Neurologi I SVERIGE
nr 4-2019

35th ECTRIMS meeting,
Stockholm 11–13 september

Nya insikter om **hur neuroner genereras i** hippocampus

Seglivade förställningar gav epileptiker yrkesförbud

Bengt Winblad - spindeln i
Alzheimerforskningens nät

DEN OBEROENDE TIDNINGEN OM NEUROLOGISKA SJUKDOMAR

Roche

Över
130 000
MS-patienter
i världen* har behandlats med OCREVUS®[1]
(ocrelizumab)

*Roche data on file as of october 2019.

1. OCREVUS produktresumé, se FASS

OCREVUS®▼ (ocrelizumab). **Farmakoterapeutisk grupp:** Selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA36. (Rx, EF)
Indikationer: Ocrevus är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd. Ocrevus är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidig primärprogressiv multipel skleros (PPMS) med avseende på sjukdomsduration och nivå av funktionsnedsättning samt bilddiagnostiska fynd karakteristiska för inflammatorisk aktivitet. **Kontraindikation**: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Pågående aktiv infektion. Patienter med svår immunsuppression. Kända aktiva maligniteter. **Varning och försiktighet:** Risk för PML kan inte uteslutas. I kliniska studier har ett ökat antal maligniteter (inklusive bröstcancer) observerats hos patienter som behandlats med ocrelizumab jämfört med kontrollgrupperna. Incidensen var emellertid jämförbar med den som förväntas hos en MS population. **Beredningsform och förpackningar**: Koncentrat till infusionsvätska, lösning. Varje förpackning innehåller en injektionsflaska 300 mg ocrelizumab i 10 ml. SPC: 2019-06-20.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso-och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på sverige.safety@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

OCREVUS®
ocrelizumab

Roche | 08-726 12 00 | www.roche.se | www.rocheonline.se

SE/OCRE/1019/0029

Lite ljus i mörkret!

Efter en ovanligt solfattig november, känns det upplyftande att nu kunna tända adventsljusstakar och stjärnor och se fram emot ännu en jul med god mat och härligt mys. Tänk att vi snart är inne i 2020-talet (!) med förhoppningsvis många lovande framsteg inom neurologiområdet.

I detta nummer av Neurologi i Sverige bjuder vi på ett rejält smörgåsbord av artiklar. Bland annat har vi ett referat från en av de stora neurologihändelserna i Sverige under året, nämligen ECTRIMS som ägde rum i Stockholm. Magnhild Sandberg var på plats och skriver som vanligt både personligt och initierat om den senaste MS-forskningen.

Vi har även ett långt och innehållsrikt referat från MDS 2019 av Örjan Skogar; det är så långt och innehållsrikt att vi valt att ännu en gång dela upp det över två nummer. Fortsättningen kommer du att få läsa i början av 2020.

Upptäckten av galectin-3-proteinet och dess roll för utveckling av Alzheimers sjukdom verkar vara mycket lovande; möjligen kan detta leda till en ny behandling av denna förfärliga sjukdom? Tomas Deierborg beskriver hur han och hans forskargrupp steg för steg visat hoppingivande resultat.

Det traditionella klinikreportaget har vi denna gång bytt ut med ett forskarporträtt. Vår reporter träffade Bengt Winblad, en verklig nestor inom svensk Alzheimersforskning och internationellt erkänd, och de samtalade om allt från att handleda doktorander till fotboll.

Detta är bara några smakbitar av innehållet i denna utgåva, så välkommen att bläddra vidare. Har du idéer och förslag är du alltid välkommen att kontakta oss: redaktionen@neurologiisverige.se

Med det vill alla vi som arbetar med Neurologi i Sverige önska dig en riktigt God Jul och Gott Nytt År!

Ingela Andersson
Chefredaktör

Förtydligande: I förra numrets reportage från Trafikmedicinskt Centrum står det att läkare är skyldiga att anmäla till Transportstyrelsen om de bedömer att en patient inte uppfyller de medicinska kraven för körkortsinnehav. Detta är också huvudregeln, *men det finns undantag!* Anmälan behöver inte göras om det finns anledning att anta att körkortshavaren kommer att följa läkarens tillsägelse att avstå från att köra ett körkortspliktigt fordon (så kallat muntligt körförbud). Fullständig information finns på Transportstyrelsens hemsida (transportstyrelsen.se). Tack till de observanta läsare som hört av sig.

redaktionsråd

Arne Lindgren
Överläkare, Professor
Neurologiska Kliniken
Skånes Universitetssjukhus,
Lund

Eva Kumlien
Överläkare, Docent
Institutionen för neurovetenskap
Akademiska Sjukhuset,
Uppsala

Johan Lökk
Överläkare, Professor
Geriatriska Kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset,
Huddinge/Karolinska Institutet

Martin Gunnarsson
Överläkare, Med. Dr.
Neurologiska Kliniken
Universitetssjukhuset
Örebro

Richard Levi
Överläkare, Adjungerad professor
Neurorehabilitering,
Rehabiliteringsmedicinska kliniken,
Universitetssjukhuset Linköping

Johan Zelano
Specialistläkare och docent,
Neurocentrum, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg

Ansvarig utgivare:	Patrik Gustavsson
Vd:	Niclas Ahlberg
Grafisk form:	Nina Roegind
Chefredaktör:	Ingela Andersson
Tryck/Repro:	Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga:	Artic Silk 115 g
Papper omslag:	Artic Silk 200 g.
Annonspolicy:	Förutom begärda placeringar placeras annonserna slumpvis.
Adress:	Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg, Telefon 08-570 10 520
e-mail:	redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida:	www.neurologiisverige.se

Neurologi i Sverige kommer ut med fyra nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor.
Citera oss gärna, men ange källan – Neurologi i Sverige. Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN2000-8538 © Pharma Industry Publishing AB 2011

TS tidskrifter

Neurologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 6 900 exemplar

SANOFI GENZYME

Bromsa MS

med en tablett
en gång om dagen[1]

AUBAGIO (teriflunomid)
har signifikant effekt på funktionsnedsättning
jämfört med placebo i två studier.[1]

Läs mer på **www.aubagio.se**

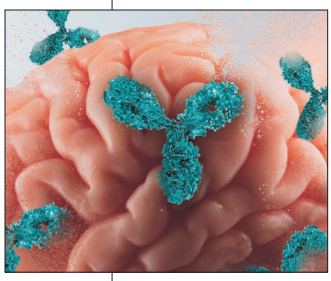
Referens: 1. AUBAGIO SPC.

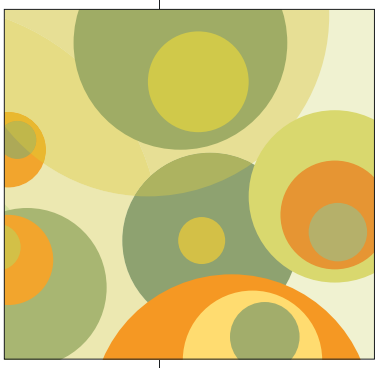
AUBAGIO® (teriflunomid) 14 mg filmdragerad tablett. Rx, F, L04AA31. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (MS). **Dosering:** Den rekommenderade dosen av AUBAGIO är 14 mg en gång dagligen. **Kontraindikation:** Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Gravida kvinnor eller kvinnor i fertil ålder som inte använder ett tillförlitligt preventivmedel. Ammande kvinnor. Patienter med allvarlig aktiv infektion tills denna åtgärdats. För ytterligare säkerhetsinformation samt information om pris och förpackning, se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** AUBAGIO tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översynen av SPC: Maj 2019.

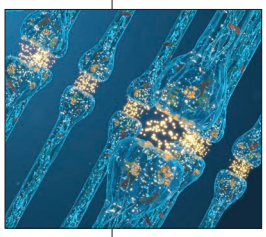
AUBAGIO®
(teriflunomid)
EN TABLETT OM DAGEN

GZSE.AUBA.17.05.0092(1), November 2019

innehåll







Referat
35th ECTRIMS meeting, Stockholm 11–13 september 14
Magnhild Sandberg

The International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Nice 22–26 september 68
Örjan Skogar

Demens
Om doftsinnet och demens 24
Jonas Olofsson

Parkinson
Dans för personer med Parkinsons sjukdom 28
Åsa Elowson

Grundforskning
Nya insikter om hur neuroner genereras i hippocampus 34
Ulrika Wilhelmsson och Milos Pekny

Alzheimers
Det brinner i hjärnan! Jakten på gnistan för att förhindra utvecklingen av Alzheimers sjukdom 40
Tomas Deierborg

Forskarporträttet
Bengt Winblad – Spindeln i Alzheimerforskningens nät 46
Katarina Fornander

Epilepsi
Seglivade förställningar gav epileptiker yrkesförbud 54
Johanna Ringarp

Immunterapi
Immunterapi som framtida behandling mot neurodegenerativa sjukdomar 58
Martin Ingelsson, Sara Ekman-Lewén, Dag Sehlin, Lena Kilander, Hans Basun och Lars Lannfelt

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

MIGRÄN? INTE IDAG!

Zomig® ZOLMITRIPTAN Nasal

INITIAL EFFEKT PÅ 15 MIN[1]

ZOMIG® NASAL (ZOLMITRIPTAN)

KAN VARA LÖSNINGEN

LÄS MER PÅ GRUNENTHALHEALTH.SE

GRÜNENTHAL

IDnr: M-ZOM-SE-10-19-0002_Okt 2019

Reference 1: Zomig® Nasal produktresumé 2018-11-30

Zomig® Nasal (zolmitriptan) Näs别spray, lösning 2,5 mg/dos och 5 mg/dos. Medel mot migrän. ATC-kod: N02CC03. (Rx). Vissa förpackningar är receptfria. **(F). Subventioneras vid nyinsättning endast för behandling av vuxna patienter med migrän som inte uppnått behandlingsmålen med sumatriptan i tablettform, eller när behandling med sumatriptan i tablettform inte är lämplig. Indikation:** Zomig® Nasal är avsett för vuxna och ungdomar 12 år eller äldre för akut behandling av migränhuvudvärk med eller utan aura och för vuxna för akut behandling av Hortons huvudvärk**. Dosering:** Behandling av migrän: Den rekommenderade dosen är 2,5 mg eller 5 mg. Totala dygnsdosen får inte överstiga 10 mg. För vuxna patienter är Zomig® Nasal ett alternativ till Zomig® tabletter och kan vara lämplig för patienter som lider av illamående eller kräkningar under migränattacken. Behandling av Hortons huvudvärk: Rekommenderad dos är 5 mg eller 10 mg**. Administreringssätt:** Zomig® Nasal administreras som en enskild dos i den ena näsborren. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot hjälpämne. Måttlig till svår hypertoni och lindrig, okontrollerad hypertoni. Ska inte ges till patienter som haft hjärtinfarkt eller som har ischemisk hjärtsjukdom, koronar vasospasm, perifer kärlsjukdom, eller till patienter som har symtom eller tecken konsistenta med ischemisk hjärtsjukdom. Samtidig administrering av ergotamin, ergotaminderivat och andra 5HT1B/1D-receptoragonister är kontraindicerat. Kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance understigande 15 ml/min. **Varningar och försiktighet:** Zolmitriptan får endast användas när en tydlig diagnos på migrän eller Hortons huvudvärk har fastställts. Andra potentiellt allvarliga neurologiska tillstånd bör uteslutas innan man behandlar patienter som inte tidigare fått diagnosen migrän eller Hortons huvudvärk, eller patienter med atypiska symtom. Zolmitriptan är inte indicerat för användning vid hemiplegisk migrän, basilarismigrän eller oftalmoplegisk migrän. Zolmitriptan ska inte ges till patienter med symtomgivande WPW-syndrom (Wolff-Parkinson-White) eller arytmier associerade med andra accessoriska ledningsbanor i hjärtat. För patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom (t.ex. rökning, hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, hereditet) bör kardiovaskulär utvärdering göras innan behandling med zolmitriptan inleds. Serotonergt syndrom (som förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) har rapporterats efter samtidig behandling med triptaner, SSRI eller SNRI. Långvarig behandling med någon typ av smärtstillande medel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. **Graviditet och amning:** Graviditet: Säkerheten för detta läkemedel vid användning hos gravida kvinnor har inte fastställts. Utvärderingen av djurstudier har inte visat tecken på direkt teratogena effekter. Vissa fynd från embryotoxicitetsstudier tyder dock på nedsatt livsduglighet hos embryon. Administrering av zolmitriptan ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern är större än de eventuella riskerna för fostret. Amning: Studier har visat att zolmitriptan passerar över i mjölken hos lakterande djur. Det finns inga data för passage av zolmitriptan till bröstmjölk hos människa. Försiktighet ska därför iakttas när zolmitriptan ges till ammande kvinnor. Amning bör undvikas under 24 timmar efter behandling för att minimera exponeringen av barnet. **Biverkningar:** Biverkningar är vanligen övergående, uppträder i regel inom 4 timmar efter dosering, ökar inte i frekvens vid upprepad dosering och försvinner spontant utan ytterligare behandling. Mycket vanliga: Smakstörningar. Vanliga: Onormal/rubbad sinnesförnimmelse; Yrsel; Huvudvärk; Hyperestesi; Parestesier; Somnolens; Värmekänsla; Palpitationer; Näsblod; Obehagskänsla i näshålan; Icke-infektiös rinit; Buksmärta; Illamående; Kräkningar; Muntorrhet; Dysfagi; Muskelsvaghet; Myalgi; Asteni; Tyngdkänsla, åtstramningskänsla, smärta/tryck i svalg, hals, extremiteter eller bröstkorg. **Kontaktuppgifter:** Grunenthal Sweden AB, Gustav III:s Boulevard 34, 169 73 Solna. Tel 08-643 40 60.
Datum för översyn av produktresumén: 2018-11-30. För fullständig förskrivarinformation och senaste priser se www.FASS.se. SPC kan erhållas kostnadsfritt på Grunenthal Sweden AB.

Keivan Javanshiri vann Forskar Grand Prix 2019

Sverige har fått en ny mästare i att presentera forskning. Medicinforskaren Keivan Javanshiri på neuropatologen vid Lunds universitet vann den nationella finalen av Forskar Grand Prix på Nalen i Stockholm.

– Det är mycket känslor just nu. Jag är fantastiskt glad, lättad, exalterad och stolt, säger Keivan Javanshiri några minuter efter att han klivit ner från scenen.

Att berätta om sin forskning på ett begripligt och spännande vis är en stor utmaning för de flesta forskare. I tävlingen Forskar Grand Prix ska man dessutom göra det på en scen, inför flera hundra människor och en kräsen expertjury. Och på bara fyra minuter.

– Jag tror jag vann för att det är ett populärt ämne som är lätt att ta till sig. Och kanske tack vare mina fikusväxter, lägger han till med ett skratt.

Keivan Javanshiris forskning handlar om vad som orsakar demens och hur vi kan förebygga det. Med hjälp av två fikusväxter som fick symbolisera hjärnor visade Keivan hur han i sin forskning tar prover från avlidna demenspatienters hjärnor och på olika sätt undersöker vilka faktorer som kan vara bidragande till demensen.

– Nästa steg i min forskning blir att svara på varför vi får alzheimers och förhoppningsvis bota demens en dag, avslutar han.

Källa: Vetenskap & Allmänhet

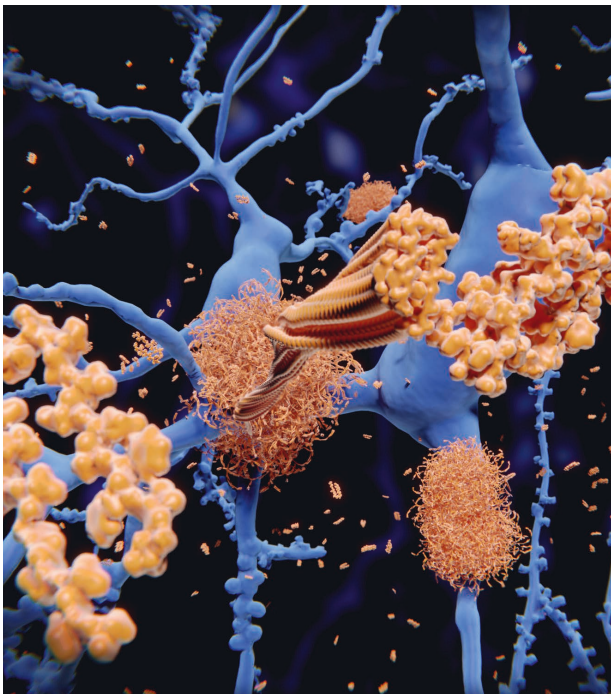
Läkemedel mot epilepsi hämmar tumörutveckling i hjärnan

Medicin som används mot en viss typ av epilepsi kan vara ett nytt sätt att behandla elakartade hjärntumörer hos spädbarn. En specifik mTOR-hämmare kan ta sig över blod-hjärnbarriären och både nå och attackera tumören där den finns. Det kan forskare från Uppsala universitet visa, i samarbete med amerikanska och brittiska kollegor.

Varje år drabbas cirka 100 barn av hjärntumörer i Sverige. Medulloblastom är den vanligaste typen av elakartad hjärntumör hos barn och spädbarn. Strålning ingår i standardbehandlingen för medulloblastom och modern strålterapi har räddat livet på många barn med denna ofta aggressiva cancer. Men eftersom strålning ofta ger allvarliga biverkningar på unga barns normala hjärna ges sådan behandling inte till spädbarn. En annan och förmodligen bättre lösning vore att ge en mer målinriktad behandling. Men för att etablera en sådan behandling måste den givetvis vara både effektivare och ge färre biverkningar än dagens behandling.

– Vi upptäckte att en av mTOR-hämmarna som vi använde tog sig över blod-hjärnbarriären som finns mellan blodet och hjärnvävnaden vilket talar för att den faktiskt når tumören och kan attackera den i hjärnan. Det är förstås en förutsättning för att behandlingen ska fungera effektivt vid klinisk behandling, säger Fredrik Swartling, som lett forskningsstudien.

Källa: Uppsala universitet



Sveriges första Alzheimerrapport ska öka kunskapen om demenssjukdomar

Demenssjukdomar är vår tids stora samhällsutmaning med stort lidande för både drabbade, anhöriga och andra närstående. När någon drabbas av en demenssjukdom förvärras sjukdomen gradvis över tid och påverkar kognitiva funktioner såsom minne, beteende och uppfattning av omvärlden. Det som få vet är att det varken finns något botemedel eller behandling som bromsar sjukdomen och att det är den enda folksjukdomen som är hundra procent dödlig. Om någon får en demensdiagnos möts man av stor okunskap om diagnosen och hur den kommer att förändra livet för den drabbade men också för anhöriga och närstående.

– Vi måste bryta den stigmatisering som råder om demenssjukdomar. Det finns så mycket fördomar, myter och okunskap som omgärdar dessa sjukdomar och det måste vi ändra på, säger Liselotte Jansson, generalsekreterare på Alzheimerfonden.

