



**Karolinska
Institutet**

Ny forskning och teknik som bemöter utmaningar med Alzheimers sjukdom

Maria Eriksdotter,
dekan KI Syd, professor, överläkare
Inst Neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle,
Karolinska Institutet
Tema Åldrande
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
maria.eriksdotter@ki.se

Demenssjukdomarna

- 150 000 demenssjuka i Sverige, ca 20-25 000 nya fall/år
- Kostnader svensk demensvård 65 miljarder/år
- Alzheimers sjukdom vanligast



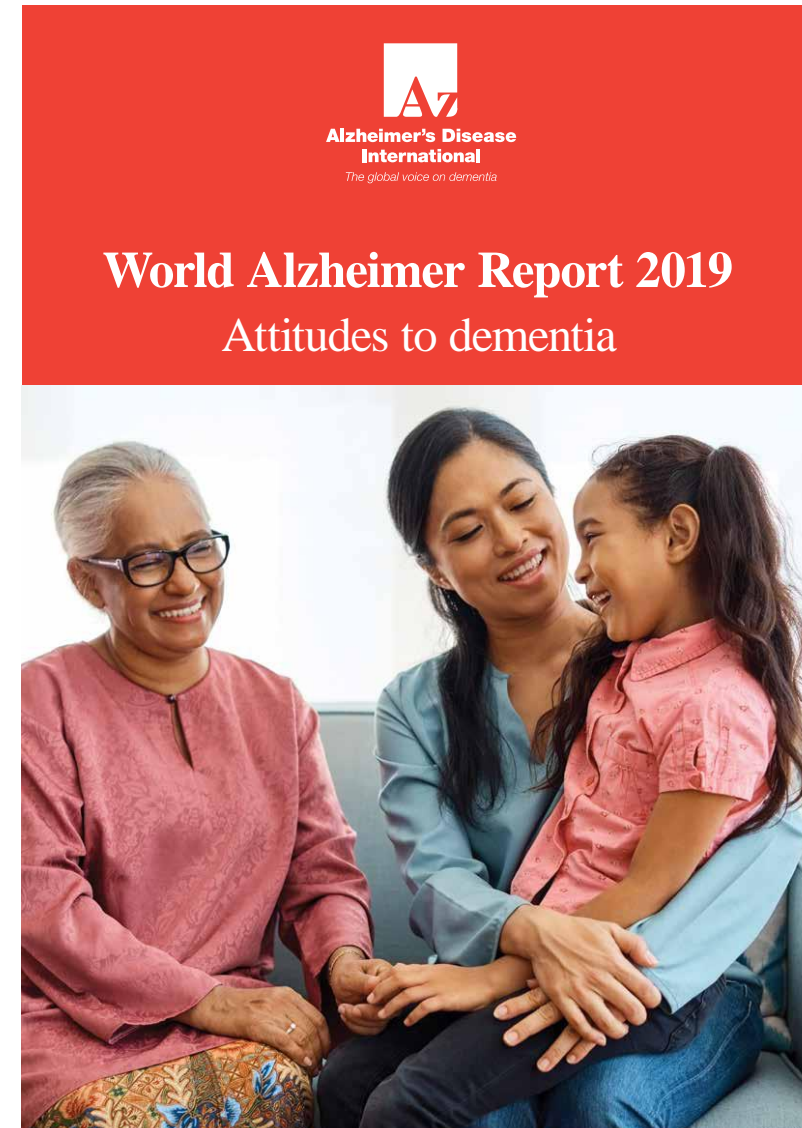
Demenssjukdomarna-folksjukdomar

Alzheimers sjukdom vanligast



Karolinska
Institutet

- 47 miljoner i världen-ökande till 132 miljoner 2050! (*World Alzheimer report 2019*)
- Nytt demensfall var 3 sekund!
- Studier pekar på att insjuknandet i demenssjukdom kan ha börjat minska (*Qui, Fratiglioni et al 2013 mfl*)
- Varför? – Ökad medvetenhet om betydelsen av livsstilsrelaterade riskfaktorer. Prevention framgångsrik!



Vilka är utmaningarna?

- I. Implementering av förebyggande behandling, riskfaktor reduktion—”förbättra allas hjärnhälsa”
 - II. Behov av förbättrad tidig diagnostik
För att säkert identifiera dem som kommer att utveckla Alzheimers sjukdom och de som ej kommer att drabbas
 - III. Kunskap om nuvarande behandling samt vård av annan sjuklighet vid Alzheimers sjukdom behövs
 - IV. Sjukdomsmodifierande behandling saknas ännu
 - V. Optimera/förbättra vård av personer med framskriden sjukdom
-

Vad är Alzheimers sjukdom?

- Den vanligaste demenssjukdomen
- Börjar med smygande minnessvikt med en successiv försämring av funktionsförmågan där personen blir allt mer beroende av hjälp från andra och i slutet behöver hjälp med allt
- Lever med sjukdomen i 8-10 år, en del längre
- Vi vet att förändringarna i hjärnan finns många år före symptom
- Data från SveDem, Svenska Demensregistret visar:
 - Medelålder vid diagnos är 80 år
 - 91% bor i eget hem, 48% ensamboende
 - 58% är kvinnor
 - 34% har hemtjänst
 - 70 % behandlas med hjärt-kärl-läkemedel

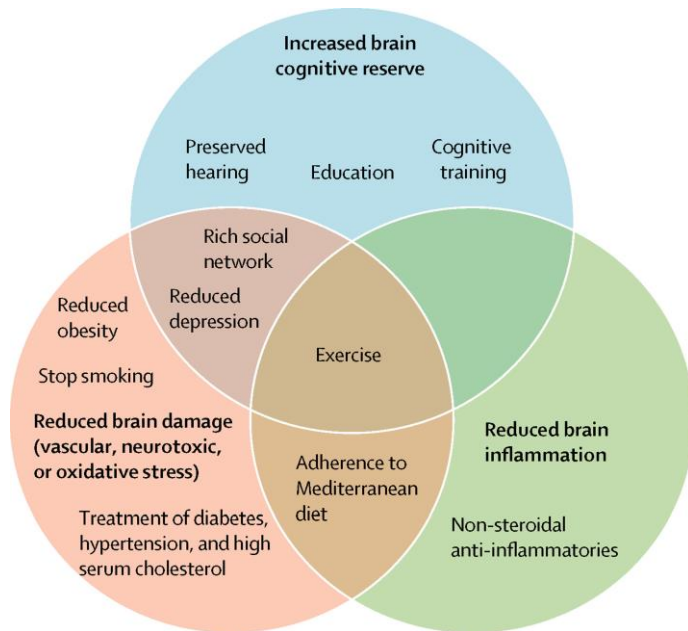


Fotograf: Yunan Li

I: Implementering av förebyggande behandling, riskfaktor reduktion—”förbättra allas hjärnhälsa”



