

**EPILEPSI***Posttraumatisk ep**Efter perinatal  
infarkt**Status epileptikus  
och stroke**Sömnstörningar***PARKINSON***Dyskinesier vid PD**DLBD!**"Maskansikte"  
kan behandlas**Ärftlighet***ALKOHOL***Delirium-  
behandling**En gammal romare***NEUROLOGI***Evidenssjukvård**OPN:s forsknings-  
och resestipendier**Konferenstips***Nr 2, 2000****Årgång 13**

## Wilder Penfield



Wilder Penfield (1891–1976) var en av 1900-talets mest framstående kliniska neuroforskare. Efter studier vid Princeton kom han till Oxford 1913 där han inspirerades av William Osler och Charles Sherrington. Penfield grundade 1934 Montreal Neurological Institute, vilket snabbt blev, och har förblivit en av världens främsta inrättningar för neuroforskning och neurosjukvård. Penfield var under årtionden den stora auktoriteten i världen i kirurgisk behandling av epilepsi. Dessutom bidrog han med viktig kunskap om hjärnans fysiologi genom att observera effekterna av elektrisk stimulering av olika delar av cortex. Vid sin död 1976 hade han hunnit publicera över 300 vetenskapliga artiklar och skriva 10 böcker.

## Nr 2, 2000

### EPILEPSI

Generaliserade anfall med bibehållet medvetande .....	9
ILAE:s klassifikationssystem håller för vetenskap och klinik.....	10
Problem vid cyklosporinbehandling .....	10
Sömnstörningar och dagtida beteendeproblem .....	11
Behandling med vigabatrin och lamotrigin .....	11
Regeneration efter perinatal infarkt? .....	11
Klimakteriets påverkan på epilepsi .....	12
Posttraumatisk epilepsi – en populationsstudie .....	13
Plötslig oväntad död vid epilepsi .....	14
Status epileptikus och stroke .....	14

### PARKINSON

Dyskinesier vid Parkinsons sjukdom .....	3
Läkemedel mot restless legs .....	6
Litteraturgenomgång: Diffus Lewy Body Disease .....	7
Att behandla nedsatt ansiktsrörlighet .....	8
Den ärftliga komponenten vid PD .....	8

### ALKOHOL

Nordisk konsensusdiskussion om deliriumbehandling: Fler frågetecken än svar .....	15
Alkoholavgiftning i hemmet .....	16
En gammal romare går igen .....	16
State of Art: Farmakologisk behandling av alkoholberoende .....	17

### NEUROLOGI

Evidensbaserad sjukvård: Kejsarens nya kläder? – han klär just på sig! .....	18
OPN:s forsknings- och resestipendier 2000 .....	19
Konferenser .....	20

**S**ista chansen för året att söka ORION PHARMA NEUROLOGI:s forsknings- eller resestipendium! Det är hela hundra tusen kronor att dela på. Missa inte möjligheten att dryga ut forskningskassan. Du finner reglerna för stipendierna på sidan 19. Lycka till!

**D**ocent Joakim Tedroff skriver i detta nummer om *Dyskinesier vid Parkinsons sjukdom*. Härmed avslutar han denna lilla men naggande goda serie om Parkinsons sjukdom – olika kliniska och vetenskapliga aspekter. Artiklarna har varit publicerade i 1999 års utgivning av ORION PHARMA NEUROLOGI. Då serien rönt stor uppskattning, planerar redaktionen att återkomma med andra miniserier inom tidskriftens huvudområden.

**E**vidensbaserad sjukvård har praktiskt taget blivit ett mantra vid behandlingsrekommendationer. Vi känner begreppet på pulsen och redovisar vad evidensbaserad sjukvård egentligen är och hur kunskapen kan användas. Och vad man har icke-evidensbaserad sjukvård till! Se vidare sidan 18.

Du har de senaste årgångarna av OPN tillgängliga på vår hemsida: [www.orion.se](http://www.orion.se)

*Redaktören*

#### ORION PHARMA NEUROLOGI ges ut av:

Orion Pharma AB, Box 334, 192 30 Sollentuna.  
 Telefon 020-49 83 60. Telefax 08-623 64 80.  
 E-post: [info@orion.se](mailto:info@orion.se)

Den elektroniska versionen av  
 ORION PHARMA NEUROLOGI: [www.orion.se](http://www.orion.se)

**Redaktör:** *Bengt Sternebring*, Alkohol- och Narkotikakliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

**Ansvarig utgivare:** *Erland Bengtson*, Orion Pharma AB.

**Redaktion:** *Lars Forsgren*, Neurologkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, *Mårten Kyllerman*, Barnmed. klin., Östra sjukhuset, Göteborg, *Jan-Eric Wedlund*, Neurologkliniken, Huddinge sjukhus, St Sköndals Sjh, Stockholm.

**Omslagsbild:** Wilder Penfield

**Upplaga:** 6 500 exemplar per utgivning

**Tryck:** AM-tryck, Hässleholm, 2000

**ISSN** 1401-940X

Artiklar med fullständigt författarnamn får ej kopieras utan tillstånd (©ORION PHARMA) medan artiklar med signatur får kopieras fritt med angivande av källa.

*Valet av artiklar är fritt och personligt och utgår från redaktionens egna intressen och inriktningar. En gemensam målsättning är dock att innehållet skall vara av såväl kliniskt som vetenskapligt intresse. Originalartiklar kan beställas från närmaste universitetsbibliotek eller från Orion Pharma, Medicinsk Service.*

# Dyskinesier vid Parkinsons sjukdom

Av Joakim Tedroff

**Dyskinesier inducerade av behandling med levodopa är en av de mest svårbemästrade komplikationerna vid behandling av avancerad Parkinsons sjukdom. Den patofysiologiska bakgrunden är inte helt klarlagd men några faktorer tycks predisponera. Mest betydelsefull är den nigrostriatala degenerationens svårighetsgrad, men utveckling av involontära rörelser kräver också intermittent dopaminerg stimulering. Man tror idag att dyskinesiutveckling vid avancerad Parkinsons sjukdom representerar en form av patologisk inlärning, triggad av onormalt höga och fluktuerande dopaminkoncentrationer.**

**L**evodopa är än idag den mest effektiva behandlingen av Parkinsons sjukdom. Redan tidigt efter introduktionen av levodopabehandlingen blev det tydligt att en del patienter utvecklade besvärande dyskinesier efter en tids behandling. Cotzias et al. beskriver 1967 i en första publikation om levodopaeffekter vid parkinsonism, hur flera patienter utvecklade koreatiska rörelser i extremiteter och i ansiktsregionen. Under några följande år kom ett flertal publikationer med liknande beskrivningar av patienter som utvecklat involontära rörelser efter kronisk levodopabehandling.

Dyskinesier, involontära rörelser, tillhör ännu idag de mest svårbehandlade och handikappande behandlingskomplikationerna efter kronisk levodopabehandling. Prevalensen av patienter med Parkinsons sjukdom som utvecklat dyskinesier varierar betydligt mellan olika underökningar, men uppskattas i allmänhet ligga mellan 30 och 80%

av alla patienter med Parkinsons sjukdom.

## Terapeutiska fönstret

Farmakodynamiska studier visar att medan dosen för att reversera parkinsonismen hos patienten i allmänhet håller sig relativt konstant över tiden, så sjunker kontinuerligt

den dosnivån som gör att patienter uppvisar involontära rörelser (*Figur 1*). Detta "terapeutiska fönster" krymper således med sjukdomsprogressionen och hos riktigt avancerade parkinsonpatienter ser man inte sällan en total avsaknad av terapeutiskt fönster. Dyskinesier och antiparkinsonseffekt uppträder samtidigt.

Dyskinesier debuterar idag först efter flera års kronisk levodopabehandling. Redan i de första kliniska levodopastudierna beskrevs dock dyskinesiutveckling drabba mer avancerat sjuka patienter tidigare och senare kliniska studier har visat på samband mellan sjukdomsgrad och känslighet för utveckling av dyskinesier. Graden av nigrostriatal degeneration är således en påtaglig riskfaktor för utveckling av levodopainducerade dyskinesier. Yngre patienter med Parkinsons sjukdom uppvisar kortare latens från det att levodopabehandling initieras tills dess att dyskinesier uppträder. Nästan alla patienter med debut av Parkinsons sjukdom före 40 års ålder har dyskinesier efter fem års levodopabehandling. Dessutom debuterar dyskinesierna vanligtvis i den svårast drabbade sidan, vilket är ytterligare ett uttryck för att lesionens svårighets-

## Hos avancerade parkinsonpatienter ser man inte sällan en total avsaknad av terapeutiskt fönster

grad i första hand avgör benägenheten att drabbas.

Det är idag inte beskrivet att behandling med levodopa för andra indikationer än parkinsonism kan ge upphov till dyskinesier. Fallrapporter av patienter som erhållit levodopa för andra åkommor som exempelvis essentiell tremor, dystoni

Forts. nästa sida

och restless legs visar att sådana patienter inte utvecklar involontära rörelser trots avsevärd behandlingstid och höga doser.

## Kliniska uttryck

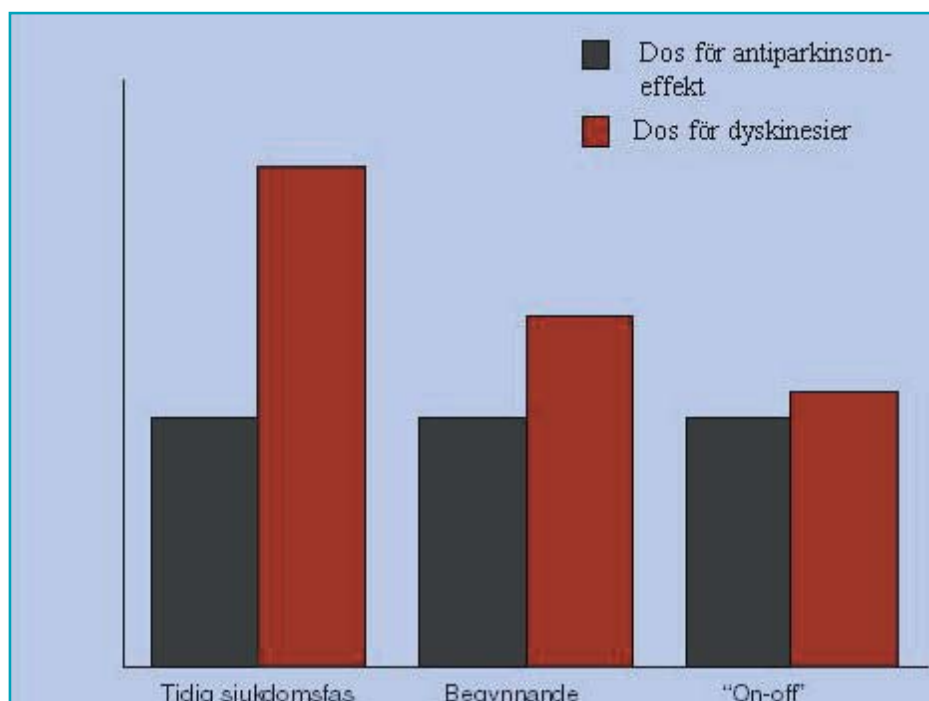
Dyskinesierna, liksom det temporala förloppet varmed de uppträder, kan anta flera kliniska uttryck. Dyskinesier kan vara koreatiska, ballistiska, dystona eller te sig som akatysi eller myoklonier. Samtliga manifestationer kan finnas hos den enskilde patienten men vanligast är att dyskinesierna uppträder som en påtagligt idiosynkratisk och individuell klinisk repertoar. Detta gäller både hur de drabbar krop-

högre utsträckning dystona till karaktären men kan även anta ballistiska eller koreatiska drag. Ofta följs en initial skur av dyskinesier av en förbättring av parkinsonläget för att därefter övergå i koreatiska "peak-dose" dyskinesier. Omvänt gäller vid avtagande antiparkinson-effekt. Efter en kort fas av minskade dyskinesier återkommer en kort skur av kraftiga dyskinesier strax innan patienten övergår i "off". Man brukar också ibland ange så kallade "off" dystonier, kramper i extremiteterna, vanligtvis i fötterna, som ett uttryck för dyskinesi. Dessa har således inte någon relation till terapin i sig utan är snarare uttryck för

sier går visserligen att framkalla på friska primater men detta kräver mycket höga levodopadoser och lång kronisk behandlingstid.

