



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

Prövarmöte för EFFECTS

Radisson Blu Waterfront Stockholm, 21 oktober 2016

Möjlig att ladda ned på www.effects.se

Djurexperimentella stöd till varför fluoxetin skulle kunna påskynda återhämtningen vid stroke.

En klinikers synpunkt

Erik Lundström
Med dr, SÖL R15
Chief-investigator

Tack till Jonas Frisén
Professor, KI



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

I djurförsök har man

- Funnit flera potentiellt gynnsamma effekter av SSRI
- Både på frisk och skadad hjärna



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

1) SSRI har en neurotrop effekt.

Neurotrofiner är proteiner som är involverad i embryogenes och organogenes och kontrollerer neuroplasticitet (dvs förmågan förändra och nybilda nervceller).

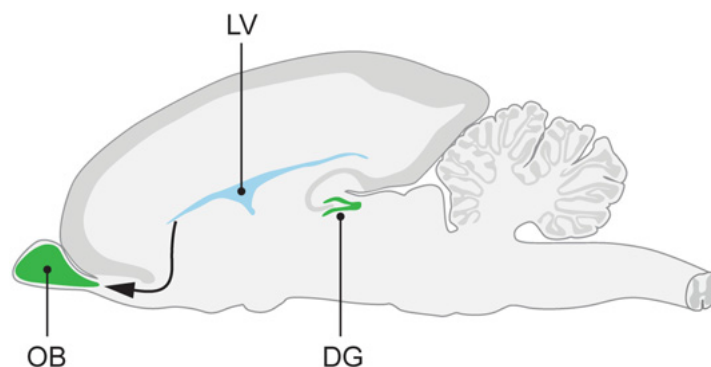
- Neuroplasticitet förekommer även i vuxen hjärna
- Hos gnagare
- Apa,
- och människa

3



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

Neurogenes hos gnagare är lokaliserade runt tre områden

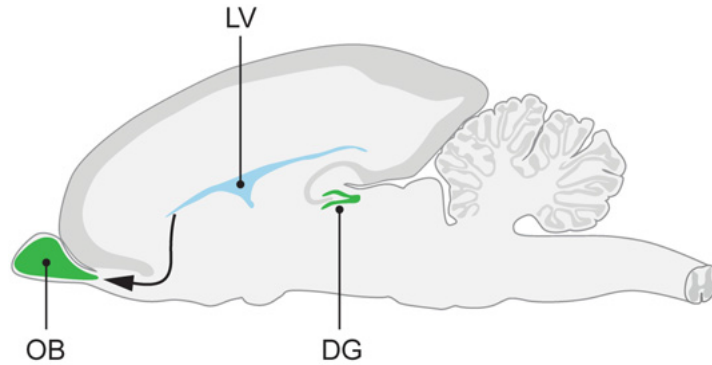


Lang, 2014
Ming, 2005
Schmidt, 2007



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

Denna neurogenes är sannolikt orsak till den antidepressiva effekten man kan se hos djur

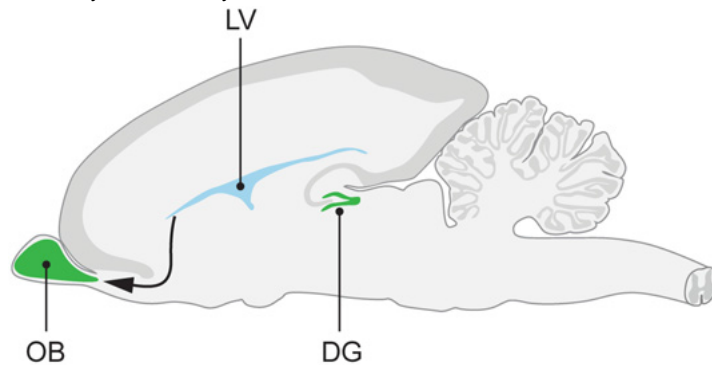


Santarelli, 2003



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

Man kan även se migration av nya neuron till skadad del av hjärnan, vid djurmodeller för Alzheimer



Wiltrout, 2007
Taupin, 2006



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

2) SSRI har en neuroprotektiv effekt

Genom att minska inflammation (pressa tillbaka mikrogliaaktiviering), eller genom att stimulera vissa proteintryck (hypoxi-inducerad factor-1 alfa hemoxygenas-1)