Identifiera effektiva behandlingar och främja hälsosam livsstil redan i medelåldern



Livingston, Lancet 2017

”Behandla”
Riskfaktorer

Depression
Diabetes
Fetma
Fysisk inaktivitet
Högt blodtryck
Låg utbildning
Låg social aktivitet
Nedsatt hörsel
Rökning

RISK REDUCTION OF COGNITIVE DECLINE AND DEMENTIA

WHO GUIDELINES

2019



WHO's handlingsplan mot demens 2019
Fratiglioni, Kivipelto, Livingston, Skoog, Winblad mfl

A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial

Behandling i 2 år med

Kostrådgivning

Fysisk träning

Kognitiv träning

Kontroll av vaskulär hälsa

(behandlingsgrupp)

eller

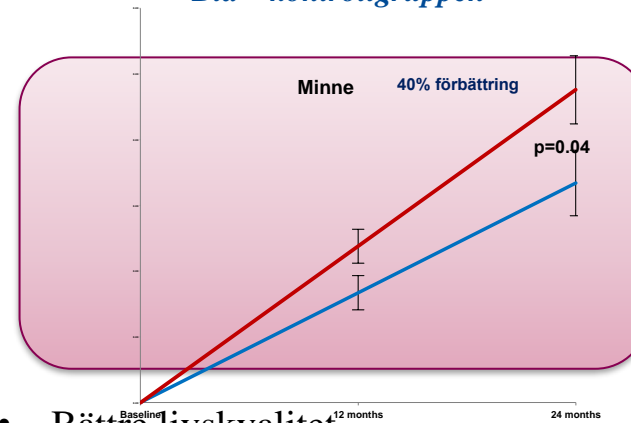
Regelbunden
hälsorådgivning

(kontrollgrupp)



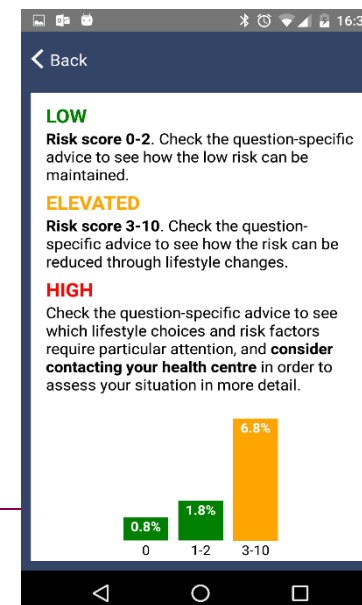
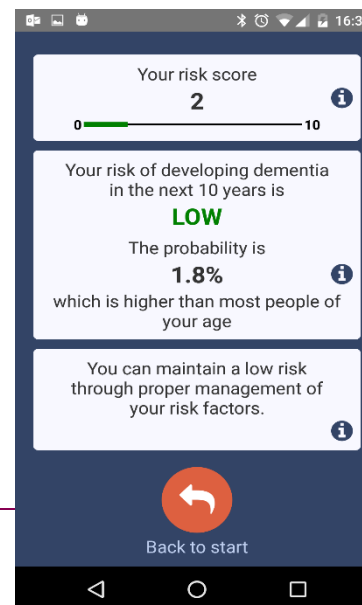
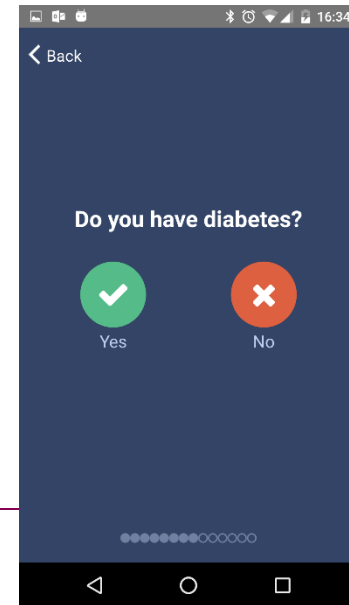
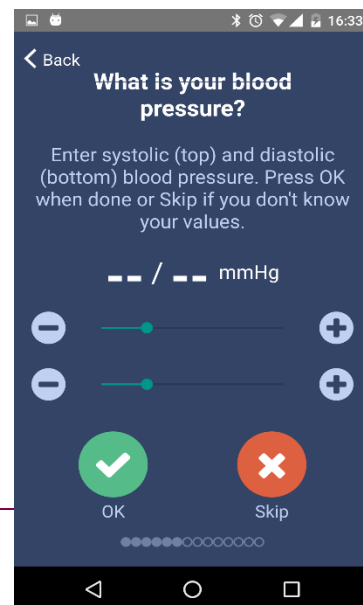
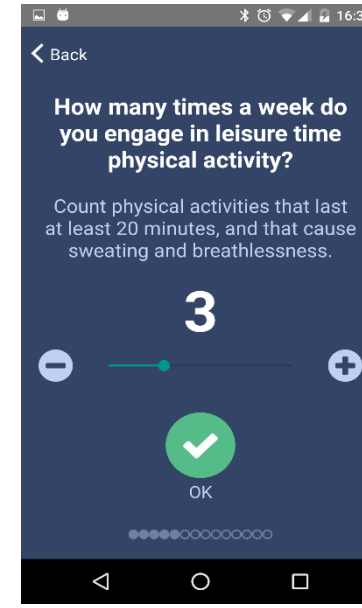
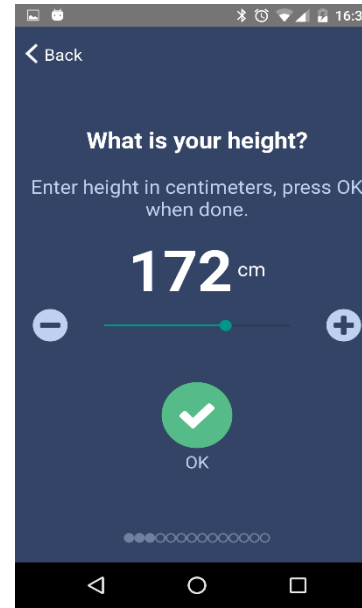
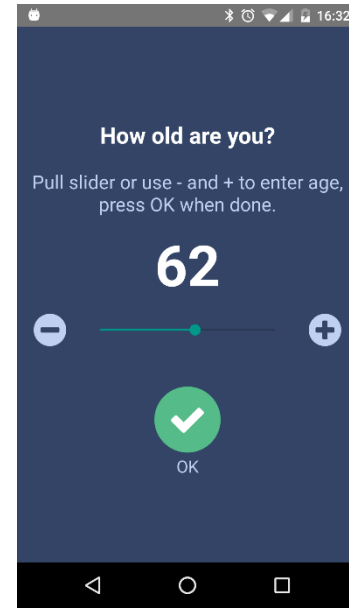
Röd – interventionsgruppen

