

Protokoll från den Svenska Neuropatigruppens möte i Uppsala 2011-03-09

1. Motorunit estimation in ALS, Erik Stålberg

Att hitta en pålitlig metod för att kvantifiera antal motorunits vid neurogena sjukdomstillstånd är önskvärd. Metoden skulle t.ex. kunna användas i behandlingsstudier där effekt av läkemedel mot ALS utvärderas.

De neurofysiologiska mått som används idag i detta syfte utgörs av CMAP, EMG interferens samt uppmätning av storleken på MUPs med makro-EMG. Vid den sistnämnda undersökningen mäts medelvärdet av 20st MUPs. Ju större MUPs, desto mindre motorunits.

Den metod som nu utvecklats på neurofysiologen UAS är Motorunit number estimation (MUNE), där en motor unit number index (MUNIX) räknas fram som ett mått på storlek av motorunits.

Vid MUNE görs EMG samtidigt som muskeln ifråga aktiveras i en eskalerande kraftskala. På detta sätt erhålls ett MUNIX värde per muskel för att jämföra med åldermatchat normalmaterial. Ju lägre MUNIX värde, desto större grad av motorneuronskada och därmed större motorunits som ex vis vid progression av ALS.

MUNE metoden har testats på 6 st studiecentra i Europa och funnits ha en god reproducerbarhet. Fördelen med metoden är att den anses vara ett bättre mått på grad av motorneuronförlust än CAMP. Nackdelen med MUNE är att det kräver volontär aktivering av muskeln och kan ex vis inte göras vid avancerad motorneuronskada.

2. Axonreflexen vid tunnfiberneuropati, Roland Schmidt

Vid tillförsel av smärtstimuli aktiveras smärtekänsliga myeliniserade A-fibrer, likväl omyeliniserade C fibrer. A-fibrer har mindre receptiva fält, och förmedlar den snabba omedelbara smärtreaktionen på stimuli, medan C fibrer tar ca 1-2 sek efter stimuli att aktiveras. C fibrers reaktion kan amplifieras genom en föregående sensitisering av huden med diverse lokala stimuli.

A-fiber aktiviteten i foten går att mäta genom mikroneurografi där man inplanterar en elektrod i nervus peroneus för att mäta (höra) reaktionen på smärtstimuli distalt i foten.

De etablerade metoderna för att mäta grad av fintrådspåverkan utgörs idag av SSR, QSART, RR-intervalmätning samt QST, med sina begränsningar i och med låg sensitivitet.

Den mest använda metoden, dvs QST har sina begränsningar i och med att den kräver patientmedverkan och betraktas därmed vara enbart semiobjektiv, samt att vid ett avvikande QST resultat är det svårt att utvärdera huruvida detta speglar skada av tunn fibrar eller centrala somatosensoriska banor.

Vid aktivering av C-fibrer erhålls en lokal frisättning av CGRP och Substans P samt aktivering av Mastceller, vilket leder bl.a till lokal kutan vasodilatation samt hudrodnad, dvs axonreflexen.

Axonreflexen kan mätas med en mkt känslig laser-doppler apparat som ställs mot huden invid de stimulerande elektroderna. Dopplerna mätte grad av lokal

vasodilatation kring stimulipunkten. Elektroden aktiveras och tillför en serie 9st elstötar (en min per stim) mot huden i stigande styrka, medan varje stimulus axonreflex mäts med dopplern. Ju lägre storlek av axonreflex (%) desto större grad av tunnfiberförlust. Fördelen med metoden är att den är mer objektiv än QST, medan nackdelen fn är kostnaden för laser-doppler scannern på ½miljon kr!

3. Orsakar Duodopa polyneuropati? [Dag Nyholm](#)

Det förekommer ett antal fallrapporter om nytillkomna polyneuropatisymtom vid behandling med Duodopa.

Det rör sig om en sensorimotorisk polyneuropati (PNP), sensorisk axonal neuropati eller fintrådsneuropati.

Hos dessa duodopa-behandlade patienter med PNP, mäts även förhöjd MMA oh homocystein, samt sänkta nivåer av B12 och B6.

Vid DAPHNE studien i Sverige + Norge har man detekterat förhöjda nivåer av homocystein hos patienter med PD som behandlas med hög dos oral L-Dopa.

Homocysteinvärden hos dessa patienter visat sig sjunka efter B12 terapi.

