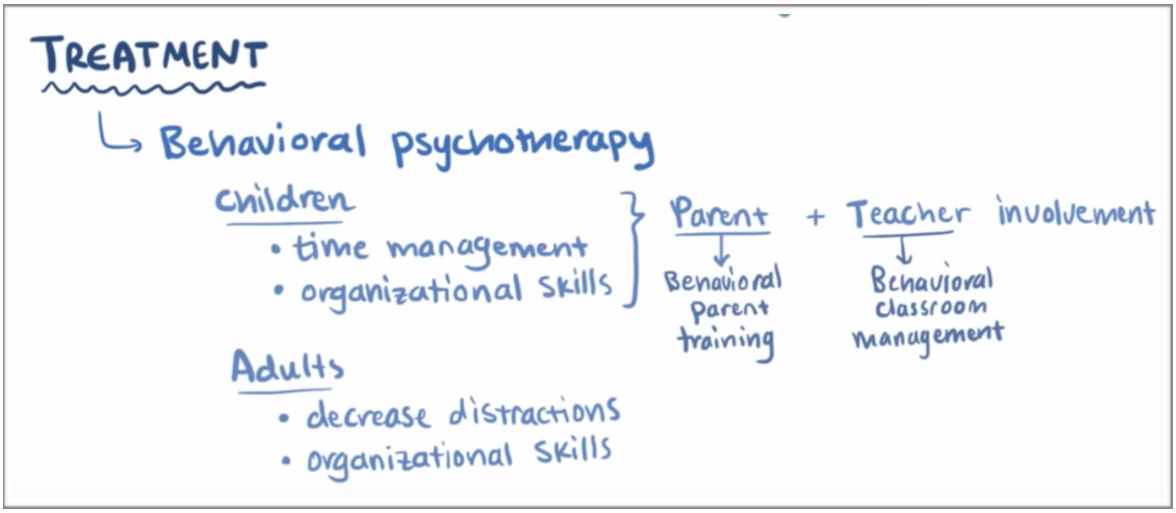
f) Pratar ofta överdrivet mycket

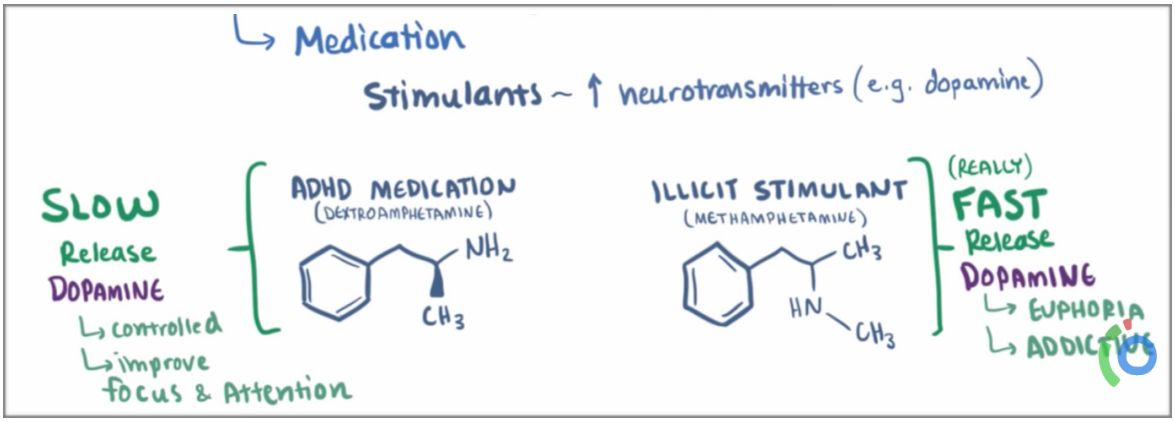
g) Kastar ofta ur sig svar på frågor innan frågeställaren är färdig

h) Har ofta svårt att vänta på sin tur Bråk i matsalskön

i) Avbryter eller inkräktar ofta på andra

✦ Behandling





ADHD medicin är centralstimulantia som drogen metamfetamin. En viktig skillnad dock är att ADHD medicinen leder till långsam och kontrollerad dopaminfrisättning -> ej beroendeproblematik.

”Metylfenidat” (MPH) är exempel på ADHD medicin (förstahandspreparat). Den hämmar återupptag av DA och NE -> i pyramidala celler i PFC minskar DA mängden bakgrunds noise medan NE förstärker signalen.

Även amfetaminpreparat kan användas om MPH bedöms som otillräcklig. Dessa ger dock inget rus. Studier har visat att risken för missbruk ej ökar vid användning av ADHD-medicin, vissa studier menar att risken minskar.

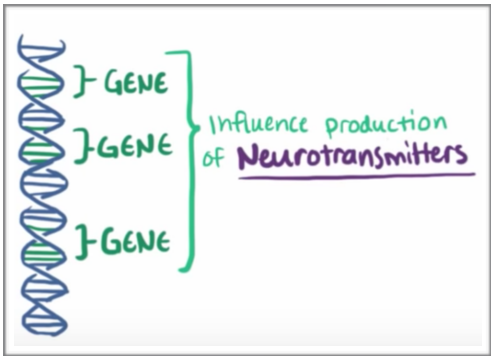
PATOFYSIOLOGI

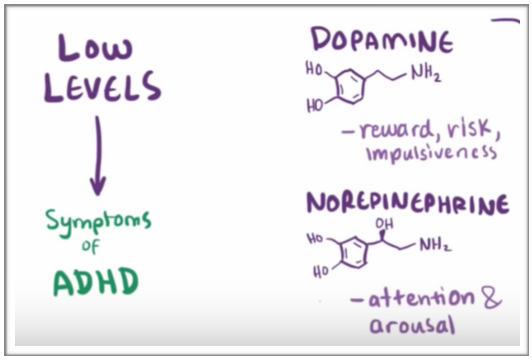
✦ Etiologi/Riskfaktorer

Genetik (60-90%) och miljöfaktorer.

Polygenetisk sjukdom (gener till DA, 5-HT, jonkanaler, etc).

Överlappning med andra sjukdomar som depression, bipolaritet, autism, schizofreni.





Gråsubstansvolymen är mindre vid ADHD. Gäller hela hjärnan. Hjärnbarken är tunnare.

Långsammare mognad av hjärnan (- 2-5 år).
Mognadsdefekt frontalt, parietalt, temporalt -> störningar i utveckling av frontoparietala/frontostiatala nervbanor -> störningar i exekutiva funktioner och uppmärksamhet.

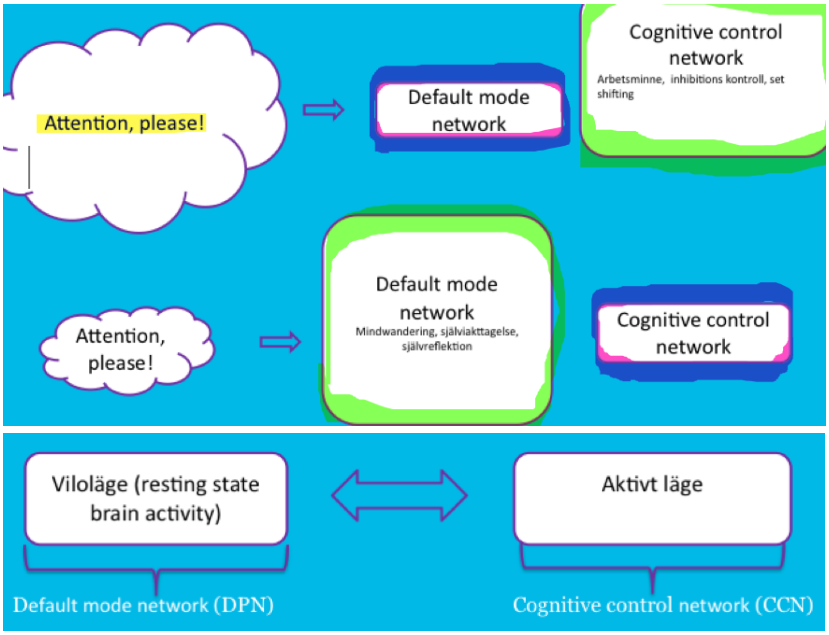
Default mode network (DMN) vs. cognitive control network (CCN)

DMN är aktiv vid viloläge och CCN är aktiv vid aktivt läge.

Vid ADHD är det svagare DMN konnektivitet -> svårt att skifta mellan viloläge och aktivt läge.

Viloläget blir starkt (”hyper-engaged”) och aktiva läget blir svagt (”hypo-engaged”).

Kan normaliseras med medicin.



✦ Patogenes

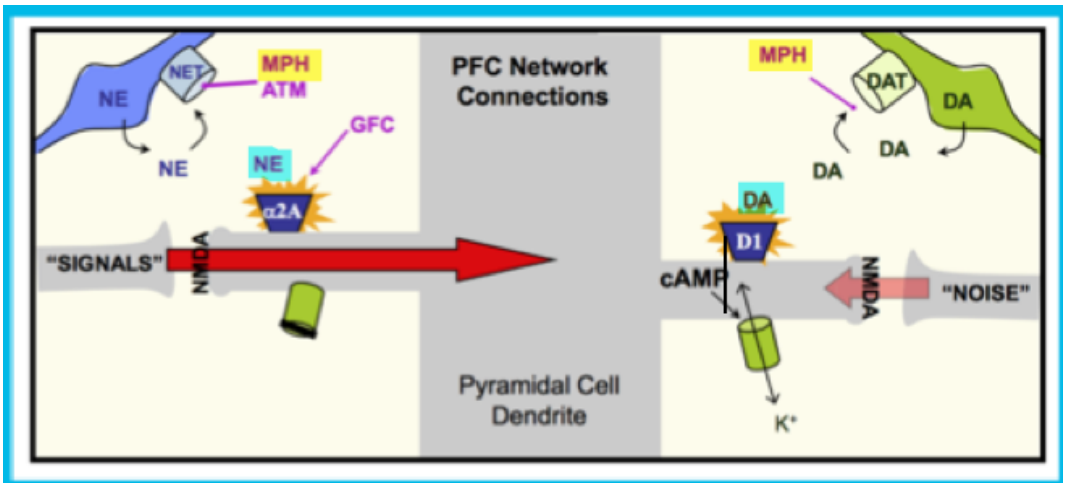
”Man vet väldigt lite om cellbiologin och molekylära mekanismer vid ADHD.”

Låga nivåer DA och NE
Dopaminerga och noradrenerga systemet är påverkade vi ADHD. Låga nivåer av neurotransmittorer. ADHD-medicin hjälper mot detta. Metylfenidat (MPH) är exempel på lm.

Noise-balansen funkar inte. För liten signal, för mycket bakgrundsljud.

Lm frisätter DA och NE.
DA dämpar bakgrundsbruset och NE förstärker signalen! -> Kretsen fungerar bättre -> Ger bättre uppmärksamhet, sitta stilla.

(Funkar för de flesta men inte alla.)



Pyramidala celler i PFC.
MPH hämmar återupptag av DA och NE. DA binder D1 och minskar ”noise”, NE binder alfa-2A och förstärker signalen.

ÖVRIGT

Jämförelse mellan autism och ADHD

	Autism	ADHD
Onset av problem	>0,5 år	>4 år
Kliniska symtom/svårigheter	Social interaktion och kommunikation, begränsat repetativt beteende.	Ouppmärksam, hyperaktiv, impulsiv
Neurokognitiva svårigheter	Exekutiva funktioner, ”Theory of mind”, Central koherens.	Exekutiva funktioner, uppmärksamhet, belöning (långtids).
Hjärnans utveckling	Övertillväxt under första åren.	Försenad mognad.
Gener	Polygenetisk. Kandidatgener: synaps, neurit utväxt, cell migration, neural/glia proliferation, neurogenes.	Polygenetisk. Kandidatgener: DA och 5-HT, jonkanaler, neurotransmission, adhesion.
Neurobiologiska mekansimer	Överskott av neuroner, lokalhyperkonnektivitet, synapspruningsdefekt, mikrogliadefekt.	Konnektivitetsproblem, synapsfunktionsstörningar.
Neurotransmittorer	Glutamat, GABA, nervtillväxtfaktorer	DA, NE
Könsrelaterade skillnader	Pojk:flicka 4:1 Flickor maskerar lättare svårigheter, bättre sociala, mindre repetativa.	Pojk:flicka 3:1 Flickor mindre hyperaktiva och impulsiva, mer internaliserade symtom
Min sammanfattning	Stor hjärna tidigt. Svårighet med det sociala, repetativt beteende.	Försenad mognad av hjärnan. Springer runt, hoppar i poolen, ”kolla en fjäril”.

TENTAFRÅGOR

Fråga 7.8 (4p)

Neuropsykologisk utredning bekräftade uppmärksamhets- och hyperaktivitetsstörningar. Christina får läkarsamtal vid vilket hon får reda på diagnosen och att det finns mediciner som kan hjälpa henne. Hon vill veta mer om detta.
Du informerar Christina om att Metylfenidat (Concerta®/Ritalin®) är ett läkemedel som ofta *används vid ADHD. Beskriv verkningsmekanismen/erna på molekylär och anatomisk/histologisk nivå!*

Svar 7.8

Den bromsar återupptaget av dopamin och av noradrenalin genom att blockera transportörerna, DAT (dopamin) och NET (noradrenalin). Detta leder till ökad dopamin-nivå i nucl. accumbens och ökad mängd dopamin och noradrenalin i prefrontal cortex.

Fråga 6.12 (1p+3p)

Tillfrågad berättar Christina att hon genom livet inte har klarat av att fullfölja någon utbildning trots upprepade försök men att hon till slut lyckades få gymnasiet klart. Hon tror det är koncentrationen som det är fel på och att hon egentligen har tankarna på något helt annat och att alla ljud och andra störningar gör att hon tappar uppmärksamheten på det hon sysslar med. Du förstår att det är uppmärksamhetsstörning som är det primära problemet, inte minnet!

. a) Vilka sjukdomar kan koncentrationsstörning vara tecken på?

. b) I vilka hjärnområden/banor kan störning finnas som leder till koncentrationsbrist? Förklara kortfattat utifrån hjärnans olika funktionella delar.

Svar 6.12

. *a) Depression, ADHD*

. *b) Christina verkar både ha svårt att fokusera (selektiv uppmärksamhet) som kan härledas till problem i dorsala ant. Cingular cortex, och att behålla uppmärksamheten som kan härledas till problem i dlPFC, men även störning i kortico- striato- thalamo-korticala banor (CSTC) har postulerats.*

Fråga 6.13 (4p)

Christina uppger att hon har varit på det viset sedan hon var barn och hörde inte mycket av det som läraren sade och skolkade allt mer under tonåren. Hon var ett av de barn som ständigt var i full fart och hittade på saker men inte alltid lika genomtänkt. Även i dag har hon svårt att sitta stilla och komma till ro på kvällen. Hon har med all sannolikhet ADHD. Beskriver både uppmärksamhets- och hyperaktivitetsstörningar som har varit från barndomen.

Vilka störningar i nervtransmission/signalsubstanser anses förklara ADHD? Förklara även både utifrån neuroanatomi och kognitiva funktioner!

Svar 6.13

Bristande balans i noradrenalin- och dopaminsystemen leder till bristande informationshantering prefrontalt och därmed ADHD symptom. Bakomliggande är nedsatt neurotransmission i dopamin och nor-adrenalinbanorna och minskad stimulation av postsynaptiska receptorer i prefrontal cortex.

4. Affektiva sjukdomar

När känslor går från att vara friska reaktioner till sjuka funktionsförluster.

Inlärningsmål:

Nivå B:

- *Reglering av högre funktioner såsom stämningsläge, motivation, emotion, minne och kognition.*
- *Störningar av högre funktioner, t.ex. ångestsjukdomar, beroende, affektiva sjukdomar, psykos, ADHD och autism.*

Nivå C:

- *Mekanismerna bakom farmakologisk behandling av sjukdomar i CNS.*
- *Principerna för samspel mellan arv och miljö i psykiatriska sjukdomarnas patogenes.*

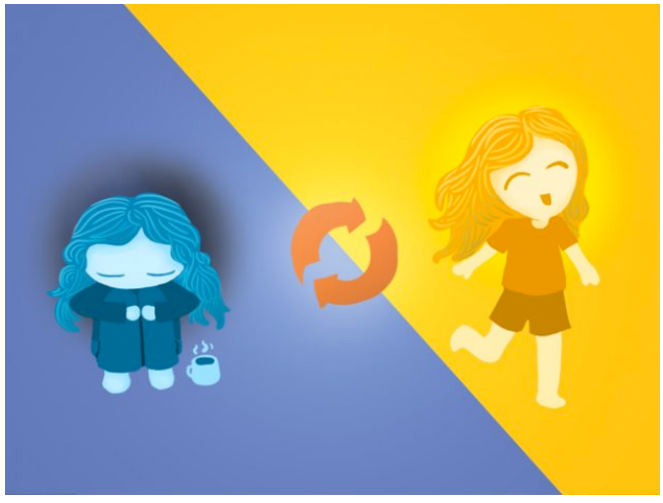
Ett område med många frågetecken, både kring patofysiologin och även behandlingens farmakodynamik. Det finns som tur är ändå bra behandling att få.

Klinisk tabell

	Depression	**Bipolär sjukdom**
Epidemiologi	Livstidsrisk unipolär depression: Ca 25%!	Livstidsrisk bipolär syndrom: ca 2%
Symtom/ Kliniska tecken	- Sänkt grundstämning - Intresseförlust - Energiförlust, ökad uttröttbarhet - Etc.	**Depressionssymtom +** **Mani symtom:** - Förhöjd grundstämning eller irritabilitet - Grandiositet - Minskat sömnbehov - Etc.
Utredning	Anamnes och status! DSM-5 diagnoskriterier	Anamnes och status! DSM-5 diagnoskriterier
Behandling	1. Adekvat omhändertagande med psykosociala stödåtgärder 2. Farmakologisk terapi (antidep., tillägg) 3. Psykoterapi	1. Litium 2. Antidep. vid dep. 3. Antipsykotika vid mani.

Patofysiologisk tabell

Etiologi/ Riskfaktorer	Okänd etiologi. - Ärftlighet (60-90%) - Psykosociala faktorer (krisreaktion, motgångar i barndomen) - Sömndeprivation - Graviditet - Menopaus
Kortfattad patogenes	1. Monoaminhypotesen 2. Endokrina systemet 3. Inflammation 4. Neuroplasticitet ”Stress-BDNF hypotesen” binder samman några av dessa.



ÖVERGRIPANDE

Affektiv sjukdom = Samlingsbegrepp för flera syndrom där huvudsakliga symtom är förändrat stämningsläge. Exempel är depression, mani eller bipolär sjukdom.

Depression = Sjuklig nedstämdhet. Sänkt grundstämning. Nedstämdhet och orkeslöshet under varje dag i mer än två veckor. Tappat lusten för sånt som man vanligtvis tyckte om att göra.

Egentlig depression = Depressiv episod som uppnår diagnoskriterierna enligt DSM-5. Klinisk depression.
- Lätt/lindrig = Klarar av socialt och praktiskt men ”biter ihop”.
- Medelsvår/måttlig = Inte klarar arbete, sova ordentligt, umgås med vänner.
- Svår = Så påverkade tankar och känslor att man knappt bryr sig om grundläggande behov som att äta/dricka. Ofta självmordstankar.

Melankoli = Djupaste formen av depression. Likgiltig inför sina närstående.

Dystymi / sjukligt svårmod = Tillstånd som liknar låggradig depression. Känner sig nästan aldrig glad utan alltid något nedstämd och tycker livet är allmänt tungt. Symtom under minst 2 år. Kan samtidigt uppfylla kriterier för depression.
Förr trodde man dystymi var ett personlighetsdrag med idag ses det som en sjukdom.
Svårbehandlat. Läkemedel hjälper mer än psykoterapi.

Dubbel depression = Dystymi med pålagrad depression under en viss tid.

Eutymi = Normal grundstämning.

Bipolär sjukdom = Återkommande depressioner varvat med perioder av mani. Episodiska förskjutningar av stämningsläget i båda riktningarna.

Bipolär sjukdom typ 1 = Kraftiga manier + svåra depressioner. Vanligaste varianten. Kallades tidigare ”manodepressiv sjukdom”.

Bipolär sjukdom typ 2 = Hypomani + depressioner.

Mani = Sjuklig uppvarvning. Förhöjd grundstämning som förekommer i samband med en affektiv sjukdom (t.ex. bipolär sjukdom) i återkommande skov. Överdrivet energisk och upprymd, överaktiv, extremt stort självförtroende. Svårt att hindra idéer och impulser. Tappar omdömet. Minskat sömnbehov.

Hypomani = Lindrigare form av mani där symtomen inte brukar leda till konflikter eller få andra allvarliga följder. Mer positiv, energisk och kreativ än vanligt.

Mixed affective states / blandepisoder = Depressiva och maniska symtom samtidigt, eller pendla kraftigt mellan tillstånden inom loppet av samma dag.

Cykloid psykos = Snabba svängningar i stämningsläge, mer psykotiskt.

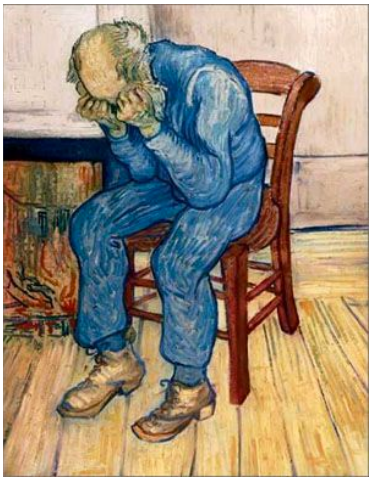
Cyklotymi = Låggradigt bipolärt tillstånd. Snabbare svängningar mellan mild depression och hypomani. Uppnår ej kriterier för egentlig depression. 15-50% av dessa pat utvecklar senare bipolär sjukdom.

Rapid cykling = 4 eller fler episoder/år vid bipolär sjukdom. 5-15% av bipolära pat har detta.

Depression
Att känna sig ledsen och nedstämd är vanligt och händer alla ibland. Nedstämdhet är en naturlig reaktion på svåra händelser i livet. Man kan också vara nedstämd utan någon tydlig anledning. Känslor av sorg, ilska eller håglöshet är en del av livet och är varken sjukt eller skadligt. Oftast går känslorna över efter en tid.

Gränsen mellan nedstämdhet och depression är flytande och den som håller på att bli deprimerad kanske inte märker det. Nedstämdhet en längre period kan vara en depression som behöver behandlas. Det flesta blir bättre efter några veckor med behandling. Även utan behandling går depression över efter en tid.

Vid en depression känner man sig nedstämd och orkeslös i mer än 2 veckor och har tappat lusten till sådant som man brukade tycka om att göra. Depressioner kan vara kortvariga eller utvecklas till kroniska tillstånd.



Vid en depression känner man sig sällan glad, inte ens när man gör saker man brukar gilla. Lusten och orken att ta itu med saker försvinner. Även vardagliga sysslor känns tunga. Ofta får man ett ojämnt humör som att bli sur, lättirriterad eller aggressiv. Ofta kan det vara omgivningen som reagerar på detta.

En depression kan ibland kännas i kroppen. Vanligt med förstoppning, huvudvärk, värk i andra delar av kroppen, hjärtklappning och andnöd.

En depression kan vara exogen (utlöst av yttre trigger) eller endogen (främst genetik som leder till sådan känslighet att yttre trigger ej krävs). Det är dock kliniskt oväsentligt om det startas av yttre påfrestning eller ej.

En depression påverkar självbilden och självkänslan. Man tycker mindre om sig själv och kan ha tankar om att man är värdelös. Många känner sig isolerade från omvärlden. De negativa tankarna upprepas och man ältar misslyckanden och känslor av otillräcklighet. Man kan även få tankar om att det vore bättre att vara död. Det kan gå så långt att man försöker ta sitt liv.

Mani
Förhöjd grundstämning som förekommer i samband med en affektiv sjukdom (t.ex. bipolär sjukdom) i återkommande skov. Enligt föreläsaren kan man inte ha enbart mani utan då får man depression förr eller senare.

Överdrivet energisk och upprymd, överaktiv, extremt stort självförtroende. Svårt att hinda idéer och impulser. Tappar omdömet. Minskat sömnbehov.

En lindrigare form av mani kallas för hypomani.

”*Mani är en hemsk sjukdom, ofta beter man sig på sätt som omgivningen reagerar på. Själv reagerar man inte på det (ofta dålig sjukdomsinsikt) förrän man kommer ur tillståndet och då hamnar man i en röra. Man kan ha förlorat alla pengar, förstört relationer, förlorat sitt jobb. Kan förstöra hela sin sociala grund på en vecka. Det är väldigt viktigt att man hittar dessa patienter tidigt - det finns bra behandling*”

Veckans ena filmtips.

Bipolär sjukdom
Återkommande depressioner varvat med perioder av mani. Skillnaderna mellan hur man mår vid depression och mani är väldigt stor. Humöret svänger mellan dessa två motpoler vilket har gett upphov till namnet ”bipolär”.

Mellan perioderna kan man ofta må bra och leva som vanligt, helt utan symtom. Dock har inte alla det så, vissa är nästan alltid deprimerade men har mycket kort perioder av mani/hypomani.

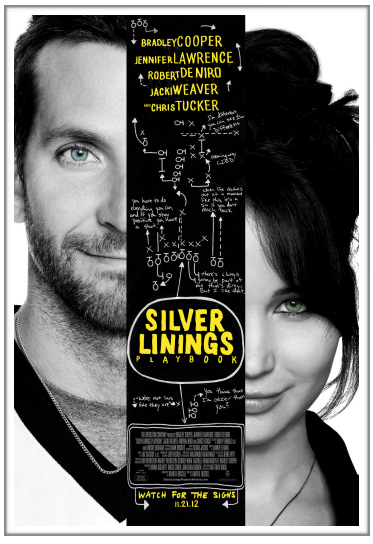
Oftast kommer symtomen på mani och depression var för sig i perioder men man kan även ha symtom från båda samtidigt, s k ”mixed affective states”. Att vara överaktiv och rastlös ena stunden, och i nästa känna hopplöshet och förtvivlan brukar vara extremt jobbigt. Självmordstankar är då vanliga.

Det är vanligt med första symtom i tonåren. Det kan vara svårt att få diagnosen ung. Bipolär sjukdom börjar ofta med en/flera depressioner.

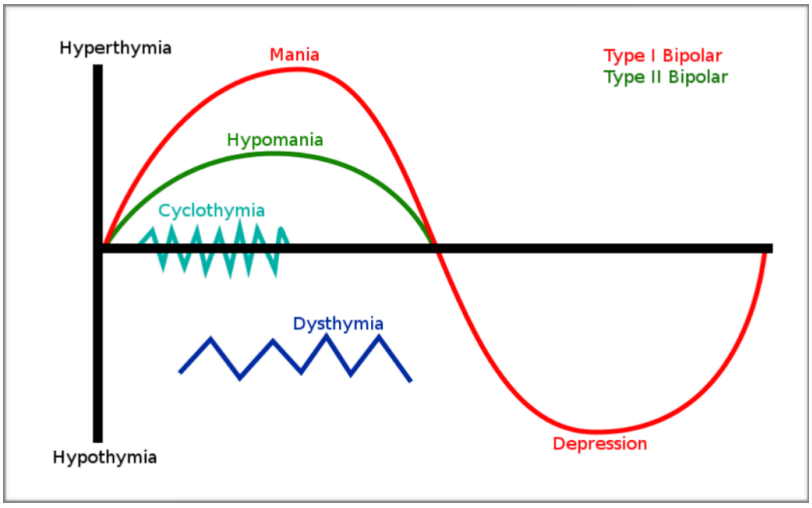
Det finns olika typer av bipolär sjukdom. Symtomen kan förändras genom livet, och därmed vilken typ av sjukdom man har. Det är därför svårt att tidigt skilja bipolär sjukdom från recidiverande unipolär depression vilket är vanligare än bipolär sjukdom.

Bipolär sjd typ 1 = Kraftiga manier + svåra depressioner. Vanligaste varianten. Kallades tidigare ”manodepressiv sjukdom”.

Bipolär sjd typ 2 = Hypomani + depressioner.



Veckans andra filmtips.



Den depressiva episoden är oftast längre än den maniska.

K L I N I S K T

✦ Epidemiologi

Risken att någon gång drabbas av ett affektivt tillstånd är 25% för män och 40% för kvinnor. Därför räknas det som en folksjukdom. *(Läkartidningen)*

Livstidsrisk unipolär depression: Ca 25%
Livstidsrisk bipolär syndrom: 2%

Könsfördelning K:M
- Unipolärt depression 3:2
- Bipolärt syndrom 1:1

Depression är en av de främsta orsakerna till sjukdomsbörda i världen.

I takt med ökat välstånd i länder ökar samtidigt prevalensen av depression - ”välfärdssjukdom”.

Bipolär sjukdom brukar debutera tidigt - mellan 13-30 års åldern. Dubbelt så vanligt att debuten är depression än att det är mani.

✦ Symtom/Kliniska tecken

[Se symtomen under diagnoskriterier!]

✦ Differentialdiagnostik

Depression:
- Somatiska sjukdomar:
  - Tyroideasjukdomar
  - Binjuresjukdomar
  - Anemi
  - Läkemdelesbiverkningar
  - Infektion
  - Etc.

- Psykiatriska sjukdomar:
  - Psykos
  - Ångest
  - Bipolär depression
  - Demenssjukdom

✦ Utredning

”Diagnoser är kliniska” - Diagnoskriterier som DSM-5 eller ICD-10.
Finns skalor som stöd. Detta medför att diagnoser ej missas men även en risk för övertolkning.
”MINI” föredras som semistrukturerad intervju (Ja/nej-frågor för hela psykiatriska fältet).

Vård enligt LPT kan bli aktuellt - särskilt i samband med mani eller akut förhöjd suicidrisk.

Orsakssamband i diagnostik av affektiva symtom (föreläsare tycker detta är viktigt)
Psykosociala och somatiska faktorer kan i relation till depressionssymtom vara:
- *Kausala* - ”Orsakande faktorer” - anpassningsstörning, krisreaktion, drogutlösta tillstånd.
- *Utlösande* - som trigger. T.ex. skilsmässa som triggar en ”exogen depression”.
- *Slumpmässiga* - t.ex. skilsmässan är bara slumpmässig.
- *Konsekvens av* - att t.ex. skilsmässan är en konsekvens av depressionen.

Utredning - Depression

Ta standardprover vid depression! Trötthet och andra symtom kan bero på t.ex. anemi.

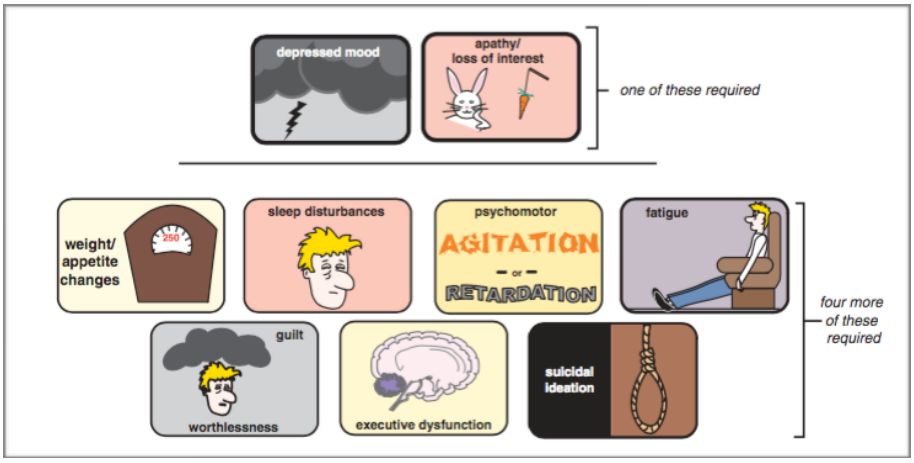
1. Hb, LPK, SR, CRP, elektrolytstatus, leverstatus
2. TSH, fritt T4
3. B12, folsyra

Diagnoskriterier enligt DSM-5 för *Egentlig depressionsepisod*:

Minst 5 av 9 följande symtom under minst 2 veckor. Detta har inneburit en förändring av personens tillstånd.

A: Minst 1 av dessa 2 generalkriterier: (Gäller större delen av dagen, så gott som dagligen)
1. Nedstämdhet
2. Lust- och glädjelöshet för nästan alla aktiviteter *(”intresseförlust”)*

B: Övriga symtom: (Gäller så gott som dagligen)
3. Betydande viktnedgång/uppgång eller minskad/ökad aptit.
4. Sömnstörning.
5. Psykomotorisk agitation (serie ofrivilliga och meningslösa rörelser som orsakas av psykiska spänningar och ängslighet) eller hämning.
6. Svaghetskänsla eller brist på energi.
7. Känsla av värdelöshet eller överdrivna skuldkänslor.
8. Minskad tanke- eller koncentrationsförmåga.
9. Återkommande tankar om döden, återkommande självmordstankar, gjort självmordsförsök eller planerat för självmord.



Diagnoskriterier enligt DSM-5 för ***Melankolisk depression***

Patient uppfyller diagnoskriterier för egentlig depression + uppfyller dessutom dessa:

A: Minst 1 av dessa 2 generalkriterier:

1. Förmågan att känna lust/glädje i aktiviteter har helt försvunnit.
2. Reagerar inte på vanligtvis positiva stimuli (känner sig inte ens tillfälligt särskilt mycket bättre när något roligt inträffar).

B: Minst 3 av följande övriga symtom:

3. Nedstämdhet av distinkt kvalitet.
4. Nedstämdhet värst på morgonen.
5. Tidigt uppvaknande.
6. Stark psykomotorisk agitation eller hämning.
7. Betydande aptitlöshet och viktnedgång.
8. Överdrivna skuldkänslor.

”MADRS” är en skala för att mäta depressionsdjup.

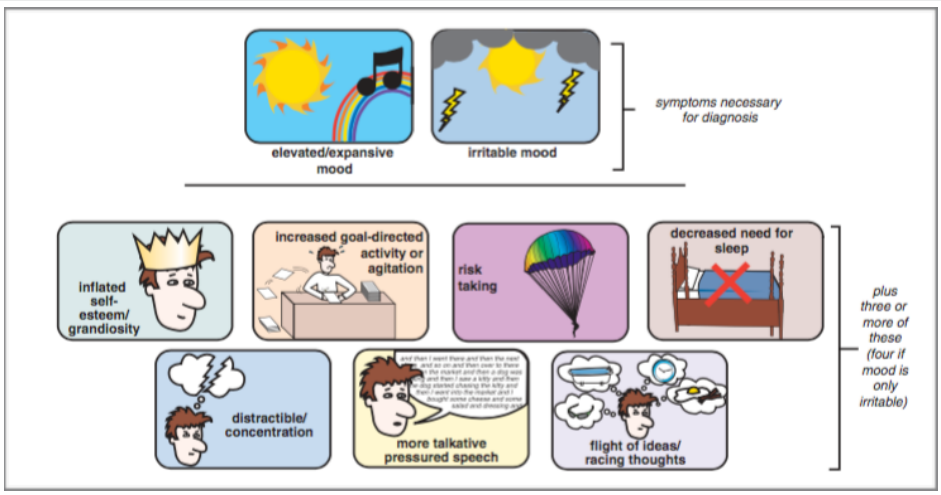
Utredning - Mani

Diagnoskriterier enligt DSM-5 för ***Mani:***

A (Generalkriterie):
Ihållande och abnormt förhöjd eller irritabel sinnesstämning under en avgränsad period av minst en vecka (eller kortare om sjukhusvård är nödvändig).

B: Övriga symtom: Minst 3 av följande 7 symtom påtagligt och ihållande. (4 om sinnesstämningen bara är irritabel)

1. Förhöjd självkänsla eller grandiositet.
2. Minskat sömnbehov (utvilad efter 3 h)
3. Mer pratsam än vanligt, svårighet att vara tyst.
4. Tankeflykt eller upplevelse av att tankarna rusar runt i huvudet.
5. Lättdistraherad.
6. Ökat målinriktat aktivitet eller psykomotorisk agitation.
7. Hänger sig åt lustbetonade aktiviteter. (köpgalenskap, sexuella felsteg, investeringprojekt)



Diagnoskriterier enligt DSM-5 för *Hypomani:*

Samma symtom som för mani, men i lägre intensitet och mindre påverkan på funktionsgrad.

Duration: 4 eller fler dagar.

Utredning - Bipolär sjukdom:
Återkommande depressioner varvat med perioder av mani. Episodiska förskjutningar av stämningsläget.

Brukar diagnostiseras ca 10 år efter första affektiva episod. Ofta har suicidalitet förelegat innan dess.

Det finns ingen vedertgane biomarkör för bipolär sjukdom.
Diagnosen är klinisk och ställs efter nogrann anamnes med stöd av kliniska skattningslistor.

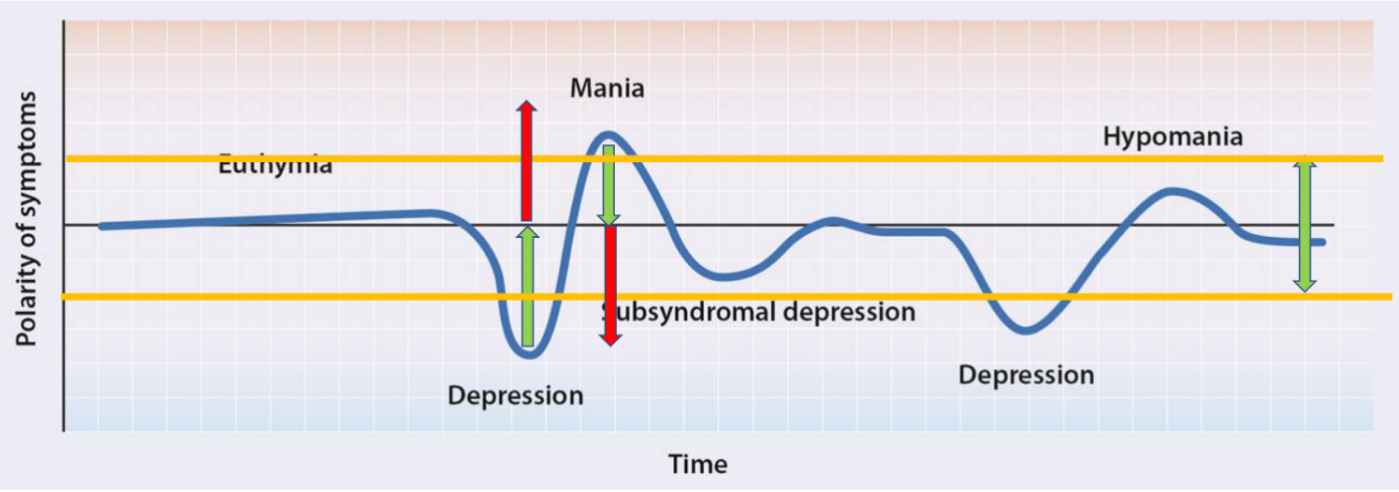
Suicidriskbedömning bör göras! (8-20% begår självmord)
Radiologiska och fysiologiska undersökningar för att utesluta neurologiska sjukdomstillstånd.

✦ Behandling

”Depression är troligtvis flera sjukdomar och behandlingseffekter beror på vilken subtyp av depression som patienten har.”

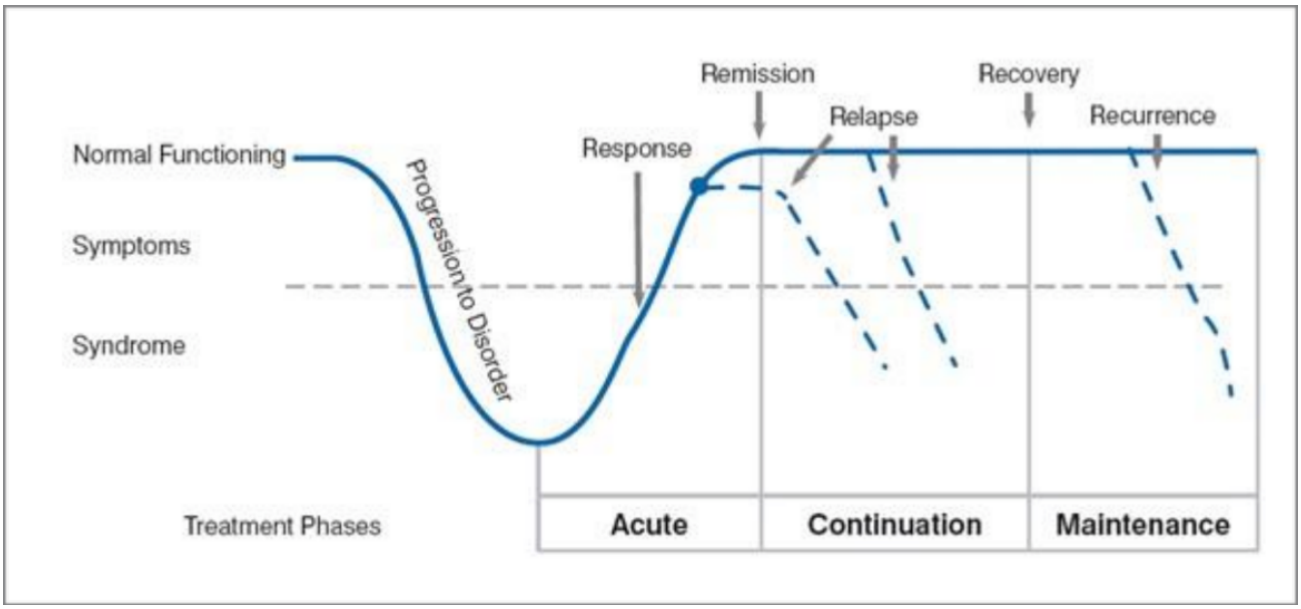
Behandlingstyper inom affektiva sjukdomar:
- Farmakologisk (Antidepressiva, litium, etc.)
- Psykoterapeutisk (t.ex. kognitiv psykoterapi)
- Fysikaliska (t.ex. ECT, TMS)

Behandlingsprincipen vid bipolär sjukdom:
- ”Behandla fasförsjkutningen till eutymi
- utan switch!
- och förhindra ny episod”.



Som vid all behandling inom vården så är grunden i behandlingen adekvat:

- Diagnostik
- Behandlingsval
- Dos
- Tid



Remission = tillstånd vid kroniska sjukdomar när symtomen tillfälligt helt försvunnit.

Vid akutfasen av behandlingen är det viktigt att arbeta HELA VÄGEN till remission och inte nöja sig innan det.
”Behandla till symtomfrihet!”

Efter remission görs ”underhållsbehandling”. Behandlingstiden för denna bestäms bl.a. av antalet depressioner man haft. Risk för återfall i depression är stor. Fortsätt med samma dos som när patienten blev bra i akuta fasen. I praktiken så sänker många dosen för att patienten mår bättre men gör inte det utan fortsätt i samma dos för att de ska fortsätta må bra. Sänk bara dosen vid mycket biverkningar.

Antal depressioner	5 årsrisk för återfall	Behandlingstid Rekommenderat till 40-åring
1	50%	8-9 mån
2	70%	Ca 2 år
3	90%	5 år eller längre

Behandlingsprinciper

Depression, unipolär

1 Antidepressiv medicinering, byte kan behövas
2 Symtomatisk tilläggsbehandling, kan vara från början, tex sömnstöd eller ångestbehandling
3 Andra läkemedel än antidepressiva läkemedel som tillägg, ev ensamma men inte förstahandsval

4 Tillägg av psykoterapi

Psykoterapi oftare på lindrigare depressioner
ECT ofta på djupare depressioner, hög självmordsrisk, om annat ej hjälpt

1. Adekvat omhändertagande med psykosociala stödåtgärder
2. Farmakologisk terapi (antidep., tillägg)
3. Psykoterapi

Depressionssjukdomens symtom och allvarlighetsgrad är avgörande för val av behandling. Delas in i lindriga, medelsvåra och svåra.

- Lindrig: Råd angående livsstil + psykoterapi
- Medelsvår: Psykoterapi eller läkemedel, i många fall lämpligt med kombo.
- Svår/melankoli: Remiss till psykiatri. Elektrokonvulsiv behandling (ECT) är bra förslag.

Ordning på läkemedel:
1a linjen: SSRI (t.ex. fluoxetin) - ADEKVAT DOS I 4 VECKOR! Funkar inte? ->
2a linjen: SNRI (t.ex. duloxetin) - ADEKVAT DOS I 4 VECKOR! Funkar inte? ->
3e linjen: TCA (t.ex. amitryptilin) - ADEKVAT DOS I 4 VECKOR! Funkar inte? ->
etc.

Psykofarmakologisk effekt:
TCA > SNRI > SSRI
Ordningen beror på att de mer effektiva har värre biverkningar.

Behandlingseffekt ses ofta efter 2-4 veckor. Därför ska man alltid ge adekvat dos i fyra veckor innan man testar annan behandling.
Initialt kan det föreligga en försämring - ångestförstärkning med ökad risk för suicidalitet. Detta kan undvikas med tillfällig tilläggsbehandling av låga doser ångestdämpande som bensodiazepiner.

Depression, bipolär

1 Alltid stämningsstabiliserande läkemedel in före klassiska antidepressiva
2 Lamotrigin kan ges, inte samma switchrisk
3 Andra generationens antipsykotiska medicinering
4 ECT

Litium som stämningsstabiliserande läkemedel.

Mani

1 Stämningsstabiliserande medicinering in, litium förstahandsval
2 Antipsykotisk medicinering
Högre doser bensodiazepiner

ECT bra

Benso mot beteendestörningar vid behov.
ECT vid svår mani som inte svarar på behandlingen.

Förhindra återfall och nya skov

Vid depression fortsätt underhållsbehandling med samma läkemedel i samma dos, ev kan stämningsstabiliserare användas

Vid bipolär sjukdom används stämningsstabiliserare i första hand litium, därefter kan läkemedel mot epilepsi eller psykos prövas

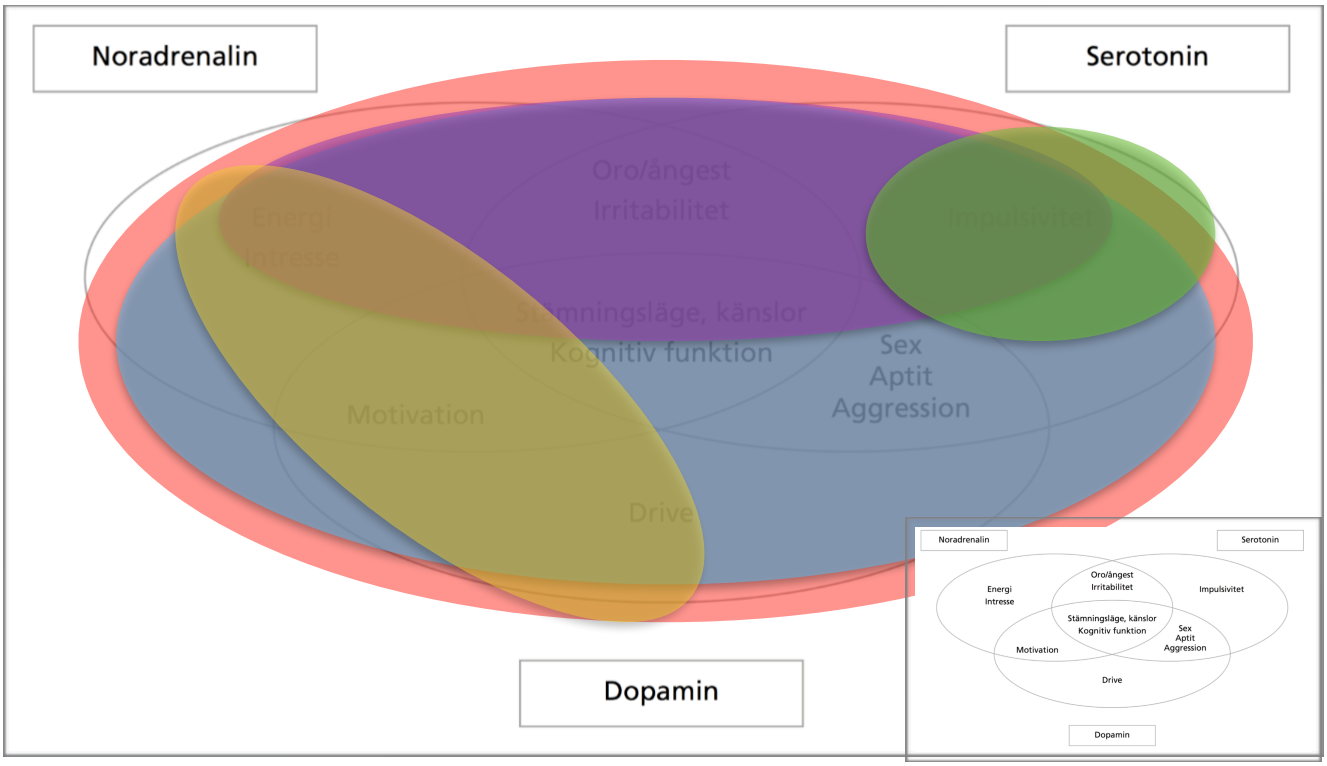
Generellt syftar den farmakologiska behandlingen av bipolär sjukdom till att behandla akuta affektiva episoder och att förebygga återfall (sekundärprevention).

Det finns idag inget bot.

Monoaminhypotesen bakom standardmedicineringen

Depression:
- TCA (tricykliska antidepressiva): Många biverkningar, verkar mot alla tre monoaminer, ska vara otroligt sjuk för att använda denna.
- MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare)
- SSRI (selektiv serotonin reuptake inhibitor)
- SNRI (serotonin- och noradrenalin reuptake inhibitor): Effektivare än SSRI
- Buprenorfin: Smärtstillande opioid.

Mani:
- Dopaminhämmare (antipsykotika)



- TCA (tricykliska antidepressiva): Verkar på alla tre monoaminer.
- MAO-inhibitor (monoaminoxidashämmare): Hämmar MAO som bryter ner monoaminer.
- SSRI (selektiv serotonin reuptake inhibitor): Hämmar återupptag av serotonin.
- SNRI (serotonin- och noradrenalin reuptake inhibitor): Hämmar återupptag NE och serotonin.
- Buprenorfin: Smärtstillande opioid.

Psykofarmakologi

Grupp	Effekt	Lm exempel	Biverkningar	Verkningsmekanism
Antidepressiva	Ökar grundstämning (genom att öka synaptiska monoamin-nivåerna.)	TCA: - imipramin (prototyp) - amitryptilin (gold standard)	TCA: God effekt men mycket biverkningar: Antikolinerga: muntorrhet, förstoppning, urinstämma Antihistaminerga: Sedation Anti alfa adrenerga: Ortostatisk blodtrycksfall Blockad av K och Na kanal: arytmier, kramper (dödlig överdos)	TCA: Dubbla återupptagshämmare (NET och SERT) God effekt!
		MAO-inhibitor: - fenelzin - tranylcipromin	Irreversibla MAO-hämmare: Om matintag med tyramin (precursor till NE) -> hypertensiv kris. Kräver matrestriktioner.	MAO-hämmare: Hämmar MAO som bryter ner monoaminer -> Potentiering av NE och 5-HT transmission.
		SSRI: - fluoxetin - (sertralin gavs i Edit-fallet)	SSRI: Milda biverkningar. God tolerabilitet och säkerhet. Sexuell dysfunktion, psykomotorisk agitation	SSRI: Selektiva serotonin återupptagshämmare Medelgod effekt mot depression.
		SNRI: - duloxetin	Sexuell dysfunktion, förändrad aptit, etc.	SNRI: Selektiva noradrenalin och serotonin återupptagshämmare. (Som TCA utan svåra biverkningarna)

Tricykliska antidepressiva (TCA)

God effekt men mycket biverkningar.
Risk för överdos.

Upp till 4 veckor från behandlingsstart till antidepressiv effekt.
Först blir man försämrad. Därför kan intialt t.ex. benzo vara bra.

MAO-inhibitor:

”Specialty items” eftersom andra bättre lm har tillkommit.
Användbara i särskilda fall.

SSRI:

I dagsläget förstahandpreparat som antidepressiv pga medelgod effekt men väldigt få biverkningar.
Väldigt säkert, god tolerabilitet.

Även god effekt vid ångestsyndrom.

SNRI:

Likt TCA utan massa biverkningar.

Litium:

Stämningsstabiliserar bipolära (gold standard).
Stabiliserar åt båda hållen, leder ej till risk för switch. Potentierar effekt av antidepressiva vid unipolär depression.
Sänker starkt risk för självmord.

Okänd verkningsmekanism.
Föreläsarens teori: Påverkar cAMP -> neuron kommunicerar trögare med varandra, lugnare tempo.
Teori att den stabiliserar mängden av vissa klasser av neurotransmittorreceptorer (främst 5-HT rec) i hjärnan vilket motverkar förändringar i neural sensitivitet.Finns flera andra teorier.

Snabb effekt (1-2 v).
Påverkar inte vanliga känslor.

Fysikaliska behandlingsmetoder

- Indirekt stimuleringsmetod -> Grand mal anfall (terapeutisk krampanfall) - t.ex. ECT
- Direkt stimulering - t.ex. TMS

Elektrokonvulsiv terapi (ECT)

ECT är en elbehandling som stimulerar hjärnan med flera kortvariga strömpulser. Patienten sövs, strömpulser genom hjärnan, kontrollerat krampanfall, sedan väcks patienten. Behandlingen görs ofta 5-12 gånger. Det är inte klart varför behandlingen fungerar.

Detta är bästa behandlingen vid SVÅRA psykiska tillstånd.

Verkningsmekanismer:

1. Strukturellt - plasticitet - neurogenes, angiogenes, gliogenes
2. Funktionellt - inhibition av överaktivitet (”GABA gymnastik”)
3. HPA-axeln - inhibition av neuroendokrin överaktivitet
4. Monoaminerga hypotesen - ökad utsöndring av monoaminer till synaptiska klyftan -> triggar nysyntes av monoaminer.

Indikationer för ECT:
- Depressiv episod med svår psykos
- Bipolär sjukdom med psykos
- Postpartum psykos
- Etc.

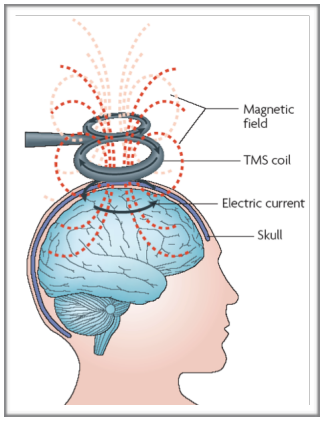
Finns många biverkningar och därför används ECT bara vid svåra psykiska sjukdomar)

Transkraniell magnetstimulering (TMS)

Magnetfält har inte lika stor resistens i hjärnan. Strömpulser skapas i neuron. Kan skapa inhiberande (lågfrekvent stim) eller exciterande (högfrekvent stim) signaler.

Teori vid depression är enligt föreläsaren att det är obalans i aktiviteten mellan hjärnhalvornas dlPFC:
- Minskad akt i vä dlPFC
- Ökad akt i hö dlPFC

Därför görs ofta högfrekvent stimulering mot vä dlPFC.



Indikation är ”terapirefraktär depression” (2 eller fler misslyckade behandlingsförsök med antidepressiva).

Varierande effekt. Hög placeboeffekt.
25% remission, 50% respons, 25%, ingen effekt.

Övrigt om behandling

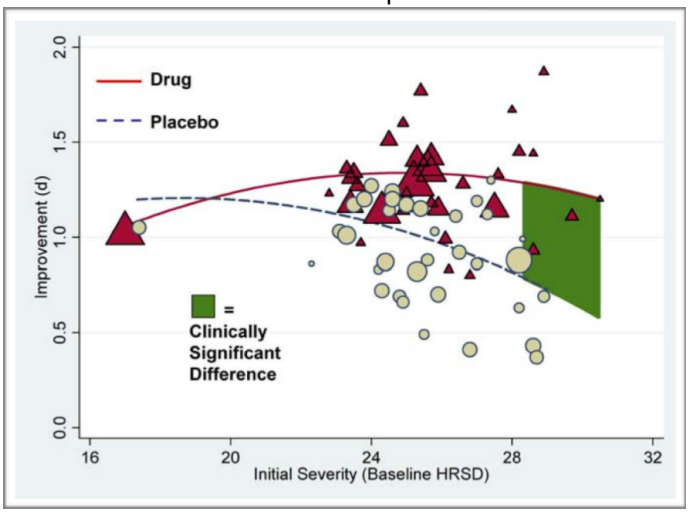
- 95% av depression går över av sig själv efter ett år utan behandling. Dock behandlar man såklart ändå för att minska lidande och eftersom det finns en risk för självmord vid depression.

- Försiktig att inte orsaka ”switch” vid farmakologisk behandling.
  - Depression -> för mkt antidepressiva -> risk switch till mani.
  - Mani -> för mkt antipsykotika -> risk switch till depression.

Litium är stämningsstabiliserande och minskar risk för switch.

- Samtidigt som det anses att antidepressiva förskrivs för frikostigt så anses det fortfarande föreligga underbehandling av depression.

- Den kliniska effekten av antidepressiva är större desto svårare depression:



✦ Komplikationer

Vid depression är det stor risk för tidig död genom:
- Självmord
- Hjärt-kärlsjukdomar

Risk för självmord vid depression: 16%
Risk för självmord vid bipolär sjukdom: 30%

PATOFYSIOLOGI

✦ Etiologi/Riskfaktorer

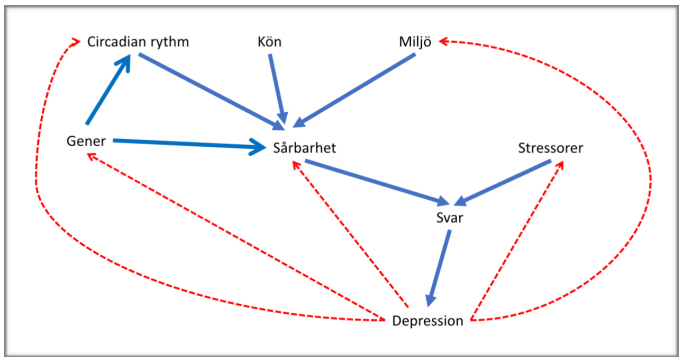
Oklar etiologi av affektiva sjukdomar.

Det finns en tydlig ärftlighet.
Hos monozygota tvillingar är risken för unipolär depression eller bipolär syndrom 60-90%.
Olika individer är olika biologiskt sårbara för affektiv sjukdom.

Exempel på olika biologiska sårbarheter för depression är:
- Förändringar i monoaminsystemet
- Förändringar i HPA-axeln
- Förändringar i immunsystemet
- Neurodegenerativa processer

Olika genkombinationer för SERT-genen har betydelse för risken.

Miljön har också en stor påverkan. Psykologiska och sociala aspekter spelar stor roll i risken.
Exempel på psykosociala faktorer är:
- Krisreaktion som kan övergå i ett depressionstillstånd.
- Motgångar i barndomen ökar risken för att utveckla depression senare.



Riskfaktorer för affektiva sjukdomar
- Ärftlighet (60-90%)
- Psykosociala faktorer (krisreaktion, motgångar i barndomen)
- Sömndeprivation
- Graviditet
- Menopaus

✦ Patogenes

Biologin vid depression:
1. Monoaminhypotesen
2. Endokrina systemet
3. Inflammation
4. Neuroplasticitet

Stress-BDNF hypotesen binder samman endokrina och neuroplasticitet.

1. Monoaminhypotesen

Monoamin: 5-HT, NE, DA

Monoaminhypotesen föreslår att depression beror på bristande aktivitet i monoaminerga neuroner.