Blå – kontrollgruppen



- Bättre livskvalitet
- Bättre förmåga att klara vardagliga aktiviteter
- Minskad risk för nya kroniska sjukdomar

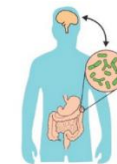
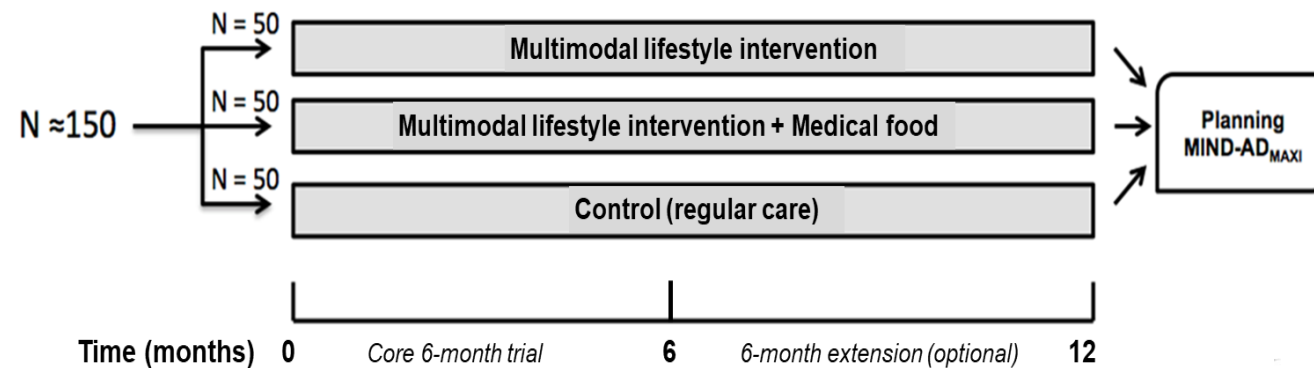
Kivipelto et al. Lancet 2015, Solomon et al JAMA Neurology 2018



Kivipelto, et al,

Framtiden kommer innebära kombinationer av livsstil + läkemedel

MIND-AD_{MINI}: Multimodal förebyggande intervention vid Alzheimers sjukdom i tidig fas

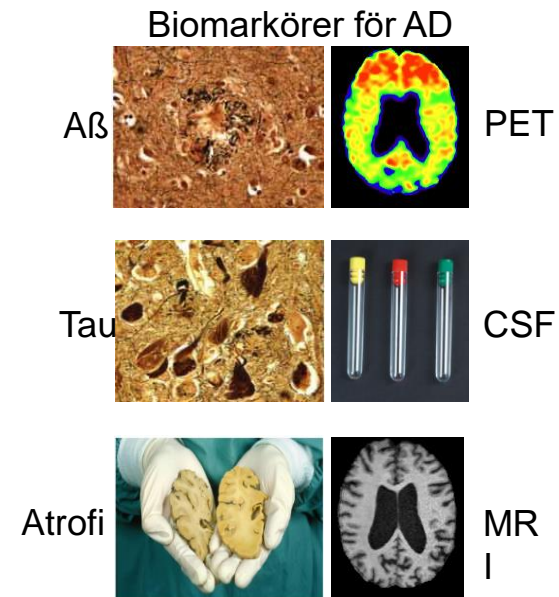


LIPIDIET

II. Behov av förbättrad tidig diagnostik för att säkert identifiera dem som kommer att utveckla Alzheimers sjukdom och de som ej kommer att drabbas

Biomarkörer som används i utredningen för misstänkt Alzheimer's sjukdom

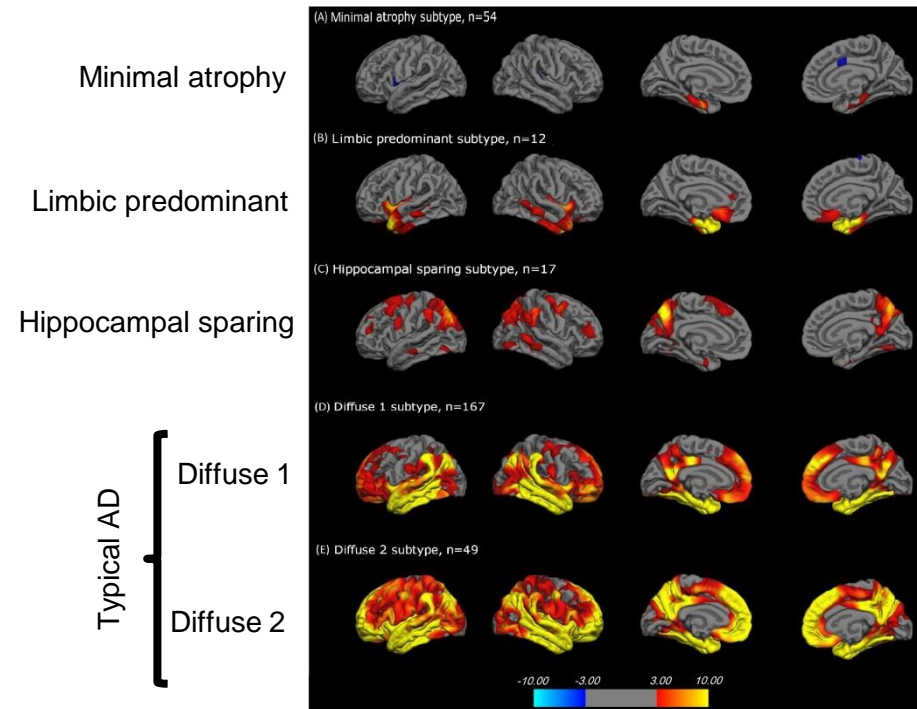
- Med PET se plack med β -amyloid och fibrillnystan (tau) i hjärnan
- Mäta β -amyloid i ryggvätskan
- Mäta tau-proteinet i ryggvätskan
- Med Magnetrontgenkamera mäta Volymen av olika hjärnområden