Det är dock inte bara lesionens svårighetsgrad som avgör om djuret utvecklar dyskinesier eller ej. Primater som gjorts avancerat parkinsonistiska med neurotoxinet MPTP svarar initialt med en god motorisk funktionsförmåga, men utvecklingen av det motoriska sva-

## Behandling med intermittenta doser av kortverkande antiparkinsonmediciner predisponerar för dyskinesiutveckling



**Figur 1**

Det krympande "terapeutiska fönstret". Medan den levodopados som krävs för antiparkinson-effekt inte påtagligt förändras med progressen av Parkinsons sjukdom, så minskar den dos som krävs för att inducera dyskinesier.

pens olika delar och i vilket temporalt förlopp i förhållande till levodopaintaget de uppträder. Vanligast är monofasiska dyskinesier, dessa uppkommer under den period när antiparkinson-effekten av levodopa är som bäst. Dessa "peak-dose" dyskinesier är vanligtvis av koreatisk natur men kan om de är riktigt uttalade anta dystona former. Difasiska dyskinesier är beteckningen på involontära rörelser som uppkommer i samband med övergång mellan "off" och "on" och vice versa. Dessa dyskinesier är i

den underliggande sjukdomens kliniska uttryck. Det bör också påpekas att dyskinesier inte alltid uppvisar ett klart dosrelaterat samband. Vid onormalt höga levodopakoncentrationer kan istället dyskinesierna minska och patienten övergå till ett hypotont tillstånd.

## Patofysiologi

Djurexperimentella data talar också starkt för att den nigrostriatala lesionens svårighetsgrad är av avgörande betydelse för känsligheten för dyskinesiutveckling. Dyskine-

ret över tiden beror mycket på vilken antiparkinsonterapi som ges. Det råder idag konsensus om att behandling med intermittenta doser av kortverkande antiparkinsonmediciner predisponerar för dyskinesiutveckling, detta gäller såväl levodopa som kortverkande effektiva dopaminagonister.

Det förefaller som om initial behandling med mer långverkande dopaminagonister inte förmår inducera de molekylära förändringar som ligger bakom en dyskinesiutveckling, trots att dessa på primater kan ge upphov till jämförbara antiparkinson-effekter.

Djurexperimentella studier visar att dyskinesiutveckling hos MPTP-lederade primater är förenat med ett flertal molekylära förändringar i de basala ganglierna. Förändringar av GABA-receptor densiteten i globus pallidus samt mRNA-uttryck för isoformer av det GABA-syntetiserande enzymet GAD har visats. Konsistenta förändringar av lesion och av kronisk behandling av peptid mRNA har visats på flera species. Särskilt förefaller det som preproenkefalin (PPE) uttrycket i striatum korrelerar starkast med dyskinesiutveckling hos individen. PPE-uttrycket ökar markant vid

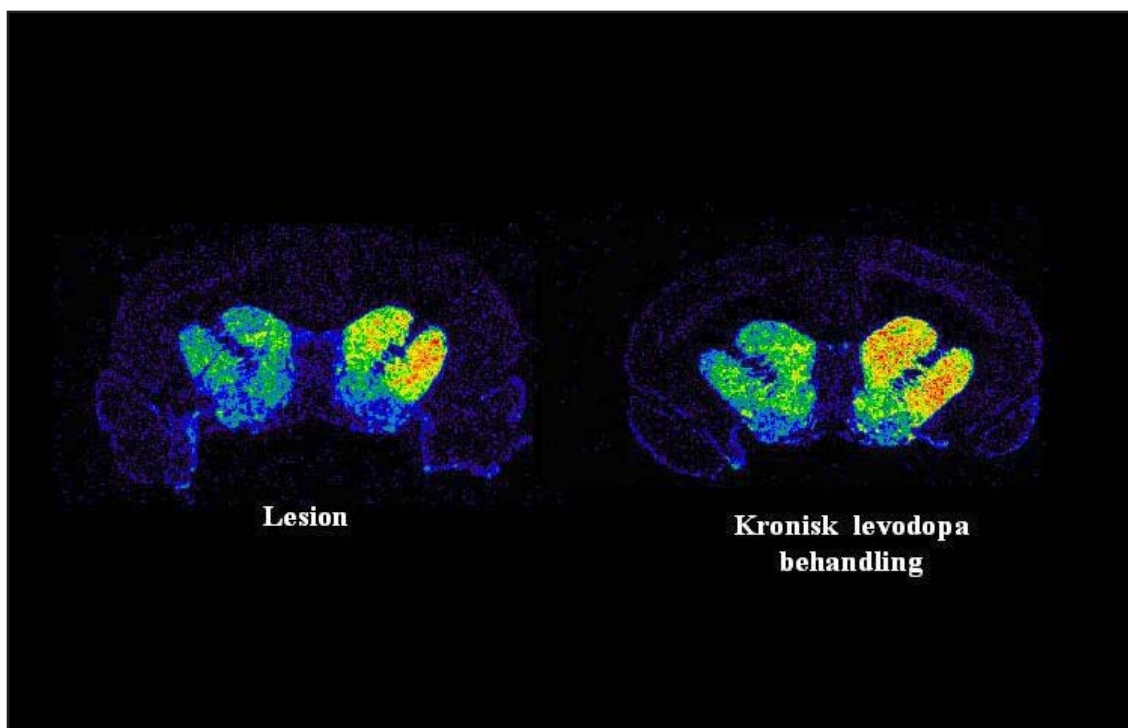
dopaminerga lesioner och paradoxalt nog ökar detta ytterligare efter kronisk levodopabehandling.

Ökat PPE-uttryck har påvisats hos friska primater som utvecklade dyskinesier efter långvarig högdosbehandling med levodopa, och hos primater som utvecklade dyskinesier efter kronisk intermitterant behandling med levodopa och dopamin D1- och D2-receptoragonister. Senare års forskning har inriktats på så kallade "immediate-early genes" till exempel så kallade Fos-relaterade proteiner. Behandlingar som inducerar dyskinesier tenderar att kraftigt öka vissa isoformer, vilka i sin tur kan trigga en kaskad av händelser på flera nivåer och som påtagligt förändrar amplifieringen av effekterna av antiparkinsonterapin.

Man tror nu att kombinationen av händelser, grav nigrostriatal degeneration och intermitterant levodopabehandling ger upphov till en händelsekedja som har likheter med sådana som är involverade i de basala gangliernas roll i inlärningsprocesser. Den successivt ökade känsligheten för levodopa man ser hos patienter med Parkinsons sjukdom, sensitiseringen och som successivt övergår i dyskinetiska repertoarer kan på så vis vara uttryck för en form av patologisk inlärning. Denna utveckling mot ett patologiskt inlärt rörelsemönster är sannolikt inte en helt irreversibel process, men när väl patienten börjar få dyskinesier är dessa, med dagens terapiarsenal, nästan omöjliga att få bort.

### Behandling

Det finns idag ingen bra medicinsk behandling som selektivt reduce-



**Figur 2**

*In situ hybridiseringshistokemi visande preproenkefalin (PPE) mRNA i striatum hos unilateralt 6-hydroxydopaminledderade primater. Ökningarna i PPE uttrycket korrelerar bäst till dyskinesiutveckling hos primater. Efter dopaminerg lesion ökar PPE i striatum på den leddade sidan. Kronisk levodopabehandling tenderar att förstärka obalansen mellan sidorna.*

rar levodopainducerade dyskinesier. Reducering av antiparkinsonbehandlingen ger oftast ökad parkinsonism och doktorn/patienten måste ofta välja en medelväg där en viss mån dyskinesier måste accepteras. Amantadin har sanno-

## Stereotaktisk kirurgi kan vara ett alternativ vid särskilt svåra fall

likt en mild antidyskinetisk effekt, det är dock långt ifrån alla patienter som tolererar läkemedlet eller upplever någon som helst förbättring av det. Kontinuerlig pumpstyrd subkutan apomorfininfusion kan efter månaders behandling ofta titreras till ett läge med hygglig mobilitet och med ett minimum av dyskinesier.

Stereotaktisk kirurgi kan vara ett alternativ vid särskilt svåra fall. Den posteroventrolaterala pallidotomin

är en mycket effektiv antidyskinetisk åtgärd, men operationen är behäftad med en viss morbiditet och man bör undvika bilaterala ingrepp. Bilateral stimulering av subthalamiskärnan kan ge, efter noggrann inställning av stimulationsparametrar och titrering av medicinering, god och stabil motorisk funktionsförmåga utan påtagliga dyskinesier.

Även om det idag föreligger starka djurexperimentella data på att de novo behandling med dopaminagonister minskar risken för dyskinesiutveckling, är det idag för tidigt att säga huruvida en sådan behandlingsregim i det långa loppet påverkar den motoriska funktionen hos patienter med Parkinsons sjukdom.

□

# Läkemedel mot restless legs

Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Manzilla B. Restless legs syndrom improved by pramipexole – A double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938-43

Restless legs syndrom (RLS) karaktäriseras av parestesier i benen och ett obetvingligt behov av att röra sig. Vanligen använda dopaminerga substanser som levodopa, pergolide och bromokriptin ger en ofullständig kontroll av de sensoriska och motoriska symtomen och riskerar att orsaka betydande biverkningar. För att undersöka säkerheten och effekten hos pramipexol, en D3-receptoragonist, vid behandling av restless legs gjordes följande undersökning: Tio RLS-patienter undersöktes före och efter 2 en-månaders behandlingar (placebo och pramipexol), givna enligt dubbelblind cross-over modell. Graden av sensoriska och motoriska symtom bedömdes med hjälp av 1 veckas enkäter i hemmet och 2 konsekutiva nätter i sömnlaboratorium. Mängden periodiska benrörelser under sömn (PLSM) och under vaken tid (PLMW) användes som variabler.