Lim, 2009
Shin, 2009

7



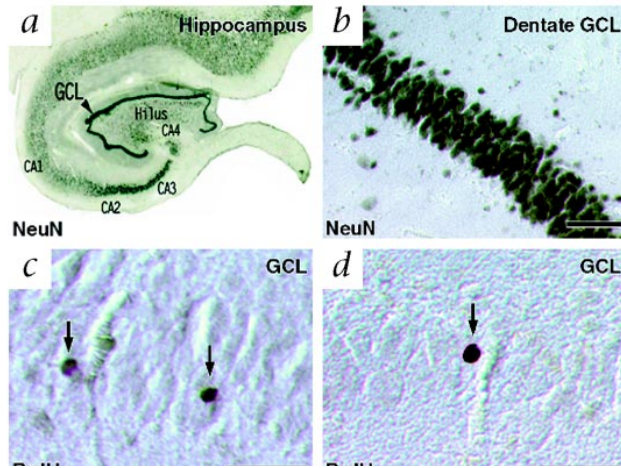
EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomised Controlled Trial in Stroke

3) SSRI påverkar det adrenerga systemet genom uppreglering av beta 1-receptorer

Palvimaki, 1994

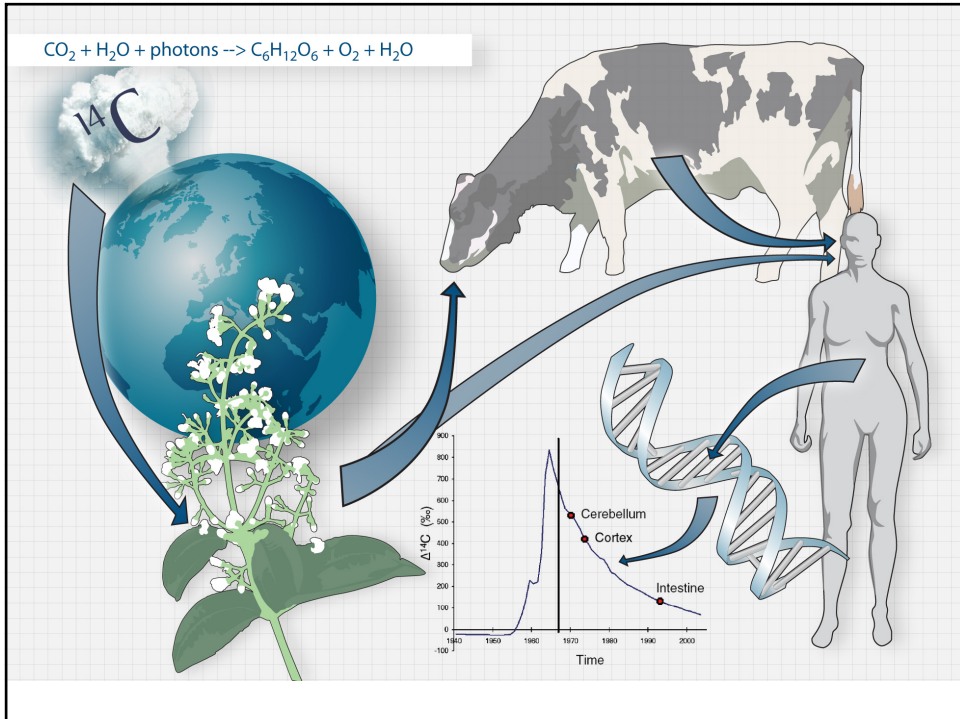
8

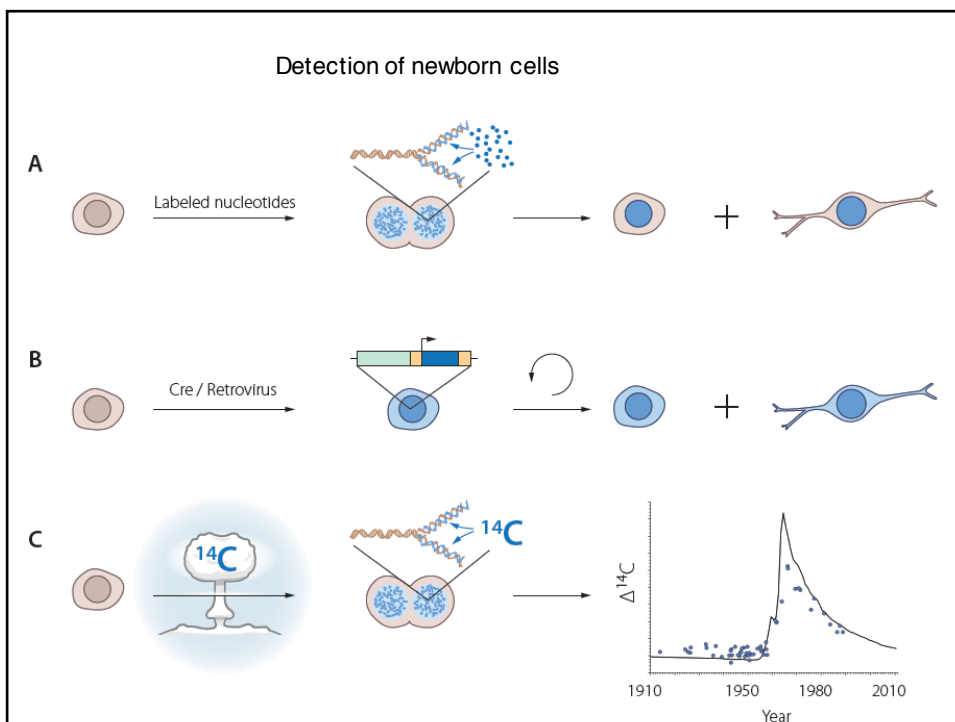
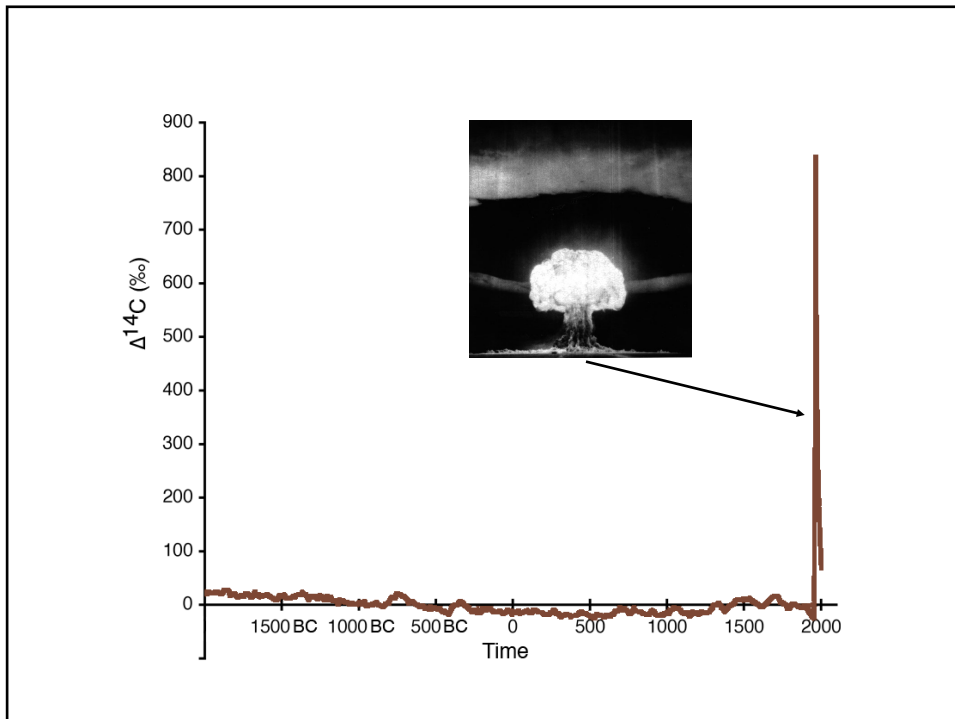
BrdU labeled neurons in the adult human dentate gyrus