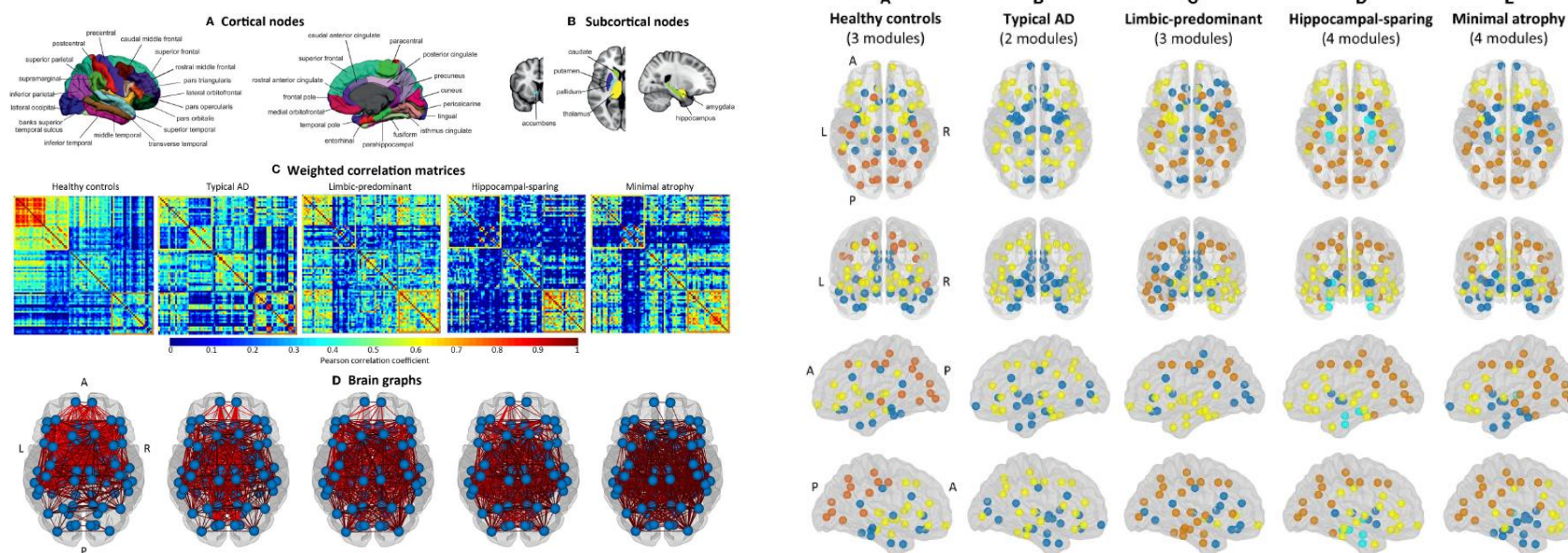
NYTT: Mäta p-tau-proteinet i blodprov-ej i klinisk rutin ännu men på gång (Hansson, Zetterberg, Blennow et al 2020)

Är Alzheimer verkligen en sjukdom?

- Liknande sjukdomslängd
- Liknade kognitivt status
- Olika progression



Hjärnan hos personer med olika subgrupper av Alzheimers sjukdom uppvisar distinkta nätverksmönster typiska för just den subgruppen-kräver stor datakraft och AI för dessa studier



Ferreira D et al. *Frontiers in Neurology*, 2019

Kombinerar all patientdata och jämför med en stor databas över tidigare diagnostiserade patienter.

Ger information om vilken sjukdom som är den mest troliga

Kliniskt beslutsstöd



Karolinska Institutet

Cerebrospinal fluid

Cerebrospinal fluid	Total
Amyloid- Beta 1-42	592 pg/mL
Tau phosphorylated at threonine-181	171 pg/mL

Clinical data

Genetics

MRI - FLAIR

MRI - T1

Computed GCA	Total
Cerebral gray matter	1.56

Computed MTA	Left	Right
Medial temporal lobe	1.02	1.00

Frontotemporal biomarkers	Total
Frontal vs Posterior index	-0.1

Similarity	Total
AD similarity index - hippocampus	0.75
AD similarity index - frontal ROI	0.81