Resultaten visade att pramipexol dramatiskt minskade PLMS-värden till normalzonen ( $p=0,005$ ). PLMW-index minskade också signifikant. Pramipexol minskade likaså obehag från benen vid läggdags och under natten, vilket framgick av frågeformulären. Slutsatsen blev att pramipexol är den mest potenta medicin som testats för restless leg hittills. Mått på både sensoriska och motoriska funktioner normaliserades efter behandling.

Resultaten stöder dessutom hypotesen att D3-receptorn har betydelse för denna åkomma.

## KOMMENTAR

**R**estless legs beskrevs av K. Ekbom 1945 (*diagnos, seruta*). Man har prövat många medel, bland andra benzodiazepiner som klonazepam och nitrazepam. Numera är levodopa med dekarboxylashämmare rekommenderat. Ett slags reboundfenomen tycks

**I sömnlaboratoriet mättes muskelaktivitet och benrörelser med EMG**

dock uppträda hos en ansenlig del av kroniskt levodopabehandlade (försämring på morgonen).

Patienterna undersöktes dels med frågeformulär som beskriver symtomen i hemmet under en vecka, och dessutom under 2 nätter i sömnlaboratorium, där muskelaktivitet och benrörelser mättes med EMG. Även sömnmängd och kvalitet bedömdes. Därvid fann man att pramipexol påverkade sömnmönstret så att latensen för REM sömn ökade, total REM sömn minskade liksom procenten REM sömn. Den totala sömntiden påverkades inte. Insomnia förekom inte heller.

Alla patienter blev bättre eller bra. Doser som användes var 0,375 mg, 0,75 mg och 1,5 mg, allt till natten. Man började med lägsta dosen och dubblerade efter 1 vecka. Optimal dos var 0,75 mg. Med högre dos ökade biverkningarna utan motsvarande förbättring av effekten.

### För diagnosen *restless legs* krävs fyra kardinalsymtom:

- 1) parestesier/dystesi i benen kombinerad med behov att röra sig,
- 2) motorisk rastlöshet,
- 3) försämring i vila och
- 4) försämring på kvällen och under natten.

Författarna säger att pramipexol är effektivare än levodopa vid RLS.

*jew*

*Litteraturgenomgång***Diffus Lewy Body Disease**

Luis CA, Mittenberg W, Sass C, Duara R. Diffuse Lewy Body Disease: Clinical, Pathological, and Neuropsychological Review. *Neuropsychology Review* 1999;9:137-50

Patofysiologin, etiologin och den kliniska bilden för de neurodegenerativa demenserna har visat sig vara komplex och heterogen. Inklusionskroppar av Lewy body-typ har identifierats som etiologisk faktor i 20-34% av fallen i obduktionsmaterial med demensdiagnos. Begreppet Diffus Lewy Body Disease (DLBD) har accepterats som den diagnostiska termen för detta hittills underrapporterade och underdiagnostiserade tillstånd. Denna artikel gör en genomgång av litteraturen om de kliniska, patologiska och neuropsykologiska särdragen hos denna sjukdom. Differentialdiagnostik och farmakologisk behandling diskuteras. Nio PAD-verifierade fall med DLBD presenteras för att demonstrera den varierade kliniska bilden. Den diagnostiska betydelsen av neuropsykologisk undersökning diskuteras också i relation till andra vanliga demenssjukdomar.

**KOMMENTAR**

Artikeln går igenom särdragen hos DLBD, men även kortfattat för Alzheimer, Parkinsondemens, vaskulär demens, frontallobdemens, Huntington och PSP. Det finns också en tabell med översiktliga jämförelser mellan de olika demensformerna. Diagnostiska kriterier för DLBD finns i ett appendix.

Följande symtom anses vara typiska för DLBD: Fluktuerande kognitiv förmåga med påfallande variation i vakenhet och uppmärksamhet, återkommande visuella hallucinationer som ofta är mycket detaljerade samt tydliga parkinsonliknande motoriska symtom. Ytterligare drag som bör leda tankarna till DLBD är upprepade fall, synkope, övergående medvetlöshet, stor biverkingskänslighet för vanliga neuroleptika, systematiserade illusioner och hallucinationer. Vaskulära problem minskar misstanken om Lewy Body Disease.

Diskussion om Lewy Body Disease har pågått i många år nu. Ett problem har varit att diagnosen har varit postmortal och att obduktionsfrekvensen varierat. De kliniska dragen har därför inte systematiskt kunnat kopplas till PAD.

Vid Parkinsons sjukdom finns Lewy bodies i hjärnbarken men huvudsakligen i hjärnstam och subkortikala kärnor, medan vid DLBD finns inklusionskropparna mest i hjärnbarken, företrädesvis i lager 5 och 6, och framför allt i anteriora frontalloben, temporalloben, gyrus cinguli och insula, men kan finnas på andra ställen. Terminologin och indelningen av sjukdomstillståndet är inte klar eller slutgiltig.

I praktiken kan differentialdiagnostiska svårigheter uppträda hos neurologen, psykiatern, geriatrikern eller allmänläkaren.

Om patienten kommer till neurologen och uppfattas som parkinsonsjuk kan förloppet avvika från det förväntade och kognitiva och psykiatriska problem kan dyka upp oväntat. Psykiska bekymmer kan inte så lätt kopplas till doseringen av levodopa, och det blir viktigt med en noggrann analys av symptomen i förhållande till förväntade effekter av given medicindos. Episodisk variation av medvetandenivån har betraktats som ett kardinalsymtom vid DLBD och beskrivits förekomma hos 80% av PAD-verifierade fall. Tillståndet kan fluktuera från dag till dag, vecka till vecka

eller månad till månad. Den kognitiva förmågan kan också variera på detta sätt. Karaktäristiskt för dessa episoder är påtaglig förändring i uppmärksamhet, koncentration, orientering och minne.

Visuella hallucinationer vid Parkinsons sjukdom brukar kunna härledas till levodopadosen.

Depression är också vanligt vid DLBD liksom oförklarade fall, där patienten inte kan förklara varför han föll.

Sjukdomen är progressiv och leder till demens, rigiditet, akinetisk mutism, utmärbling och död. Durationen har rapporterats till mellan 1 och 20 år, med en median vid ca 6 år.

Behandlingen är symtomatisk, och kan kräva en annan strategi än till exempel behandling vid Alzheimer. Vid DLBD finns brist både på dopamin och acetylkolin. Moderna acetylkolinesterashämmare kan vara av värde.

Vid differentialdiagnostiska problem kan neuropsykologisk utredning vara meningsfullt. DLBD skiljer sig i typiska fall från Parkinsons sjukdom neuropsykologiskt. Genom att kartlägga den kognitiva förmågan på vanligt neuropsykologiskt vis i kategorierna

- 1) uppmärksamhet,
- 2) minne och dess olika delar,
- 3) språklig förmåga och dess olika delar, och
- 4) exekutiva funktioner

kan man hitta olika mönster för DLBD-patienter och parkinsonpatienter. Detta kan användas som stöd i det kliniska arbetet.

Från neurologens synpunkt behöver man ha DLBD i åtanke när förloppet vid Parkinsons sjukdom avviker från det förväntade, och använda de diagnostiska hjälpmedel som ändå finns.

Artikeln är en ordentlig genomgång av nuläget för DLBD och innehåller 76 referenser.

*jew*

# Att behandla nedsatt ansiktsrörlighet

*Katsikitis M, Pilowsky I. A controlled study of facial mobility treatment in Parkinson's disease. Journal of Psychosomatic Research 1996;4:387-96*

Målet med denna studie var att utvärdera värdet av orofacial fysioterapeutisk behandling (OPT) på ansiktets rörlighet hos parkinsonpatienter. Sexton patienter deltog och fördelades slumpmässigt till behandlingsgrupp eller kontrollgrupp. En kort intervju mellan fysioterapisten och varje deltagare videoinspelades, och från denna film valdes 10 bilder som underlag för bedömning av ansiktets rörlighet. Kvantifieringen av ansiktets rörlighet erhöles genom att använda ett objektiva, datoriserat mätsystem, baserat på en matematisk modell av ansiktet (FACEM). Huvuddragen i ansiktsuttrycket noterades, liksom 12 speciella ansiktsmått, som representerar avstånden mellan vissa punkter i ansiktet. Ansiktsbedömningarna gjordes vid 3 olika tillfällen: före behandling, direkt efter behandling och 4 veckor efter behandling.

För behandlingsgruppen fann man (MANOVA) att det fanns en signifikant skillnad för Mouth-opening-Measure och Mid-Top-Lip-Measure mellan baseline och direkt efter behandling. Likaså fanns signifikant förbättring mellan baseline och 4 veckor efter behandling för dessa samt för Lower-Lip-Thickness-Measure, TopEyelid/Iris-Intersect-Measures. Hos kontrollgruppen fanns inga sådana skillnader. Dessa fynd antyder att ansiktsrörligheten kan förbättras med specifika övningar, och att effekten kvarstår efter behandlingen.

## KOMMENTAR

Lönar det sig med fysioterapi vid Parkinsons sjukdom? Kan man förbättra motoriken med övningar och inte bara förhindra försämring?

Ett typiskt symtom vid Parkinsons sjukdom är sk maskansikte med nedsatt ansiktsrörlighet och därmed sammanhängande svårigheter att på ett naturligt sätt visa känslor genom ansiktsuttrycket.

Denna artikel som jag kommit

över nu är från 1996, men visar på möjligheten att med icke-medikamentell metod försöka påverka ett symtom som är besvärande i kommunikationen mellan parkinsonpatienten och omgivningen, nämligen ansiktets motorik. Man har med specifika övningar av ansiktets muskler under 1 timma 2 gånger i veckan under 4 veckor kunnat visa en förbättring i motoriken som inte fanns i kontrollgruppen. Det är inte lätt att visa detta och man har måst använda mycket speciella metoder. Kanske andra inte upprepar försöken.

Med tanke på ansiktets centrala betydelse för vår kontakt med andra och vår kommunikationsförmåga borde det ju vara av stor praktisk betydelse om det går att förbättra motoriken genom egna övningar, som kan underhållas i hemmet. Program för att förbättra förmågan att inte bara tala bättre, eller svälja bättre, utan som tar sikte på att förbättra just förmågan att använda ansiktet för att uttrycka känslor borde kanske prövas mer?

*jew*

## Den ärftliga komponenten vid PD

*Spacey SD, Wood NW. The genetics of Parkinson's Disease. Curr Opin Neurol 1999 12:427-32*

Det finns många indicier på att det finns ett genetiskt bidrag till etiologin vid Parkinsons sjukdom. Epidemiologiska studier har påvisat högre incidens av Parkinsons sjukdom bland familjemedlemmar än hos kontroller. Tvillingstudier har emellertid inte varit konklusiva. Familjestudier har identifierat ett antal familjer med autosomal dominant ärftlighet för parkinsonfenotypen. Molekylär-genetiska undersökningar av dessa familjer har identifierat ett lokus på 4q21-23 där det finns mutationer som har lett till förändringar i den sekundära strukturen av alfa-synuklein. Man har hittat ytterligare 3 loki hos olika familjer. Kandidatgener har undersökts med linkage-undersökningar, sekvensteknik och allelstudier för att klarlägga möjliga gener ansvariga för Parkinsons sjukdom, men för närvarande finns inga definitiva bevis som utpekar en ansvarig gen. Indicierna för ett genetiskt etiologiskt inflytande för Parkinsons sjukdom har ökat, men mekanismen och betydelsen av dess bidrag vid spontant uppträdande (den absolut vanligaste formen) Parkinsons sjukdom är hittills oklar.