Eftersom depressionssymtomen inte kan behandlas med dopaminagonister som kokain så tros fokuset ligga på NE och 5-HT.

Läkemedel mot affektiva sjukdomar grundar sig i denna teorin.
- TCA
- MAO-hämmare
- SSRI
- SNRI
- Buprenorfin

Både MAO-hämning och återupptagshämning ökar synaptiska monoamin-nivåer.

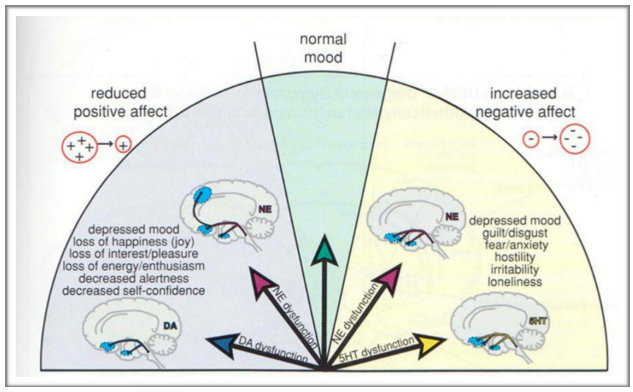
Problem med hypotesen: Potentieringen är omedelbar medan behandlingseffekten tar 2-3 veckor.
(Den långa tiden tills effekten anses bero på en långsamt insättande adaptiv effekt i neuronet.)

Många tror att monoaminhypotesen är för enkel för att vara svaret bakom affektiva sjukdomar. Serotonin verkar spela en roll i depression. En teori är att ökade nivåer monoaminer i sin tur orsakar en kedjereaktion som leder till förändringar i hjärnan som slutligen är ansvarig för terapeutiska effekten.

Brist på monoaminer tros vara kopplat till depression. Mani tros också kunna kopplas till reglering av monoaminer. Vid mani tror man dock att det handlar om att monoaminneuronerna är ”out of tune” i samma eller andra delar av hjärnan som orsakar symtomen vid depression.

Enligt Stahl’s är anledningen att man inte tror att det handlar om överdriven signalering är att patienter kan ha maniska och depressiva symtom samtidigt.

Behandling för mani brukar reducera eller stabilisera monoaminerg reglering av nervbanor associerade med manisymtomen.



Enligt föreläsare om mani:
”Väldigt lite forskning är gjord på maniska tillstånd. Man tror att det är en obalans i nätverken. Gungbräda mot överaktivitet av monoaminer. Man vet inte vilka nätverk. Man vet att depression och mani hör ihop.
Monoaminhypotsen stämmer in på båda eftersom läkemedel hjälper båda.”

2. Endokrina systemet

Pubertet och graviditet påverkar risk för depression.

Deprimerade har störning av HPA-axeln -> vaknar tidigare.

Ökad mängd kortisol vid depression. NE hämmar normalt CRH i hypothalamus. Vid monoaminbrist -> hyperaktivitet i neuroendokrina celler i hypothalamus som utsöndrar CRH -> ökad ACTH från hypofys -> ökad kortisol från binjurar.

Kortisol har viktig funktion i sympaticus. Andra funktioner: katabolism, emotionellt minne, dämpar immunförsvar, etc.
50-70% av pat med Cushings disease har depression. Behandling av sjukdomen behandlar även depressionen.

Konsekvens av hyperkortisolism -> hippocampus har många glukokortikoidrec. -> hippocampus krymper.

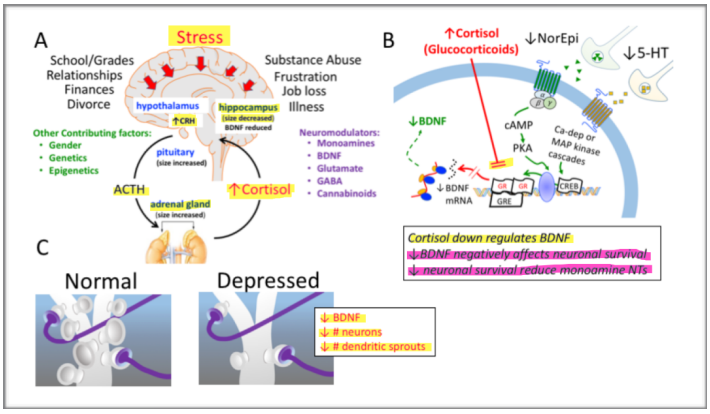
Dexametasonhämningstest har visat sig vara ineffektivt vid diagnos av depression.
Antiglucocortikoids har visat sig vara ineffektiv som behandling av depression, funkar som bäst som adjuvant till SSRI.

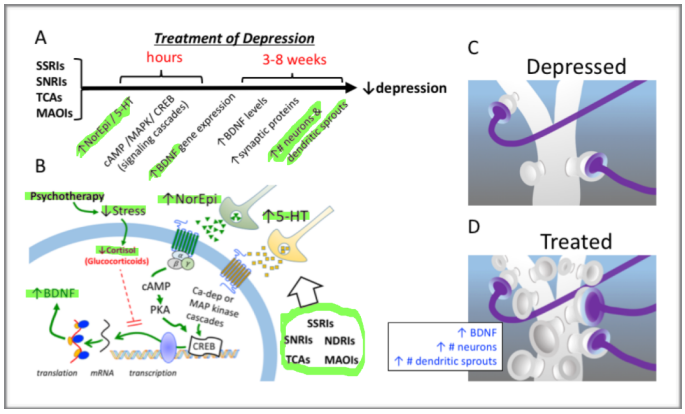
”Stress-BDNF hypotesen” för depression:

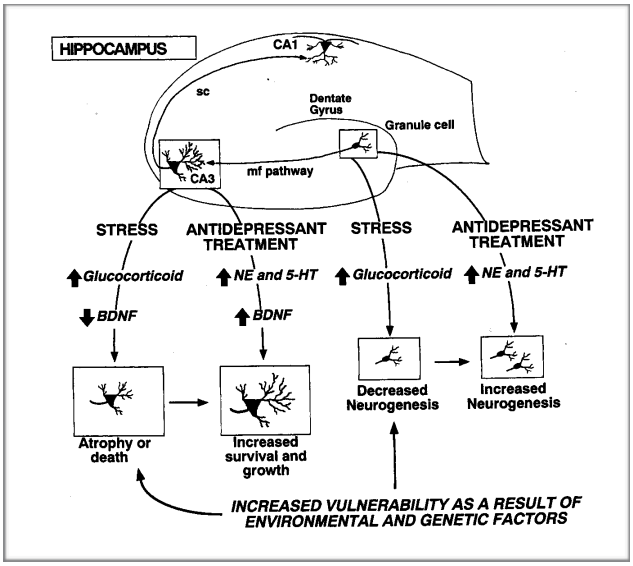
BDNF är ett signalprotein, nervtillväxtfaktor i CNS.
Stimulerar ökad nervcellsöverlevnad, tillväxt, differentiering av nervceller och synapser.

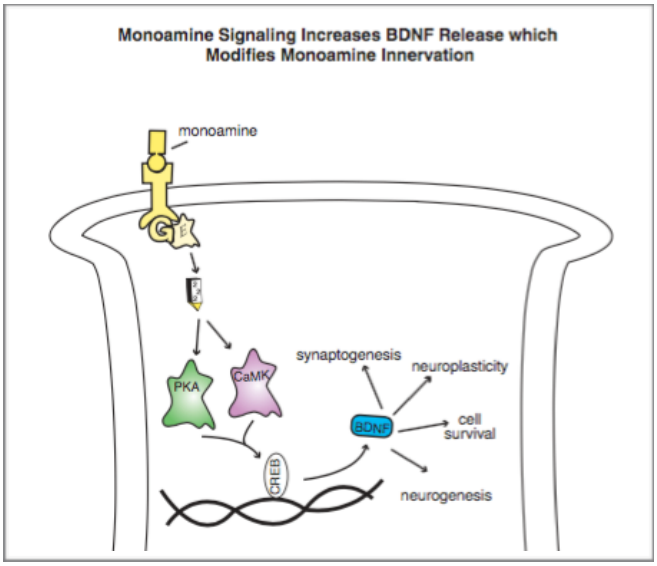
- Stress -> HPA-axeln -> kortisol -> nedreglerad syntes av BDNF -> minskat antal neuron, dendritutskott och monoamin neurotransmittorer (-> hippocampus krymper).

- Psykoterapi -> mindre stress -> mindre kortisol -> mer BDNF -> mer neuron och dendritiska utskott.
- Antidepressiva -> ökad mängd monoaminer -> stimulerar syntes av BDNF!









3. Inflammation

Sickness syndrome (allmän sjukdomskänsla) har liknande symtom som depression:

- Nedstämd
- Lustlös
- Ångest
- Aptitförlust
- Illamående
- Koncentrationssvårighet

Beror på proinflammatoriska cytokiner -> uppreglerar SERT och DAT i CNS -> depression.

Föreläsare tror att inflammation är inblandat för VISSA med depression.

Ett förslag på framtida läkemdel är att ge dessa patienter IL-6 blockerare.

4. Neuroplasticitet

Nästan alla med depression har ”relapsing-remitting course” vilket innebär perioder med akut depression följt av längre perioder då man mår normal/bra. Denna ebb och flod indikerar på neuroplasticitet.

Vid depression ses neural atrofi av mikroglia (inte av neuroner).
Behandling av depression -> ökad neurotrophic factors -> neural proliferation -> krympt hippocampus växer igen.

Ökad mängd BDNF vid behandling av depression.

Neurogenes

Neurogenes kan ske i ”dendate gyrus” - en region i hippocampus. Stressfulla upplevelser som producerar symtom likt depression hämmar hippocampal neurogenes, och antidepressiva lm ökar neurogenes. Tiden var antidepressiva att få sin terapuetiska effekt (ca 4 v) är ungefär samma längd som det tar för nya neuron att mogna.

Om neurogenes hämmas av en låg dos strålning så förlorar antidepressiva lm sin terapeutiska effekt. Det är lockande att tänka att minskad hippocampal neurogenes är orsaken bakom depression. Dock är det svårt att koppla hippocampus funktion till de troliga orsakerna bakom depression. Skada på hippocampus leder till minnessjukdomar och inte affektiva sjukdomar.

Aktivitet i hjärnan vid depression
Vid depression minskar aktivitet i PFC -> minskad kontextuell förståelse, medan amygdala blir överaktiv för stimuli. Om en frisk ser en läskig bild så får hen en liten reaktion och snabbt förstår PFC att det inte är på riktigt och dämpar svaret. Om en deprimerad ser en läskig bild så får hen en större reaktion och har sedan svårt att släppa det, mindre kontextuell förståelse från PFC att det inte var viktigt att reagera på.

Frontal cortex tros ha en viktig roll i utvecklingen av depression. Mer specifikt tros subgenual ACC vara en central punkt i ett nätverk av hjärnområden som är involverade i regleringen av sinnesstämning.
- Deprimerade patienter har en hyperaktivitet i subgenual ACC medan de har minskad aktivitet i dlPFC, vmPFC, orbitofrontal cortex.
- Deep brain stimulation av subgenual ACC minskar depressiva symtom.
- Vid en lyckad behandling av depression ses en minskad aktivitet i subgenual ACC och ökad aktivitet i de andra regionerna av frontal cortex.

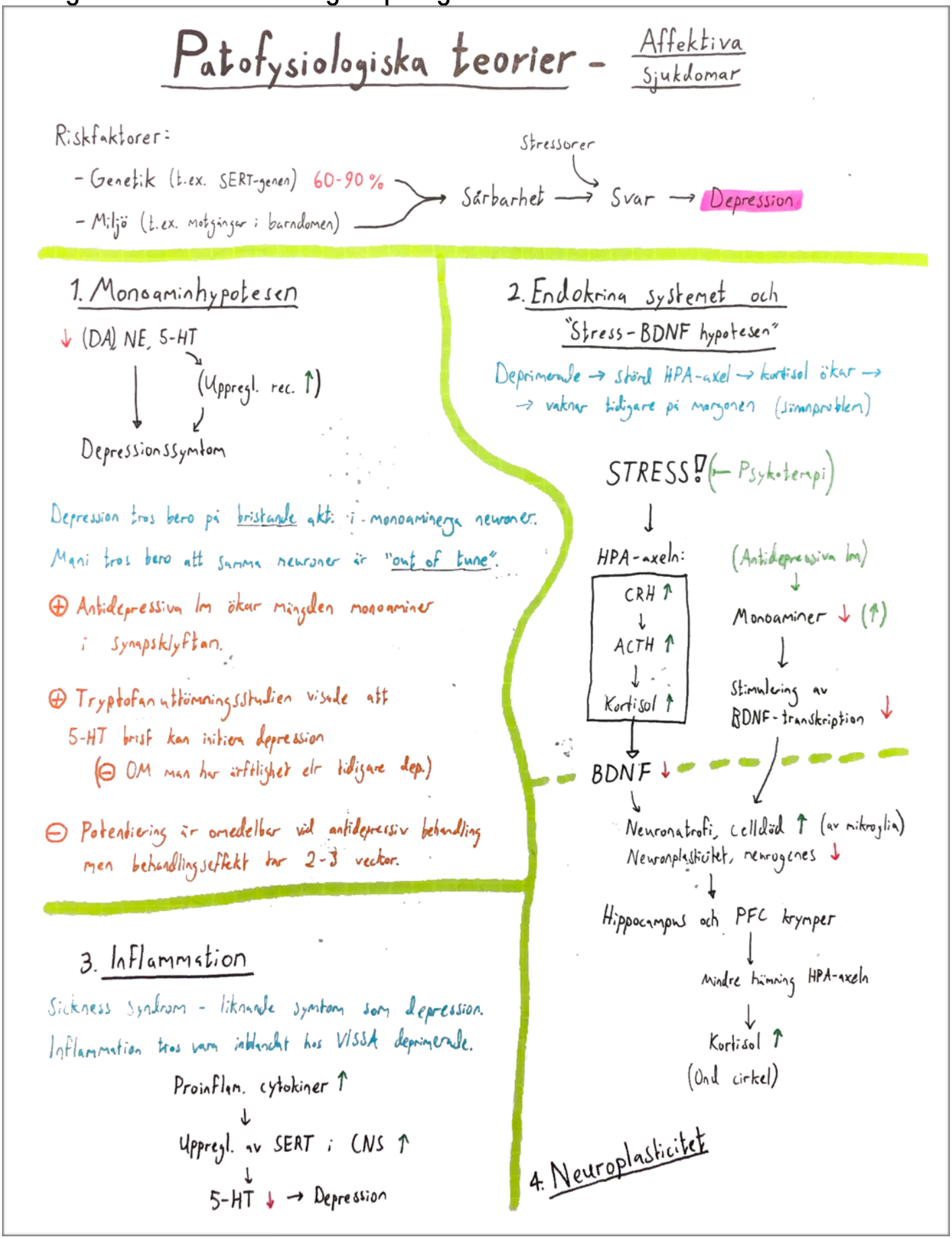
Subgenual ACC har banor till amygdala. PFC är viktig i rollen att inhibera amygdala som är viktig vid negativt emotionella svar (t.ex. rädsla). Lyckad behandling verkar leda till minskad aktivitet i amygdala.

Ökad aktivitet i:
- Subgenual ACC
- Amygdala
- (Neuroendokrina celler i hypothalamus -> CRH ökar)

Minskad aktivitet i:
- PFC
  - dlPFC
  - vmPFC
  - Orbitofrontal cortex

(Dock säger Edit-fall del 2 att aktiviteten ökar i mediala PFC och orbitofrontala cortex som försöker dämpa aktiviteten i amygdala. Men andra källor säger annorlunda)

✦ Egenritat sammanfattning av patogenes



ÖVRIGT

✦ Grundläggande kring känslolivet

Känslolivet delas främst in i grundaffekter, emotioner och grundstämning.

Känslor påverkar beteende.

1. Grundaffekter

Primärt motivationssystem. Betydelse för överlevnad.
Intensiva, kortvariga, styrs mycket av arv.
Finns 7 eller 9 st bestämda beroende på vilken forskare man tror på.

De flesta affekter skyddar oss: rädsla, avsmak, skam, sorg, avsky.
Vissa för oss frammåt: glädje, intresse.

I filmen ”Inside Out” är detta figurerna som styr Jenny.

2. Emotioner

Inkommande info processas och minnet får en ”känsloton” (färgen på kulan/minnet i filmen).
Varar så länge vi finner minnen som utlöser känslan.

Sinnensstämning man har i nuet kan påverka känslotonen på gamla minnen då de tas fram. Som i filmen då Vemod färgar ett gult/glatt minne blått/ledsamt.

Deprimerade tror sig inte ha några glada minnen för de färgas nedstämt av sitt nuvarande sinnesstämning.
Maniska tror sig inte ha några dåliga minnen.

3. Grundstämning / stämningsläge

Emotionellt tillstånd under längre tid (2 veckor brukar man säga som gräns).
Det vi kliniskt jobbar med.

Kärnminnena är viktig för personlighet. Känslotonen på kärnminnena har en dominans (gul/glädje i filmen) som är grundstämningen.

Tappar man förmåga till en grundstämning så påverkas personligheten. Alla känslor behövs!

Övrigt om känslolivet

- ”Emotioner” kan jämföras med väder medan ”grundstämning” kan jämföras med klimat (över en längre tid).

- Sömnens funktion:
  - Korttidsminnen -> långtidsminnen (under djupsömnen?)
  - Under REM-sömn bearbetas känslor. Öppen kommunikation mellan thalamus, cortex och limbiska systemet. Vid starka känslor -> mardröm -> väcks.

- Olika personer har olika känslodominans av grundaffekter. Detta betyder dock inte att man t.ex. alltid är ledsen. Detta beror mycket på genetik men också tidig miljö påverkar.

- I filmen på bussen har Jenny en ”avflackad affekt” - hon känner ingeting - ”kontrollbordet är paj” -> hon är ”melankolisk” (depression) - krävs dock längre duration för diagnosen. Vid vanlig depression har man fortfarande tillgång till känslor.
  Tidigare i filmen har Jenny en ”Krisreaktion” - reaktion på något som hänt.
  Nyckelhändelsen som löser krisen är att sorgen som tryckts undan får komma fram. ”När man inte får reagera med hela känsloregistret så låser sig kontrollbordet”. Den första känslan som kommer tillbaka efter en depression är sorg, inte glädje.

- Om känslolivet tippar över åt ett håll så påverkas även andra delar av psyket eftersom det är ett komplext nätverk av samspel.
  T.ex. känslolivet går mot mani så sker även:
  - Tankar blir fortare
  - Minskad koncentration
  - Hypersexuellt beteende

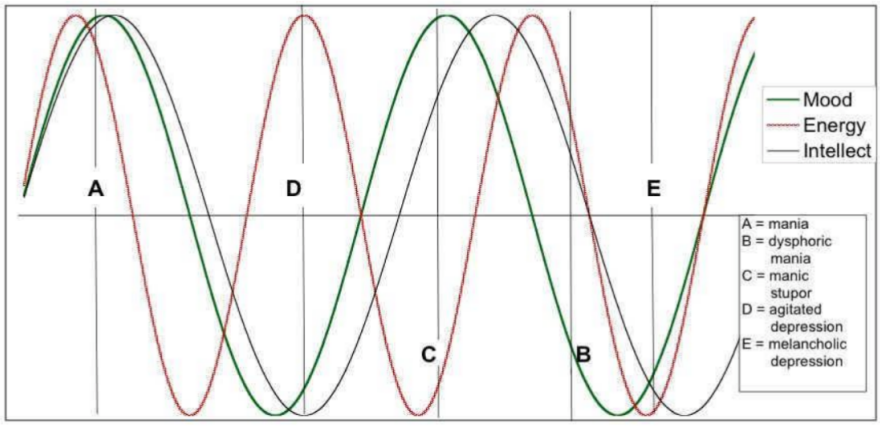
✦ Mixed state

”Depression - mani - mixed state”.

Symtomen för affektiv sjukdom kan delas in i 3 kategorier:
- Mood (Grundstämning)
- Motoraktivitet
- Tankehastighet

Dessa tre kan blandas vid mixed state så att vissa av kategorierna är i depression medan andra är i mani.
T.ex. grundstämningen är depressiv medan motoraktivitet och tankehastighet är maniska.

Kraepelin waves



Om obehandlat så kommer skoven tätare -> mer mixed state och mindre friska/normala perioder.

TENTAFRÅGOR

Fråga 7.7 (2p)

Förklara varför Parkinsons sjukdom kan ge depressiva symtom utifrån vad du vet om hjärnans neurotransmission och bansystem.

Svar 7.7

Även om de dopaminerga cellerna i ventrala tegmentum (VTA) klarar sig bättre än de i substantia nigra vid Parkinsons sjukdom dör en hel del av dem. De dopaminerga cellerna i ventrala tegmentala området ger upphov till de mesolimbiska och mesokortikala banorna. Det mesolimbiska dopaminerga systemet är centralt för belöning och motivation. Vid depression är motivationen och stämningsläget sänkt. Den drabbade tycker också ofta att ingenting i livet är belönande (anhedoni, i a) vilket är en rimlig följd av degeneration av det mesolimbiska dopaminerga systemet.

Fråga 7.16 (3p+2p)

Laila Ekblad, 53 år, tidigare väsentligen frisk, söker vårdcentralen för viktnedgång och håglöshet. Då hon kommer in i rummet är det första du tänker på att hon har ett uttryckslöst ansiktsuttryck och rör sig med små rörelser. Laila talar tyst och tittar in i väggen bakom dig. Hon beskriver att hon ”tappat gnistan” gradvis under det senaste året. Jobbet som butiksbiträde är inte längre roligt och den glädje hon tidigare kände för sina fritidsintressen (vattengympa och jakt) är som bortblåst. Det enda hon finner glädje i är sin familj men hon har märkt att de utflyttade barnen på senaste tiden snarare lett till oro än glädje eftersom hon ständigt oroar sig för hur det går för dem med familjebildning och arbete. Hon oroar sig också för huset hon och hennes man bor i eftersom hon misstänker att det håller på att få fuktskador och mögel. Laila tycker att hon ”gjort sitt” och har svårt att finna någon mening med livet. Hon har tappat 5 kilo i vikt det senaste året. Du noterar ingen vilotremor.

a) Vad tror du Laila drabbats av? Motivera och diskutera utifrån relevanta diagnoskriterier (nämn också sådana vi saknar information om).

b) Nämn de troligaste differentialdiagnoserna och diskutera deras rimlighet.

Svar 7.16

. *a) Laila har troligen drabbats av en depression. Hon uppvisar nedstämdhet, glädjelöshet (anhedoni), energilöshet, värdelöshetskänslor, psykomotorisk hämning och viktnedgång. Vi vet ännu inte huruvida hon har nedsatt koncentrationsförmåga, återkommande tankar på döden eller sömnstörningar vilka är ytterligare tecken på depression.*

. *b) Bipolär sjukdom kan inte uteslutas. Hon berättar dock inte spontant om några maniska episoder. De depressiva symtomen skulle möjligen kunna bero på en demens eller en begynnande Parkinsons sjukdom men det faktum att de depressiva symtomen är så tydliga i avsaknad av markerade symtom vad gäller minne/kognition eller motorik gör det mindre sannolikt. Någon form av relation till missbruk kan inte heller uteslutas. Likaså skulle en tumör eller inflammatorisk sjukdom leda till viktnedgång och håglöshet. Dock saknas lokala symtom som tyder på detta.*

Fråga 7.17 (3p)

Du bedömer att Laila skulle behöva farmakologisk behandling av sin depression. Vilka alternativ finns det och vilket skulle du vilja ge i första hand (motivera).

Svar 7.17

SSRI, SNRI, NDRI, NaSSA, tricykliska antidepressiva, MAO-inhibitorer. SSRI är bra att börja med eftersom de har relativt milda biverkningar och ändå god effekt.

Fråga 7.18 (1p)

Du skriver ut en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) åt Laila. Efter en dryg vecka ringer hon på telefontiden och berättar att hon inte blivit bättre av behandlingen och undrar om det inte vore läge att byta till en annan typ av preparat.
Vad svarar du Laila?

Svar 7.18

Du säger det oftast tar upp till fyra veckor innan man får en ordentlig effekt och att det därför inte är klokt att byta preparat redan. Du berättar också att det på vägen dit t o m kan bli sämre, och uppmuntrar henne att inte ge upp.

Fråga 7.20 (2p)

Två månader senare söker Laila och hennes man psykakuten för att hon inte står ut med sin situation. Hennes man är också rädd att hon ska ta sitt liv.
Du funderar på om det finns något snabbverkande sätt att mildra en depression. Finns det något sådant och i så fall vilket/vilka?

Svar 7.20

Elbehandling/ECT ger ofta relativt snabb effekt.

Fråga 7.21 (2p+2p)

Gusten Metri, subjektivt helt frisk och medicinfri, är lite bekymrad och ringer psykiatriska öppenvårdsteamet (du vikarierar som underläkare just efter avklarad AT) nära sin hemort Knäckebrödhult. Han orsakade stor munterhet vid sitt eget 50-års firande igår när han (bland annat) serverade en egentillverkad köttstuvning som beskrevs som ”värdig avfallsmonopolets bolagsstämma”, ”lösningen på världens alla överaptitsproblem”, ”kollektivt suicidförsök” och ytterligare ett par mindre smickrande omdömen. Festen blev som helhet ändå mycket lyckad och värden och alla andra trivdes utmärkt. Gusten har en hel del vana vid matlagning och hade smakat av alla rätterna innan men någon ingrediens måste ändå ha varit på väg mot total fermentering utan att han noterat det. Han mår utmärkt och har just kört ett pass på gymmet nu på morgonen före frukost vid 07-tiden. Hans fråga är om han kan läsa någon bok om kognitiv beteendeterapi som profylax om självförtroendet skulle svika honom framöver. Du upplyser om bra litteratur att läsa.

Bedömer du att Gusten är deprimerad och varför? Vill du fråga honom något mer nu innan ni lägger på luren?

Svar 7.21

Han är sannolikt inte deprimerad – han anger livsglädje och är mycket initiativkraftig och morgonaktiv. Du frågar om han märkt något problem med lukt eller smak förut.

Barnen till Gustav 66 år har under den senaste tiden noterat att pappa inte riktigt är sig lik. Gustav har alltid upplevts som en glad och positiv person, men barnen upplever honom nu som dämpad, nedstämd och att han oroar sig ”för allt och ingenting”. Gustav blev änkeman för ett drygt decennium sedan, men efter ett normalt sorgearbete i samband med hustruns plötsliga bortgång i hjärtinfarkt, har han levt ett innehållsrikt och meningsfullt liv fram till pensioneringen för ett år sedan. Gustav är frisk och äter inga mediciner. Han är blind på vänster öga sedan 19 års ålder. Med anledning av allt detta bokar Gustavs dotter tid för honom på vårdcentralen.

Fråga 2 (1p). Föreslå de grundläggande principerna för initial utredning av Gustav.

Svar 2 (1p). Du tar en ordentlig anamnes och utför ett ordentligt status.

Vid anamnesupptagande framkommer att det inte inträffat några nya livshändelser, utöver pensioneringen för ett år sedan, i Gustavs liv. Allt är som vanligt, men Gustav uttrycker att ”det som gladde mig tidigare skapar inte samma glädje längre”. Vidare framkommer att han har fått nytillkomna sömnproblem, han vaknar tidigt på morgnarna och kan inte somna om. På direkt fråga medger Gustav att han känner oro och ångest som han aldrig tidigare gjort.

Fråga 3 (2p). Mot bakgrund av vad som hittills framkommit, ange mest troliga orsaker till Gustavs symtom. Motivera!

Svar 3 (2p). Det mest sannolika är att Gustav har en endogen/egentlig depression.

I status framkommer bl a följande:
AT: Ger bra kontakt men upplevs som nedstämd.
Thyr: Palperas ua
Ytl lgll: Palperas ua
Hjärta: Regelbunden rytm utan biljud, frekvens 68/min. Lungor: Normala andningsljud bilateralt. BT: 185/100 mmHg.
Neurologi: Grov kraft och sensibilitet i armar och ben testas u.a. Sedvanliga extremitetsreflexer är sidlika och normala. Babinskis tecken saknas. Avsaknad visus vänster öga.

Läkaren, Gustav och det av hans barn som är psykolog enas om att han lider av egentlig depression och diskuterar farmakologiska behandlingsalternativ och neurotransmissionsmekanismer bakom dessa.

Fråga 4 (2p). Förklara vilka principiella monoaminerga transmissionsmekanismer som används vid farmakologisk depressionsbehandling (du behöver inte ange exakt vilka läkemedel det gäller och du får använda medicinska termer).

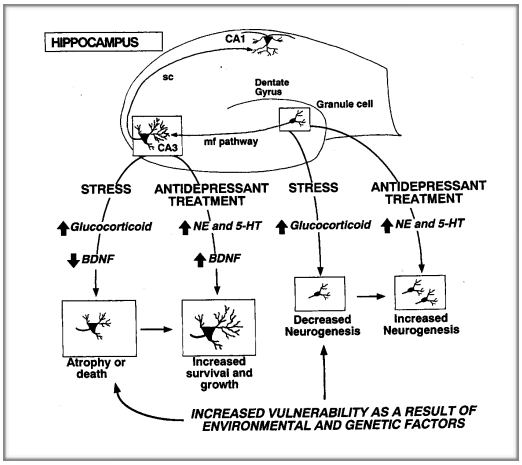
Svar 4 (2p). Flera mekanismer som ökar koncentrationen noradrenalin och serotonin i monoaminerga synapser har prövats och använts vid läkemedelsbehandling av endogena depressioner som:

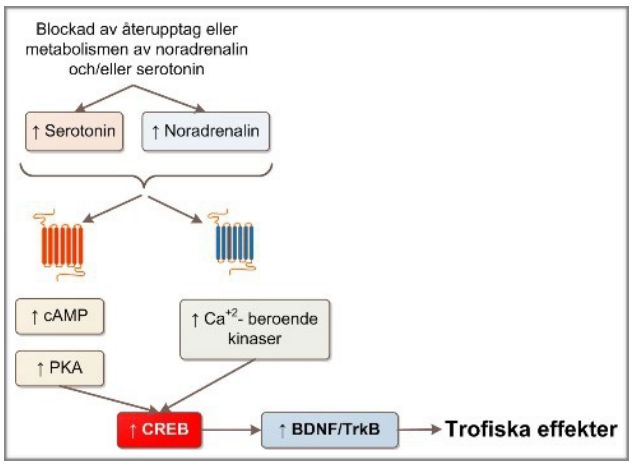
- ... hämmat återupptag av transmittorn upp i synapsen.
- ... hämmad nedbrytning av transmittorn i synapsen.
- ... ökad frisättning av transmittorn.

Läkaren och Gustav kommer överens om att sätta in behandling med det anti-depressiva läkemedlet Fluoxetin, som bl a verkar som hämmare av återupptaget av serotonin i serotoninerga neuron (SSRI).

Fråga 5 (3p). Förutom hämningen av återupptaget av serotonin, vilka andra effekter har SSRI som kan vara viktiga för att motverka depressionen?

Svar 5:





Läkaren förklarar för Lennart att det kommer att ta 2-4 veckor innan effekten av Fluoxetin blir märkbar.

Fråga 6 (3p). Förklara varför effekten av Fluoxetin kommer med fördröjning (du behöver inte förklara så att en lekman ska förstå).

Svar 6 (3p).
En direkt effekt på stimulerad neurogenes i hippocampus en effekt som tar dagar och veckor att utvecklas.
Uppreglering av cykliska nukleotider (cAMP) – som tar dagar och veckor att utvecklas.
Uppreglering av peptiderga system, i synnerhet NPY (uppregleras ca 300%), men denna effekt tar 2-3 veckor att inträda i hippocampus. Det finns förstås en påtaglig pre-och post- synaptisk transmissionsinteraktion mellan noradrenalin och NPY. Det tar veckor från det NPY synteiseras i noradrenerga neuronens cellkroppar i Locus Coeruleus tills de har transporterats till synapserna t ex i hippocampus, amygdala etc. där det utövar sina effekter. Uppreglering av autoreceptorer på de serotoninerga neuronen – vilket tar tid.

Klara är en 35 årig journalist på Expressen. Ensamstående. Haft en rad kortare relationer, men inte ”funnit den rätta”. Arbetar mycket. Oregelbundna tider. Ibland rycker hon in även nattetid. Är mer eller mindre helt uppfyllt av arbetet. Efter att ha arbetat oregelbundet, 50-60 timmar i veckan, sedan 4-5 månader har hon börjat känna sig allt mer utarbetad och mentalt tom. Hon sover dåligt, känner sig nere och märker att hon drar sig undan sociala sammanhang som hon upplever pressande. Hon gör även missar i arbetet, har svårt att koncentrera sig och tycker att minnet är sämre. Efter att hon vid en dragning för övriga på redaktionen mer eller mindre fått panik, känner hon att måttet är rågat, varför hon söker vård för ”allt”.

Fråga 9 (3p). Du anar att Klara lider av både nedstämdhet och ångest, förmodligen som en del i ett utmattningssyndrom. Utifrån den kliniska bilden, gör en tolkning vilka delar av hjärnan som är engagerade i hennes symtombild. Motivera ditt svar!

Svar 9 (3p). Hon har symtom på kortikal nivå (kognition, minne) **(1p)**, limbisk nivå (t ex panikkänslor, nedstämdhet) **(1p)** och hjärnstams- och hypotalamusnivå (sömnstörning)

Fråga 10 (3p). Ge en förklaring på psykologisk-neurobiologisk nivå till hur hennes situation uppstått och varför hennes kliniska bild är som den är. Koppla ihop hennes beteende och kliniska bild med konsekvenserna på hjärnnivå.

Svar 10 (3p). Klara undertrycker medvetet de autonoma (t ex trötthet, behov av vila) och limbiska (emotionell balans, rädsla) signalerna, utan att medvetandegöra dem och reflektera över dem **(1p)**. Det leder till slut till autonoma effekter (t ex sömnstörning) och emotionella störningar (panik, depressivitet) **(1p)**. När hennes mentala kontroll till slut inte räcker till, påverkas hennes kognition och de autonoma och emotionella symtomen briserar mer eller mindre okontrollerat.

Du träffar Leo 24 år på vårdcentralen. Leo söker eftersom han inte orkar med Universitetsstudierna. Han känner sig trött för jämnan och koncentrationen sviktar så han får läsa om samma saker för att de inte fastnar. Han har inte klarat terminens tentor. Förändringen har skett gradvis under de senaste månaderna. Han tycker inte längre det är roligt med fotbollsträningen så han skippar den. Han sitter mest hemma och går inte på kurs-festerna som tidigare. Han tycker bara det är tråkigt. Han äter mest snabbmat, skippar ofta måltiderna numera, inte så hungrig och har tappat 5 kilo sista månaderna.

Fråga 27 (3p). Vad anser du Leo lider av? Motivera!

Svar 27 (3p). Leo har ett antal symptom på depression. Han är orkeslös, har bristande glädjeförmåga och intresse för sina vanliga fritidssysslor, aptit/ viktminskning, koncentrationen sviktar.

Du misstänker depression.

Fråga 28 (2p). Vilka fler symptom vill du fråga om för att få hela bilden?

Svar 28 (2p). Du hör om hans symptom varierar över dagen (oftast sämst på morgonen), du frågar om hans sömn och livslust/ dödstankar/suicidtankar, nedstämdhet, oro, tankar om värdelöshet.

Du bedömer att Leo är deprimerad.

Fråga 29 (3p). Vad tror du man skulle kunna hitta för avvikelser i aktivitetsgrad i olika områden i Leos hjärna?

Svar 29 (3p). Vid pågående depressionssjukdom har man med central blodflödesmätning (CBF) funnit ökat flöde i amygdala och i orbitala och mediala prefrontala cortex, områden som normalt aktiveras vid emotionella reaktioner som nedstämdhet och rädsla. Ökad metabolism i amygdala förefaller vara direkt korrelerad till depressionens svårighetsgrad. Amygdala är central för kontrollen och organisationen av autonoma, neuroendokrina och beteendemässiga uttryck för depressionen. Mediala och orbitala cortex uppgift är troligen att nyansera, avväga och reducera de autonoma och neuroendokrina reaktionerna, i syfte att dämpa och mildra den mer pådrivande aktiviteten i amygdala. Vid depression minskar blodflödet samtidigt i dorsolaterala prefrontala cortex och i dorsala anteriora gyrus cinguli, områden som normalt aktiveras vid kognitiva uppgifter. Finns många fler förändringar som i olika studier visats hänga samman med depression. Därför finns fler svar som kan ge poäng på denna fråga.

Du bedömer att Leo är deprimerad och anser att han kan ha nytta av farmakologisk behandling.

Fråga 30 (4p). Vilka grupper läkemedel med antidepressiva effekter används mest inom sjukvården och vilka primära verkningsmekanismer har dessa?

Svar 30 (4p). Grupper av antidepressiva:
- SSRI: hämmar återupptag av serotonin i synapsklyftan; hämmar SERT.
- SNRI: hämmar återupptag av serotonin och noradrenalin i synapsklyftan; hämmar SERT och NET.
- Tricycliska antidepressiva: hämmar återupptag av serotonin och noradrenalin men har också ofta direkta effekter på receptorer för t.ex. serotonin, acetylkolin och histamin.
- MAO-inhibitorer: hämmar monoaminoxidas som bryter ned monoaminer.

Du sätter in Leo på ett SSRI-preparat. Dessa hämmar återupptaget av serotonin.

Fråga 31 (2p). Hur fort kan Leo förvänta sig att bli bättre?

Svar 31 (2p). *Det tar oftast några veckor (2-4) innan effekten sätter in.*

Fråga 32 (4p). Förklara hur SSRI verkar nedströms om effekten på återupptag och resonera kring några tänkbara orsaker till att effekten tar så pass lång tid att sätta in.

Svar 32 (4p). SSRIs hämmande effekt på SERT leder till minskat återupptag av serotonin i synapsklyftan. Detta leder i sin tur till en mängd olika effekter i det serotonerga neuronet och dess målneuroner. Några av dessa som man tror tar lite tid och är viktiga för den antidepressiva effekten är:

-Nedreglering av inhibitoriska autoreceptorer på de serotonerga cellerna. Initialt tror man att den ökade mängden serotonin i synapsklyftan motverkas effektivt av att serotonin binder till inhibitoriska autoreceptorer presynaptiskt. Med tiden nedregleras dock dessa och kraftigare ökning av serotonin ses.
- Ökad neurogenes i hippocampus.
- Trofiska effekter drivna av bland annat BDNF.
- Reglering av plasticitet och genuttryck.

Du träffar Leo igen på ett återbesök efter en månad. Han känner sig nu mycket bättre. SSRI- preparatet har uppenbarligen haft god effekt.

5. Stroke

Var 17:e minut drabbas någon i Sverige av en stroke.

Inlärningsmål:

Nivå B:

- *Diagnostiska undersökningsmetoder vid sjukdomar och skador i nervsystemet.*
- *Behandlingsprinciper för sjukdomar och skador i nervsystemet.*
- *Störningar av CNS:s blodförsörjning och omsättning av cerebrospinalvätska.*

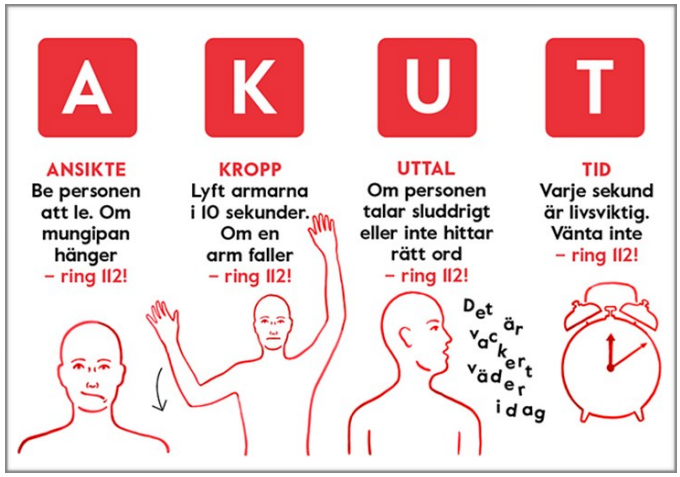
Nivå C:

- *Ischemi och celldöd i hjärnan.*
- *Mekanismerna bakom farmakologisk behandling av sjukdomar i CNS.*

”Stroke” är ett kliniskt begrepp för de akuta karaktäristiska symtomen som uppkommer vid hjärninfarkt eller hjärnblödning.

Klinisk tabell

Epidemiologi	30 000 svenskar insjuknar i stroke varje år.
Symtom/ Kliniska tecken	Varierar väldigt mycket beroende på vart i hjärnan stroken sker. Vanligt med motor- och sensorik bortfall, påverkat tal, etc.
Utredning	DT bör alltid ske snabbt för att differentiera mellan blödning och infarkt.
Behandling	Hjärninfarkt: Trombolys Hjärnblödning: Sänka BT och ICP! Ev. kraniektomi.



Patofysiologisk tabell

Etiologi/ Riskfaktorer	Viktigaste riskfaktorerna: 1. Hypertoni 2. Förmaksflimmer 3. Diabetes 4. Rökning
Kortfattad patogenes	Ischemi/blödning i hjärnan -> mekanismer som orsakar cellskada -> celldöd -> beroende på vart i hjärnan neuron dör så blir det olika karakäristiska symtom pga funktionen som lokaliseras i den delen av hjärnan.

ÖVERGRIPANDE

Cerebrovaskulär sjukdom
Samlingsbegrepp som innefattar:

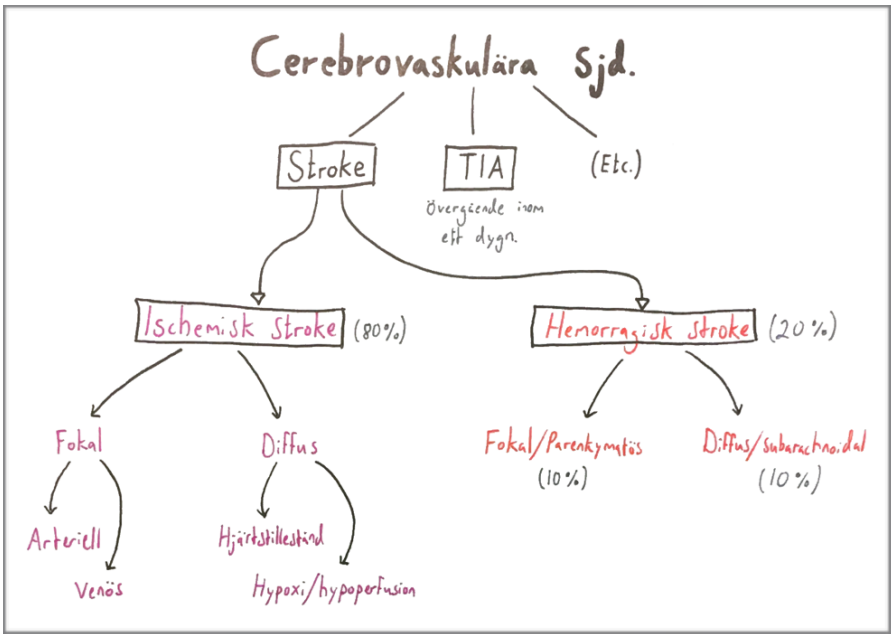
- Stroke
- TIA
- Asymtomatisk kärlsjukdom i hjärnan
- Cerebral venös trombos
- Etc.

Viktiga siffror:

4,5 h från isch. stroke -> trombolysbehandling.

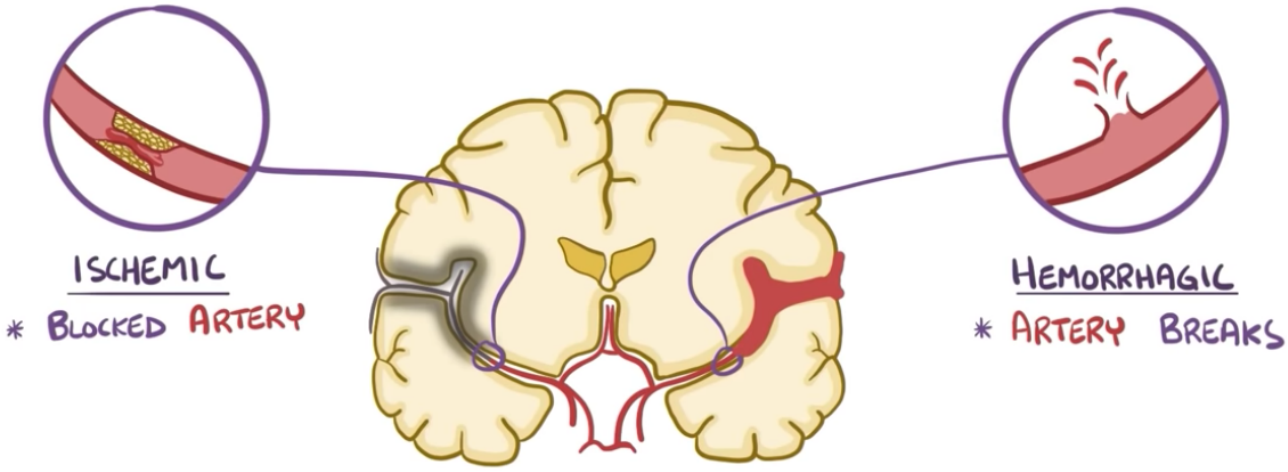
10 mmHg - normalt ICP (intrakraniellt tryck)

50-60 mL/100g/min - normalt CBF (cerebralt blodflöde)



Vad är stroke?
”Stroke” (även slaganfall, apoplexi, etc.) är ett samlingsnamn för:

- *Hjärninfarkt - ”Ischemisk stroke” (80%)*
- *Hjärnblödning - ”Hemorragisk stroke” (20%)*



”Stroke” är ett kliniskt begrepp för de akuta symtomen som uppkommer vid dessa hjärnskador.

En stroke är en snabbt påkommande fokal störning av hjärnans funktion med symtom som vara minst 24 h eller leder till döden, där orsaken inte uppenbarligen är annan än vaskulär.

När DT fastställt stroketyp till
- ischemisk stroke
- intracerebralt hematom
- subaraknoidalblödning

är det lämpligare att använda dessa mer specifika diagnoser än termen stroke.

Vid en hjärninfarkt täpps ett blodkärl till av en blodpropp -> de hjärnceller som blodkärlet försörjer får syrebrist och dör.
Vid en hjärnblödning är det de celler som ligger närmast blödningen som dör pga trycket från denna.

En stroke leder till nekros i hjärnan. Detta orsakar ett plötsligt bortfall av kroppsfunktioner som tal, motorik, känsel, syn. Det kan vara livshotande och därför krävs omedelbar vård på sjukhus.

Hjärnceller som dör kan inte ersättas i full omfattning. Det är orsaken till att hjärnskador i många fall leder till bestående funktionshinder. Olika områden i hjärnan har olika uppgifter och symtomen som uppstår beror därför på var i hjärnan blodproppen eller hjärnblödningen finns.

Vad är TIA?
TIA, ”transitorisk ischemisk attack”, är en störning i hjärnans blodcirkulation som går över. Ger stroke-liknande symtom som försvinner inom ett dygn. Oftast varar symtomen bara några minuter. Beror på en liten blodpropp som en kort stund täpper till blodcirkulationen i ett litet kärl i hjärnan. Ingen bestående skada hinner uppstå. Men en TIA ska ses som en allvarlig varningssignal då det finns en ökad risk för en ny eller större blodpropp inom de närmsta dygnen. 5-10% får en stroke inom två dygn efter en TIA. Därför bör man söka vård även om symtomen gått över -> så att man kan förebygga stroke.

En TIA är et akut instabilt cerebrovaskulärt syndrom.

Defintion:
- Fokalneurologiska bortfallssymtom
- Orsakade av cirkulationsrubbning i artär som försörjer specifikt område i CSN
- Samtliga symtom är övergående inom 24 h (vanligen några minuter)

TIA har samma orsaker och riskfaktorer som ischemisk stroke.

Enligt klasskamrat har man nu upptäckt att en TIA faktiskt kan orsaka bestående skada.

RLS-skalan
”Reaction level scale” används i Sverige för bedömning av medvetandegrad. Kallas egentligen ”RLS 85”. Räknas som en vitalparameter och räknas med vid NEWS.

1 Vaken. Orienterad, ingen svarslatens.
2 Slö/oklar. Kontaktbar vid lätt stimulering (tilltal, beröring).
3 Mycket slö/oklar. Kontaktbar vid kraftig stimulering.

Definition av kontaktbarhet: Patienten kan något av:
- tala enstaka ord
- ge blickkontakt eller följa med blicken
- lyda uppmaning

4 Medvetslös. *Lokaliserar smärta* utan att avvärja.
5 Medvetslös. *Undandragande rörelser* vid smärtstimuli.
6 Medvetslös. Stereotypa *böjrörelser* vid smärtstimuli.
7 Medvetslös. Stereotypa *sträckrörelser* vid smärtstimuli.
8 Medvetslös. *Ingen smärtreaktion*.

Då risken finns att patienten inte kan skydda sin luftväg vid t ex kräkning ska intubation övervägas senast vid RLS 4.

KLINISKT

✦ Epidemiologi
”Var 17:e minut drabbas någon i Sverige av en stroke”.

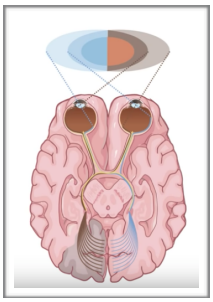
30 000 insjuknar i stroke varje år. 3/4 av dessa får sin första stroke och resten har haft det tidigare.
Förekomsten har minskat det senaste decenniet.

Medelåldern att insjukna är 75 år. Risken ökar exponentiellt med åldern.
Vanligare hos män än kvinnor.

De cerebrovaskulära sjukdomarna omfattar 8% av dödsfallen i Sverige.

Strokepatienter är diagnosgruppen som är dyrast i pengar och tid - ekonomisk börda för familj och samhälle.

✦ Symtom/Kliniska tecken



Karotis-symtom:
- *Motoriska och sensoriska symtom* (kontralateralt)
- *Ögonsymtom*:
    - homonym hemianopsi (kontralateralt) - synnedsättning likadan på båda ögon.
    - Blickdeviation (mot skadade sidan)
- *Kortikala symtom:*
    - Dominant hemisfär:
        - afasi - språkstörning: förstå språk, kunna tala, skriva, läsa.
        - apraxi - oförmåga att utföra viljemässiga rörelser som beror på hjärnskada.
    - Icke dominant hemisfär:
        - Störd spatial perception - förmåga att uppfatta avstånd.
        - neglekt - sjuklig omedvetenhet om ett funktionsbortfall, t.ex. synfältsbortfall och pat beter sig som om allt på en andra sidan inte finns.
        - förändrad personlighet

Vertebrobasilaris-symtom:
- *Motoriska och sensoriska symtom* (kontralateralt eller bilateralt)
- *Ögonsymtom*:
    - homonym hemianopsi (kontralateralt)
    - Blickdeviation (mot MOTSATT HÅLL från skadade sidan)
    - Bilateral blindhet
    - Horners syndrom -> mios (liten pupill) + ptos (hängande ögonlock)
    - Nystagmus - ofrivilliga ögondarrningar.
    - Ögonmotorikrubbningar
- *Cerebrellära symtom:* (ipsilateralt)
    - Ataxi - svårighet att koordinera frivilliga rörelser -> osäkra, ryckiga, överdrivna rörelser (finger-näs test pos.)
    - Nystagmus
- *Kranialnervs- och hjärnstamssymtom:*
    - Yrsel
    - Svalgpares
    - Tungpares
    - Dysartri - talstörning orsakad av nedsat neurologisk kontroll av musklerna som styr tal.
    - Dysfagi - sväljningssvårigheter.
    - Heshet
    - Nystagmus
    - Känselnedsättning i en ansiktshalva

Övrigt om symtom
Fokalsymtomen är liknande vid både ischemisk stroke eller intracerebralt hematom. Den kliniska bilden kan aldrig skilja på de. Därför krävs DT.

Intracerebralt hematom (elr stor hjärninfarkt) -> vaskulära skadan medför expansiv effekt -> intrakraniellt tryck (ICP) ökar -> vakenhetssänkning.

Typiskt insjuknande vid subaraknoidalblödning är plötsligt insättande huvudvärk, ofta kombinerat med illamående och kräkningar, samt medvetandesänkning.

De flesta med stroke har högt BT i akuta skedet.

Stegrade reflexer och positivt babinskis tecken beror på att:
- skador på övre motorneuron -> spastisk pares, hyperreflexitet (pga minskad inhibition)

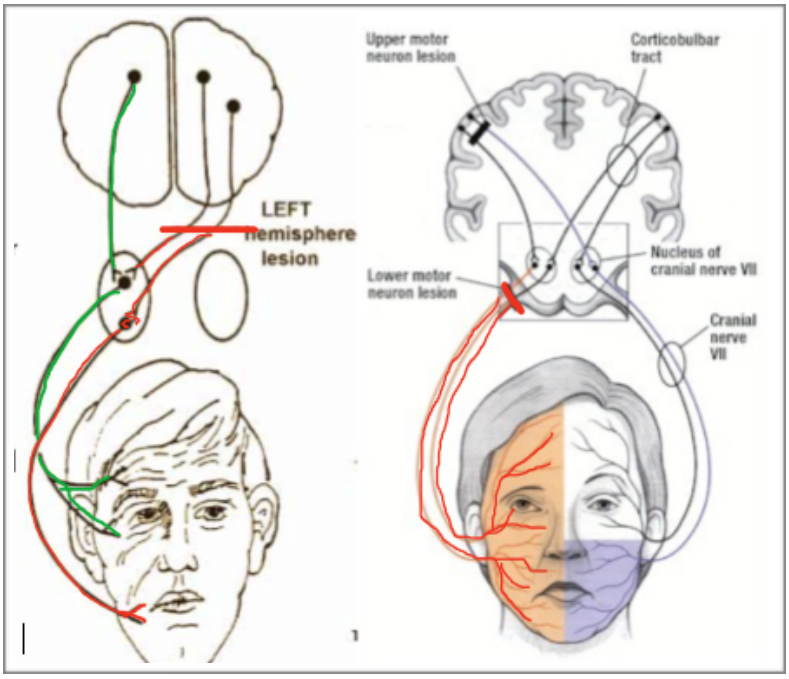
Medan skador på nedre motorneuron som utgår från framhornet på ryggmärgen leder till slapp pares, nedsatt sensorik och ingen reflex.

Språk är inte helt lateraliserat (centrerat i dominanta halvan) som man traditionellt säger. Det är en stor individuell variation och de flesta har språkfunktion i båda hemisfärerna!

Central/perifer facialispares
Pares = Nedsatt styrka i musklerna.

Central facialispares -> nedsatt motorik i kontralaterala nedre ansiktshalva. Men bevarad pannmotorik pga bilateral innervering till pannans muskulatur.

Perifer facialispares -> nedsatt motorik i hela ipsilaterala ansiktshalvan.



Central facialispares ger färre symtom i ansiktets motorik än perifer facialispares pga att den bilaterala innerveringen hjälper till med pannans motorik vid central facialispares.

Överkorsningen sker i nucleus facialis som ligger i pons. En skada innan den är central (Övre motorneuron) och en skada efter den i facialisnerven (nedre motorneruon) är perifer.

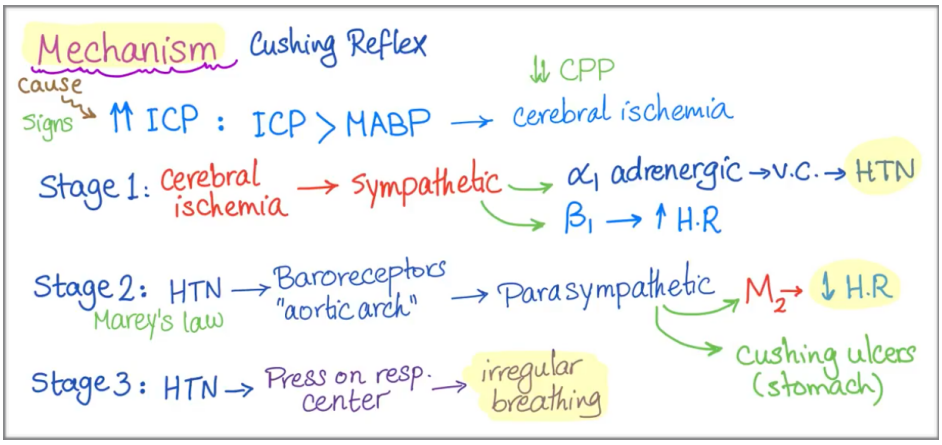
Kushings reflex
Kushings reflex (”Vasopressor-respons”) består av ”Kushings triad”: fallande puls, stigande blodtryck och oregelbunden andning. Kommer sent i förloppet vid inklämning efter att de kompensatoriska mekanismerna (Monroe-Kellie hypotesen) uttömts. Är en sista utväg för att behålla homeostas i hjärnan vid ökat ICP.

När Kushings reflex sker så kommer herniering och död komma därefter utan behandling.

När ökningen av ICP är större än MAP leder det till att artieroler i hjärnan trycks ihop. Då får hjärnan minskad blodtillförsel -> cerebral ischemi.

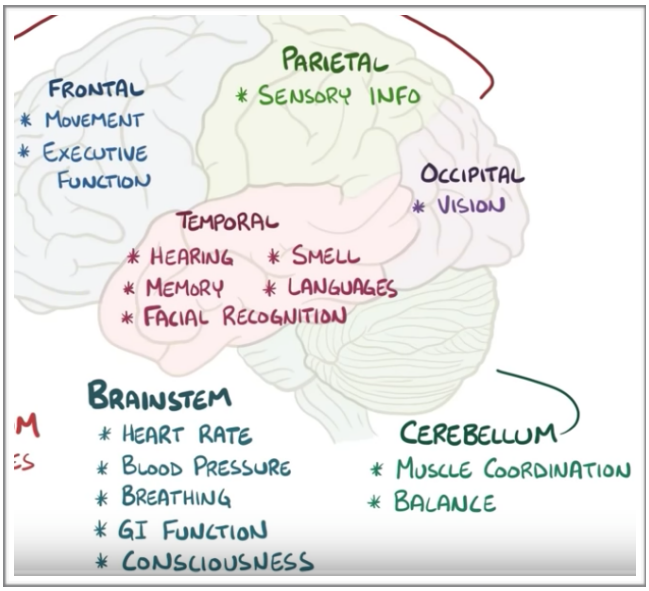
Ökande ICP leder via medulla oblongatas ”vasomotorareas respons” till ökat systemiskt blodtryck (first sign) för att upprätthålla perfusion av hjärnan.
Baroreceptorer reagerar på ökat BT och triggar ett parasymaptiskt svar via vagusnerven -> sänkt puls (second sign).
Oregelbunden andning (third sign) tros bero på att det ökade ICP + ökat BT som utgör tryck på hjärnstammen som påverkas.

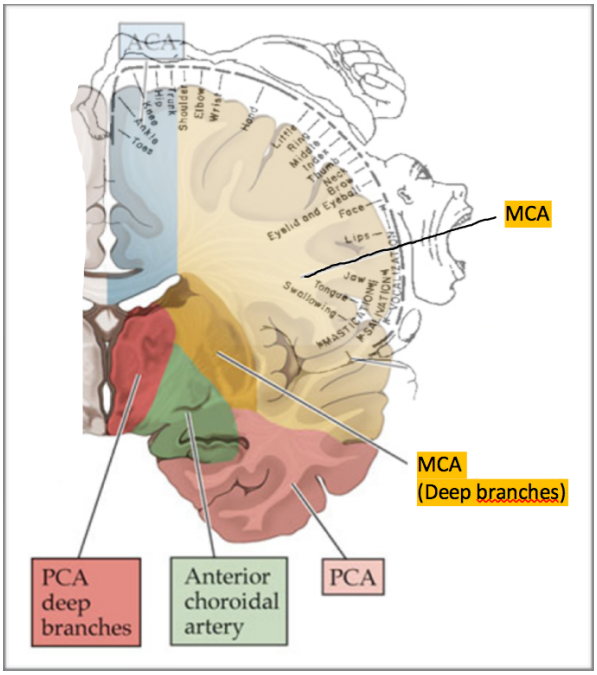
Vid operation noteras det plötsliga tryckfallet då dura mater öppnats som ett uttryck för att autoregleringen fungerar (öppnar skallen -> ICP sjunker -> bättre perfusion av hjärnan -> blodtrycket kan gå tillbaka till vanligt).