Local volume change	Total
Cerebral gray matter	0.00

Volume	Left	Right
Hippocampus	2.69 ml	2.86 ml

Classification model: ETIOLOGY

AD	FTLD	VAD	CN
0.87	0.57	0.38	0.18

95 % probability of correct class

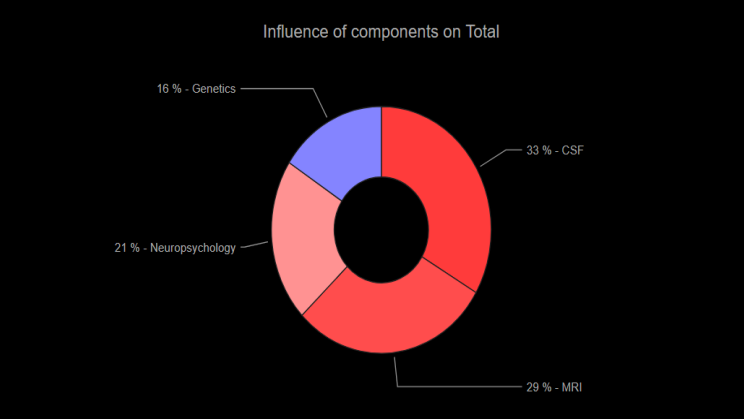
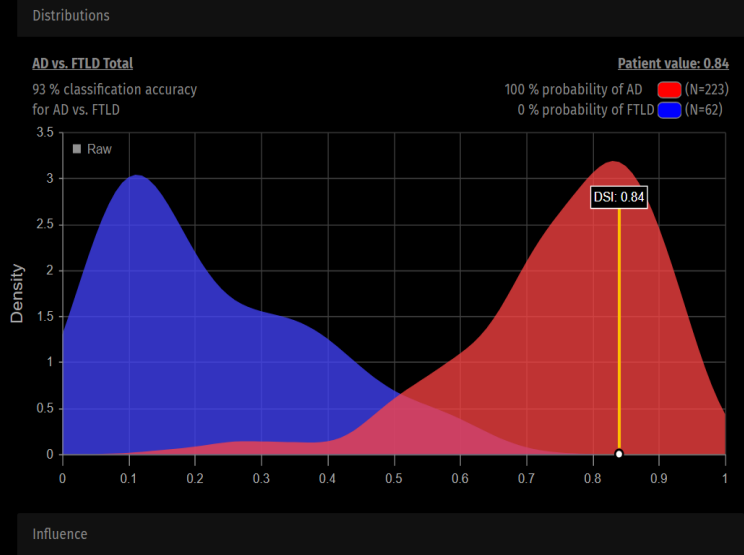
AD	AD	AD
0.84	0.83	0.94

Study group

FTLD	VAD	CN

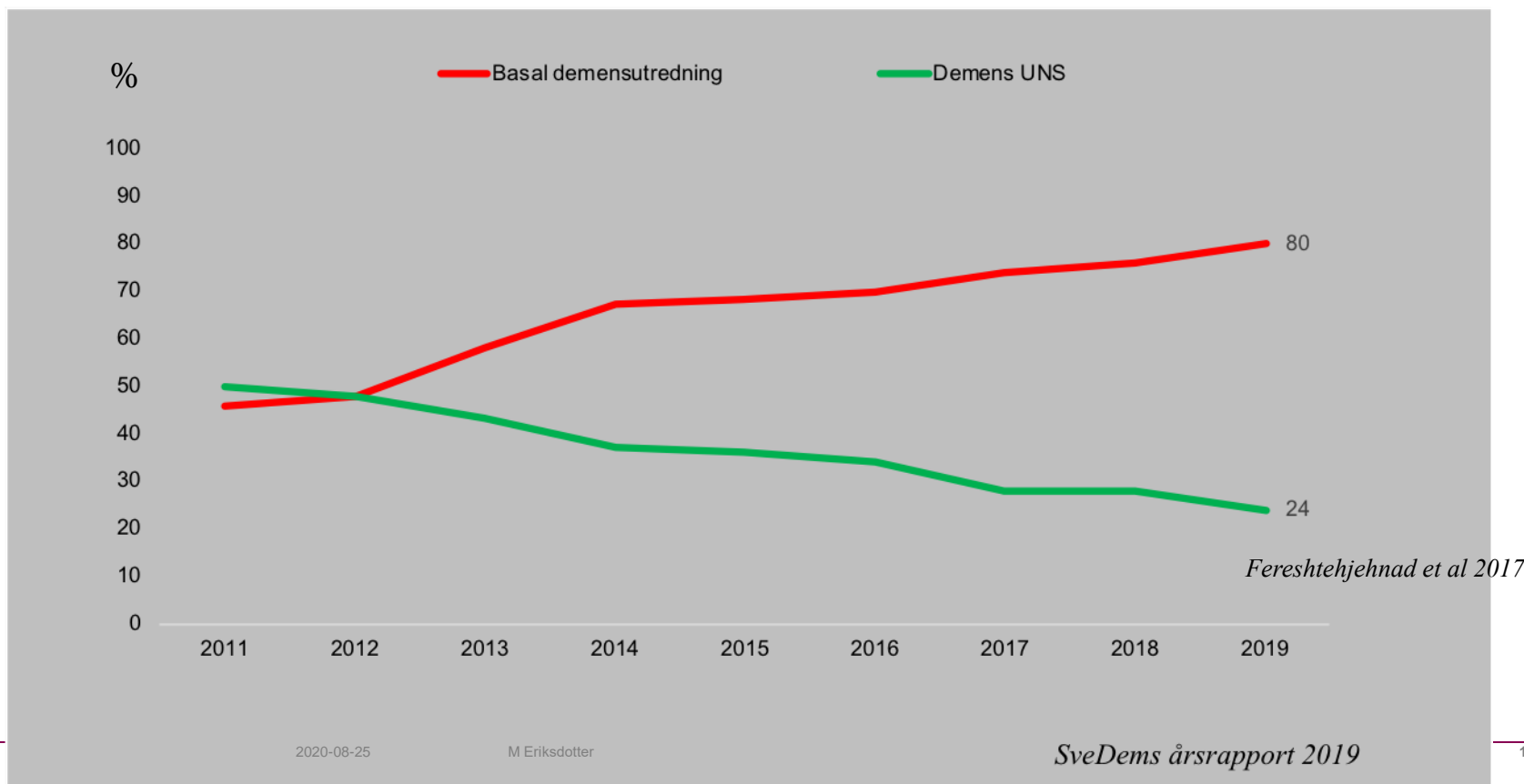
Reference group

- AD vs. FTLD Total (0.84)
- CSF (0.88)
 - Amyloid-Beta 1-42 (0.79)
 - Tau phosphorylated at threonine-181 (1.00)
- MRI (0.85)
 - Frontal/Posterior index (0.79)
 - AD similarity index (hippocampus) (0.95)
 - AD similarity index (frontal) (1.00)
 - Local volume index - cerebral gray matter (0.60)
 - WMH volume - deep white matter (0.04)
 - cMTA - left (0.68)
 - Hippocampus volume - left (0.33)
 - Hippocampus volume - right (0.31)
 - cGCA (0.50)
 - cMTA - right (0.50)
- Neuropsychology (0.71)
 - NPI apathy and indifference (0.92)
 - CERAD recall (0.82)
 - RAVLT recall (0.85)
 - Neuropsychiatric Inventory total score (0.54)
 - Mini-Mental State Examination (0.83)
 - RAVLT learning (0.74)
 - CERAD learning (0.79)
 - NPI disinhibition (0.62)
 - NPI appetite and eating disorders (0.04)
 - Trail Making Test part A (0.89)
 - Category animal fluency (0.61)
- Genetics (0.26)