I november 2019 publicerades Alzheimerfondens vetenskapliga alzheimerrapport som är den första i sitt slag i Sverige. Den ger läsaren en grundläggande kunskap om de vanligaste diagnoserna och en mer genomgripande förklaring av Alzheimers sjukdom som är den vanligaste diagnosen. Rapporten omfattar en vetenskaplig sammanställning av högaktuella forskningsprojekt i Sverige men även några internationella projekt som ligger i framkant. I rapporten nämns bland annat hur nära vi är ett botemedel, orsaker bakom sjukdomen, ärftliga faktorer, nya metoder för att diagnostisera sjukdomen, livsstilsförändringar som kan minska risken att drabbas och framtida prioriteringar för att påskynda framstegen inom forskningen.

Rapporten är framtagen för att kunna läsas av gemene man, men håller samtidigt en hög vetenskaplig nivå. Syftet är att den ska bidra till större kunskap och förståelse vad demenssjukdomar handlar om.

Källa: Alzheimerfonden

Ingår nu i högkostnads-skyddet*

AJOVY® (fremanezumab)

– den **enda** godkända anti-CGRP-terapin med både **kvartals- och månadsdosering**[1]

Migränprofylax hos vuxna med kronisk migrän[1]

- **Fler migränfria dagar jämfört med placebo, med mätbar förbättring redan vecka 1 **,[1]**
- **Kvartals- eller månadsdosering, med eller utan samtidig förebyggande oral behandling[1-3]**

* Subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

** p<0,0001.

Referenser: 1. AJOVY Produktresumé, fass.se. **2.** Dodick DW *et al. JAMA.* 2018; 319(19): 1999–2008. **3.** Silberstein SD *et al. N Engl J Med.* 2017; 377(22): 2113–2122.

AJOVY® (fremanezumab), Rx, (F), ATC-kod N02CX09. Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 225 mg. **Indikation:** AJOVY är avsett som migränprofylax mot migrän hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad. **Dosering:** 225 mg en gång per månad eller 675 mg var tredje månad. **Varningar och försiktighet:** AJOVY är endast avsett för subkutan injektion. Det ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av AJOVY under graviditet. Det är okänt om fremanezumab utsöndras i bröstmjölk. För fullständig förskrivarinformation och pris se fass.se. SPC datum: 03 2019.

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

Teva Sweden AB Box 1070 | 251 10 Helsingborg | www.tevacare.se | info@teva.se. | SW/FRE/19/0050 | November 2019

AJOVY® (fremanezumab) injection 225 mg/1.5 mL

Salamandrar ger hopp

Ett stort anslag från Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse går till Malin Parmar, professor i cellulär neurovetenskap vid Lunds universitet. Parmar ska leda ett femårigt projekt som nu tilldelas närmare 22 miljoner kronor. Malin Parmar och hennes Lundakollega, Tomas Björklund, ska tillsammans med forskarna Thomas Perlmann och Andras Simon från Karolinska Institutet utveckla en ny metod för att ersätta skadade och döda nervceller genom att utnyttja hjärnans inneboende förmåga till nybildning av nervceller. Strategin bygger på att använda hjärnans egna gliaceller och styra dessa till att bilda nya nervceller. På så sätt undviker man den komplicerade processen med att transplantera kroppsfrämmande celler.

Forskarna ska göra jämförande studier med hjälp av unika modeller från självläkande salamandrar och i möss som inte har samma förmåga att bilda nya celler, för att ta reda på varför nybildning av nervceller återaktiveras vid skada hos salamandrar men inte hos däggdjur. Därefter ska de modifiera dessa mekanismer för att uppnå även nybildning av nervceller i möss och sedan utvärdera mognad, funktionalitet och integration av nervcellerna i unika pre-kliniska modeller.

Källa: Lunds universitet

Vård för ryggmärgsskadade blir nationell högspecialiserad vård

Nu har Socialstyrelsens beslutat att viss vård vid ryggmärgsskador blir nationell högspecialiserad vård. Denna ska bedrivas vid fyra enheter i landet.

Ett pilotområde inom nervsystemets sjukdomar – vård vid förvärvade ryggmärgsskador – har utretts under året. Nu har Socialstyrelsen fattat beslutet att viss vård vid förvärvade ryggmärgsskador ska bedrivas som nationell högspecialiserad vård, och på fyra enheter. För exempelvis gruppen barn och ungdomar ska vården koncentreras ytterligare, till högst två enheter.

– I dag är det stora skillnader i kvaliteten på vården av ryggmärgsskadade och genom det här beslutet skapar vi förutsättningar för ökad kvalitet, patientsäkerhet och kunskapsutveckling. Frågan om en koncentration inom området har diskuterats i decennier utan att enighet kunnat nås. Genom det nya arbetet med nationell högspecialiserad vård har det varit möjligt att fatta det här beslutet, säger Thomas Lindén, avdelningschef på Socialstyrelsen.

Ett mål med beslutet är att ge förutsättningar för ryggmärgsskadevården att fortsätta utvecklas även på regional och lokal nivå.

– De fyra enheterna kan exempelvis fungera som kompetenscentrum som lokala och regionala vårdenheter kan konsultera. Ett nationellt vårdprogram kan också bidra ytterligare till en god och jämlik vård. Den nationella högspecialiseringen behöver även gå hand i hand med den regionala koncentrationen, säger Kristina Wikner, enhetschef för nationell högspecialiserad vård.

Källa: Socialstyrelsen

Vasaloppsåkare drabbas mer sällan av vaskulär demens

Det var ett av de samband som forskare vid Lunds universitet och Uppsala universitet upptäckte när de jämförde cirka 200 000 personer som åkt Vasaloppet mellan åren 1989–2010 med en lika stor grupp ur övriga befolkningen.

– Vi har som hjärnforskare haft en unik möjlighet att analysera en exceptionellt stor grupp personer med hög fysisk aktivet, Vasaloppsåkare, upp till två decennier och sett intressanta resultat, säger Tomas Deierborg, forskargruppsledare och docent vid Lunds universitet.

Två decennier efter att skidlöparna hade åkt Vasaloppet hade 233 drabbats av demens, 40 av dessa personer hade fått diagnosen vaskulär demens och 86 personer Alzheimers sjukdom. I den övriga befolkningen hade 319 drabbats av demens, 72 hade utvecklat vaskulär demens och 95 Alzheimers sjukdom.

– Resultaten tyder på att fysisk aktivitet inte påverkar de molekylära processerna som orsakar Alzheimers sjukdom, såsom upplagring av proteinet amyloid. Däremot minskar fysisk aktivitet risken för vaskulära skador i hjärnan, liksom i resten av kroppen, säger minnesforskare Oskar Hansson, professor i neurologi vid Lunds universitet.

Forskarna undersökte också om Vasaloppsåkare över tid har en minskad risk att drabbas av Parkinsons sjukdom. Två decennier efter att de åkt Vasaloppet hade 119 personer fått diagnosen Parkinsons sjukdom. I den övriga befolkningen hade 164 personer fått diagnosen. Det verkar som att skillnaden mellan de som är fysiskt aktiva och övriga befolkningen minskar över tid.

– Det återstår att undersöka mekanismerna bakom detta, men det verkar som att de som är fysiskt aktiva har en ”motorreserv” som skjuter upp insjuknandet; om man tränar mycket kanske man kan bibehålla sin rörelseförmåga längre trots sjukliga förändringar i hjärnan, spekulerar Tomas Olsson, doktorand och försteförfattare till studien.

Källa: Lunds universitet

RELEVANS.NET

Referens: 1. Reveal AB oktober 2019.
TECFIDERA®, (dimetylfumarat), Rx F, L04AX07, Enterokapsel 120/240mg, SPC 07/2019. Indikation: Vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. **Varningar & försiktighet:** Rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. Sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har förekommit. **För ytterligare information om förpackningar, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Biogen Sverige AB, www biogen.se** Biogen-29862 Oktober 2019

Bättre symtomhantering och hälsosammare livsstil med appar

Mobilappar kan hjälpa patienter med neurologiska sjukdomar att hantera sina symtom bättre och stimulera till en hälsosammare livsstil. Det visar ny tvärvetenskaplig forskning från forskningscentrumet CASE vid Lunds universitet.

Resultaten baseras på en kvalitativ studie där forskarna har intervjuat 16 personer med kroniska neurologiska sjukdomar – alla över 50 år med sjukdomar som Parkinson, MS och stroke. Vid intervjuerna, som genomfördes i grupp, diskuterades användande av mobilappar och hur det kan bidra till bättre hantering av sin sjukdom. Deltagarna i studien var alla vana användare av mobil teknologi.

– Användande av appar kan bidra till att man blir mer involverad i sin egen vård och hälsa och att man som individ får ett ökat ansvar. Detta är viktiga fynd i dag när vården blir alltmer personcentrerad och där det är tydligt att patienter vill vara involverade i de beslut som fattas kring dem och deras behandling, säger Cecilia Winberg, Med dr, utbildad fysioterapeut enhetschef vid Rehabiliteringen på Lasarettet i Ystad och projektledare för studien.

Forskarna menar också att användande av appar kan stimulera till en hälsosammare livsstil och hjälpa till med förståelsen och hanteringen av de symtom man har. Det är dock viktigt med säkra lösningar så att man kan lita på apparna och på att den information som delas hanteras korrekt.

Källa: Lunds universitet

Ny app ska ge smärtpatienter bättre stöd

Personer med kronisk smärta ska få bättre verktyg att hantera sin smärtupplevelse och tätare kontakt med vården mellan mottagningsbesök. Akademiska sjukhuset medverkar i en stor EU-finansierad pilotstudie, Relief, som syftar till att utveckla interaktiva hjälpmedel, bland annat en app, som ökar motivationen och gör det lättare att leva självständigt hemma.

– Det känns oerhört tillfredsställande att vara med och utveckla evidensbaserad IT-teknik som kan underlätta livet för personer med kronisk smärta. Målet är att öka engagemanget och självständigheten, säger Rolf Karlsten, verksamhetschef för smärtcentrum och rehabiliteringsmedicin på Akademiska sjukhuset.

Nästan var femte person i Sverige har långvarig, kronisk smärta vilket kan vara påfrestande psykiskt. Man har uttömt befintliga behandlingar och mycket handlar om att lära sig hantera sin smärta, men också att bli lyssnad på.

Relief är en EU-finansierad pilotstudie som pågår 2016-2020. Förutom Akademiska sjukhuset i Sverige medverkar större sjukhus i Frankrike och Spanien. Totalt kommer 40 patienter att inkluderas i en första klinisk test som startar under hösten. Den enkät som gjordes inför uppstarten visade att det viktigaste för patienterna är att få hjälp smidigt och snabb återkoppling från vårdpersonalen.

Källa: Akademiska sjukhuset

Forskning om neuropatisk smärtas orsak fick stort Neurofondsbidrag

Smärt- och Rehabiliteringscentrum i Linköping får ett av Neurofondens två stora forskningsbidrag 2019 för forskning om långvarig neuropatisk smärta.

– Det är en spännande dimension att få forskningsbidrag från en medlemsorganisation som Neuro, med många medlemmar som lever med neuropatisk smärta, säger överläkare Emmanuel Bäckryd.

Enligt mottagaren och överläkare Emmanuel Bäckryd i Linköping, finns det i dag många patienter med långvarig smärtproblematik som tyvärr inte går att medicinera bort med dagens kunskap och mediciner. Det handlar då om att lära sig leva med den smärta som inte är behandlingsbar med läkemedel. Och när man inser att den inte är farlig, kan den vara lättare att hantera.

– Det finns helt enkelt inte läkemedel som fungerar tillräckligt bra. Och det är naturligtvis en av målsättningarna med mitt och vårt arbete här på smärtcentrum. Att vi med forskningen ska försöka förstå vilka mekanismerna är och vad det är i kroppen som orsakar den långvariga neuropatiska smärtan, säger Emmanuel Bäckryd. Han berättar att deras forskningsteam nu har ett omfattande arbete framför sig att analysera mängder av prover från smärtpatienter och friska personer som ingår i kontrollgruppen. Det handlar om ryggmärgsvätska, blodprov och salivprov.

Långvarig smärta drabbar cirka 20 procent av befolkningen i Sverige, alltså 2 miljoner personer bara i Sverige. Så behovet av ny kunskap och nya läkemedel är stort. Till skillnad från behandlingen av akut smärta, finns i dag få effektiva läkemedel mot långvarig smärta, och de som finns är behäftade med besvärande biverkningar och/eller beroendepotential.

Källa: Neuro

Referenser: 1) Copaxone produktresume, Fass.se 2) Copaxone Development Safety Update report, data on file.

COPAXONE® (glatirameracetat), Rx, (F), ATC-kod L03AX13. Injektionsvätska, förfylld spruta 20mg/ml och 40mg/ml. **Indikation:** Copaxone är indicerat för behandling av skovvis förlöpande former av multipel skleros (MS) (se avsnitt 5.1 för viktig information om den population för vilken effekt har fastställts). Copaxone är inte indicerat vid primär eller sekundär progressiv MS. **Varningar och försiktighet:** Copaxone skall endast administreras subkutant. Copaxone skall ej administreras intravenöst eller intramuskulärt. För fullständig information och pris, se fass.se. SPC datum 2019-08-20 resp 2019-01-16. **Begränsning: vid nyinsättning subventioneras läkemedlet endast för patienter som inte uppnått behandlingsmålen med interferon β-preparat, eller när behandling med interferon β-preparat inte är ett lämpligt alternativ.** Copaxone tillhandahålls av Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg

Teva Sweden AB Box 1070 | 251 10 Helsingborg | www.tevacare.se | info@teva.se. | SW/CPX/19/0003 | November 2019

35th ECTRIMS meeting

in Stockholm 11-13

september 2019

European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) avhöll sin årliga kongress i Stockholm i september. På plats fanns **Magnhild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, som här bidrar med en rapport från den 35:e ECTRIMS-kongressen, med mer än 10.000 deltagare.

Årets vetenskapliga höjdpunkt rörande multipel skleros (MS) och MS-forskning ägde rum i Stockholm i år. Det måste genast sägas, att årets ECTRIMS var en stor framgång för den lokala svenska organisationskommittén! ECTRIMS är den största internationella vetenskapliga kongressen inom MS, och den har vuxit så enormt att det inte är många städer som i dag klarar av att vara värd! Med 10.000 deltagare krävs det både stort kongresscentrum och många hotellrum! Stockholm klarade detta med glans! Jag tänker ofta tillbaka till det allra första ECTRIMS i början av 1980-talet – innan själva namnet fanns – då deltagarna var färre än 100 och vi fick plats i ett klassrum i Nijmegen!

Ett vanligt önskemål bland deltagarna är att kongressen förlängs! Med hänsyn till den enorma forskningsaktiviteten inom området skulle man utan vidare kunna fylla åtminstone fyra dagar, ja till och med fem dagar. Nu skall allt hinnas med på tre dagar, vilket leder till fem, ibland sex parallella sessioner, och man tvingas till omöjliga val mellan en rad attraktiva ämnen bland 345 ”oral presentations” inklusive ”Hot Topics” och ”Educational Courses”, och därtill 1.300 posters och 200 e-posters!

Medan jag skrivit, har jag läst och läst igen väldigt många publikationer. Som den lundensare jag är, kan jag inte låta bli att citera Falstaff Fakir: ”Mycket läsa gör dig klok – därför läs varenda bok”!

KLINISK FORSKNING, EPIDEMIOLOGI

DEN KLINISKA FORSKNINGEN STÅR SIG GOTT!

Det diskuterades en rad nya epidemiologiska data. Antalet personer med MS har länge setts öka, och år 2016 uppgavs antalet till 2.221.188,[1] en imponerande eller kanske snarare komiskt exakt siffra! Det är främst bland kvinnor som MS ökar och särskilt i länder inom nordliga breddgrader; female/male ratio har ökat från 1.93 till 4.55 ($p<0.0001$) mellan 45° N och 83° N.[2] Denna ökning av female/male ratio gäller också i Sverige, som det svenska MS-registret visar.[3] Det är personer med relapsing-remitting MS (RRMS), som blir fler, medan incidens av primärprogressiv MS (PPMS) minskar.[4] Sjukdomen har också ändrat karaktär de senaste decennierna, vilket sannolikt hänger samman med våra sjukdomsmodifierande behandlingar. **Helen Tremlett,** välkänd epidemiolog från Vancouver, visade att patienterna i Ontario (Canada) år 1989 nådde EDSS 6.0 efter 15 års sjukdom,[5] medan motsvarande siffra i Sverige år 2017 är efter 30 års sjukdom.[6] Liknande siffror redovisades från andra länder i Europa och Canada. Personer med MS lever också längre; ”survival probability” har ökat med 33 procent.[7] Enligt det danska MS-registret började ”excess mortality” minska redan innan vi fick tillgång till sjukdomsmodifierande behandlingar. Survival probability är nu nästan den samma som i befolkningen i stort.[8]