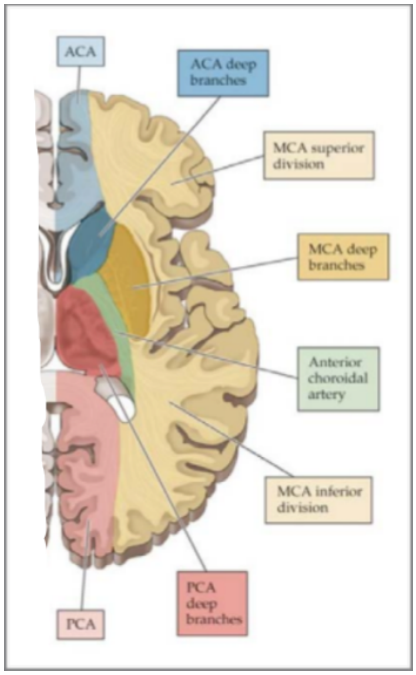


Symtom relaterat till vilket hjärnområde som skadas (vid ischemisk fokal stroke)

En stroke kan grovt delas in antingen i cortical eller i hjärnstam. Corticala stroke har ”fokala motorsymtom” (t.ex. ACA -> hemipares i kontralat. ben) medan stroke i hjärnstammen har ”diffus/global motorsvaghet” (hela halvan av kroppen).





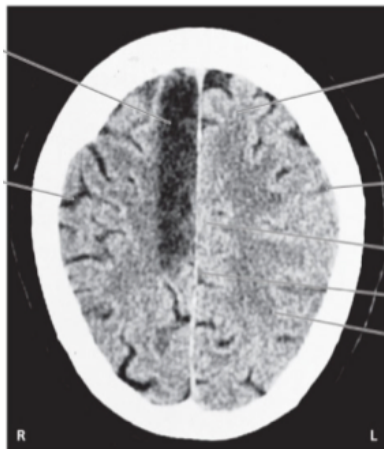


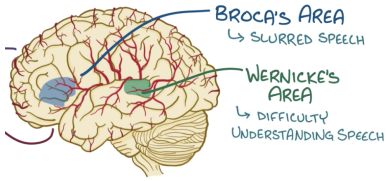
Blodförsörjningsområden är kopplade till topografisk sensorik och motorik. Beroende på vart i hjärnan stroke sker så påverkas olika delar av kroppen.

ACA-infarkt:
ACA försörjer mediala frontalloben. Topografiskt drabbas främst benen.

Symtom:

Hemipares kontralat. nedre extremitet.
Känselbortfall kontralat. nedre extremitet
Beteendeförändringar: - Hypersexualitet - Konsekvenstänk försvinner
Bebisreflexer kan komma tillbaka, t.ex. greppreflex.





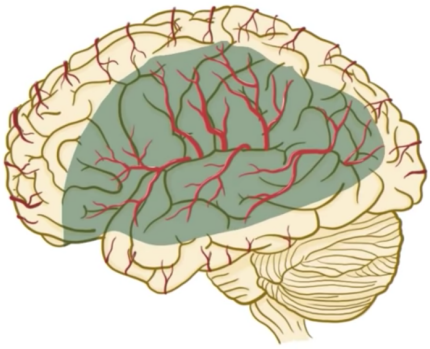
MCA-infarkt: (70-75%)
MCA försörjer stora delar av hjärnan, främst laterala hemisfärerna. Topografiskt arm, hand, ansikte, överkropp, etc. Vanligaste stället för hjärninfarkt eftersom MCA är den naturliga fortsättningen på a. carotis interna.

Vänster hjärnhalva är ofta dominanta hjärnhalvan. Symtom kan variera om den dominanta eller icke-dominanta sidan drabbas av stroke.

Tänk att dominanta hjärnhalvan styr den dominanta handen

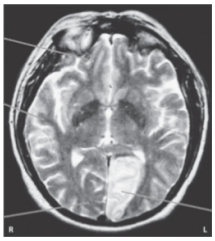
Symtom:

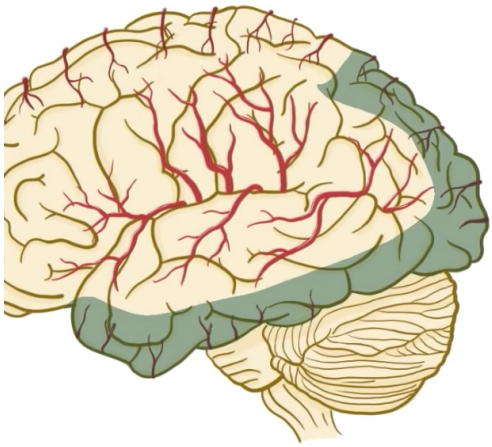
Hemipares kontralat. överkropp. -> central facialispares
Känselbortfall kontralat. överkropp.
Homonym hemianopsi (kontralat.) (Synfält på sidan försvinner på båda ögonen)
Dominant: - Afasi (språkstörning), - Apraxi (oförmåga att utföra viljemässiga rörelser som beror på hjärnskada)
Icke-dominant: - Neglekt (tar ej in intryck från kontralat. sida) - Nedsatt spatialfunktion - Perceptionsstörningar
Genu på capsula interna: Dysartri (talstörning) Post. limb på capsula interna: Isolerad hemipares



Broca's area och Wernicke's area är i den dominanta (ofta vä) hemisfären. Dock viktigt att poängtera att detta är ett traditionellt synsätt. Idag vet vi att det är stor individuell variation och att de flesta har språkfunktion i båda hemisfärerna.

PCA-infarkt:
Försörjer mediala occipitalloben och temporalloben, djupa strukturer som hippocampus, thalamus, etc.



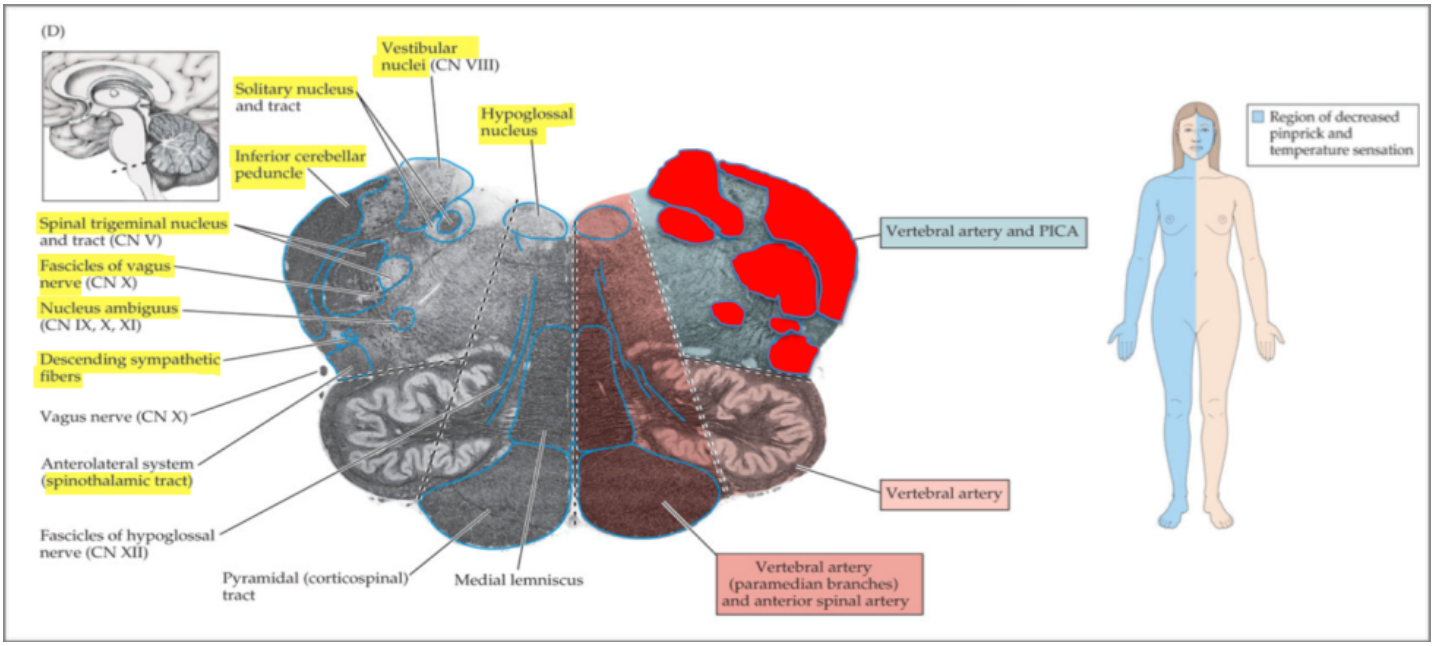


Symtom:

Homonym hemianopsi (kontralat.) - syncortex
Förvirring/påverkat arbetsminne - hippocampus
Kontralat. känselbortfall/hemipares - thalamus

PICA-infarkt / ”PICA-syndrom” / ”Wallenbergs syndrom” / ”Lat. medullärt syndrom”
PICA är en förgrening av a. vertebralis och försörjer posteroinferiora cerebellum och nedre delen av medulla oblongata (där den försörjer viktiga nervbanor och viktiga kranialnervskärnor). Den försörjer alltså ett litet område med väldigt många och viktiga funktioner.

”En PICA-infarkt orsakar många och konstiga symtom.”



Symtom:

Trigeminuskärnan: Nedsatt känsel smärta/temp i ipsilat. ansiktet. (se bild)
Tractus spinothalamicus: Nedsatt känsel smärta/temp i kontralat kroppshalva. (se bild)
Nucleus ambiguus: Ipsilat. svalg-/stämbandspares (dysfagi, dysartri)
Sympaticusfibrer: Ipsilat. ”Horners syndrom”: ptos (hängande ögonlock) + mios (liten pupill)
Pedunculus cerebellaris inf.: Ipsilat. ataxi (koordinationsstörning -> finger-näs test pos.)
Nuclei vestibulare: Yrsel (+nystagmus)
Nucleus solitarius: Ipsilat. smaknedsättning

Vid hemmoragisk stroke kan symtombilden vara mer blandad och följer inte dessa grupper likadant som vid ischemisk fokal stroke.

✦ Utredning

Vid misstanke -> akut inläggning på sjukhus!

I rutinutredning inom första dygnet efter inkomsten ingår:

- Anamnes och status
- EKG
- Monitorering av hjärtrytm med telemetri i minst 24 timmar
- Laboratorieprover
- Datortomografi

Anamnes:

- Insjuknandesätt?
- Trauma?
- Kardiella symtom?
- Tidigare stroke eller TIA?
- Riskfaktorer? (viktigaste: hypertoni, förmaksflimmer, diabetes, rökning)
- Ärftlighet?
- Funktionsförmåga före insjuknandet?

Status:

- Allmäntillstånd
- Somatiskt status, speciellt hjärta och lungor
- Blodtryck, halskärlsblåsljud
- Neurologiskt status
- NIH strokeskala (NIHSS)
- Kroppstemperatur

Datortomografi (DT) för att fastställa om det är en blödning eller infarkt (eller annan sjukdom). DT bör göras på alla pat med misstänkt stroke inom det första dygnet efter inkomsten. Urakut DT görs om trombolysbehandling kan bli aktuell. [Se DT hjärna senare i kompendiet]

> Om symtom/anamnes indicerar trombolys bör DT hjärna kompletteras med DT halsangiografi.
>
> Om otydlig eller ej syns på DT -> gör magnetresonanstomografi (MR) och carotisduplex (ultraljud).

Symtomen och sjukdomshistorian räcker ofta med att kunna ställa diagnosen.

Neurologisk undersökning visar på vart i hjärnan skadan sitter och hur allvarlig den är. Sådana undersökningar ska dock inte fördröja behandlingen om man misstänker stroke.

NIH strokeskalan

”National institute of health stroke scale” är en bedömning av de 11 vanligaste bortfallssymtomen vid stroke som skall användas inför ev. trombolys. Skalan ger bra mått på svårighetsgrad av stroke och bör användas hos alla patienter med akut stroke. Skalan går från 0 (inga strokesymtom) till max 42 (mycket svår stroke).

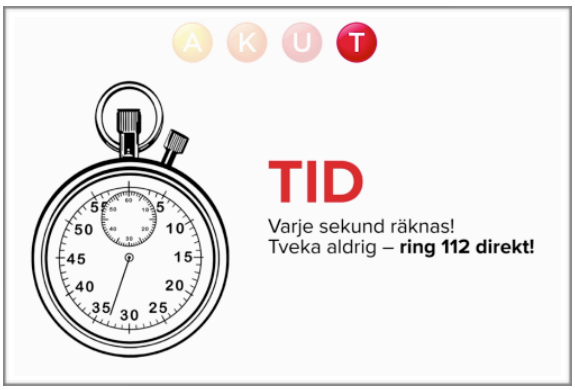
1a. Vakenhetsgrad 1b. Orientering 1c. Förståelse	Enligt RLS. Fråga om aktuell månad + pat ålder. Ge kommandon (”slut ögonen”, ”knyt handen”).
2. Ögonmotorik	Obeservera ögonställning, rörelse åt sidorna.
3. Synfält	Fingerräkning, föra handen hotfullt mot ögat.
4. Facialispares	Be pat visa tänderna, höja ögonbrynen, blunda.
5. Pares i arm	Sträck fram armar och håll kvar 10 sek.
6. Pares i ben	Pat liggande. Rakt benlyft i 5 sek.
7. Ataxi	Häl-knä prov, finger-näs prov.
8. Sensibilitet (smärta)	Testas med nål.
9. Språk	Be pat beskriva bild, namnge föremål.

10. Dysartri	Be pat läsa ord från listan.
11. Sensoriskt neglekt	Be pat blunda. Berör samtidigt hö/vä sida.

Instruktionsfilm på NIHSS:
https://neurophys.gu.se/nihss

(Föreläsaren sa att vi inte behöver kunna NIHSS nu)

AKUT-testet
En enkel metod att undersöka om en person drabbats av en stroke. Visar på neurologiska symtom.
3 olika snabba tester:
- A: Ansikte - Hänger mungipan?
- K: Kroppsdel - Lyfta armar i 10 sek?
- U: Uttal - Upprepa en enkel mening?
- (T: Tid - Varje sekund räknas, tveka aldrig, ring 112 direkt)



✦ Differentialdiagnoser

Neurologiska sjukdomar:
- Epilepsi
- Intrakraniell expanisivitet (hjärntumör, hjärnabscess)
- Herpesencephalit
- Etc.

✦ Behandling

Övergripande
Syftet med behandlingen är att:
- begränsa skadan och påverkan på hjärnans funktioner
- förhindra risken för en ny stroke

Man skiljer på akutbehandlingen och behandlingen efter akutfasen.

Akutbehandlingen:

Hjärninfarkt: Blodproppslösande behandling (trombolys) ges inom 4,5 timmar. Ibland är det aktuellt med kirurgi där man plockar bort blodproppen.

Hjärnblödning: Viktigt att sänka blodtrycket. Kan bli aktuellt att göra ett kirurgiskt ingrepp för att sänka intrakraniella trycket (ICP).

Efter den akuta behandlingen: Minska risken för en ny stroke.
Förändra livsstil, bättre mat, mer motion. Ofta trombocytaggregationshämmande, blodtryckssänkande och blodfettssänkande läkemedel som profylax.

Rehabilitering av förlorade kroppsfunktioner inleds tidigt och pågår en längre tid.

Behandling av ischemisk stroke (internetmedicin)

Intravenös trombolysbehandling (tPA) inom **4,5 h** efter symtomdebut om pat uppfyller specificerade kriterier. Börja så fort som möjligt, varenda minut dör neuron - ”time is brain”.
Får ej vara allvarlig ökad blödningsbenägenhet eller annan kontraindikation.
(Hjärnstammen är mer tålig för syrebrist - klarar 11 h innan behandling).

Tidsgränsen på 4,5 h för trombolysbehandling vid ischemisk stroke beror på att senare behandling leder till:
- ”Reperfusionsskada”: Fria radikaler -> bidrar till skada.
- Ökad risk för blödning -> hemorragisk infarkt.

Om över 4,5 h: Överväger kring trombektomi. (gör dock inte detta över 6 h) - enligt föreläsare.

”Alteplas” är en tPA (plasminogen-aktivator) som aktiverar plasminogen till plasmin. Efter injektion blir den relativt inaktiv tills den kommer i kontakt med fibrin. Då sker en aktivering. Plasmin i blodet upplöser fibrintromben.

I vissa fall trombektomi som tillägg till standardbehandlingen om ockulsion av större cerebrala artärer. Dock ska inte trombektomi ersätta IVT. Bör ej ta längre än 6 h från symtomdebut men finns undantag (kollateralcirkulation, ocklusion i bakre cirkulationen).

Ge acetylsalicylsyra i uppladdningsdos - trombocytaggregationshämmare som förhindrar ytterliggare proppbildning.

Behandling av intrecerebralt hematom
Hematom ökar ofta i storlek under första dygnet -> övervakning av vakenhetsgrad.

Lm ges för att sänka BT och sänka ICP.

Innan operation -> minska ICP snabbt genom att:
- Intravenöst Mannitol!
- Hyperventileras!

Mannitol -> diures -> ökad osmolalitet i blodet -> vätska extracellulärt i parenkymet dras till blodbanan -> minskad hjärnvolym -> minskad ICP.

Medvetslös pat med högt ICP hypoventilerar -> retinerar CO_2 -> arterioler i hjärnan dilaterar -> ökat ICP.
Därför viktigt att snabbt ta över pat andning (kontrollerad ventilation) -> hyperventilation -> minskat CO_2 -> vasokonstriktion i hjärnans arterioler -> minskat ICP.

(Barbiturat ges ibland -> gör så neuronen vilar)

Kirurgisk behandling (kraniektomi) med utrymning av blödningen kan övervägas vid ytliga (lobära) supratentoriella hematom mellan ca 10-100 ml som kliniskt progredierar, samt vid cerebellära hematom. Ventrikeldrän sätts i ena sidoventrikelns framhorn. Kraniektomin (ta bort del av kraniet) sänker ICP i skallen.

Övrigt

Efter stroke är det viktigt med sekundärprofylax: Blodtryckssänkande, statiner, trombocytaggregationshämmare. Även förändrade livsvanor som fysisk aktivitet och bättre diet.

Vid ischemisk stroke som orsakat benpares -> ge profylax mot venös tromboembolism med lågmolekylärt heparin.

Vid förmaksflimmer får man antikoagulantia för att minska risken för embolus. Då ökar dock risken för blödning istället.

Vid intracerebral blödning under pågående warfarinbehandling -> ge koncentrat av K-vitaminberoende koagulationsfaktorer.

Förhöjt blodtryck:

Vid akut ischemisk stroke - huvudregel -> inte ge akut blodtryckssänkande behandling om inte särskild indikation (t.ex. BT > 230/130 efter 2 h övervak).

Vid intracerebralt hematom -> akut blodtryckssänkande behandling rekommenderas (syst < 140). Använd t.ex. furosemid eller enalapril.

✦ Prognos

Hjärninfarkt: 10% dör inom den första månaden.
Hjärnblödning 30% dör inom den första månaden.

✦ Komplikationer

Vid funktionshinder efter en stroke är social isolering vanligt, särskilt bland de som får störningar i språkfunktionen. Man ser också ångest, oro och depression hos många strokedrabbade.

FYSIOLOGI

✦ Cerebrovaskulär fysiologi

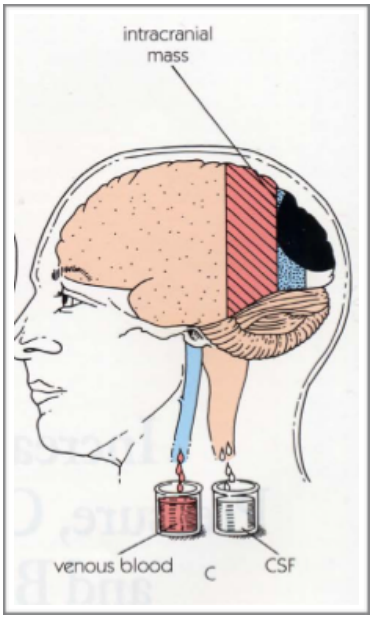
CBF = Cerebral blood flow
Hjärnan är liten till massan men tar upp 20% av kroppens syrgasbehov i vila.
Hjärnan har i genomsnitt CBF = 50-60 mL/100 g/min. (Gråsubstans har x3 högre CBF än vit).

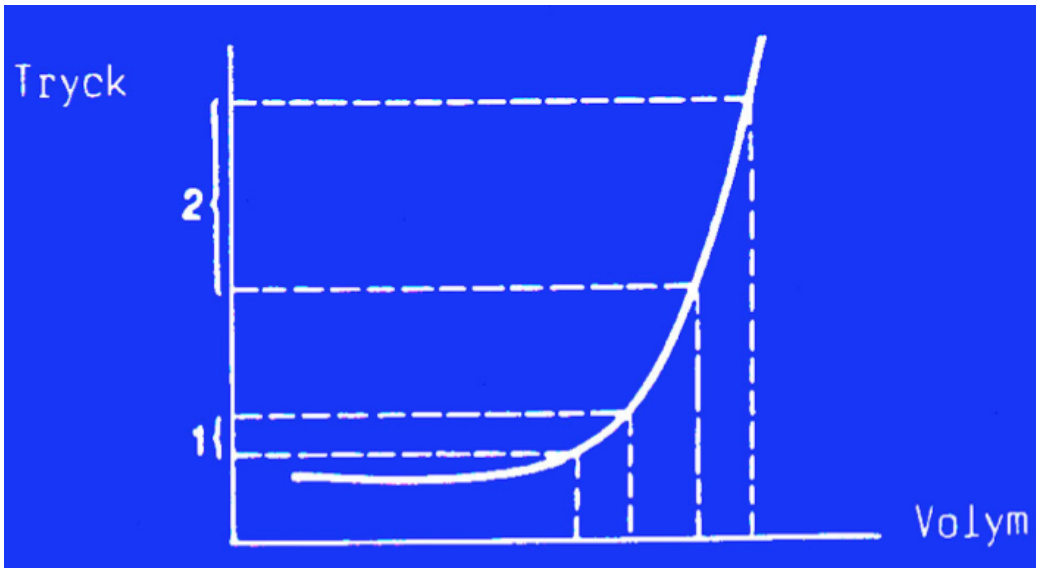
Intracraniell tryckdynamik

Volym cranium = Vol hjärna (80%) + Vol blod (10%) + Vol likvor (10%) (+ Vol expansivitet)

Normalt intracraniellt tryck (ICP) = ca 10 mmHg.
ICP mäts via ventrikeldrän eller ”intraparenkymatös tryckmätare”.

Extravolymer (blödning, tumör, abscess) hanteras med en kompensatorisk mekanism som kallas ”Monroe-Kellie hypotesen”: *Venöst blod och likvor reduceras för att skapa utrymme för extravolymen -> bibehåller oförändrat ICP*.





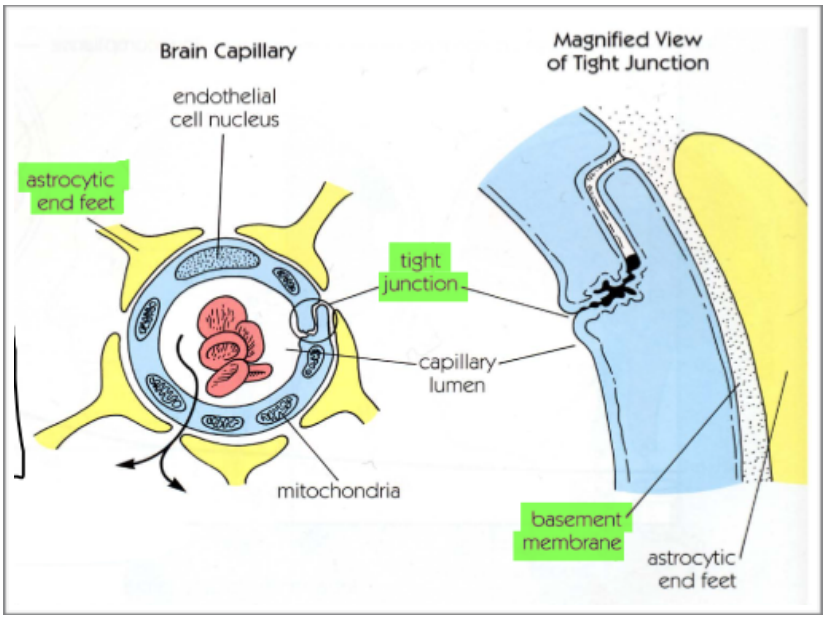
Stor kompensationsförmåga. ICP ökar först efter en väldigt stor volymökning då de kompensatoriska mekanismerna når sin begränsning. Väl då leder en liten volymökning till en stor tryckökning -> försämrat medvetande -> medvetandeförlust -> död.

Blod-hjärnbarriären (BBB)
En viktig skyddande barriär i hjärnan. Finns bl.a. för att den stora variationen i blodet inte är bra för hjärnan (t.ex. stor måltid, tränat).

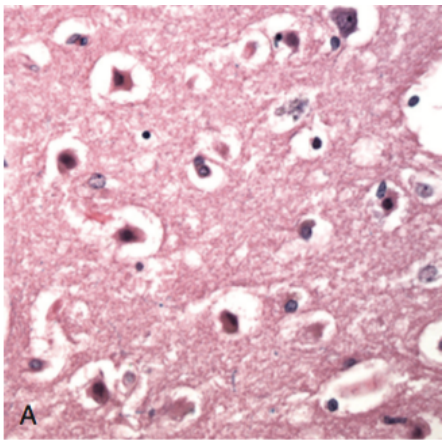
BBB består av:
- Tight junctions (komplex uppbyggnad)
- Basalmembran
- Utskott från astrocyter (tapetserar 90% av barriären)
- Pericyter (är med och bygger upp tight junction)

Normala somatiska kärl har fenestrationer -> direkt kommunikation mellan extra- och intravasalt.
Transport över BBB regleras noggrant - energikrävande transport-medierande mekanismer.

Inga lm hjälper till att läka skadade tight junctions, de får läka av sig själv. Dock måste man ha hänsyn om den är skadad.



PATOFYSIOLOGI



Vid en skada i nervsystemet sker många morfologiska förändringar.
Inom 12 h efter en irreversibel ischemisk nervskada:
- Cellkroppen krymper
- Kondensering av cellkärnan
- Cytoplasman blir mer eosinofil och färgas därför mer röd
- Etc.

✦ Cerebrovaskulär patofysiologi

”Ischemi leder till biokemiska processer som är skadliga för celler. Det är inte brist på syre eller glukos som är skadligt i sig.”

Hjärnceller dör efter ca 4 minuter syrebrist.

”Hjärnan reagerar väldigt snabbt på fatal skada. Hjärnskada -> konsekvenser inom loppet av 20 min.”
Hjärnan är väldigt känslig för ischemi pga:
- Ingen energireserv
- Väldigt begränsad kapacitet till att oxidera FFA eller ketoner. Behöver syre för elektrontransportkedjan.

Hjärnan är beroende av en jämn och oavbruten försörjning av syre och glukos för att bibehålla sina funktioner och överleva.

Ischemisk stroke
Beror antingen på:
- Funktionell hypoxi (t.ex. lågt syre i luften, allvarlig anemi, kolmonoxidförgiftning, etc.)
- Ischemi (t.ex. vävnads hypoperfusion orsakad av hypotension, eller vaskulär obstruktion som en tromb)

Storleken och vävnadsskadan orsakad av en infarkt kan modiferas av kolateralt blodflöde, specifikt ”circle of Willis”. I vissa kärl i djupare strukturer som thalamus, basala ganglier, är det inget kolateralt blodflöde.

Ofta är det embolier som orsakar hjärninfarkt. Dessa kan bildas i hjärtat vid förmaksflimmer, myokardiell dysfunktion, klaffsjukdom, etc. Tromboembolismer kan uppkomma från aterosklerotiska plack i karotiderna eller aortabågen.

Hemorragisk stroke
Associeras med:
- Hypertoni (och andra sjukdomar som försvagar kärlväggen)
- Strukturella skador som t.ex. arteriovenös malformation
- Tumörer

Vid en hjärnblödning så ansamlas blod i hjärnvävnaden -> ICP ökar och trycker på hjärnvävnad och kärl -> syrebrist.

Subarchnoidalblödning orsakas oftast av rupturerande aneurysm.
Epi- och subdural blödning orsakas oftast av trauma.

Spontan (icke-traumatisk) intracerebral hematom är vanligast runt 60-årsåldern. De flesta beror på ruptur i små intraparenkymala kärl. Hypertoni är den ledande orsaken. Intracerebrala hematom kan vara stora och ha stora kliniska symtom eller vara små och vara kliniskt tysta. Lokalisation och storlek bestämmer kliniska manifestationerna. Hypertoni-orsakade blödningar sker främst i basala ganglier, thalamus, pons, cerebellum.

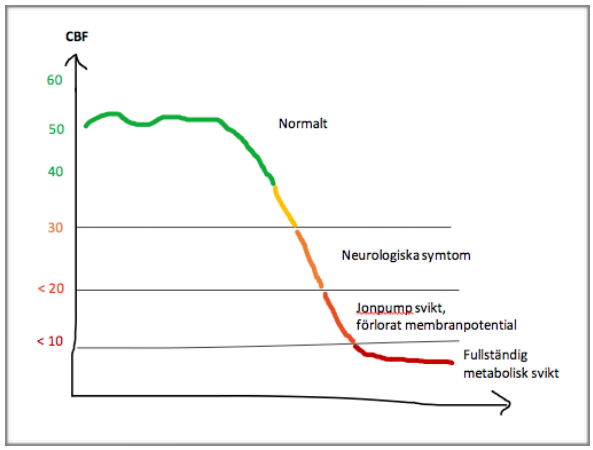
Hemorragisk stroke kan vara sekundär till en ischemisk stroke!
Endotelcellerna som gör upp kärlen dör också av ischemin -> skadat kärl -> vid reperfusion är det risk för hjärnblödning!

Cerebral amyloid angiopati (CAA) är en amyloid inlagringssjukdom i hjärnhinnornas och cortex kärl. Försvagar väggarna, ökad risk för blödning.

Hypertoni ökar risken för blödning genom:
- Hyalin arterioloskleros: Hydrostatiska trycket trycker plasmaproteiner in i kärlväggen som blir stel och skör.
- Mikroaneurysm

CBF trösklar

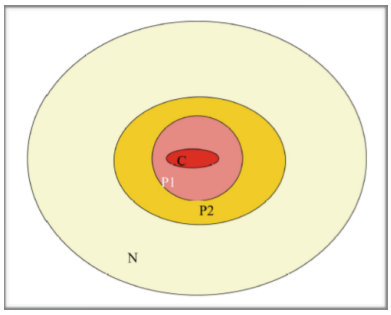
CBF mL/100g/min	Threshold	Consequences
40-60	-	Normal
20-30	Neurological function Symtom vi "AKUT-testet"	Start of neurologcial symptoms. Alterd mental status
10-20	Ionic pump failure Electrical failure	Na⁺ and K⁺ pump failure Cytotoxic edema Isoelectric EEG Loss of evoked potentials
< 10	Metabolic failure	Complete metabolic failure with gross disturbance of cellular energy homeostasis



Från 50 till ca 30 mL/100g/min så används kompensatoriska mekanismer.

Vid svikt av Na-K-pumpen ansamlas Na intracellulärt och kalium ansamlas extracellulärt. Det intracellulära Na drar med sig vatten in i cellerna -> cytotoxiskt hjärnödem.

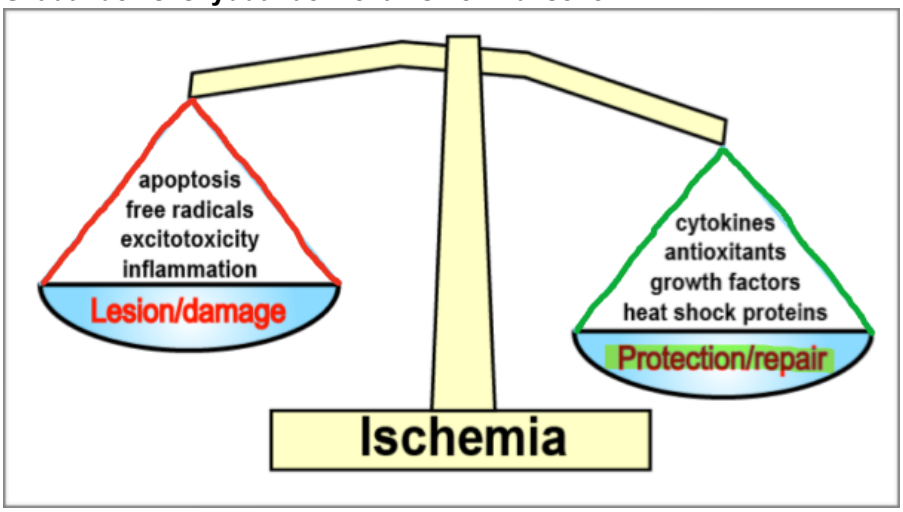
Ischemisk kärna och penumbra



Vid en ischemisk skada i hjärnan:
- Ischemiska kärnan (C): CBF < 10-12 ml/100 g/min.
  "Destined to die" - nekros.
- Närmaste penumbra (P1): CBF < 18. Fara att dö inom timmar.
- Distala penumbra (P2): Hypoperfusion men ej dödande.
- Normal vävnad (N)

Penumbra är området runt den ischemiska kärnan med reducerat CBF. Försörjs av kolateral cirkulation. Det är detta område som vi kan rädda med snabb behandling! (Ischemiska kärnan är bortom hopp).

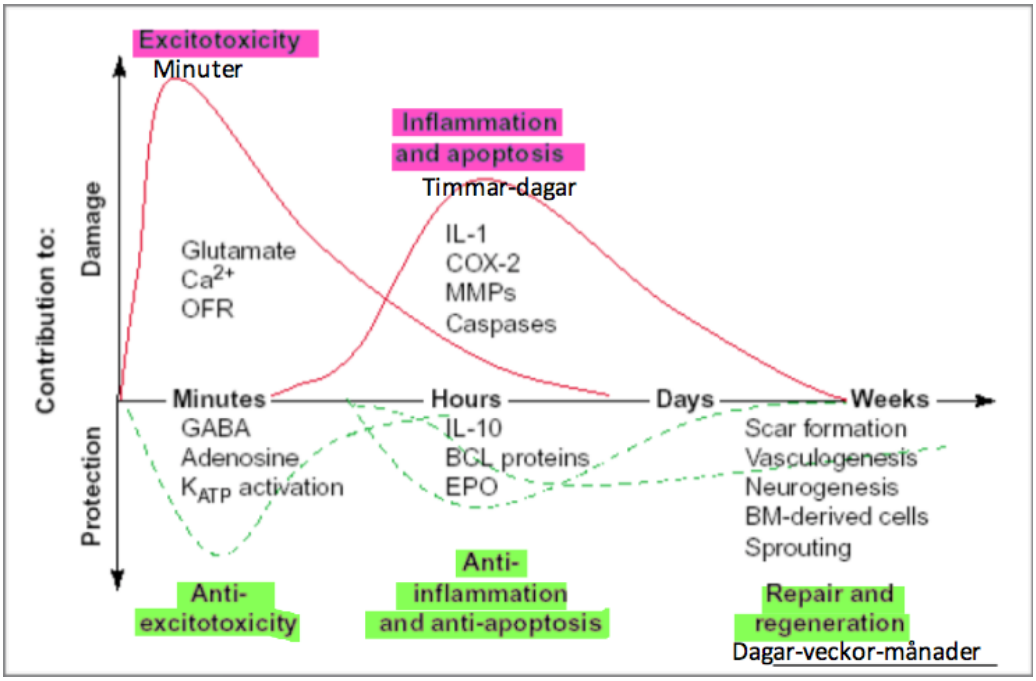
Skadande vs. skyddande mekanismer vid ischemi



- **Vanliga skadande mekanismer:**
- Apoptos
- Fria syreradikaler
- Excitotoxicitet
- Inflammation (IL-1, IL-6)

Upp till 50% av celldöd vid ischemi kan bero på apoptos som initieras av ischemin (båda intrinsic- och extrinsic pathway).

- **Vanliga skyddande mekanismer:**
- Antinflammatoriska cytokiner (IL-10 -> bromsar inflam.)
- Antioxidanter (vit C, vit D, östrogen, katalas -> begränsar fria syreradikaler)
- Tillväxtfaktorer (ökar vid ischemi -> tros reducera apoptotiska skademekanismerna)
- Heat shock proteiner ->
    - förhindrar proteiner från att denatureras -> bibehållen funktion
    - binder redan denaturerade proteiner -> kan bibehålla viss funktion hos de



Mycket skadande mekansimer i början. Sedan skyddande mekanismer under längre tid.

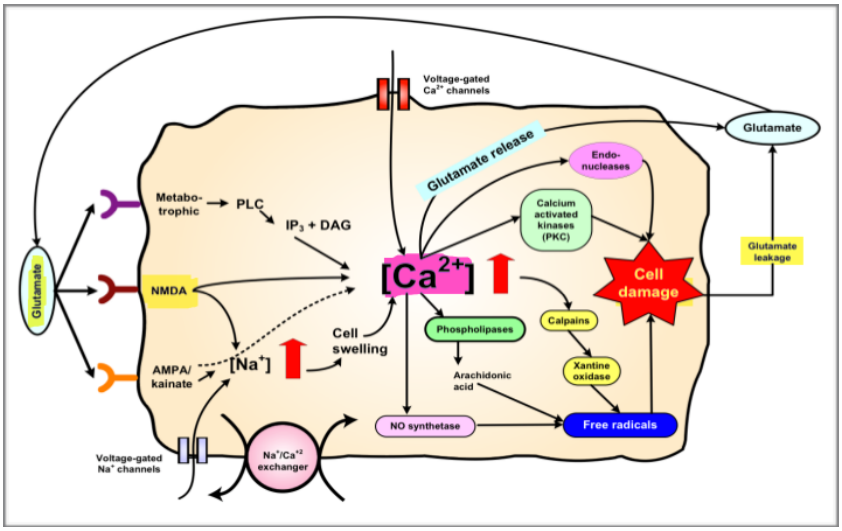
Gammal felaktig teori:
Om man blockerar glutamatet genom att inhibera NMDA-receptorer trodde man att man skulle kunna hindra ischemisk skada. -> gav ingen positiv effekt. De fick dock uttalade biverkninngar: Konfusion, hallucanation, psykomotorisk oro.

Excitotoxicitet sker under bara första minuter vid ischemi. När pat kommit till sjukvården är den skadan redan gjord!

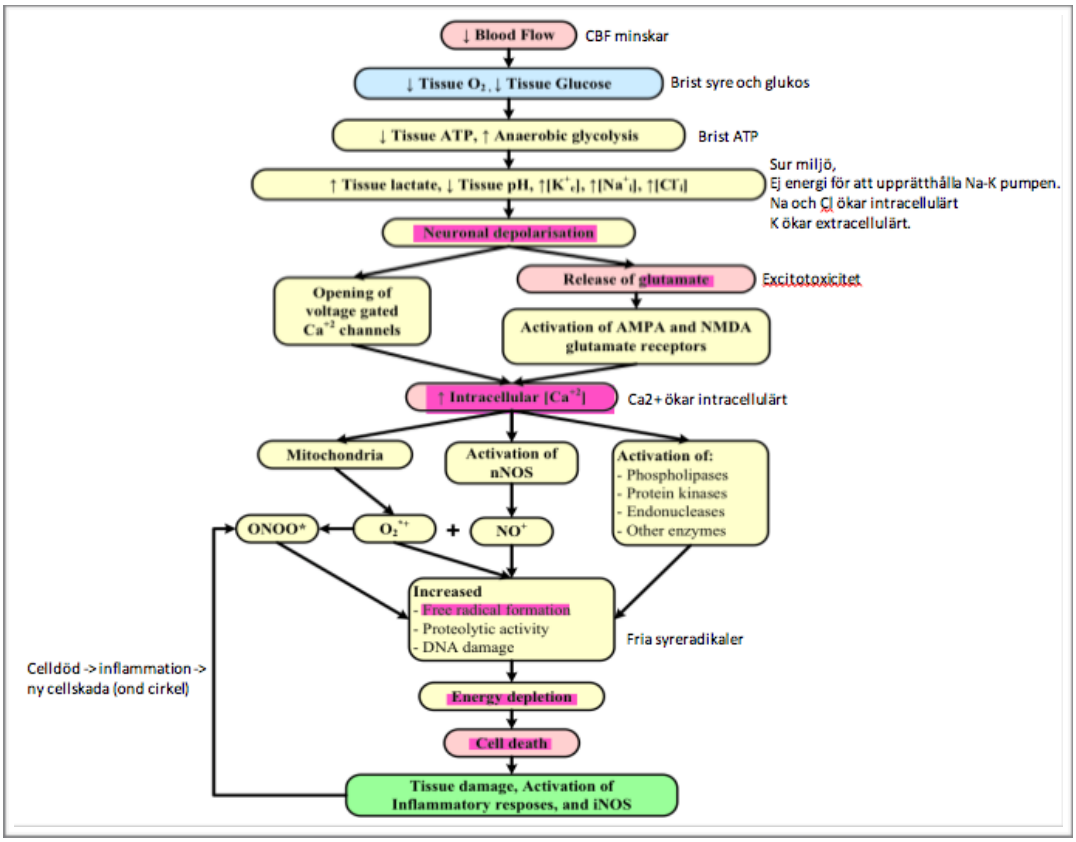
Kompensationsmekanismer vid infarkt:
- Dilaterar kärl -> ökar CBF
- Ökar mean transit time (MTT) för att blodet ska ha mer tid på sig

Excitotoxicitet
Stora mängder av signalsubstanser (glutamat) orsakar alltför höga intracellulära koncentrationer av Ca2+ som är skadligt för nervcellerna.

Vid ischemi ökar mängden extracellulär glutamat x10.
- Först minskat återupptag av gliaceller.
- Sedan läcker glutamat från sönderfallande celler.



Glutamat -> jonotropa NMDA rec. -> Ca2+ ökar intracellulärt -> cellskada via flera vägar: cellmembran, DNA skadas -> mer glutamat läcker (ond cirkel).



Väldigt sammanfattat: Otillräckligt CBF -> skadande mekanismer som i värsta fall leder till celldöd (+ skyddande mekanismer som motverkar dessa).

Reperfusionsskada
Re-perfusion av ischemisk vävnad -> bildande av fria radikaler (väteperoxid, superoxid, etc.) -> ytterliggare cellskador.

Tidsgränsen på 4,5 h för trombolysbehandling vid ischemisk stroke beror på att senare behandling leder till:
- ”Reperfusionsskada”: Fria radikaler -> bidrar till skada.
- Ökad risk för blödning -> hemorragisk infarkt.

Även att den ischemiska drabbade vävnaden inte längre går att rädda med snabb trombolys.

Ischemi -> kärlväggen påverkas och bibehåller inte hela sin funktion -> kan läcka ut blod vid reperfusion.

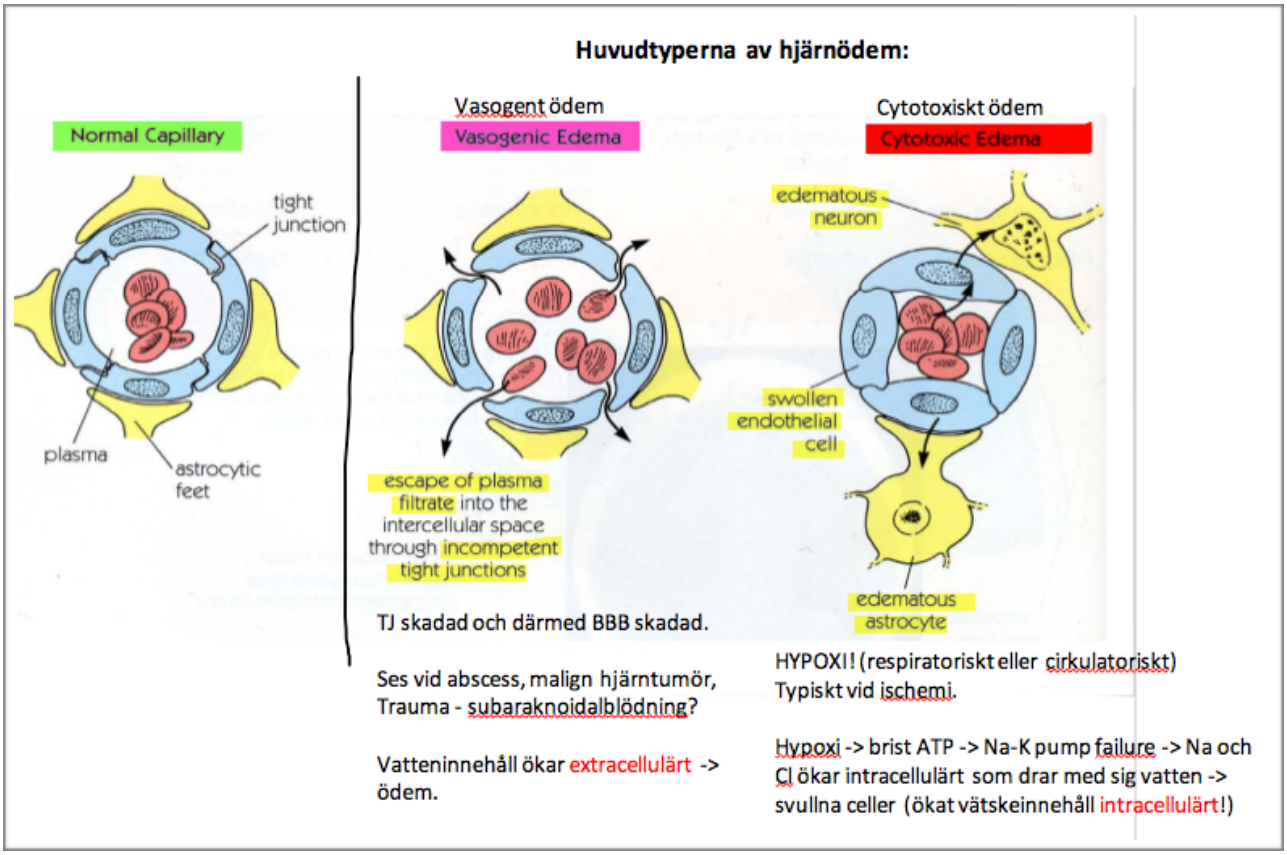
Hjärnödem:
Hjärnan är skyddad av det fasta kraniet - men vid sjukliga tillstånd (hjärnödem, hydrocephalus, stora blödningar, tumör) så finns det inte mycket plats för expansion av hjärnparenkymet.

Cerebrala ödem är ackumulation av överskott av vätska inom hjärnparenkymet. Det finns två sorter, som ofta sker tillsammans vid generaliserad skada.

Vid generaliserat ödem så är gyri tillplattade, sulci är avsmalnade, ventriklarna är ihoppressade.

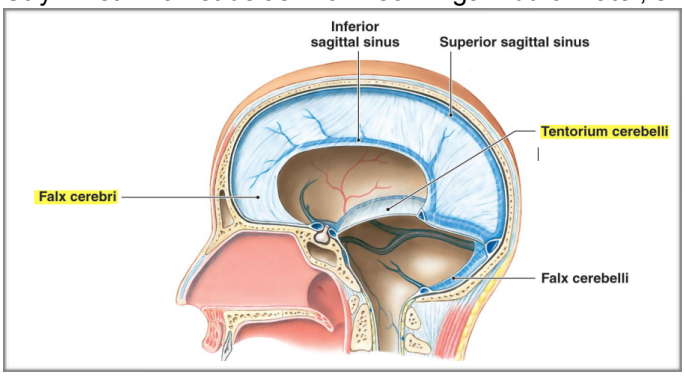
Vasogent ödem:
- Integriteten av BBB bryts -> tillåter vätska att gå från kärlen till extracellulärt i hjärnan.
- Antingen lokalt eller generaliserat.
- Orsakas av tumör, abscess,

Cytotoxiskt ödem:
- Ökad intracellulär vätska sekundärt till skada i cellmembranet hos neuron och gliaceller.
- Orsakas oftast av hypoxi/ischemi skada.



Herniering (inklämning)
Vanligaste orsaken till till sekundära skador vid stroke är ischemi -> ödem -> ökad ICP (-> t.ex. herniering)

Utrymmet i kraniet delas in av veckningar i dura mater, s k ”durala skiljeväggar” (t.ex. falx cerebri och tentorium cerebelli).



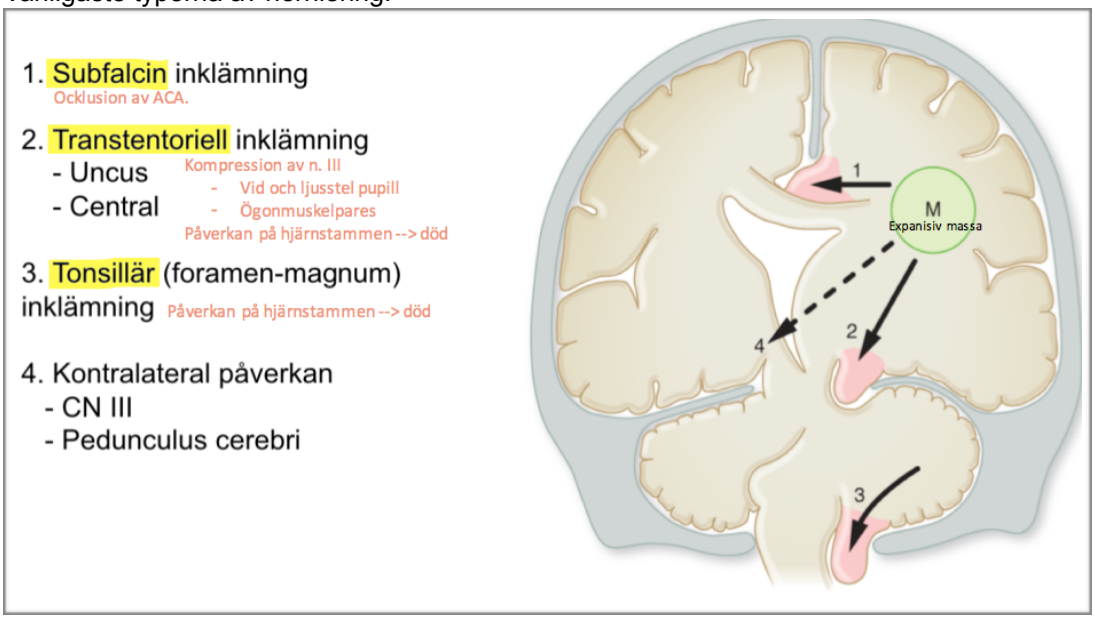
Om fokal expansion i hjärnan är stor nog sker herniering -> det leder ofta till ”pinching” och vaskulär kompression -> producerar ischemi, ytterliggare svullnad och ytterliggare herniering.

Hjärnparenkymet kläms åt av det höga trycket mot de styva strukturer i skallen, främst de durala skiljeväggarna.

De viktigaste tecknen på intrakraniell tryckstegring är motorisk oro och sjunkande medvetandegrad.

Vanliga symtom av inklämning:
- Abducenspares - kranialnerven har ett långt intrakraniellt förlopp.
- Kushings reflex -> ökad syst BT, bradykardi, oregelbunden andning.

Vanligaste typerna av herniering:



1an och 2an är de viktigaste enligt EDIT-fallet.

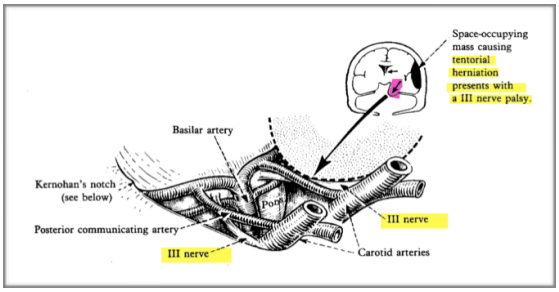
1. *Subfalcin (cingulate) herniering*: Ena hemisfärens mediala del, oftast frontalloben eller gyrus cinguli, kläms under falx cerebri.

2. *Transtentorial (uncinate) herniering*: Sker när mediala temporalloben trycks mot tentorieslitsen. Beror oftast på en temporalt belägen expanisivitet. Kardinaltecknet är ipsilat. pupilldilatation (mydriasis). Det är dock ett sent tecken.

- Detta trycker ofta på kontralat. CN III (occulomotorius) -> dilatation av pupill och störd ögonmotorik på ipsilat. sida.
- PCA kan också tryckas ihop -> ischemisk skada i vävnad PCA försörjer, inkl. primära visuella cortex.
- Vid väldigt stor inklämning sker stort tryck på midbrain -> kompression av kontralateral pedunculus cerebri -> hemipares som är ipsilateralt än inklämningen (kallas ”false localizing sign”).

Ytligt så innerverar CN III -> parasymp pupillkonstriktor -> pupill vidgar sig på samma sida som hernieringen trycker. ”Anisokori" (olikstora pupiller)

Inte långt avstånd till andra sidans CN III.
Efter en ännu längre tid (t.ex. ca 30 min) kommer kontralaterala CN III också att klämmas -> bilateralt icke-reagerande ljusreflexer (bråttom då).



3. *Tonsillär herniering*: Sker när cerebellar tonsils trycks ner igenom foramen magnum. Detta är livshotande ifall hjärnstammen trycks ihop och vitala respiratoriska/kardiella center i medulla påverkas.

✦ Etiologi/Riskfaktorer för stroke

Orsaker:

1. Ischemisk stroke (80%)
2. Hemorragisk stroke
   - Intracerebralt hematom (10%)
   - Subaraknoidalblödning (10%)

Huvudtyperna av hjärninfarkt är:
- Kardiell emboli (vanligast från förmaksflimmer)
- Storkärlssjukdom (oftast från embolisering från extrakraniell carotisstenos)
- Lakunär infarkt (ocklusion av småkärl centralt i hjärnan)
- Okänd infarkt (25% av alla fall)

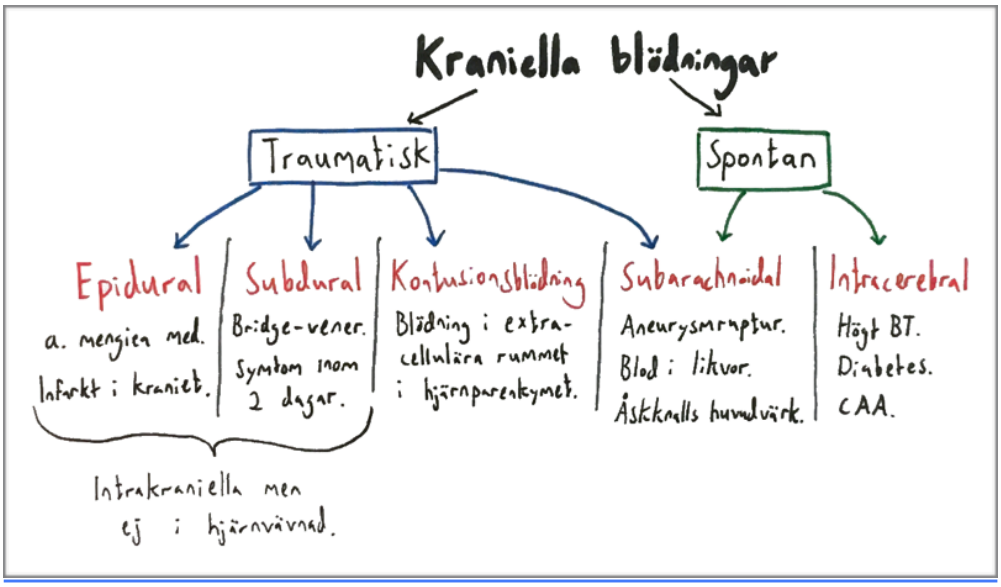
Riskfaktorer
- Ärftlighet (delvis pga ärftlighet för hypertoni och höga blodfetter)

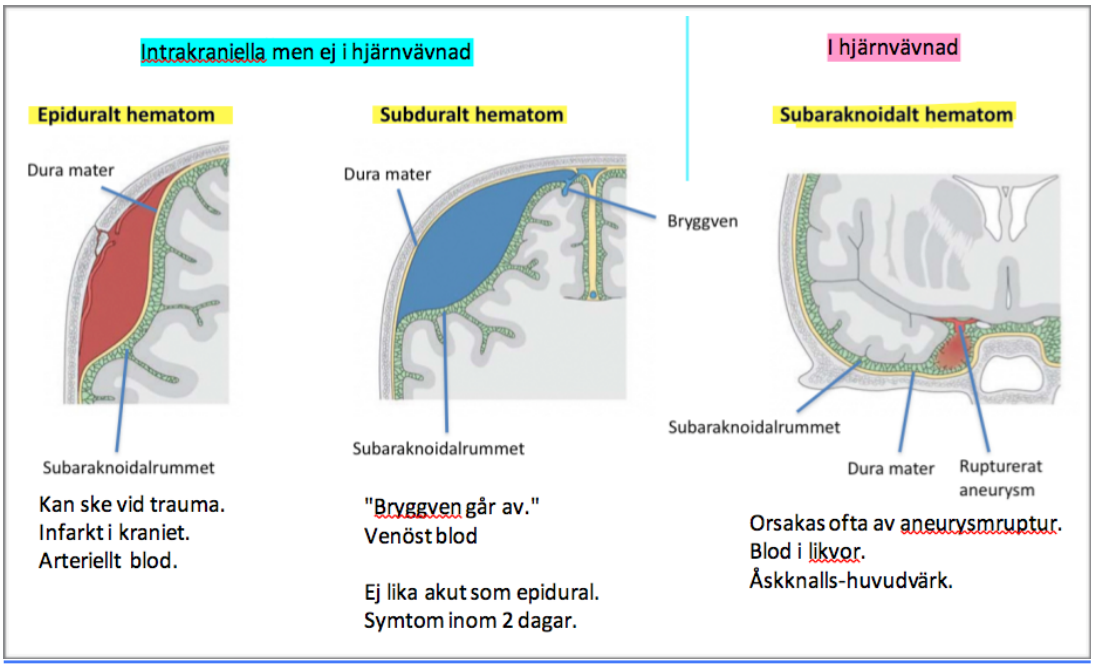
- Hög ålder
- Hypertoni
- Förmaksflimmer
- Höga blodfetter
- Diabetes
- Hjärtsjukdom
- Depression
- Tidigare genomgången stroke eller TIA

- Rökning
- Fysisk inaktivitet
- Högt alkoholintag
- Övervikt
- Stress

De fyra viktigaste: (enligt internetmedicin)
1. Hypertoni
2. Förmaksflimmer
3. Diabetes
4. Rökning
5. (Glöm inte hög ålder)

BLÖDNINGAR





AVBILDNINGSMETODER

✦ DT Hjärna

TÄNK ATT DU SER BILDERNA FRÅN PATIENTERNAS FÖTTER! (Vä sida på bild är hö hjärnhalva)

Ljusare vid högre motstånd. Skelett blir vit. Även kontrast blir vitt.
Mörkt är mindre motstånd t.ex. vätska/likvor.
Luft blir mörkast.