## KOMMENTAR

Med modern molekylär-genetisk teknik kopplad till ett mödosamt och omfattande kliniskt arbete har under senare år intresset för den ärftliga komponenten vid Parkinsons sjukdom åter ökat. För den vanliga sporadiska sjukdomen har man inte funnit något säkert genetiskt samband, och än så länge får etiologin antas vara multifaktoriell.

*jew*

# Generaliserade anfall med bibehållet medvetande

Ashkenazi A, Kaufman Y, Ben-Hur T. Bilateral focal motor status epilepticus with retained consciousness after stroke. *Neurology* 2000; 54: 976-8

Bell WL, Walczak TS, Shin C, Radtke RA. Painful generalised clonic and tonic-clonic seizures with retained consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:792-5

Från Hadassah-sjukhuset i Jerusalem rapporteras om en patient med anfall i form av bilaterala motoriska anfallsmanifestationer och samtidigt bibehållet medvetande. Två andra patienter med delvis liknande anfallsbild har tidigare rapporterats från USA.

En 67-årig kvinna hade nio månader tidigare haft en vänstersidig stroke som resulterat i en uttalad högersidig hemipares samt Broca afasi. Hon inkom nu akut på grund av kontinuerliga rytmiska ryckningar av klonisk karaktär i benen. Ryckningarna hade börjat i höger ben flera timmar innan inkomsten till sjukhuset och spridit sig till bägge benen som ryckte synkront och kontinuerligt och involverade både proximal och distal muskulatur.

Patienten var vid fullt medvetande, alert och orienterad. God förståelse och lydde uppmaningar under pågående anfall. Normala elektrolyter. CT visade en gammal vänstersidig cerebri media infarkt. EEG visade kontinuerlig rytmisk sharp-wave formad aktivitet över vänster frontallob parasagittala område med spridning till motsvarande område på höger sida.

Behandling med diazepam intravenöst stoppade anfallet och minskade avsevärt den epileptiforma aktiviteten på EEG. Patienten fick även fenytoin och några ytterligare anfallsmanifestationer sågs inte.

De amerikanska patienterna hade anfall med kloniska ryckningar i alla extremiteter. Den ene hade också en kort fas med tonisk kramp. Även i båda dessa fall noterades en fokal anfallsstart innan det bilaterala engagemanget. Medvetandet var bibehållet under anfällen och båda patienterna upplevde smärta under större delen av anfällen. Anfallsdurationen var drygt en minut och slutade spontant utan farmakologisk behandling.

Iktalt EEG registrerat under anfall visade hos bägge patienterna generaliserad epileptiform aktivitet. Utredning med MRI visade en frontal tumör i ena fallet och en centroparietal tumör i det andra fallet.

## KOMMENTAR

Epileptiska anfall med bilaterala motoriska anfallsmanifestationer och bibehållet medvetande är ovanliga och tolkas ofta som psykogena (pseudo-) anfall vilket förmodligen är korrekt i många fall. Det aktuella fallet illustrerar dock att en sådan anfallstyp också kan ses vid genuina anfall.

Anfall som startar i supplementära motorcortex (SMA) kan också ge bilateralt motoriskt engagemang med bibehållet medvetande. Anfall utgångna från SMA brukar dock vara korta (cirka 30 sekunder) och innehålla en betydande tonisk komponent till skillnad från de beskrivna patienternas anfall som i regel varade över en minut eller var be-

tydligt längre och där den kloniska komponenten dominerade.

Den tolkning som ges hos patienten från Israel är att anfallet startar i primära motorcortex parasagittalt på vänster sida och sedan sprids via corpus callosum till högra sidans motorcortex parasagittalt. Någon ytterligare spridning på vänster sida sker inte, sannolikt till följd av att omkringliggande delar är infarcerad och inte möjliggör anfallsspridning.

Motoriska anfall med smärtkomponent tros bero på engagemang av somatosensorisk cortex, primär eller sekundär sensorisk cortex.

Den viktigaste lärdomen av ovanstående patientbeskrivningar

är att ha andra alternativ än psykogena (pseudo-) anfall i åtanke hos patienter med bilaterala motoriska anfallsmanifestationer och samtidigt bibehållet medvetande.

Psykogena anfall torde vara den vanligaste orsaken till denna typ av anfall men då finns nästan alltid andra saker i patientens sjukhistoria som talar för psykogenes.

lf

# ILAE:s klassifikationssystem håller för vetenskap och klinik

Sillanpää M, Jalava M, Shinnar S. Epilepsy syndromes in patients with childhood-onset seizures in Finland. *Pediatr Neurol* 1999; 21:53-7

Shinnar S, O'Dell, Berg AT. Distribution of epilepsy syndromes in a cohort of children prospectively monitored from the time of their first unprovoked seizure. *Epilepsia* 1999; 40:1378-83

Sillanpääs studie grundar sig på ett populationsbaserat kohortmaterial av alla barn under 16 års ålder, som bodde i Åbo mellan 1961 och 1964 och som sedan följdes i 30 år fram till 1992. Nu har man använt den senaste versionen av ILAE (International League Against Epilepsy) för att klassificera etiologi, anfallstyp och epileptiska syndrom hos 235 patienter. Det visade sig att 28% var idiopatiska, 22% kryptogena och 50% avlägset (remote) symptomatiska. Anfallstypen var partiell hos 64% och generaliserad hos 36%. Epilepsisyndromet var lokaliseringsrelaterat hos 62%, generaliserat hos 25% och kunde inte avgöras hos 4%. Shinnar undersökte 2-årsremission, etiologi och typ av syndrom hos 182 barn i ett sjukhusbaserat material, som följdes i drygt 9 år. Här var 25% idiopatiska, 49% kryptogena och 26% avlägset symptomatiska. Andelen lokaliseringsrelaterad epilepsi var praktiskt taget densamma som hos Sillanpää medan den generaliserade andelen var mindre, 12%. Två års anfallsfrihet hade uppnåtts hos 79% med bäst prognos hos dem med idiopatisk eller kryptogen etiologi eller ett lokaliseringsrelaterat idiopatiskt syndrom.

## KOMMENTAR

Det unika med Sillanpääs material är att epilepsiprognosen på 30 års sikt kunde relateras till ILAE:s klassifikation definierad som 5 års anfallsfrihet med eller utan pågående medikation. Bästa prognosen återfanns inte oväntat bland lokaliseringsrelaterad - Rolandisk - epilepsi. Av primärt generaliserade former hade

juvenil absens- och myklonusepilepsi sämre prognos än andra idiopatiska generaliserade. Gruppen kryptogena och symptomatiska epilepsier, som inkluderade infantil spasm och Lennox-Gastaut syndrom, hade den sämsta prognosen med 38% mortalitet och endast 22% anfallsfrihet bland de överlevande.

I Shinnars studie visade det sig att den första klassifikationen stod sig med mindre justeringar och var

av relevans för prognosen. Dessa båda studier visar att de definitioner på olika epilepsier, som ILAE arbetet fram, är av stort värde både vid vetenskapliga studier och i det praktiska, kliniska vardagsarbetet med patienterna. Det lägger en bas så att olika studier och material kan jämföras med varandra och bringar samtidigt en reda i övervägandena om epilepsins orsak och prognos för den enskilda patienten.

mk

## Problem vid cyklosporinbehandling

Gleeson JG, duPlessis AJ, Barnes PD, Riviello JJ. Cyclosporin A acute encephalopathy and seizure syndrome in childhood: Clinical features and risk of seizure recurrence. *Child Neurol* 1998; 13:336-44

En akut cyklosporinA-encefalopati med visuella symptom och epileptiska anfall utvecklades hos knappt 10% och kan uppstå efter några timmar upp till 14 månader efter insatt behandling trots normala koncentrationer i serum. Tillståndet är förenat med hypomagnesemi, hypertension och hyperkolesterolemi.

I denna undersökning hade 19 barn fått akuta epileptiska anfall förenade med epileptiform EEG och MRI förändringar. En genomgång upp till 9 år senare visade att MRI hade normaliserats, EEG-förändringarna kvarstod och knappt hälften hade fortfarande anfall. Ett avlidet barn visade periarteriell malaci och vakuolisering av vit substans särskilt parieto-occipitalt.

## KOMMENTAR

ett ökande antal barn som transplanteras behandlas med cyklosporin och kanske inte kan transplanteras utan denna potentiellt toxiska medicin. Då är det viktigt att känna till dess biverkningar och för dem som sysslar med neurologi dess risk för encefalopati.

Behandlingen är svår eftersom de flesta antiepileptika interagerar och påverkar CyA-koncentrationen.

mk

# Sömnstörningar och dagtida beteendeproblem

Cortesi F, Giannotti F, Ottaviano S. Sleep problems and daytime behavior in childhood idiopathic epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40:1557-65

Sömnstörning och beteendeproblem dagtid undersöktes hos 89 normalbegåvade barn med idiopatisk epilepsi i jämförelse med 49 syskon och 321 friska kontroller som var matchade för ålder och kön. Barnen med epilepsi hade signifikant oftare parasomnier (hade hypnagoga ryck, förvirrade uppvaknanden, talade i sömnen, gick i sömnen, hade mar- drömmar), barn-föräldrakontakter under natten, fragmenterad sömn, dagtrötthet och insomningssvårigheter än både sina syskon och kontrollerna. Mängden av paroxysmal aktivitet, sjukdomslängd, anfallsfrekvens och beteendeproblem dagtid korrelerade till sömnstörning.

## KOMMENTAR

Det är ganska få som undersökt sömnförhållanden hos barn i allmänhet och hos barn med epilepsi i synnerhet. Man vet att svåra och långvariga sömnrubbningar, särskilt sömnlöshet, dagtrötthet och en känsla av att inte känna sig utvilad efter sömn, oftare förekommer hos barn med epilepsi. Uppvaknanden under natten sker ofta tillsammans med epileptiform EEG-aktivitet. Barnen i denna studie hade ofta parasomnier, natt-

liga uppvaknanden, insomnings- svårigheter, dagtrötthet, sov i föräldrarnas säng eller hade en förälder med sig för att kunna somna. Stabilisering av sömnen med karbamazepin eller valproat, som man funnit i andra studier, kunde inte bekräftas i denna undersökning. De barn som nyligen haft anfall sov sämre än de som varit anfallsfria en längre tid. Det är väl ingen tvekan om att vi till vardagslag underskattar sömnproblemen hos våra patienter med epilepsi. Dags för ett uppvaknande!

mk

# Regeneration efter perinatal infarkt?

Rutherford MA, Pennock JM, Cowan FM, Dubowitz LMS, Hajnal JV, Bydder GM. Does the brain regenerate after perinatal infarction? *EJPN* 1997; 1:13-17

6 fullgångna spädbarn (37-42 veckors graviditetslängd) som fick kortikala hjärninfarkter under perinatalperioden undersöktes med en 3-dimensionell MR-metod som beräknade relativ hjärnvolym och tog hänsyn till barnets kroppsstorlek. Genom en subtraktion kunde man beräkna hjärntillväxten mellan två undersökningstillfällen. I tidig fas (upp till 2 mån efter akut infarkt) utvecklades lågsignalerande områden som klart demarkerade infarktområdet. I den sena fasen (efter 2 månader) såg man tillväxt av hjärnan i demarkationsgränserna och infarktområdet minskade i storlek. Tillväxthastigheten i dessa områden var snabbare än i hjärnan i övrigt.