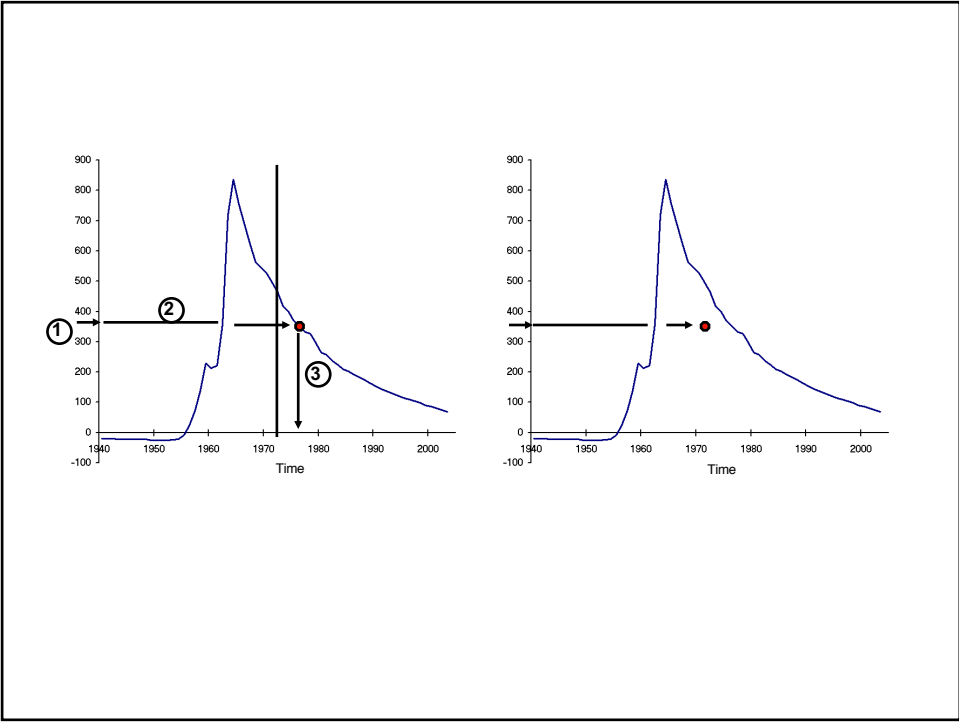
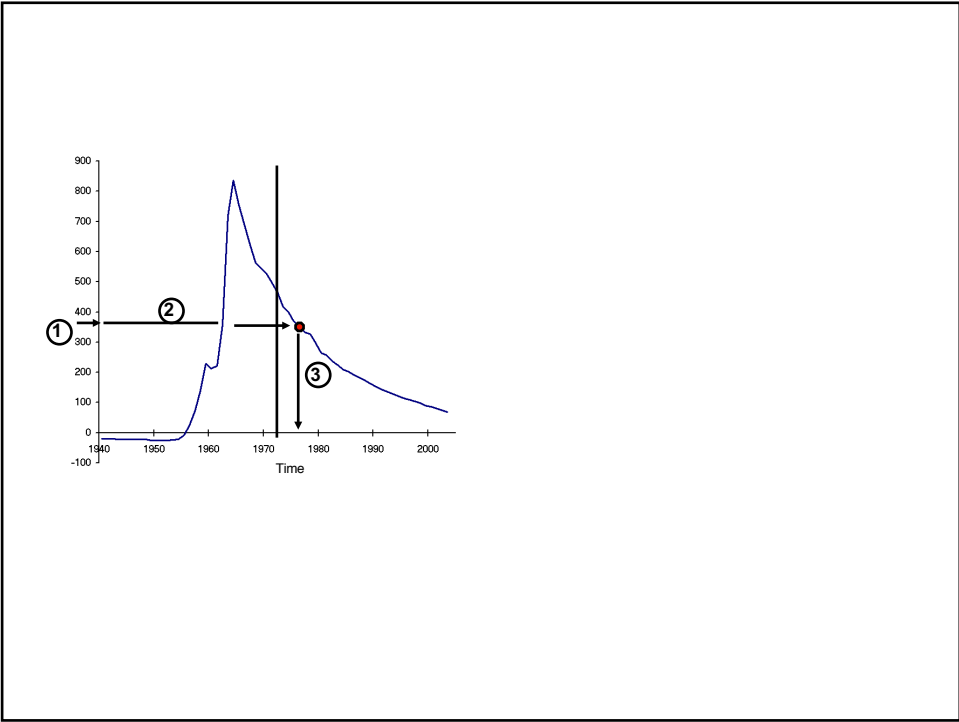


Eriksson et al, Nature Med, 1998









Conclusions

The hippocampal subpopulation subject to exchange constitutes 35% of the neurons, corresponding to 80% of dentate gyrus neurons in humans