Vit substans innehåller myelin som innehåller vatten -> vit substans blir mörkare än grå substans.

”Färskt blod har höt attenuering (vitare på bilden) än likvor pga högt innehåll av järn”.

Jodföreningar används som kontrastmedel. Passerar normalt ej BBB. Om kontrastuppladdning tyder det på skadad BBB.

”Tar ett par timmar för ödem att bildas som kan ses på DT. Man tar ändå fort DT för att utesluta blödning!”

DT huvud utan kontrast
Hög sensitivitet för akut blödning, skelettförändringar, etc.

Ofta tillräckligt bra för infarktbedömning (men ej lika bra som MR). Efter ca 6 h leder infarkt till ödem vilket lättare ses på DT.

Sämre sensitivitet i bakre skallgropen/hjärnstammen.

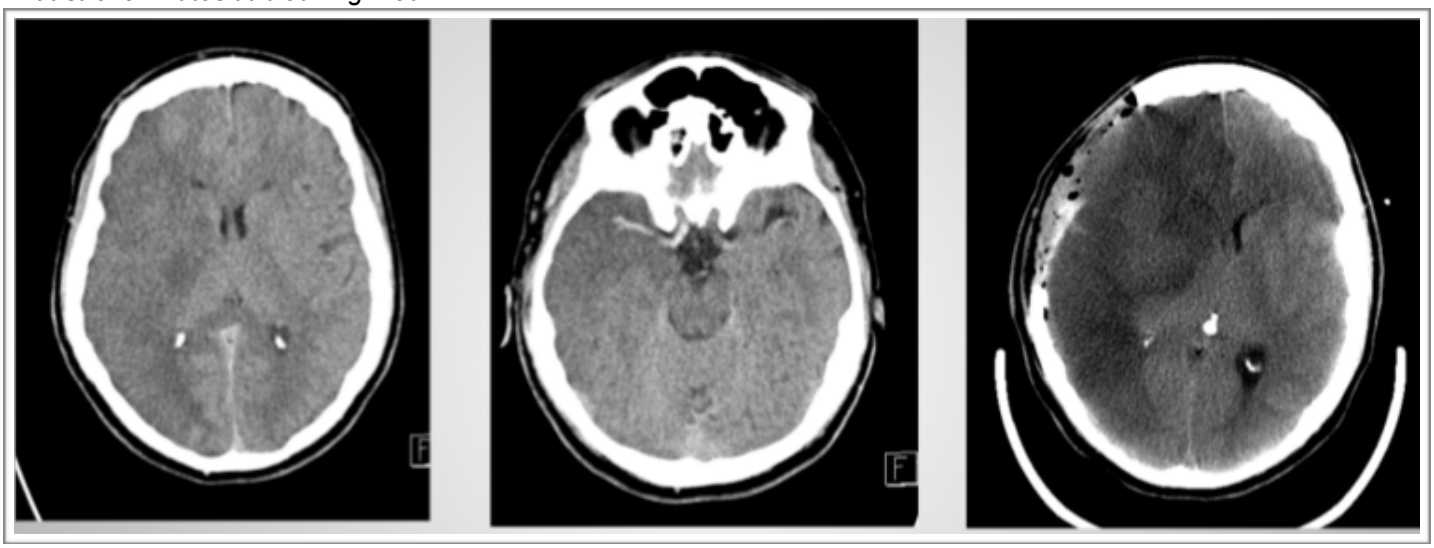
DT huvud med kontrast
Undersökning sker i ”parenkymfas” - dvs 5 min efter kontrastinjektion (till skillnad från angiografi då man skannar PRECIS när kontrasten passerar kärlet). Ifall kontrastuppladdning sker tyder det på skadad BBB.

DT angiografi
Arteriell: Se kärlförändringar som aneurysm, trombos, arteriovenös missbildning, etc.
Venös: Se sinustrombos

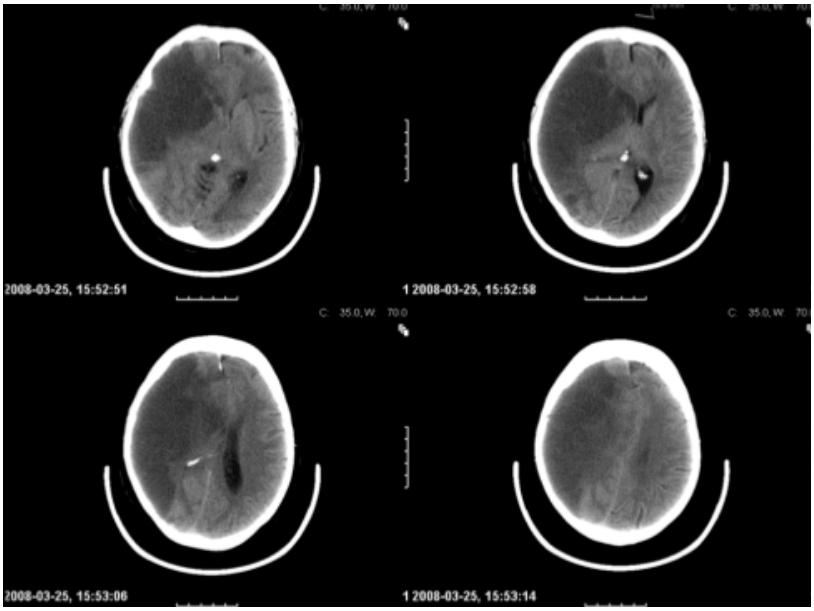
Kontrasten måste ”fångas” vid rätt tidpunkt -> timing för att få rätt fas.

Olika fall:

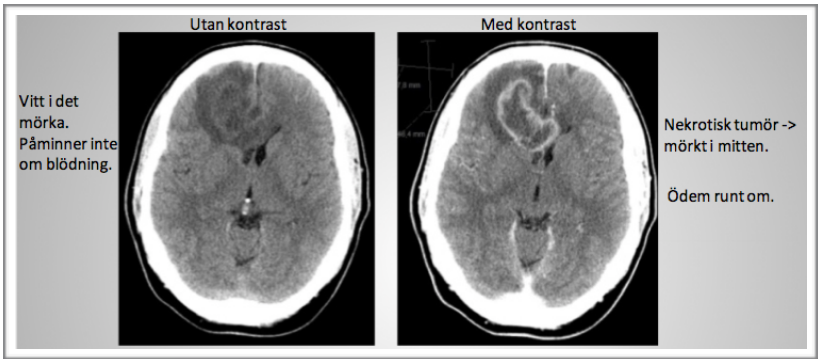
Akut stroke -> uteslut blödning med DT!

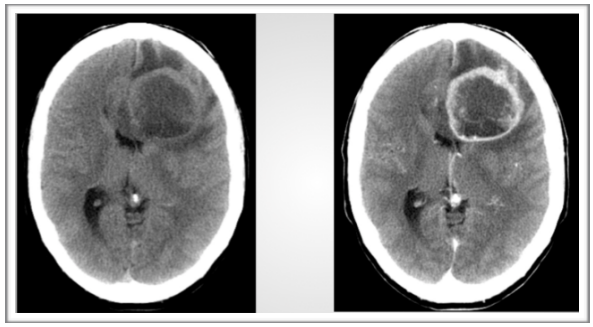


Fynd vid färsk infarkt:
- *Dense vessel sign (trombos i kärl) - Tromber är täta och ses som vita fläckar.*
- *Svårt att differentiera grå/vit vävnad*
- *Nedsatt attenuering (mörkare) tyder på ödem. Syns tydligare efter några timmar.*
- *Svullnad med komprimerade fåror*



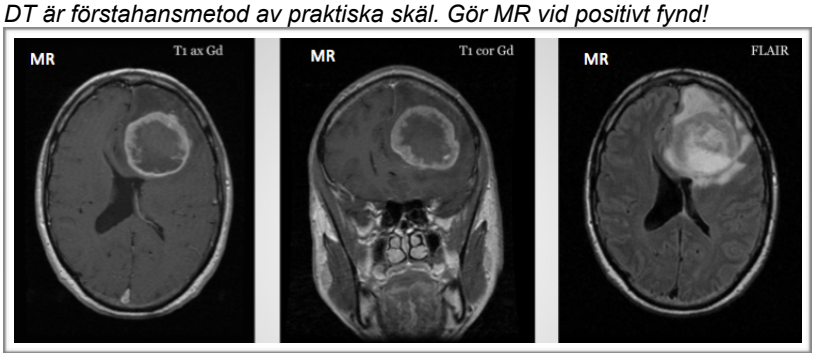
Område som är mörkare i hö hemisfären -> ökat vatteninnehåll. Stämmer överens med området som MCA försörjer. Troligen en ischemisk stroke -> sviktande Na-K pump -> ökad intracellulärt vätskeinnehåll -> ”Cytotoxiskt ödem”

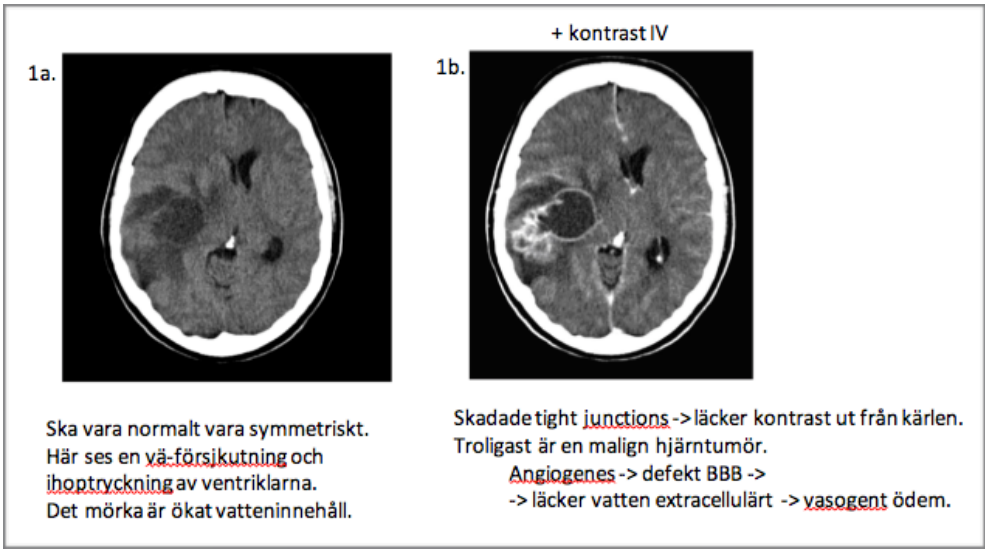




Kontrastuppladdning tyder på bruten BBB. Beror på nekrotisk tumör.

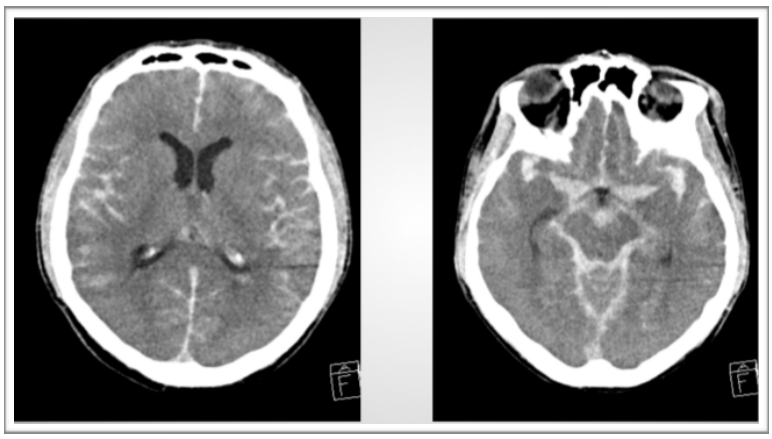
DT är förstahansmetod av praktiska skäl. Gör MR vid positivt fynd!



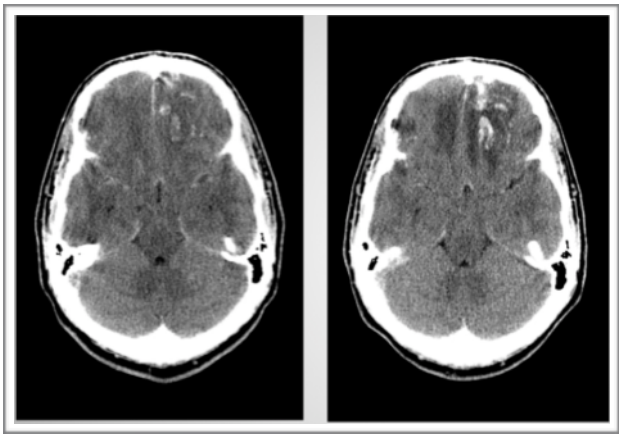


Vasogent ödem

Akut intracerebral blödning

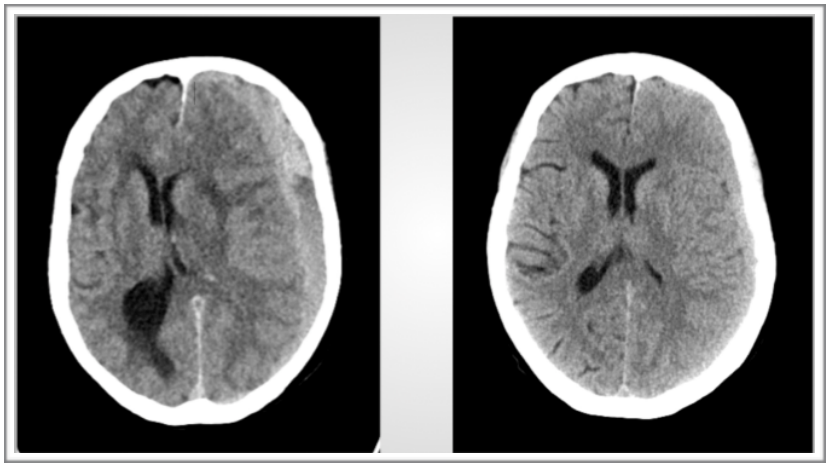


Subarachnoidalblödning (SAH)

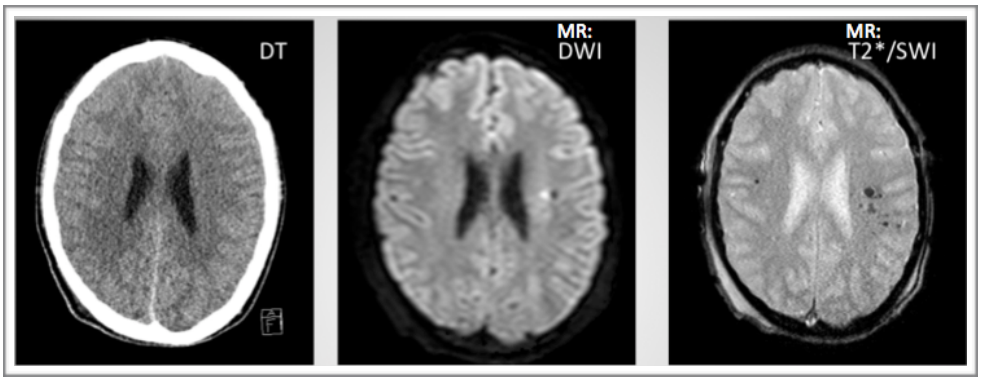


Kontusion.
”Contre coup” = hjärnskada på motstående sida jämfört med traumat.

Epiduralblödning (EDH). Linsformad, ljusare.
Blödningen är utanför dura mater.
Ofta en tunn frakturlinje i anslutning



Subduralhematom (SDH). Blödning längst hela hemisfären.
Bilden till vänster är akut och den till höger är subakut (svårare avgränsad).



Djupa skador/d(DAI). Första är DT, de andra är olika MR.
Små slitskador på axon på djupet av högenergi trauma.
Ej akut frågeställning.
För små skador för DT.
De svarta prickarna på MR är mikroskador på djupet.

✦ När välja vilken avbildningsmetod?

Akut stroke (infarkt/blödning): DT
- Snabb, hög känslighet för blödning
- (lägre känslighet för akut infarkt, speciellt i bakre skallgropen. MR är bättre men för tidskrävande)

Om DT hjärna inte visar någon stroke vid misstanke eller otydlig bild -> gör MR istället!

Akut trauma: DT
- Snabb, hög känslighet för blödning och skelettskador

Djupa skador/DIA: MR (ej akut)
- Mycket känsligare för små slitskador i parenkymet, skador i hjärnstam och bakre skallgropen.
- Sällan behov av akut undersökning.

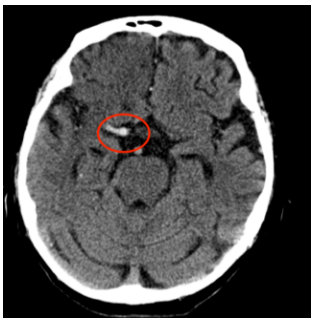
Tumör: DT/MR
- Ofta DT som screening/första undersökning. Hittar man tumör så går man vidare till -> MR för mer exakt bedömning.

Barn:
- DT vid trauma eller akut status
- Annars MR med tanke på stråldos

✦ Patientfall + avbildningsmetoder

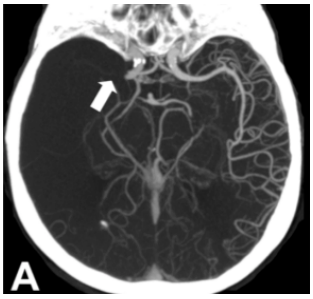
Fall 1:
67 årig man. Plötsligt insjuknat med svaghet i vä kroppshalva (”hemipares”) för 3 h sedan.
Kommer med ambulans. Undersökning bekräftar de neurologiska bortfallen. NIHSS poäng 17.

Vilken undersökning gör du?
Svar: DT huvud!



Fynd: Ingen blödning, dense vessel sign i MCA dx. -> troligen en propp.

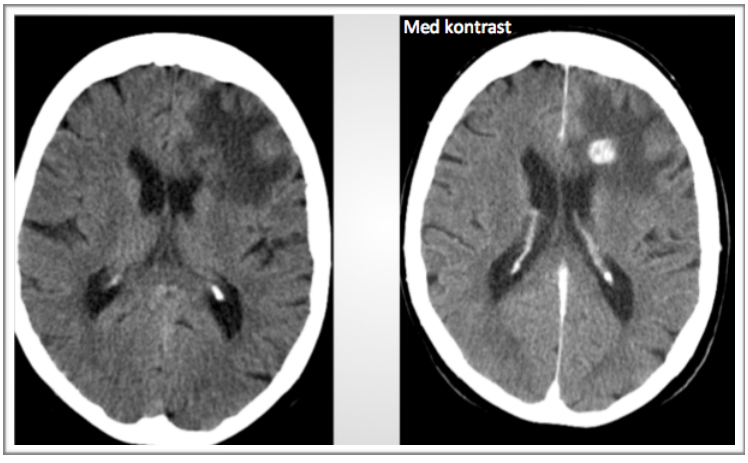
DT hals- och huvudangiografi bekräftar trombos proximalt i MCA dx.
Proximalt stopp kallas ”malign infarkt” -> stor skada. Kallas malign för att det orsakar stor svullnad som orsakar inklämning.



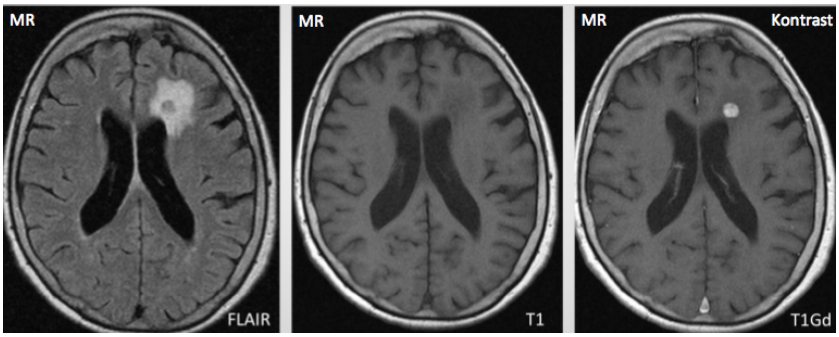
Patientens status försämras efter 4 dagar. Infarkten har lett till svullnad och överskjutning.
Vid malign media-infarkt -> behandlas med kraniektomi (stor lucka så svullnaden kan svälla ut där).

Fall 2:
52 årig kvinna med bröstcancer. Anhöriga upplever henne som personlighetsförändrad sedan några veckor.
Inga neurologiska bortfall.

Vilken undersökning?
Svar: Börja med DT huvud!



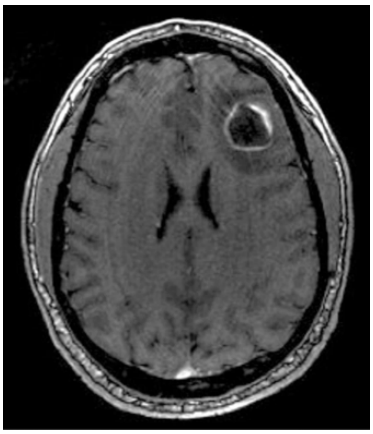
Positivt tumörfynd på DT -> gå vidare till MR för mer exakt bedömning.



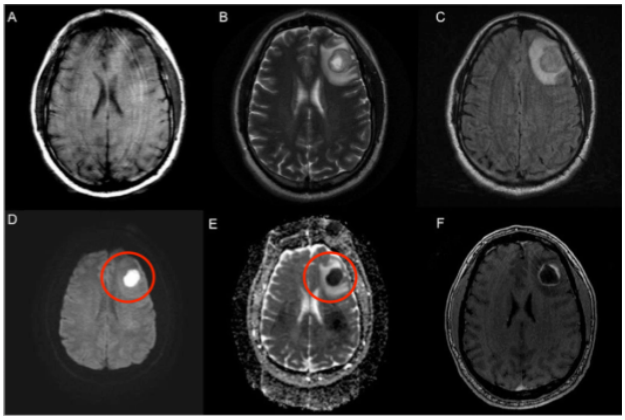
Tumör i frontalloben kan förklara personlighetsförändringarna.

Fall 3:
46-årig med huvudvärk. Feber och förhöjda infektionsparametrar.

Akut DT beställs med frågeställningen: abscess, tumör, expansiv process?


DT utan och med kontrast visar: Expanisivitet i vä frontallob, med perifer ringformad kontrastuppladdning och nekrotisk mitt.

- Tumör? Abscess? -> komplettering med MR!



Inskränkt diffusion (vattenmolekylernas rörlighet): sannolik abscess (pus)

TENTAFRÅGOR

Fråga 4.1 (2+2+3p)

Vid skada i nervsystemet sker inte sällan en viss förbättring efter ett tag. Detta inte bara vid perifer nervskada utan även efter exempelvis stroke.

- a) Förklara vad som händer i efterförloppet av en ischemisk stroke på histologisk nivå (du behöver dock inte beskriva molekylära uppkomstmekanismerna till stroke).
- b) Vad finns det för skillnader mellan regeneration efter en skada av en perifer nerv kontra en skada i vit substans och vad beror detta på (cellulär/molekylär nivå)?
- c) Diskutera varför man inte sällan ser en viss, men inte fullständig, förbättring med tiden även efter stroke.

Svar 4.1

Vid en nekros i hjärnan sker inte en ärrbildning på samma sätt som i de flesta andra organ. I stället för att det bildas kontraherande bindväv städas ofta de döda cellerna undan av bland annat mikroglia. Astrocyter och mikroglia prolifererar och aktiveras. Ibland bildas ett hålrum fyllt av cerebrospinalvätska bildas (vätskenekros).

Då axoner skadas och nervcellen överlever i CNS sker ingen utväxt av axonerna, vilket det gör i PNS. Detta beror på att astrocyter och mikroglia utsöndrar och uttrycker molekyler som hämmar utväxt av axoner.

En förbättring med tiden kan bero på flera saker. I det tidiga förloppet kan nervcellen vara (1) satt ur spel men inte död. Den kan sedan hämta sig och fullgöra sin funktion. Den kan även (2) bilda nya dendriter – dels för att ersätta de som skadat men även för att ta emot nya kontakter (om det finns överlevande axoner att ta kontakt med). Med tiden kan också (3) signaler hitta nya vägar i hjärnan och pga god plasticitet så kan strukturer ta över delar av den funktion som fanns i den skadade strukturen.
Hjärnan har god plasticitet men förmågan att skapa nya distanskontakter via utväxt av axoner eller ersätta nervceller med hjälp av delning/nybildning är mycket begränsad. Nybildning av nervceller sker förvisso i hippocampus men i hjärnbarken sker ingen substantiell nybildning vare sig under basala betingelser eller efter stroke.

> *”Hellre förlora Ryd (område med nervcellskroppar) än att E4:an (fasciklar med axon) bryts av”*

Fråga 4.2 (2p)

Anna Andersson 59 år kommer till akutmottagningen vid länssjukhuset pga. mycket svår huvudvärk. Anna berättar att hon dagen innan i samband med lyft av en tung kartong fick plötsligt påkommen, mycket svår huvudvärk förenad med illamående och ostadighetskänsla. Hon gick och lade sig, sov dåligt och huvudvärken kvarstod morgonen efter. När maken kommer hem på morgonen vid 8 tiden tar de telefonkontakt med sjukvårdsupplysningen som sänder en ambulans som hämtar Anna till akutmottagningen för undersökning.

Vilka alternativa sjukdomsmekanismer bör man överväga i detta tidiga skede som orsak till Annas symptom? Motivera!

Svar 4.2

Subarachnoidalblödning (SAB) pga. aneurysm som ruptur erat ska alltid misstänkas vid plötsligt påkommen, mycket svår huvudvärk. Migrän, temporalisarterit och intracerebral blödning som alternativa sjukdomsorsaker. Det finns i detta fall inga tecken till neurologiska bortfallssymptom.

Fråga 4.7 (2p)

Du träffar Reza Nasri, 78 år, på akutmottagningen. Rezas hustru följer med honom och förklarar att han sedan han vaknat inte kunnat prata ordentligt. Han tycks också ha svårt att använda sin högra hand. Enligt hustrun har han inte tidigare haft någon tendens till dessa problem. Däremot har han diabetes och hjärtflimmer sedan många år.

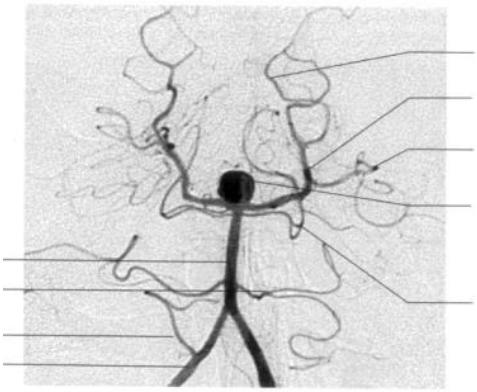
Vad tror du kan ha drabbat Reza? Motivera.

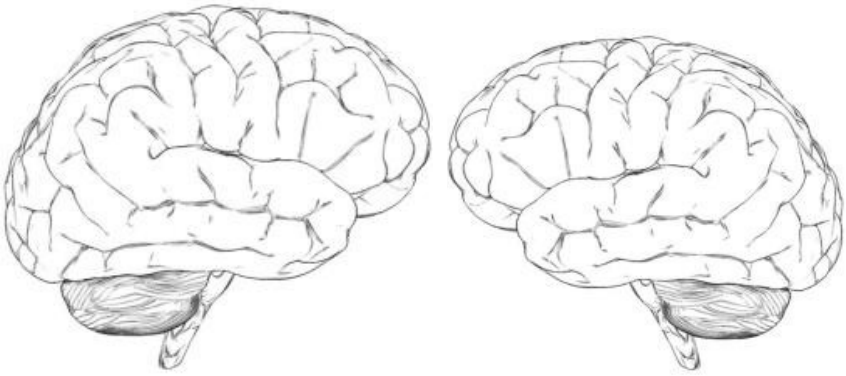
Svar 4.7

Kombinationen av afasi och motoriskt bortfall stämmer väl med en stroke. Detta gör också det snabba insjuknandet. Hjärtflimret skulle kunna tyda på en kardiell emboli.

Fråga 4.8 (6p)

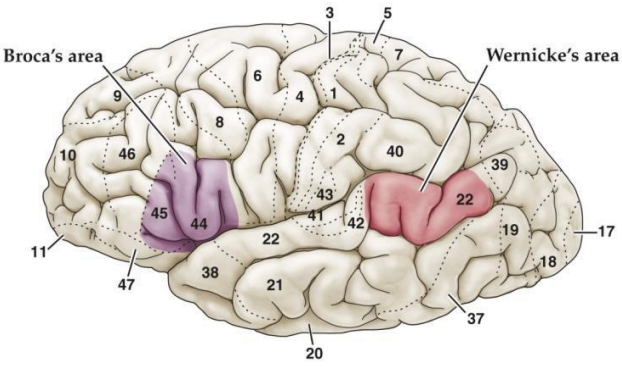
Då du ber Reza, som enligt hustrun i vanliga fall talar flytande svenska, beskriva vad som hänt sedan han kom in i undersökningsrummet säger han: "Stänger dörren. Går lite.... Längre.. eeeh och handen – handen hälsar. Doktorn. Går inte bra. Hänger. Hitta stolen – sitta...eh sitter också, sitter på stolen. Frågar. Doktorn frågar. Svarar också. Jag svarar.
Beskriv Rezas afasi närmare utifrån denna information.
Beskriv vilken väg i hjärnan impulsen färdas då Reza skall berätta vad han precis upplevt – följ den enda ut i tungan och beskriv vad respektive "station" på vägen har för funktion. Rita gärna in på bilden. Var i denna "väg" tror du Rezas skada sitter?





Svar 4.8

Reza tycks ha en expressiv afasi. Han förstår däremot instruktionen bra och tycks vilja förmedla rimlig information. Information ur korttidsminnet (huvudsakligen frontala associationsområden) går till Wernickes område (se bild). Detta område är viktigt för språkförståelse och för att sätta samman objekt och idéer med ord. Informationen leds, bland annat via fasciculus arcuatus vidare till Brocas område. I Brocas område (se bild) styrs grammatik och syntax och ett motorprogram för talet skapas. Detta skickas sedan till den del av primära motorbarken som styr munnen o.s.v. (direkt posteriort om Brocas område) som i sin tur skickar den till relevanta kranialnervskärnor – för tungan: nucleus hypoglossus i medulla oblongata och sedan ut i nervus hypoglossus. Vad gäller den cortikala processningen är beskrivningen ovan en grov förenkling. Här finns även en betydande individuell variabilitet. Vänster hjärnhalva är normalt dominant för språk. Reza har troligen en skada i Brocas område.



Fråga 4.9 (1p)

Du misstänker att han drabbats av en stroke som påverkat Brocas område och delar av primära motorbarken.
I vilket kärl tror du problemet sitter?

Svar 4.9

I en gren från arteria cerebri media.

Fråga 4.10 (2p)

Arteria cerebri media är inblandad i många fall av stroke.

Härled arteria cerebri media (sin och dx) till aortabågen.

Svar 4.10

Vänster: Arteria carotis interna, a. carotis communis sin, aortabågen
Höger: Arteria carotis interna, a. carotis communis dextra, tr. brachiocephalicus, aortabågen.

Fråga 4.11 (2p+2p)

. a) Var ligger den del av primära motorcortex som försörjer högerhandens muskulatur (rita in på bilden)?

. b) Vilka symtom hade Reza fått om han drabbats av motsvarande stroke på andra sidan?

Svar 4.11

a)

b) Motsvarande symtom i vänster hand. Problem med intonation och prosodi. Svårt att få korrekt emotionell ton i talet.

Fråga 4.12 (3p)

Reza har fortfarande ganska god rörlighet/kraft i axeln men har klara problem med att röra handen. Varför tror du att så är fallet (detta är en vanlig bild vid hjärninfarkter)?

Svar 4.12

De proximala musklerna försörjs till stor del av indirekta motorbanor som omkopplas i hjärnstammen; cortico-reticulospinala banor. Här omkopplas ofta signalerna så de går bilateralt vidare till de nedre motorneuronen. Distal muskulatur försörjs mer specifikt av den kontralaterala motorbarken och i mindre mån av indirekta banor som är bilaterala.

Fråga 4.13 (3p)

Ashraf Mohebi (kvinna 76 år) kommer in till dig på universitetssjukhusets akutmottagning en torsdagkväll. För några timmar sedan fick hon plötsligt ont i huvudet, ett lätt illamående och svårt att röra höger arm och ben på ett normalt sätt. Då hon skulle gå till bilen för att åka till sjukhuset (hennes son körde) ramlade hon. Hon förklarar detta med att hon är lite yr och att hennes högra ben inte riktigt lyder. Symtomen har gradvis blivit något värre. I din undersökning noterar du att hon har något nedsatt kraft i höger arm och ben och att hon har svårt att utföra mer komplicerade rörelser på ett normalt sätt med högerarmen. Exempelvis har hon svårt med finger-näs testet och hon har en viss dysdiadokokinesi. Hon har ingen uppenbar afasi eller sensoriska bortfall.
Vad tror du Ashraf drabbats av? Motivera. Svaret bör innehålla både vilken typ av skada du tror att det är och var i hjärnan (struktur och sida) den sitter.

Svar 4.13

Du misstänker att cerebellum är skadad på höger sida. Detta stämmer väl med problemen att koordinera rörelser. Symtom som illamående och yrsel/ostadighetskänsla är också rimliga eftersom cerebellum är viktigt för balans. Med tanke på det snabba tillslaget är en stroke den troligaste orsaken. En stroke i storhjärnans vänstra sida (t.ex. i capsula interna) som påverkar motorbanorna är en annan möjlighet. Dock hade man kanske väntat sig ett mer tydligt och bredare funktionsbortfall (t.ex. afasi eller känselbortfall) vid en stroke i storhjärnan som är så stor att den påverkar både arm och ben.

Gertrud, 77 år, kommer in på rädda-hjärnan-larm där du (som kandidat), en neurolog och en radiolog står redo vid datortomografen (DT) för att ta hand om patienten.

Fråga 48 (1p). Varför väljs denna undersökning och vilken viktig information ger den?

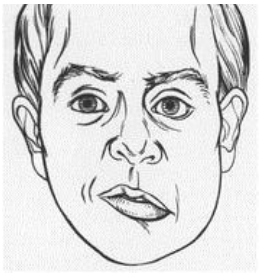
Svar 48 (1p). Datortomografi skiljer mellan hemorragisk och ischemisk stroke (man kan utesluta blödning). Den är dessutom snabbare, billigare och mer tillgänglig än magnetresonanstomografi.

Strax innan själva DT-undersökningen, gör neurologen en neurologisk bedömning enligt NIH strokeskala (NIHSS). Patienten berättar att hon helt plötsligt var oförmögen att använda vänster arm, varför hon ringde ambulans. DT huvud utesluter blödning som orsak och graderingen enligt NIHSS visar på tillräckligt höga värden och trombolysbehandling inleds.

Fråga 49 (3p). Motivera valet av behandling och redogör principiellt för vilka mekanismer som ligger bakom trombolysbehandlingens effekter!

Svar 49 (3p). Plasminogen aktivator (Actilyse – Alteplas som är ett rekombinant t-PA) är ett proteolytiskt enzym som katalyserar en reaktion där plasminogen omvandlas till plasmin. Plasmin är i sin tur ett enzym som bryter ned fibrintromben som orsakar den ischemiska stroken.

Efter inledande trombolysbehandling skickas Gertrud nu till sjukhusets strokeavdelning. Där utförs en överläkarbedömning. Överläkaren möter följande syn när han ser Gertrud (se bild till höger).



Fråga 50 (2p). Motivera vilken trolig diagnos överläkaren kan ställa utifrån ansiktets utseende?

Svar 50 (2p). Vänstersidig central facialispares, eftersom endast mungipan hänger och den övre ansiktsmuskulaturen är opåverkad.

Fråga 51 (3p). Till vilken del av hjärnan kan du lokalisera skadan utifrån detta fynd? Motivera ditt svar.

Svar 51 (3p). Vid en central facialispares mister man kontrollen av musklerna för kontralaterala nedre ansiktshalvan, dvs skadan sitter i motorcortex-ansiktets representation-gyrus precentralis på höger sida.

Vidare får Gertrud göra testet som syns nedanför (fast sittande). Detta test genomförs blundande med patientens händer uppsträckta och handflator lätt supinerade. En opåverkad (frisk) person kan stå i detta läge ett bra tag. Tyvärr så uppvisar Gertrud ett positivt så kallat ”armar-framåt sträck”-test efter några sekunder.

Fråga 52a (2p). Vad innebär ett positivt ”armar-framåt sträck”-test?
Fråga 52b (2p). Förklara mekanismerna bakom armar-framåt sträck testet!

Svar 52a (2p). Pronation och eventuell sänkning av ena handen är ett tecken på lätt armpares beroende på övre motorneuronskada.
Svar 52b (2p). Vid skada i övre motorneuron är pronatorerna i armen starkare än supinatorerna varför armen proneras.

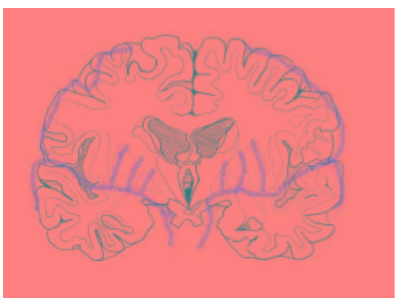
Postiva fynd neurologiskt status: Central facialispares vänster ansiktshalva, motorik vänster arm nedsatt, lätt ataxi/ motorikstörning vänster ben, taktil neglekt vänster arm, vänstersidig homonym hemianopsi.

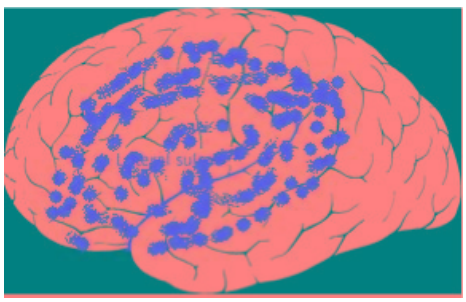
Fråga 53 (3p). Utifrån dessa fynd, vilket kärl är drabbat och härled detta kärl till arcus aortae.

Svar 53 (3p). Arteria cereberi media-a. carotis interna-a.carotis communis-hö:truncus brachiocehalicus=>arcus aortae/vä: arcus aortae.

Fråga 54 (3p). Rita in a. cerebri medias försörjning, ange och markera på bilderna nedan de områden som har drabbats av ischemi enligt de positiva neurologiska fynden.

Svar 54 (3p). Lateral vy: Arteria cerebri medias blodförsörjning.
Frontalsnitt: Motoriska/sensoriska homunculus för arm och ansikte. Samt höger tractus opticus (hemianopsi).





Således kliniska tecken till en högersidig supratentoriell infarkt med kortikal och subkortikal utbredning, troligen parietotemporalt.

Fråga 55 (2p). Vad menas med att skadan är supratentoriellt belägen? Motivera ditt svar genom att beskriva anatomin och uppbyggnaden som förklarar denna term.

Svar 55 (2p). Dura bladen: Falx cerebri, tentorium cerebelli och dess 3-D struktur. Med supratentoriellt menas att skadan är ovanför tentorium cerebelli, alltså sitter skadan i den ena hemisfären.

Gertrud hade från början ingen uppenbar påverkan på talet men efter en dag på strokeavdelningen märker man en liten förändring i talets intonation.

Fråga 56 (2p). Vilken skadelokalisation skulle kunna förklara besvären? Motivera ditt svar!

Svar 56 (2p). Motsvarande Wernickes område på höger sida kan vara påverkat - detta område är involverat i intonationen av talet.

Du träffar Rune 69 år på vårdcentralen dit han kommit för en rutinkontroll av blodtryck som han får medicinering för. Rune är änkeman sedan 6 år, spelar bridge och är ganska överviktig. Han mår bra men har känt sig lite trött på sistone. Han undrar därför om han möjligen kan ha haft en stroke – en av hans vänner fick en stroke för ett år sedan och har som ett av symtomen blivit väldigt trött.

Fråga 57 (3p). Har Rune några riskfaktorer för stroke? Finns det några fler du kan fråga efter (eller leta i journalen)?

Svar 57 (3p). Runes ålder och övervikt är riskfaktorer. Likaså är högt blodtryck (liksom hjärtsjukdomar som t.ex. förmaksflimmer/klaffel) men det är ju under kontroll. Du frågar honom om rökning, hereditet, stress och motionsvanor och kollar i journalen efter diabetes och blodfettsvärden.

Ana-Maria 68 år gammal kommer in till akutmottagningen. Du är röntgenjour och får en remiss från akutläkaren med anamnesen: 'Rädda-hjärnan larm'! Sedan en dryg timme har patienten talstörningar. Hon har svårt att förstå uppmaningar och ger nonsenssvar. Inga neurologiska bortfall i övrigt. Tacksam för bedömning.

Fråga 58 (2p). Vilken undersökning har akutläkaren beställt och varför?
Ana-Maria har svårt att förstå uppmaningar och ger flera nonsenssvar, men har inga neurologiska bortfallssymptom i övrigt.

Svar 58 (2p). DT huvud **(1p)** för att utesluta blödning som är kontraindikation till en eventuell trombolysbehandling eller för att utesluta annan orsak än stroke till symtomen vilket också är en kontraindikation till en eventuell trombolysbehandling

Fråga 59 (3p). Med tanke på symtomen: hur skulle du vilja benämna denna talstörning och hur skulle du resonera omkring läget för den troliga hjärnskadan ritad i en teckning. Motivera ditt svar!

Svar 59 (3p). Hennes nonsenssvar tyder på impressiv/sensorisk afasi **(1p)**: med påverkan på det bakre språkområdet, Wernicke **(1p)** troligast på vänster sida **(1p)** då detta är vanligast hos såväl höger- som vänsterhänta.

Fråga 65 (1p). Tolka CT-bilden!

Svar 65 (1p). Färskt subduralhematom på vänster sida med kraftigt expansiv effekt och överskjutning åt höger.

Röntgenutlåtandet beskriver en utbredd färsk subduralblödning med kraftig expansiv effekt och en transtentoriell herniering av uncus på vänster sida. Vänster sidoventrikel är komprimerad och mesencephalon är förskjuten åt höger. Blödningen är troligen postoperativt betingad.

Fråga 66 (4p). Förklara begreppet transtentoriell herniering och dess anatomiska ursprung. Rita!

Svar 66 (4p). Hjärnan omges av dura mater/ durablad: falx cerebri och tentorium cerebelli som indelar kraniet i supra- och infratentoriella rum. Durabladen och skallbenet är hårda och vid en svullnad eller expansivitet intrakraniellt kommer hjärnvävnaden att pressas ned mot tentorieslitsen. Detta orsakar inklämning mot hjärnstammen. Det omvända kan också inträffa om det är svullet/expansivt i bakre skallgropen, då kan en omvänd herniering uppåt över tentorieslitsen kan inträffa.

Ana-Marias tillstånd upptäcktes i god tid eftersom sköterskan uppmärksammade hennes ptos och vidgade pupill unilateralt på vänster sida.

Fråga 67 (2p). Med vetskap om fyndet från CT-undersökningen, kan du förklara varför ögat har drabbats på detta vis?

Svar 67 (2p). Kontralaterala storhjärnspedunkeln kan påverkas om trycket blir så stort så att hjärnstammen trycks mot motsatta sidans tentorieslits. Här går fibrer i kortikospinala banan som mer caudalt kommer att korsa över till motsatta sidan och innervera vänstra sidans muskulatur.

6a. Neurodegenerativa sjukdomar

Sjukdomar som långsamt förtvinar nervsystemet

Inlärningsmål:
- *Nivå B:*
  - *Reglering av högre funktioner såsom stämningsläge, motivation, emotion, minne och kognition.*
  - *Degenerativa mekanismer, inlagringsprocesser och inflammationsprocesser i nervsystemet.*
- *Nivå C:*
  - *Mekanismerna bakom farmakologisk behandling av sjukdomar i CNS.*
  - *Principerna för samspel mellan arv och miljö i psykiatriska sjukdomarnas patogenes.*

Denna delen berör neurodegenerativa sjukdomar generellt - främst patofysiologin.
Separata delar i kompendiet görs för sjukdomarna Parkinson, Huntington och Alzheimer.

Sjukdom	Patologi	Komponent som inlagras	Lokalisation
Parkinsons	Lewy bodies	alfa-synuclein	intracellulärt
Huntington		Huntingtin	intracellulärt
Alzheimers	Senila plack Neurofibrillära nystan	Beta-amyloid Tau	<- extracellulärt <- intracellulärt

ÖVERGRIPANDE

✦ Neurodegenerativa sjukdomar

Kategori av sjukdomar som långsamt förtvinar nervsystemet. Påverkar primärt neuron i hjärnan. På sikt leder dessa sjukdomar till neurologiska symtom och funktionshinder. Sjukdomarna uppträder oftast senare i livet på grund av förändringar som leder till progressiv degeneration av neuron. Dessa sjukdomar går inte att bota. Det finns många likheter hos patogenesen hos dessa sjukdomar på cellulär nivå, t.ex. aggregation av felveckade protein.

Vanliga exempel:
- *Parkinsons sjukdom*
- *Huntingstons sjukdom*
- *Alzheimers sjukdom*
- *ALS*

Neurodegenerationen drabbar primärt neuron som är sammankopplade via funktion istället för av anatomisk position i hjärnan. Många av dessa sjukdomar associeras med ackumulation av abnormala proteiner vilket är ett histologiskt kännetecken för sjukdomarna. En viktig men osvarad fråga är varför dessa abnormala proteiner ansamlas i och påverkar främst specifika sorters neuron - eftersom detta involverade proteinet normalt uttrycks i hela nervsystemet.

Kliniska manifestationen av dessa sjukdomar bestäms av mönstret av neuronal dysfunktion:
- Cerebrala cortex: Påverkat minne, språk, förståelse, planerande (alla komponenter i demens).
- Basala ganglier: Rörelsesjukdomar.
- Cerebellum: Ataxi
- Motorneuron: Svaghet

Trots att många neurodegenerativa sjukdomar har selektiva mål i tidiga sjukdomsförloppet så drabbas andra delar av hjärnan senare i förloppet.

> T.ex. så är Huntingtons sjukdom en rörelsesjukdom i tidiga förloppet och senare påverkas cortex vilket leder till kognitiva förändringar också.

Många neurodegenerativa sjukdomar leder tillslut till demens.

Kliniska kännetecken:
- Smygande, progressivt förlopp
- Stor förlust av kognitiva funktioner -> Förlust av autonomi och ADL
- Förkortar livslängden (t.ex. vid demens dör man in genomsnitt 10 år efter diagnos)
  - *”Viktigt att förstå att detta verkligen är dödliga sjukdomar”*

Gemensamma karaktäristika i patogenesen:
- Selektiv och progressiv död/dysfunktion av nervceller
- CNS atrofi
- Patogenes är dåligt känd, men tydligt multifaktoriell! (genetik, miljö, metabolism, åldrande faktorer)
- Ökad oxidativa vävnadsskador
- Minskad mitokondrie och axonal transport
- Progressiv cellatrofi och apoptos
- Minskad neurotransmittor produktion
- Ökad mängd inflammatoriska lipidmediatorer och cytokiner
- Ackumulering abnorma proteinfragment

PATOFYSIOLOGI

✦ Protein-felveckning

Ett felveckat protein kan aggregera (ofta med andra komponenter) vilket leder till amyloid sjukdom.

Felveckning tros både leda till ”loss of function” och ”gain of toxicity”.

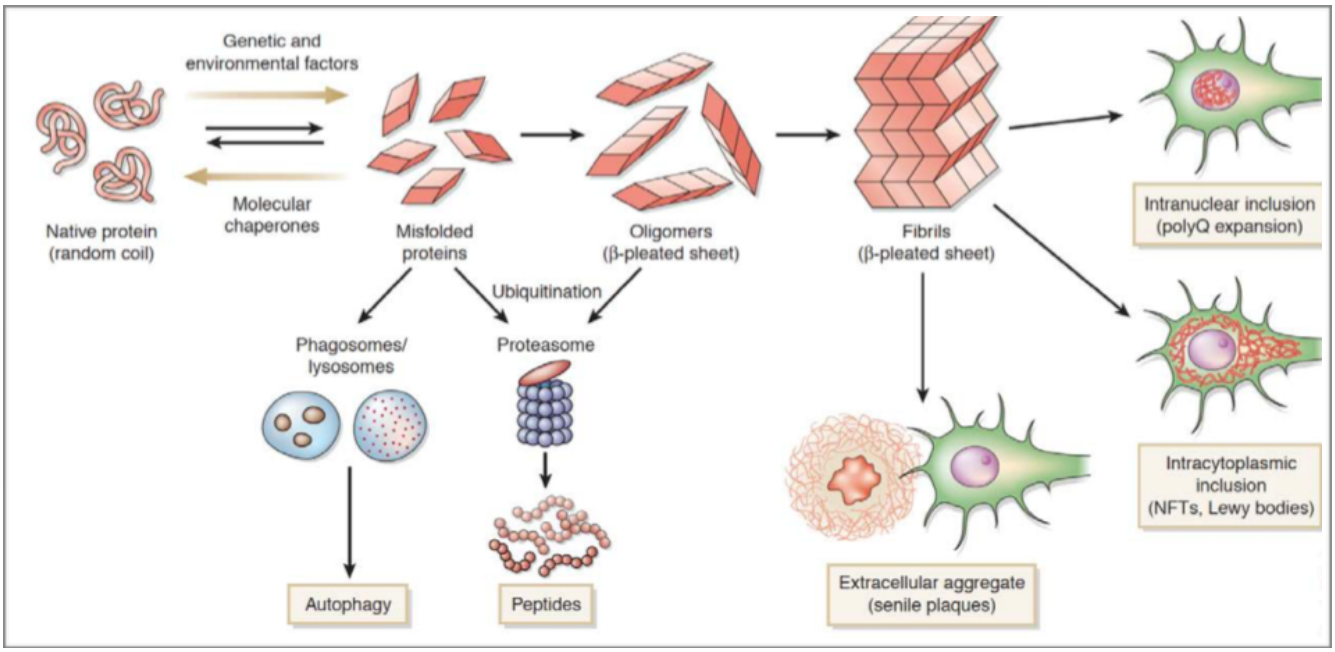
Specifikt protein kan inte utföra sin normala funktion (”loss of function”) pga:
- Felveckning som påverkar funktionen
- Inte transporteras till rätt lokal pga felveckning

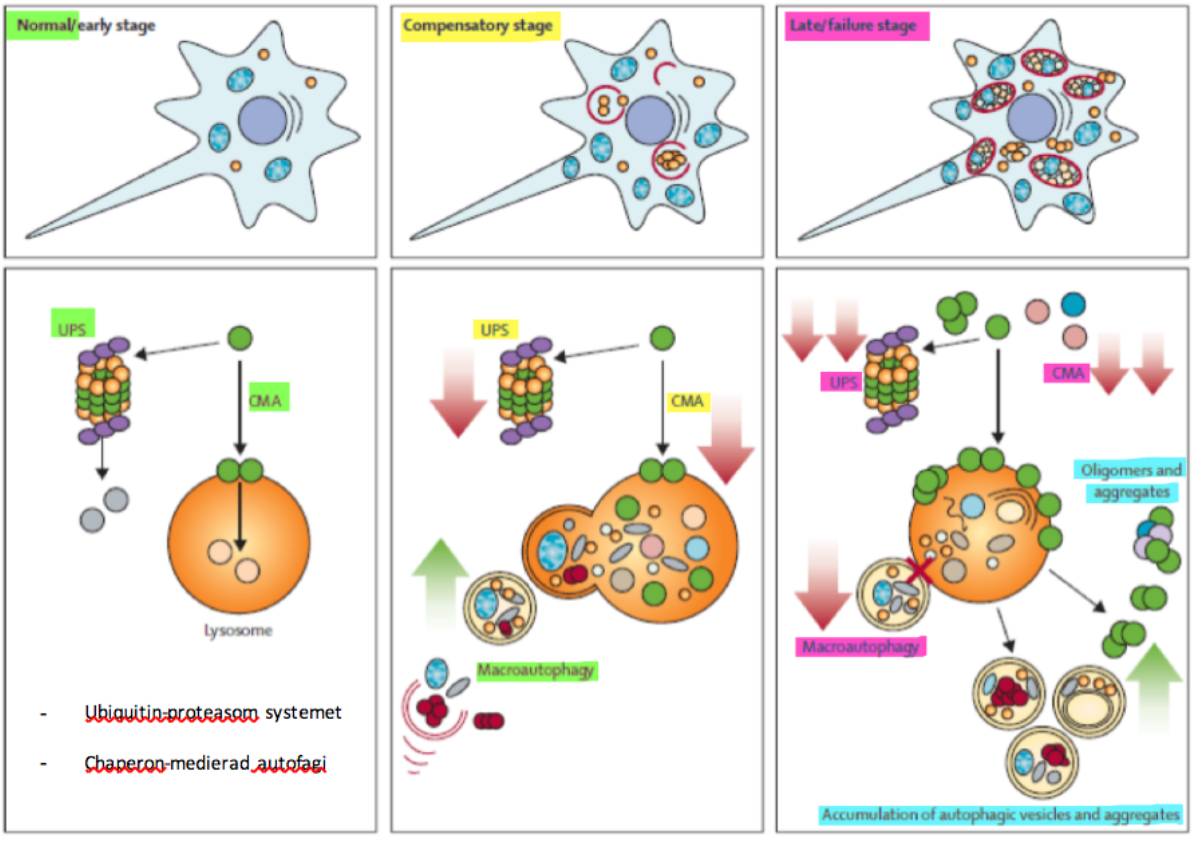
I neurodegenerativa sjukdomar tycks cellulära funktioner försämras av interaktion mellan aggregerade proteiner och cellulära komponenter (”Gain of toxicity”). Denna försämring är associerad med tecken på förhöjd oxidativ stress. Okänd mekanism.

Hur leder felveckning till aggregat?
Finns olika anledningar till att protein felveckas.
Felveckade proteiner kan klumpas ihop. Cellen har mekanismer för att ta bort enkla felveckade protein (lysosom och proteasom).

Om 5-15 proteinkopior sitter ihop kallas det oligomerer. Dessa kan i viss mån tas bort av ubiquitinering -> proteasom.

Fibrill är större aggregat. Dessa kan ej cellen ta bort. Dessa kan bilda extracellulära senila plack eller intracellulära Lewy bodies eller neurofibrilära nystan.





Först UPS och CMA funkar normalt. När de sviktar så kompenserar cellen med ökad makroautofagi. Vid mer belastat system så räcker inte det -> proteiner ansamlas i vesiklar och fritt i cellen.

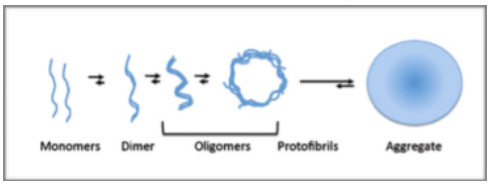
Nedsatt funktion i dessa system leder till minskad förmåga att ta hand om aggregat -> ökad risk för sjukdom.

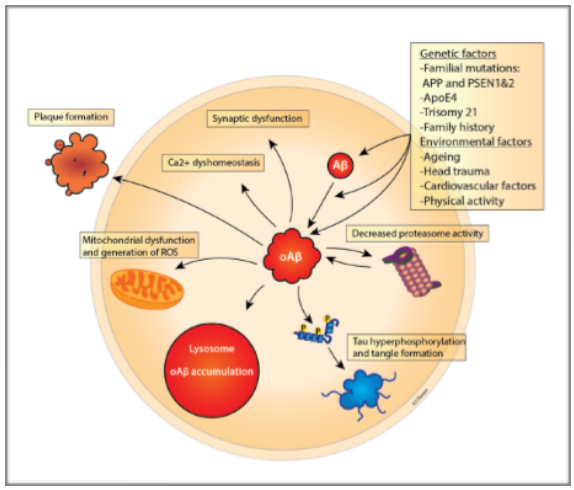
Vid neurodegenerativa sjukdomar sker en nedsättning av autofagi-systemet. Detta leder till apoptos.

En annan störd mekanism vid neurodegenerativa sjukdomar är sortering av last i celler. ”Retromerer” reglerar vart saker tar vägen, t.ex. transport, nedbrytning, etc. -> detta påverkar cellens funktion.

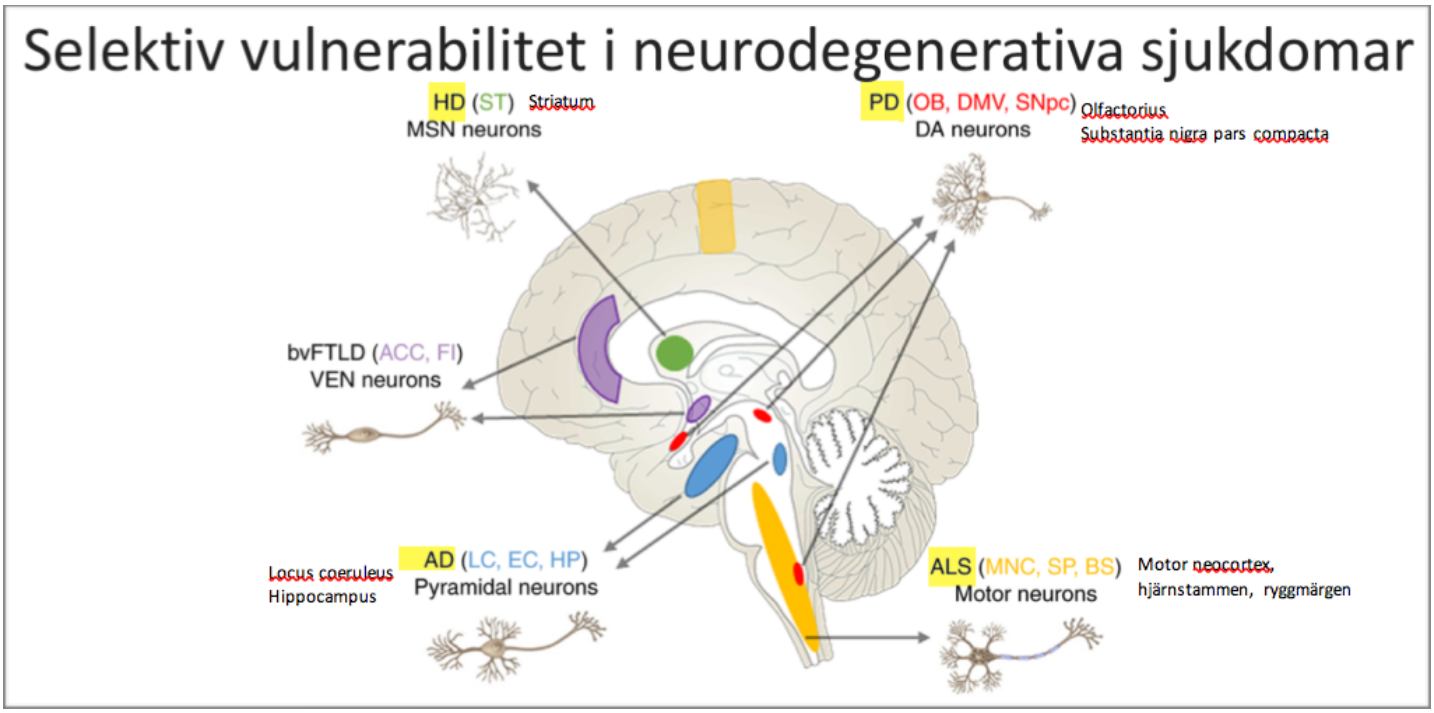
✦ Generell patogenes bakom neurodegenerativa sjukdomar

Liknande patogenes-mekanismer hos olika neurodegenerativa sjukdomar.
Mycket likheter på cellulär nivå. Viktiga system hos neuron störs -> celldöd.