Comorbidity av PD och PNP?

En Kanadensisk grupp (Cory T. och kollegor) rapporterat 34 fall av idiopatisk PNP bland 500 patienter med PD. Den kumulativa livsdosen L-dopa samt faste-MMA värden korrelerade till grad av neuropati i denna grupp patienter (Mov Disorders, 2008).

Samma grupp rapporterar i en annan studie att man funnit 55 % fall av PNP hos 58 st slumpmässigt valda patienter med PD, jmf 9% hos åldersmatchade kontroller (Ann Neurology, 2010).

Det är oklart vilka mått använts för att ställa PNP diagnos i dessa studier, då siffran 55% låter överdrivet högt, samtidigt som det finns en publicerad rapport om förekomst av PNP hos 43% av patienter med MSA.

Andra rapporterat att nivå av MMA hos patienter med PD korrelerar till grad av neuropati.

Nolano M. och kollegor publicerat ett arbete (i Brain 2008) där de visat reducerat densitet av epidermala nervfibrer vid PD, utan samband med B12 nivåer, L-dopa dos, duration av sjukdom eller ålder. Intressant nog sågs dessa förändringar även hos patienter som var biopsade före insatt L-dopa behandling. Grad av epidermal nervfiberförlust var störst i den extremitet där PD symtomen hade debuterat, vilket av författarna argumenteras tala för en neurodegenerativ genes till fintrådspåverkan vid PD.

Sammantaget är det fortfarande oklart om:

- 1) Exakt prevalens av PNP hos patienter med PD
- 2) PNP vid PD orsakas av en B12/B6 brist och homocysteinstegring?
- 3) PD-relaterad PNP en hittills okänd del av PD, med en liknande patogenes dvs neurodegeneration?

4. Skattning av Neuropatigrad: Neurografi versus klinisk scoring, Hans Axelson & Håkan Askmark

Uppföljning av patienter med kronisk inflammatorisk polyneuropati kräver tillgång till pålitliga funktionsskalor då neurofysiologiska metoder som visar grad av förändring av perifer nerv funktion över förlopp av tid, saknats.

Bril V. och kollegor nyligen publicerat en studie (i Muscle Nerve, 2010) om ENeG vs. Clinical outcome vid CIDP, där man finner en god korrelation mellan CAMP och förändringar av INCAT och MRC (handskale) poäng.

I en studie genomförd av dr. Hans Axelson & kollegor på Neurofysiologen UAS har 8 patienter med CIDP (vara en är MAG-pos och en har även diabetes) följts under en 18 mån period med INCAT och ODSS funktionella skalor + ENeG. Vid neurografi har den distala motoriska CAMP mäts vid proximal stimulation, som ett mått på proximal konduktionsblockering/temporal dispersion. Hos dessa 8 patienter fick man oftast icke-mätbara svar i de nedre extremiteter (vilket bidrar med siffran 0 per bennerv till medelvärdeberäkningen).

CAMP värden från n. medianus, ularis, peroneus och tibialis har mäts och ett medelvärde räknats fram. Vid CIDP var medelamplituden 1.5mv, jmf normalvärde på 9mv.

Förändring i medelvärdet CAMP på $> 0.7\text{mv}$ över tid sågs vara korrelerad till en förändring av INCAT /ODSS med minst 1 poäng, och anses därmed tala för en signifikant klinisk förändring.

Intressant nog rapporterar neurofysiologiska kollegor erfarenheten om att neurografivärden ser oftast sämre ut än den kliniska bilden vid CIDP, till skillnad mot GBS då motsatta förhållanden råder.

Slutsatsen: Neurografi med mätning av distal motorisk amplitud (CAMP) kan över tid användas för att objektivisera graden av signifikant klinisk förändring vid CIDP. Ev kan det tom komma att räka med att göra beräkningen enbart i de övre extremiteterna.

5. Behandlingsstudie av patienter med muskelsvaghet på IVA, Lars Larsson

Patienter som ådrar sig neuromuskulär skada på IVA kan antingen ha en Critical Illness Neuropati (CIP) eller -myopati (CIM)

Förutsättning för CIM är tillförsel av (1) icke-depolariserande muskelrelaxantia, (2) sepsis + (3) högdos steroidbehandling.

Vid CIP verkar steroidbeh inte utgöra en nackdel (och till och med möjligtvis en fördel).