DIAGNOSTIK

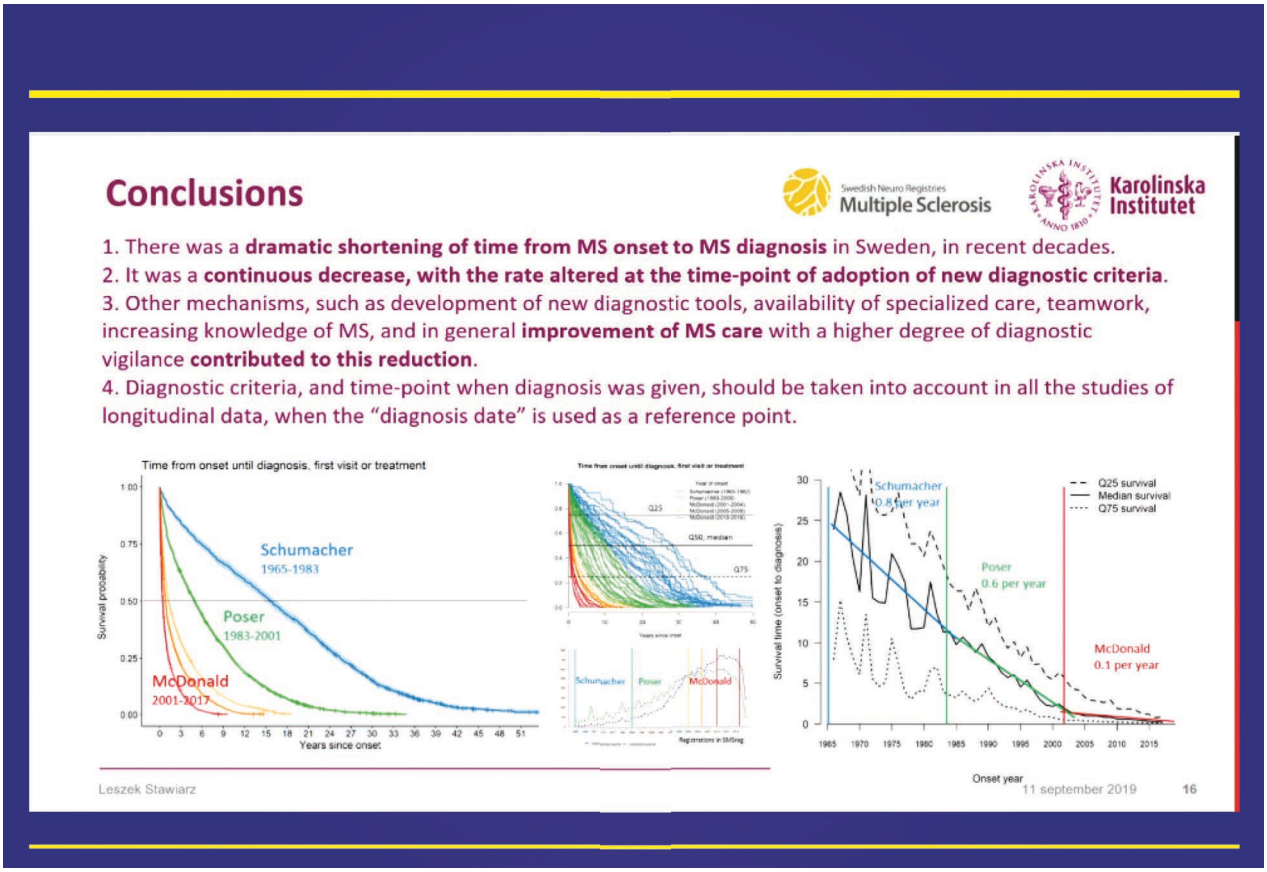
Diagnostiska kriterier för fastställande av diagnosen MS går tillbaka till åtminstone 1954 (Allison & Muller). De följdes av Schumacher- och Poser-kriterierna[9,10] och senast McDonald's kriterier ursprungligen från 2001[11] men redan reviderade tre gånger – 2005, 2010 och 2017.[12-14] Diagnoskriterier och framsteg inom framför allt MRT-området har gjort att diagnosen MS kan ställas tidigare i dag, oftast inom ett år, vilket **Leszek Stawiarz** som ansvarar för det svenska MS-registret visade med en vacker bild under sin framställning.[15] Det ställer krav inte endast på den kliniske neurologen utan också på radiologen! En ung radiolog, **Margareta Clarke**, för närvarande ECTRIMS-MAGNIMS-fellow i Barcelona, visade i sin presentation att närvaro av "central vein sign" (CVS) och "iron rims" (IR) på MR-bilderna ökar säkerheten i tolkningen av lesionerna.[16] Det är känt sedan ett sekel att de flesta MS-lesioner bildas runt små vener vinkelräta mot sidoventriklarna, så kallade Dawson's fingers (Dawson, 1916). CVS ser man med vanliga scanners och vanliga sekvenser. Järn ackumuleras med åldern i den friska mänskliga hjärnan, främst i oligodendrocyter och myelin. Det leder till att man ser "iron rims" (IR, kallas ibland "iron rings") i kanten av MS-lesionerna bestående av aktiverad mikroglia som tagit upp järn från oligodendrocyter och myelin. CVS är oftast belägna periventrikulärt och subkortikalt och ses redan hos CIS-patienter. IR ser man också periventrikulärt. I den aktuella undersökningen såg man IR hos 48 procent av CIS, 59 procent av RRMS och 39 procent av patienter med progressiv MS, och de uppgavs vara 100 procent specifika för MS.

"Enligt våra svenska riktlinjer skall de här patienterna följas av neurolog varje år med klinisk undersökning samt MRT av åtminstone hjärnan eller av hjärnan och halsryggmärgen."

NÄR STARTAR MS?

Det har länge varit uppenbart, att MS tar sin början långt innan patienten får sitt första symtom; det finns en MS-prodrom. Vi har känt till sedan tillkomst av magnetkameran, att det redan vid den kliniska sjukdomsdebuten finns lesioner i CNS av olika ålder. Under ECTRIMS rapporterades det att patienter under flera år före sjukdomens debut i mycket högre utsträckning än andra har varit inlagda på sjukhus, besökt vårdcentraler och andra läkare, fått utskrivet olika mediciner. De har rapporterat en rad ospecifika symtom som fatigue (OR 3.37), sleep disorders (OR 2.61) och pain syndrome (OR 2.15).[17-20] **Kjetil Bjornevik** från Boston rapporterade att patienter redan sex år före "MS onset" hade förhöjda sNfL-nivåer jämfört med kontrollpersoner.[21] Detta kan i en framtid kanske leda till pre-symtomatisk testning för att förutse MS innan sjukdomen har visat sig kliniskt.

Vi har egentligen redan i flera år diskuterat pre-symtomatisk MS i form av en ny entitet, RIS eller Radiologically Isolated Syndrome, där patienten av någon orsak (oftast huvudvärk, migrän) blivit undersökt i en magnetkamera och bilderna visar förändringar som ser ut som MS-lesioner, trots att patienten inte har haft sådana symtom. Inom fem år kommer 34 procent att ha fått diagnosen MS; inom 10 år är siffran 87 procent.[22] Riskfaktorer för utveckling till MS är bland annat ålder ≤37 år, "positiv" CSF, lesioner i ryggmärgen och infratentoriellt. Enligt våra svenska riktlinjer skall de här patienterna följas av neurolog varje år med klinisk undersökning samt MRT av åtminstone hjärnan eller av hjärnan och halsryggmärgen.



Diagnoskriterier och framsteg inom framför allt MRT-området har gjort att diagnosen MS kan ställas tidigare i dag, oftast inom ett år, visade Leszek Stawiarz.[15]

VAD ORSAKAR MS? GUT MICROBIOME?

Hartmut Wekerle är känd och respekterad i vida kretsar. Jag har känt honom i flera decennier och beundrat honom lika länge. Han arbetade några år på Weizmann-institutet i Tel Aviv men var därefter under många år chef för Max Planck-institutet i München. Under åren på Weizmann-institutet arbetade han med bland andra Avi Ben-Nun och Irun Cohen, båda välkända i immunologiska kretsar. Avi Ben-Nun gick bort för några månader sedan, och hans dramatiska livsresa från en liten by i Yemen till respekterad forskare och professor på Weizmann-institutet har nyligen berättats i en nekrolog av Wekerle och Cohen.[23] Den förtjänar att läsas av många, kanske särskilt av oss som än så länge bor i en lugn och fredlig del av världen.

I sin föreläsning under Charcot Foundation Symposium, som numera ingår som en del i ECTRIMS, diskuterade Wekerle microbiota som en orsak till MS.[24] Wekerle har framställt en transgen SJL/J mus, där >70 procent av CD4 T-cellernas receptorer är MOG-specifika. Dessa möss insjuknar spontant i EAE (experimentell allergisk encephalomyelit) med relapsing-remitting förlopp och med demyelinisering, axonal degeneration och immuninfiltrat i CNS, som vid human MS; mössen svarar dessutom på sjukdomsmodifierande MS-behandling!

Från början märkte man att antibiotikabehandling, som tog bort tarmbakterierna, hindrade utveckling av EAE i de transgena mössen. Sedan visade man att transgena möss, som lever i en steril miljö och därför saknar tarmbakterier, inte utvecklade EAE. Men när de blandades med möss med normal tarmflora, utvecklade de EAE. (Möss äter varandras avföring, så de sterila mössen får efter en tid samma tarmflora som mössen med normal tarmflora.) Tillsammans med Reinhard Hohlfeld, klinisk neurolog i München och mångårig samarbetspartner, har de studerat effekten av faeces från monozygota tvillingar som är diskordanta för MS. Avföring från MS-tvillingen som överfördes till sterila möss resulterade i uppkomsten av EAE, medan avföring från den friska MS-tvillingen inte resulterade i EAE, åtminstone inte i samma frekvens.

Wekerle nämnde att det krävs tre faktorer för att utveckla en organspecifik autoimmun sjukdom: ”pro-inflammatory microbiota, auto-reactive T-cells in GALT (gut-associated lymphatic tissue), and a permissive genetic profile with risk genes”.[25] Under dessa betingelser kan microbiota påverka autoimmuna T-celler att bli autoaggressiva, som via blodbanan förflyttar sig från GALT till hjärnan, tar sig genom blod-hjärnbarriären och attackerar hjärnvävnaden med inflammation som följd.

KAN VI RÄDDA HJÄRNAN?

Det har pågått en diskussion under flera år mellan kollegor som förespråkar ”induction therapy” och andra som förespråkar ”escalation therapy”. De senare framhåller att MS är en sjukdom med mycket variabelt förlopp och att patienter inte

skall utsättas för ”onödig” risk utan därför kan börja med behandlingar som har god effekt till rimlig risk. De förra påpekar i stället att MS är oförutsägbar och oftast leder till betydande funktionsförlust. Därför måste vi ”rädda hjärnan” – det som har gått förlorat, kan inte ersättas. Att detta tilldrar sig stort intresse märktes redan i fjor under ECTRIMS i Berlin, då Gavin Giovannoni och Daniel Ontaneda stod på var sin barrikad i ett jättelikt auditorium fullpackat med åhörare och framförde sina synpunkter! I år var det **Alasdair Coles** från Cambridge och **Emanuelle Waubant** från San Fransisco som stod på barrikaderna och förespråkade ”induction” respektive ”escalation”.

Alasdair Coles påminde oss om Sir Peter Medawars klassiska arbete i Nature (1953)[26] om ”actively acquired tolerance” i motsats till ”actively acquired immunity”. Han nämnde också Herman Waldmanns arbete i Science (1993)[27] om ”infectious transplantation tolerance” – en enda behandling med T-cellsantikroppar inducerade långvarig ”infectious tolerance” i möss.

Det ideala, påpekade Alasdair Coles, är en ”short, sharp, shock”-behandling med begränsad risk och långvarig sjukdomsspecifik immunologisk tolerans medan resten av immunsystemet är kompetent att avvärja infektioner. Patienten är ”frisk” med långvarig sjukdomskontroll! Alasdair Coles medgav att vi inte är där ännu, men han ansåg att HSCT, alemtuzumab och cladribine kunde räknas till denna grupp. Bland behandlingsnaiva patienter som startade med alemtuzumab hade 32 procent försämrats efter 9 år (6 month confirmed disability worsening), men 41 procent hade *förbättrats* (6 month confirmed disability *improvement*). ”Brain volume loss” var också mindre uttalad och efter några år den samma som för friska kontroller. ”Risken” var uppkomst av andra autoimmuna sjukdomar under de första åren (framför allt i thyreoidea, men också enstaka fall av idiopatisk trombocytopen purpura (ITP) och ett fall av Goodpasture’s sjukdom). Efter åtta år hade (”endast”) omkring 50 procent av patienterna behövt en tredje behandling, vilket han ställde i motsats till patienter som dagligen måste inta någon oral medicin eller månatligen spendera en halv dag på sjukhus för att få en infusion.[28]

Emmanuelle Waubant citerade National Cancer Institute’s definition ”induction therapy often means first-line treatment with the goal of increasing the rate of complete remission” och påpekade att ”no MS drug induces complete remission for all”. Andelen patienter som uppfyller NEDA (no evidence of disease activity) efter 5 år är även för alemtuzumab endast 40 procent och då till priset av långvarig påverkan på immunsystemet. I stället framhöll hon att 20 procent av patienter med MS har en ”benign” sjukdom (EDSS ≤2.0 efter 10 år).[29] Bland patienter som behandlades med interferon beta efter CIS hade 69,8 procent ett EDSS <3.0 efter 11 år.[30] Hon avslutade med att framhålla att ”early traditional” sjukdomsmodifierande behandling är effektiv och säker för de flesta patienter med CIS eller relapsing-remitting MS, men hon påpekade vikten av tidig eskalering om monitorering och årlig MRT visade sjukdomsaktivitet. I USA pågår en studie ”TREAT-MS” och i Storbritannien och USA har ”DELIVER-MS” startat, som båda skall ge svar på frågan om ”induction therapy” eller ”escalation therapy” ger bäst resultat.

I detta sammanhang är det naturligt att nämna ett ”hot topic”, ”HSCT and Stem Cell Treatment in MS”. **Joachim Burman** från Uppsala höll den första föreläsningen[31] och ställde tre centrala frågor: ”does it work, is it safe, is it good value for money?”. Efter att ha visat data från flera studier besvarade han alla frågorna med ett ”ja”. Han redogjorde bland annat för den i JAMA tidigare i år publicerade MIST-studien, som Uppsala deltog i.[32] Den visade enastående goda resultat i ”stamcellsarmen”, där endast enstaka patienter upplevt sjukdomsaktivitet under 5 års uppföljning. Säkerheten var också mycket god. Ingen av patienterna hade haft en ”Serious Adverse Event” av grad 4 eller 5. **Steve Hauser** från San Francisco var i sitt inlägg med titeln ”Hold your horses” något mera reserverad.[33] Han höll med om att resultaten i ”stamcellsarmen” var imponerande, men han kritiserade med rätta kontrollarmen. Hälften av patienterna i kontrollarmen fick ett skov inom 6 månader och sjukdomsprogress inom 18 månader trots att ungefär hälften av kontrollpatienterna behandlades med natalizumab. Det motsvarar inte alls det vi ser i vår kliniska vardag och inte heller resultaten i natalizumabstudierna. Dessutom påpekade han att flera studier har visat att riskerna i samband med ”mobilization” och ”conditioning” inte är negligerbara, samt att verkningsmekanismen är oklar. ”Safer, highly effective, and more selective therapies are available” enligt Steve Hauser.

Ett nytt inlägg i denna debatt kom i en presentation med titeln ”Is Remyelination Possible in MS?” av **Jonas Frisén**.[34] Han tänker okonventionellt och originellt. Jag känner inte Jonas Frisén, men jag minns när jag första gången såg hans namn! I en tidning i stolsfickan i ett SAS-plan var han porträtterad bredvid sin eleganta cabriolet, medan artikeln handlade om hans spektakulära forskning! Den första bilden från Jonas Friséns föreläsning visade ett blomkålshuvud (!), komiskt likt en hjärna sedd upp ifrån. Den andra bilden visade det karaktäristiska och skrämmande svampformade molnet efter en atombombsexplosion i Stilla Havet under 1960-talet med några vajande palmer i förgrunden, som jag (men antagligen ingen annan i auditoriet!) kommer ihåg från dagstidningarna. Det radioaktiva nerfallet efter explosionerna 1955–1963 spreds i atmosfären i form av $^{14}CO_2$ som togs upp av växter under fotosyntesen och sedan i djur och människa via vår mat. Därigenom kom ^{14}C att inlagras i vårt DNA. Efter provstoppet 1963 har ^{14}C-halterna minskat exponentiellt på ett förutsägbart sätt. När en cell delar sig kommer kromosomerna under mitosen att integrera ^{14}C i sitt DNA och skapa ett datum för cellens tillblivelse.[35] Jonas Frisén fick den originella idén att utnyttja detta och visade hur en individs ”date of birth” kan bestämmas med en noggrannhet på ±1,6 år![36] I oerhört vackra arbeten har Jonas Frisén, Lou Brundin och deras kollegor visat att antalet oligodendrocyter i den vita vävnaden i den mänskliga hjärnan och ”myelin volume” i corpus callosum bestäms redan under barndomen – fram till 5-årsåldern. Därefter är oligodendrocyt-turnover mycket begränsad.[37] Patienter med mycket aggressiv MS kan generera *nya* oligodendrocyter i det som brukar kallas ”normal appearing white matter” (NAWM), men detta sker inte i de flesta patienter. Tvärtom visade man att oligodendrocyter i ”shadow

Atombombsexplosionerna i Stilla Havet under 1960-talet innebär att man i dag med stor exakthet kan bestämma födelsedatum för en individ, förklarade Jonas Frisén.[34]

plaques" var *gamla*. "Shadow plaques" är beteckningen på lesioner där inflammationen har upphört och nervtrådarnas myelin är tunnare än i andra områden, vilket har lett till uppfattningen att nervtrådarna i "shadow plaques" är remyeliniserade. De nya resultaten visar istället att på grund av frånvaro av *nya* oligodendrocyter i "shadow plaques" sker remyelinisering inte alls. De gamla, redan existerande oligodendrocyterna kan bilda nytt myelin i begränsad omfattning, så länge de inte går förlorade. Jonas Frisén betonade att detta skärper vikten av tidig diagnos och aggressiv behandling, eftersom det hindrar destruktion av oligodendrocyterna och därigenom möjliggör remyelinisering och funktionell återhämtning. Hans föreläsning blev ett kraftfullt inlägg i debatten om "induction therapy" *vs* "escalation"! Det finns ingen tid att förlora; man måste förhindra förlust av oligodendrocyter.[38]

REMYELINISERING

Under sin "CHARCOT-föreläsning" fick vi en halvtimmeslång intensiv framställning av **Catherine Lubetzki** från Paris under titeln "Myelin repair in multiple sclerosis".[39] Vi har känt varandra sedan de tidigaste ECTRIMS-kongresserna. Alltid lika glad, lika charmerande, lika intensiv talar hon en omisskännlig "engelska på franska" – trots alla år i den internationella forskareliten! Det går fort, mycket fort när hon föreläser! Även om man har hört henne föreläsa många gånger och har läst många av hennes publikationer krävs det total närvaro för att hänga med.

Hon delade in sin föreläsning i tre delar och började med *"remyelination: a contributor to neuro-protection"*. Hon pekade på både experimentella data, neuropatologi och imaging. Hon refererade till sin kollega Bruno Stankoff, som har visat att man kan kvantifiera remyelinisering med PET-imaging. Patienter kan stratifieras som "good remyelinators" eller "bad remyelinators" och de som är "good remyelinators" har mindre hjärnatrofi: remyelination is protective.[40]

I den andra spännande delen *"understanding the (re)myelination process"* beskrev hon dels att oligodendrocyt-precursorer (OPCs) är spridda i hela hjärnan (de utgör hela 5–8 procent av cellerna i hjärnan),[41] dels att 'progenitors' är lokaliserade till "subventricular zone" (SVZ) nära sidoventriklarna[42]. Båda kan differentiera till oligodendrocyter, båda har påvisats i människa, och båda kan producera myelin. Med evoked potentials har man visat att myelin som produceras av SVZ-progenitors inte skiljer sig från normalt myelin till skillnad från det myelin som produceras av oligodendrocyt-precursorer.

Därefter diskuterade hon Jonas Friséns arbete, som beskrevs ovan. Hon nämnde studier som utförts i möss[43] och i större djur[44] och frågade "Can only mature oligodendrocytes remyelinate?" och svarade själv "It is much too premature to change our minds". Hon konkluderade att "Adult OPCs and oligodendrocytes might participate in the repair process. Lesion type dictates the cellular response: spared mature oligodendrocytes can remyelinate and OPCs can differentiate into mature oligodendrocytes without cell division".

I den sista delen *"From basic science to translation"* tog hon upp den gamla frågan om exogen vs endogen myelin repair och nämnde en fas 1 studie där Gianvito Martino i Milano via intrathekal injektion överför fetala neurala stamceller till patienter med progressiv MS. Nu får vi invänta resultaten. Sedan avslutade hon med att nämna andra studier som pågår: anti-LINGO (opicinumab), clemastine, liothyronine samt transorbital elektrisk stimulering. Hennes "take home messages" var (1) att remyelinisering motverkar neurodegeneration, (2) att våra kunskaper om remyelinisering har ökat, (3) och att flera terapeutiska targets har identifierats men vi behöver "novel designs" och framför allt "markers of repair".