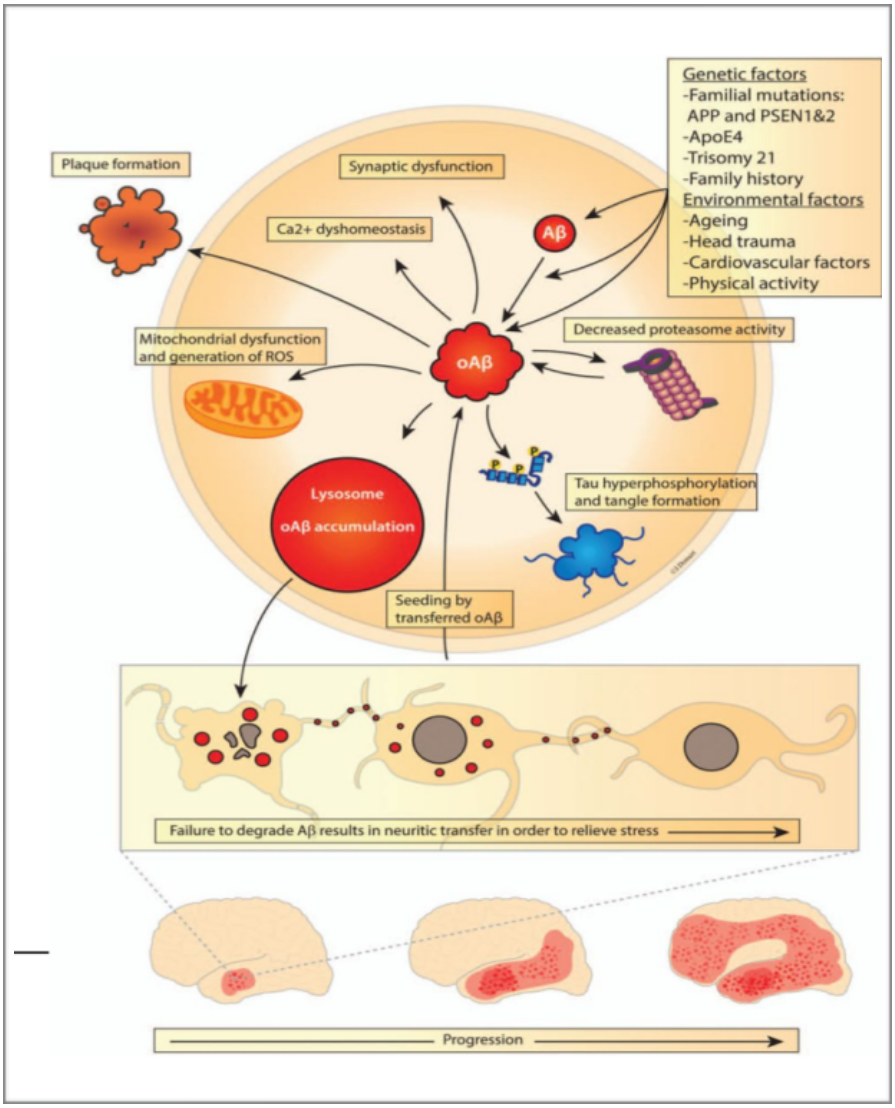


Mekanismer:
1. Proteinackumulering (toxicitet)
2. Mitokondrie dysfunktion (ROS)
3. Proteosom dysfunktion
4. Cargodysfunktion (transport, lysosom, lewy bodies)
5. Inflammation (ROS)
6. Lysosomdfunktion (Lewy bodies)
7. Prion liknande spridning (seeds, tight junctions, endosomer)

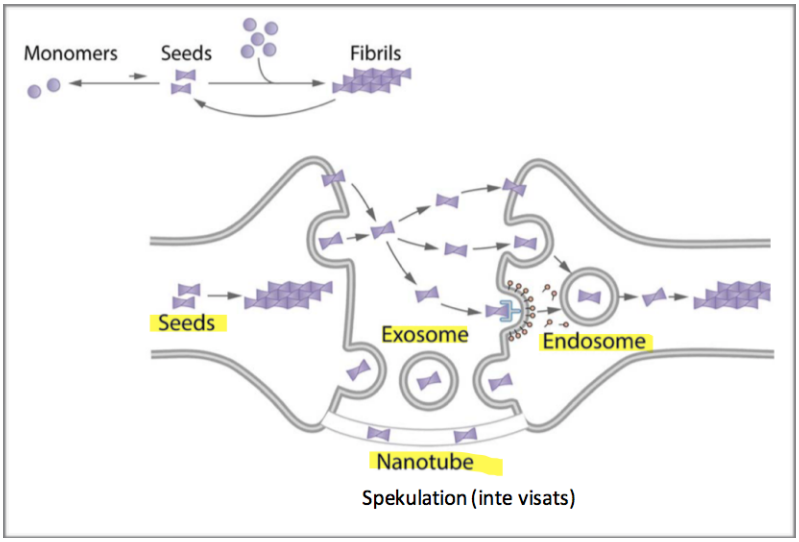


Vi vet inte riktigt varför det är så selektivt vilka delar av hjärnan som drabbas i tidiga fasen.

Varför progress?
Vad är kopplingen med att en cell blir sjuk och att hela hjärnan blir sjuk. Tidigt drabbas selektiva delar av hjärnan. Utbredningen är inte slumpmässig, utan följs anatomiskt från där det startar. Aggregat i nervcell kan spridas till närliggande nervceller.



Dysfunktion i nedbrytning av beta-amyloid leder till ”neuritic transfer” för att minska stressen i cellen.
Alltså så kastar den drabbade cellen över sina problem på andra celler.



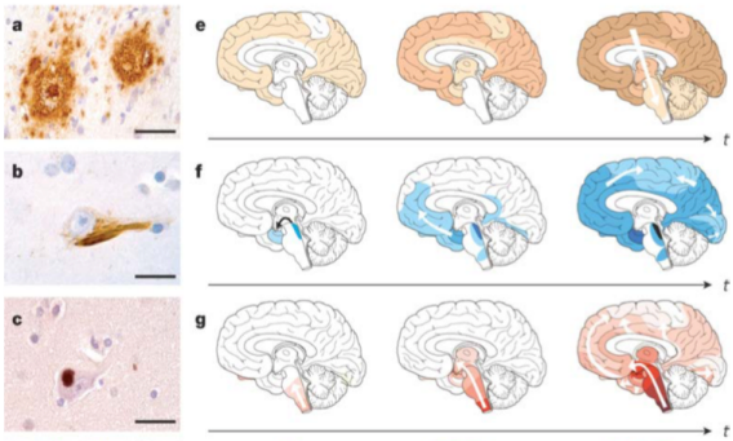
Mekanismer för ”prion-lik spridning”.
Små ”seeds”/oligomerer sprids från sjuka till friska celler.

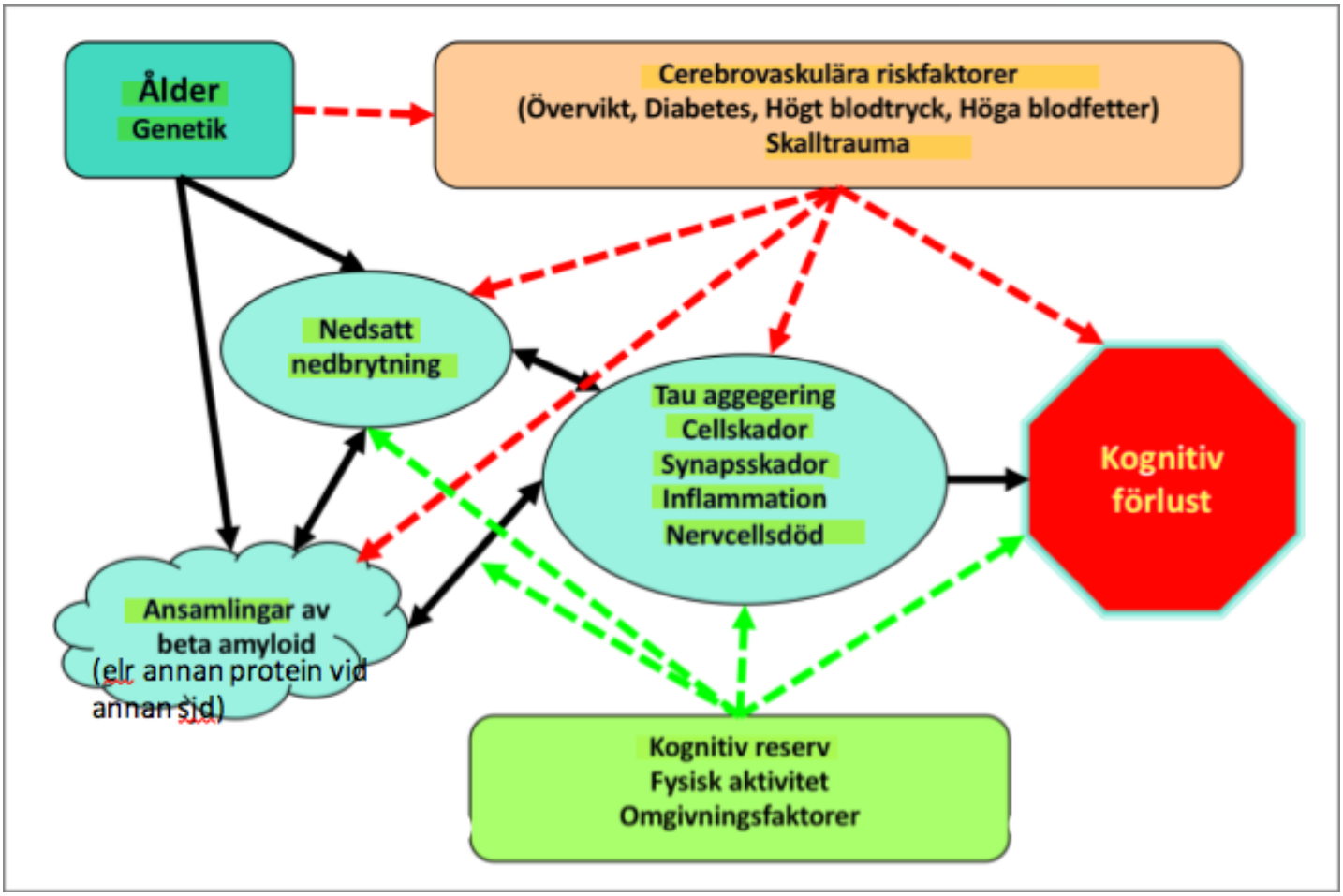
Prion-lika egenskaper i neurodegenerative sjukdomar

Aβ deposits, senile plaques
Alzheimer's disease

Tau inclusion, neurofibrillary tangle
Alzheimer's disease and Fronto-temporal lobar degeneration

α-Synuclein inclusion, Lewy body
Parkinson's disease and Lewy body dementia



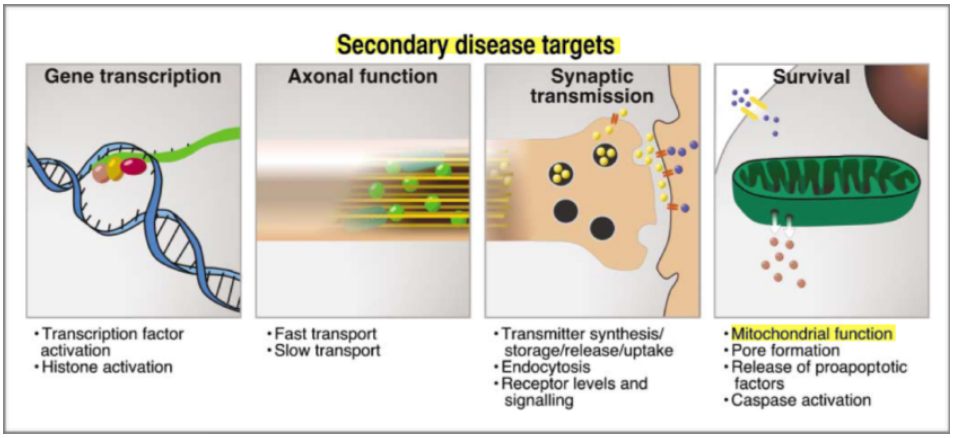


Patogenes blir till klinisk manifestation
Det sker väldigt olika för olika patienter medan den kliniska manifestationen ser likadan ut.

Detta är ej heltäckande men det är ett förenklat sätt att resonera kring enligt föreläsaren:

	mutation	Nedbrytningssystem	transportsystem	Mitokondrier/oxstress
Pat 1	3	0,5	0	0,5
Pat 2	0	1 (+1 senare)	1	1
Pat 3	1	1	1	1

Vid 4 poäng -> sjuk.
Därför är de unga ofta friska trots mutationer. När andra system skadas senare får de klinisk manifestation.



ÖVRIGT

Kort om ALS
Amyotrofisk lateral skleros (ALS) är en neurodegenerativ sjukdom som drabbar övre motorneuron i motorcortex och nedre motorneuron i ryggmärgen och hjärnstammen.

Namnet kommer från att den celldöd hos nedre motorneuron leder till denervation av muskler och atrofi av musklerna (=”amyotrofisk”). ”Lateral” kommer från att främst den laterala delen av ryggmärgen drabbas -> ”tractus corticospinalis”.

Celldöd hos övre motorneuron leder till spastisk pares, hyperreflexicitet, pos. babinkis tecken.

Ej sensorisk påverkan, men ofta kognitiv påverkan som demens.

Ej lång överlevnad.

Finns ärftlig form hos 10%, autosomal dominant, symtom vid yngre ålder. Annars främst sporadisk.

Polygenetisk påverkan. Den vanligaste (20% av fallen) är mutation i ”SOD-1” -> felveckning av protein -> ansamlas i neuron -> celldöd.

Stephen Hawkings långa liv med sjukdomen var ett bevis på att det finns undantag som kan leva väldigt länge med ALS.

TENTAFRÅGOR

Fråga 6.8 (3p+4p+3p)

Vid både Parkinsons sjukdom, Lewykroppsdemens och Alzheimers sjukdom degenererar nervceller. Förklara följande för dessa sjukdomar (betona gärna likheter och skillnader):

. a) Vilka celler drabbas?

. b) Vilka är de molekylära/cellulära mekanismerna som ligger bakom degenerationen och vad ser man på histologisk nivå?

. c) Vad man vet om orsakerna/etiologin till sjukdomarna.

Svar 6.8

. a) *Vid Parkinsons sjukdom degenererar bland annat dopaminerga celler i mitthjärnan. Substantia nigra drabbas oftast hårdare än de dopaminerga cellerna i ventrala tegmentum. Även om det är dessa cellers död som ger de mest typiska symtomen skall man komma ihåg att nervceller på andra ställen i hjärnan (t.ex. delar av hjärnstammen)också ofta drabbas – även tidigt i förloppet.*
Vid Alzheimers sjukdom drabbas temporalloben hårt, i synnerhet området entorhinalcortex och intilliggande områden. Skadorna sprids sedan till exempelvis frontal och parietallob. Jämfört med Parkinsons sjukdom slår den hårt mot barkområden och först senare mot djupa strukturer medan det är tvärt om vid Parkinsons sjukdom.
Vid Lewykroppsdemens drabbas både kolinerga celler, temporalobsområden som hippocampus och dopaminerga celler.

. b) *Parkinsons sjukdom: Alfa-synuklein, Lewy-kroppar. Alzheimers: APP klyvs av gamma och beta-sekretas till beta-amyloid vilket kan aggregera och bilda plack. Fosforylerat Tau bildar nystan. Vid Lewybodydemens ses lewykroppar spridda över stora delar av hjärnan – bland annat i hjärnbarken. Inte sällan ses även Alzheimerliknande patologi (i synnerhet plack) i hippocampus. Histologiskt ses vid samtliga dessa tillstånd en varierande grad av aktiverade mikroglia och astrocyter (inflammatorisk aktivitet).*

. c) *Orsakerna till både Parkinsons och Alzheimers sjukdom har en genetisk komponent. En mycket liten del av fallen är direkt ärftliga. Vid Alzheimers sjukdom är det vid sådana fall ofta orsakat av mutationer i genen för APP eller presenilin 1 eller 2. En ökad risk att insjukna finns också om man har vissa typer av genvarianter av ApoE. Även vid Parkinsons sjukdom finns vissa alleler som orsakar ökad risk – t.ex. alpha-synuklein, LRRK, PINK och DJ-1. Förutom de genetiska orsakerna tror man miljöfaktorer kan vara viktiga. Bland annat kan exponering för gifter öka risken för Parkinsons sjukdom. Ålder är också en viktig riskfaktor.*

6b. Parkinsons sjukdom

Rörelseproblem, stelhet och skakningar

Klinisk tabell

Epidemiologi	1% av befolkningen över 60 år.
Symtom/ Kliniska tecken	Klassiska triaden: - Vilotremor - Bradykinesi - Stelhet med kugghjulsfenomen
Utredning	- Parkinsontriaden! (2 av 3) - Uteslut andra orsaker till parkinsonism
Behandling	Öka mängden dopamin i hjärnan. Levodopa!

Patofysiologisk tabell

Etiologi/Riskfaktorer	Vanligast sporadiskt men kan vara familjär i vissa fall. Pesticider och ärftlighet är riskfaktorer.
Kortfattad patogenes	Mutation -> ackumulation av alfa-synuclein -> aggregation i SNpc -> lewy bodies bildas i neuron som sedan degenererar -> minskad DA i nigrostriatala nervbanan -> signalering i basala ganglier går mot hämning av thalamus -> minskad motorik.

ÖVERGRIPANDE

✦ Parkinsonism

”Parkinsonism” = Symtom som liknar parkinsons sjukdom.

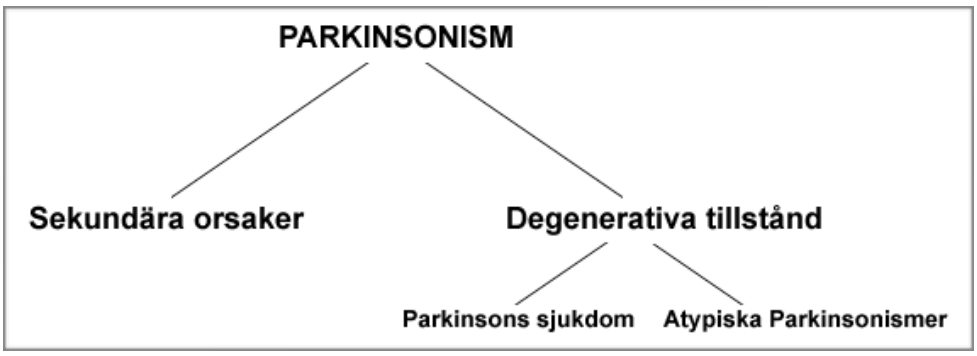
Kan bero på:
- Parkinsons sjukdom
- Alkoholinducerad
- Läkemedel (t.ex. biverkning av antipsykotika)
- Andra CNS sjd. (cancer, stroke)
- Ärftlig essentiell tremor

Ärftlig essentiell tremor:

Vet ej orsak. Finns ingen synbar strukturförändring.
Får tremor vid aktivitet, så fort man tänker på en rörelse. Vid precisionsarbete blir det värre desto närmare målet.
Motsats från vid parkinsons sjukdom -> då är det tremor vid vila och ingen tremor vid rörelse.

Vid både essentiell tremor eller parkinsons sjukdom är det svårt att dricka kaffe. Vid E.T. så har man svårt att göra den precisa rörelsen för att ta upp koppen till munnen och vid P.S. börjar man skaka då man i vilande läge långsamt dricker den varma drycken.

Vid Parkinsons är det tremor vid ”Park-ering”

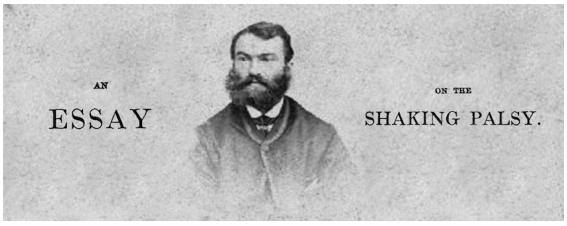


✦ Parkinsons sjukdom

Parkisons sjukdom är en kronisk progressiv neurodegenerativ sjukdom som medför tilltagande motoriskt och ibland även kognitivt handikapp. Sjukdomen går ej att botas men det finns symtomatisk behandling.

De första symtomen kommer vanligen efter 55 års åldern. De flesta som får sjukdomen är gamla men det behöver man inte vara, finns en mindre vanlig juvenil form som drabbar yngre åldrar.
Ca 1% över 60 år får P.S. och det är vanligare hos män.

Orsaken till sjukdomen är ej helt klarlagd. Ibland tros orsaken vara genetisk.



James Parkinsons

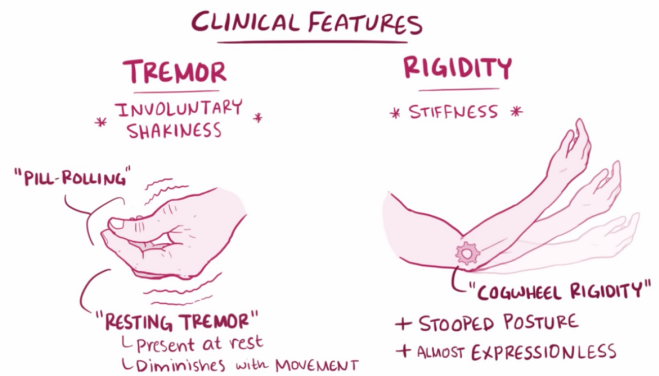
Symtomen debuterar gradvis och smygande och är till en början ganska allmänna vilket gör det svårt att uppfatta sjukdomen tidigt. Symtomen blir värre efter flera år (15-20 år) då det är en ”progressiv sjukdom”. Besvären börjar oftast i ena kroppshalvan, men uppstår så småningom i andra halvan också. De första symtomen är ofta milda obehag i arm elr ben. Fumligare gång, sämre handstil.

Klassiska triaden: (de första huvudsymtomen)
- Vilotremor
- Bradykinesi (minskad rörlighet)
- Stelhet med kugghjulsfenomen (+ ”maskansikte” = stel mimik, ser sur/allvarlig ut hela tiden)

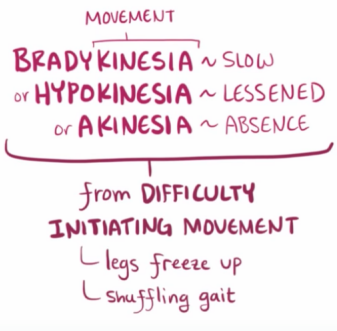
Kroppen skakar i vila. Börjar oftast med en hand, tummen rör sig mot pekfingret. Senare sprider sig darrningar till benet på samma kroppshalva och sedan till andra sidan av kroppen. Skakningar upphör kortvarigt när man rör sig aktivt. T.ex. skakar handen vilandes på bordet, slutar skaka när man sträcker sig efter glaset och börjar skaka när glaset förs närmare munnen och rörelsen stannar upp.

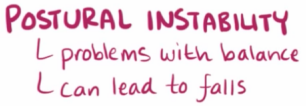
Sämre rörelseförmåga. Rörelserna blir långsammare och svårare att sätta igång. Skriva går långsamt, handstilen blir mindre. Allt som kräver smidiga rörelser blir svårt. Det kan också ta längre tid att ta beslut om situationer. Världen känns som att den går för fort.

Musklerna blir stela och känns tröga när man rör sig. Känner sig begränsad och trött. Kan också få ont i olika delar av kroppen, ofta ryggen och axlarna. Stel mimik. Den ofrivilliga muskelspänningen (rigiditet) förekommer först lokalt i någon kroppsdel (”dystoni”) men sprider sig sedan i hela kroppen.



De tre första är tidiga tecken.





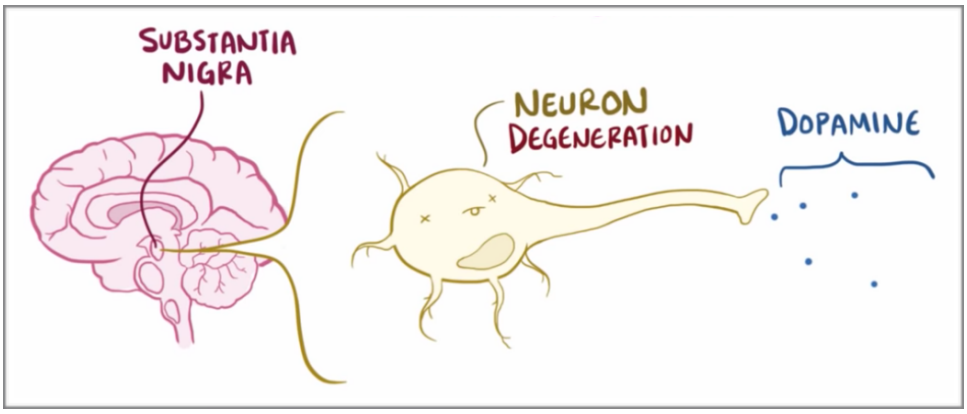
Instabil hållning är ett sent tecken.

Simultankapaciteten kan försämras, svårt initiera rörelser och att göra flera saker samtidigt. Svårt att fulfölja en rörelse om du blir avbruten av en fråga. Om man stannar upp är det svårt att starta rörelsen igen. Med tiden krävs det koncentration för att röra sig -> spontana rörelser försvinner.

Andra symtom: (ingen får alla symtom utan det varierar)
- Lågt blodtryck -> yrsel
- Hård i magen, förstoppning (långsamma mag-tarmkanalrörelser)
- Urinträngningar
- Minskad sexuell lust, impotens
- Försvagad röst, svårt att tala
- Svårt att känna smaker och dofter
- Nedstämdhet pga brist på energi pga sjukdomen
- Sömnproblem
- Demens

Sjukdomsförloppet brukas delas in i tre faser:
1. Tidiga fasen: Läkemedelsbehandling fungerar mycket bra.
2. Fluktuationsfasen: Läkemedelseffekten sitter inte i lika länge, symtomen återkommer i perioder trots behandling, så kallat ”dosglapp”.
3. Komplikationsfasen: Besvären försvåras ytterliggare, tillståndet svänger snabbt och ofta mellan nedsatt rörlighet, att kunna röra sig vanligt och överrörlighet - s.k. ”on/off-fenomen”.

Vid P.S. sker degeneration av neuronen i substantia nigra som tillverkar dopamin -> hjärnan får det svårare att kontrollera nervsignalerna som styr motoriken.



Det pigmentiserade mörka området substantia nigra försvinner gradvis vid P.S. Man kan se ”Lewy bodies”.

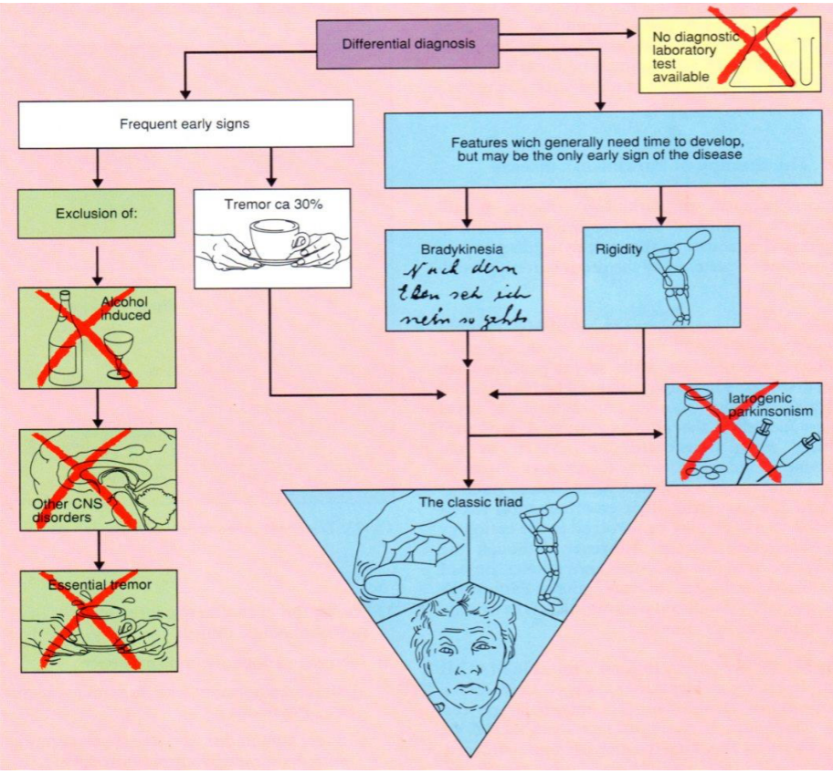
K L I N I S K T

✦ Epidemiologi

I Sverige finns ungefär 20 000 personer med P.S.
Ca 1% av befolkningen över 60 år får P.S.
Vanligaste insjuknande kring 60-års åldern. Dock ej ovanligt med insjuknande kring 30-års åldern.
En av de vanligaste neurologiska sjukdomarna.

✦ Symtom/Kliniska tecken

Klassiska triaden:
- Vilotremor
- Bradykinesi (minskad rörlighet)
- Stelhet med kugghjulsfenomen (+ ”maskansikte” = stel mimik, ser sur/allvarlig ut hela tiden)



Finns inget diagnostiskt laboratoriskt test -> gå på kliniska manifestationer.
Viktigt att utesluta andra orsaker för parkinsonism.

Även demens, kognitiva symtom, depression, postural instabilitet, framåtlutad gång, mikrografi, etc.

Ofta halvsidiga symtom tidigt. Senare blir även den andra sidan påverkad men den sidan som blev dålig först brukar fortsätta att vara relativt värre.

Ej någon muskelsvaghet vid P.S. - viktig skillnad från andra sjd. som påverkar motorcortex eller corticospinala banan.

Dyskinesi = Onormala, ofrivilliga rörelser som främst drabbar armar och ben. Vanligt i samband med sjukdomar i basala ganglierna. Tremor kan räknas in här.

Symtombilden varierar kraftigt mellan olika individer.

Icke-motoriska symtom:
- Nedsatt luktsinne (år-decennier innan motoriska symtom).
- Depressions-liknande symtom (tros bero på behandling med L-DOPA).
- Ökat blodtryck?

    När DA-celler dör så kan istället 5-HT-celler metabolisera vidare L-DOPA till DA. Detta prioriteras av cellerna som slutar producera 5-HT som är viktigt för att reglera stämningsläge -> depression-liknande symtom.

    L-DOPA i systemblodet kan hinna metaboliseras vidare till noradrenalin/arenalin vilket påverkar blodtrycket.

✦ Utredning

Det finns inga diagnostiska prover. Därför ställs diagnos utifrån klinisk undersökning!

- Använd parkinsontriaden! (2/3 av dessa krävs för diagnos)
- Uteslut andra orsaker till parkinsonism (t.ex. atypisk parkinsonism eller sekundära orsaker)
- Eventuell MRT (atrofi i substantia nigra)

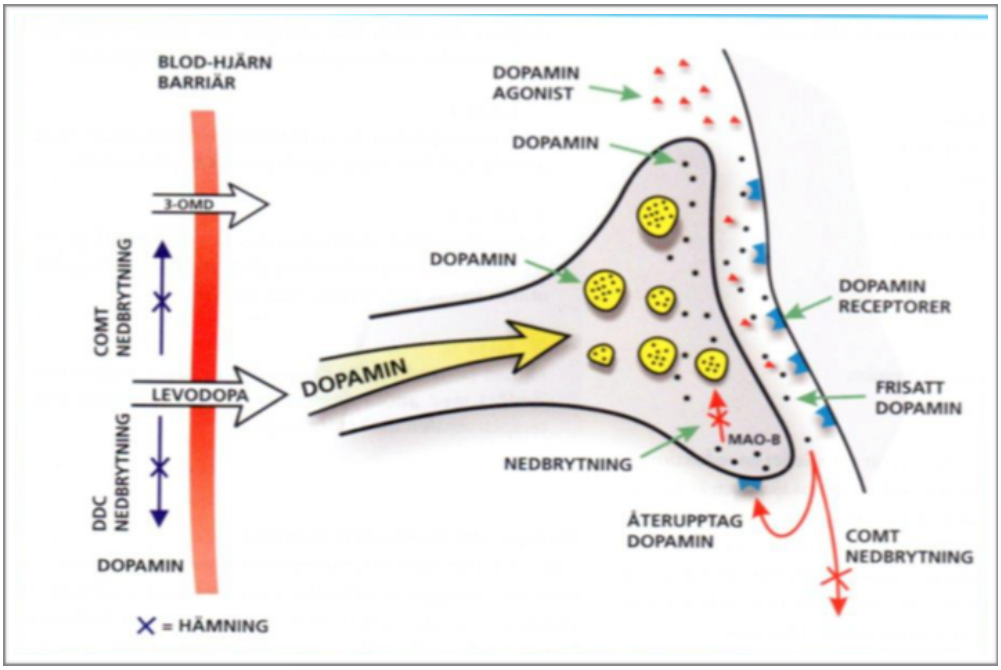
    Parkinsons sjukdom kännetecknas av:
    - Parkinsonsyndromet
    - Gott svar på levodopabehandling
    - Degeneration av nigrostriatala systemet

Liknande diff.diagnoser gör att det är vanligt med feldiagnostisera P.S.
15% som får diagnosen visar sig senare ha ”atypisk parkinsonism”.

✦ Behandling

Grunden i behandlingen är att öka mängden dopamin i hjärnan!

- LEVO-DOPA
- Dopa-karboxylashämmare
- Dopaminagonist
- COMT-hämmare, MAO-hämmare

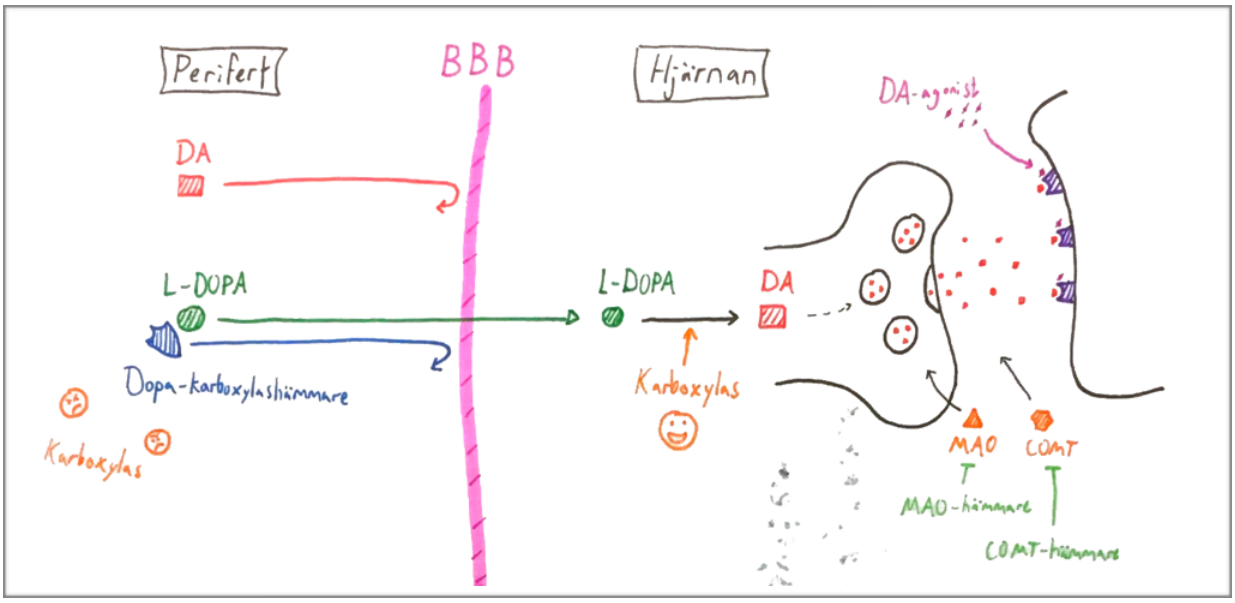


Till skillnad från DA så kan precursern LEVO-DOPA ta sig förbi BBB och väl inne i neuronen metaboliseras till DA. Förutom det så ger man lm som hämmar nedbrytning av LEVO-DOPA och DA (COMT-hämmare, MAO-hämmare). Dessutom ger man återupptagshämmare som ökar mängden DA?

Till sist ges även dopaminagonist.
Allt ökar mängden DA vid synaptiska klyftan.

Dopa-karboxylashämmaren är en trogen livvakt till levodopa ända tills BBB då den inte klarar av att följa med, faller till marken och skriker *"fortsätt utan mig levodopa, jag håller bara tillbaka dig härifrån!"*
- "NEEEJ, du är som en bror för mig!" :O
- "Mitt jobb här är klart, fullfölj ditt öde och bli dopamin!" :'(

När levodopa tagit sig förbi BBB så omvandlas den till DA via "Dopa-dekarboxylas" främst inom nigrostriatala neuron. För att perifer Dopa-dekarboxylas inte ska omvandla levodopa innan det kommit förbi BBB (kan då även omvandlas vidare till adrenalin och orsaka arrytmi) så ger man alltid samtidigt dopa-karboxylashämmare som själv inte kan passera BBB.



Eftersom ACh-nivån ökar relativt till DA-nivån så kan man ge antikolinergika -> hjälper mot tremor.

Deep brain stimulation kan användas som behandling.

SSRI kan ges för att öka 5-HT som också sjunker vid P.S. -> behandla dep. symtom.

Det är viktigt att val och dosering av lm är individualiserat.

Neurokirurgiska metoder används främst på yngre med avancerad sjukdom.

Icke-farmakologisk behandling
Glöm inte att se helheten!
Patienten behöver hjälp med sitt ADL.
- Fysioterapeut
- Arbetsterapeut
- Dietist
- Kurator
- Försäkringskassan
- Patientföreningar

✦ Komplikationer

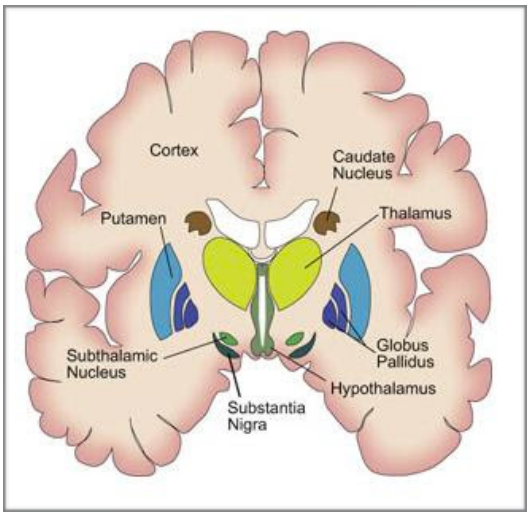
Livslängden är betydligt kortare för P.S. pat än för genomsnittliga befolkningen.

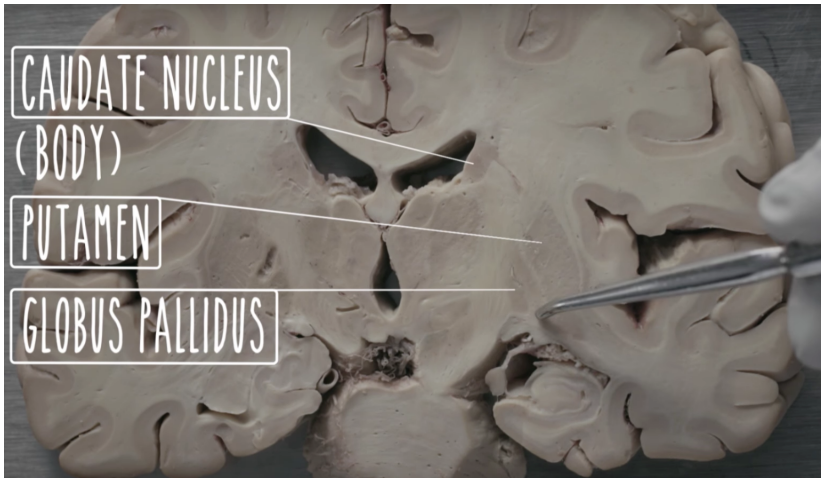
FYSIOLOGI

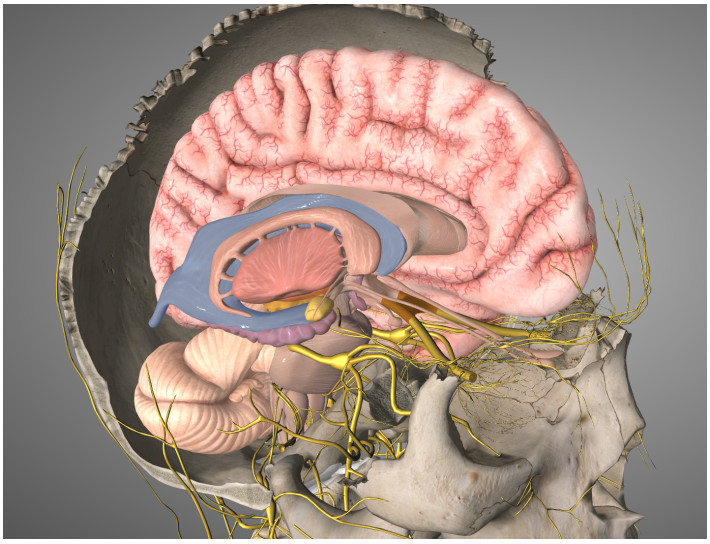
✦ Basala ganglierna

Sitter djupt i storhjärnan. Integrerar all cortical motoraktivitet till en motor output som blir en precis rörelse.

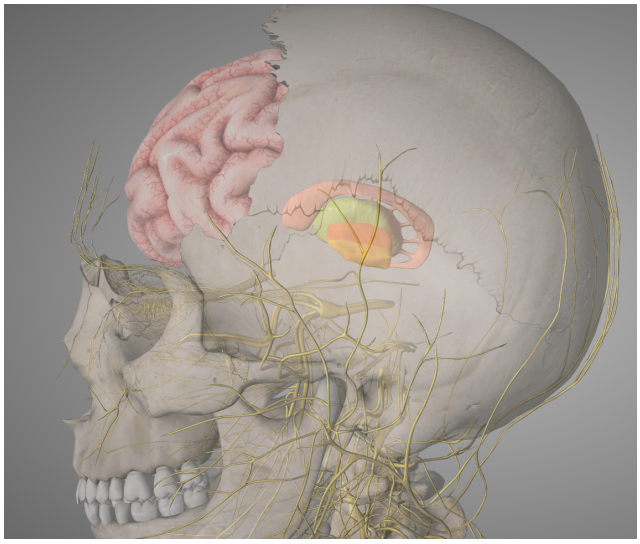
Består av:
- Striatum (nucleus caudatus + putamen)
- Globus pallidus (interna och externa segment)
- Substantia nigra
- Nucleus subthalamicus







Ytterst syns nucleus caudatus och putamen.



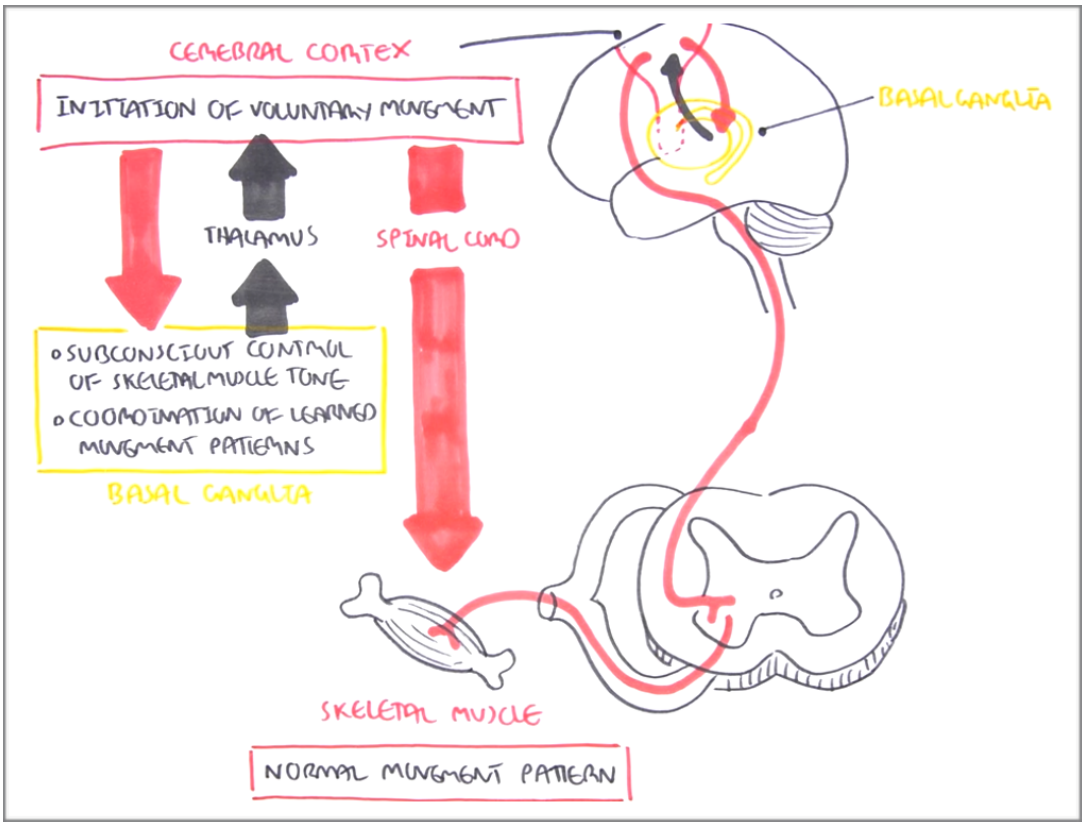
Innerst syns globus pallidus.

Funktion delas in i:
- Motoriska system -> initierar och finjusterar rörelser.
- Non-motor system (samarbetar med frontallob och limbiska syst.) -> kognitiva färdigheter, inlärning, känslomässigt hur vi mår.

Motoriska systemet är samtidigt en gas och en broms vilket leder till fina rörelser. Om det var gas och broms vartannat så skulle vi rört oss hackigt.
All rörelse som är del av den planerade rörelsen faciliteras via direkta vägen och all konkurrerande rörelse hämmas av den indirekta vägen. Signalen som når thalamus är en balans av dessa pathways.

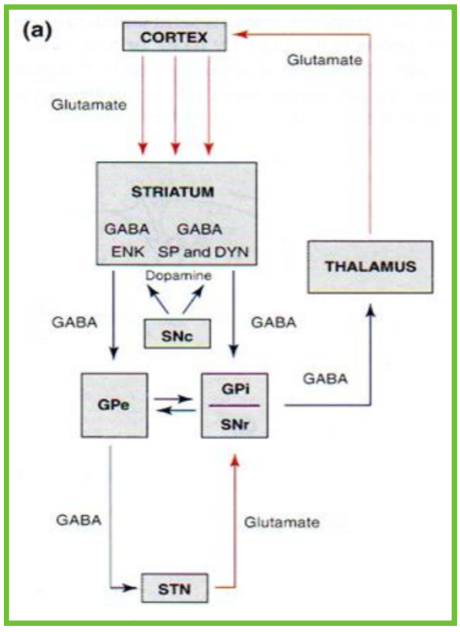
Basala gangliernas direkta och indirekta väg släpper igenom rörelser och hämmar närliggande rörelser -> mer precision.

Dopamin från Substantia nigra ökar den direkta vägen och hämmar den indirekta vägen -> släpper igenom mer rörelser.



När cerebrala cortex vill initiera en rörelse skickar den först signal till basala ganglierna som skickar signal tillbaka till motorcortex som sedan kan skicka signalen längst ryggmärgen till de perifera musklerna som nu kan göra ett koordinerat rörelsemönster.

Input från cortex till BG går först till striatum (= nucleus caudatus + putamen)
Output från BG till thalamus går från Globus pallidus interna.



Direkta vägen (3 viktiga steg): SNc skickar DA som binder D1-rec i striatum -> exciterar GABA-neuron som hämmar Gpi/SNr -> minskad hämning på thalamus -> ökad stimulering av motorcortex.

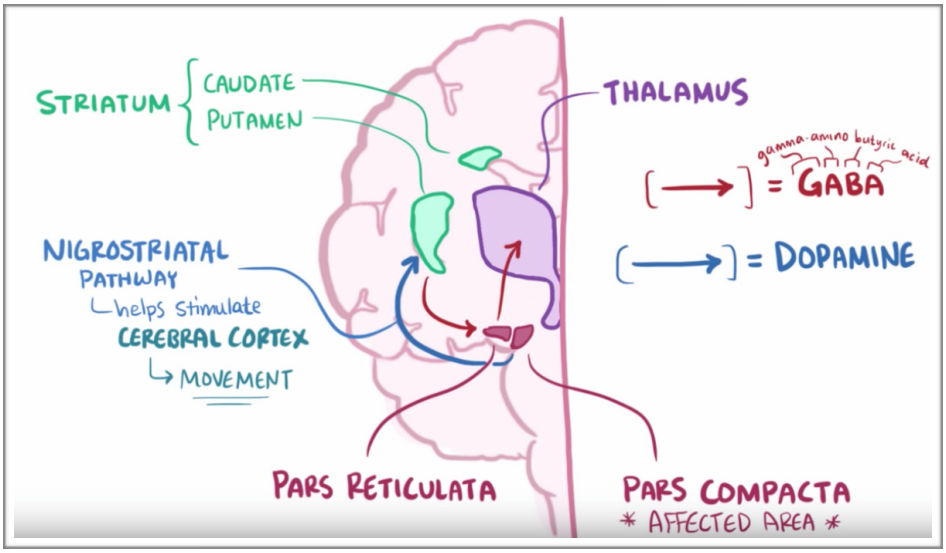
Indirekta vägen (5 viktiga steg): SNc skickar DA som binder D2-rec i striatum -> hämmar GABA-neuron som då sänker sin hämning på Gpe -> ökar nu sin hämning på glutamat-neuron i STN -> minskad stimulering av GABA-neuron i Gpi -> minskad hämning på thalamus -> ökad stimulering av motorcortex.

Båda pathways leder normalt till minskad aktivitet hos GABA-neuron i Gpi -> ökad motoraktivitet.

Substantia nigra
Är en del av basala ganglierna. Finns två stycken, en på var sida av midbrain.
Delas in i pars reticulata och pars compacta (som påverkas vid P.S).

Pars reticulata får signaler från striatum och för vidare signal till thalamus via GABA.

Pars compacta skickar DA-signal till striatum (”nigrostriatala pathway”) -> hjälper att stimulera cortex att initiera rörelse. Eftersom pars compacta degenereras så leder det till minskad motorik.



PATOFYSIOLOGI

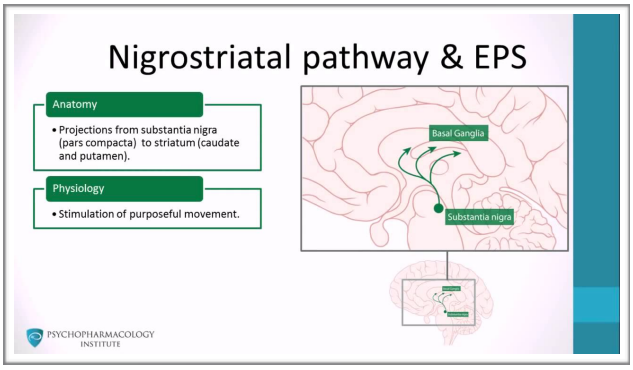
✦ Etiologi/Riskfaktorer Parkinsons sjukdom

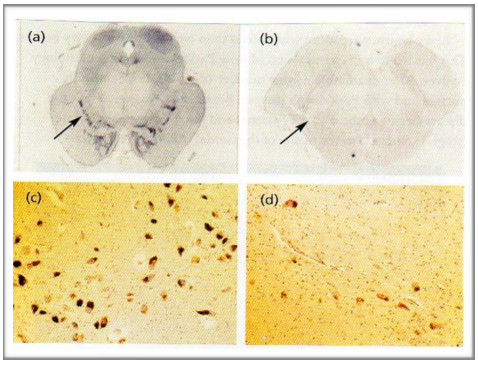
Vanligast sporadiskt. Finns dock både autosomal dominant och recessiva former av sjukdomen

Grundläggande teorin bakom P.S. är att **substantia nigra** påverkas.

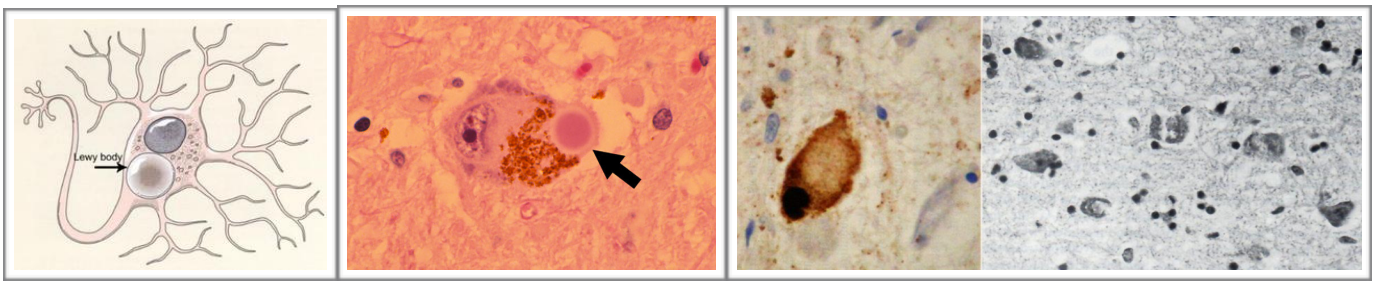
> *”Progressiv död av dopaminerga neuron i substantia nigra pars compacta och bildande av onormala intracellulära proteinaggregat; Lewy bodies och Lewy neurites”*

70-80% av DA-cellerna försvunnit -> motoriska symtom.



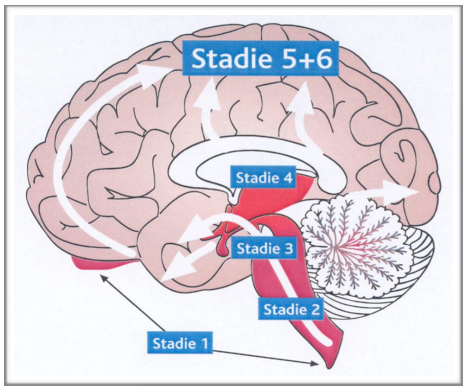


Mindre pigmenterade neuron i substantia nigra vid P.S.



”Lewy bodies” är inklusionskroppar i neuron substantia nigra som ses vid P.S. De består av alfa-synuclein. Egentligen behövs dessa ses för att kunna ställa diagnosen men eftersom det bara kan göras vid obduktion så får man ställe diagnosen efter kliniska manifestationer.

Lewy bodies är inte specifik för Parkinsons sjukdom. Finns även vid t.ex. ”Lewy body demens”.



En kompletterande teori:
- Mer omfattande degeneration som börjar i hjärnstammen och n. olfactorius och sedan jobbar sig vidare uppåt.
- Detta skulle förklara vrf P.S. patienter får nedsatt luktsinne långt innan motoriska symtom.
- Ett problem med teorin är att man i så fall borde se en krympning av hjärnan efter flera år av sjukdom, vilket man ej ser.

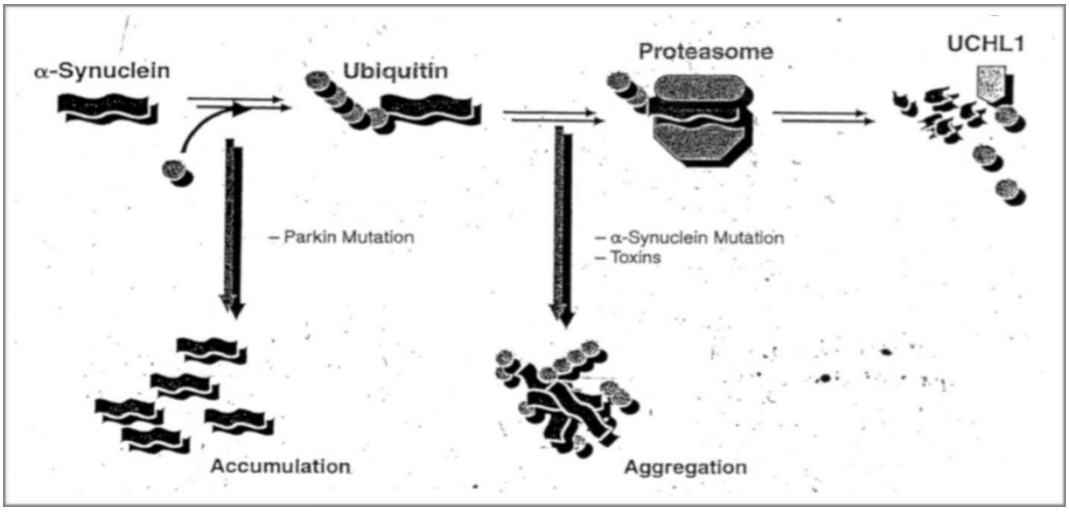
Mutationer:
- Alfa-synuclein -> proteinansamling -> loss of function / gain of toxicity
- Parkin-ubiquitinligas -> apoptos istället för nedbrytning av mitokondrie
- DR1 -> Antioxidativ stress -> apoptos istället för nedbrytning
- LRRK2

Genetik
Ärftliga mutationer påvisade i flera gener, t.ex. PARK och LRRK2.
I 5% av fallen har ärftlighet påvisats.

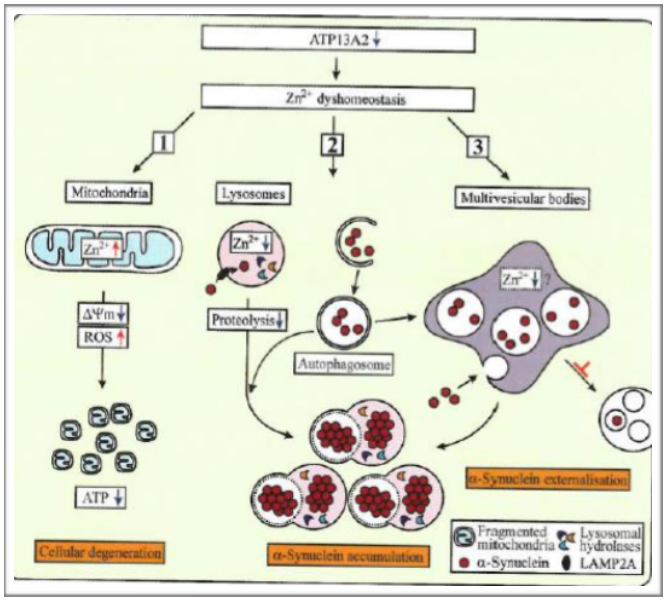
Riskfaktorer:
- Pesticider (bekämpningsmedel)
- Genetik

✦ Patogenes Parkinsons sjukdom

Alfa-Synuclein-mutation (som exempel) -> ubiquitin binder men proteosom kan ej bryta ner det muterade proteinet -> aggregation av felveckade protein -> celldöd.