CIM kännetecknas av en relativ förlust av myosin i förhållande till actin i muskelvävnad. Det är däremot inte myosinförlusten i sig som förklarar muskelsvaghet/atrofin.

Morbiditet vid CIM är högt och QoL har visat sig vara klart nedsatt 5 år efter genomgången CIM med en direkt korrelation till den residuala neuromuskulära statusen.

Dr. Lasse Larsson & kollegor har med framgång etablerat ett djurmodell (gris och råtta) för CIM och studerat sekvenser av biokemiska förändringar som inträffar i djurmuskeln vid experimentell CIM.

Resultat pekar på uppreglering av ett stort antal gener i muskel vid CIM (mät med microarray). Vid CIM tycks genuttryck för ubiquitin–proteosomsystemet uppregleras, medan de skyddande Heat Shock proteingenerna nedregleras.

Dr. Larsson rapporterar även preliminära resultat av träningsstudier, med passiv motion (cykelapparat för fotleden) på IVA, vilket visar sig minska graden av myosinförlust och muskelatrofi (jmf med kontrollbenet som inte tränats). Träningen resulterar även i en 22% ökad styrka i muskelfibrerna.

Framtida studier planerats för att undersöka effekt av nutrition samt endogent kortisolpåslag hos patienter på IVA på utveckling av CIM.

Neuropatigruppens interna diskussion/planering:

Närvarande: Dr. Håkan Askmark, Oluf Andersen, Bo Ekstedt, Jan Ernerudh, Björn Lindvall, Ingela Nygren, Rayomand Press, Anna Rydelius, Magnus Vrethem och Johan Widenfalk

A] Rayomand Press omvaldes till ordförande för gruppen i ett år till.

B] Gruppen röstade genom förslag om att utvidga spektrum av sjukdomstillstånd som ska innefattas av gruppens intresseområde till att omfatta hela det neuromuskulära spektrumet, dvs även motorneuronsjukdomar, neuromuskulär transmissionsrubbing och myopati.

C] För att ändå bevara gruppens kärnintresse (dvs neuropati), föreslogs att en bestämd andel (minst ca 50%) av föredragen skall vid varje årsmöte ägnas åt neuropatier, och den andra hälften resterade del av neuromuskulära sjukdomstillstånd.

D] Utvidgad fokus för gruppen innebär per definition även ett ändrat namn. De namn som föreslogs för gruppen framöver var "Den Svenska Neuromuskulära Gruppen" (SNG) och "Det Svenska Neuromuskulära Sällskapet" (SNS). Beslut om ny benämning för gruppen får tas i samband med nästa årsmöte.

E] Gruppen föreslog att man startar en enkel oberoende hemsida som man kan länka till från Svenska Neurologföreningens (SNF) hemsida. Denna nya hemsida skulle kunna innehålla behandlingsrekommendationer, konsensusdokument och senaste nytt inom det neuromuskulära fältet. Den begränsande faktorn är kostnad för uppbyggnad och underhåll, samt arbetstid för uppdatering av hemsidan. Ordförande fick i uppdrag att ta kontakt med Fredrik Wallentin på SNF för att skaffa mer info om kostnad och arbetsätt.

F] Rayomand informerade om att det Svenska GBS registret är nu lanserat och uppmanade alla att registrera GBS patienter på sina centra i registret. Fn finns det enbart 8 patienter registrerade (samtliga från Stockholmsområdet). GBS registret nås

via det Svenska MS registret, med samma log-in metod. Man anmäler en ny patient och skapar en mapp för patienten som vanligt. Då man väljer diagnosen "GBS" får man tillgång till GBS relaterade frågor och flikar att fylla i.

G] Dr. Björn Lindvall informerade om ett hereditär myopatiregister som har byggts upp i Örebro och som heter Neuromuskulär i Sverige (NMIS). Mer info om NMIS kommer att ges i samband med kommande årsmöte i Örebro.

H] Medlemmar ur neuropatigruppen från Uppsala, Stockholm och Göteborg har skrivit ihop ett manus om inflammatoriska polyneuropatier som är snart i editingfas och kommer därefter att skickas till Läkartidningen för publikation.

I] I år sponsrades lunch och fika vid mötet av Baxter. Gruppen bestämde att tillåta fler än ett läkemedelsföretag sponsra de kommande årsmötena.

J] Nästa årsmöte planeras ske i Örebro, onsdagen 2012-03-14.