NYA SJUKDOMSMODIFIERANDE BEHANDLINGAR

Vi har redan mer än ett dussintal behandlingar mot relapsing-remitting MS och det har också kommit behandlingar mot primärprogressiv respektive sekundärprogressiv MS. Ändå pågår ett antal studier med nya molekyler. Under ECTRIMS presenterades resultaten av två nya fas 3-behandlingar men också resultat från längre uppföljningar av tidigare godkända behandlingar. B-celler är aktuella i flera MS-behandlingar, och samma dag som ECTRIMS invigdes, belönades Max D. Cooper i USA med det amerikanska Lasker Award för upptäckten av B-cellen, som fått sitt namn efter kycklingarnas Bursa Fabricius där B-cellen identifierades. Vi har känt Max sedan början av 1960-talet, då upptäckten gjordes, och vi liksom han arbetade i Minneapolis.

Ofatumumab är en human monoklonal antikropp med CD20+ B-celler som target. Den studerades i två dubbelblinda identiska studier, Asclepios I och II. Den ges som en subkutan injektion varannan vecka och jämfördes med teriflunomide. Ofatumumab resulterade i signifikant effekt på skovfrekvens, antalet aktiva MR-lesioner och "disability progression" jämfört med teriflunomide.[45]

Ponesimod är en oral sphingosine-1-fosfat-receptor1 (S1P[1]) modulator som leder till reversibel minskning av perifera lymfocyter genom blockad av cellernas utträde från lymfkörtlarna. Den skall orsaka mindre kardiella biverkningar, eftersom den är selektiv för S1P[1]-receptorn till skillnad från fingolimod som interagerar med alla fem S1P-receptorerna. Ponesimod har studerats i en fas 3-studie, OPTIMUM, och jämfördes också med teriflunomide. Ponesimod resulterade också i signifikant minskning av skovfrekvens och aktiva MR-lesioner samt "fatigue", vilket bedömdes efter en "fatigue scale".[46]

Evobrutinib har genomgått en fas 2 klinisk prövning, som rapporterades på ECTRIMS 2018. I år visades en poster med mera data från denna studie. En annan poster, från Paris, visade att BTK inhibition kan bidra till remyelinisering. BTK eller Bruton's tyrosine kinase är ett enzym som har en viktig roll i både det medfödda och det adaptiva immunsystemet. Den uttrycks både i B-celler, makrofager och mikroglia men däremot inte i T-celler, N- celler eller plasmaceller. Genen för BTK är belägen på X-kromosomen. Det finns många mutationer beskrivna, som orsakar X-linked agammaglobulinemi hos pojkar.

Evobrutinib är en specifik, oral "inhibitor" av BTK. Fas 2-studien visade att det inte uppkom någon kliniskt relevant påverkan på totala antalet B-celler eller T-celler och ej heller på de olika sub-populationerna. Nivån av IgG- och IgG-subklasser påverkades inte heller, medan man påvisade en lätt ökning av IgA-nivån. En fas 3-studie är planerad. (**P1358**.)

Den andra postern studerade remyelinisering i möss efter experimentellt framkallad demyelinisering. BTK motverkar B-cellsaktivering via B-cellsreceptorn, aktivering av mikroglia via Fc-receptorn och differentiering av pro-inflammatoriska makrofager. BTK-inhibition i de här försöken ledde till "1.5-fold and 1.7-fold improvement of remyelination". Man drar slutsatsen att "inhibition of BTK on microglia is a promising therapeutic target for myelin repair". (**P1247**)

"Successivt blir kunskapen allt större, eftersom flera länder har graviditetsregister, där man samlar data om spontana och inducerade aborter, om levande födda barn och eventuella missbildningar."

GRAVIDITET OCH SJUKDOMSMODIFIERANDE BEHANDLINGAR

Det finns sannolikt många som har svårt att tro att i dessa dagar är nästan hälften av alla graviditeter oplanerade! Samtidigt är vart tionde par ofrivilligt barnlöst.

Det är viktigt att vi frågar våra patienter om de har graviditetsplaner. Vi måste också påminna dem om vikten av antikonception. Man skall också komma ihåg att varje graviditet, också i friska kvinnor, medför en "normal" risk om missbildning i storleksordningen 2–3 procent.

Glatirameracetat har under några år varit godkänt för behandling under graviditet. Samtidigt med ECTRIMS kom det information från EMA att interferon beta-1a också kan ges under graviditet. För behandlingar som ges med långa intervall, till exempel alemtuzumab eller cladribine, finns det långa perioder då patienten kan planera och försöka bli gravid. För fingolimod gäller en washout-period om 8 veckor. Patienter som behandlas med teriflunomide kan genomgå en forcerad utdrivning av läkemedlet inför en planerad graviditet. Successivt blir kunskapen allt större, eftersom flera länder har graviditetsregister, där man samlar data om spontana och inducerade aborter, om levande födda barn och eventuella missbildningar. Det som sällan kommer till vår kännedom är orsaken till inducerade aborter, som skulle kunna ge oss kunskap om den gjordes på grund av missbildning eller av helt andra orsaker.

VITAMIN D

Personer med MS förefaller vara oerhört aktiva på sociala medier! En enda liten notis räcker för att sätta igång en hel armé av frågor och synpunkter. Detta gäller till exempel vi-

tamin D. Ofta finns det inte entydiga svar. Det kan finnas skäl att påminna om att solbestrålning av hela kroppen under 20 minuter motsvarar 10.000 IU vitamin D. Jag brukar säga till mina patienter att 30 minuter i T-shirt och shorts ute i solen under sommaren motsvarar 10.000 enheter!

Under ECTRIMS var vitamin D ett ”hot topic”. **Ascherio Okuda** från Harvard visade först data från välkända amerikanska ”Nurses’ Health Study” och amerikanska veteraner.[47] Båda dessa stora material visade att högre vitamin D-nivå skyddade mot insjuknande i MS. Han citerade också nya studier som visade signifikant färre ”new active lesions” i patienter med högre vitamin D-nivå ($p = 0.002$).[48] Han slutade med sin personliga uppfattning att MS-patienter bör medicinera med vitamin D och att 3.000 IU dagligen är en rimlig och säker dos.

Joost Smolders från Nijmegen var uttalat kritisk och menade att vitamin D varken hindrar akuta skov eller nya MR-lesioner.[49] Han uttalade ett emfatiskt ”NO” på frågan om MS-patienter bör rådas att medicinera med vitamin D. Däremot förordade han vitamin D för skelettet som ett sätt att öka bentätheten.

Sista ordet är knappast sagt! Som svar på Joost Smolders slutkläm, har det i år kommit flera rapporter som varnar för höga doser vitamin D. En rapport i JAMA gav inte något stöd för höga doser vitamin D för att stärka skelettet.[50] Tvärtom! Efter 3 års daglig behandling av friska personer med 10.000 IU, 4.000 IU respektive 400 IU vitamin D3 visade det sig att personer med de båda högre doserna hade signifikant lägre bentäthet i radius och tibia jämfört med gruppen som fått den lägsta dosen! En artikel i Brain[51] visade att experi-

mental allergic encephalomyelitis (EAE) i möss, som fick höga doser vitamin D, förvärrades med massiv invasion i CNS med aktiverade myeloida celler, Th1 och Th17 celler. I Multiple Sclerosis Journal[52] beskrivs en man som självmedicinerat med 50.000 enheter vitamin D dagligen under mindre än 6 månader vilket resulterade i svår irreversibel njurskada och förvärrat neurologiskt status.

MAGNHILD SANDBERG
Docent i neurologi, Lunds universitet, överläkare vid neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund
magnhild.sandberg_wollheim@med.lu.se

Foto: NICLAS AHLBERG

RFERENSER

1. Wallin et al. Lancet Neurol 2019;18(3):413-414
2. Trojano et al. PLoS ONE 2012;7(10):e48078
3. Westerlind et al. Mult Scler J 2014;20(12):1578-1583
4. Westerlind et al. Mult Scler . 2016;22(8):1071-1079
5. Weinshenker et al. Brain 1989;112 (Pt 1):133-46.
6. Manouchehrinia et al. Mult Scler 2017;23(11):1488-1495.
7. Rotstein et al. Neurology 2018;90():e1435-e1441 .
8. Koch-Henriksen et al. JNNP 2017;88(8):626-631 .
9. Schumacher Ann N Y Acad Sci 1965;122():552-568.
10. Poser Ann. Neuro. 1983;13():227-231.
11. McDonald et al. Ann Neurol 2001;50():121-127.
12. Polman et al. Ann Neurol 2005;58():840-846.
13. Polman et al. Ann Neurol 2011;69():292-302.
14. Thompson et al. Lancet Neurol 2018;17(2):162-173.
15. Stawiarz et al. Oral #99.
16. Clarke et al. Oral #108.
17. Okuda et al. PLoS One 2014;
18. Wijnands et al. Lancet Neurology 2017;16(6):445-451.
19. Disanto et al. Ann Neurol 2018;83(6):1162-1173.
20. Yusuf et al. Poster#1124.
21. Bjornevik et al. JAMA Neurol 2019, sept 13 online; Oral#284.
22. Lebrun-Frénay et al. Oral #97.
23. Wekerle & Cohen Eur J Immunol 2019;49(4):521-522.
24. Wekerle H. Oral #78.
25. Wekerle H. Rheumatology 2016;55(suppl 2):868-875.
26. Billingham RE, Brent L & Medawar PB. Nature 1953;172(4379):603-606.
27. Qin et al. Science 1993;259(5097):974-7.
28. Coles. Oral #300.
29. Waubant. Oral #301.
30. Kappos et al. Neurology 2016;87(10):978-987.
31. Burman. Oral #30.
32. Burt et al. JAMA 2019;321(2):155-164.
33. Hauser. Oral #31.
34. Frisén. Oral #55.
35. Spalding et al. Cell 2005;122(1):133-143.
36. Spalding et al. Nature 2005;437(7057):333-334.
37. Yeung et al. Cell 2014;159(4):766-774.
38. Yeung et al. Nature 2019;566(7745):538-542.
39. Lubetzki Charcot föreläsning; Oral #343.
40. Bodini et al. Ann Neurol 2016;75(5):726-738.
41. Wolswijk et al. J Neurosci 1998;18(2):601-609.
42. Menn et al. J Neurosci 2006;26(30):7907-7918.
43. Crawford et al. Am J Pathol 2016;186(3):511-516.
44. Duncan et al. PNAS 2018;115(50):e11807-e11816.
45. Hauser et al. Oral #336.
46. Kappos et al. Oral #93.
47. Okuda. Oral #27.
48. Fitzgerald et al. JAMA Neurol 2015;72(12):1458-65.
49. Smolders. Oral #28.
50. Burt et al. JAMA 2019; 322(8):736-745.
51. Häusler et al. Brain 2019;142(9):2737-2755
52. Feige et al. Mult Scler J. 2019;25(9):1326-1328

Om doftsinnet och demens

Doftsinnet gör att vi kan uppfatta luftburna molekyler som färdas genom luften, från blommor, restaurangkök och hav, till våra näsor, där de påverkar nervcellernas receptorer och skapar aktivitet i våra hjärnor. Doftsinnet aktiveras också då vi äter och dricker, när doftmolekylerna färdas upp genom svalget och ut genom näsan, vilket gör att vi kan känna alla nyanser i en vällagad måltid.

Doftsinnet anses ofta framför allt vara en källa till känslomässiga upplevelser. Vi kan tänka på hur doften av våra barn och barnbarn, partners eller husdjur kan skapa en känsla av närhet, hur en ostädad offentlig toalett kan få oss att rynka näsan i avsky, eller hur blotta lukten av tandläkarens mottagning kan försätta vissa personer i skräck. Men på senare år har det mänskliga doftsinnet fått en annan viktig roll; som ett fönster till den åldrande hjärnan. Doftsinnet kan vittna om den åldrande hjärnans hälsa och hjälpa oss att förutse vår framtid. Ett exempel är Ingrid Popa, en tysk-rumänsk kvinna som levde i staden Mühlbach, Transsylvanien. Ingrid märkte att hennes doftsinne gradvis försämrades. Hon kunde inte längre känna matens kryddning eller doften av blommor. Hon pratade om det med sin familj och med läkare i vänskapskretsen, men fick höra att det var naturligt, något som hände på ålderns höst. Efter en tid började dock även hennes minne och orienteringsförmåga försämras. Tio år efter att Ingrid Popa förlorade doftsinnet fick hon diagnosen Alzheimers sjukdom.

HUR MITT ENGAGEMANG STARTADE

Mitt intresse för doftsinnet väcktes när jag som student i Umeå fick lära känna forskaren Steven Nordin. Steven hade specialiserat sig på doftsinnet och hur det hängde samman med Alzheimers sjukdom. Han hade forskat vid San Diego State University tillsammans med Claire Murphy, en av doftpsykologins pionjärer. De hade funnit att doftnedsättningar var tydliga hos personer med ganska mild grad av demens. Claire, Steven, och andra medarbetare i San Diego-laboratoriet hade även funnit att personer med genvarianten ApoE4, en högriskvariant för Alzheimers sjukdom som ökar sjukdomsrisken fyrfaldigt, också hade försämrat doftsinne, trots att de inte hade insjuknat i demens. Steven bedrev forskning som jag tyckte var särskilt viktig. Vid denna tid jobbade jag vid sidan av studierna som sjukvårdsbiträde på ett äldreboende. Där såg jag vilka hemska effekter som demenssjukdomarna fick, med äldre som inte kände sig trygga; de kunde inte förstå att de numera bodde på äldreboendet, och istället regelbundet gav de sig ut på irrfärder, letandes efter sitt egentliga hem. Steven ville fortsätta forskningen i Umeå, och letade efter medhjälpare. Kunde man mäta doftsinnet för att förstå vilka äldre som kommer att utveckla demens? Om så var fallet, skulle ju dofttester kunna bli standard i demensutredningar, vägleda bromsmedicinering och på så sätt hjälpa till att i tid rädda de som annars skulle komma att drabbas. Jag började jobba med Steven och blev 2003 doktorand under hans handledning. En svaghet med forskningen vid denna tid var att den ofta baserade sig på små patientgrupper som redan diagnostiserats med demens. Det var alltså oklart om ett nedsatt doftsinne faktiskt kunde användas för att förutsäga framtida demensutveckling hos personer i den allmänna befolkningen. Eftersom demensrisken också berodde på ett antal andra faktorer, exempelvis utbildning och hälsa, var det vid denna tidpunkt oklart om doftsinnet kunde tillföra något

ytterligare. Min avhandling handlade om försämringar i doftsinnet och dess relation till demensrisk. Jag använde mig av data från Betulastudien, ett storskaligt projekt som påbörjades 1988 i Umeå under ledning av Lars-Göran Nilsson, och som rekryterade tusentals deltagare ur folkbokföringen för att säkerställa att deltagarnas resultat skulle avspegla befolkningen. En liknande studie, den så kallade Kungsholmensstudien, påbörjades senare i Stockholm. Lyckligtvis innefattade båda dessa studier test av doftsinnet! Tack vare Betulastudien och Kungsholmensstudien har jag och mina kollegor, framför allt Steven Nordin i Umeå och Maria Larsson vid Stockholms universitet, kunnat förstå allt mer om hur doftsinnet hänger ihop med demens.

> ”Ofta träffar vi på deltagare som har ett ypperligt minne, men som blir chockade över hur svårt det är att sätta namn på helt vanliga vardagsdofter.”

DOFTPENNOR EN ENKEL TESTMETOD

För att doftsinnesundersökningar ska vara till hjälp i läkarens undersökning krävs det forskning inte bara på patienter, utan vi behöver också psykologisk och neurovetenskaplig grundforskning, forskning som inte har direkt medicinsk nytta, men som exempelvis kartlägger hur olika test av doftsinnet fungerar och vilka delar av hjärnan som testen engagerar. Doftsinnet har nämligen inte bara en funktion, utan precis som synsinnet kan doftsinnet göra många saker; upptäcka svaga förnimmelser (”detektion”), särskilja mellan olika upplevelser (”doftsinnet”), komma ihåg dem (”igenkänning”), eller matcha dem mot rätt namn (”identifiering”). Särskilt identifiering har blivit ett vanligt sätt att undersöka doftsinnet. Personen får dofta på vardagsdofter och försöka, med hjälp av olika svarsalternativ, säga vad det är de doftar på. Dofterna presenteras av läkaren eller forskaren, exempelvis med hjälp av så kallade ”Sniffin’ Sticks”, doftpennor som har utprövats för kliniskt bruk och som kan beställas från tillverkaren Burghard Instruments i Tyskland. Beroende på hur många rätt patienten får, kan man härleda om denna har en doftnedsättning eller ej. Tyvärr är dessa enkla metoder ofta frånvarande på svenska kliniker, och jag kontaktas ofta av patienter som berättar att inte ens öron-näsa-hals-klinikerna brukar ha ordentliga dofttest!

En viktig, men bland forskare ofta bortglömd aspekt av doftsinnesförmågorna är att de vanligtvis inte uppvisar stark samvariation med mer kognitiva och neuropsykologiska test, såsom långtidsminne, korttidsminne, rumslig förmåga, etcetera. Medan de vanliga neuropsykologiska testerna ofta samvarierar, så att den som presterar bra på ett av testen oftast gör bra ifrån sig också på de andra, verkar doftsinnet till största delen lyda under sina egna lagar. En smart och vital person behöver inte alls vara duktig på att identifiera dofter. Ofta träffar vi på deltagare som har ett ypperligt minne, men som blir chockade över hur svårt det är att sätta namn på helt vanliga vardagsdofter. Denna så kallade dissociation är faktiskt en neurologisk fördel, eftersom det betyder att ett försämrat doftsinne inte bara är en avspegling av försämrad kognitiv förmåga i allmänhet, utan kan ge unika ledtrådar till hjärnans funktioner.

DOFTFORSKARGRUPP PÅ STOCKHOLMS UNIVERSITET

I min doktorsavhandling som publicerades 2008 visade jag att personer i Betulastudien som hade genvarianten ApoE4 uppvisade en åldersberoende nedsättning i förmågan att identifiera dofter. Trots att personerna alltså föddes med denna genvariant, verkade den bara påverka doftsinnet i pensionsåldern! Det är ju också vid denna tid i livet som risken för Alzheimers sjukdom ökar för dessa personer, och resultaten stärkte vår hypotes att doftnedsättningen hade att göra med tidiga sjukdomsprocesser i hjärnan. I min avhandling kunde jag också visa att dessa personer, som hade doftnedsättning i kombination med ApoE4, förlorade sin kognitiva förmåga dubbelt så snabbt som de jämngamla deltagarna som saknade dessa riskfaktorer.