Patogenes vid ärftlig typisk parkinsons sjukdom (s.k. ”Kufor-Rakeb syndrom”):



Genetisk mutation -> zink dyshomeostas ->

1. *ackumulering av zink i mitokondrie -> minskad membranpotential och ökad ROS produktion -> mitokondriell fragmentering -> ATP brist -> cellulär degeneration.*

2. *minskad halt zink i lysosomen -> påverkad aktivitet hos lysosomala enzym -> minskad kapacitet att bryta ner protein -> ackumulering alfa-synuclein*

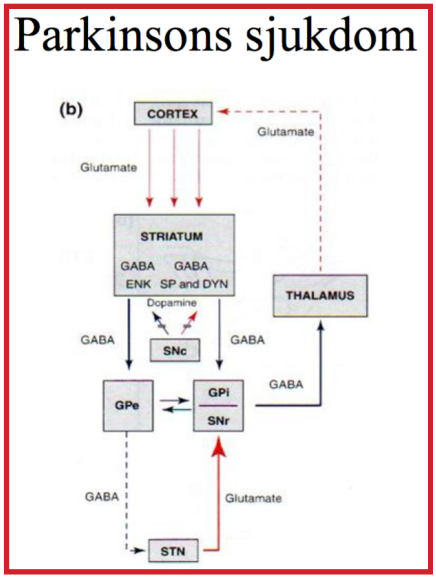
3. *minskad zinkhalt i multivesikulära kroppar -> hämmad externalisering av alfa-synuclein i exosomer.*

Alfa-synuclein
Presynaptiskt neuralt protein.
Lösligt oligomert alfa-synuclein är toxiskt. Inte helt fibrillärt.
Huvudsaklig påverkan på synapsen.
Förändring av kalciumhomeostas, mitokondriedysfunktion, påverkan på autofagi och lysosomer.

Alfa-synuclein kan spridas mellan celler -> inducera lewy body patologi.

Först brukar ena sidan drabbas, senare drabbas även den andra sidan. Den förstdrabbade sidan brukar vara relativt värre.

Mutation -> ackumulation av alfa-synuclein -> aggregation i SNpc -> lewy bodies bildas i neuron som sedan degenererar -> minskad DA i nigrostriatala nervbanan -> signalering i basala ganglier går mot ökad hämning av thalamus -> minskad motorik.



Ökad inhibition av thalamus -> minskad motorisk aktivitet (tvärtemot huntingtons sjd.).

Vid Parkinsons sjukdom så påverkas SNc -> minskad DA till striatum -> ökad aktivitet hos GABA-neuron i Gpi -> inhibition av thalamus -> inhibition av thalamo-cortico-spinal pathway -> minskad motoraktivitet (vid initierad rörelse är den inte smidig/koordinerad/kontrollerad).

✦ Patogenes i Robbins

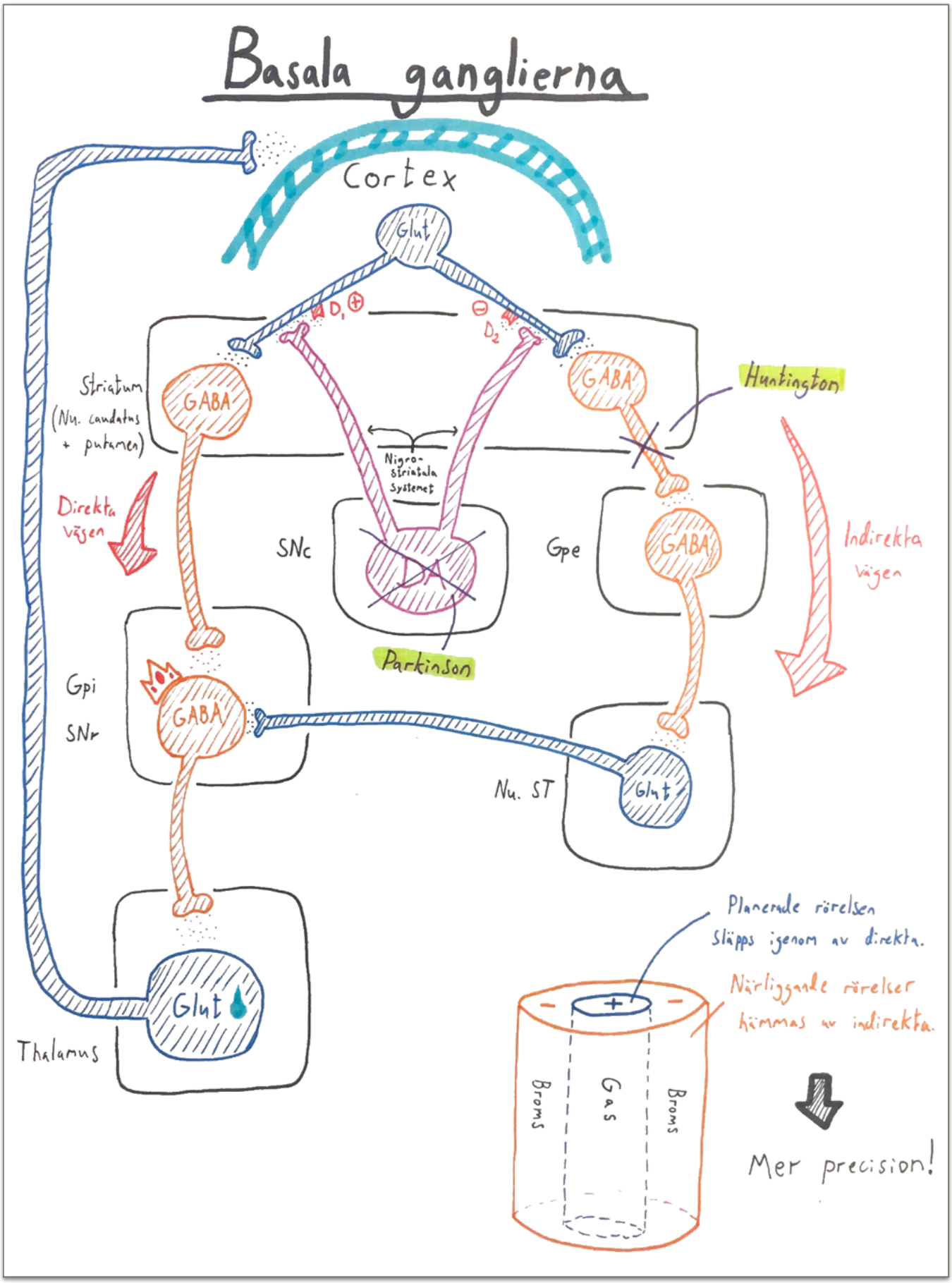
Vanligast sporadiskt. Finns dock ärftliga former av sjukdomen.
Punktmutationer och duplikationer av gener som kodar för alfa-synuclein orsakar autosomal dominant P.S.
Även i sporadisk P.S. är det diagnostiska tecknet - ”Lewy bodies” (inklusionskropp som innehåller alfa-synuclein). Kopplingen mellan alfa-synuclein och patogenesen är oklar.

Två andra kausativa genetiska loci kodar för proteinerna ”parkin” (ett E3 ubiquitin ligas) och UCHL-1 (enzym som är delaktigt i återanvändningen av ubiquitin från protein som är påväg mot proteasomen. Detta tyder på att defekt i proteinnedbrytningen har en roll i patogenesen.

Mutation i proteinkinaset ”LRRK2” -> Lewy bodies.

Vissa former av familjär P.S. är associerad med mutation i PARK7 eller PINK1 generna - båda är viktiga vid normal mitokondriell funktion.

✦ Egenritat sammanfattning av patogenes



ÖVRIGT

✦ Atypisk parkinsonism (”Parkinson plus”)

Samlingsnamn för de neurodegenerativa sjukdomarna som liknar Parkinsons sjukdom.
Här ingår bland annat ”Lewy body demens” (LBD).

Historiskt så kunde man först inte urskilja de olika sjukdomarna som gav upphov till Parkinsonssyndromet. När behandling med Levo-dopa kom så definierade man Parkinsons sjukdom som:

- Parkinsonsyndromet
- Gott svar på levodopabehandling
- Degeneration av nigrostriatala systemet

Atypisk parkinsonism skiljer sig med:

- Atypiska symtom
- Svarade inte bra på behandlingen

Lewy-bodies demens
Demens och parkinsonism debuterar samtidigt. Parkinsonism och progredierande kognitiv svikt med påtagliga fluktuationer mellan dagarna. Visuella hallucinationer. Symmetrisk och rigid rörelsestörning. Svag behandlingseffekt av levodopa. Neuroleptikakänslighet. Autonom dysfunktion.

Neuropatologi:

- α-synucleinpositiva Lewy-bodies i cortex
- Nigral degeneration

TENTAFRÅGOR

Fråga 5.8 (1p)

Du träffar Ester 72 år på vårdcentralen. Det första du lägger märke till då hon satt sig i besöksstolen är att hennes högra hand skakar med regelbunden hastighet och amplitud. Skakningarna var inte märkbara då ni skakade hand.
Vad kallas denna typ av skakningar med medicinsk terminologi?

Svar: Tremor

Fråga 5.9 (3p)

Nämn några sjukdomar/skador som resulterar i regelbunden tremor och beskriv skillnaden i hur tremorn yttrar sig vid dessa. Vad bedömer du det kan vara i Esters fall?

Svar 5.9

Tremor kan bero på bland annat Parkinsons sjukdom, lillhjärnsskador (t.ex. infarkt) och essentiell tremor. Vid Parkinsons sjukdom uppträder tremorn klassiskt i vila (vilotremor) medan den vid en lillhjärnsskada oftare kommer vid initiering av rörelser (intentionstremor). Vid essentiell tremor är oftast skakningarna tydligast då kroppsdelen används (t.ex. då man ber patienten hålla armarna över huvudet). Det lilla vi vet om Esters tremor skulle kunna stämma med en vilotremor, vilket skulle kunna tyda på Parkinsons sjukdom.

Fråga 5.10 (3p)

Vad kan du, i tillägg till vilotremor, förvänta dig av Esters motorik (observation och undersökning) om hon har Parkinsons sjukdom?

Svar 5.10

Det lilla vi vet om Esters tremor skulle kunna stämma med Parkinsons sjukdom. Du noterar att Esters motorik är relativt långsam, återhållen och rörelsefattig. Hon går med korta steg men pendlar fint med armarna (armpendling försvinner ofta vid Parkinsons sjukdom). Hon talar något tyst men har en till synes normal mimik (drabbas också ofta vid Parkinsons sjukdom). Reflexer och ett basalt neurologstatus är annars i huvudsak normala.

Fråga 5.11 (1p)

Vid Parkinsons sjukdom beror huvuddelen av symtomen på brist på en specifik signalsubstans. Vilken?

Svar: Dopamin

Fråga 5.12 (6p)

Hur leder minskad mängd och koncentration dopamin till Esters hypokinesi? Förklara kopplingsschemat för de motorik-relaterade kretsar som dopamin påverkar och redogör för hur bristen på dopamin påverkar signaleringen i dessa kretsar. Rita gärna!

Svar 5.12

De basala ganglierna utgör en loop som går från motor-relaterade delar av hjärnbarken - basala ganglierna – thalamus – motorbark (för detaljer se bilden). Under basala förhållanden bromsar de basala ganglierna (via globus pallidus interna) thalamus och därmed motorbarken och utgör därmed ett sorts filter som gör att ”rätt” rörelser släpps fram. Det finns två vägar genom den loop som basala ganglierna utgör. Den ena är aktiverande (dvs lättar på bromsen) och kallas den direkta vägen. Den andra är hämmande (dvs ökar bromsen) och kallas den indirekta vägen. De dopaminerga cellerna i substantia nigra sänder projektioner till striatum där dopamin aktiverar den direkta vägen via dopamin D1 receptorer och hämmar den indirekta vägen via dopamin D2 receptorer (se bild). På så vis verkar det på två sätt för att släppa fler rörelser igenom ”filtret”. Försvinner dopamin blir resultatet det motsatta och motorbarken kommer hela tiden ha en stark broms åtdragen.

Fråga 5.13 (2p)

Vid Parkinsons sjukdom ses ofta även andra symtom som inte har att göra med motorik.

Vad frågar du Ester om för att sondera huruvida hon drabbats av sådana?

Svar: Autonom dysfunktion (t.ex svimningar eller förstoppning)? Depressiva symtom (tycker hon livet är lika bra som innan)?

Fråga 5.18 (2p)

Rut, 60 år, arbetar som vårdadministratör. Kollegorna på kliniken har börjat klaga på att hon skriver otydligt. Hon har tidigare alltid ansetts vara ordentlig och ha en lättläst handstil. Hon tycker själv inte att den förändrats särskilt mycket jämfört med tidigare, möjligen ser den lite slarvig ut i slutet av meningarna och hon skriver kanske inte lika rakt längre.

Hon har tyckt att det mest är avundsjuka men sista tiden har hon märkt att hon kan fastna mitt i en rörelse när hon ska göra något. Dessutom har hennes man börjat klaga på att hon har förändrats och inte orkar engagera sig i gemensamma aktiviteter som förr. Rut beslutar sig därför för att göra en hälsokontroll på vårdcentralen.

Då läkaren undersöker Rut noterar hen en kvinna som ser något äldre ut för sin ålder. Hon går med lätt framåtböjd, något stel kroppshållning men med god steglängd och lyfter fötterna bra. I sittande ses en mycket lätt, intermittent vilotremor i vänster hand. Måttlig rigiditet vänster arm och nacke, normal tonus i höger arm och båda benen. Normala extremitetsreflexer. Ingen balansstörning.
Vilka olika sjukdomsmekanismer och sjukdomar ser du som mest aktuella i Ruts fall?

Svar 5.18

Parkinsons sjukdom, Parkinson plus-sjukdomarna (MSA, PSP och CBD), sekundär parkinsonism, demens.

Fråga 5.19 (3p)

Allmänläkaren misstänker att Rut kan lida av Parkinsons sjukdom.

Om du kunde undersöka Ruts hjärna, vilka neuropatologiska fynd skulle du förvänta dig att finna om hon har Parkinsons sjukdom?

Svar 5.19

Degeneration av dopaminerga neuron, främst i substantia nigra (särskilt i ventrala delen av pars compacta) samt Lewy-inklusionskroppar.

Fråga 5.22 (1p)

Utöver förlust av dopaminerga neuron är ansamlingar av Lewy kroppar obligat vid Parkinsons sjukdom.
Vad består Lewy kroppar av?

Svar 5.22

Lewy kroppar består huvudsakligen av fibrillära aggregat av ubiquitinerat alfa-synuklein.

Fråga 5.23 (2p)

Utöver förlust av dopaminerga neuron är ansamlingar av Lewy kroppar obligat vid Parkinsons sjukdom. Trots att Lewy kroppar huvudsakligen består av fibrillära aggregat av ubiquitinerat alfa- synuklein är troligen oligomera aggregat av alfa-synuklein den patogena formen.
Förklara relationen mellan normalt, monomert alfa-synuklein och de oligomera och fibrillära formerna.

Svar 5.23

Om monomert alfa-synukleins struktur ändras (=blir felveckad) blir det mer benäget att aggregera med andra a-syn molekyler. Detta frö verkar sedan som en kärna som vidare aggregering kan bygga på. Att det finns ett sådant frö gör att processen kan övervinna den energi som normalt motverkar aggregering.

Fråga 5.24 (2p)

Vad betyder det att alfa synuclein är ubiquitinerat?

Svar 5.24

Ubiquitin molekyler har fästs på alfa-synuklein. Det leder normalt till transport till proteasomen för destruktion.

Fråga 5.25 (1p)

Alfa-synuklein utgör ca 1% av alla proteiner i hjärnan.

Ge ett exempel på en av alfa-synukleins normala funktioner.

Svar 5.25

Relaterat till SNARE-komplex för vesikel frisättning/exocytos, andningskedjan i mitokondrierna, mikrotubuli bindande under vissa utvecklingsfaser, nödvändigt för normal utveckling av kognitiva funktioner .

Fråga 6.7 (3p)

Du träffar Ester och hennes man Enar igen efter 7 år. Mannen beskriver att Esters motoriska symtom initialt lindrats mycket väl av L-DOPA behandlingen. De senaste åren har effekten dock minskat lite trots doshöjningar. Det senaste året tycker Enar också att Esters personlighet har förändrats. Han tycker hon har svårt att koncentrera sig, är ganska glömsk och inte längre kan planera och genomföra mer komplicerade vardagssysslor som att laga mat.

Resonera kring vad de nytillkomna symtomen kan tyda på. Diskutera gärna mer än en ett alternativ.

Svar 6.7

Demenssymtom är inte ovanliga lite senare i förloppet vid Parkinsons sjukdom. Hade de kommit tidigare i förhållande till de motoriska symtomen hade man kunna fundera kring Lewikroppsdemens (som ju ofta går med Parkinsonlika symtom). Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till demens. Med vetskap om att Ester har Parkinsons sjukdom är dock demens relaterad till denna det mest sannolika.

Fråga 6.14 (4p)

Normalt borde ubiquitinering av alfa-synuklein leda till transport till proteasomen för destruktion. Det sker dock inte vid Parkinsons sjukdom. Störningar i de olika delarna av nedbrytningssystemen tycks vara en central mekanism i flera neurodegenerativa sjukdomar som sannolikt är en delförklaring till varför dessa sjukdomar drabbar äldre människor.

Förklara utifrån normala funktioner och samspelet mellan de olika cellulära systemen för nedbrytning hur åldersförändringar och andra belastningar kan bidra till neurodegenerationen.

Svar 6.14

Proteasomen bryter ned skadade och överflödiga proteiner genom proteolys. Det är en ihålig struktur som består av en 20S subenhet och två 19S reglerande ändsubenheter. De senare känner igen polyubiquitinerade proteiner. Proteasomen kan också, via ubiquitin oberoende nedbrytning, binda och bryta ned strukturellt abnorma, felvikta och uttalat oxiderade proteiner. Lysosomen är det andra huvudsakliga nedbrytningssystemet. Det är vesiklar med lågt pH som innehåller hydrolyserande enzymer som kan bryta ned proteiner, nukleinsyror, kolhydrater och fetter. Lysosomen är kopplad till tre intracellulära processer; fagocytos (tar upp extracellulärt material), endocytos (makromolekyler) och autofagi (intracellulärt upptag).

Dessa system är viktiga inte bara för nedbrytningn utan för många delar av cellens reglering. Funktionen hos proteasomer, lysosomer och tillhörande transportmekanismer sjunker med stigande ålder och påverkas också negativt av t.ex. oxidativ stress. Om felveckade proteiner och aggregat börjar ansamlas kan de överlasta proteasomen. Till en början kan autofagi och lysosomerna kompensera men lysosomer har svårt att bryta ner vissa aggregat som då proppar igen lysosomerna. Cellen försöker kompensera genom att samla det svårnedbrytbara i aggresomer och genom att frisätta det. Överlastningen av nedbrutningssytemen gör inte bara att mer proteinaggregat kan bildas utan stör också många viktiga cellregleringssystem. Sammantaget bidrar det till cellskadan, dvs. neurodegenerationen.

Fråga 10 (1p). Den dopaminerga banan från ventrala tegmentala området till nucleus accumbens har en ”tvillingbana” som är viktig för motorik. Vad heter den och mellan vilka strukturer går den?

Svar 10 (1p). Den nigrostriatala banan mellan substantia nigra och striatum är mycket lik den som går mellan det ventrala tegmentala området och nucleus accumbens.

Olle, 55 år, arbetar som lärare på en gymnasieskola. Eleverna har börjat klaga på att de inte kan läsa hans handstil när han skriver på tavlan. Han har alltid ansetts ha en lättläst handstil tidigare och tycker själv inte att den förändrats särskilt mycket jämfört med tidigare. Möjligen ser den lite slarvig ut i slutet av meningarna och han skriver kanske inte lika rakt längre.

När frun börjar klaga på att han förändrats och inte orkar engagera sig i gemensamma aktiviteter som förr beslutar han sig för att göra en hälsokontroll på vårdcentralen.

När du undersöker Olle noterar du en man som ser något äldre ut än för sin ålder. Han går med lätt framåtböjd, något stel kroppshållning men med god steglängd och lyfter fötterna bra. I sittande ses en mycket lätt, intermittent vilotremor

i vänster hand. Måttlig rigiditet vänster arm och nacke, normal tonus i höger arm och båda benen. Normala extremitetsreflexer. Ingen balansstörning.

Fråga 40 (2p). Vilka sjukdomar och diagnoser överväger du i första hand i Olles fall? Motivera!

Svar 40 (2p). Parkinsons sjukdom eller sekundär parkinsonism (rigiditet, tremor, gångstörning m.m.). Demens kan möjligen också misstänkas med tanke på personlighetsförändring och delvis bristande sjukdomsinsikt.

Fråga 41 (3p). Om du kunde studera Olles hjärna i mikroskop - vilka neuropatologiska fynd skulle du förvänta dig om han har Parkinsons sjukdom och i vilka områden av hjärnan skulle du i så fall undersöka?

Svar 41 (3p). Degeneration av dopaminerga nervceller i mitthjärnan – närmare bestämt substantia nigra och i det ventrala tegmentala området (cellerna i substantia nigra är dock mer känsliga än de intilliggande cellerna i det ventrala tegmentala området) Lewy-inklusionskroppar (bestående av bland annat av alfasynuclein)

Fråga 42 (5p). Varför leder minskad mängd och koncentration dopamin till hypokinesi? Förklara kopplingsschemat för de motorik-relaterade kretsar som dopamin påverkar och redogör för hur bristen på dopamin påverkar signaleringen i dessa kretsar. Rita gärna!

Svar 42 (5p). De basala ganglierna utgör en loop som går från motor- relaterade delar av hjärnbarken - basala ganglierna – thalamus – motorbark. Under basala förhållanden bromsar de basala ganglierna (via globus pallidus interna) thalamus och därmed motorbarken och utgör därmed ett sorts filter som gör att ”rätt” rörelser släpps fram. Det finns två vägar genom den loop som basala ganglierna utgör. Den ena är aktiverande (dvs lättar på bromsen) och kallas den direkta vägen. Den andra är hämmande (dvs ökar bromsen) och kallas den indirekta vägen. De dopaminerga cellerna i substantia nigra sänder projektioner till striatum där dopamin aktiverar den direkta vägen via dopamin D1 receptorer och hämmar den indirekta vägen via dopamin D2 receptorer (se bild). På så vis verkar det på två sätt för att släppa fler rörelser igenom ”filtret”. Försvinner dopamin blir resultatet det motsatta och motorbarken kommer hela tiden ha en stark broms åtdragen.

Rörelser och medveten styrning av rörelser utgör en viktig helhet.

Fråga 43 (6p). Beskriv vad som händer i hjärnan då en tanke omsätts i en rörelse (t.ex. att sträcka ut handen mot ett föremål framför dig). Följ nervimpulsens väg till den neuromuskulära synapsen och beskriv vad de olika nivåerna och banorna gör. Du behöver inte redogöra för hur basala ganglierna eller cerebellum är inblandade.

Svar 43 (6p). Frontala delar av hjärnbarken (t.ex prefrontalcortex) är viktiga för att planera rörelse. Härifrån skickas impulser till premotorområden som premotorarean (PMA), supplementära motorarean (SMA) och posteriora parietalcortex. Här omsätts den planerade handlingen i motorprogram. Cellerna på denna nivå kodar inte direkt för kontraktion av en viss del av en muskel utan kan aktiveras exempelvis innan en rörelse oavsett vilken hand som utför den eller vem som utför den (spegelneuroner) eller innan en viss rörelsesekvens. Dessa områden skickar vidare informationen till primära motorbarken som i sin tur direkt kontaktar motorneuron i ryggmärgens framhorns laterala del (laterala corticospinala banan). Denna bana är korsad och står för den finmotoriska delen av rörelsen. Premotorområden och primära motorcortex kontaktar även nervceller i hjärnstammens formatio retikularis som i sin tur projicerar till ryggmärgens framhorn (den reticulospinala banan) där de (oftast via interneuron) kontaktar motorneuroner. Denna bana ser till exempel till att man inte ramlar omkull på grund av tyngdpunktsförändringen då vi sträcker ut handen. Den styr även annan grovmotorik – framförallt i proximal muskulatur och är till viss del dubbelsidig.

1. PFC planerar rörelse.
2. Premotorområden omsätter impulser till motorprogram.
3. Primära motorbarken
4. Motorneuron i ryggmärgens framhorn

Corticospinala banan (laterala) - överkorsning - finmotorik.
Reticulospinala banan - grovmotorik, ffa proximal muskulatur - även kompenserar hållningen - viss del bilateral.

Den minskade mängden och koncentrationen dopamin i Olles hjärna beror på minskad frisättning av dopamin.

Fråga 44 (3p). Beskriv vad som händer med det dopamin som utsöndras i synapsklyftan och som inte binder till en receptor.

Svar 44 (3p). Dopaminet tas upp ur extracellulärrummet av DAT och transporteras vidare av VMAT till synapsblåsorna. Intracellulärt kan det även brytas ned av MAO eller COMT. I synapsklyftan: COMT. Dopaminet kan även diffundera iväg. Efter omvandling av både MAO och COMT bildas homovanilinsyra som utsöndras i urinen

Efter utredning görs bedömningen att Olle lider av Parkinsons sjukdom och han insätts på behandling med levodopa (L-dopa) i kombination med carbidopa.

Fråga 45 (3p). Förklara verkningsmekanismerna för levodopa (L-dopa) och carbidopa.

Svar 45 (3p). L-Dopa: Är en dopaminprekursor som omvandlas till dopamin. Carbidopa: Hämmar omvandlingen av L-dopa till dopamin i perifer vävnad men ej i CNS då den ej passerar blod- hjärnbarriären. Utan carbidopa skulle endast en mycket liten del av det L-Dopa som administreras nå CNS vilket skulle kräva högre doser och därmed bieffekter p.g.a. perifert dopamin.

6c. Huntingtons sjukdom

De hastiga och ofrivilliga rörelserna gav sjukdomen tidigare namnet "Danssjukan"

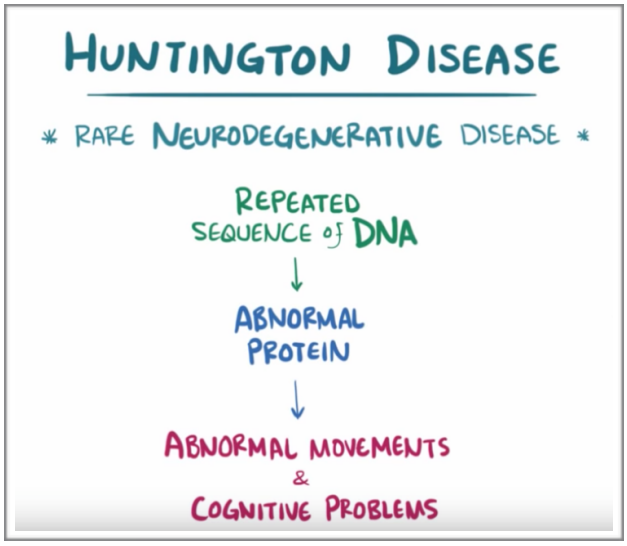
Klinisk tabell

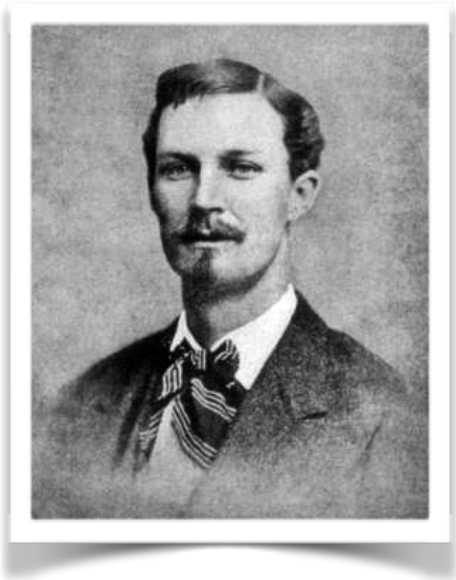
Epidemiologi	Prevalens: 5/100 000 (ovanlig)
Symtom/ Kliniska tecken	- Chorea - Rigiditet - Bradykinesi - Dystoni - Kognitiv nedsättning - Depression
Utredning	- Anamnes och klinisk status! - Genetisk analys - Etc.
Behandling	Neuroleptika.

Patofysiologisk tabell

Etiologi/Riskfaktorer	Ärftlig autosomal dominant mutation.
Kortfattad patogenes	Mutation -> CAG-expansion -> elongerad polyglutamin svans på huntingtin-proteinet -> mHTT aggregerar i striatum -> neurodegeneration -> bortfallen inhibition av Gpe -> ökad hämning av Nu. ST -> minskad excitation av Gpi -> minskad hämning av thalamus -> ökad thalamo-kortikal aktivering -> chorea

ÖVERGRIPANDE





George Huntington

Huntingtons sjukdom
Ärftlig, autosomal-dominant neurodegenerativ rörelsesjukdom. Alltså förs mutationen vidare till 50% av barnen.

Kliniska symtom:
- Motorisk förmåga (dyskinesier)
- Kognitiv nedsättning
- Psykiska symtom

Lång sjukdomsutveckling.

Frisk som ung, progressiv utveckling.
Vid nästa generation sker sjukdomsutvecklingen tidigare, ffa då pappan sprider vidare sjukdomen pga många celldelningar under spermatogenesen.

Chorea (”Danssjuka”)
Ofrivilliga onormala rörelser, s.k. ”dyskinesier”.
Kronisk degenerativ sjukdom, där successiv demens även är delaktigt.

Modellsjukdom är ”**Huntingtons sjukdom**”: Ärftlig sjukdom (autosomal dominant) där man föds frisk men med tiden sker nervdegeneration.
Har tendens att drabba yngre åldrar med de ärvda generationerna.

Neurodegeneration av striatum.

KLINISKT

✦ Epidemiologi

Högst prevalens i europeisk befolkning: 5/100 000.
Sjukdomen förekommer över hela världen men är vanligare på vissa ställen, t.ex. Åland.

✦ Symtom/Kliniska tecken

Genomsnittlig start på symtom är runt 40 år. (varierar beroende på antal repetitioner i genen)

Rörelsesjukdomen medför danslika, ofrivilliga överdrivna rörelser i alla kroppens delar, främst extremiteterna.

Tidiga kognitiva symtom inkluderar minnesförlust, påverkade tankar och humör. Kan ske progression till allvarlig demens.

(Hyperkinesi tidigt och sedan bradykinesi pga tonusökning?)

Motoriska symtom
- Chorea (ofrivilliga, snabba, ryckiga, oregelbundna rörelser) är kardinalsymtom.

I senare fas dominerar:
- Rigiditet (stelhet, tonusökning vid passiva rörelser)
- Bradykinesi

- Dystoni (ofrivilliga samkontraktioner av antagonistisk muskulatur -> oönskade kroppsställningar)
- Balansstörning
- Dysartri

Psykiatriska symtom
- Depression (hög risk för suicid)
- Bipolär sjukdom
- Sömnsvårigheter

Kognitiva symtom
Det tidigaste tecknet på sjukdomen är ofta påverkad kognition.

- Störd emotionell perception

- Störd tidsuppfattning
- Uppmärksamhetsstörning
- Svårighet att planera

Långtidsminnet är ofta bevarat långt in i förloppet.

✦ Utredning

- Anamnes kring ärftlighet
- Kliniska bedömningen av symtom är grundstenen i diagnosen.
- Genetisk analys (”Huntington disease test”: Räknar repetitioner)
- PET: Minskat glukosupptag i striatum
- MRT: Atrofi i striatum
- EEG: Uttalad låg amplitud
- Prov av cerebrospinalvätska: Förhöjda neuronskademarkörer som tau och neurofilament (ej specifika fynd).

Om diagnosen misstänks görs genetisk analys.

✦ Behandling

”Tetrabenazin” (neuroleptika) behandlar chorea.

Levodopa behandlar stelhet, rigiditet, bradykinesi.

SSRI behandlar depression.

✦ Komplikationer

Som en del av de tidiga beteendeförändringarna i sjukdomen så är det ökad risk för självmord.
Kan ske progression till allvarlig demens.
Leder till tidig död ca 15 år efter diagnos.

PATOFYSIOLOGI

✦ Etiologi/Riskfaktorer

Autosomal-dominant ärftlig mutation i Huntingtin-genen. Leder till abnormalt huntingtin-protein (mHTT).

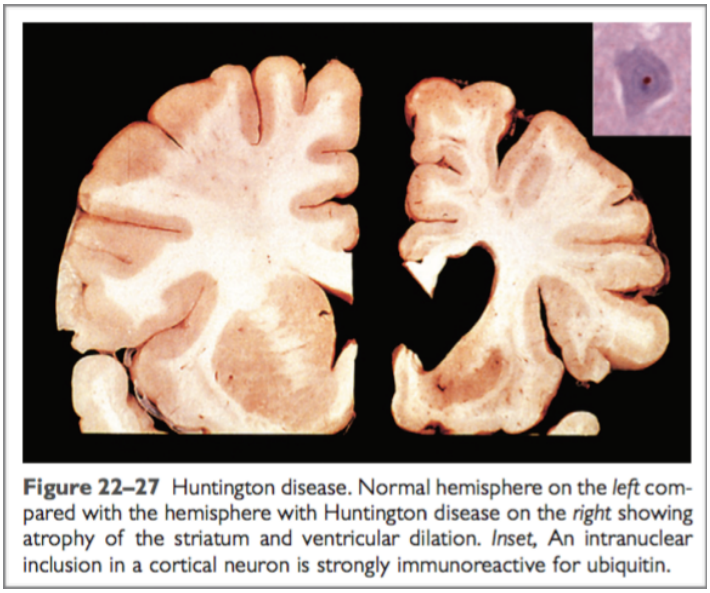
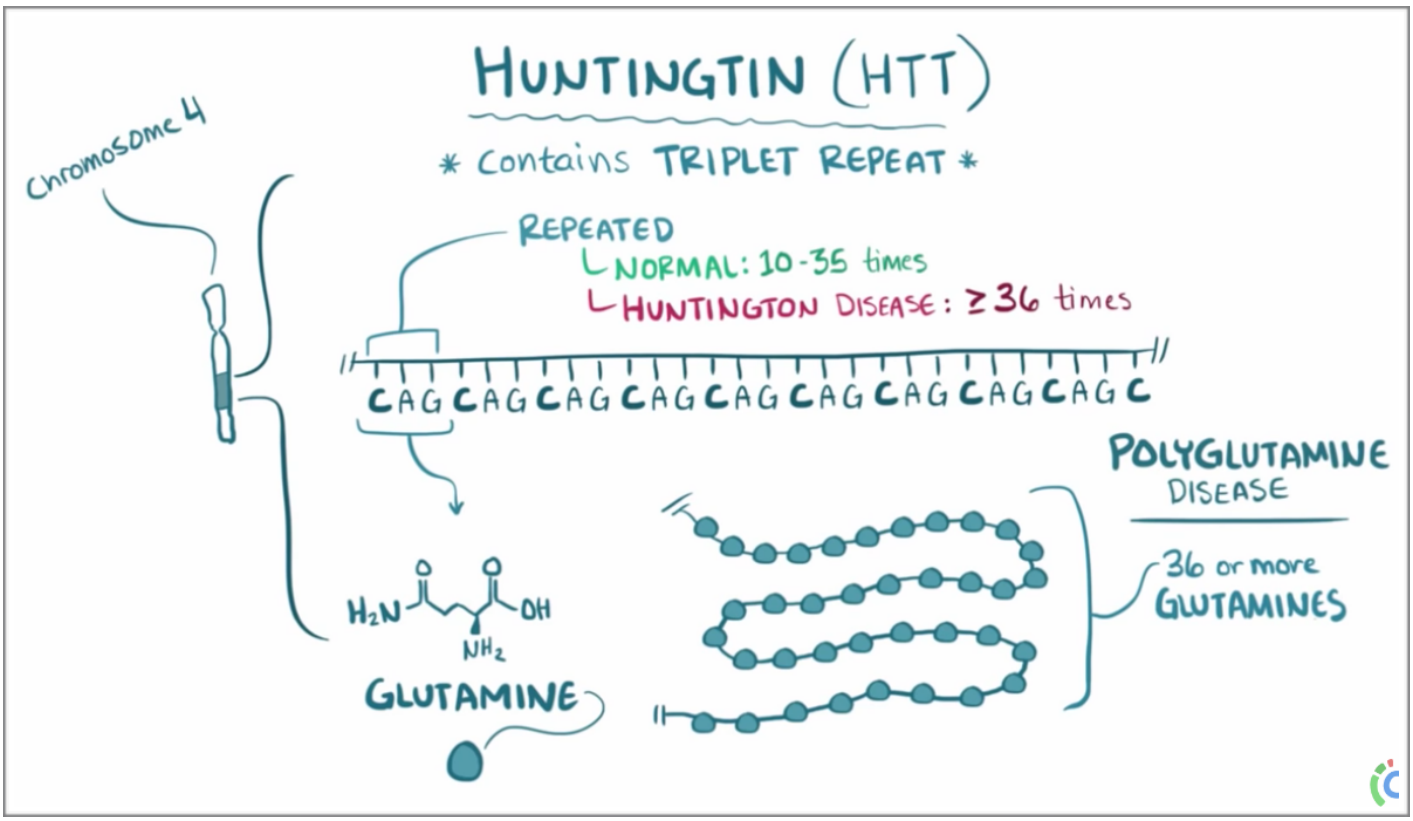


Figure 22–27 Huntington disease. Normal hemisphere on the *left* compared with the hemisphere with Huntington disease on the *right* showing atrophy of the striatum and ventricular dilation. *Inset*, An intranuclear inclusion in a cortical neuron is strongly immunoreactive for ubiquitin.

✦ Patogenes

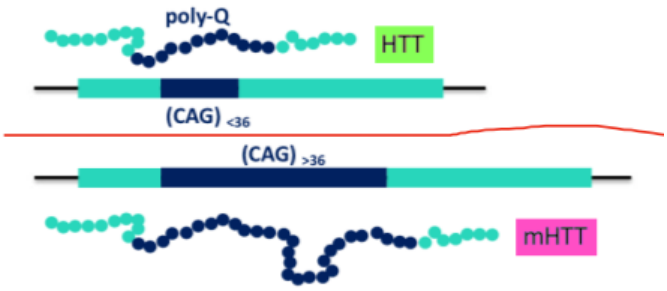


Repetitioner av CAG som kodar för glutamin. Vid för många repetitioner -> lång polyglutamin svans på huntingtin-proteinet -> Huntingtons sjukdom.

CAG expansion -> poly-Q

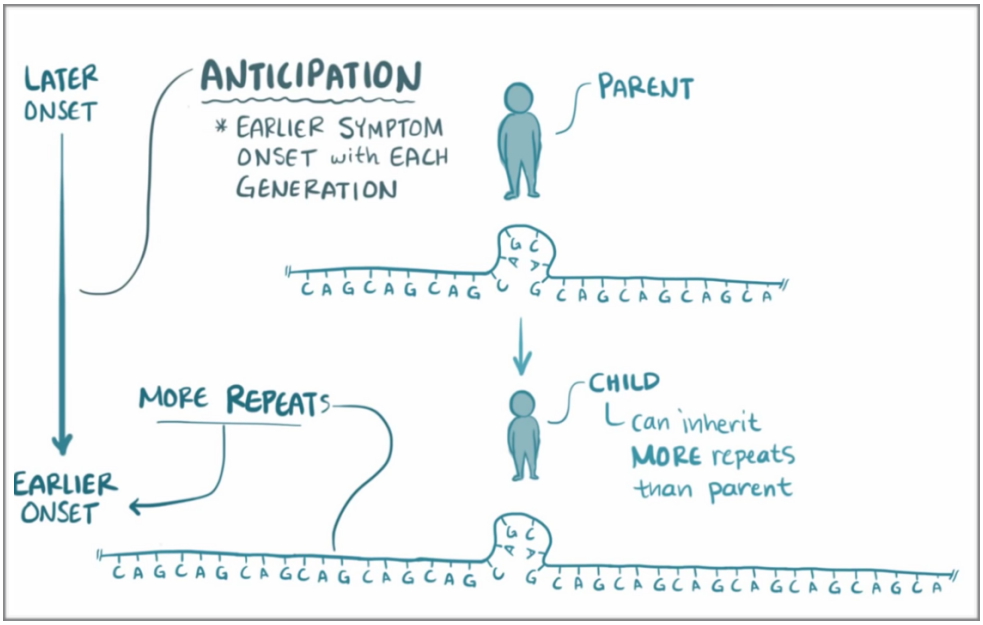
aa < 36 -> inga symtom
aa 36-40 -> ofullständig penetrans
aa >40 -> fullständig penetrans

Längden på repetitionen korrelerar till debutåldern.



Man vet ej hur mHTT orsakar symtomen. Några ledtrådar är att mHTT aggregerar i striatum och orsakar där neurodegeneration. Det tros bero på excitotoxicitet.

Expanderade CAG-repetitioner påverkar inte bara huntingtin-proteinet utan även replikationen av HTT-genen. Detta kan leda till ytterliggare CAG-repetitioner. För varje celldelning finns det alltså risk för CAG expansion. Detta gör att nästa generation kan ärva mer repetitioner än vad föräldern gjorde -> drabbas tidigare av sjukdomen.

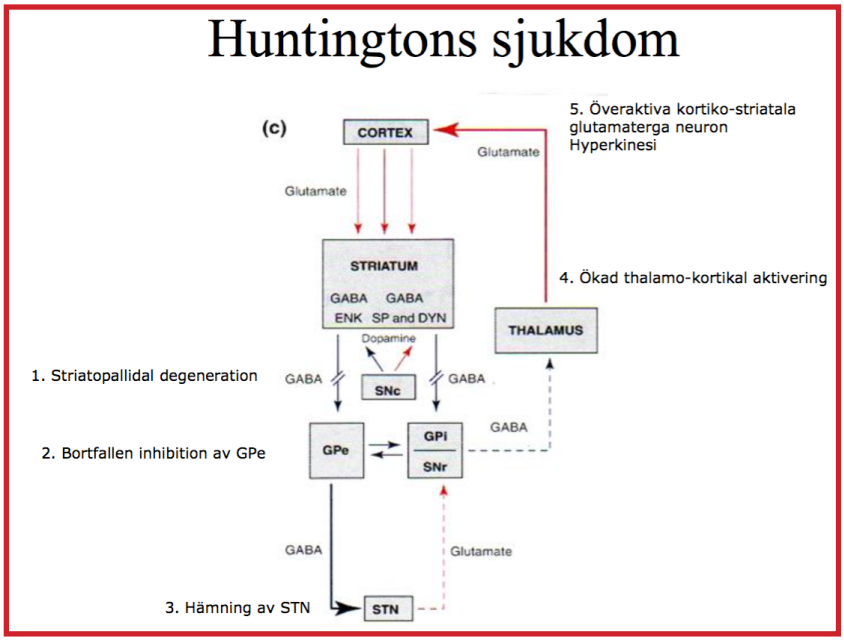


I neuron: Elongerad polyglutamin-svans på ”huntingtin-proteinet” -> leder till klyvning och bildning av toxiska fragment av detta abnormala protein -> polyglutamin-delen leder till korslänkning till aggregat som motstår degradering och påverkar cellens normala funktioner -> inducerar apoptos av nervcellen.

Poly-Q leder både till loss of function och gain of toxicity.

Felveckade monomerer -> mHTT oligomerer -> mHTT aggregat -> dysfunktion hos chaperoner, proteasomer, autofagifunktionen.

Neurodegeneration av striatum. Leder till minskad excitation av Gpi -> minskad hämning av thalamus -> ökad signalering till cortex -> motorisk aktivitet.



Minskad inhibition av thalamus -> överdriven motorisk aktivitet.

Mutation -> CAG-expansion -> elongerad polyglutamin svans på huntingtin-proteinet -> mHTT klyvs och bildar toxiska fragment som aggegerar och motstår degradering -> aggregat påverkar cellfunktioner och orsakar apoptos -> neurodegeneration i striatum -> bortfallen inhibition av Gpe -> ökad hämning av Nu. ST -> minskad excitation av Gpi -> minskad hämning av thalamus -> ökad thalamo-kortikal aktivering -> chorea

✦ Patogenes i Robbins

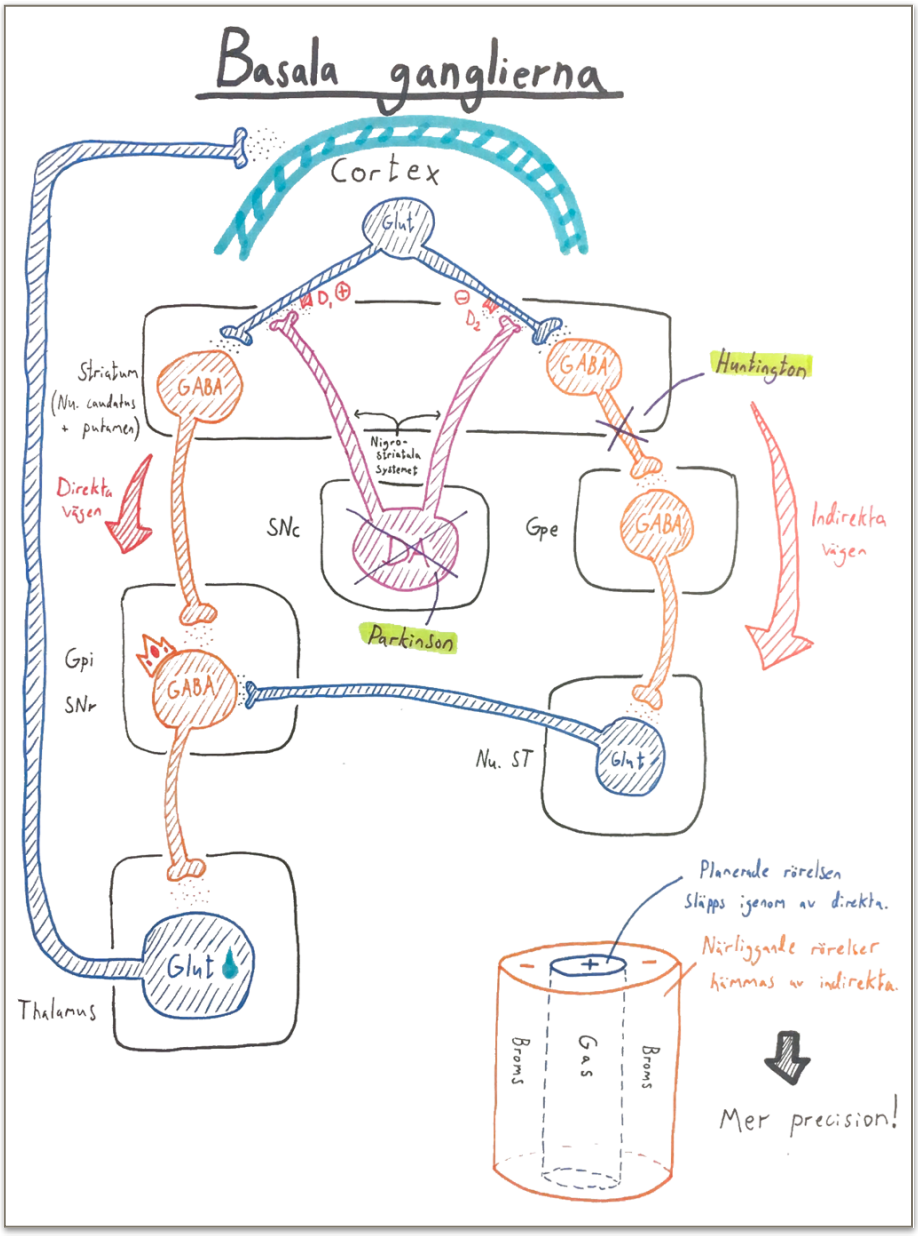
Huntingtons sjukdom orsakas av ”CAG trinukleotid repetitions expansioner” i en gen som kodar för huntingtin. Normala alleler innehåller 11-34 kopior av repetitioner. Vid sjukdoms-orsakande allel är antalet ökat, ibland till hundratals.

Stark genotyp-fenotyp korrelation -> ökat antal repetitioner leder till tidigare sjukdomsstart. När symtomen väl börjat så påverkas dock inte förloppet av antalet repetitioner.
Ytterliggare expansioner av patologisk CAG repetitioner kan ske under spermatogenesen - så paternal transmission kan associeras med tidigare sjukdomsstart i nästa generation - detta fenomen kallas ”anticipation”.

Huntingstonsjukdom verkar orsakas av gain-of-toxicity mutation som på något sätt är relaterad till polyglutamin svansen hos huntingtin. Det muterade proteinet utsätts för ubiquitisering och proteolys -> bildar toxiska fragment som kan bilda stora intranukleära aggregat.

Som vid andra neurodegenerativa sjukdomar så tros de mindre aggregaten av abnormala protein vara mest toxisk. Dess kan påverka transkriptionsfaktorer, hämma proteinnedbryning pathways, störa mitokondriell funktion, förändra BDNF signalering. Troligtvis är någon kombination av dessa som leder till sjukdomen.

✦ Egenritat sammanfattning av patogenes



TENTAFRÅGOR

Vid behandling av Parkinsons sjukdom försöker man aktivera striatums direkta väg och hämma den indirekta vägen. Vid en annan neurologisk sjukdom är just inaktivering av den indirekta vägen ett huvudproblem.

Fråga 46 (2p). Vilken sjukdom är detta, vad ger den för symtom?

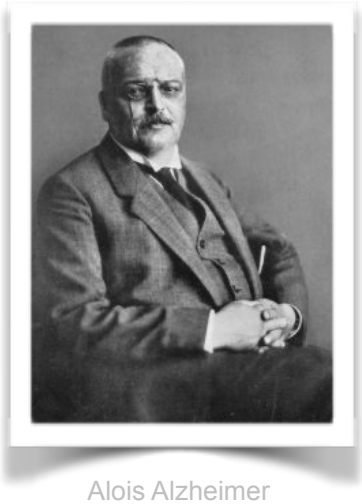
Svar 46 (2p). Huntingtons sjukdom. Ofrivilliga rörelser (Börjar ofta i fingrar, tår och tunga. Med tiden ofta slingrande rörelser i extremiteterna. Även kognitiva symtom är vanliga.).

Fråga 47 (2p). Beskriv den molekylära ”orsaken” till Huntigtons sjukdom och hur den ”sprids”.

Svar 47 (2p). Huntingtons sjukdom beror på ökat antal repetitioner av baserna CAG i genen för proteinet huntingtin. I normala fall är dessa repeterade ca 6-34 ggr medan det i personer med Huntigtons sjukdom ofta är betydligt mer. Detta är en ”gain of function” mutation så en kopia räcker för att sjukdomen skall utvecklas och den är således dominant (autosomalt).

6d. Alzheimers sjukdom

Vanligaste orsaken till demens



Alois Alzheimer

Klinisk tabell

Epidemiologi	130 000 personer med medelsvår-svår demens i Sverige.
Symtom/ Kliniska tecken	- Närminnesförlust - Personlighetsförändring - Kognitiv nedsättning - Minskad rumsuppfattning - Talsvårigheter, agitation - Tidig död
Utredning	- Anamnes - Status - Minnestest - Klocktest - MMT Uteslut annat.
Behandling	Finns inte botemedel men finns lm som mildrar symtomen. - ACh-esterashämmare - Memantin

Patofysiologisk tabell

Etiologi/ Riskfaktorer	De flesta fall är sporadiska, men minst 5-10% är familjära.
	
	- Hög ålder (största riskfaktorn)
	- Ärftliga faktorer
	  - Genetisk variant av apolipoprotein E
	  - Direkt genetisk etiologi (ovanligt)
	- Vaskulära riskfaktorer (högt BT, diabetes, rökning) (nedsatt vaskulation -> mer känsliga neuron)
	- Stimulansfattig miljö
	- Låg utbildningsnivå (hög utbildning -> hög reserv kognitivnivå -> märker symtom senare)
	- Långtidsbehandling NSAID

Kortfattad patogenes	Mutation i APP, PS1, PS2 -> ökad mängd Aβ42 -> oligemerisering, plack -> påverkan synapser -> gliaceller akt., inflammation -> progressiv neuronskada -> oxidativ stress -> påverkan på kinaser, hyperfosforylering av Tau -> Tau ackumulerar -> neurofibrilära nystan -> neurondysfunktion och celldöd -> störd neurotransmission -> demens.

Sjukdom	**Patologi**	**Komponent som inlagras**	**Lokalisation**
Alzheimers	Senila plack Neurofibrillära tangles	Beta-amyloid Tau	<- extracellulärt <- intracellulärt

ÖVERGRIPANDE

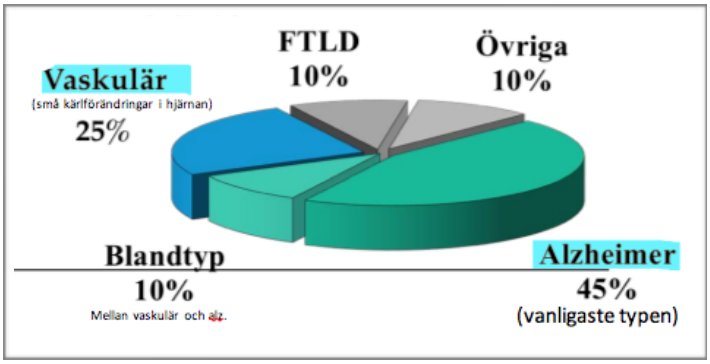
✦ Demens

Demens innebär att man på olika sätt har svårt att minnas och tolka sin omgivning. Man kan då genomgå en demensutredning. Det finns mycket stöd för sjuka.

Enligt Robbins så definieras demens som *nedsatt minne och andra kognitiva nedsättningar allvarliga nog att minska den påverkade personens förmåga att fungera tidigare nivå, trots normal medvetenhet*.

Demens är ett samlingsnamn och en diagnos för en rad symtom som orsakas av hjärnskador. Kan yttra sig på olika sätt beroende på vilka hjärndelar som skadas. Påverkar kognitiva förmågan. Vanligen försämras minnet, förmågan att planera och genomföra vardagliga sysslor.

Vanligaste typen av demens är Alzheimers sjukdom då neuron förtvinar i ett/flera av hjärnans områden.
Andra vanliga demenssjukdomar är blodkärlsdemens, Lewy body demens, Frontotemporal lobar degeneration (FTLD).



Det är ofta de närstående som är de första att uppmärksamma tidiga tecken på demens.

Demens är betydligt vanligare i högre åldrar men det beror ej på naturligt åldrande som man trodde förr.

✦ Alzheimers

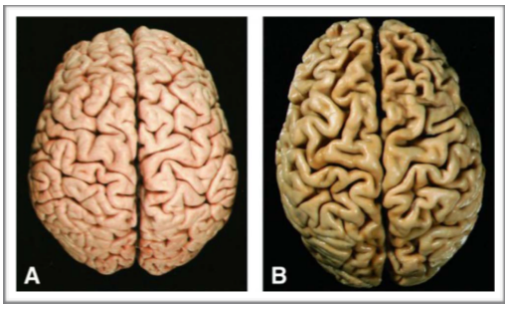
Progressiv kognitiv nedsättning.

Ansamling av extracellulära ”senila plack” och ”neurofibrilära nystan”.

Förr trodde man att proteininlagringarna orsakade sjukdomen. Idag är man osäker om det är hönan eller ägget. Man vet ej bakomliggande orsak till sjukdomen.

Veckans filmtips

Vid alzheimers sker cortical atrofi -> förlust av hjärnsubstans, vidgade fåror, etc.



Sjukdomen börjar märkas som påverkan på högre intelligenta funktioner, påverkat humör och beteende. Senare progress till disorientering, minnesförlust, afasi (vilket beror på allvarlig cortical dysfunktion). Efter ytterliggare 5-10 år är patienten djupt handikappad, stum och immobil. Tidig död beror ofta på lunginflammation eller andra infektioner.

K L I N I S K T

✦ Epidemiologi

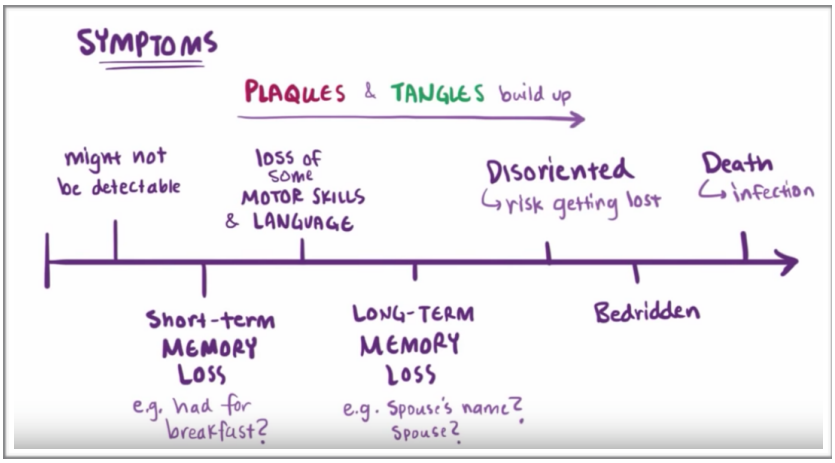
Var tredje sekund drabbas någon i världen av demens.
Eftersom befolkningen blir äldre så ökar incidensen.
Om man bortser från den åldrande populationen så har inte demens blivit vanligare.

130 000 personer med medelsvår-svår demens i Sverige.

Den fjärde mest kostsamma sjukdomsgruppen.

✦ Symtom/Kliniska tecken

Förloppet är kontinuerligt progredierande.



Det tidigaste tecknet är minnesstörning som upplevs handikappande.

Tidigt ses också försämrade språkfunktioner, samt kognitiva förmågan i stressiga situationer.

Depressiva symtom kan föregå de kognitiva.

Patienten drar sig tillbaka socialt.

Kognitiva symtomen tilltar -> svårt med problemlösning, läsa, orientera sig.

Senare i förloppet svårigheter att klara ADL.

✦ Utredning

Svårt att utreda.

- Uteslut andra orsaker till demens!
- DT (cortical atrofi)
- Beta-amyloid, tau-protein -> plack och nystan
- Olika test:
  - Klocktest (rita en klocka -> trycker ihop siffrorna på ena sidan)
  - Minnestest
  - Mini-mental test (MMT) testar kognitiva förmågan.
- Familjeanamnes

✦ Behandling

Finns inget botemedel men det finns lm som mildrar symtomen. Vissa märker klara förbättringar i koncentrationsförmåga, minne eller språklig förmåga.

”Acetylkolinesterashämmare” förstärker signalsystem i hjärnan som skadats vid demenssjukdomen. De minskar nedbrytningen av ACh. Vanligaste biverkningarna är illamående och kräkningar.

”Memantin” (partiell glutamatantagonist) - okänd verkningsmekanism.

De psykiska symtom som man kan få av alz som t.ex. nedstämdhet, hallucinationer, vanföreställningar, ångest och oro kan också behandlas med läkemedel.

P A T O F Y S I O L O G I

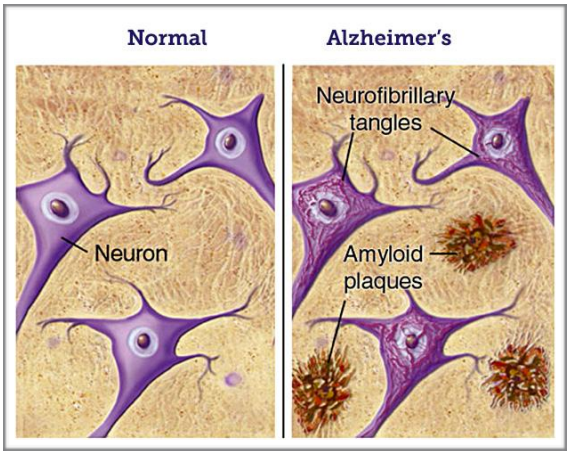
✦ Amyloid

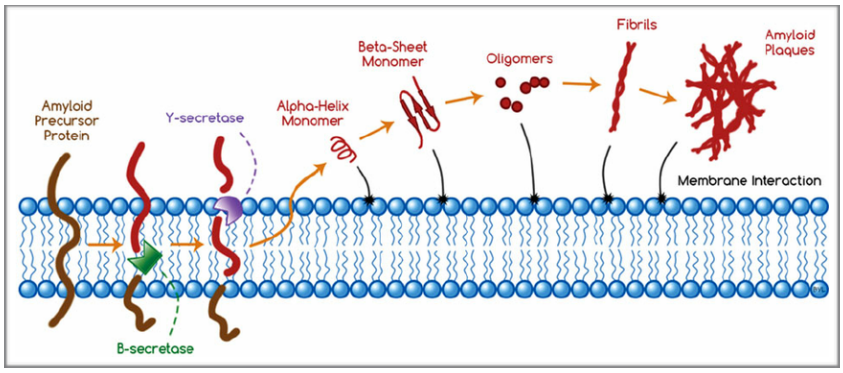
Amyloid = grupp av EXTRACELLULÄRA proteininlagringar med:
- gemensamma morfologiska egenskaper (beta-sheeted struktur)
- affinitet för specifika färgämnen (kongo-röd?)
- karaktäristiskt utseende under polariserat ljus

Alla proteiner som bildar amyloid är veckade, kan trots ha olika aminosyrasekvenser.