## KOMMENTAR

Barnen följdes i minst 9 månader och visade obetydliga skadesymtom. Detta fynd är remarkabelt och skiljer sig totalt från det förväntade hos den mogna hjärnan. Experimentellt finns inga stöd för att den omogna hjärnan kan regenerera med intakt struktur, men ablationsstudier

på rhesusapa har visat att nya sulci och gyri bildas i randzonen till skadad cortex. Det är intressant att man inte fick något MR-stöd för glios hos de skadade barnen. Kan faktiskt regeneration och inte bara omprogrammering av funktioner vara en delförklaring till den omogna hjärnans plasticitet vid skada? Kan det vara stamceller som aktiveras och differentierar "hjärnan"?

mk

# Behandling med vigabatrin och lamotrigin

Bélanger S, Coulombe G, Carmant L. Role of vigabatrin and lamotrigine in treatment of childhood epileptic syndromes. *Epilepsia* 1998; 39:878-3

En genomgång av 105 barn med partiella och generaliserade epilepsier gav vid handen att vigabatrin var signifikant mer effektivt för partiella anfall och lamotrigin för generaliserade anfall.

## KOMMENTAR

Dessa båda antiepileptika har olika verkningsmekanismer. Vigabatrin blockerar GABA-transferas och åstadkommer en ökning av GABA som är en hämmande transmittorsubstans. Lamotrigin stabiliserar Na<sup>+</sup>- och Ca<sup>2+</sup>-kanaler och begränsar frisättningen av faciliterande transmittorsubstan- ser.

Terapeutiskt har de i viss mån olika profiler, som beskrivs i denna artikel. Ett undantag är att infantil spasm som betecknas som en generaliserad epilepsi, är en indikation för vigabatrin och ett annat är Lennox-Gastaut-syndrom som oavsett bakgrund är en indikation för lamotrigin.

Kombination av båda kan medföra att man utnyttjar olika verkningsprofiler med gynnsam effekt.

Tills risken med synfältspåverkan är utredd får vigabatrin användas med återhållsamhet.

mk

# Klimakteriets påverkan på epilepsi

*Harden CL, Pulver MC, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. Epilepsia 1999; 40: 1402-7*

För många kvinnor med epilepsi ändras anfallsfrekvensen vid klimakteriet eller åren dessförinnan. I denna amerikanska studie undersöktes hur anfallsfrekvensen påverkades av menopaus, perimenopaus samt östrogenbehandling. Menopaus definierades som inga menstruationer under det senaste året. Perimenopaus definierades som förekomst av oregelbundna menstruationer, blodvällningar och förändrat humör.

Patienterna rekryterades från lokala eller nationella epilepsiföreningar genom en skriftlig förfrågan. Svaren lämnades anonymt (krav från etikkommittén!) varför ingen möjlighet fanns att ställa kompletterande frågor. De 205 kvinnor som svarade utgjorde endast 25% av de tillfrågade. Bland dessa föll ytterligare bort pga av att de ej nått perimenopaus eller menopaus, eller till följd av ofullständiga och inkonsekventa svar. Till slut återstod 42 kvinnor i menopausgruppen och 39 i perimenopausgruppen.

I menopausgruppen hade 12 ingen förändring i anfallsfrekvens, 17 ett minskat antal och 13 ett ökat antal anfall. Förekomst av ett tidigare katamenialt anfallsmönster (anfallsfrekvens relaterat till hormoncykeln) var associerat med en minskad anfallsfrekvens vid menopaus ( $p=0,01$ ). Sexton patienter hade hormonell substitutionsbehandling med östrogenläkemedel. Tio av dessa fick ökad anfallsfrekvens vid menopaus jämfört med endast 3/26 utan sådan behandling ( $p=0,001$ ).

I perimenopausgruppen hade nio ingen förändring i anfallsfrekvens, fem ett minskat antal och 25 ett ökat antal anfall. Här var ett tidigare katamenialt anfallsmönster associerat med en ökad anfallsfrekvens vid perimenopaus ( $p=0,009$ ). Hormonell substitutionsbehandling med östrogenläkemedel hade i denna grupp ingen signifikant påverkan på anfallsfrekvensen.

När man försökt analysera resultaten för olika former av epilepsi bortfaller de flesta signifikanta fynden eftersom grupperna blir för små. Den enda signifikans som kvarstår är vid partiell epilepsi (den största subgruppen) där man finner att hormonell substitutionsbehandling med östrogenläkemedel ökar anfallsfrekvensen ( $p=0,004$ ).

## KOMMENTAR

Intressant är fyndet att tidigare förekomst av katamenial epilepsi har motsatt effekt på anfallsfrekvensen med ökad frekvens åren före menopaus och minskad frekvens vid menopaus. Författarna menar att den ökade känsligheten för hormonella svängningar som kvinnor med katamenial epilepsi har slår igenom än mer under perimenopaus då hormonsvängningarna kan bli mycket uttalade. Detta till skillnad från menopaus där hormonsvängningarna kraftigt reducerats.

Effekten med ökad anfallsfrekvens hos många kvinnor med hormonell substitutionsbehandling

med östrogenläkemedel kan i enskilda fall vara ett betydande problem. Ett annat kvinnligt könshor-

## Ökad anfallsfrekvens vid östrogenbehandling kan vara ett betydande problem

mon, progesteron, har antiepileptisk effekt och användande av progesteronläkemedel kan enligt författarna övervägas hos dessa pa-

tienter.

Många av fynden i denna studie är intressanta men hur generaliserbara resultaten är kan man fundera över. Bortfallet i insamlingen av data var mycket stort.

lf

# Posttraumatisk epilepsi – en populationsstudie

*Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. N Engl J Med 1998; 338: 20–4*

För att studera sambandet mellan skalltrauma och epileptiska anfall undersöktes alla personer som mellan 1935 till 1984 drabbats av en skullskada. Studien genomfördes i ett område i Minnesota (Rochester) där man sedan långt tid tillbaka har ett journalsystem som möjliggör denna typ av undersökningar. Sammanlagt 4541 barn och vuxna med ett skalltrauma (definierat som förekomst av medvetandeförlust eller posttraumatisk amnesi eller skallfraktur) identifierades.

Skadan klassificerades som mild om medvetandeförlusten eller amnesin var kortare än 30 min, som moderat om medvetlösheten var mellan 30 min och 24 tim eller om skallfraktur förelåg, som grav om medvetandeförlust och amnesi varade i över 24 tim, eller om subduralhematom eller hjärnkontusion förelåg.

Förekomsten av anfall i studiepopulationen jämfördes med förekomsten av epilepsi i normalbefolkningen i området. Resultaten redovisas för anfall i den icke akuta fasen, dvs anfall som inträffar mer än en vecka efter anfallet (eller mer än fyra veckor efter anfallet i en del fall med komplicerat initialförlopp).

Sammanlagt 97 personer fick oprovocerade anfall och 46 personer fick provocerade anfall efter akutfasen. Följande resultat rör gruppen med oprovocerade anfall. Epilepsi utvecklades hos 75 personer medan 22 endast hade ett solitärt anfall. Risken för oprovocerade anfall efter skalltrauma var ökad 3,1 gånger (95% konfidensintervall [ki] 2,5-3,8) jämfört med normalbefolkningen. Denna riskökningen varierade från 1,5 (95% ki 1,0-2,2) efter mildt trauma, till 2,9 (95% ki 1,9-4,1) efter måttligt trauma och 17 (95% ki 12-24) efter gravt trauma. Efter mildt trauma fanns riskökningen bara de första 5 åren, ej därefter. Vid måttligt trauma kvarstod riskökningen under de 10 första åren och efter gravt skalltrauma kvarstod riskökningen under hela uppföljningstiden som var upp till 30 år.

Vid multivariat analys identifierades följande oberoende riskfaktorer för senare oprovocerade anfall (se faktaruta).

## KOMMENTAR

Den epidemiologiska kunskap vi har om risker för epileptiska anfall efter skalltrauma kommer främst från studier i Rochester, Minnesota. Den nu presenterade artikeln baseras på ett material som publicerats i *Neurology* 1980, men med skillnaden att studiepopulationen nu är större och observationstiden är längre. Resultatet ger en god grund för prognostiska bedömningar av risken för senare epileptiska anfall med hänsyn tagen till skalltraumats svårighetsgrad.

Intressant är att anfall under akutfasen inte var en oberoende riskfaktor för senare utveckling av oprovocerade anfall, vilket man

funnit i en annan studie som refereras i denna tidskrift (*Angeleri et al*).

I den multivariata analysen fann man att anfall under akutfasen till allra största delen förklarades av de riskfaktorer som angetts i faktarutan.

Man bör notera att den marginella riskökningen efter mildt skalltrauma bara gällde patienter med medvetlöshet. De som endast hade en posttraumatisk amnesi hade ingen signifikant ökad risk för senare anfall.

### Riskfaktorer för oprovocerade anfall efter skalltrauma

Hjärnkontusion  
Subduralhematom  
Skallfraktur  
Medvetlöshet el PTA >24 h  
Över 65 år vid traumat

PTA: posttraumatisk amnesi

*lf*

# Plötslig oväntad död vid epilepsi

Kloster R, Engelskjön T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and search for risk factors. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1999; 67: 439-44

Plötslig oväntad död vid epilepsi kallas på engelska för SUDEP – sudden unexpected death in epilepsy. Förekomsten av SUDEP beskrivs i en retrospektiv studie från Statens Senter (norska!) för Epilepsi (SSE) i Sandvika utanför Oslo. SSE är ett nationellt centrum för patienter med svår epilepsi. Patienterna kommer dit från hela Norge. Av patienter som varit i kontakt med SSEs öppenvårdsverksamhet mellan 1965 och 1996 identifierades 140 patienter som hade avlidit. Information insamlades från lokala sjukhus, lokala läkare, familjemedlemmar, polisen och obduktionsrapporter.

Obduktion var utförd på 79 patienter och dessa inkluderades i studien. Majoriteten av dessa, 42 patienter fyllde kriterierna för SUDEP: död hos en person med epilepsi som är - plötslig och oväntad, bevittnad eller obevittnad, med eller utan observation talande för anfall, inte orsakad av trauma, drunkning eller status epileptikus – och där obduktion inte visar någon toxikologisk eller anatomisk dödsorsak. Resterande 37 patienter hade en identifierad dödsorsak (icke SUDEP gruppen).