Under det senaste decenniet har forskningen om sambandet mellan doftförlust och demens accelererat. Vi svenska forskare har haft stor nytta av Betula- och Kungsholmensstudiernas enorma datamängder, och flera forskargrupper i USA arbetar med liknande frågor. Jag har sedan disputationen byggt upp en forskargrupp på Stockholms universitet som ägnar sig åt att bättre förstå människans doftsinne. Min doktorand Ingrid Ekström visade med hjälp av Betuladata att personer som har en doftnedsättning inte bara får en försämrad kognitiv förmåga, utan de har även en ökad risk att faktiskt få demens inom det kommande decenniet. Hennes intresse för ämnet har en personlig bakgrund; hon är döpt efter sin mormor, som jag berättade om inledningsvis. Ingrid, som numera är postdoc på Karolinska Institutet, visade i sin avhandling att personer som drabbas av doftsinnesförsämringar ofta är medvetna om detta, tvärtemot vad andra forskare har hävdat. Det betyder att en person som upptäcker att doftsinnet försämras, precis som när minnet försämras, i princip skulle kunna uppsöka läkare och reda ut om det föreligger en demensrisk. Men tyvärr är det inte så enkelt i praktiken. För det första så har inte bromsmedicinerna mot demens utvecklats särskilt mycket, och i tidiga stadier finns det inte mycket som läkare kan göra. Att försöka leva sunt, hålla hjärnan och kroppen i god form, och inte oroa sig alltför mycket över morgondagen är ofta ett gott råd. Demenssjukdomar utvecklas ju på olika sätt för olika individer och individuella prognoser blir därför sällan precisa. För det andra så påverkas doftsinnet av många andra faktorer än bara demens. Vissa förändringar är normala vid hög ålder och att ha ett dåligt doftsinne behöver inte vittna om demens. Men den som bevarar ett känsligt doftsinne till pensionsåldern kan däremot känna sig lugn, för bland dessa personer är demensinsjuknandet väldigt sällsynt! För det tredje så kan olika sjukdomar i hjärnan påverka doftsinnet på olika sätt. Alzheimerpatienter behåller ofta förmågan att upptäcka dofter

”Vi hoppas att doftbaserad hjärnträning kan bli ett sätt att hålla hjärnan aktiv vid hög ålder.”

men förlorar förmågan att identifiera dem, vilket gör att de exempelvis gissar ”citron” fastän de doftar på kanel. Men Parkinsons sjukdom har en helt annan effekt. Dessa patienter förlorar doftkänsligheten så att de knappt kan känna några dofter alls. Doftförlusten i Parkinsons sjukdom är påtaglig, den drabbar 90 procent av patienterna, vilket kan jämföras med de välbekanta skakningar som drabbar ungefär 75 procent. Jag samarbetar med gerontologer vid Uppsala universitet för att bättre förstå doftförändringarna i Parkinsons sjukdom.

Vi har under de senaste åren lärt oss betydligt mer om hur doftsinnet drabbas av Alzheimers sjukdom. Vi vet nu att sjukdomen ofta börjar i de regioner i inre tinningloben och nedre frontalloben som bearbetar dofter. Dessa regioner styr också minnesinlagring, så doftnedsättning i kombination med minnesnedsättning är särskilt illavarslande. Personer som har ApoE4 är en särskilt utsatt grupp; hos dessa individer är nämligen sjukdomens spår, neurofibrillära nystan och amyloida plack, särskilt koncentrerad till dessa regioner. Men tack vare forskning på försöksdjur vet vi att ApoE4 sannolikt påverkar den åldrande dofthjärnan via flera olika mekanismer. Möss som odlats fram med mänsklig ApoE4 får förändringar i nervcellernas ”återvinningssystem”, de exosoma och endosoma processerna, vilket orsakar en kaotisk, överdriven aktivitet i dofthjärnans nervceller och som gör att mössen inte minns de dofter som de tidigare fått sniffa på. Hos mänskliga patienter med ApoE4 vittnar ofta en MRI-undersökning av hjärnans strukturer en förkrympning av hippocampus, som är ett tecken på begynnande sjukdomseffekter i hjärnan. Den bästa metoden för att undersöka doftsinnet är genom identifiering, som är lätt att genomföra och där det finns normerade resultatmallar.

METODER FÖR ATT HÅLLA DOFTHJÄRNAN AKTIV

Även om vi har lärt oss mycket om doftsinnets förändringar i demenssjukdomar och deras tänkbara diagnostiska roll, så har vår kunskap ännu inte gjort att vi kan fördröja sjukdomen. För detta krävs att medicinska forskare utvecklar bättre behandlingsmöjligheter. Vi försöker istället skapa metoder för att hålla dofthjärnan aktiv vid hög ålder. Vi har skapat doftspel som gör att äldre kan träna sitt doftminne. Vår forskning om doftträning är ännu i sin linda, men våra resultat tyder på att även äldre personer kan träna sitt doftminne, och att sådan träning leder till förändringar i hjärnans aktivitet. Vi hoppas att doftbaserad hjärnträning kan bli ett sätt att hålla hjärnan aktiv vid hög ålder. Doftsinnet är ju, som sagt, viktigt för att vi ska kunna njuta av tillvarons goda sidor. Och även om det har visat sig svårt att förhindra demenssjukdomar, kanske vi forskare kan hjälpa äldre att förbättra sitt doftsinne och därmed förhöja livskvaliteten på ålderns höst.

JONAS OLOFSSON
Professor i Psykologi vid Stockholms Universitet
jonas.olofsson@psychology.su.se

Dans för personer med **Parkinsons sjukdom**

Att erbjuda dansträning som ett komplement till den sjukvård som redan erbjuds personer med Parkinsons sjukdom, vore en förhållandevis billig, och samtidigt lustfylld metod som är helt fri från biverkningar. Det konstaterar **Åsa Elowson**, leg fysioterapeut, som genomfört en studie av dansträning för personer med Parkinsons sjukdom. Läs mer i denna artikel.

”Personer med Parkinsons sjukdom måste även hantera de psykosociala aspekterna som kronisk sjukdom medför, såsom social isolering och att bli allt mer identifierad med sin sjukdom.”

Parkinsons sjukdom är en kronisk, progredierande neurologisk sjukdom. I Sverige finns omkring 22.000 personer med Parkinsons sjukdom och varje år insjuknar cirka 2.000 personer. Utmärkande för sjukdomen är skakningar (tremor), förminskade och långsamma rörelser (hypokinesi/bradykinesi), stelhet (rigiditet) och nedsatt balans (postural instabilitet). De icke-motoriska symtom som ofta förekommer är oro, depression, apati, fatigue, sömnstörningar och förstoppning. Även kognitiva funktioner kan vara påverkade vid Parkinsons sjukdom, såsom minne, uppmärksamhet och exekutiva funktioner. Det finns flera studier som visar att ångest/oro är vanligt hos personer som diagnostiserats med Parkinsons sjukdom. Oro/ångest ses som ett av de vanligaste icke-motoriska symtomen. Det är vanligare hos denna patientgrupp såväl i jämförelse med den övriga befolkningen som med andra personer som har kroniska sjukdomar. Personer med Parkinsons sjukdom måste även hantera de psykosociala aspekterna som kronisk sjukdom medför, såsom social isolering och att bli allt mer identifierad med sin sjukdom. Orsaken till sjukdomen är att dopaminsystemet långsamt försämras på grund av att de nervceller som tillverkar dopamin sakta bryts ned. Vanligaste behandlingen för personer med Parkinsons sjukdom är levodopa som syftar till att öka dopaminhalten i hjärnan, vilket hjälper till att kontrollera symtomen. Något fler män än kvinnor får Parkinsons sjukdom, men i stort är könsfördelningen rätt jämn och den vanligaste debutåldern är 55 till 60 år.

FYSIOTERAPI FÖR PERSONER MED PARKINSONS SJUKDOM

Enligt svenska riktlinjer för fysioterapi vid Parkinsons sjukdom inriktar sig fysioterapi på att bibehålla och förbättra aktivitetsförmågan vad gäller förflyttningar, balans, gång, fysisk aktivitet och fall.[1] Den träning som utförs är i huvudsak: styrketräning, konditionsträning, gång- och balansträning, förflyttningsträning där ”cueing” ingår, samt fallpreventiv träning. Cueing är en metod som syftar till att hitta strategier för att personen ska kunna släppa på eller gå runt låsningar i framför allt ben och fötter vid gång, så kallat frysning-fenomen. Icke-motoriska symtom, bland annat oro/ångest och depression, har ofta en nyckelroll vad gäller livskvalitet hos personer med Parkinsons sjukdom. Beträffande behandlingsmetoder vid icke-motoriska symtom, har det tidigare konstaterats att fysisk aktivitet har inverkan på dessa symtom.[2] I de europeiska riktlinjerna för fysioterapi vid Parkinsons sjukdom finns både dans och tai chi med som behandling.

DANS

Dans är ett konstnärligt uttryck, vilket innebär att det är mer än bara fysisk aktivitet. Varje rörelse har en mening och det konstnärliga uttrycket och det estetiska i dansen har stort värde. I dansträningen är det bland annat rörelse, rytm, röst, lekfullhet, styrka och mjukhet som övas, både var och en för sig och/eller flera tillsammans.[3] I improviserad dans är varje person medskapare till sin rörelse, vilket ger en kreativ och konstnärlig dimension som fördjupar upplevelsen av rörelsen.[4] Dansare har kunskapen om hur kroppsrörelse kombineras med känslor och tankar för att skapa en upplevelse av nuet och att med dansen utveckla balans, styrka och taktkänsla. I dansträningen gör var och en sin rörelse och uttrycker sig med kroppen i samvaro med andra.[5] Att dansa betyder att ta kommandot över kroppen och över situationen.

Dans omfattar såväl motoriska, kulturella, sociala, emotionella som estetiska aspekter. Dans kan bygga identitet och självförtroende genom att den ger en form åt inre bilder/tankar och känslor, som kanske inte kunnat uttryckas med ord.[4] Dessutom är dans något som sker i en gemenskap med andra personer. Dans i grupp kan locka individer ur isolering av den anledningen att det skapas sociala och känslomässiga band, samtidigt som känslor av välbefinnande väcks genom att interagera med andra.

Exempel på processer som sätts i gång i kroppen med dansen är att:

- kroppsminnen bearbetas
- personen får kontroll över kroppen och därmed över situationen
- autonom reglering (parasympatikus aktiveras och sympatikus lugnas ned)
- personen speglas genom den kroppsliga rörelsen
- det sker ett uppbrott från mental fokus och i stället sker en förankring i det kroppsliga
- det kan ske en kroppskontakt och beröring med andra personer
- lust och rörelseglädje uppstår

- det sker en samstämmighet mellan kroppens inre och yttre verklighet
- psykologiska processer aktiveras
- dansaren påbörjar ett uttryck och utforskande av känslor genom kroppsspråket
- det pågår ett uttryck av kroppsliga förnimmelser och känslor bakom ord.[4]

DANS FÖR PERSONER MED PARKINSONS SJUKDOM

Sedan 2013 har individer med Parkinsons sjukdom i Sverige erbjudits dans enligt en specifik metod, Dance for Parkinson's Disease. Metoden är utvecklad av Mark Morris Dance Group i New York, för att vara ett redskap att träna personer med Parkinsons sjukdom med utgångspunkten att dans är välgörande och njutbart.[6] Undervisningen leds av professionella dansare i danstekniker från modern dans, balett, stepp och folkdans. Danspedagogerna betonar individuell och gruppdans istället för pardans och bemöter deltagarna som dansare och inte som patienter – det talas inte om sjukdomen på dansen.[6]

Deltagarna introduceras till de tekniker som dansare utövar för att kontrollera kropp och rörelse genom blick, ljud, beröring, tanke och fantasi.[7] Rytm används för att deltagarna lättare ska komma ihåg rörelser, skapa dynamik och för att inte fastna i låsta lägen (frysning). Rösten används som ett instrument i dansen, bland annat med tanke på hypomimi ”maskansikte” och entonig röst som ofta utvecklas vid Parkinsons sjukdom.

En strategi dansare använder sig av för sin kroppskontroll, för att utveckla sin rörelserepertoar och för att minnas rörelser och rörelsesekvenser är att skapa inre bilder, vilket har visat sig vara

användbart för personer med Parkinsons sjukdom, framför allt då de hamnar i frysningsepisod.[6]

Varje danspass innehåller:

• Uppvärmning sittande på stolar *(förbereda kroppen, andningen, öka blodcirkulationen, medvetenhet om egna kroppen och andra dansare, fot-uppvärmning)*

• Övningar vid stång med olika rörelsekvaliteter *(stadigt stående, balans, stora rörelser, viktöverföringar)*

• Förflyttnings- och gångövningar *(gång och stående med/utan stöd, stanna-starta)*

• Koreografi *(koordination, minne, höger-vänster, rumslig orientering, multitasking=göra flera saker samtidigt)*

• Improvisation *(kreativitet och fantasi, problemlösning, uttryck, samarbete)*

• Parövningar *(socialt samspel, beröring)*

• Nedvarvning/avspänning.[6]

STUDIENS GENOMFÖRANDE

Studien genomfördes på en dansskola i Stockholm. Designen mixed method tillämpades med tonvikt på den kvalitativa delen. Fokusgruppsintervjuer genomfördes med deltagarna (n=16) för att få en uppfattning om deras upplevelser av dansen. Av deltagarna var elva kvinnor och fem män i åldern 49 till 81 år som hade haft parkinsondiagnosen i 2 till 25 års tid. Antal terminer de hade deltagit i dansen varierade mellan 0–6 terminer (i medeltal 3 terminer). Varje tillfälle varade i 1,5 timmar med paus emellan.

DANS SOM BEFRIELSE FRÅN KROPPSLIGA BEGRÄNSNINGAR

En kvalitativ innehållsanalys med induktiv ansats valdes, som utmynnade i ett övergripande tema: *Dans som befrielse från kroppsliga begränsningar*. Undertemana visar att dansen hade betydelse genom att ge ökat välbefinnande, ökad självkänsla och paus från sjukdomen. Dansens betingelser bestod av: att ingå i grupp, att bli sedd, att bli betraktad som dansare och att få tillgång till musik och rörelse.

DELTAGARNAS UPPLEVELSER

Resultatet i denna studie överensstämmer till stor del med resultat från internationella studier både på dans och Dance for Parkinson's Disease[7-9] och visade att dansen hade inneburit ett ökat välbefinnande, såväl fysiskt som känslomässigt och socialt, för samtliga deltagare. De beskrev att dansen innebar en paus från sjukdomen. Ju längre de deltagit i dansen desto djupare kunde de åter identifiera sig med den person som de var före sjukdomen genom att de vunnit självtillit, bland annat då de efter hand bemästrat svårigheter inom dansen. Genom dansen utvecklade de acceptens för de begränsningar de upplevde på grund av sjukdomen, då uppmärksamhetsfokus flyttades från kroppens oförmåga till vad kroppen uttryckte. Därmed ökade kapaciteten att identifiera sig som den de var och inte som en sjuk person.

Hizentra®
Humant normalt immunglobulin (SCIg) 20 % lösning

Flexibel kontroll av CIDP
för större frihet i vardagen

Det första och idag enda immunglobulinet godkänt för subkutan administrering vid indikationen kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)

Biotherapies for Life™ CSL Behring

CSL Behring AB, Box 712, 182 17 Danderyd | Tel: 08 544 966 70 | Fax: 08 622 68 38 | info@cslbehring.se | www.cslbehring.se

Hizentra® (Humant normalt immunglobulin (SCIg)) 200 mg/ml injektionsvätska för subkutan injektion, lösning. Rx, F, J06BA01. Indikation: Substitutionsterapi hos vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) vid primära immunbristsyndrom eller hypogammaglobulinemi vid kronisk lymfatisk leukemi och multipelt myelom samt före eller efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Immunomodulerande terapi hos vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) som underhållsbehandling av patienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP). Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Patienter med hyperprolinemi typ I eller II. Hizentra får inte ges intravaskulärt. Förpackningsstorlekar: 5 ml (1 g), 10 ml (2 g), 20 ml (4 g), 50 ml (10 g) samt 10 × 10 ml (10 × 2 g). Förvaring i rumstemperatur under hela hållbarhetstiden. Datum för översyn av produktresumén: 02/2019.
För fullständig produktinformation, kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se.

SWE-HIZ-0015

”Jag trodde livet skulle ta slut när jag fick min diagnos, men här har jag kunnat känna att livet går vidare.”

Samtliga återkom till den glädje som dansen bidrog med. Glädjen var både i skapandet och i uttryckandet av själva rörelsen och i mötet med de andra dansarna. Deltagarna beskrev att då de i träningen fokuserade på det som var möjligt i kroppen och rörelsen, skapades en känsla av frihet. Den improviserade rörelsen hjälpte både till att uppfatta och att lita till sina impulser. Deltagarna mötte utmaningar som de övervann, kände sig stolta över vad de åstadkom och kunde känna sig tjusiga, lätta och fria.

”… sällan man går från en vanlig träning och känner sig så glad och lyckad på något sätt. Jag tror det är unikt med dansen.”

Den sociala tillhörigheten var viktig för deltagarna. De kom till ett sammanhang där de kände sig accepterade och förstådda och de delade erfarenheter med varandra kring svårigheter av sjukdomen. Det skapades ett sammanhang av att gå och träna en gång i veckan, men också på dansgolvet i danssalen skedde något viktigt: kontakten med de andra, att se dem och att bli sedd.

”Och en del av det att man blir så berörd, det tror jag är det att vi genomför någonting tillsammans men vi gör det utifrån helt olika utgångspunkter. Och det är ok.”

”Man jobbar med varandra och man ser in i ögonen på varandra och känner varandras sorg samtidigt som man ger så mycket glädje, men vi vet precis vad det här handlar om. Vi vet vad vi har för kropp. Och just det här mötet öga mot öga är helt fantastiskt.”

I studien framkom även att effekten från dansen kvarstod i kroppen efteråt, allt ifrån några timmar upp till flera dagar efter träning. Två deltagare som var i behov av färdtjänst för att ta sig till dansträningen upplevde en så betydande förbättring efter danspassen att de kunde åka kommunalt hem.

”Ja, man är lätt när man går härifrån. Man sitter ihop, både kroppen och själen och sjukdomen och allting sånt där.”

”I studien framkom även att effekten från dansen kvarstod i kroppen efteråt, allt ifrån några timmar upp till flera dagar efter träning.”

DANS SOM KOMPLEMENT TILL MEDICINSK VÅRD

Sammanfattningsvis framkom det i studien att dans är en fysisk aktivitet som ger, inte enbart fysisk påverkan, utan även psykosocial och känslomässig dito, och som underlättade för deltagarna att hantera sjukdomen. Deltagarna i denna studie berättade att dans kan vara ett uppbyggande sätt att få hjälp att förhålla sig till sin sjukdom. Att erbjuda dansträning som ett komplement till den sjukvård som redan erbjuds personer med Parkinsons sjukdom, inte minst med tanke på att antalet individer med Parkinsons sjukdom beräknas öka i framtiden på grund av den ökande andelen äldre, vore en förhållandevis billig, och samtidigt lustfylld metod som är helt fri från biverkningar.

ÅSA ELOWSON
Leg fysioterapeut, MSc, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet
elowson.asa@gmail.com

Handledare: Adrienne Levy Berg, Med Dr, Sektionen för fysioterapi, Karolinska Institutet.

Originaltitel: Dans som befrielse från kroppsliga begränsningar – deltagarnas upplevelser av dans för personer med Parkinsons sjukdom.

Examinering ägde rum 28 maj 2019 vid institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet.