Kliniskt beslutsstöd i primärvården via Svenska Demensregistret;

Med ökad kunskap ökar andelen demensutredningar genomförda enligt nationella riktlinjer vilket minskar andelen osäkra demensdiagnoser och ger bättre diagnostik



Radar-AD Utveckling och utvärdering av teknologi som kan upptäcka funktionsförsämring hos personer med kognitiva svårigheter



Remote Assessment of Disease and Relapse - Alzheimer's disease



Device	Purpose
Axivity AX3	Continuous logging of 3D raw accelerometer from home.
Fitbit Charge 3	Continuous streaming (via smartphone and cloud) of aggregated accelerometer (steps, sleep etc.) and heart rate from home.
Physilog 6 (Gait Up)	Lab trials: Extract GAIT parameters during lab 6MWT and other tests
Apps	<ul style="list-style-type: none"> • Lab Trials: Banking app to extract managing finance parameters • Mezurio App • ALTOIDA App: Serious Augmented Reality Game to extract cog. decline metrics



EU-projekt, KI en partner

KTH-Karolinska samarbete: EACare



KAROLINSKA
Universitetssjukhuset



**Karolinska
Institutet**

- Robothuvud med **kommunikativa färdigheter**
(www.furhatrobotics.com)
- Kan **interagera** med äldre personer på ett bekvämt sätt, och samtidigt **analysera** deras mentala och psykologiska hälsa med hjälp av kraftfull **audiovisuell perception** för screening och diagnos
- Kan erbjuda **terapeutisk kognitiv träning**
- **Komplement** till den nuvarande vården



Svenska kvalitetsregister- en guldgruva för sjukvården

- Tack vare våra stora nationella registerdata har vi tillgång till stora mängder hälsodata (Big data) som jämfört med andra länder ger oss unika möjligheter att förbättra vården av patienter med med olika sjukdomar
- Genom samkörning med till exempel Svenska Demensregistret SveDem och

patient-, primärvårds- läkemedels, befolknings-, tandhälso-, dödsorsaks-, socialtjänst- andra kvalitetsregister, biobanksregister mfl kan vi med undersöka samband mellan demenssjukdomar och annan sjuklighet, faktorer som påverkar överlevnad, sjukdomsprogress, vård i livets slutskede med mera

Med AI och machinelearning kan vi få upptäcka samband och faktorer som vi hitintills inte känt till

III: Mer kunskap om nuvarande behandling samt vård av annan sjuklighet vid Alzheimers sjukdom behövs

**SveDem – Svenska Demensregistret-
ger struktur-utvärderar och mäter kvalitet**

Följer de nationella riktlinjerna för Vård och omsorg
vid demenssjukdom

Mäter och utvärderar kvalitetsindikatorer

Finns i hela landet på

Minnesmottagningar--- alla

Primärvårdsenheter---910

Demensboenden – SÄBOenheter: 1002

I hemmet via hemsjukvårdsmodulen HEMO

Världens största databas
för demenssjukdomar

95 000 personer

85 000 uppföljningar



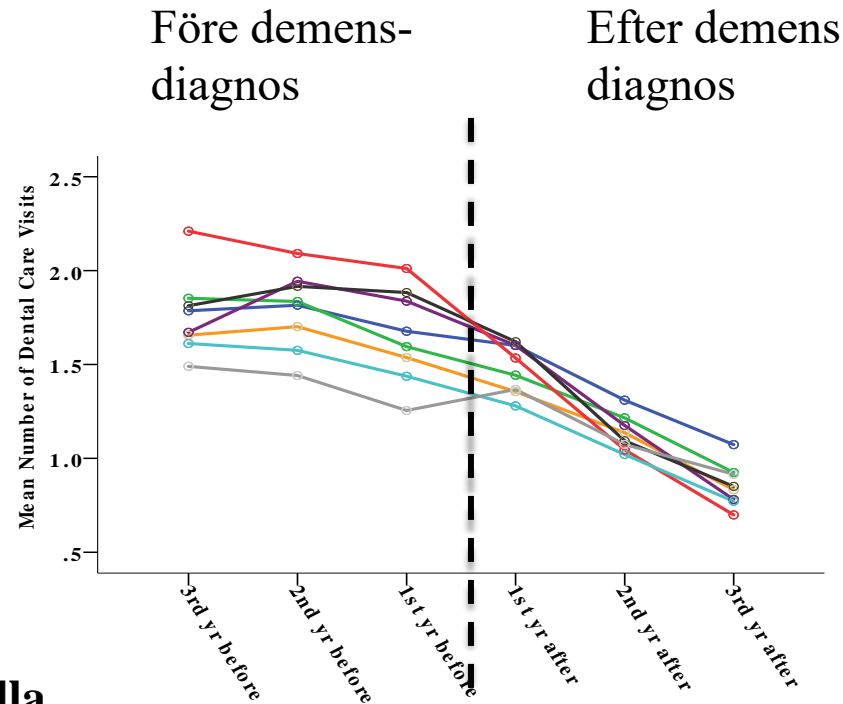
III: Mer kunskap om nuvarande behandling samt vård av annan sjuklighet vid Alzheimers sjukdom behövs

Samkörning med SveDem och patient och läkemedelsregistret

- Behandling med idag godkända läkemedel för Alzheimers sjukdom (sk kolinesterashämmare) är associerat med minskad risk för hjärtinfarkt och stroke och längre överlevnad
(Nordström, Eriksson et al Eur Heart J, 2013; Tan, Eriksson et al Alz and Dem 2018, Secnik, Eriksson et al 2020)
- Behandling med kolinesterashämmare för Alzheimers sjukdom är associerat med minskad användning av antipsykotika och ångestdämpande medicinering
(Tan, Eriksson et al Alz and Dem 2020)
- Kvinnor med förmaksflimmer och demenssjukdom har lägre sannolikhet för att behandlas med blodförtunnande.