Vid obduktion fann man i SUDEP gruppen att 62% hade lungödem och 67% fynd på genomgången anfall. Av sex bevittnade dödsfall i SUDEP gruppen hade tre inga observerbara anfallstecken. Döden inträffade under sömn hos 60% och 71% av patienterna hittades liggande på mage. Nästan inga patienter hade tecken på alkoholkonsumtion i samband med dödsfallet.

Dödsorsaken i icke SUDEP gruppen var pneumoni, hjärtsjukdom, status epileptikus, trauma, drunkning och suicid. Vid obduktion i denna grupp fann man lungödem hos 27%, klart mindre andel än i SUDEP gruppen.

Alla SUDEP patienter hade generaliserade konvulsiva anfall och dessa var primärt generaliserade i större utsträckning än i icke SUDEP gruppen ( $p=0,03$ ). Generaliserade konvulsiva anfall var också vanligast i icke SUDEP gruppen men här förekom också patienter med endast partiella anfall.

## KOMMENTAR

Som de flesta studier av SUDEP utgår denna studie från en inrättning med ett starkt selekterat material där man har en kraftig överrepresentation av patienter med mycket svårbehandlad epilepsi. SUDEP inträffar främst i denna grupp men det kan även inträffa hos patienter med en välkontrollerad epilepsi. Sådana fynd presenteras också i denna artikel där de flesta, 32 patienter, hade hög anfallsfrekvens (>12 anfall/år) men där en del hade ett mindre antal anfall (tre med 2-12/år) eller mycket få (fyra med 1/år). Anfallsfrekvensen var ungefär densamma i icke SUDEP gruppen.

Ett av de viktigaste fynden i stu-

dien, viktigt därför att det utgör en möjlig profylaktisk åtgärd, är fyndet att över 70% hittades liggande på mage. Såvida man inte vänt sig på magen under anfallet, vilket förefaller osannolikt i de flesta fall, skulle åtgärder som främjar sovan- de på rygg kunna vara av stor betydelse. Vid plötslig spädbarnsdöd har ju denna praxis lett till en klar nedgång i antalet fall.

Författarna konkluderar sin studie med att inga riskfaktorer finns som är gemensamma för alla som drabbas av SUDEP och att man därför bör tolka SUDEP som ett heterogent tillstånd med multipla orsaker. Det är nog en korrekt bedömning.

lf

# Status epileptikus och stroke

Rumbach L, Sablot D, Berger E, Tatu L, Vuillier F, Moulin T. Status epilepticus in stroke. Report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 2000; 54: 350-4

Förekomsten av status epileptikus (SE) vid stroke studerades vid en neurologisk klinik i Frankrike där man under drygt 10 år hade 3205 patienter med ett förstagångsinsjuknande (ischemi eller blödning). Ett förstagångsinsjuknande i epileptiska anfall efter stroke noterades hos 159 patienter (5%) och av dessa fick 31 (19%) SE.

Medelåldern för de 31 SE-patienterna var 66 år och skilde sig inte från övriga strokepopulationen. SE inträffade under de första 14 dagarna från strokeinsjuknandet hos 29 % (9 patienter) och senare hos de resterande 71%. Majoriteten (55%) hade SE som sitt initiala anfallssymtom och för 4 patienter (13%) inträffade SE i samband med insjuknandet i stroke.

Under en medeluppföljningstid på 47 månader noterades förekomst av fortsatta epileptiska anfall, accentuerade neurologiska symtom och dödlighet.

Femton av patienterna dog, en under första månaden efter strokeinsjuknandet och senare i övriga fall. Vart tredje dödsfall var direkt relaterat till SE.

## KOMMENTAR

Svagheter med studien är avsaknad av uppgifter om uppföljningstid för hela strokepopulationen och för de 159 patienter som insjuknade i förstagångs- anfall efter strokeinsjuknandet. Förmodligen var den kort i flera fall varför antalet identifierade patienter med anfall (korta eller SE) måste betraktas som ett minimum.

Notabelt är skillnaden i anfallsprognos mellan gruppen som hade epileptiska anfall före SE där alla fick fortsatta anfall och alltså utvecklade epilepsi, och gruppen som hade SE som initial anfallsform där endast hälften utvecklade epilepsi. Notabelt är också att SE efter stroke i flertalet fall kom flera veckor-månader efter strokeinsjuknandet och följaktligen är att betrakta som provocerade anfall.

lf

## Nordisk konsensusdiskussion om deliriumbehandling:

# Fler frågetecken än svar

Av Bengt Sternebring

**Det 41:a årsmötet för Skandinavisk Selskap for psyko-farmakologi (SSP) hölls traditionsenligt i ett vårligt Köpenhamn. Om sällskapetets nyvalde ordförande, professor Torgny H Svensson, får gehör för en av sina visioner, kommer traditionen att brytas: nästa årsmöte planeras till sydligare nejder. En kanske mer betydelsefull vision annonserade ordföranden i sitt lilla installationstal i det han vill kraftfullt närma sig neurologin. Torgny H Svensson menar, att ur farmakologisk synvinkel saknar uppdelningen i psykiatri och neurologi relevans.**

En av sessionerna vid årets vetenskapliga program handlade om behandling vid alkoholdelirium. Det kulle utmynna i någon form av konsensus för nordiska förhållanden, men församlingen var närmast ense om att frågorna kring behandlingsstrategierna var fler än de evidensbaserade svaren. Det finns en rimligt god behandling men den är på grund av otillräcklig forskning långt ifrån optimal. *Ralph Hemmingsen* från Danmark och *Ulf Rydberg* från Sverige inledde med korta översikter av såväl historisk karaktär som en beskrivning av nuläget ur ett nordiskt behandlingsperspektiv.

Det finns all anledning att ställa sig frågan varför vi vet så lite om detta svåra och i vissa fall fatala tillstånd. Behandlingen är fortfarande, femtio år efter de grundläggande kliniska forskningsresultaten från Victor, Isbell och Salum, symtomatisk och mer traditions-tyngd än vetenskapligt grundad. I Danmark är det barbiturater (Barbital) och bensodiazepiner (företrädesvis preparat ur diazepamgruppen) som gäller, i Sverige och Finland chlometiazol (Heminevrin) och bensodiazepiner medan Norge behandlar sina alkoholdelirier med neuroleptika (Haldol) och bensodiazepiner. Som krampförebyggande medel används allmänt karbamazepin (Hermolepsin eller Tegretol).

Teoretiskt sett är chlometiazol den

farmakologiskt bästa drogen emedan den är glutamatantagonistisk och blockerar GABA och på så sätt måhända skyddar ur cytotoxisk synvinkel. Det finns på forskningsstadiet antagonister som bättre blockerar NMDA-receptorsystemet.

En viktig aspekt är det NMDA-pådrag som sker i abstinensen. *Markus Heilig*, Stockholm, framförde att detta är ett allvarligt toxiskt tillstånd, som kan vara en etiologisk faktor vid utvecklingen av alkoholdemens och därför tarvar en snabb och maximal behandlingsinsats. I detta sammanhang måste man även ställa sig frågan hur länge behandlingens ska fortsätta efter det att deliriumtillståndet avklingat? Det finns hittills ingen forskning som över huvud taget ägnat en tanke åt denna fråga.

*Bo Söderpalm*, Göteborg, tog också upp NMDA ur en annan synvinkel: sannolikt ligger en sensitiseringspotential här och bygger på det sug efter alkohol som redan finns (se *OPN 1/00:18-9*). Även detta fenomen är viktigt ur behandlingssynpunkt. De nya anti-cravingpreparaten kan kanske vara aktuella även i abstinensfasen?

Ulf Rydberg dristade sig att ställa frågan varför vi vet så lite om *vem* som utvecklar delirium? Ska man behandlingsmässigt skilja mellan förebyggande behandling och själva behandlingen av ett fulminant alkoholdelirium?

Även om sessionen inte utmynnade i ett konkret och omfattande konsensus, var de närvarande forskarna och klinikerna överens om att för dagen



gäller att all abstinensbehandling ska diagnostiseras snabbt och vid tveksamhet gärna med hjälp av någon av de tillförlitliga skattningsskalor som finns. Då abstinensstillståndet bedöms allvarligt ska den farmakologiska behandlingen ske prompt och vara *aggressiv*. Att vara avvaktande eller kanske "undermedicinera" är sannolikt biologiskt sett förödande.

De farmaka som rekommenderades är chlometiazol, bensodiazepiner och barbiturater (förbehållet i Danmark, där man har lång erfarenhet och kunskap om detta potenta missbrukspreparat) medan det var överensstämmelse i att det är fel att använda neuroleptika.

□

# Alkoholavgiftning i hemmet

Allan C, Smith I, Mellin M. Detoxification from Alcohol: A Comparison of Home Detoxification and Hospital-based Day Patient Care. *Alcohol Alcoholism* 2000;35:66–9

I en okontrollerad studie jämfördes alkoholavgiftning i hemmet med alkoholavgiftning vid ett sjukhusbundet dagcenter för alkoholberoende. Uppföljning gjordes 60 dagar efter avgiftningen. Patienterna som avgiftades i hemmet hade många ett svårt beroende med svår abstinens, men de som avgiftades vid den sjukhusbundna enheten utvecklade en något svårare abstinens. Grupperna bedömdes i denna studie dock som jämförbara. Till hemavgiftningen var alltid en allmänläkare vid behov tillgänglig.

Resultaten blev likvärda: 79% fullföljde avgiftningen hemma, 78% på sjukhuset. Hälften av patienterna i båda grupperna fortsatte behandlingen efter den akuta fasens slut. Signifikanta förbättringar konstaterades efter 60 dagar hos 45% av de hemavgiftade och hos 31% av de sjukhusavgiftade.

## KOMMENTAR

I en översiktsartikel om alkoholavgiftning i hemmet jämfört med vid sjukhuset konstaterades 1997 (Fleeman) att endast lätta-

re fall kunde klara en säker avgiftning utanför sjukhuset. Allan och medarbetare har i denna studie inkluderat även svårare patienter i

hemavgiftningsgruppen och även om man inte har, ur abstinenssynpunkt, fullständigt lika grupper, är resultaten väl värda att följas upp. Antalet patienter är litet och protokollet av den art att långtgående konklusioner är omöjliga att dra.

En avgiftning i hemmet är sannolikt inte enbart kostnadseffektivt utan även bättre för patienten. Intressant är, att från Spanien kommer de första positiva rapporterna om heorinavgiftning i hemmet.

Dock gäller det att fånga in rätta kriterierna för framgångsrik behandling på rätt nivå: i hemmet, inom dag- eller heldygnsvård.

bs

# En gammal romare går igen

Plinius d.ä. (A.D. 23–79) var en romersk läkare och filosof, som anses vara en av de första som i skrift beskrivit de tidiga tecknen på alkoholberoende. Han har fått ge namn åt det sedan 1991 existerande europeiska sällskapet *The Plinius Maior Society*. Gruppen består av 17 medlemmar från 11 olika europeiska länder. Sveriges representanter är professor Mats Berglund, Malmö och docent Stefan Borg, Stockholm.