Förekomst av amyloid är inte samma sak som ”amyloidos”. Amyloidos = kliniska sjukdomar som orsakas av stora inlagringar amyloid. (Alzheimers är inte amyloidos.)

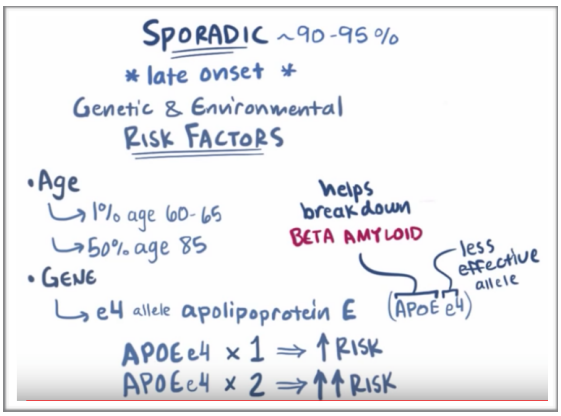
Vid alzheimers sker ansamling av beta-amyloid till extracellulära ”senila plack”.

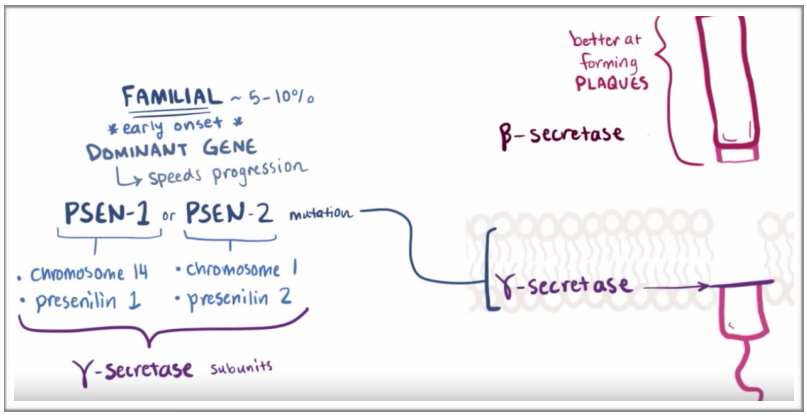




✦ Etiologi/Riskfaktorer

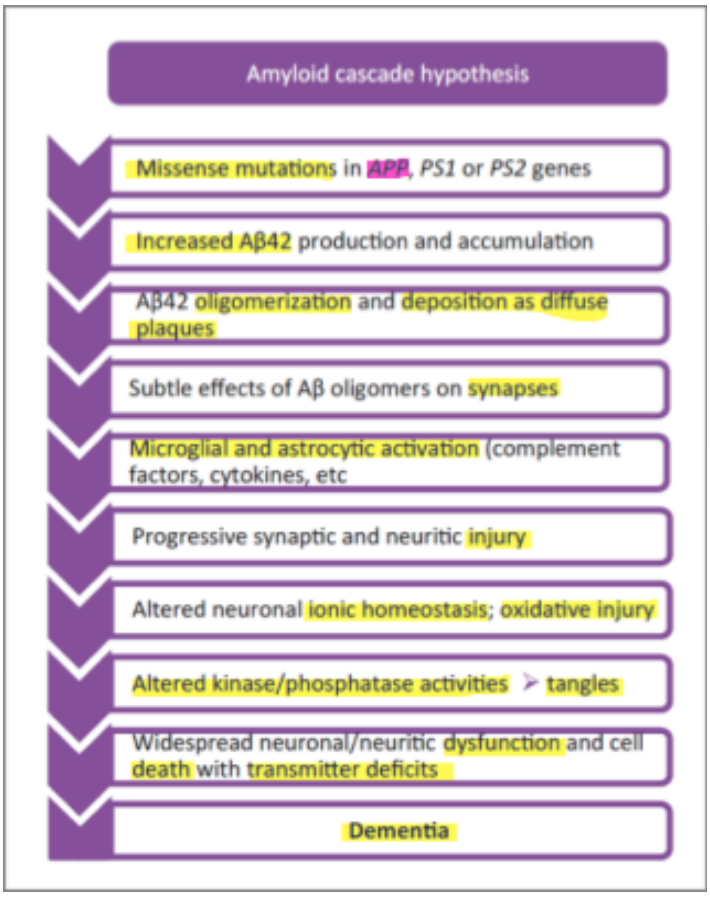
De flesta fall är sporadiska, men minst 5-10% är familjära (och kan då drabba yngre åldrar).

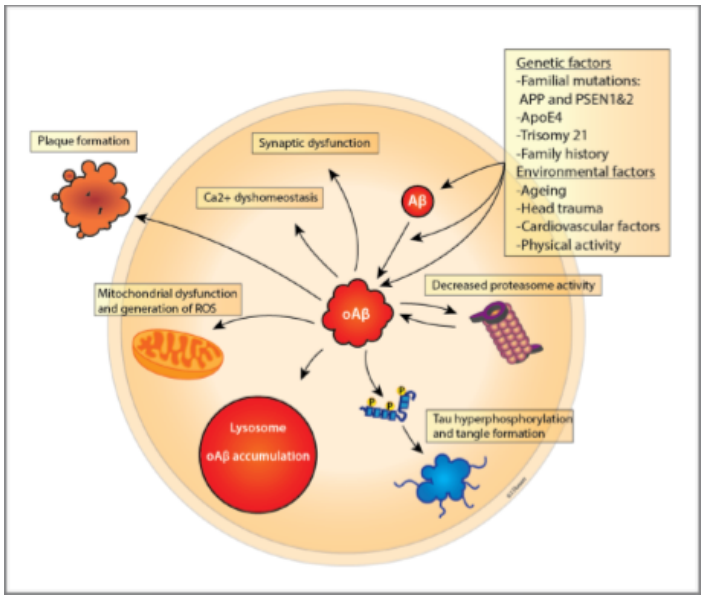




”The amyloid cascade hypothesis” föreslår att inlagring av beta-amyloid är det initierande händelsen som orsakar Alzheimers sjukdom. Det menas då det inlagringen orsakar senila plack, tau-inlagring, neuronförlust och tillslut klinisk demens.

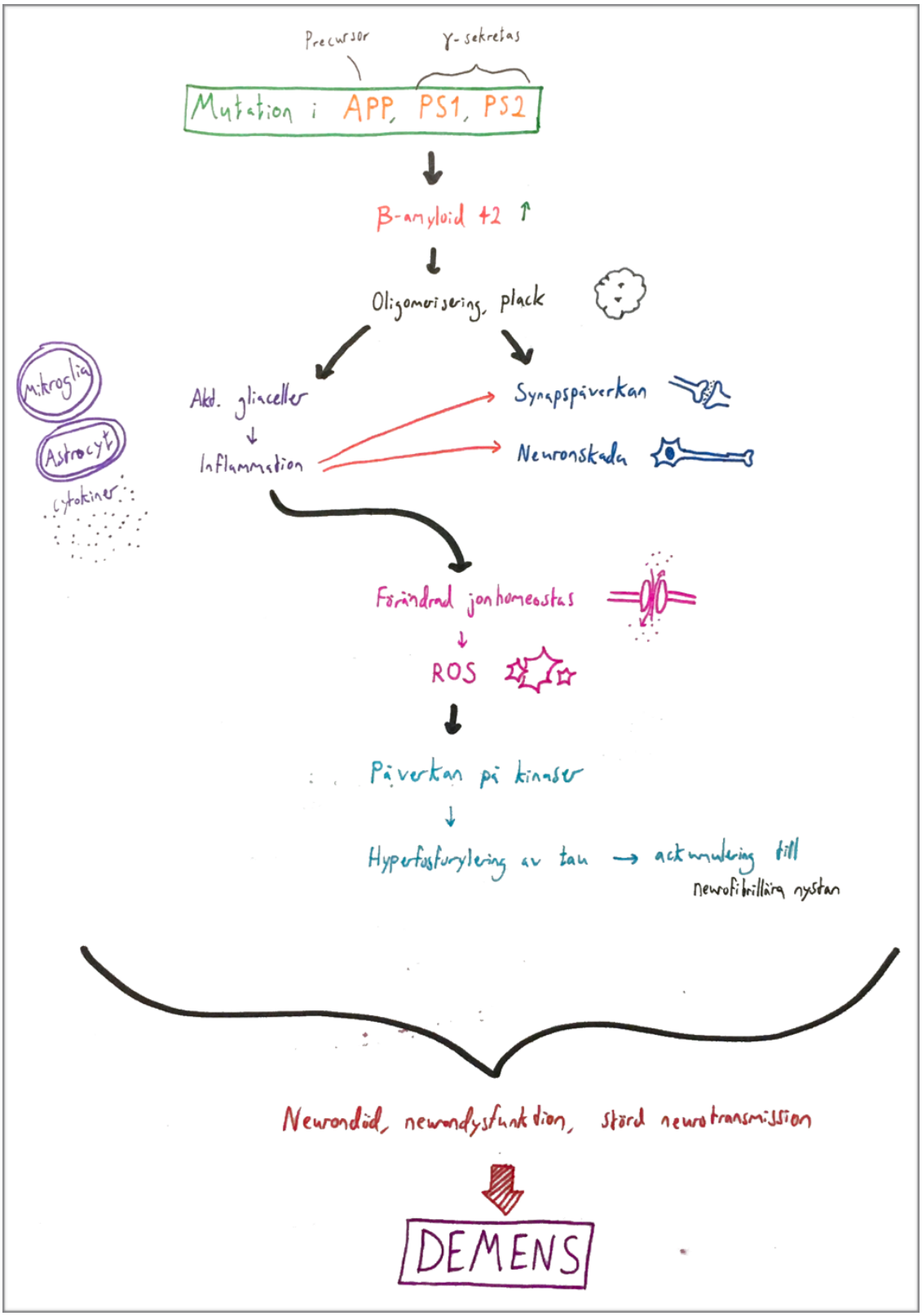
> Förr trodde man att proteininlagringarna orsakade sjukdomen. Idag är man osäker om det är hönan eller ägget. Att ta bort placken botar inte alzheimer. Man vet ej bakomliggande orsak till sjukdomen.
> VIKTIGT ATT FÖRSTÅ ATT DET INTE BARA ÄR DETTA SOM HÄNDER.





Förenklad modell kring hur allt hänger ihop.
Det är i teorin inte säkert om beta-amyloid är högst upp i kedjan. Det kan vara något initierande steg innan.
Tau kanske egentligen bör vara högre upp och ske parallellt samtidigt.

Mutation i APP, PS1, PS2 -> ökad mängd Aβ42 -> oligemerisering, plack -> påverkan synapser -> gliaceller akt., inflammation -> progressiv neuronskada -> oxidativ stress -> påverkan på kinaser, hyperfosforylering av Tau -> Tau ackumulerar -> neurofibrilära nystan -> neurondysfunktion och celldöd -> störd neurotransmission -> demens.



Riskfaktorer

- Hög ålder (största riskfaktorn)
- Ärftliga faktorer
  - Genetisk variant av apolipoprotein E
  - Direkt genetisk etiologi (ovanligt)
  - Skyddande genvarianter
- Vaskulära riskfaktorer (högt BT, diabetes, rökning) (nedsatt vaskulation -> mer känsliga neuron)
- Stimulansfattig miljö

- Låg utbildningsnivå (hög utbildning -> hög reserv kognitivnivå -> märker symtom senare)
- Långtidsbehandling NSAID

Fysisk aktivitet (konditionsträning) är positivt skyddande även för drabbade.

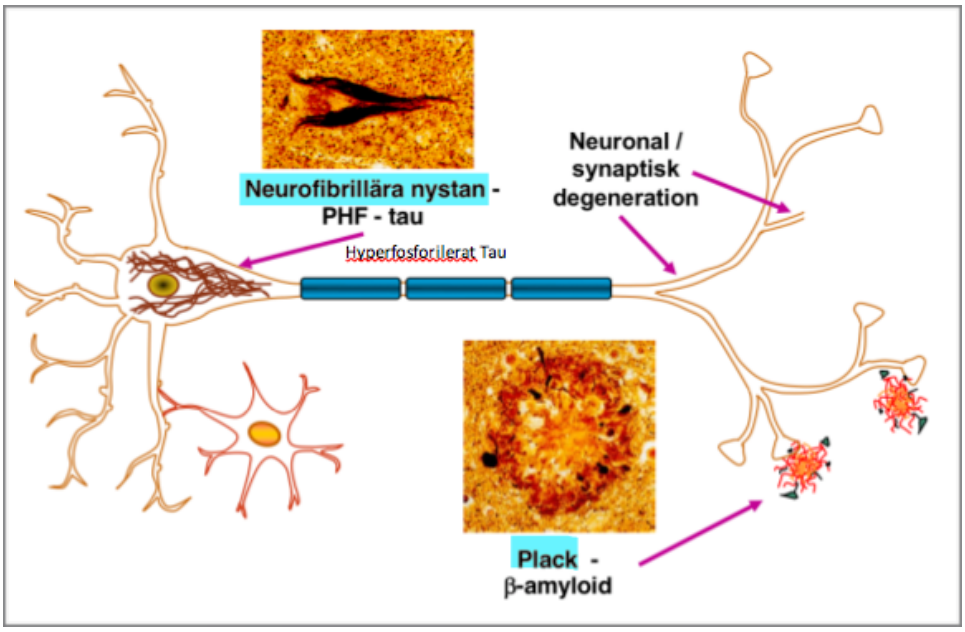
ApoE4 ger ökad risk för alz tidigare i livet.
Vi vet inte varför det är en riskfaktor men möjliga mekanismer är:
- ApoE4 binder beta-amyloid -> deposition
- ApoE4 minskar neurit utväxt
- ApoE4 bärare har ökat kolesterol och LDL vilket är egna riskfaktorer för alz

✦ Patogenes

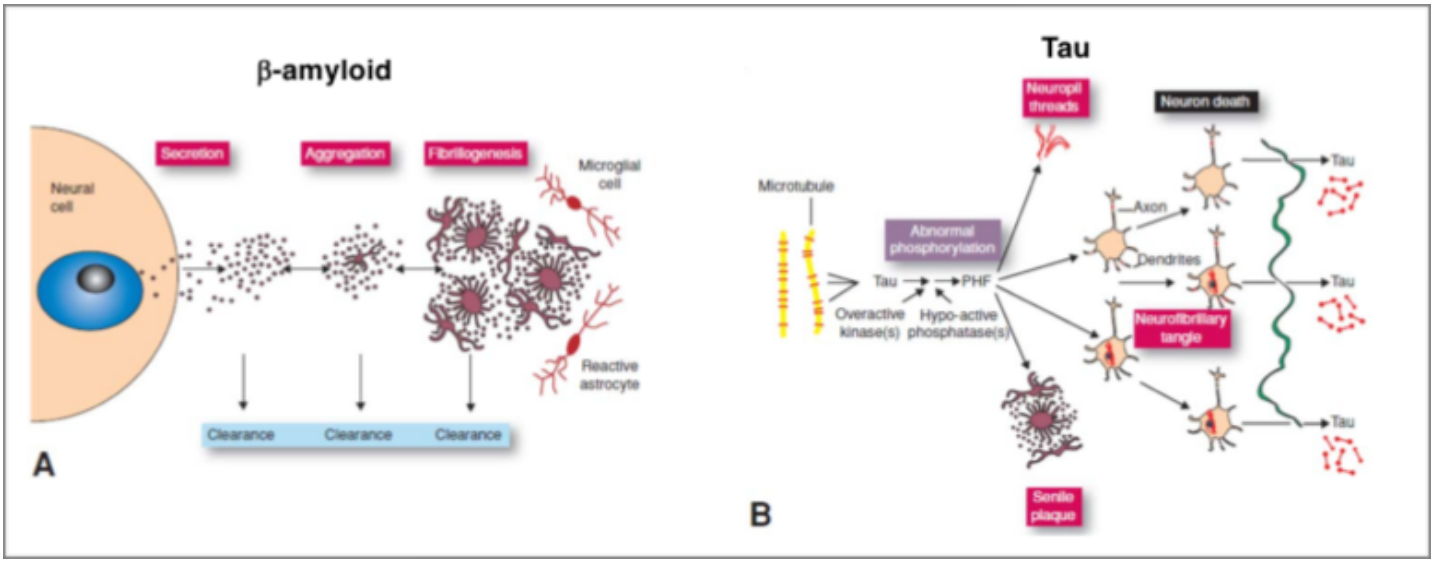
Sammanfattat saker som sker
- *Proteininlagringar (Beta-amyloid, Tau)*
- *Synaptisk degeneration*
- *Cortical atrofi*
- *Störning i olika neurotransmittorsystem*
- *Inflammation*

Startar ofta selektivt vid hippocampus. Drabar tidigt främst cerebrala cortex, (främst i temporalloben?).

Proteininlagringar (Beta-amyloid, Tau)



Synaptisk degeneration långt innan man ser proteininlagringar eller neuronförlust.

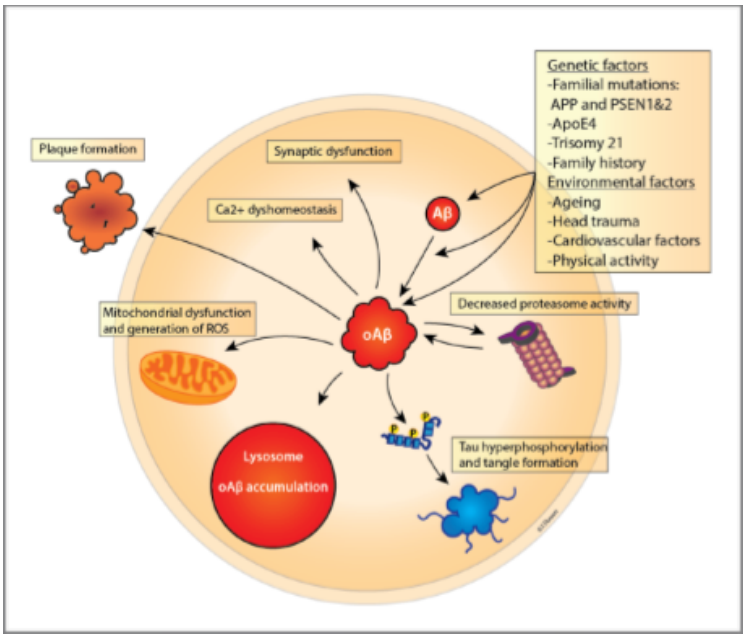


***A**: Celler utsöndra beta-amyloid. Om det inte rensas bort så aggregerar det extracellulärt. Små aggregat bildar tillsammans ”fibriller”. Reaktiva gliaceller reagerar på detta -> reaktiv glios!*

***B**: På mikrotubuli: Överaktiva kinaser + underaktiva fosfataser -> hyperfosforylering av Tau till PHF-Tau -> ansamlas då det inte kan stanna kvar på mikrotubuli -> bildar aggregat ffa intracellulärt (och en del i senila plack).*

VIKTIGT ATT FÖRSTÅ ATT DET INTE BARA ÄR DETTA SOM HÄNDER.

”Det är inte de stora extracellulära placken som är toxiska utan de små aggregat i cellerna som uppkommer mycket tidigare”.



Enligt ”amyloid kaskad hypotesen” så är ansamling av beta-amyloid den största orsaken bakom alzheimers och leder till alla de andra förändringarna man ser.

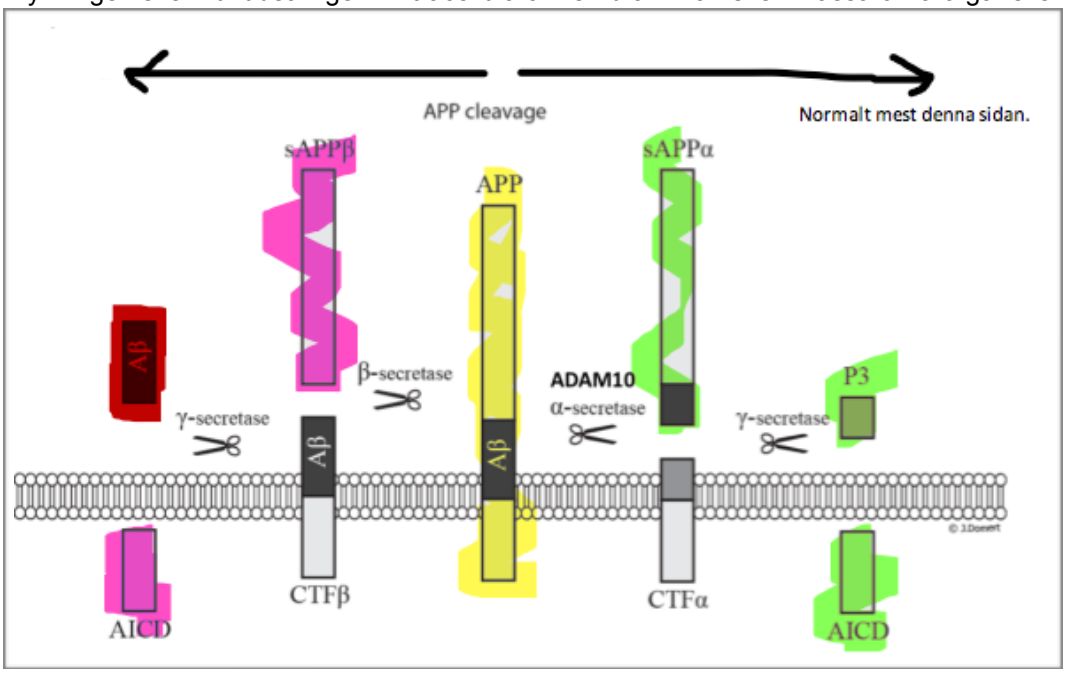
- Synaptisk dysfunktion
- Ca2+ dyshomeostas
- Plackbildning
- Mitokondriedysfunktion -> ROS
- Lysosompåverkan
- Påverkar kinaser -> Tau hyperfosforylering -> neurofibrilära nystan
- Minskad proteasom aktivitet

Orsaken bakom det felveckade beta-amyloid:
Amyloid precursor protein (APP) är ett vanligt protein i hela kroppen som har en roll i neurit tillväxt, synaptogenes och regeneration efter skador i CNS.

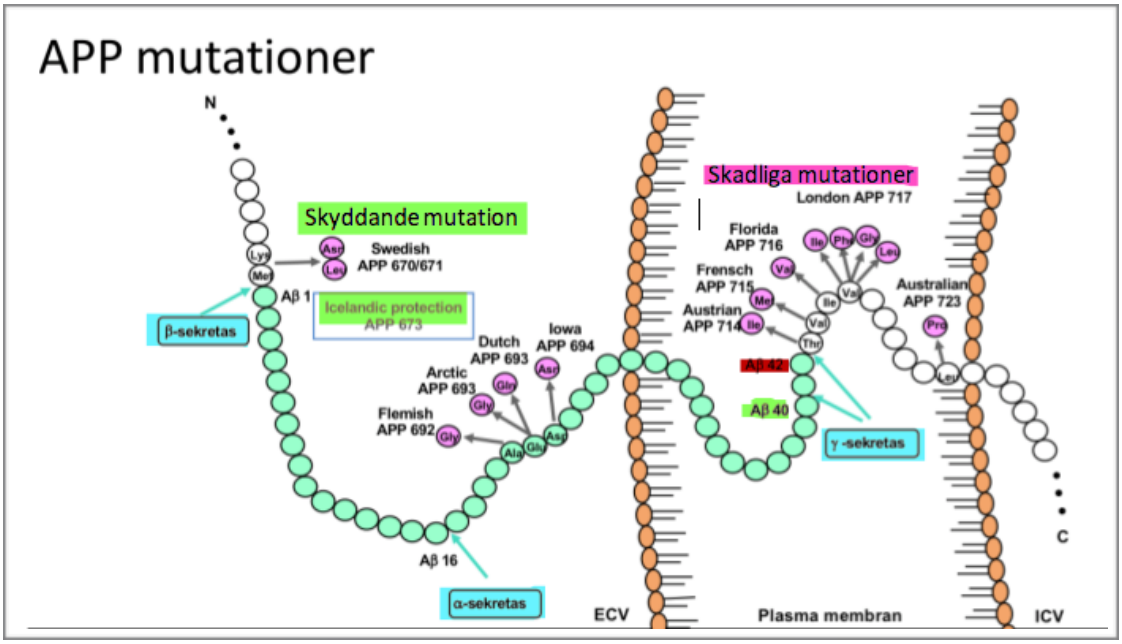
APP kan klyvas på olika sätt för att bilda olika protein som funktioner vi ej förstår.

När APP klyvs med beta-sekretas och sedan gamma-sekretas så bildas beta-amyloid. Gamma-sekretas är slarvig och klipper med några aa olika avstånd. Vanligast blir beta-amyloid 40 aa långt. Ibland blir en liten andel med 42 aa långt vilket lättare aggegerar. En del mutationer ökar så att det blir större andel 42 aa långt beta-amyloid (”Aβ42”) -> ökad risk för aggregation -> ökad risk för alzheimers.

Klyvningen sker huvudsakligen i intracellulära membran. Kan ske i massa olika organeller och synapser.



Vissa APP mutationer leder till ärftlig alzheimers. Dessa mutationer påverkar gamma-sekretas klyvnings site.
Vissa andra APP mutationer är istället skyddande.



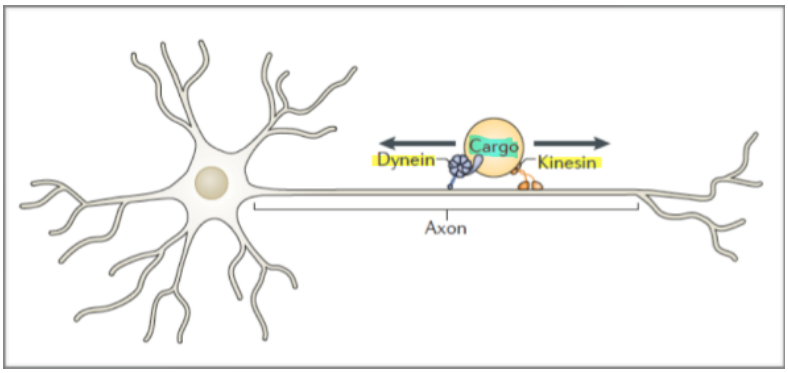
Mutation antingen i APP (eller i PS1/PS2 som påverkar gamma-sekretas).

Transportmekanismer och Tau

Transport mellan cellkärna och synaps görs via mikrotubuli längst axonet. Dynein och kinesin är motorerna som driver åt varsitt håll men också samverkar.

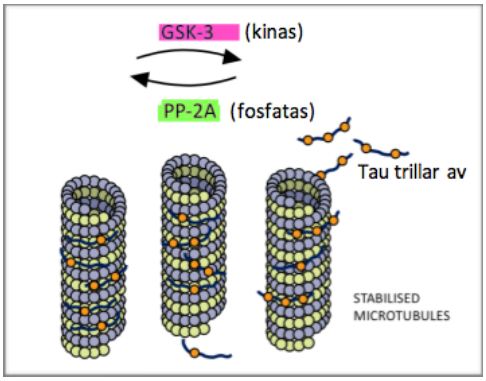
Vid neurodegenerativa sjukdomar är transporten störd.

Mikrotubuli kan vara fast vilket är bra vid färdigutvecklade neuron. Vid utveckling av ny synaps behövs mikrotubuli vara lösare och kunna ändra form. Mikrotubuli behöver alltså kunna ändra sin fasthet - det är funktionen hos Tau-proteinet som sitter bundet till miktotubuli. Vid hård bundet -> stabilt. Dynamisk process som långsamt styrs av kinaser och fosfataser. Hyperfosforylering av tau -> sitter ej lika hårt bundet -> mikrotubuli blir lösare -> sämre axonal transportfunktion hos cellen.



Tau hyperfosforyleras vid alzheimers sjukdom -> Tau släpper mikrotubuli och aggregerar till ”paired helical filaments” (PHT) -> Dessa aggregerar till neurofibrillära nystan intracellulärt.

Fosforylering av Tau regleras av GSK-3 (kinas) och PP-2A (fosfatas). Normalt samverkar de. Vid alz ökar aktiviteten hos GSK-3 vilket styr balansen åt det hyperfosforylerade hållet.



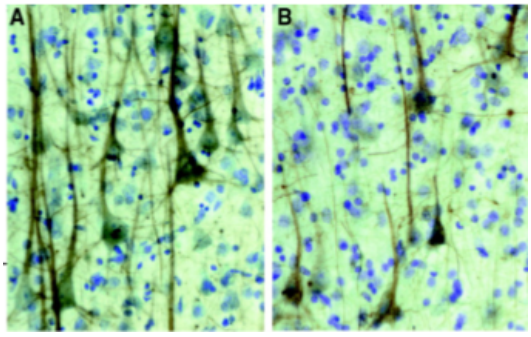
Under alzheimers gång skiftar tau från att vara främst i axonet och synapserna till att vara i cellkroppen och dendriterna.

Störningar i olika neurotransmittorsystem

- Acetylkolin
- Glutamat
- Monoaminerga system

(viktiga för kognitiva funktioner)

Färre nervceller och fler mikrogliaceller (inflam.celler i hjärnan).



TENTAFRÅGOR

Fråga 6.3 (1p)

Det visar sig att Erik inte söker för något som har med facialisparesen att göra. Han har läst i tidningen att hjärnskakningar kan ge demens. Vid bilolyckan fick han en lätt hjärnskakning och han tycker att han har haft lite sämre minne de senaste åren. I synnerhet har han väldigt svårt att komma ihåg namn. Inte sällan har han besvär att komma ihåg namnet på personer som han kan ta fram en massa information ur minnet om (som vad de jobbar med, vad de har för hobby, hur de ser ut o.s.v.). Han har heller inga problem med att lära sig eller behålla nya motoriska färdigheter.
Finns det något samband mellan hjärnskakning och demens? Vad tror du i Eriks fall?

Svar 6.3

Råkar man ut för många hjärnskakningar ökar risken för demens. Detta gör att exempelvis boxare och professionella utövare av amerikansk fotboll har en ökad risk för demens. En enstaka lätt hjärnskakning som i Eriks fall innebär ingen påtaglig riskökning.

Fråga 6.4 (2p)

Man brukar skilja på olika huvudkategorier av minnen utifrån vad som lagras. Vilka är dessa och vilken kategori är drabbad hos Erik?

Svar 6.4

Det finns flera typer av minnen:
1. Deklarativt/explicit minne vilket är minnen man kan förmedla, som exempelvis fakta, och minnen av vad man gjort.
2. Procedurminne/implicit minne. Detta är exempelvis motoriskt minne som minnet av hur man spelar badminton eller cyklar.

Fråga 6.5 (2p)

Erik klagar över problem med en specifik del av det deklarativa minnet.

Vilka hjärnstrukturer är viktiga för skapande och lagring av respektive minnestyp?

Svar 6.5

För inlagring av explicita minnen är mediala temporalloben med hippocampus i centrum viktig. Långtidsförvaring av dessa minnen ligger dock inte i hippocampus utan tycks vara utspridd i hjärnbarken. Skapande och lagring av motoriska minnen sköts till stor del av striatum och cerebellum. Även premotorområdena är inblandade för lagring av t.ex. motorprogram.

Fråga 6.6 (1p)

Du ber vårdcentralens arbetsterapeut genomföra ett mini mental test (MMT) på Erik. Erik får full poäng på detta. Du tolkar det som att Eriks minne är relativt välfungerande men ber honom söka igen om han tycker det förvärras. Att ha svårt att komma ihåg namn är ganska vanligt.
Varför tror du det är så svårt att komma ihåg just namn?

Svar 6.6

Namn är evolutionärt sett en sen uppfinning. Namn är också ofta ganska informationslösa och arbiträra. Detta gör att det inte finns något att ”hänga upp” minnet på, vilket gör det svårare att ta fram. Att komma ihåg vad en person har för hobby eller har för jobb säger ofta mer om personen än namnet. Andra rimliga resonemang ger också poäng.

Fråga 6.9 (1p)

Christina, 45 år, söker till primärvården för att hon vill att de hjälper henne att ta reda på vad som egentligen är fel på henne. Christina klagar på minnet, säger att hon är glömsk, och förklarar att hon får leta efter saker hela tiden för hon kommer inte ihåg

var hon lägger dem.
I vilka kognitiva funktioner kan det finnas störningar hos Christina utifrån hur hon beskriver sina problem?

Svar 6.9

Hon kan lida av störning i koncentrationsförmågan, arbetsminnet/korttidsminnet eller episod- långtidsminnet.

Fråga 6.10 (3p)

Du funderar på om Christina håller på att utveckla demens.

Vilka områden i hjärnan är viktiga för episodminnet och kan därmed vara dåligt fungerande hos Christina? Förklara utifrån den normala processen vid minneslagring.

Svar 6.10

Hippocampus och mediala temporalloben är viktiga lokalisationer när episodiska minnen lagrats men prefrontal kortex anses viktig i den föregående kodnings process som bland annat organiserar informationen.

Fråga 6.11 (5p)

Hippocampus/mediala temporalloben är områden som är viktiga vid episodisk minneslagring och därmed demens.
Beskriv vad som händer i hippocampus/mediala temporalloben när episodiska minnen inlagras. Följ processen hela vägen ner på molekylär nivå.

Svar 6.11

Viktiga händelser i cortex överförs till mediala temporalloben och hippocampus där aktiviteten i glutamaterga synapser förstärks via långtidspotentiering (LTP). Det innebär en transmission via NMDA-receptorer, inflöde av calcium i det postsynaptiska neuronet och en aktivering av cellkärnan med syntes av nya proteiner. Den LTP-aktiverade händelsen återförs sedan till cortex.

7a. Multipel skleros

Inflammation och ärr på nervtrådarna som gör att impulser inte kommer fram som de ska

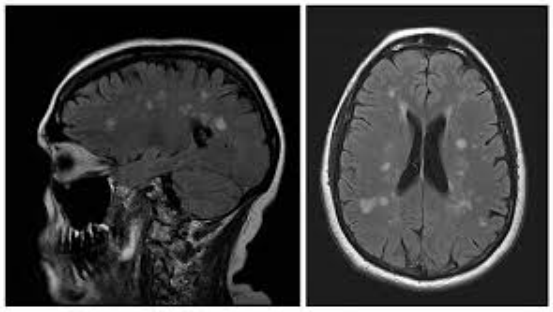
Inlärningsmål:

Nivå B: Förklara

- *Degenerativa mekanismer, inlagrings- och inflammationsprocesser i nervsystemet.*

Nivå C: Generalisera/Tillämpa

- *Mekanismerna bakom farmakologisk behandling av sjukdomar i CNS.*



En sjukdom med många olika neurologiska symtom, som oftast drabbar individen i karaktäristiska skov. Sjukdomsdebut främst i yngre åldrar och det finns en viss genetisk faktor. Man vet ännu inte exakt vad som startar inflammationen men det finns flera olika bromsmediciner.

Klinisk tabell

Epidemiologi	Prevalens på 0,1% i USA och europa. Dubbelt så vanligt hos kvinnor än hos män. Insjuknande i ung ålder (20-40 år).
Symtom/ Kliniska tecken	- Sensoriska symtom (domningar, myrkrypning). - Synnedsättning, smärta i ögat, diplopi - Motoriska symtom (svaghet) - Yrsel - Ihållande trötthet - Etc.
Utredning	1. Anamnes 2. Neurologisk status 3. MR 4. Lumbalpunktion -> likvoranalys
Behandling	Finns ej botemedel. Bromsbehandling mot skovvist förlöpande MS delas in i första, andra och tredje linjens behandling. I första linjen finns bl.a. IFN-beta.

Nyckelord:
- Inflammation i CNS
- Demyelinisering
- Ärr

- Skovvist, sekundärprogressivt, primärprogressivt
- ”Symtom separerade i tid och rum”
- Opticusneurit
- Internukleär oftalmoplegi
- Charcots triad
- Lhermittes sign

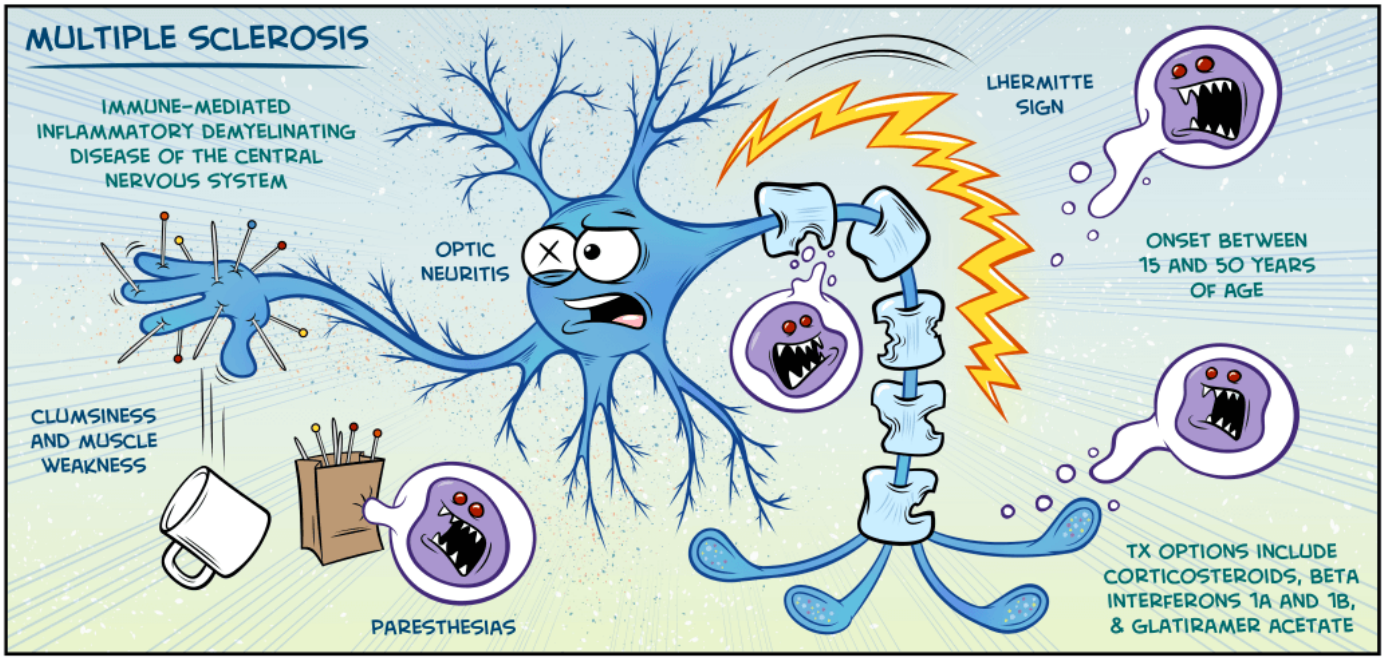
- Saltatorisk konduktion
- Ranviers nod & myelinskidor
- Oligodendrocyter

- MR och likvoranalys
- Oligoklonala band och/eller förhöjt IgG-index
- Lätt lymfocytär pleocytos

- HLA-DR2
- Aktiverad T-cell -> Th1

Patofysiologisk tabell

Etiologi/ Riskfaktorer	Ökänd etiologi. En teori är virusinfektion -> korsreaktion -> autoimmunitet. Riskfaktorer: - Kvinnligt kön (x2 risk än män) - Ung ålder (ca 20-40 år vanligast) - Gener som kodar för HLA-DR2 - Virusinfektioner - Vit. D brist - Rökning - Övervikt - Exponering för lösningsmedel - Nordeuropeisk härstamning
Kortfattad patogenes	*En teori för patogenesen är:* Virusinfektion -> korsreaktion med myelinepitop -> akt T-cell penetrerar BBB och exponeras för myelin i CNS -> utsöndrar cytokiner -> BBB förändras och uppreglerar adhesionsmolekyler -> makrofager, T-celler och B-celler penetrerar BBB -> makrofager och antikroppsmedierad komplementaktivering skadar myelinet -> även axon skadas -> nerverna får långsam fortledning -> MS symtom.



ÖVERGRIPANDE

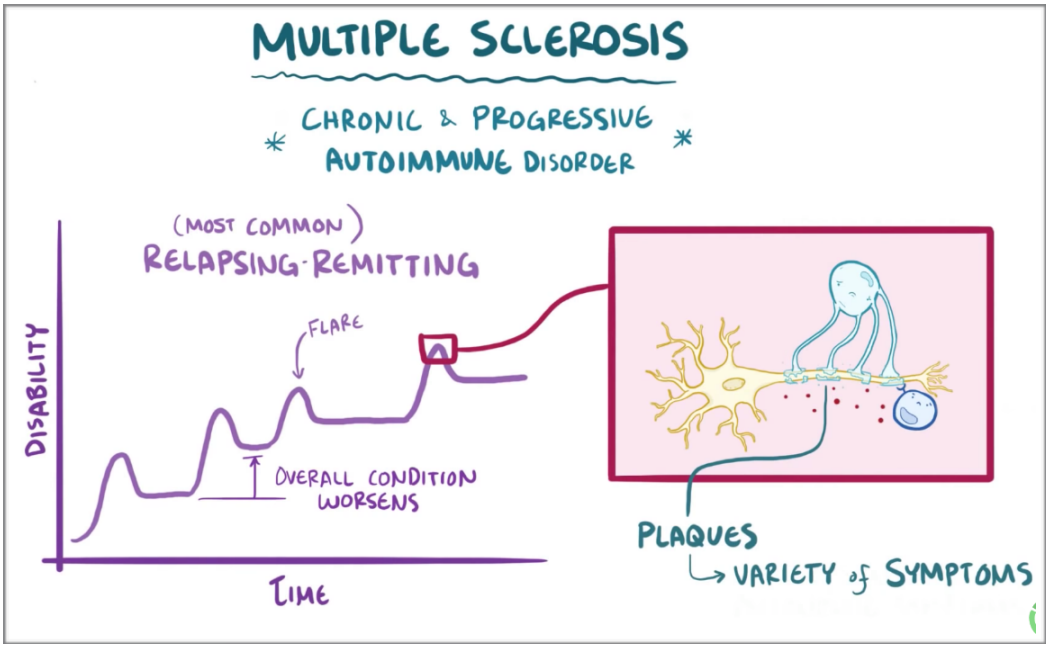
”Multipel skleros” betyder ”många förhårdnader”.

MS är…
- Kronisk
- Immunmedierad
- Inflammatorisk
- Demyeliniserande

…sjukdom i CNS

Vid MS får man en kronisk inflammation i CNS (hjärnan och ryggmärgen). Inflammationer och ärr på nervtrådarna. Drabbar främst myelinskidorna -> demyelinisering -> långsammare signalöverföring. Kan även leda till axonal skada. Beroende på vilken del av hjärnan som drabbas så kan man få olika symtom.

Tidig debut (mellan 20-40 år).



MS är en ”typ IV hypersensitivitets reaktion” (cellmedierad).

MS är en autoimmun demyeliniserande sjukdom som karaktäriseras av skov av neurologiska symtom, separerade i tid, som beror på skador i vit substans som är separerade i lokalisation.

I det tidiga förloppet brukar sjukdomsskov följas av remissioner. I senare skede sker istället ofta långsamt progredierande symtom, utan distinkta skov.

KLINISKT

✦ Epidemiologi

Prevalens på 0,1% i USA och europa. Vanligaste demyeliniserande sjukdomen.

Ca 20 000 svenskar lider av MS.
2/3 är kvinnor.

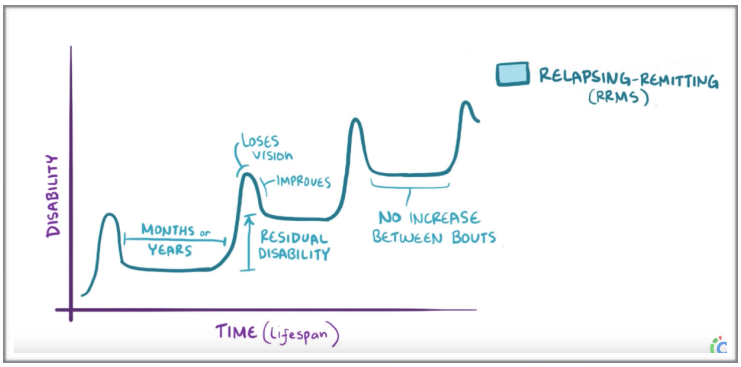
Vanligaste neurologiska sjukdomen för unga vuxna.

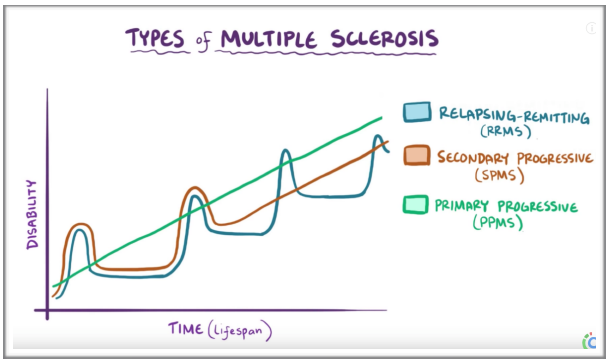
Debut kring 20-40 års åldern. (I ovanliga fall kan debut ske under barndomen eller efter 50 års åldern).

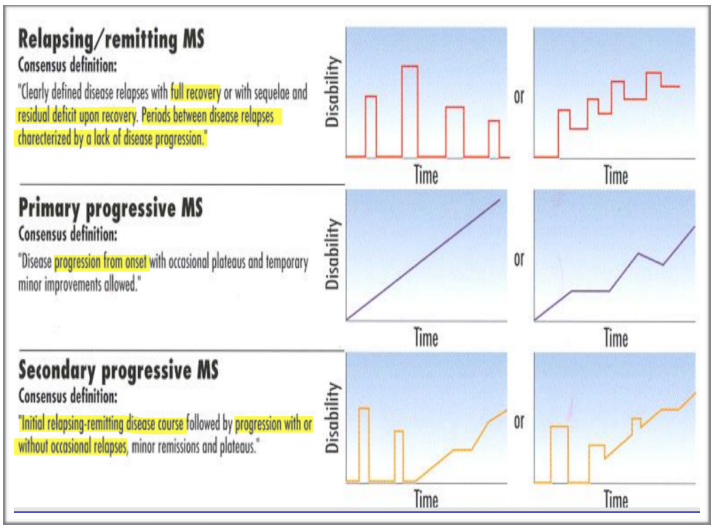
✦ Sjukdomsförlopp

Typer av MS:

- Skovvist förlöpande (85%) - besvärsperioder som kan vara från dagar till månader. Symtomen går tillbaka helt eller delvis. Mycket variation i hur lång tid mellan skoven, från flera år mellan skoven till flera skov första året.
- Sekundärprogressiv - Svårare att avgränsa skoven. Upplevs ofta efter ca 10-15 år med MS. Funktionsmässigt blir det värre, även mellan skoven. Många Im fungerar sämre.
- Primärprogressiv (10-15%) - inga skov, blir långsamt sämre hela tiden.







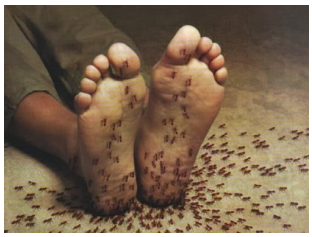
Skov:
Episod av neurologisk försämring med duration > 1 dygn. Subakut symtomutveckling under timmar-dagar-veckor. Symtomen avklingar typiskt efter veckor-månader.

Skovvist förlöpande: (85%)
Skov omväxlar med remissioner. Initialt går symtomen i god regress men efterhand alltmer kvarstående symtom. Efter många genomgångna skov kan det bli betydande och successiv försämring -> varvid sjukdomen går över i ”sekundär progressivt förlopp”.

Sekundär progressiv:
Långsam successiv försämring efter tidigare skovvist förlöpande sjukdom. Hjärnan/ryggmmärgens förmåga att kompensera för skador är uttömd och patogenesen är nu mer av degenerativ än inflammatorisk natur.

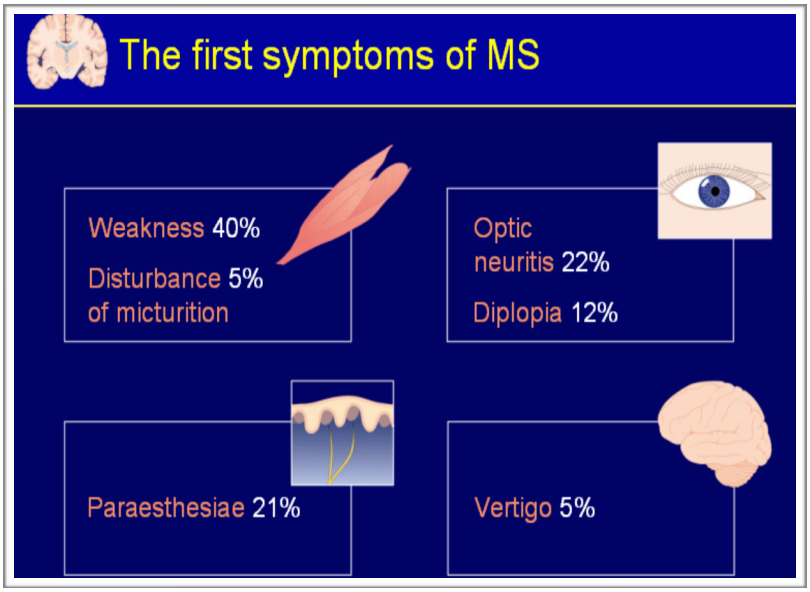
Primär progressiv: (10-15%)
Insjuknar i långsam progress utan föregångna skov. Dessa pat är ofta äldre (>35 år). Vanligaste klinisk bilden är långsamt progredierande myelopati med parapares.

✦ Symtom/Kliniska tecken



Symtomen beror på vilka områden av CNS som drabbas!

Symtom och kliniska fynd (internetmedicin)
- Sensoriska symptom (ofta debut) - domningar, parestesier (myrkrypning), dysestesier (obehaglig förändring av känsel).
- Motoriska symptom - centrala pareser, i lätta fall endast uttröttbarhet.
- Opticusneurit (ofta debut) - smärta och visusnedsättning/dimsyn.
- Andra kranialnervssymtom: diplopi (dubbelseende), nystagmus, sackaderande ögonrörelser, internukleär oftalmoplegi (bristande koordination mellan ögonen), nedsatt sensibilitet i ansiktet, facialispares, lukt-, smak- och hörselnedsättning, dysartri, dysfagi, tungpares.
- Yrsel och balansstörning är vanligt.
- Mer allvarliga cerebellära symtom som ataxi och dysartri är associerat med dålig prognos.
- Sfinkterstörningar med täta urinträngningar med inkontinens.
- Obstipation är vanligt.
- Sexuell dysfunktion
- Kognitiv dysfunktion - främst påverkat minne, uppmärksamhet, informationsprocesshastighet, exekutiva funktioner.
- Fatigue (ihållande svår trötthet)
- Depression
- Smärta (primär neurogen typ eller sekundär nociceptiv typ)
- Paroxysmala symtom - kortvariga attacker av t.ex. smärta, intensiv klåda, yrsel, dysartri.
- Stegrade sträckreflexer. Babinskis tecken hos 80-90% efter hand.



Sensibilitetsstörning i extremitet	31
Synnedsättning	16
Motoriska symtom, långsamt utvecklade	9
Diplopi	7
Gångrubbning	5
Motoriska symtom, akut utvecklade	4
Sensibilitetsstörning i ansiktet	3
Balansstörning	3
Yrsel	2
Lhermittes symtom	2
Blåsrubbning	1
Akut tvärsnittsmyelit	1
Ataxi	1
Smärta	1
Övrigt	3
Flera samtidiga symtom	14

Debutsymtom

Tidiga symtom:
- Trötthet i musklerna
- Synpåverkan - p.g.a. opticusneurit - kan vara i några månader och sedan försvinna igen.
- Domningar, känselrubbningar, skakningar
- Balanssvårigheter (om involverar cerebellum)
- Problem med urinblåsan
- Trötthet

Övrigt om symtom:

Plack i sensoriska neuron -> domningar, känselrubbning

Plack i ANS -> tarm- och urinblåsesymtom (förstoppning, urininkontinens), sexuell dysfunktion

Påverkar på högre funktioner i hjärnan -> försämrad koncentration och kritiskt tänkande, depression och ångest.

”Lhermittes sign” = elektrisk shock går längst ryggen och strålar till lemmarna när man böjer nacken frammåt.

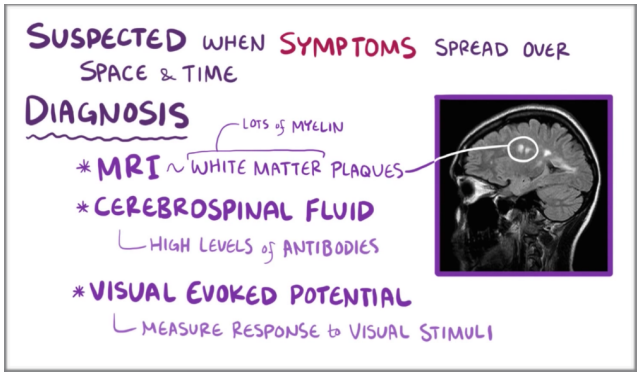
Medellivslängden vid MS är nästan lika lång som hos övriga befolkningen.

✦ Utredning

”Finns inget MS-prov utan man måste samla en bild av anamnes, kliniska undersökningar, MRT, cerebrospinalvätske prover”.

- *”Spridning av inflammation i tid och rum”*
  - Antingen skov eller m.h.a. MR
  - Antal lesioner, kontrastladdning, lokalisation

- Typiska fynd vid likvorprov:
  - Lätt cellstegring
  - Intratekal immunoglobulinsyntes (höjt IgG-index, oligoklonala band)



Utredning: (Internetmedicin)
1. *Anamnes*
2. *Neurologisk status*
3. *MR (hjärna och halsrygg)*
4. *Likvoranalys (från lumbalpunktion)*
5. *Blodprover*

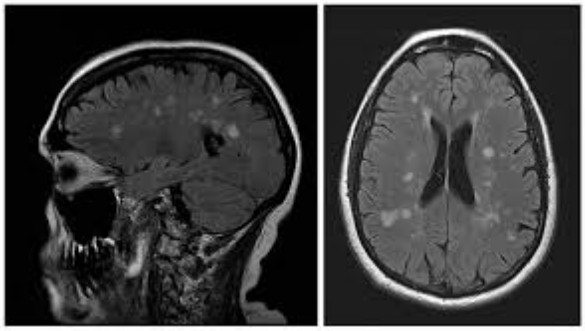
Anamnes:
Hereditet, annan sjd?, skov eller kronisk progress?, symtom?

MR:
90-95% av fallen ger MR stöd för diagnosen och kan utesluta andra sjukdomar. Finns ingen specifik MS-bild men fördelningen och omfattningen av lesioner kan tala för MS.

Likvoranalys:
Återspeglar sjukdomens immunologiska och inflammatoriska natur.
- Cellräkning - vanligen lätt mononukleär pleocytos (ökat antal inflam celler).
- Protein - lätt barriärskada kan föreligga.
- Proteinelfores med ”isoelektrisk fokusering” (IEF) - Oligoklonala band och/eller förhöjt IgG-index.
- Borreliaserologi (utesluta borrelia)

De immunologiska och inflammatoriska processer som utspelas i CNS återspeglas i likvorbilden.
- Oligoklonala immunoglobuliner
- Lätt lymfocytär pleocytos (mest T-celler)
- Tecken på påverkad BBB (t.ex. ökad mängd albumin) ses hos 1/3

Diagnos: (Internetmedicin)
- Symtom från
- minst två olika anatomiska lokalisationer i CNS
- vid minst två olika tidpunkter
- hos person i lämplig ålder (10-60 år)
- och annat är uteslutet

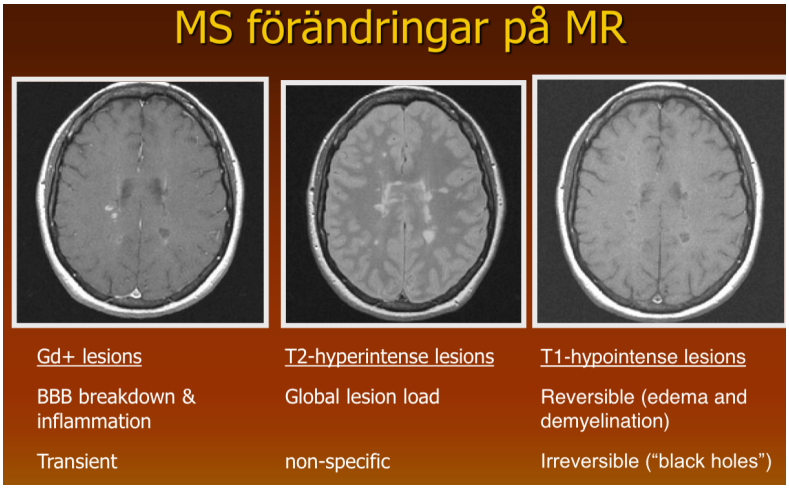


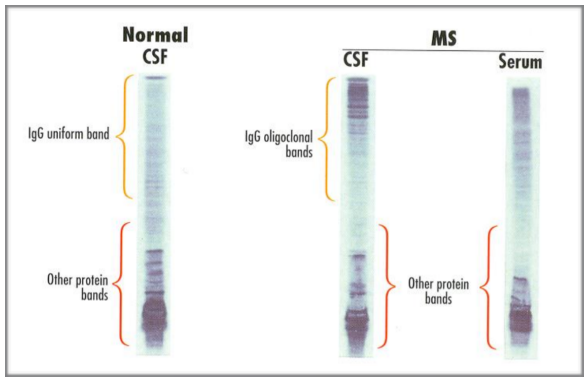
MR-undersökningen fastställer spridning i rum enligt minst en ”T2-lesion” på minst 2 av 4 MS-typiska lokaler i CNS:
- Periventrikulärt
- Kortikalt
- Infratentoriellt
- Spinalt

MR-undersökningen fastställer spridning i tid enligt:
- Samtidig förekomst av kontrastladdade och icke-kontrastladdade lesioner vid vilket tillfälle som helst.
- En ny T2-lesion och/eller kontrastladdande lesion på uppföljande MR i jämförelse med en baslinjeundersökning.

Under utredningen klassas patienten att ha antingen MS, inte MS (annan diagnos förklarar), ”möjlig MS” (diagnostiska kriterierna är ej helt uppfyllda).

När diagnosen MS blivit ställd ska man fastställa:
- Förloppstyp
- Om sjd är akt eller ej
- Om sjd är progressiv eller ej





Tabell 18.2 Sammandrag av kriterierna för MS enligt McDonald et al. 2001.