(Subic et al 2016)

Efter demensdiagnosen slutar man gå till tandläkaren?



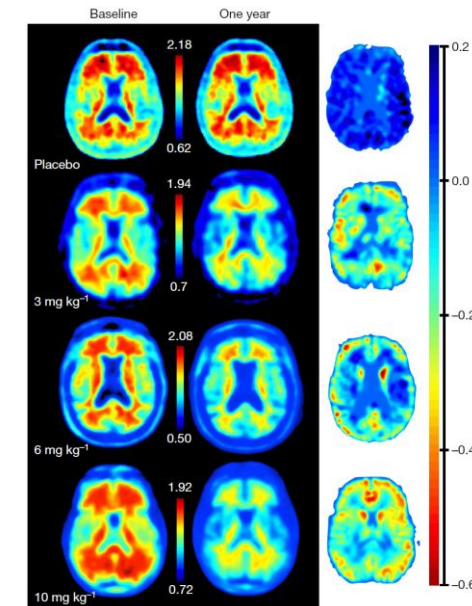
Lägre minnesförmåga vid studiens start förutspådde senare förlust av tänder

ÅTGÄRD:
Stöd behövs för att bibehålla kontakt med tandvården

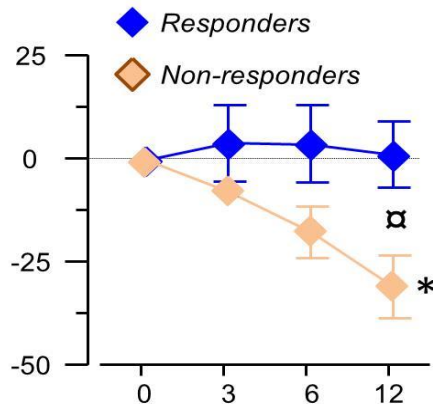
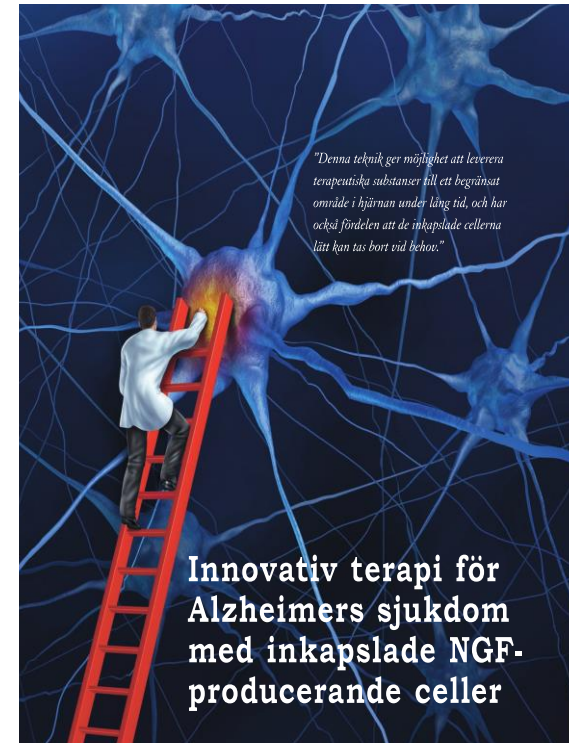
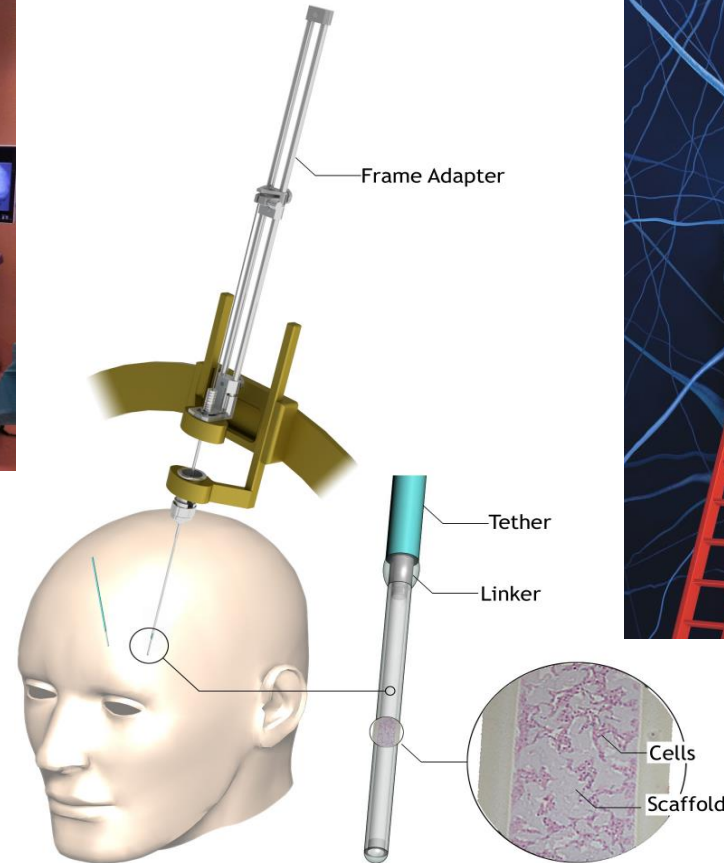
Fereshtehjehnad et al 2017

Vaccination med β -amyloid eller tau

- Vaccinationsstudie med amyloidsubstansen Aducanumab (Biogen) har visat positiva resultat och företaget har nu ansökt om godkännande i USA
- Vaccinationsstudie med en antikropp mot β -amyloid, BAN2401 pågår (*Lannfelt et al*)
- Klinisk prövningar med tau vaccination pågår