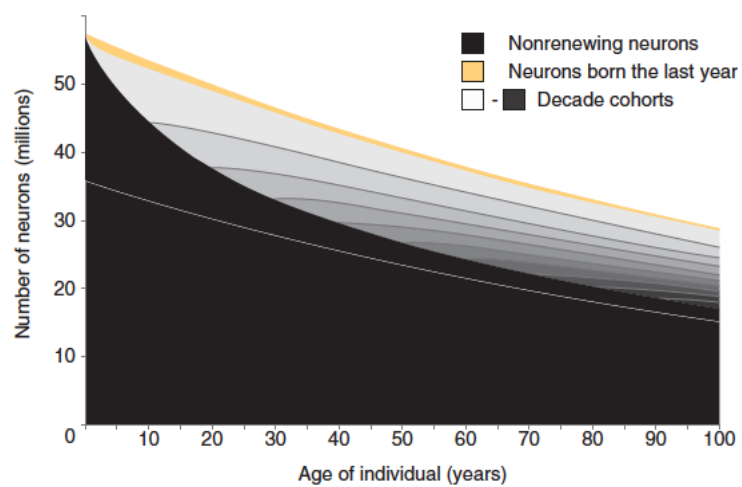
The annual turnover rate in the renewing fraction is 1.75% in adult humans, with only a modest decline during aging

1 400 neurons integrate/day in the adult human hippocampus

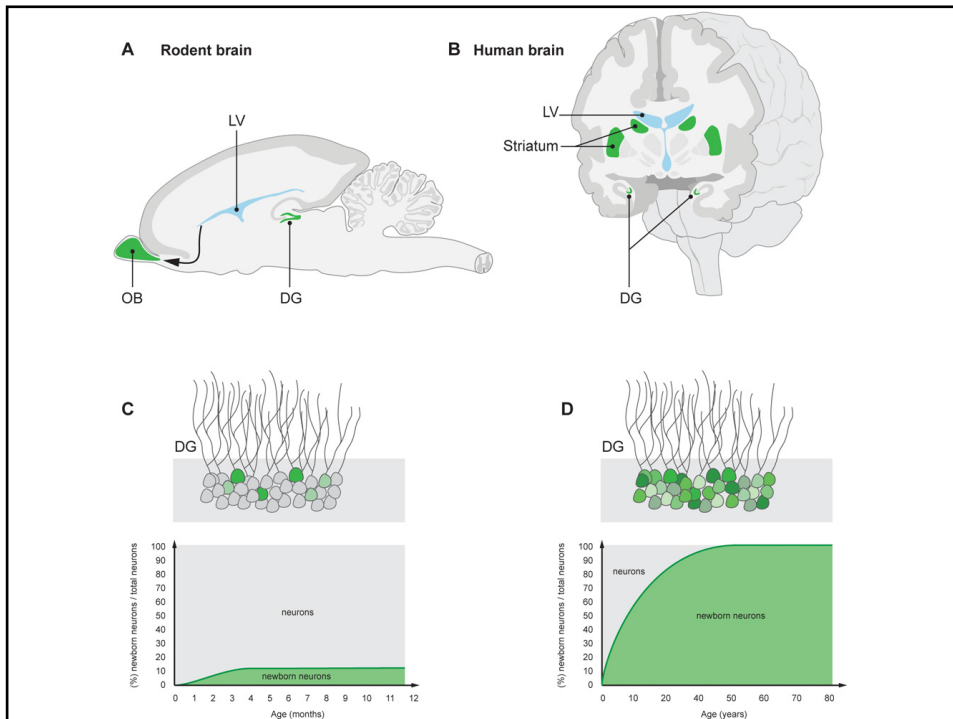
The turnover rate in a middle aged human corresponds approximately to that in a middle aged mouse

Spalding et al., Cell, 2013

Age distribution of neurons in the human hippocampus



Spalding et al., Cell, 2013



EFFECTS Efficacy of Fluoxetine – a randomisEd Controlled Trial in Stroke

Sammanfattning

1. Djurexperimentellt och hos människa bildas det nya celler
2. Områden för nybildning varierar
3. Antagligen stor betydelse, men återstår att bevisa
4. EFFECTS siktar inte primärt på att mäta mekanismen
5. Men ...



EFFECTS – vad är nytt

1. Ny mekanism
2. Gäller både ischemisk och hemorragisk stroke
3. Enkel att vara med i med unik support (Eva och Nina)
4. Om effekt – kan det börja användas direkt
5. Billig – 300 kronor för 6 månader
6. Användbart över hela världen
7. Sveriges genom tidernas största randomiserade kontrollerade strokestudie

21



EFFECTS fråga

Förbättrar 20 mg fluoxetin x 1 under 6 månader strokepatienternas funktionsförmåga?

Primärt utfallsmått: modifierad Rankin Scale

22