KLINISKA SKOV	OBJEKTIVA LESIONER I CNS	YTTERLIGARE KRAV
2 eller fler	2 eller fler	Inga. om övriga iakttagelser ej talar emot MS.
2 eller fler	1	Spridning i rum påvisad med MRT (vid positivt likvorfynd är MRT-kravet mindre strikt) eller genom nytt skov från annan plats i CNS.
1	2 eller fler	Spridning i tid på MRT eller genom nytt skov.
1 (monofokalt skov, "CIS")	1	Spridning i rum på MRT (vid positivt likvorfynd är MRT-kravet mindre strikt) och spridning i tid påvisad med MRT eller genom nytt skov.
0 (smygande progress från debuten)	1	Positivt likvorfynd och spridning i rum dokumenterad med MRT och/eller VEP och spridning i tid visad genom kronisk progress i minst ett år eller genom MRT-kriterier.

Med positivt likvorfynd avses oligoklonala IgG-band och/eller förhöjt IgG-index.

För att räknas som skov ska en försämring ha en duration av minst 24 timmar.

- *Kliniska skov*
- *Objektiva lesioner i CNS (MRT)*
- *Likvorfynd*

✦ Behandling

Kan inte bota MS men kan lindra symtom och bromsa upp förloppet. Viktigt att hitta sjukdomen tidigit eftersom medicinen är bäst i början.

Medicinen funkar bäst vid skovformad MS -> får skoven att bli mer milda och ske mer sällan.

Behandling enligt internetmedicin:

Akut skov:

- Metylprednisolon
- Plasmaferes (vid allvarliga skov) - avlägsnar plasma med cirkulerande patogena faktorer och antikroppar.

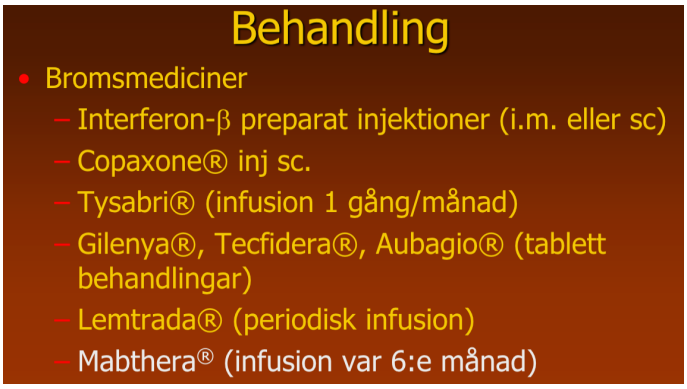
Sjukdomsmodifierande behandling vid skovvist förlöpande MS:

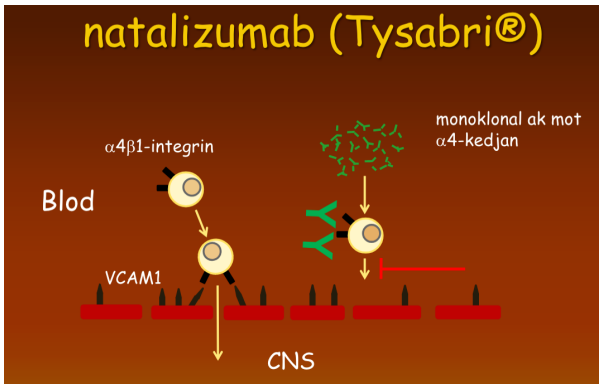
- Första linjen:
  - *IFN-beta*
  - Glatirameracetat
  - Dimetylfumarat
  - Teriflunomid

- Andra linjen:
  - Natalizumab
  - Fingolimod

  Används vid kvarstående kliniska eller radiologiska tecken på inflammatorisk aktivitet trots första linjens behandling.

- Tredje linjen:
  - Alemtuzumab





Effekt på den inflammatoriska komponenten vid MS, skovutveckling och nya lesioner på MR, även minskad risk för funktionsbortfall på sikt.

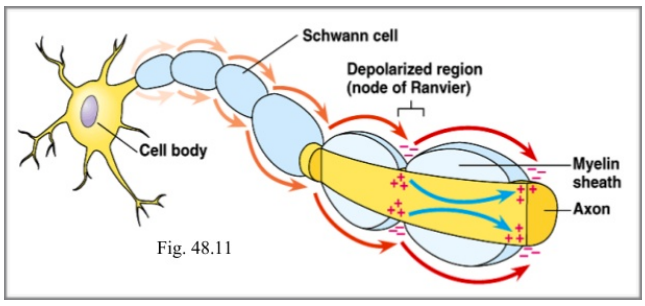
Behandling startas snabbt efter diagnosen skovvist förlöpande MS är ställd.

Första linjens behandling har måttlig effekt, men lm är säkra.
Andra linjens behandling har bättre antiinflammatorisk effekt och mindre omedelbara biverkningar.
Tredje linjens behandling kan ha ännu bättre effekt men har risk för allvarliga biverkningar.

Pat med immunomodulerande behandling ska följas med MR- och neurologkontroll minst 1 gång/år.

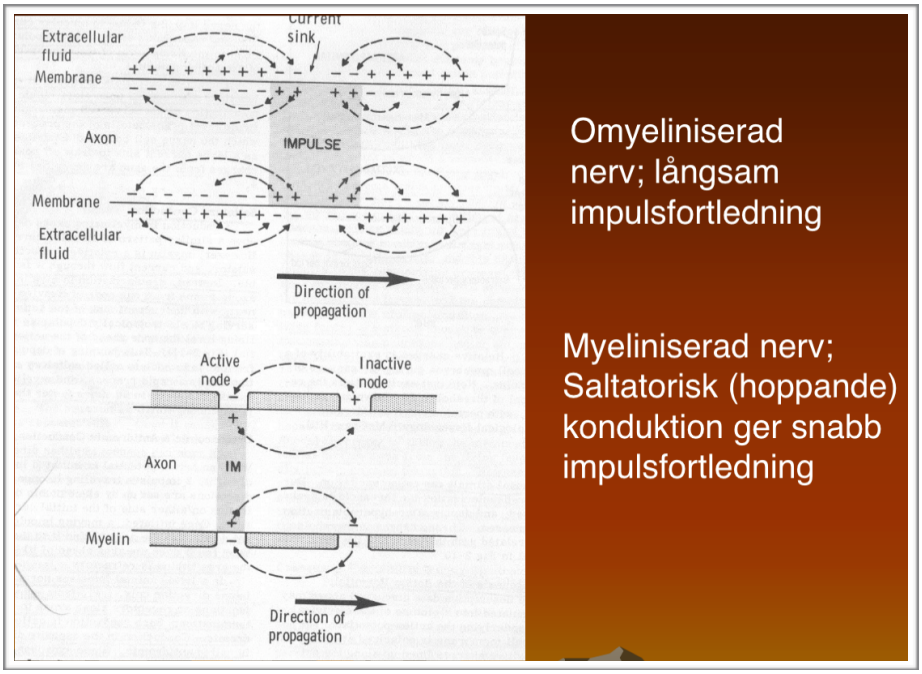
FYSIOLOGI

✦ Saltatorisk konduktion



Axonet delas in i delar täckta av myelinskidor och ”ranviers nod”. Detta gör att fortplantningen går fortare och frammåt och bidrar i att hämma bakåtriktad fortledning.

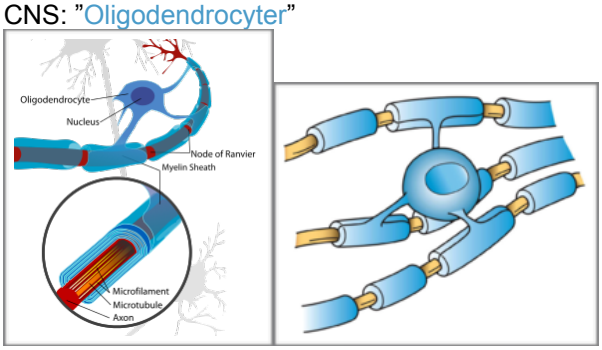
Myelinskidorna tvingar fortledningen att ”hoppa” mellan noderna som blottar axonet (kallas ”saltatorisk konduktion”) vilket gör att signalen går snabbare frammåt, upp till 70 m/s. Detta kan jämföras med icke-myeliniserat axon (t.ex. C-fibrer) som fortleder i hastigheten 1 m/s.
Noderna i bakåtriktning är refraktära.



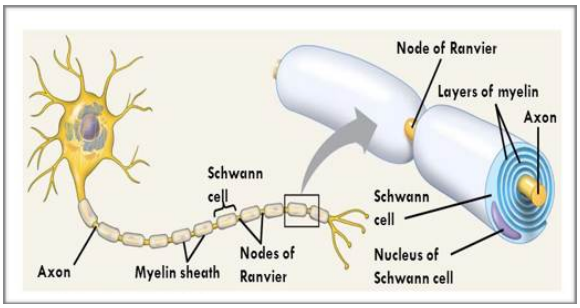
✦ Myelin

Myelinbildande celler i:

CNS: ”Oligodendrocyter”



PNS: ”Schwannceller”



Oligodendrocyter är en typ av gliacell som finns i CNS och bildar myelin som skyddar axonen. Huvudfunktion är att stödja och isolera axon. Myelinskidan är 80% fett och 20% protein. En enda oligodendrocyt kan skicka utskott till 50 axon.

PATOFYSIOLOGI

Symtomen vid MS beror till stor del på störd signalöverföring i demyeliniserade nervfibrer.
Som värst -> konduktionsblockad.
Nedsatt ledningshastighet vid mildare.

Den begränsade remyelinisering tros ej kunna förklara den snabba symtomregress som ses efter skov. Man tror att funktionen i det demyeliniserade nervfibrer delvis återställs genom förändringar i det nakna axonmembranet. En omfördelning/nybildning av natriumkanaler tros ligga bakom detta.

✦ Etiologi/Riskfaktorer

Man vet ej etiologin.
Finns ärftlig och miljö komponent.

Genetik
Om en förälder har så får 4% av barnen. Risk för MS ökar x15 om en förstagradssläkting är sjuk. Hos enäggstvillingar är risken 25%. Den ärfltiga faktorn är inte dominerande men 20% av patienter har en sjuk släkting.

Man tror att MS, likt andra autoimmuna sjukdomar, orsakas av en kombination av miljö- och genetiska faktorer som orsakar minskad tolerans till egna protein (i detta fallet myelin antigen).

En stor del av den genetiska risken beror på HLA-DR variant. HLA-DR2 allelen är den som leder till störst risk (x4 ökad risk). HLA-DR2 är dock varken nödvändig eller tillräcklig för att sjukdomen ska utvecklas. Vilket betyder att det inte är hela orsaken.

Polymorfism i generna som kodar för receptorerna för cytokinerna IL-2 och IL-7 (kontrollerar aktivering och reglering av T-cell medierade immunsvar) har också kopplats till ökad risk.

Riskfaktorer
- Genetiska
  - Kvinnligt kön
  - Gener som kodar för HLA-DR2
- Virusinfektioner
- Vit. D brist (högre prevalens kring polerna än kring ekvatorn)
- Rökning
- Övervikt
- Exponering för lösningsmedel
- Yngre ålder
- Nordeuropeisk härstamning

Rökning tros påverka immunförsvaret.

Vitamin D kan ha en skyddande effekt vid utveckling av MS.

Den initierande händelsen i förloppet tros vara en virusinfektion.

✦ Patogenes

”När bara myelinskidan är skadad så kan man få ett ärr och få tillbaka funktionen. Det är värre om nervtråden går av”.

Ärftlig predisposition och miljöfaktorer ger upphov till en immunologisk reaktion riktad mot myelin i CNS.

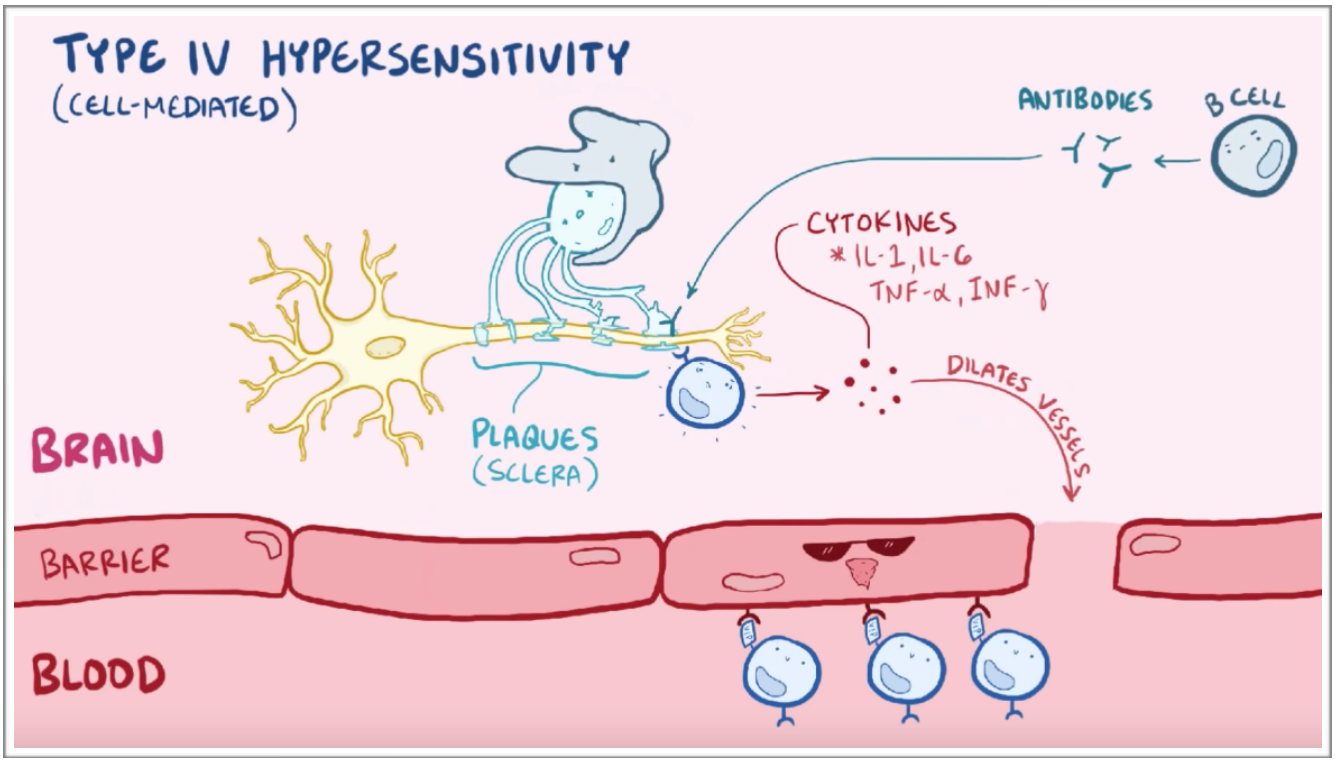
Grundläggande förklaring av sjukdomen:
Immunförsvaret angriper myelinet i CNS. Det uppstår inflammation och ibland skadas även nervtrådarna. Då kan nervimpulser inte ledas på rätt sätt. Symtomen beror på vilka nervtrådar som blir inflammerade. Drabbas t.ex. motorneuron till muskler i ett ben så blir man svag i benet, drabbas sensoriska neuron från benet så får man domningar i benet.
Inflammationen kan läka ut efter några veckor och då försvinner ofta symtomen. Detta leder till skov. Om inflammationen inte läker riktigt så kan det bildas ett ärr.

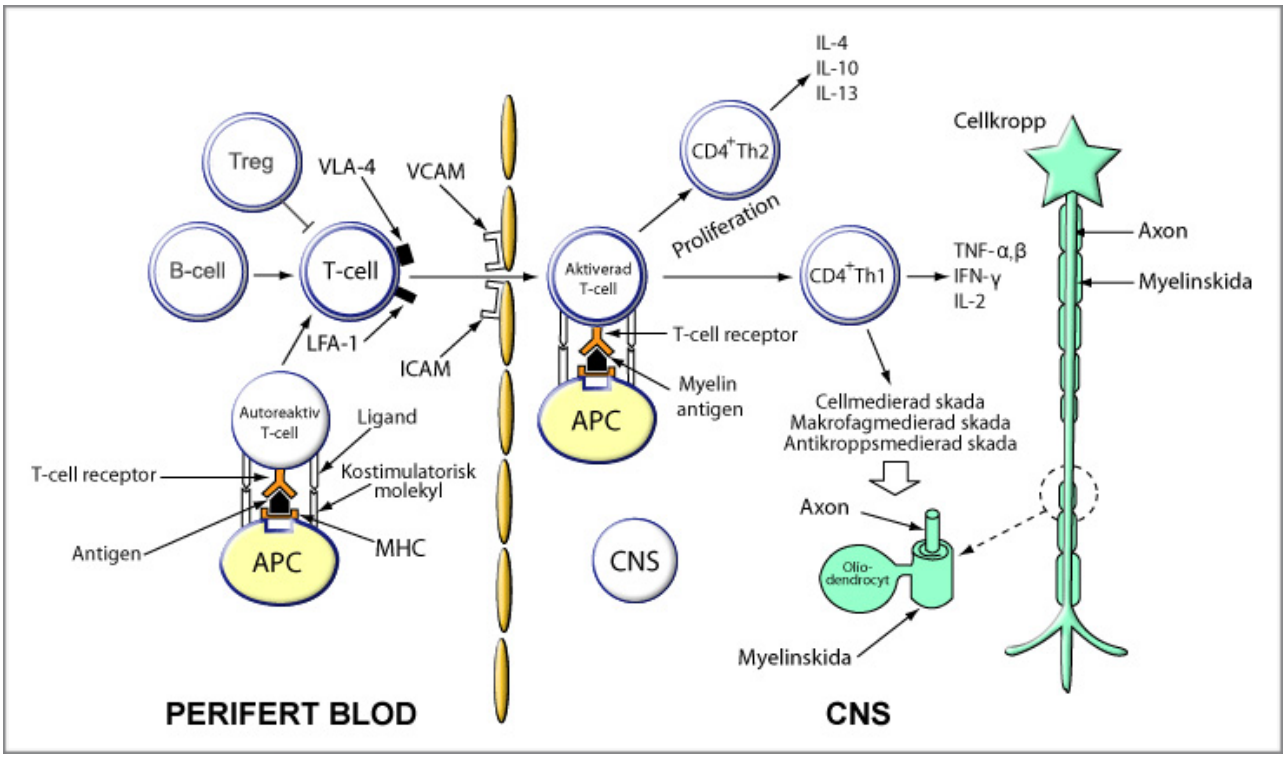
Sjukdomsmekanismer (föreläsning)
- Autoimmun sjd (autoreaktiva T-celler aktiveras av okänd orsak)
- Aktiverade T-celler passerar BBB
- Kaskad av immunreaktioner i CNS
- Myelin/oligodendrocyter (nervceller i CNS angrips)
- Försämrad nervimpulsbildning
- Varierande grad av remyelinisering, astroglios, axonal atrofi och neurodöd

Immunreaktionen (osmosis)
Immunceller i blodet måste ha rätt ytmolekyl för att kunna ta sig igenom BBB. Vid MS aktiveras dessa T-celler av myelin. Då signalerar den till endotelcellerna i BBB att uttrycka mer receptorer som immunceller kan binda till. T-cellen

utsöndrar även cytokiner (IL-1, IL-6, TNF-alfa, IFN-gamma) -> dilaterar blodkärlen så att fler immunceller kan ta sig in. B-celler tar sig in och utsöndrar antikroppar som binder myelinet -> makrofager angriper markerade oligodendrocyter.

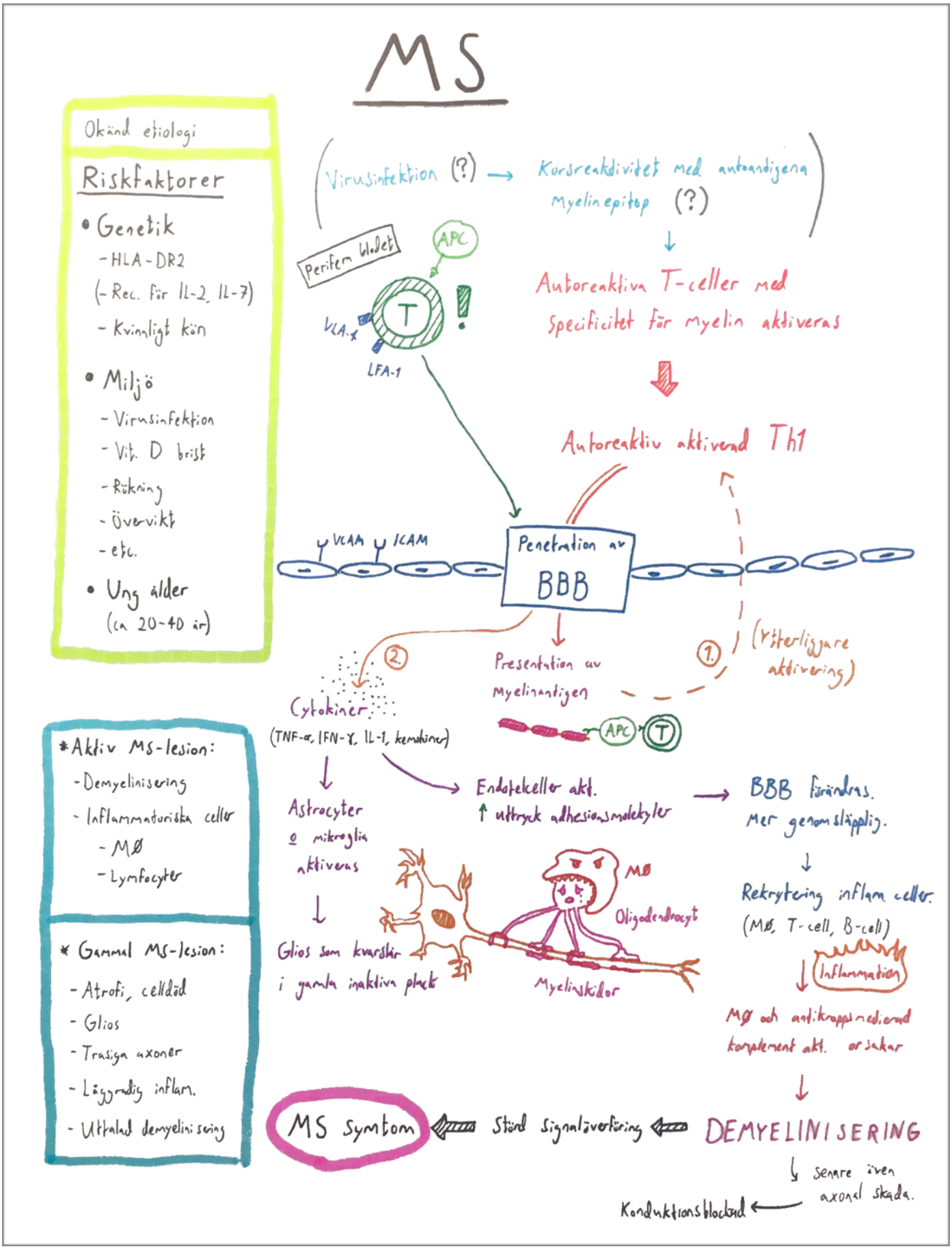
Sedan kommer Treg celler som hämmar inflammationen och avslutar skovet. Tidigt i MS kan oligodendrocyter läka och bilda nya myelinskidor (”remyelinisering”) - detta är dock inte komplett och vissa skador är bestående. Senare i förloppet kan inte detta ske längre och skadorna är irreversibla. Detta lämnar kvar ärr (även kallat plack/sclera) och axon går förlorade.





T-cell aktiveras perifert, ofta pga korsreaktion med virusinfektion. T-cell tar sig förbi BBB och in i CNS. Där träffar den på antigenet myelin som aktiverar T-cellen ytterliggare. Utsöndrar cytokiner och kemokiner -> Påverkar BBB som blir genomsläppligt och rekryterar mer inflammatoriska celler -> makrofager och antikroppar från B-celler orsakar skada på myelinskidorna.

✦ Egenritat sammanfattning av patogenes



TENTAFRÅGOR

Fråga 4.14 (3p)

Emma Johansson, 37 år, söker dig på vårdcentralen för att hon tycker att hennes vänstra mungipa hänger (vilket du också kan se). Detta har utvecklat sig gradvis under några dagar. Initialt var symtomen mest tydliga då hon pratat en längre tid. Hon har också myrkrypningar över höger lår och vad. Hon hade liknande myrkrypningar i armen för några månader sedan. Dessa försvann efter någon vecka och hon sökte då aldrig vård.

Vad tror du Emma har drabbats av? Motivera!

Svar 4.14

Du misstänker att Emma drabbats av multipel skleros. Hon har symtom från olika nivåer/sidor som drabbar både sensorik och motorik. De är inte heller symmetriska. Emma har haft symtom som sedan försvunnit och har nu en andra omgång med symtom vilket tyder på att sjukdomen går i skov. Ålder och kön stämmer också bra med hypotesen.

Fråga 4.15 (2p)

Vilka riskfaktorer finns det för multipel skleros?

Svar 4.15

Hereditet (d.v.s. släkting med MS). Brist på solexponering eller vitamin D. Rökning och övervikt. (Kvinnligt kön.)

Fråga 4.16 (1p)

Emma säger att hon har en moster med multipel skleros men att den yttrat sig på ett ganska annorlunda sätt.
Vilken typ av gener påverkar risken för MS?

Svar 4.16

De tydligast kopplad är HLA-klass II gener (t.ex. HLA-DR15, -DQ6 och -A2). I mindre mån olika interleukiner och adhesionsfaktorer.

Fråga 4.17 (2p+2p)

Emmas facialispares tycks vara central.

. a) Din hypotes är att ansiktsförlamningen är utlöst av en MS-lesion. Om du kunde titta in i denna lesion på cellulär nivå – vad skulle du se?

. b) Hur skulle den histologiska bilden från lesionen skilja sig om Emma i stället haft MS i 20 år och haft kroniska symtom från skadan ifråga?

Svar 4.17

a. Demyelinisering, inflammatoriska celler.

b. Mer atrofi/celldöd, glios och trasiga axoner. Mindre inflammation. Ännu mer uttalad demyelinsering.

Fråga 4.18 (2p)

För att bli säkrare i din diagnostik funderar du på att göra en lumbalpunktion och skicka Emmas likvor på analys. Vad skulle du förvänta dig att se?

Svar 4.18

Intratekal IgG-produktion med oligoklonala band som ej finns i serum och/eller förhöjt IgG-index. Lätt mononukleär pleocytos. Möjligen ökade proteinnivåer (t.ex. albumin) p.g.a. lätt barriärskada.

Fråga 4.19 (2p)

Blod-hjärnbarriären kan skadas vid MS. Beskriv hur denna barriär är uppbyggd på molekylär och cellulär nivå.

Svar 4.19

Den funktionellt viktigaste delen av blod-hjärnbarriären är endotelceller som är sammankopplade med tight junctions. Endotelcellerna omges också av ett basalmembran och astrocytutskott.

Emma 32 kommer till dig på neurologmottagningen via remiss från vårdcentralen. Emma söker vård för att hon plötsligt fått stadigvarande domningar i båda benen och sluddrigt tal. Hon känner sig också väldigt trött. Emma säger att hon haft domningar en gång tidigare (då var det en mer
”pirrande” känsla i vänster hand) men att det gick över på några veckor och att hon därför inte gick till vårdcentralen då.

Fråga 72 (2p). Vilka kompletterande anamnes- relaterade frågor vill du ställa till Emma?

Svar 72 (2p). T ex. hur har besvären debuterat? Akut eller smygande? Sitter det i konstant eller varierar det över dygnet/dagar? Kommer domningarna vid något speciellt tillfälle? Debuterade domningar/sluddrigt tal samtidigt? Hur länge satt besvären i förra gången hon hade domningar?

Emma beskriver att besvären börjat försiktigt och tilltagit under några dagar. Inga större variationer över dygnet. Denna gång kom domningarna några dagar före det att hon började sluddra. Förra gången hon hade besvär med domningar satt besvären i några veckor och försvann sedan.

Fråga 73 (2p). Vad tror du Emma har drabbats av? Motivera! *Du fortsätter att prata med Emma.*

Svar 73 (2p). Du misstänker att Emma drabbats av multipel skleros (MS) bland annat eftersom hon haft flera olika neurologiska symptom av olika karaktär (motoriska + sensoriska) och symptomen har gått över och sedan återkommit. Trötthet är också vanligt vid MS.

Fråga 74 (2p). Vad vill du mer fråga Emma om med tanke på de riskfaktorer man känner till för MS? Känner du redan till någon riskfaktor hon har?

Svar 74 (2p). Du frågar Emma om hereditet (finns ingen) och rökning (inte rökare). Du noterar att hon är kvinna (riskfaktor) och i en ålder då MS ofta debuterar.

Du utför neurologstatus på Emma och funderar på ytterligare undersökningar.

Fråga 75 (5p). Förutom neurologstatus - som Du inte förväntas beskriva här - förklara bild- och laboratoriemedicinska undersökningar som skulle kunna gör dig säkrare på MS- diagnosen!

Svar 75 (5p). Du beställer en MR hjärna, gör en lumbalpunktion och skickar provet för likvoranalys. I MR förväntar du dig lokaliserade lesioner som lokaliseringsmässigt stämmer med symtomen. I cerebrospinalvätskan letar du efter tecken på inflammation så som immunceller (mononukleära) samt ökad albuminkoncentration (barriärskada) och ökad koncentration IgG (tecken på intatekal immunoglobulinproduktion). Du beräknar även ett IgG-index (där man korrigerar både för variationer i plasma IgG och blod- hjärnbarriärfunktionen) och en isoelektrisk fokusering med silverfärgning där man vid MS väntar sig oligoklonala IgG band.

I MR hjärna hos en patient med MS förväntar du dig att se lokaliserade lesioner.

Fråga 76 (3p). Om du kunde titta in i Emmas hjärna med upplösning på cellulär nivå: vad skulle du vänta dig att se i en sådan lesion?

Svar 76 (3p). Om du kunde titta in i en lesion på cellulär nivå skulle du förmodligen se perivaskulär inflammation (makrofager och lymfocyter) och demyelinisering. Axonerna är ofta sparade initialt (men skadas senare) och makrofagerna innehåller fragment av myelin. Du kan också ofta se en reaktiv astrocytos.

Då du samtalar med Emma noterar du att hon talar sluddrigt. Hon har dock inte svårt att hitta ord eller sätta samman orden på ett korrekt sätt.

Fråga 77 (6p). Beskriv de kretsar i hjärnan som styr språk och tal. Var tror du skadan sitter i Emmas hjärna? Motivera!

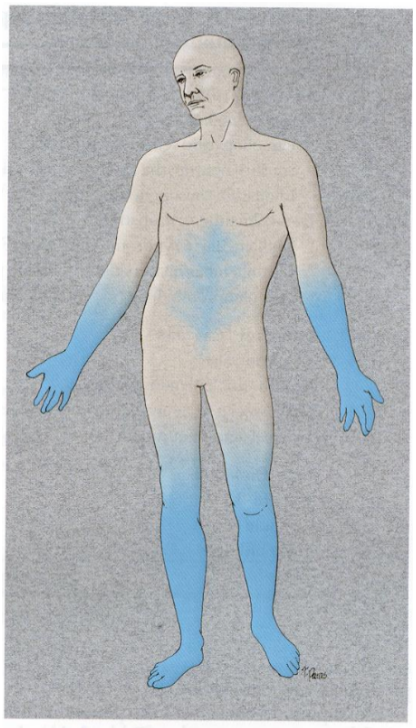
Svar 77 (6p). Emmas problem sitter sannolikt mycket distalt i kretsarna för språk och tal. Detta eftersom både förståelse och meningsbyggnad fungerar. Sluddrighet tyder ju snarare på att det är själva det motoriska som inte fungerar. Eftersom MS drabbar CNS och framförallt påverkar myelin/fibrer verkar det rimligt att tro att Emmas problem beror på en lesion i hjärnstammen med påverkan av de fibrer som blir nervus hypoglossus (kommer ur nucleus hypoglossus).

Hade skadan suttit i de delar av hjärnan där språkförståelse sitter t.ex. Wernickes område hade hon haft problem med språkförståelse och i hennes tal hade man märkt problem med att sätta samman objekt och idéer med ord.

Hade skadan suttit i Brocas område, där grammatik och syntax styrs och ett motorprogram för talet skapas hade man förväntat sig problem med meningsbyggnad. Brocas område kommunicerar vidare informationen till den del av primära motorbarken som styr munnen o.s.v. (direkt posteriort om Brocas område). Här skulle en skada ge liknande symtom som de Emma har men cortikala skador är ovanligare vid MS.

7b. Polyneuropati

Symmetrisk, ofta distal funktionsnedsättning i de perifera nerverna.



Inlärningsmål:

- *Nivå B:*
  - *Principerna för uppkomst av skador och regeneration i perifera nervsystemet.*

Klinisk tabell

Symtom/ Kliniska tecken	Symmetrisk, ofta distal sensibilitetsnedsättning, muskelsvaghet, reflexnedsättning.
Utredning	EMG, neurografi
Behandling	Behandla bakomliggande orsak

Patofysiologisk tabell

Etiologi/Riskfaktorer	Diabetes

ÖVERGRIPANDE

”Polyneuropati” betyder ”flera sjuka nerver” och är en heterogen sjukdomsgrupp med symmetrisk, diffus, ofta distal, funktionnedsättning i de perifera nerverna. Ett stort antal orsakar kan ligga bakom. Sjukdomsprocessen kan i varierande grad påverka myelin eller axon, motoriska eller sensoriska fibrer, grova eller tunna fibrer.

Polyneuropati börjar ofta i benens nerver och leder till gradvis sämre känsel i fötterna och svårare att gå. Så småningom kan besvären flytta sig uppåt. Sjukdomen kan även ge symtom i händer eller underarmar. Dock brukar den sällan sträcka sig proximalt om knäna eller armbågen. Även muskler blir svagare. Oftast blir man inte helt frisk men om orsaken behandlas så kan sjukdomen bromsas.

Vanligaste orsaken är diabetes neuropati. Hos många, särskilt äldre, hittar man ingen orsak.

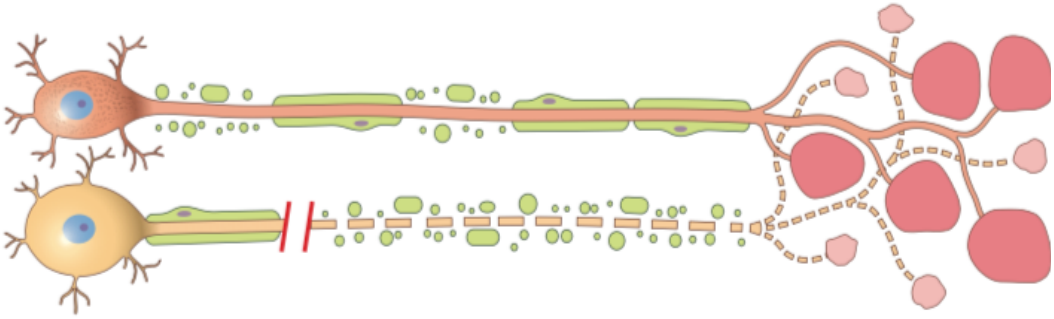
Generella sjukdomar kan ge neuropati:

- Nervinflammation (t.ex. diabetes, alkohol, gifter)
- Immunsjukdom (t.ex. GBS)
- Degenerativ sjukdomar (t.ex. motorneuronsjukdomar)

Perifera neuropatier kan grupperas som axonala eller demyelinering (eller blandning).

Vid en axonal skada degenererar hela distala delen av det drabbade axonet. Atrofi av innerverade musklerna. Regeneration kan ske som axonal återväxt och remyelinisering. Morfologiska kännetecknet av axonal neuropati är minskad densitet av axon. Detta kan elektrofysiologiskt ses som minskad amplitud av nervimpulserna.

Demyeliniserings neuropatier kännetecknas av skada av Schwannceller. Resulterar i abnormalt långsam konduktionshastighet. Demyelinisering sker i individuella myelinskidor slumpmässigt - detta kallas ”segmentell demyelinisering”. Morfologiskt relativt normal densitet av axon, abnormalt tunna och korta myelinskidor.



Översta är demyelinisering. Nedersta är axonal skada.

Olika anatomiska mönster hos perifera neuropatier:
- Polyneuropatier: Påverkar perifera nerver symmetriskt. Axonal skada främst i distala segment av de längsta nerverna. Vanligt med nedsatt känsel och parestesi som startar i tårna och sprids uppåt. ”Stocking-and glove” fördelning.
- Polyneurit multiplex: Skada slumpmässigt på delar av individa nerver.
- En enkel mononeuropati: Involverar en enda nerv. Beror oftast på traumatisk skada eller inklämning. T.ex. karpaltunnelsyndrom.

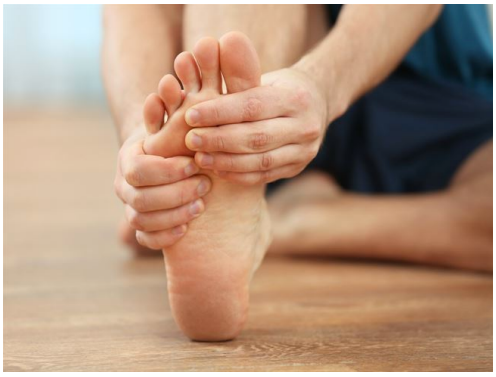
Skilj på polyneuropati och ”Multipel mononeuropati” som är funktionsstörning lokaliserade till ett fåtal identifierbara, individuella nerver.

K L I N I S K T

✦ Epidemiologi

Prevalens på ca 0,1 %.

✦ Symtom/Kliniska tecken



Symtomen utvecklas oftast långsamt.

Vanliga med symtom som drabbar sensoriken i fötterna:
- Stickningar och domningar i fötterna
- Känns som att ”gå på kuddar”
- Bränner och gör ont i fötterna
- Mycket känslig för beröring
- Temp.växlingar är besvärande
- Problem med balansen
- Torr hud på fötterna

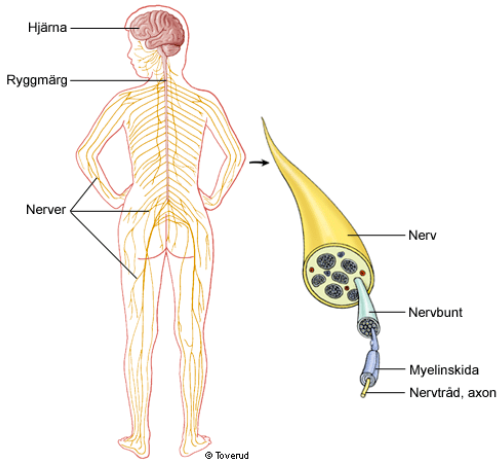
Dessa besvären kan även drabba händer. Efter tid kan besvären sprida sig mer proximalt.

Parestesi = Abnorm känselförnimmelse - känsla av domningar/myrkrypning/stickningar - som uppträder spontant utan stimuli. Kan ibland vara av obehaglig, brännande eller svidande karaktär. Tidigt framträdande symtom.

Vibrationssinnet brukar tidigt påverkas.

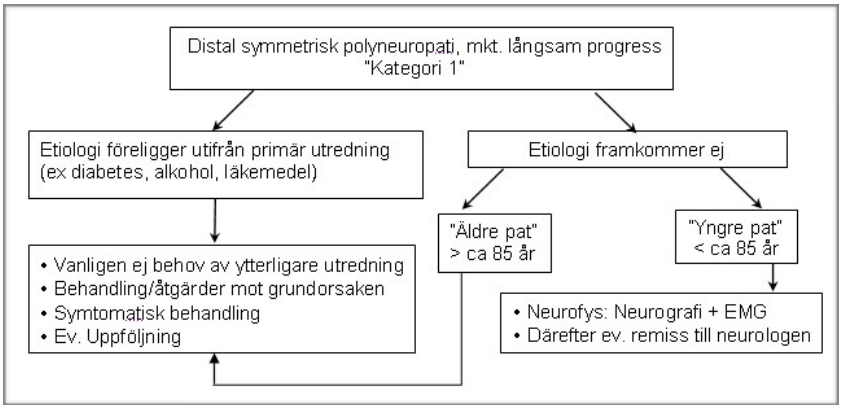
Symtom (internetmedicin)
Distal, symmetrisk fördelad, ofta först i framfötterna.

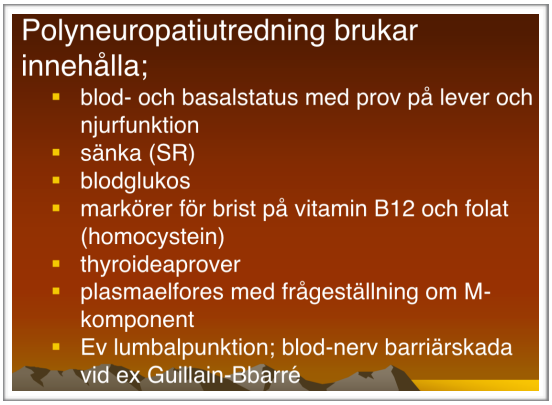
- Sensibilitetsstörning: dysestesi (obehag av beröring), hypestesi (nedsatt känsel för beröring), neurogen smärta.
- Reflexnedsättning
- Muskelsvaghet (främst distalt)
  - Muskeatrofi vid kroniska fall
- Ev. autonoma symtom
  - Postural hypotension
  - Diarré
  - Impotens



✦ Utredning

1. Noggrann anamnes
2. Somatisk och neurologisk status
3. Neurofysiologisk undersökning (EMG, Neurografi) (kan bekräfta klinisk misstanke, ange typ och omfattning av nervskada)
4. Laboratorieprover (kan bidra i att kartlägga bakomliggande orsak. Dock idiopatiskt 25% -> normala prover)





Diagnosen kan i regel med god säkerhet ställas utifrån kliniska fynden. Vid bra förklaring (diabetes, alkohol) behövs inte bekräftelse med neurofysiologisk undersökning (EMG, neurografi). En sådan är dock värdefull vid diff.diagnos.

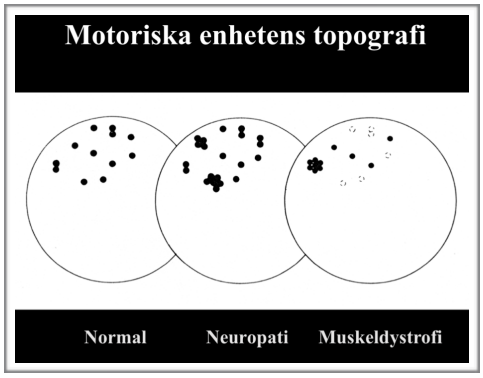
Klinisk neurofysiologi
Metoder:
- EEG
- Elektromyografi (EMG)
- Nervledningshastighetbestämning (NHB)
- Reaktionspotentialer
- Känseltrösklar (beröring, temperatur)
- Polygrafi (sömnundersökningar)

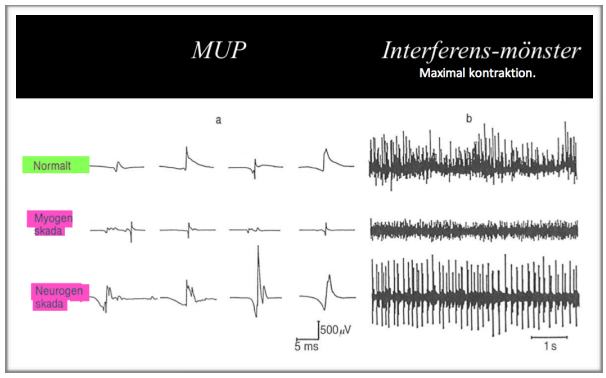
Oftast registreras elektrisk aktivitet.
Ytelektroder eller nålelektroder.

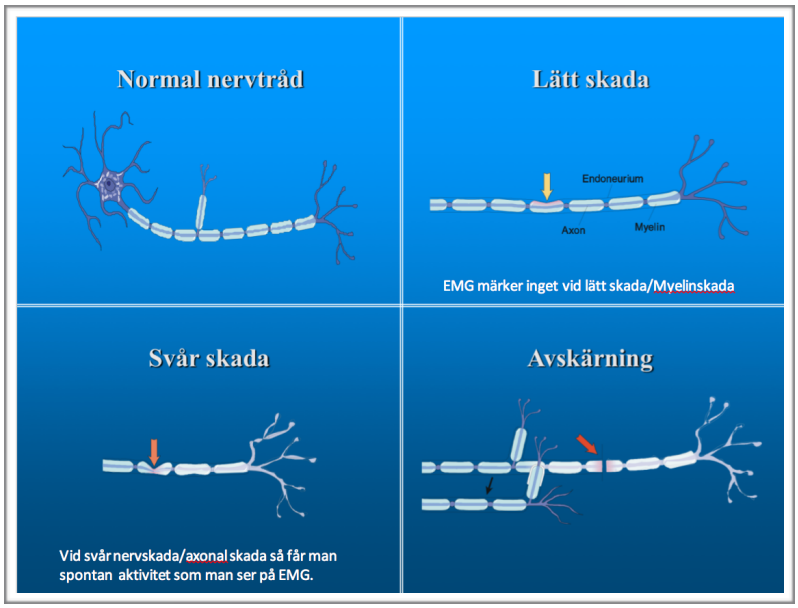
Elektromyografi (EMG)
Diagnostisera axonala nervskador eller primära muskelsjukdomar.
EMG-signalen uppkommer vid aktivering av motoriska enheter. Den elektriska aktiviteten registreras.
Motor unit potential (”MUP”) = enhetspotential. MUP:s utseende ger information av den motoriska enhetens territorium.

Nervskada -> kvarvarande nervceller innerverar fler muskelceller -> motoriska enheter får ökat territorium -> MUP blir större.

Myopati -> motoriska enheter innerverar färre muskelceller -> minskat territorium -> MUP blir mindre.







Tillvägagångssätt:
1. *Registrering av avslappnad muskel*.
    Spontan aktivitet? (spontan denervationsaktivitet är tecken på nervskada).

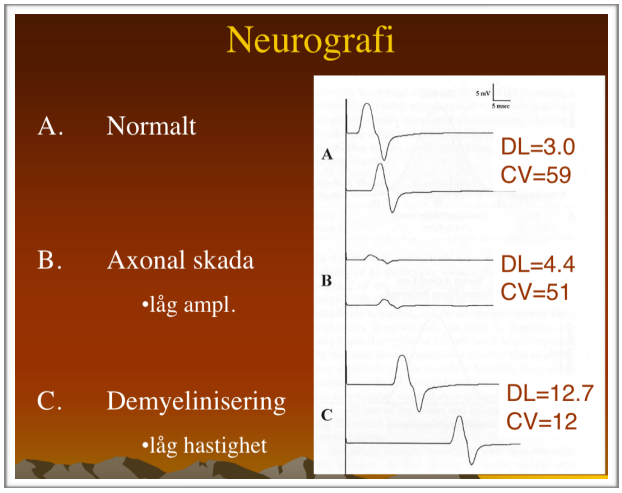
2. *Registrering vid lätt kontraktion*.
    MUP utseende? (stor -> neuropati, liten -> myopati)

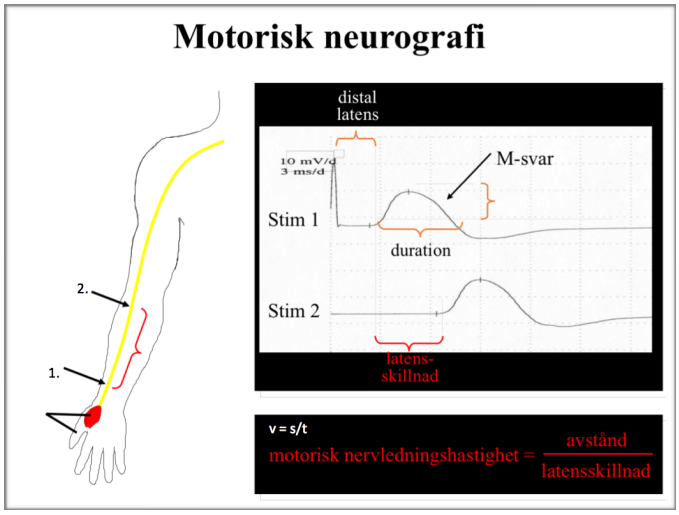
3. *Registrering vid maximal kontraktion*.
    Interferensmönstret? (normalt ska det vara glest)

Nervledningshastighetbestämning (NHB) - kallas även ”neurografi”
Diagnostiserar demyeliniserande sjukdomar (eller skada i perifer nerv.)
Mäter hastigheten i nervens fortledning.
Nervledningshastigheten sänks vid demyelinisering (t.ex. polyneuropati) eller nervkompressioner (t.ex. karpaltunnelsyndrom).

Metod: Elektrisk stimulering av perifer nerv och mätning av latensen till muskelsvaret. Görs på två ställen så att man kan räkna ut hastigheten (= avståndet / latensskillnaden).

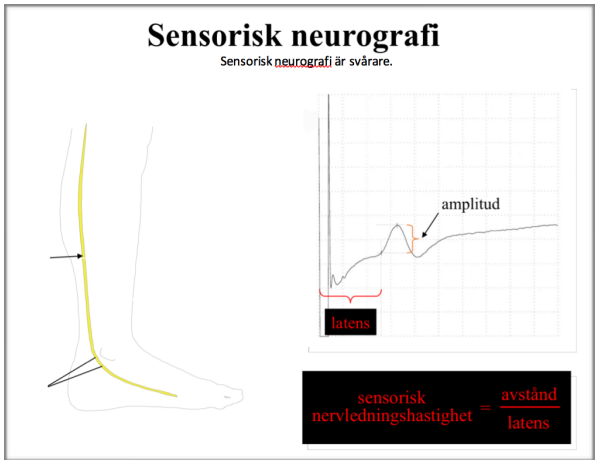
”Neurografi” = Registrering av summerade aktionspotentialer efter elektrisk stimulering av en perifer nerv. Undersökningar enbart av myeliniserade nervtrådar.

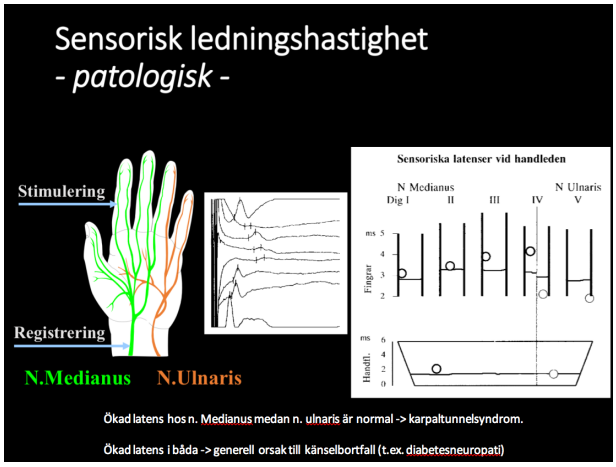




T.ex. elektrisk stimulering av medianusnerven och ytelektroder på medianusinnerverad muskel.

Vid sensorisk neurografi ger man en strömstöt i en afferent nerv och registrerar den.





Vid axonopati kan ledningshastigheterna vara normala trots kliniska symtom. I regel är dock ledningsförmågan måttligt sänkt, dels av att de största och mest snabbt ledande nerverna drabbas först och pga den sekundära demyeliniseringen.

Vid myelinopatier är ledningshastigheten typiskt sänkt samt konduktionsblockeringar.

Känseltrösklar - temperaturperception
Baslinje av 32 grader och ökar/minskar sedan temp. en grad per sekund tills pat märker förändring. Gör 5 ggr med både värme och kyla. Kan göra samma sak med smärta.
Nackdelen är att vi inte kan säga vart i nervsystemet från hjärnan till huden som ev. skadan sitter.

✦ Behandling

Behandlingsmålet är att förhindra att nervskador ökar.

Behandla bakomliggande orsak, t.ex. optimera diabetesbehandling.
Ev. fotvård vid behov (vid diabetes).

Symtomatisk behandling
- Motoriskt handikapp -> remiss till fysioterapeut.
- Autonom dysfunktion -> åtgärder åt blåsrubbning eller impotens
- Perifer neurogen smärta -> ”Gabapentin” i första hand.

Gabapentin är ett antiepileptikum som används vid diabetesneuropati. GABA-analog som inhiberar specifika kalciumkanaler.

✦ Kliniskt exempel på polyneuropati

Anders är 66 år och har haft en svårreglerad diabetes sedan lång tid. Han söker nu på grund av problem från fötter och anklar. Han har fått allt mer svårt att gå och tycker fötterna känns domnade. Brännande känsla i framfötterna. Han snubblar hela tiden. Symtomen har progredierat långsamt under kanske 2-3 år.

Vid undersökning finner du en känselstörning perifert i extremiteterna, symmetrisk distribution, ”strumpformigt” och ”handskformigt”, nedsatta reflexer, och nedsatt vibrationssinne.

PATOFYSIOLOGI

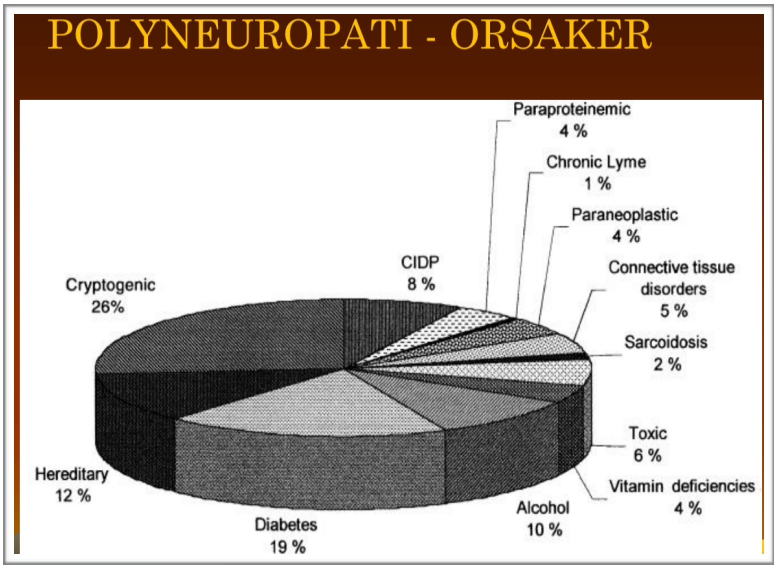
✦ Etiologi/Riskfaktorer

Polyneuropati är ett symtomkomplex som uppkommer vid ett stort antal sjukdomar.

Orsaker till polyneuropati:

A. Akut/subakut
- Guillain-Barrés syndrom (GBS)
- Diabetes
- Borrelia
- Etc.

B. Kronisk
- Diabetes
- Idiopatisk (25%)
- Alkoholism (Vit. B1 brist)
- Malabsorpation (brist på ämnen som B12, etc.)
- Njursvikt
- Ärftliga neuropatier
  - Familjär transtyretinamyloidos / Familjär amyloidos med polyneuropati (FAP) / ”Skelleftesjukan”
- Etc.



Vid diabetesneuropati så har sjukdomen funnits latent i några år innan den upptäckts. Typiskt med neuropati i fötterna.

Guillain-Barrés syndrom är en autoimmun, ofta postinfektiös polyradikuloneuropati. Förlamning av armar och ben under loppet av några dagar. Även känselbortfall. Immunfrösvaret angriper myelin som omger nervfibrerna.

Skelleftesjukan är en ärftlig sjukdom då amyloid deponeras i olika vävnader.

✦ Patogenes

Skadan börjar längst ut i nervtrådarna och kryper sedan långsamt in mot nervrötterna i ryggmärgen.

Tjockare myelinskida -> snabbare fortledning.
Skada på myelinskida -> långsammare fortledning.
Skadat axon -> ingen fortledning.

Diabetesneuropati:
Hyperglykemin anses orsaka bl.a. sorbitolinlagring i nerver och mikrovaskulära komplikationer, vilket försämrar perifera nervernas kärlförsörjning.

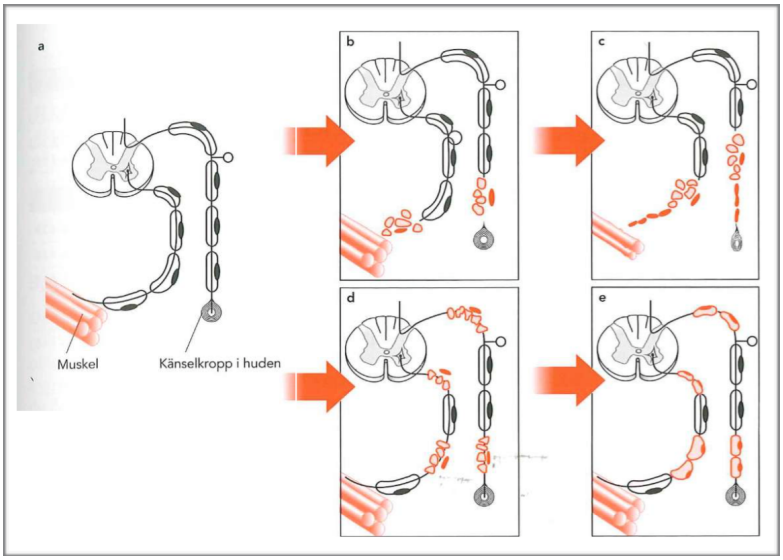
Enligt Robbins är patogenesen komplex och tros bero på:
- Ackumulering av glycosylation end products
- Hyperglycemi
- Ökad mängd ROS
- Mikrovaskulära förändringar
- Förändringar i axonal metabolism
- Abnormala nivåer protein-C
- Neurotrophic factors

Fötterna debuterar först pga långa nerver.

Strikt kontroll av blodsockret är den bästa terapin.

Axonopati och myelinopati
Vid kontinuitetsbrott i axonet sker förändringar både distalt och proximalt om avbrottet, s.k. ”Wallersk degeneration”. Axonal skada leder till sekundär demyelinisering medan själva Schwanncellen klarar sig.

Axonopati är vanligaste typen vid polyneuropati. Förmodas bero på störd axonal transport. Degeneration startar i distala delen av axonet och sprids proximalt -> ”Dying back” neuropati.



A. Normal motorisk och sensorisk nerv.
B. + C. AXONOPATI: Axonal degeneration börjar distalt och sprids proximalt. Även sekundär demyelinisering och muskelatrofi.

D. MYELINOPATI: Segmentell demyelinisering, både proximalt och distalt. Sparande av axon. Muskelatrofi sker ej.
E. Remyelinisering.

ÖVRIGT

✦ Skillnad i symtom vid påverkan på övre vs. nedre motorneuron

Övre motorneuron har cellkropp i hjärnans cortex, gör överkorsning och synaps till nedre motorneuron i framhornet av ryggmärgen. Övre motorneuron ser både till att agonist exciteras och antagonist inhiberas -> rörelse genomförs.

Glöm inte att nedre motorneuron finns i hela ryggmärgen, inte bara ”långt ner”.

Skada på övre motorneuron (kortikospinal neuron)
- Stegrat muskeltonus (”spasistik pares”)
- Hyperreflexitet
  - Babinskis tecken positivt

Ej någon muskelatrofi.

Beror på minskad inhibition! (men minskad excitation sker också).

Babinskis tecken är normalt negativ eftersom den reflexen inhiberas av övre motorneuron för att foten ska dra ihop sig om man kliver på något vasst. Vid minskad inhibition sträcks foten istället ut och man får en positivt babinskis tecken.

Skada på nedre motorneuron (perifera motorneuron)
- Nedsatt muskeltonus (”Slapp pares”)
- Reflexer minskade/bortfallna
- Muskelatrofi

Minskad excitation.

Skada mot övre/nedre motorneuron + polyneuropati

Skada n.m. + PNP -> ännu mindre funktion.

Skada ö.m. + PNP -> blir likt att även nedre motorneuron skadas -> döljer den övre motorneuron-skadan -> svårt att avgöra påverkan på ryggmärgen.