Gruppen består av såväl kliniker som forskare inom alkoholområdet och har som uppgift att upprätthålla en bred kunskap inom diagnostik och behandling av alkoholberoende och alkoholrelaterade problem. Grunden för de rekommendationer (guidelines) som ges ut är evidensbaserad medicin.

Hittills har sju områden belysts, två för beroendespecialister och fem för allmänläkare eller läkare över huvud taget som kommer i kontakt med alkoholmissbruk. Alla av gruppen genomarbetade rekommenda-

tioner ges ut på sju olika i Europa talade språk. Det är översättningar från basspråket, som är engelska.

Plinius-sällskapet ger inte bara ut skriftliga rekommendationer utan anordnar också symposier och möten, antingen självt eller tillsammans med andra välrenommerade organisationer (ex. AEP, ACPAD, ESBRA/ISBRA, ICAA).

Gruppen arbetar på tre nivåer. Man försöker påverka beslutsfattare i de olika europeiska länderna för att få så bra alkohol-policy-program som möjligt, understödjer specialkliniker eller institutioner för op-

timal behandling vid svårt alkoholberoende samt hjälper till med strukturerad baskunskap till första linjens omhändertagande: diagnostik och behandling hos exempelvis allmänläkare.

Trots att gruppen arbetat i många år, har den åtminstone inte i Sverige satt så djupa spår i kunskapsinlämmandet. Det är få kliniker som känner till denna högkvalitativa verksamhet. En närmare bekantskap kan ge värdefulla bidrag till verksamheten: *Plinius Maior Society*, 146 Avenue Brugmann, B-1060 Brussels, Belgium.

bs

Potgieter A. *Science, Practice and Patient Needs: The Word of the Plinius Maior Society.* *Alcohol Alcoholism* 2000; 35:16–24

*State of Art*

# Farmakologisk behandling av alkoholberoende

Garbutt JC, West S, Carey T, Lohr K, Crews F. *Pharmacological Treatment of Alcohol Dependence*. JAMA 1999; 281:1318–25

Av totalt 375 artiklar återstod 41 stycken, som var möjliga att evidensanalysera inom de fem farmakologiska behandlingsområden, vilka gruppen funnit kliniskt relevanta för alkoholberoendediagnosen. Det var naltrexon, akamprosat, disulfiram, serotonerga substanser och litium.

Naltrexon befanns reducera risken för återfall och minska frekvensen av alkoholintag hos högkonsumenter, medan det inte i litteraturen framkom att naltrexon påtagligt förbättrar avhållsamhet från alkohol, d.v.s. fortsatt nykterhet.

Akamprosat var effektivt beträffande reduktion av frekvensen av alkoholintag, men gav ingen påtaglig förbättring av avhållsamhet.

Disulfiram är ett gammalt preparat men det finns få kontrollerade studier, varför det sannolikt är så att kliniken är bättre än vad forskningsresultaten förmedlar: det finns antydning att dryckesfrekvensen minskar, men ytterst få bevis att fortsatta nykterheten påverkas av disulfiram.

Serotonerga substanser är rätt omfattande studerade, men vanligen tillsammans med annat eller andra psykiska sjukdomstillstånd, varför gruppen nödgas konstatera, att det inte går att dra några konklusiva slutsatser beträffande behandling av alkoholberoende.

Litium saknar effekt vid behandling av alkoholberoende.

## KOMMENTAR

Detta är en mycket ambitiös och systematisk genomgång av praktiskt taget allt som är skrivet om de fem substansgrupperna har resulterat i denna kliniskt relevanta artikel. Författarna konstaterar att de nya behandlingsmöjligheterna, som nu framtonar, är av historisk natur – tidigare har ingen egentlig farmakologisk behandling av beroendet funnits att tillgå, om vi bortser från den nu 50 år gamla Antabussubstansen.

Det mest anmärkningsvärda med de presenterade preparaten är naltrexon, som har en mycket liten andel randomiserade patienter (271), men de tre refererade studierna anses vara av så hög kvalitet med konsistenta resultat, att de är jämförbara med exempelvis de 37 akamprosatstudierna med över två tusen inkluderade patienter. Lika anmärkningsvärt är att trots jänaren Antabus inte lockat till mer än totalt 3 placebo-randomiserade studier.

En "ny" substans är på väg: nalmefen. Dock finns det bara en studie att tillgå, varför gruppen avstår

från att ha synpunkter på preparatets effektivitet. Litium saknar effekt och är även ur svensk synvinkel i detta sammanhang ointressant – det används inte.

Författarna är naturligtvis medvetna om och kommenterar även, att behandling av alkoholberoende är en komplex insats i vilken farmaka är en del. Man framhåller med rätta att den psykosociala interventionen inte får förglömmas. Dock påpekas avsaknaden av studier som undersöker kombinationer av olika interventionsmodeller tillsammans med farmaka. Vidare efterlyses också kombinationsbehandling med de olika aktuella läkemedlen som finns eftersom det med största sannolikhet finns additiva vinster att hämta. De hittills gjorda studierna är också dåliga på att bedöma hur länge en optimal behandling ska fortgå.

Det finns således en hel del kvar att göra!

Sammanfattningsvis kan således konstateras, att naltrexon och akamprosat är fullgoda farmakologiska behandlingssubstanser. Disulfiram

### Disulfiram (Antabus)

Inhiberar aldehyddehydrogenas, vilket leder till en ökning av acetaldehydnivåerna efter alkoholintag. Detta ger bl.a. illamående, hypotension och flushing

### Naltrexon (Revia)

Opioidantagonist (ex. beta-endorfin och enkefalin)

### Akamprosat (Campral)

Mekanismerna inte helt klarlagda, men verkar sannolikt på glutamat-receptorerna och kalciumkanalerna

### Serotonerga farmaka

SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare): mest undersökta substanserna är citalopram, fluoxetin och fluvoxamin.  
Serotoninagonist (5-HT<sub>1A</sub>): buspiron (Buspar)  
Serotoninantagonist (5-HT<sub>3</sub>): ondansetron

### Litium

Mekanismerna inte helt klarlagda (höjer serotoninaktiviteten i hjärnan)

har, rätt använt, sina förtjänster medan de serotonerga substansernas effekt inte kan bedömas enligt hittills presenterad forskning och litium har överhuvud taget ingen plats i behandlingsarsenalen.

bs

## Evidensbaserad sjukvård Kejsarens nya kläder? - han klär just på sig!

Av Bengt Sternebring

I slutet av januari hade Karolinska institutet, Cochrane Centre och SBU inbjudit till en konferens om *state of the art* beträffande evidensbaserad sjukvård (EBS). Med begreppet evidensbaserad sjukvård menas att man använder bästa tillgängliga vetenskapliga bevis när det gäller beslut om vård. Det blev en mycket givande konferensdag!

Professor Hans-Olof Adami undrade lite försynt huruvida icke historien om EBS vore likartad den om kejsarens nya kläder. "Denne kejsare är måhända inte naken, men knappast mer än lättklädd". EBS genomsyrar nu sjukvårdstänkandet som om vore det ett eureka – jag har det! Eller som en modern besvärjelseform som om kunskap vore en enhetlig materia! Adami funderade vidare om EBS egentligen inte är annat än en vanlig litteratursökning av god kvalitet och att EBS är något *over-sold*, om än bra.

Det är naturligtvis viktigt att erinra sig att begreppet evidensbaserad inte täcker mer än en begränsad del av dagens kliniska kunskap. Det finns massor av situationer i verkligheten som inte är och inte kan randomiseras – och då faller evi-

densbasen som vi idag definierar den. Metoden med översikter är också negativ ur synvinkeln, att man riskerar att koncentrera sig på vad som gjorts och inte på det som görs.

Erfarenhet och sunt förnuft är tillika två termer som sällan används i EBS-sammanhang, men som är nog så viktiga för den vardagliga högkvalitativa patientnära sjukvården.

Evidensbaserad sjukvård är av naturliga skäl synnerligen internationell – det är grundprincipen. Ett påtagligt problem är därför att det inte alltid är så vetenskapligt lyckat att jämföra studier mellan olika länder eftersom arv, miljö, kultur, ekonomi mm ofta skiljer sig väsentligt åt. Detta problem är måhända viktigare än det kan tyckas vid en första anblick.

En bas för EBS är en god klinisk forskning och professor Peter Aspelin redovisade sina väl genomtänkta men publikvänligt framförda synpunkter inom ämnet. Han framhöll speciellt att all god forskning måste innehålla en frågeställning (hypotes) med end-points och (gärna randomiserade) kontroller samt att resultaten ska vara implementerbara i den kliniska vardagen. Långt ifrån all forskning följer dessa "enkla" grundregler varför resultaten blir svåra att värdera.

### Evidensbaserad sjukvård

Alla vetenskapliga studier av hög kvalitet väljs ut och sammanställs med metaanalytiska metoder (ex. Cochrane) och sammanställning av ekonomi, etik och sociala aspekter (ex. SBU).

Evidensbaserad sjukvård ska således tillförsäkra patienten bästa behandling med utnyttjande av resurserna på bästa sätt.

Evidensbaserad sjukvård är en kombination av forskning, utbildning, utveckling och sjukvård. Med *evidens* menas att man vet vilket underlaget är som man grundar sina beslut på.

### Cochrane Collaboration

Cochranegruppen bildades 1989, men har föregångare med början under 1950-talet, då man började studera hur det gick för patienten. Cochrane var engelsman och under hela sin livstid drivande för att tillämplig klinisk forskning skulle utvecklas. Cochranegruppen gör kvalificerade systematiska sammanställningar av randomiserade studier av hög kvalitet. Presentationerna är inga specifika behandlingsrekommendationer utan ska tjäna som underlag och ge god vägledning inför de kliniska besluten. Cochranekonceptet är under uppbyggnad men är redan mycket omfattande.



Den avslutande diskussionen leddes av redaktör Gunilla Myhrberg, här flankerad av Maria Sääf och Göran Maathz. Vid mikrofonen Andy Oxman, chef för Cochrane Collaboration.

Cochranesammanställningarna är ett komplement till klinikern emedan exempelvis sociala frågor och kostnadsanalyser inte finns med i underlaget.

Fördelarna med de systematiska sammanställningarna är tveklöst att det blir mindre risk för felslut eftersom all vetenskaplig relevant litteratur ligger till grunden, inte enbart

## Den kliniska verksamheten är vanligen inte evidensbaserad

de få studier den enskilde klinikern till nöds hittar fram till. Det blir också lättare att kritiskt granska de framlagda studierna och lättare att identifiera källorna.

Eftersom alla sanningar är temporära (professor *Egon Jonsson*) evaluerar Cochranefolket ständigt nya rapporter/resultat.