REFERENSER

1. Nilsson M, Franzén E & Winberg C. Svenska riktlinjer för fysioterapi vid Parkinsons sjukdom. Fysioterapeuterna. 2018.

2. Sauerbier A, Cova I, Rosa-Grilo M, Taddei RN, Mischley LK & Chaudhuri KR. Treatment of Nonmotor Symptoms in Parkinson’s Disease. International Review of Neurobiology 2017; 132(13):361-379. doi.org/10.1016/bs.irn.2017.03.002

3. Poikonen H, Toiviainen P & Tervaniemi M. Naturalistic music and dance; Cortical phase synchrony in musicians and dancers. Public Library of Science one 2018; 19(13):4, e0196065. doi: 10.1371/journal.pone.0196065

4. Bojner Horwitz E. Kultur för hälsans skull. (1. uppl.) 2011, Stockholm: Gothia.

5. Westheimer O. Why Dance for Parkinson’s Disease. Topics in Geriatric Rehabilitation 2008; 24(2):127-140. doi: 10.1097/01.TGR.0000318900.95313.af

6. DANCE for PD. (2010-2017). Hämtad 2019-05-07 från https://danceforparkinsons.org/about-the-program

7. McRae C, Leventhal D, Westheimer O, Mastin T, Utley J & Russell D. Long-term effects of Dance for PD® on self-efficacy among persons with Parkinson’s disease. Arts & Health 2016; 10(1):85-96. doi.org/10.1080/17533015.2017.1326390

8. Bognar S, DeFaria AM, O’Dwyer C, Pankiw E, Simic Bogler J, Teixeira S, Nyhof-Young J & Evans C. More than just dancing: experiences of people with Parkinson’s disease in a therapeutic dance program. Disability and Rehabilitation 2017; 39(11):1073-1078. doi: 10.1080/09638288.2016.1175037.

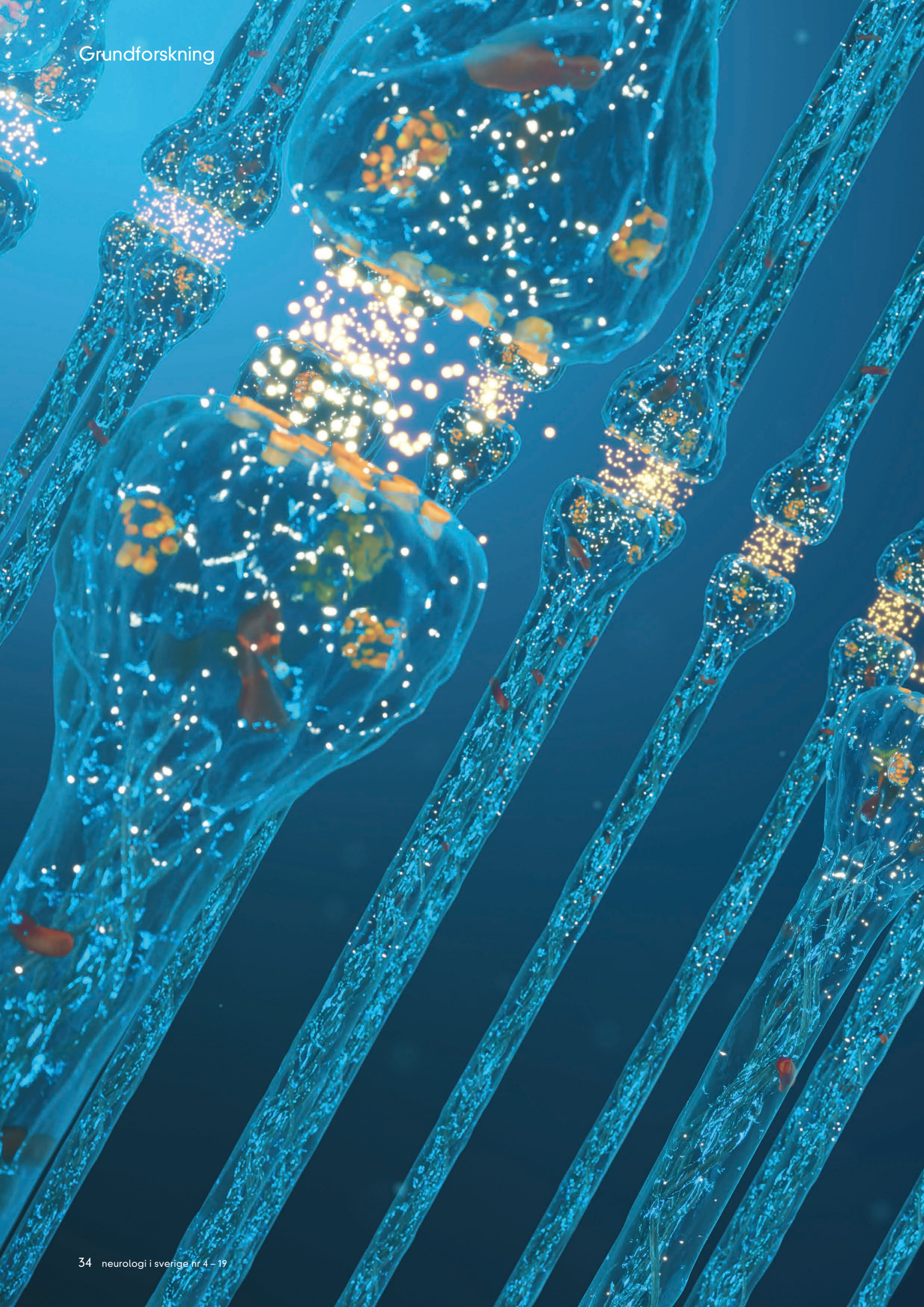
9. Heiberger L, Maurer C, Amtage F, Mendez-Balbuena I, Schulte-Mönting J, Hepp-Reymond MC & Kristeva R. Impact of a weekly dance class on the functional mobility and on the quality of life of individuals with Parkinson’s disease. Frontiers in Aging Neuroscience 2011; 3(14):1-15. doi: 10.3389/fnagi.2011.00014.

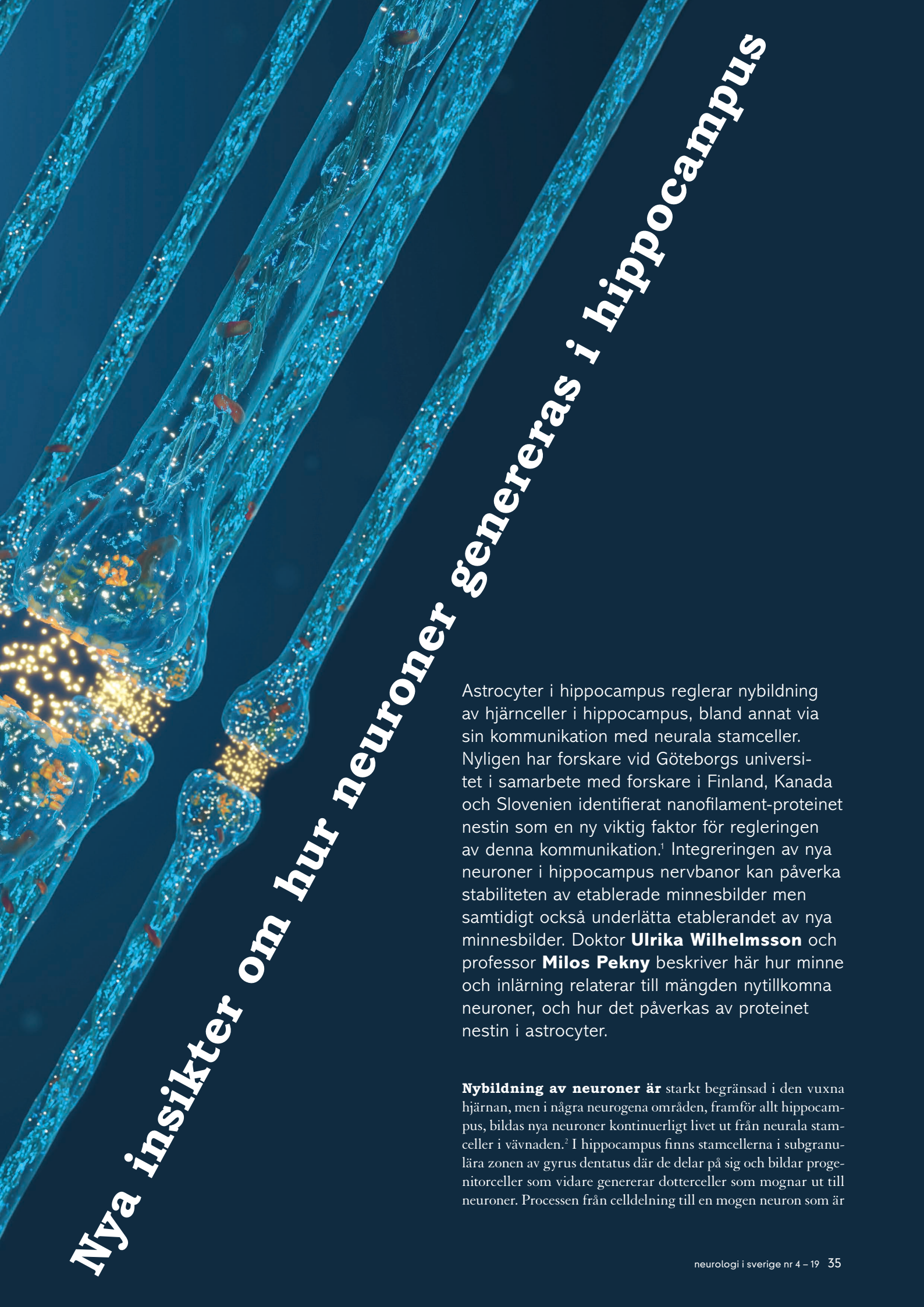
Välkommen till Neurologiveckan

4–8 maj 2020 på Hotel At Six i Stockholm

Fotograf: Henrik Trygg

Läs mer på www.neurologiveckan.se





Nya insikter om hur neuroner genereras i hippocampus

Astrocyter i hippocampus reglerar nybildning av hjärnceller i hippocampus, bland annat via sin kommunikation med neurala stamceller. Nyligen har forskare vid Göteborgs universitet i samarbete med forskare i Finland, Kanada och Slovenien identifierat nanofilament-proteinet nestin som en ny viktig faktor för regleringen av denna kommunikation.[1] Integreringen av nya neuroner i hippocampus nervbanor kan påverka stabiliteten av etablerade minnesbilder men samtidigt också underlätta etablerandet av nya minnesbilder. Doktor **Ulrika Wilhelmsson** och professor **Milos Pekny** beskriver här hur minne och inlärning relaterar till mängden nytillkomna neuroner, och hur det påverkas av proteinet nestin i astrocyter.

Nybildning av neuroner är starkt begränsad i den vuxna hjärnan, men i några neurogena områden, framför allt hippocampus, bildas nya neuroner kontinuerligt livet ut från neurala stamceller i vävnaden.[2] I hippocampus finns stamcellerna i subgranulära zonen av gyrus dentatus där de delar på sig och bildar progenitorceller som vidare genererar dotterceller som mognar ut till neuroner. Processen från celldelning till en mogen neuron som är

integrerad med fullt utväxta dendriter och axoner tar ungefär en månad hos möss, men i primater kan det ta 6 månader eller längre. De nybildade, ännu ej helt mogna neuronerna har fullt utvuxna dendriter och axon med synapser, men innan de mognar ut helt har de en annorlunda signalering jämfört med de befintliga neuronerna i gyrus dentatus. De omogna neuronerna har nämligen en lägre tröskel för att aktiveras av elektriska impulser och signalerar starkare till andra neuroner. Rådande konsensus inom forskningsfältet är att de omogna neuronerna i hippocampus är viktiga för minne och inlärning genom att bidra till en bättre separering av spatialt eller temporalt snarlika minnesbilder. Detta sker via en feedback-inhibering, det vill säga deras signalering leder till att färre mogna neuroner i gyrus dentatus aktiveras av en specifik minnesbild och att de ej aktiveras av en annan liknande minnesbild.[3] Dock kan en hög neurogenes med många omogna neuroner också leda till att tidigare minnesbilder trängs bort till förmån för etablerandet av nya minnesbilder, något som i forskningsfältet kallas för kognitiv flexibilitet[4,5] Sammantaget kan mängden nybildade ännu ej mogna neuroner i hippocampus påverka hur väl vi kan skilja på snarlika minnesbilder, men också hur tidigare minnen trängs bort till förmån för etablerandet av nya.

NESTIN OCH NYBILDNING AV NEURONER

Nanofilamentproteinet nestin uttrycks i många typer av odifferentierade celler, det vill säga stamceller och pluripotenta celler under tidiga utvecklingsstadier. Därför har nestin länge används som en markör för att identifiera odifferentierade celler i vävnadssnitt och i cellodlingar. För att kunna studera funktionen av nestin vid embryonal utveckling, skapade professor Nagys forskargrupp i Toronto transgena möss som saknar nestin. Deras studier visade att avsaknad av nestin inte hade någon betydelse för utvecklingen av musembryon till vuxna möss.[6] I den vuxna friska hjärnan uttrycks nestin framförallt i neurala stamceller som finns i de neurogena områdena i hippocampus och vid de laterala ventriklarna, men nestin uttrycks också av en del astrocyter i hippocampus. Astrocyter finns i alla delar av CNS och är i antal den dominerande celltypen i människans hjärna. Deras primära funktioner är att förse neuronerna med en optimal miljö och att forma neuronernas nätverk genom att styra nybildningen av synapser och reglera styrkan hos befintliga synapser. Vår forskargrupp vid Göteborgs universitet fokuserar på astrocyters funktion vid regeneration och plasticitet i den vuxna hjärnan och vi har använt de transgena mössen som saknar nestin för att ta reda på om nestin har någon funktion vid neurogenes i den vuxna hjärnan.

För att utvärdera hur neurogenesen påverkades av avsaknaden av nestin följde vi nybildningen av neuroner från neurala stamceller. Vi spårade nybildade celler genom att injicera vuxna möss med en tymidinanalog (BrdU) som inkorporeras i DNA-strängen vid celldelning, för att sedan detektera dessa celler och deras dotterceller på vävnadsnitt med hjälp av immunohistokemisk infärgning. Sex veckor efter injektioner med BrdU jämförde vi antalet celler som innehöll BrdU och uttryckte proteinmarkörer för neuroner (NeuN och calbindin) i hippocampus på vävnadsnitt från kontrollmöss och från möss utan nestin [Bild 1]. Det visade sig att möss utan nestin hade 60 procent fler nybildade neuroner i hippocampus jämfört med kontrollmössen.

ÖKAD NEUROGENES OCH STÖRRE KOGNITIV FLEXIBILITET HOS MÖSS UTAN NESTIN

För att undersöka om denna ökade neurogenes påverkade mössens förmåga till inlärning och minnesförmåga utsatte vi grupper av möss för olika beteendetester. Först undersökte vi om mössen hade några generella avvikande beteenden i ett så kallat ”open field test”. Den undersökningen visade att det inte var någon skillnad i beteende mellan möss med eller utan nestin gällande nervositet, aktivitet och nyfikenhet, viktiga parametrar som kan påverka utfallet av de olika minnes- och inlärningstester som vi vill göra på dem.

Därefter prövade vi mössens minne i ”object recognition test” där man utnyttjar mössens naturliga nyfikenhet att undersöka ett nytt objekt mer än ett redan bekant föremål. Först får musen under en kvart bekanta sig med två identiska föremål. Senare får musen komma tillbaka till samma miljö där ett av föremålen har bytts ut mot ett nytt annorlunda föremål och tiden musen undersöker respektive föremål registreras. Möss med och utan nestin visade lika mycket intresse för det nya föremålet efter tre timmar, men mösssen utan nestin ägnade mindre tid åt att undersöka ett nytt föremål 24 timmar senare. Alltså hade mössen utan nestin en sämre minnesförmåga av det gamla föremålet jämfört med kontrollmössen. Detta betyder att hos möss utan nestin, med ökad neurogenes, har den tidigare minnesbilden trängts undan, medan den finns kvar hos kontrollmössen. Detta följer tankegången om en ökad kognitiv flexibilitet vid fler omog-

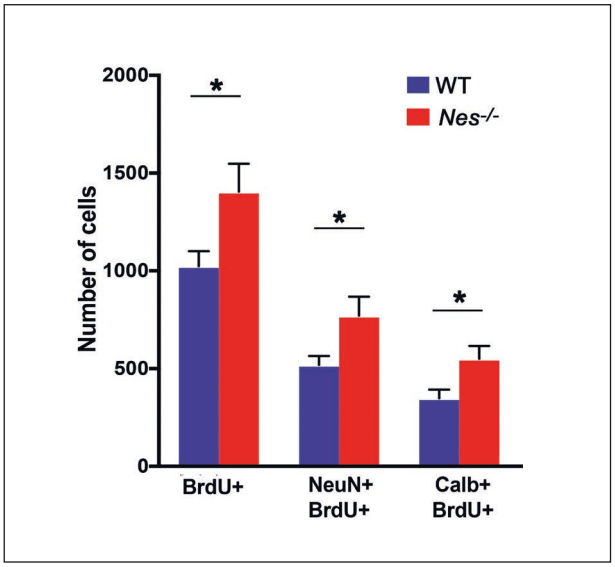


Bild 1. Möss som saknar nestin bildar fler nya neuroner i hippocampus. Genom att spåra de celler i hippocampus som 5 veckor tidigare genomgått celldelning och då inkorporerat BrdU i sitt DNA, visade vi att möss utan nestin (Nes-/-) har fler nya celler med BrdU jämfört med kontrollmöss (WT), och fler BrdU-celler som differentierat till neuroner och därmed uttrycker NeuN och calbindin (Calb). Modifierad från Wilhelmsson U, et al 2019.