Cellterapibehandling med tillväxtfaktorn NGF till patienter med Alzheimers sjukdom



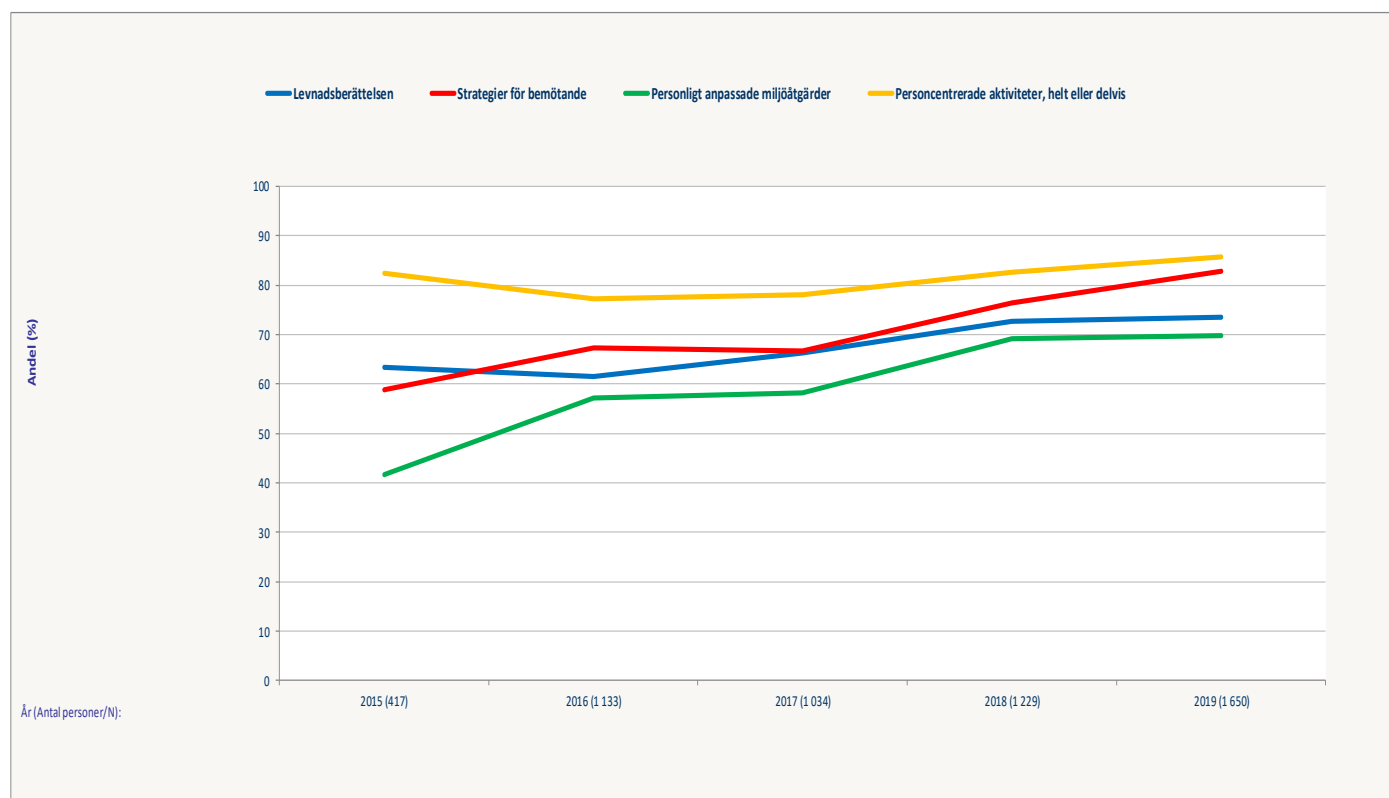
Eriksson et al 2012, Wahlberg et al 2012,
Karami, Eyjolfsson et al 2015, Ferreira et al 2015

Under de senaste åren har forskningen också visat att inte bara nervcellerna, utan också hjärnans blodkärllssystem skadas vid Alzheimers sjukdom

Projekt pågår som avser undersöka fryst hjärnvävnad från personer med Alzheimers sjukdom och i alla olika celltyper (nervceller, stödjeceller och celler i blodkärllsystemet) utröna vilka gener som är på- och avslagna.

Denna typ av högupplöst analys av hjärnans olika celler kräver avancerad teknologi och bioinformatik.

Med hjälp av SveDemdata ses förbättringar av vården av personer med demenssjukdom i SÄBO



E-hemtjänst och hjälpmedel i SÄBO

- Giraff' är en fjärrstyrd bildtelefon på hjul. Den som har "giraff" i sitt hem kan kommunicera med vårdpersonal, vänner och släkt.
- "Nattfrid", ett e-hjälpmedel som installeras i bostaden i form av en kamera och möjliggör för hemtjänstpersonal att "titta till" personen utan att gå in fysiskt i hemmet.
- Smarta hem



Data från geriatrisk vård av 250 personer med Covid-19 på Karolinska Huddinge

- 1 mars-11 juni 2020 vårdades 250 personer pga Covid 19 på Tema Åldrande (fd Geriatriska kliniken) på Karolinska H
- 24% med Covid-19 avled att jämföra med 4% av de 717 patienter som vårdades under samma period på samma klinik men utan Covid-19.
- Dålig prognos var främst kopplad till graden av skörhet (tillstånd av sårbarhet, nedsatt reservkapacitet, låg funktionsförmåga och begränsad kapacitet att återhämta sig).
- Kronologisk ålder och samsjuklighet var också kopplad till ökad risk men i lägre grad än skörhet

Till sist

- Medel till forskning inom medicin och hälsa behövs mer än någonsin - både grundforskning, epidemiologisk, klinisk och vårdforskning
 - I dessa tider - viktigt både med medel till forskning om Covid-19 och till övrig forskning
 - Undvik att detaljstyra medelsanvändningen - ha tillit till att forskaren vet vad som behövs
 - Önskvärt om tillgång till och analysstöd av hälsodata kan underlättas
 - Önskvärt att regioner och kommuner har samma journalsystem
 - Önskvärt att se över hur forskning över huvudmannagränser kan underlättas
-