Finland tycks ha kommit långt beträffande EBS, inte bara i ord utan även i handling. Doktor *Marjukka*

*Mäkelä* från finska Cochrane och motsvarande svenska folkhälsoinstitutet beskrev hur riktlinjerna för behandling gick ut till Finländska läkare via internet eller CD-ROM. *Mäkelä* menade att klinikern inte ville ha rekommendationerna tyngda av teoretiskt resonemang, utan lättläst och klart. Den läkare, som vill tillgodogöra sig hela utvärderingsmaterialen "klickar" sig enkelt fram via internetadresser, men man kan också nöja sig med en enkel 4-stegsgradering av materialet: starkt vetenskapligt stöd, moderat stöd, begränsat stöd eller inget alls.

Det förtjänar att påpekas i denna evidensbaserade era, att den vanligaste graderingen är "inget alls", d.v.s. den mesta kliniska verksamheten som bedrivs på all världens sjukhus är *inte* evidensbaserad (och kan kanske i de flesta fall aldrig bli det därför att den helt enkelt inte går att evidensbasera). Behärskas finska språket finns således en synnerligen intressant internetadress: [www.stakes.fi/mikstra/](http://www.stakes.fi/mikstra/). En allmän tillgång till Cochrane kan nås via [www.netdoktor.se](http://www.netdoktor.se). För svenska för-

### SBU

Statens beredning för medicinsk utvärdering (en statlig myndighet som utvärderar sjukvårdens metoder). [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

### The Cochrane Collaboration

Ett internationellt nätverk av forskare som specialiserat sig på att sammanställa och analysera resultaten av randomiserade, kontrollerade studier.

[www.cochrane.dk/ncc/home.htm](http://www.cochrane.dk/ncc/home.htm)

### KI

Karolinska institutet. [www.ki.se](http://www.ki.se)

hållanden finns också en snabbutvärderingsadress för nya metoder: [www.alert.sbu.se](http://www.alert.sbu.se)

Evidensbaserad medicin är naturligtvis här för att stanna, den började långt innan begreppet *evidensbaserad* lanserats (begreppet evidensbaserad härstammar från 1992 i Kanada) fast i annan skepnad och under annan beteckning. Synsättet är allmängiltigt inom medicinen.

En ny kejsare håller på att klä på sig, det gäller bara att han hänger med i modesvängarna.

□

## ORION PHARMA NEUROLOGI

### Forsknings- & resestipendier

Stipendierna är instiftade av Orion Pharma AB för att främja medicinsk vetenskaplig forskning, kunskapsutveckling och kunskapsspridning inom neuropediatrik och neurologi samt beroendeforskning.

Du är välkommen att beställa en ansökningsblankett från Elisabeth Oskarsson, Orion Pharma på telefon 08-623 64 51 eller telefax 08-623 64 80.

Ansökan kan även göras via vår hemsida – [www.orion.se](http://www.orion.se) – där du klickar dig fram via tidningssymbolen.

Ansökan skall vara ORION PHARMA NEUROLOGI, Stipendiekommittén tillhanda senast den 31 maj 2000.

Under 2000 utdelas

## 100.000 kronor i stipendier

Forskningsstipendier upp till 40.000 kronor och resestipendier upp till max 10.000 kronor per ansökan.

Sökande skall vara läkare med fast arbetsplats inom svenskt universitets- eller sjukvårdsväsende samt ha goda möjligheter till forskning och/eller kunskapsförmedling. Företräde ges för ansökan inom områdena alkohol, epilepsi och extrapyramidala sjukdomar, inkluderande rehabilitering/rehabilitering inom dessa.

Stipendiaterna utses av redaktionskommittén för ORION PHARMA NEUROLOGI: dr Bengt Sternebring, Alkohol- och Narkotikakliniken, MAS, Malmö; prof Lars Forsgren, Neurologkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå; doc Märten Kyllerman, Barnmedicinska kliniken, Östra sjukhuset, Göteborg; dr Jan-Eric Wedlund, Neurologkliniken, Huddinge sjukhus, St Sköndals sjukhus, Stockholm och dr Katarina Hamnström, medicinsk chef, Orion Pharma AB.

Stipendiaterna kommer att offentliggöras i nummer 4/2000 av ORION PHARMA NEUROLOGI.



Orion Pharma AB, Box 334, 192 30 Sollentuna. Tfn 08-623 64 40. Fax 08-623 64 80. Hemsida: [www.orion.se](http://www.orion.se) E-post: [info@orion.se](mailto:info@orion.se)

## Konferenser

### Annual Meeting and Courses of the American Clinical Neurophysiology Society (ACNS)

Los Angeles, USA, sep-okt 2000  
**Info:** Amer Clinical Neurophysiology Society, 1 Regency Drive, PO Box 30, Bloomfield, CT 06002-0030 USA. Fax: +1 (860)286-0787

### 4th ILAE European Congress on Epileptology

Florens, Italien, 7-12 okt 2000  
**Info:** 4th European Congress on Epileptology, 20 Via Tevere, 00198 Rome, Italy. Fax: +39 06 85356060. E-post: ptscongr@tin.it

### 5th Congress of the European Federation of Neurological Societies

Köpenhamn, 14-18 okt 2000  
**Info:** EFNS Head Office, NKH Rosenhügel, Riedelgasse 5, A-1130 Wien, Austria. Fax: +43 (01) 88 92 581. E-post: efnshhead@magnet.at

### 125th Annual Meeting of the American Neurological Association (ANA)

Boston, USA, 15-18 okt 2000  
**Info:** Amer Neurological Association, 5841 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis, MN 55416, USA. Fax: +1(612)545-6073

### 4th European Congress on Epileptology

Florens, Italien, 7-12 okt 2000  
**Info:** PTS Congress, Via Filippo Civinini 69, 00197 Roma, Italy. E-post: ptscongr@tin.it; www.florencepci.com

### EFNS 2000, 5th Congress of the European Federation of Neurological Societies

Köpenhamn, Danmark, 14-19 okt 2000  
**Info:** DIS Conf Service, Herlev

Ringvej 2C, DK-2730 Denmark. Fax: 44925050

### ANA, 125th Annual Meeting of the American Neurological Association

Boston, USA, 15-18 okt 2000  
**Info:** Amer. Neurological Association, 5841 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis, MN 55416, USA. Fax: +1 (612) 545-6073

### 20th Annual Meeting of Society for Neuroscience

New Orleans, USA, 4-9 nov 2000  
**Info:** Soc f Neuroscience, 1890 Palmer Avenue, Suite 202A, Larchmont, NY 10538-3031, USA. Fax: 1(914)833-0929

### Addictions 2000

Jerusalem, Israel, 5-9 nov 2000  
 E-post: congs@internationaltc.co.il  
 Hemsida: www3.sympatico.ca/pmdoc/ISAM/

### 4th European Parkinsons Disease Conference

Wien, Österrrike, 9-12 nov 2000  
**Info:** European Parkinsons Disease Assn, C/o Martlet, Debbie Mullan, 120 Church Street, Blenheim House, Brighton BN1 1WH, Great Britain. Fax: (01273)570 082

### 3rd Congress of Asian Oceanic Epilepsy Organisation (AOEO)

New Dehli, Indien, 11-13 nov 2000  
**Info:** Dr Satish Jain, Dept of Neurology, Neurosciences Centre, New Dehli, 110029 India. E-post: satjain55@hotmail.com

### 4th World Stroke Congress of the International Stroke Society ISS

Melbourne, Australien, 25-29 nov 2000  
**Info:** ICMS Pty Ltd, Elaine Simkiss, 84 Queensbridge Street, Southbank, VIC 3006 Australia

### American Epilepsy Society 54th Annual Meeting AES)

Los Angeles, CA, USA, 1-7 dec 2000  
**Info:** AES, Suzanne C Berry, 638 Prospect Av, Hartford, CT 06105-4240

### American Academy of Addiction Psychiatry Annual Meeting and Symposium

Phoenix, USA, 7-10 dec 2000  
**Info:** Amer Acad Addiction Psychiatry, 7301 Mission Road, Suite 252, Prairie Village, KS 66208 USA. Fax:1 (913)262-4311

### Progress in Alzheimer's and Parkinson's Disease

5th International Conference  
 Kyoto, Japan, 1-5 april 2001  
**Info:** Dep of Neurology, Yoshikuni Mizuno, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo, Tokyo 113-8421, Japan. E-post: y\_mizuno@med.juntendo.ac.jp

### 9th International Catecholamine Symposium

Kyoto, Japan, 1-5 april 2001  
**Info:** Dep of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi 466-8560, Japan. E-post: ICS2001@med.nagoya-u.ac.jp

### 24th International Epilepsy Congress

Buenos Aires, Argentina, 12-18 maj 2001  
**Info:** anajuan@anajuan.com; www.anajuan.com

### 10th European Stroke Conference

Lisabon, Portugal, 16-19 maj 2001  
**Info:** Michael G Hennerici, Dept Neurology, Ruprecht-Karls-University Heidelberg, D-68135 Mannheim. E-post: hennerici@neuro.ma.uni-heidelberg.de

### 17th World Congress of Neurology

London, GB, 17-22 juni 2001  
**Info:** Conf. Associates & Services Ltd, 4 Cavendish, Square, London

W1M 0BX, Great Britain. Fax: +44 (0171) 629 3233. E-post: wcn@concorde-uk.com, Hemsida: www.concorde-uk-com/wcn-2001

### American Research Society on Alcoholism Annual Scientific Meeting (RSA)

Montreal, Canada, 23-28 juni 2001  
**Info:** Debra Sharp, RSA Director, Research Society on Alcoholism, 4314 Medical Parkway, Suite 300, Austin, Texas 78756-3332, USA

### XIV International Congress on Parkinson's Disease

Helsingfors, Finland, 28-31 juli 2001  
**Info:** CongCreator CC Ltd, PO Box 762, FIN-00101 Helsinki, Finland. E-post: secretariat@concreator.com, Hemsida: www.concreator.com/icpd-2001

### 7th World Congress of Biological Psychiatry

Berlin, Tyskland, 1-6 juli 2001  
**Info:** CPO Hanser Service GmbH, Schaumburgallee 12, D-14052 Berlin, Germany. Fax: +49-30-305 73 91, E-post: berlin@cpo-hanser.de, Hemsida: www.biopsychiat-berlin.de

### Congress of Neurological Surgeons (CNS)

San Diego, USA, 29 sep-4 okt 2001  
**Info:** Congress of Neurological Surgeons, Dana Brown, Marketing Services, 22 South Washington Street, Park Ridge, IL 20068-4287 USA. Fax: +1(847)692-2589.

### 24th International Epilepsy Congress

Jakarta, Indonesien, sep 2001

### 126th Annual Meetin of the American Neurological Association

Chicago, Il, USA, 30 sep-3 okt 2001  
**Info:** Amer Neurological Association, 5841 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis, MN 55416, USA. Fax: +1(612)545-6073

Fler tips på hemsidan



## Medicinsk Service

Orion Pharma AB, Box 334, 192 30 Sollentuna

Telefon 08-623 64 40. Telefax 08-623 64 80.

Medicinsk service: 020-49 83 60

HEMSIDA: WWW.orion.se - E-POST: info@orion.se