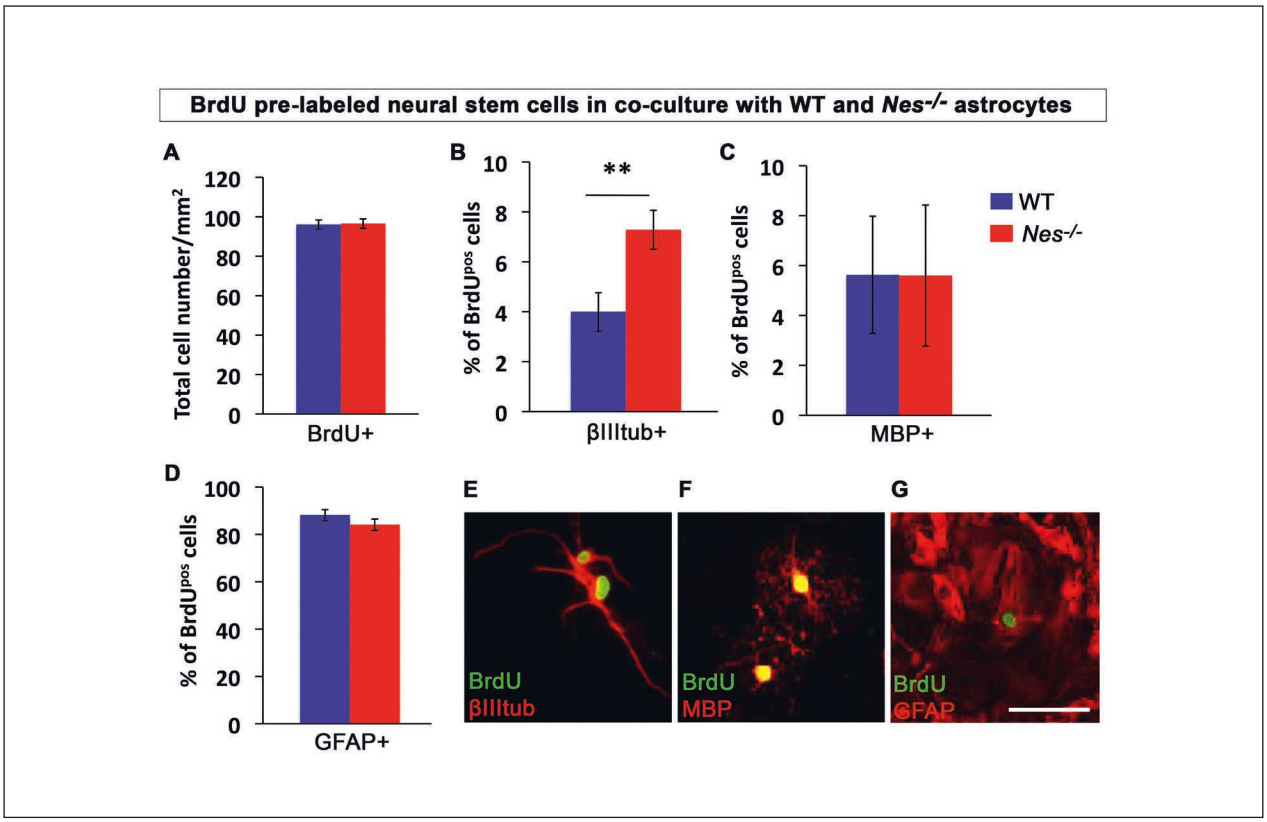


Bild 2. Ökad neuronal differentiering av neurala stamceller när de är i kontakt med astrocyter som saknar nestin. Vi odlade neurala stamceller inmärkta med BrdU tillsammans med normala astrocyter (WT) eller med astrocyter som saknar nestin (Nes-/-) och lät stamcellerna differentiera under sex dagar. Totala antalet celler genererade från stamcellerna var jämförbara mellan grupperna (A), men stamcellerna som odlats i kontakt med astrocyter utan nestin genererade fler neuroner positiva för beta3-tubulin (B) jämfört med de som odlats med normala astrocyter. Mängden oligodendrocyter positiva för MBP (C) och astrocyter positiva för GFAP (D) genererade från stamcellerna var jämförbara mellan grupperna. E-G visar exempel på celler differentierade från de neurala stamcellerna som uttrycker celltypsspecifika proteiner för neuroner (E), oligodendrocyter (F) och astrocyter (G).[1]

na neuroner i hippocampus. Andra minnes- och inlärningstester vi nyligen gjort (opublicerade data) visar också på ökad kognitiv flexibilitet hos möss som saknar nestin.[7]

NESTIN I ASTROCYTER MEN INTE I NEURALA STAMCELLER PÅVERKAR NEUROGENESEN

Eftersom nestin framför allt finns i de neurala stamcellerna, undersökte vi sedan om en ökad celldelning av dessa celler kunde vara orsaken till ett högre antal nybildade neuroner i hippocampus hos möss utan nestin. Överraskande nog såg vi ingen skillnad i celldellningen av neurala stamceller eller progenitorceller mellan möss med eller utan nestin, ej heller i antalet neuroblaster – neuroner i sitt allra tidigaste utvecklingsstadium. Detta betyder att det ökade antalet nybildade neuroner beror snarare på en bättre överlevnad av nybildade neuroner, något som regleras av till exempel tillväxtfaktorer och signalsubstanser i cellernas omgivning.

Även i cellodlingar med neurala stamceller där de tillåts dela på sig och sedan differentiera till neuroner, såg vi att frånvaro av nestin i de neurala stamcellerna inte påverkar deras celldelning eller differentiering till neuroner. Eftersom astrocyter i de neurogena områdena kommunicerar på många olika sätt med neurala stamceller och därmed påverkar stamcellernas celldelning och neuroblasternas överlevnad och differentiering, undrade vi om dessa astrocyter, som också uttrycker nestin, hade ett finger med i spelet.

Därför började vi studera nybildning av neuroner i cellodlingar där neurala stamceller odlas tillsammans med antingen normala astrocyter eller astrocyter utan nestin. Våra försök visade att differentieringen av neuroner från normala neurala stamceller var högre när de odlades nära astrocyter som saknade nestin jämfört med när de odlades bredvid normala astrocyter med nestin [Bild 2]. Våra försök visade också att detta skedde endast när stamcellerna och astrocyterna var i direktkontakt med varandra.

FÖRÄNDRAD SIGNALERING VIA NOTCH

Vi har tidigare sett att andra nanofilamentproteiner i astrocyter (vimentin och GFAP) kan påverka astrocyternas signalering till neurala stamceller som differentierar till neuroner,[8-10] och då kunde vi konstatera att detta skedde genom en minskad aktivering av Notch, en signalväg som finns i många typer av celler och är viktig för att styra celldelning och differentiering av till exempel stamceller och cancerceller.

Vi undersökte om aktiveringen av signalvägen Notch var förändrad i neurala stamceller när de var i kontakt med ast-

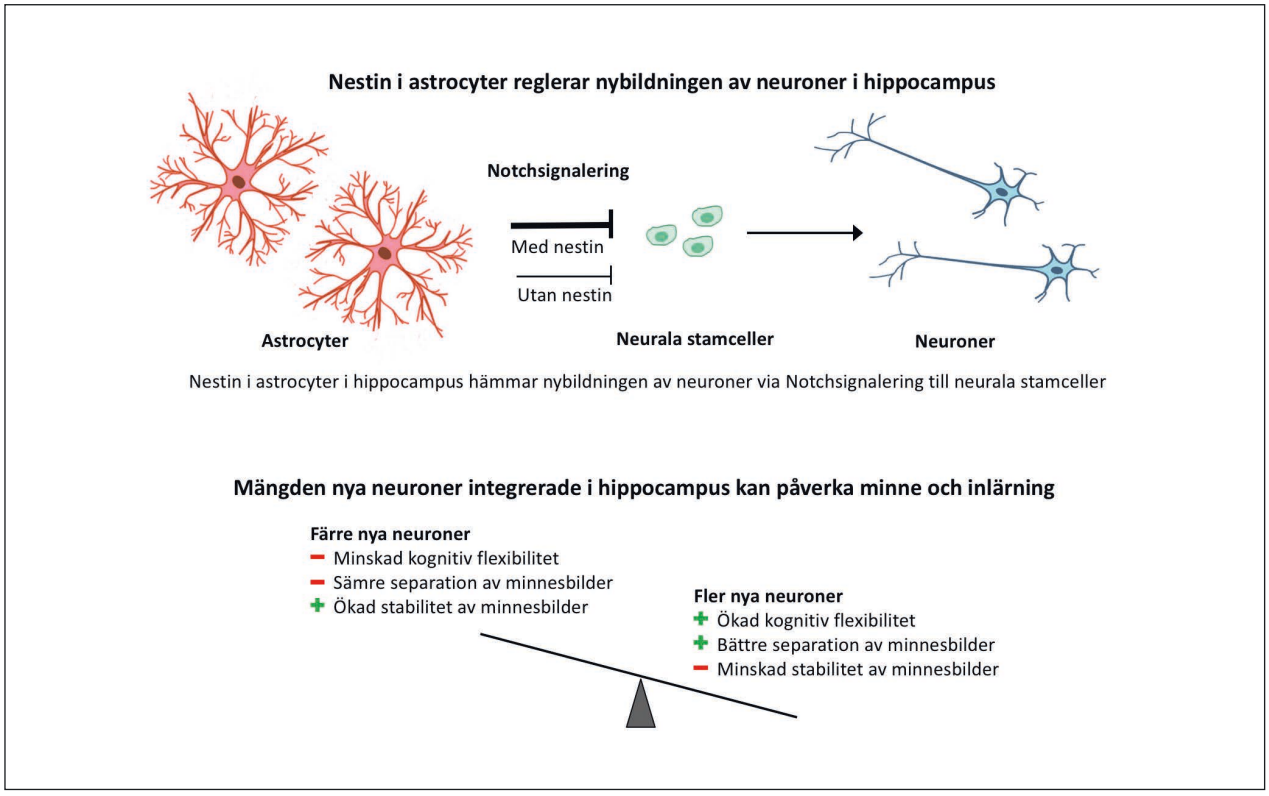


Bild 3. Nestin i astrocyter påverkar antalet nybildade neuroner genom signalering till neurala stamceller via signalvägen Notch. Astrocyter i nära kontakt med neurala stamceller i hippocampus reglerar via Notch stamcellernas nybildning av neuroner. En minskad Notch-signalering i möss utan nestin ger en ökad neurogenes med fler nya omogna neuroner som leder till större kognitiv flexibilitet och bättre separation, men sämre stabilitet av nya minnesbilder.[1]

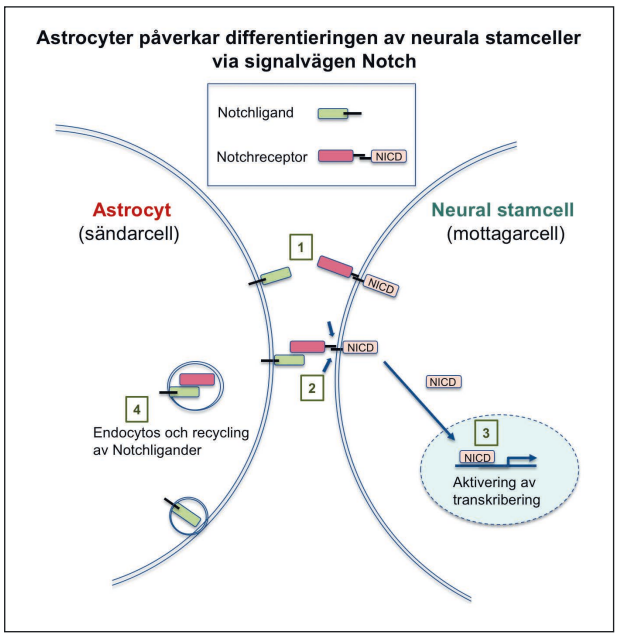


Bild 4 . Schematisk beskrivning av Notch-signalering mellan astrocyter och neurala stamceller. Notch-ligander (t ex Jagged1) på astrocytens yta binder in till Notch-receptorn på den neurala stamcellen (1). Vid inbindning friläggs klyvningsställe på Notch-receptorn (t ex Notch1) där gamma-sekretas klipper av Notch-receptorn (2). Den inre delen av Notch-receptorn (NICD) kan nu transporteras in till cellkärnan och aktivera transkribering av gener som vidhåller stamcellens odifferentierade karaktär (3). Komplexet Notch-ligand och yttre del av klyvd Notch-receptor endocyteras av astrocyten, även ej inbundna Notch-ligander kan endocyteras (4). När astrocyter utan nestin signalerar till neurala stamceller via Notch ser vi att färre neurala stamceller har NICD i sin cellkärna. Astrocyter utan nestin har färre intracellulära vesiklar innehållande Notch-ligand Jagged1 och vesiklarna är annorlunda fördelade i cellen jämfört med hos normala astrocyter.[1]

rocyter som saknar nestin jämfört med normala astrocyter, och kunde konstatera att så var fallet [Bild 3].

Vi utförde ytterligare experiment för att ta reda på vad som är förändrat i signaleringen från astrocyter som aktiverar Notch i neurala stamceller, och studerade de Notch-ligander på astrocyternas yta som binder in till Notch-receptorn på de neurala stamcellerna [Bild 4]. Vi fann att dessa Notch-ligander och de vesiklar som de transporteras i inuti cellen, återvinns och sorteras på ett annorlunda sätt i astrocyter som saknar nestin jämfört med i normala astrocyter. Detta belyser nanofilamentproteinernas betydelse för transport och återvinning av intracellulära vesiklar, något som vi och andra tidigare visat i astrocyter och i andra typer av celler.

”Även om direkta bevis för funktionen av de nybildade neuronerna i människans hippocampus saknas, så visar studier på däggdjur att neurogenes i hippocampus är viktig för många aspekter av lärande och minne.”

Våra resultat visar på hur signalering mellan astrocyter och neurala stamceller styr nybildningen av neuroner i hippocampus [Bild 3]. Även om direkta bevis för funktionen av de nybildade neuronerna i människans hippocampus saknas, så visar studier på däggdjur att neurogenes i hippocampus är viktig för många aspekter av lärande och minne. Nyligen publicerade resultat visar att nybildning av neuroner i människans hippocampus sker även i den åldrade hjärnan och är betydligt lägre hos patienter med Alzheimers sjukdom[2], något som kan vara en av bakomliggande orsaker till försämrade minnes- och inlärningsfunktioner hos patienter med Alzheimers sjukdom.

ULRIKA WILHELMSSON
Doktor, Insitutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademin vid Göteborgs universitet
ulrika.wilhelmsson@neuro.gu.se

MILOS PEKNY
Professor, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademin vid Göteborgs universitet
milos.pekny@neuro.gu.se

REFERENSER

1. Wilhelmsson U, et al. Nestin regulates neurogenesis in mice through Notch signaling from astrocytes to neural stem cells. Cereb Cortex 2019; 29(10):4050-66.

2. Moreno-Jimenez EP, et al. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer’s disease. Nat Med 2019; 25(4): 554-560.

3. Goncalves JT, Schafer ST and Gage FH. Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior. Cell 2016; 167(4):897-914.

4. Akers KG et al. Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. Science 2014; 344(6184):598-602.

5. Anacker C and Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility - linking memory and mood. Nat Rev Neurosci 2017; 18(6):335-346.

6. Mohseni P, et al. Nestin is not essential for development of the CNS but required for dispersion of acetylcholine receptor clusters at the area of neuromuscular junctions. J Neurosci 2011; 31(32):11547-52.

7. Wilhelmsson U, et al. Nestin null mice show improved reversal place learning. Neurochem Res 2019; In press.

8. Lebkuechner I, et al. Heterogeneity of Notch signaling in astrocytes and the effects of GFAP and vimentin deficiency. J Neurochem 2015; 135(2):234-48.

9. Pekny M, et al. Astrocytes: a central element in neurological diseases. Acta Neuropathol 2016; 131(3):323-45.

10. Wilhelmsson U, et al. Astrocytes negatively regulate neurogenesis through the Jagged1-mediated Notch pathway. Stem Cells 2012; 30(10):2320-9.

NANOFILAMENTPROTEINER I ASTROCYTER – INTRESSANTA MÅLMOLEKYLER FÖR BEHANDLING AV SJUKDOMAR I CNS

Nanofilamentproteiner, eller intermediära filamentproteiner som de också kallas, finns i alla kroppens celler och nanofilament benämns tillsammans med aktin och mikrotubuli traditionellt som cellens skelett. Intressant nog verkar nanofilamentproteiner göra mycket mer än att ge ett mekaniskt stöd åt celler och vävnader. Nanofilamentproteiner koordinerar signalvägar vid stress och verkar som en samlingshub för signalproteiner i cellen. Vår forskargrupp som leds av professor Milos Pekny undersöker hur nanofilamentproteiner i astrocyter reglerar astrocyternas svar och aktivering vid till exempel stroke och neurodegenerativa sjukdomar. Vi har visat att nanofilamentproteinerna GFAP och vimentin är viktiga när celler utsätts för stress, exempelvis påfrestningar på grund av suboptimala förhållanden i cellens omgivning. I astrocyter kan detta ske till exempel vid en stroke då syresättningen i vävnaden runt infarkten är låg. Astrocyters stresshantering och överlevnad under sådana påfrestningar är viktig även för omgivande neuroners chanser till överlevnad i vävnaden. Vi har tidigare visat att astrocyternas nanofilament påverkar hur astrocyterna kontrollerar plasticiteten i hjärnan, till exempel nybildning av synapser och utväxt av axoner. Därför är astrocyternas nanofilamentproteiner potentiella målmolekyler för utvecklandet av nya behandlingsstrategier för sjukdomar i CNS.

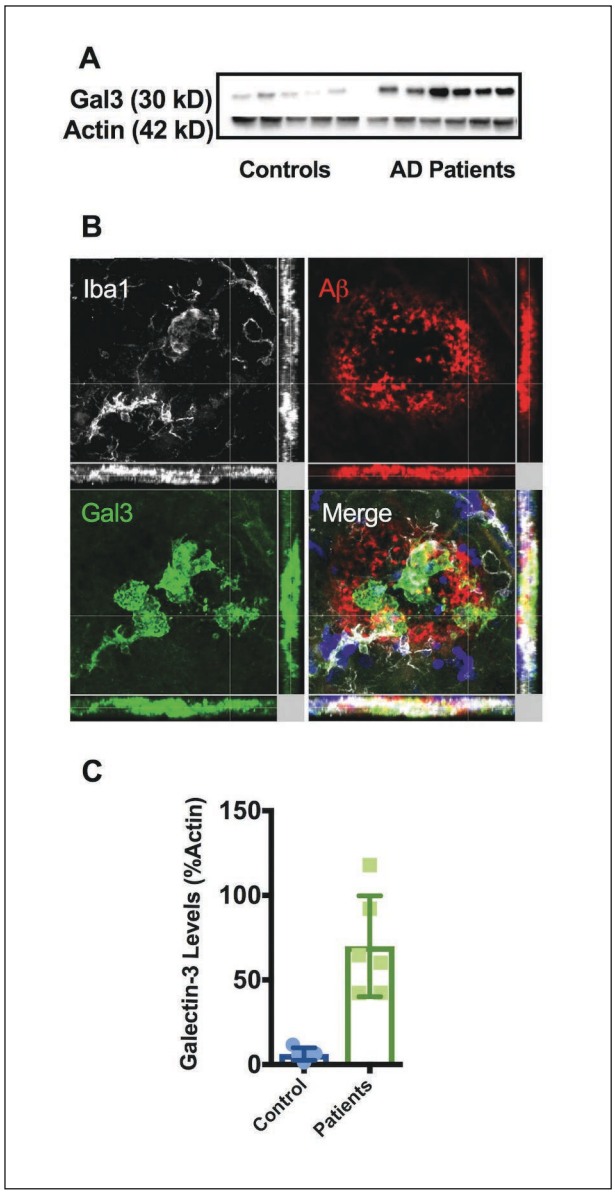
Det brinner i hjärnan!

Jakten på gnistan för att förhindra utvecklingen av Alzheimers sjukdom

”Hjärnans mikrogliaceller är en del av immunförsvaret som finns i hjärnan och reagerar därför kraftigt vid till exempel infektioner och kan ge upphov till inflammation i hjärnan, det vill säga neuroinflammation.”

Vid Alzheimers sjukdom ansamlas bland annat amyloida plack utanför nervcellerna. När vårt medfödda immunförsvar upptäcker placket aktiveras hjärnans immunrespons. I denna mekanism verkar proteinet galectin-3-proteinet spela en stor roll. Kan inhibering av galectin-3 vara en ny behandling av Alzheimers sjukdom? Det är en fråga som **Tomas Deierborg**, docent vid Lunds universitet, hoppas finna svaret på.

För några årtionden sedan trodde man att hjärnan bestod av nervceller och att dessa satt ihop med hjälp av stödjeceller, så kallade gliaceller, som i princip var som ett ”lim” för att hålla ihop nervcellerna (glia härrör från grekiskan, jfr *eng* glue). Nu vet vi att dessa gliaceller har en viktig funktion för att hjärnan skall fungera och att dessa celler är delaktiga i utvecklingen av flera av hjärnans sjukdomar.[1] På mitt laboratorium, Experimentell Neuroinflammation, studerar vi framför allt de minsta av dessa gliaceller som heter mikroglia och som motsvarar makrofager i andra delar av kroppen. Hjärnans mikrogliaceller är en del av immunförsvaret som finns i hjärnan och reagerar därför kraftigt vid till exempel infektioner och kan ge upphov till inflammation i hjärnan, det vill säga neuroinflammation.



Figur 1. A) Mängden av galectin-3 i hjärnor från alzheimerpatienter är tio gånger högre än hos individer som inte haft någon demenssjukdom. Proteinmätning är gjort med western blot och alla individer har ungefär samma ålder. B) Plack av beta-amyloid i hjärnsnitt från alzheimerpatienter. Mikroglia (Iba1, vit) samlas i anslutning till plack (Aβ, röd) och de mikrogliaceller som är i anslutning till placken uttrycker galectin-3 (Gal3, grön). Dessa mikrogliaceller med galectin-3 finns uteslutande just där det finns plack.

Trots att de är hjärnans minsta celler, har det visat sig att just dessa celler tros vara avgörande för utvecklingen av Alzheimers sjukdom.[2] Hur kan vi då veta att dessa celler spelar en viktig roll för utveckling av Alzheimers sjukdom? Genom att studera arvsmassan hos patienter med Alzheimers sjukdom och jämföra med friska personer har forskare visat att förändringar av gener kopplade till just mikrogliaceller ger ökad risk att drabbas av denna demenssjukdom.[3,4]

Vid Alzheimers sjukdom, som är vår vanligaste demenssjukdom, bildas så kallade plack av beta-amyloid. Dessa plack/proteinaggregat av beta-amyloid liknar märkligt nog ämnen som bakterier kan bilda. Det är därför inte så konstigt att om dessa plack bildar strukturer som påminner om bakterier, så är det naturligt att mikrogliaceller reagerar kraftigt då de upptäcker dessa plack och skapar inflammation i hjärnan som är skadlig. Med andra ord jobbar många forskare efter hypotesen om att inflammation i hjärnan kan bidra till att Alzheimers sjukdom utvecklas.

Hur gör vi då för att stoppa denna inflammation och mildra/bota Alzheimers sjukdom?

På labbet har vi tidigare sett att ett ämne som de här mikrogliacellerna bildar, galectin-3, kan påverka hjärnskada. Vi har tidigare visat att vid stroke bildas detta ämne specifikt av mikrogliaceller i det skadade området och binder in till en receptor som är central vid inflammation (TLR4, vars upptäckt belönades med Nobelpriset 2011).[5] Om vi tog bort galectin-3 blev hjärnskadan mindre och vi kunde se att galectin-3 bildades av de mikrogliaceller som är kraftigt inflammatoriskt aktiva. Med andra ord de allra farligaste och mest destruktiva mikrogliacellerna bildade detta ämne.

KAN GALECTIN-3 SPELA EN ROLL VID ALZHEIMERS SJUKDOM?

Eftersom inflammation i hjärnan hos alzheimerpatienter tros pågå under många år, innan patienterna får sin diagnos, skulle galectin-3 kunna var ett intressant utgångsläge för behandling.

För det är just betydelsen av tidig behandling som tros vara avgörande för att behandlingen fungerar och anledningen till att så många kliniska läkemedelsstudier inte fungerat för alzheimerpatienter.[6]

Kan det vara så att galectin-3 kan var en gnista som startar inflammationen i hjärnan hos alzheimerpatienter? Just värme/eld är typiskt för inflammation så i detta fall skulle man kunna jämföra med en gnista som startar den brand i hjärnan som leder till att nervcellerna dör vid Alzheimers sjukdom.

För att se om galectin-3 kan vara en gnista, eller bov i inflammationsdramat vid Alzheimers sjukdom, började vi med att studera hjärnor från alzheimerpatienter (samarbete med neuropatolog Elisabeth Englund) och jämföra dem med friska hjärnor (från patienter som avlidit på grund av annan orsak som levt lika länge). Vi vet att ålder är en av de största riskfaktorerna för Alzheimers sjukdom så det är viktigt att jämföra vävnad från patienter som är lika gamla.

När vi studerade mängden galectin-3 i hjärnan gjorde vi en häpnadsväckande upptäckt. I tinningloben, som är den hjärnregion som framför allt är drabbad vid Alzheimers sjukdom, mätte vi att det var tio gånger så mycket av galectin-3 [Figur 1a]! Kan det var så att de plack av beta-amyloid som är vanligt förekommande i alzheimerhjärnor satt igång denna inflammation? Detta skulle i sådana fall betyda att vi skulle kunna hitta mikrogliaceller runt placken och att dessa mikroglia skulle visa sig innehålla galectin-3. Genom att färga hjärnsnitt med en metod som kallas immunohistokemi kan man se förekomsten av specifika protein, till exempel galectin-3.

Med spänning färgande vi hjärnsnitt för att kunna se både mikrogliaceller, plack och det inflammatoriska ämnet galec-

tin-3. Gissa om vi blev glada när vi tittade i mikroskopet och kunde se, att precis som vi hade trott, fanns det aktiverade mikrogliaceller runt placken i hjärnan. Och dessa innehöll massor av galectin-3 [Figur 1b]! Det verkade onekligen så att mikrogliaceller ansamlas runt placken och att de bildade galectin-3, vilket knappt förekom i några andra mikrogliaceller, förutom de som var i kontakt med placken.

Nu kommer vi till den stora utmaningen. Hur visar vi att galectin-3 kan spela en roll i utvecklingen av Alzheimers sjukdom?

Flera fenomen kan samexistera i både tid och rum utan att egentligen spela någon väsentlig roll för utveckling av sjukdomen, så vår nästa uppgift var att designa experiment för att studera om galectin-3 hade en roll i sjukdomsprocessen.

För detta ändamål använde vi oss av alzheimermöss, det vill säga möss som har genmodifierats för att bilda plack genom att de mänskliga gener som ger upphov till Alzheimers sjukdom satts in i musens arvsmassa. Genom att titta på hur nivåerna av galectin-3 förändrades med stigande ålder i dessa möss fann vi att mängden galectin-3 ökade ju äldre mössen blev. Dessutom fann vi att det var färre mikrogliaceller runt placken i de möss som saknade galectin-3. Med stigande ålder och ökad mängd plack blev nivåerna av galectin-3 högre. Även om detta inte säger något om funktionen av galectin-3 så visar det att mössens sjukdom påminner om utvecklingen av sjukdomen hos människa. När vi sedan studerade hjärnvävnad från dessa möss i mikroskop fann vi exakt samma mönster som i de mänskliga alzheimerhjärnorna:

Placken var omringade av mikrogliaceller som uttryckte galectin-3! Vi har nu en bra musmodell som vi kan använda för att studera funktionen av galectin-3 och dess roll för sjukdomsmekanismer kopplade till Alzheimers sjukdom. Nästa steg i vår forskning var att korsa/para dessa alzheimermöss med möss som saknade galectin-3. Om galectin-3 är boven i sjukdomsdramat vid Alzheimers sjukdom borde möss som inte har genen för det inflammatoriska proteinet galectin-3 uppvisa mindre sjukdomssymtom såsom mindre/färre plack, mindre inflammation och sämre minne. Spända och förväntansfulla fick vi vänta in musaveln tills vi hade tillräckligt många alzheimermöss i rätt ålder och lika många alzheimermöss som saknade galectin-3.

Kunde det vara så att alzheimermössen som endast saknade galectin-3 kunde vara skyddade …?

Jajamensan! Vi blev såklart positivt överraskade då vi slutligen kunde göra alla analyser av både hjärnvävnad och beteende hos mössen. Vi fann nämligen att alzheimermössen utan galectin-3 hade bättre minne när vi studerade dem i en vattenlabyrint där de skulle komma ihåg var en dold plattform var gömd. I detta test som görs i en rund bassäng fann vi att alzheimermössen utan galectin-3 lättare och snabbare kunde hitta tillbaka till en plattform som de tidigare hade lärt sig lokalisationen av. Att som forskare få så tydlig data från beteendetest betyder så klart oerhört mycket. Till sy-vende och sist så är det minnet som sviktar hos patienten och därför är detta så klart viktiga resultat. Men hur såg det då ut i hjärnan på dessa alzheimermöss som saknade galectin-3?

Jo, flera positiva saker var förändrade: Vi fann mindre och färre plack i hjärnan, cirka 1/3 jämfört med möss som fortfarande hade galectin-3. Även nivåerna av de lösliga formerna av beta-amyloid i hjärnan var flera gånger lägre. Många hjärnforskare tror nämligen att de lösliga formerna av beta-amyloid (det vill säga de som inte finns i placken) är farligast och mest skadliga för hjärnan. Vi lyckades även få ut ryggmärgsvätska från mössen och såg där en ökad nivå av beta-amyloid i de alzheimermöss som saknade galectin-3. Ökad? Men kan det stämma att det är färre plack av beta-amyloid i hjärnan, men ökad mängd av lösligt beta-amyloid i ryggmärgsvätska?

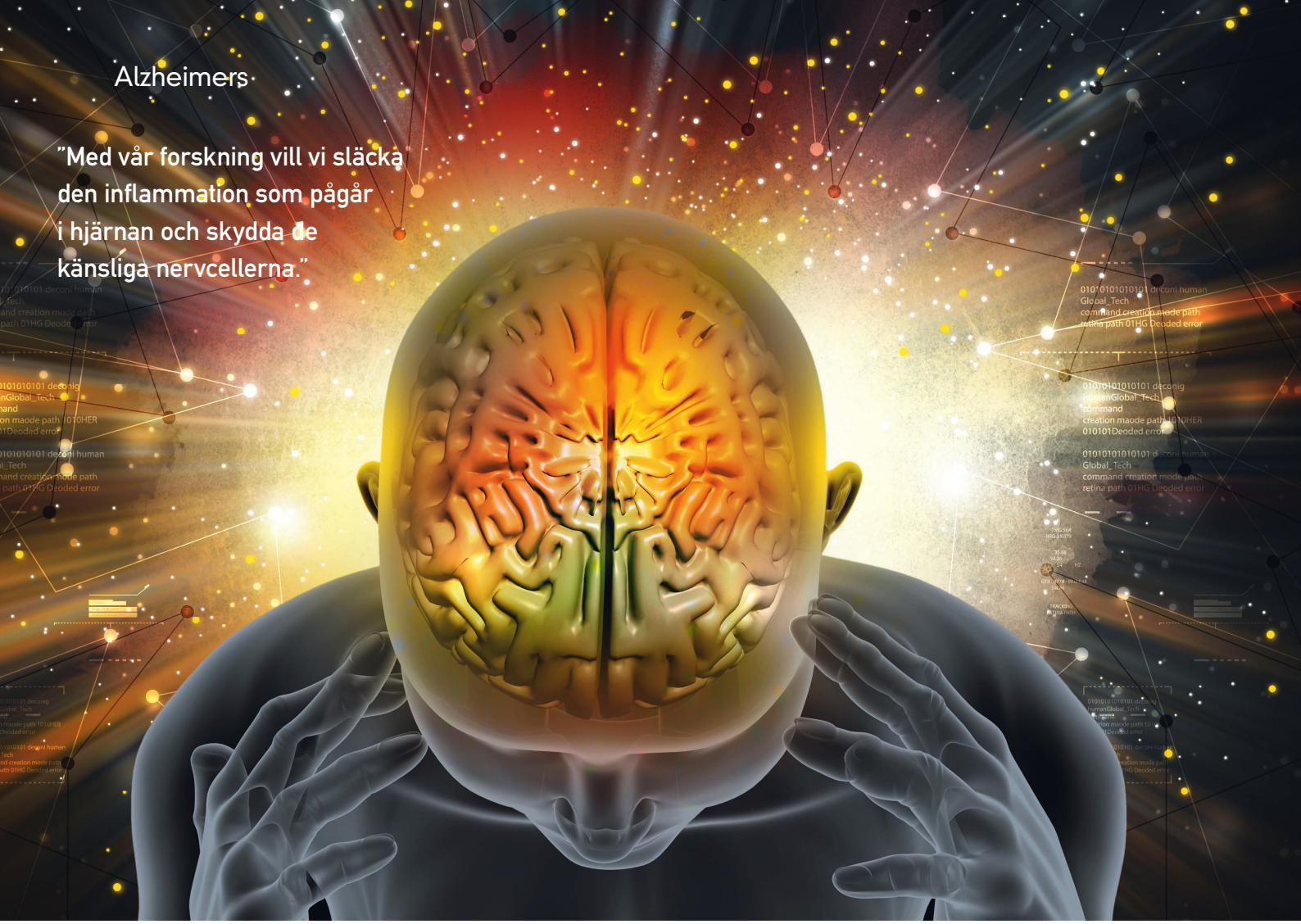
Jo, så är det även hos alzheimerpatienter. Medan placken blir fler i hjärnan så minskar nivåerna i ryggmärgsvätska. Alltså, låga nivåer av beta-amyloid i ryggmärgsvätska tyder på mer plack i hjärnan. Och dessa resultat känns så klart robust för en experimentell forskare att se att mössen beter sig på samma sätt som hos människa.

> ”Det verkade onekligen så att mikrogliaceller ansamlas runt placken och att de bildade galectin-3, vilket knappt förekom i några andra mikrogliaceller, förutom de som var i kontakt med placken.”

VARJE FORSKARE DRÖMMER OM ATT GÖRA SKILLNAD

Och hur såg inflammationen ut i hjärnan på de alzheimermöss som saknade galectin-3? När vi mätte förekomst av inflammatoriska ämnen (till exempel cytokiner) var de lägre i de alzheimermöss som inte hade galectin-3. För att titta närmare på hur mikrogliacellerna reagerade vid närvaro av beta-amyloid studerade vi dem separat i odlingsflaskor. Mycket riktigt kunde vi se att de började producera galectin-3 när vi utsatte dem för beta-amyloid. Och detta stämmer överens med den ökning av galectin-3 som vi sett i mus- och människohjärna vid Alzheimers sjukdom. Mikroglia börjar producera galectin-3 vid närvaro av beta-amyloid.

Varje forskare drömmer om att kunna göra skillnad och att hitta en medicin som kan hjälpa patienterna. Det finns inget läkemedel just nu som används för att blockera galectin-3. Däremot har vi samarbete med forskare på Lunds universitet som gör inhibitorer för galectin-3 (kemiprofessor Ulf Nilsson) och som studerar dessa inhibitorers effekt (biokemiprofessor Hakon Leffler). Undra om dessa inhibitorer/blockerare kan förändra inflammation hos mikroglia? Vi tillsatte beta-amyloid till odlingsflaskorna med mikrogliaceller och även tillsammans med inhibitor av galectin-3. Och resultaten vi fick var precis vad vi väntat oss. Galectin-3-inhibitorn gjorde så att inflammationen minskade hos mikrogliacellerna. Ett ytterligare intressant fynd var att cellerna började bilda mer av ett ämne som kan bryta ner placken (enzymet IDE-1) efter behandling med galectin-3-



inhibitor. Och visst vore det fantastiskt om man med ett läkemedel både kunde göra mikrogliacellerna snällare mot nervcellerna (mindre inflammation) och samtidigt få dem att bryta ner placken! Spännande! Så spännande att vi även tittade på hjärnvävnaden från de alzheimermöss som saknade galectin-3. Och mycket riktigt. Även i dessa möss fann vi högre mängd av det enzym som kan bryta ner placken!

Som forskare vill man gärna förstå bakomliggande mekanismer. Och i vårt fall är det att förstå hur galectin-3 kan ha denna effekt. För att kunna göra lite mer kvalificerade gissningar studerade vi hur inflammatoriska gener kan gå upp eller ner och hur denna genreglering kan vara förändrad i hjärnan hos möss utan galectin-3. Här fann vi förändringar av flera inflammatoriska gener, och även gener som kopplade till ”dålig/destruktiv” mikroglia. Vi kunde även se att vissa gener var kopplade till en viss receptor som är känd för att vara involverad i Alzheimers sjukdom, den så kallade TREM2-receptorn, som sitter på cellytan och styr cellens beteende. Utan att gå in på för mycket forskningsdetaljer följde vi även upp detta spår; om galectin-3 kunde binda in till TREM2-receptorn. Och visst blev vi slagna av tydligheten från våra laboratorieresultat när vi fann att en viss del av galectin-3-molekylen (den del som tros stå för den inflammatoriska effekten) kunde binda in starkt till TREM2-receptorn. Och kanske kan det vara en del av den effekt som galectin-3 har i Alzheimers sjukdom.

VILKA SLUTSATSER KAN MAN DRA?

Sammanfattningsvis kan vi dra slutsatsen att galectin-3 som bildas av hjärnans mikroligaceller har en negativ effekt på de sjukdomsprocesser som vi vet är kopplade till Alzheimers sjukdom. Vi har studerat möss med avsaknad av galectin-3 och även studerat hämmare som eventuellt skulle kunna användas som framtida läkemedel och sett positiva effekter. Finns det något ytterligare sätt för oss att studera om galectin-3 kan ha en effekt på Alzheimers sjukdom hos människa?

Genom framgångsrikt samarbete med forskare i Sevilla i Spanien (Jose Luis Venero, Javier Vitorica), som har varit en viktig del i hela denna studie, visade det sig att en samarbetspartner var gift med en genetiker som studerade genvariation och koppling till olika sjukdomar. Kanske det kan finnas vanliga förändringar (SNP, små variationer i gener kopplade till förändring av ett baspar) kopplade till galectin-3-genen? En enkel sökning i databaser för personer med Alzheimers sjukdom och friska individer, där arvsmassan analyserats visade att dessa små genetiska förändringar i anslutning till genen för galectin-3 ökar risken att drabbas av Alzheimers sjukdom!

Cirkeln är sluten, allt från människa, mus och mikrogliaceller tyder på att galectin-3 är kopplat till Alzheimers sjukdom.

Och vad är då nästa steg i vår forskning? Drömmen för en forskare som studerar sjukdomar är såklart att hitta nya

behandlingsmöjligheter. Kanske hämmare/blockerare av galectin-3 kan fungera som behandling av Alzheimers sjukdom? Vi hoppas att vi skall kunna gå vidare med våra studier. Både att kartlägga de underliggande mekanismerna och även testa hämmare/blockerare av galectin-3 som så småningom kanske kan komma alzheimerpatienter till godo.

Mer forskning behövs för att kunna hjälpa alla de människor som förlorar sitt jag på grund av att minnet sviker dem. En funktion av vår hjärna som påverkas tidigt i Alzheimers sjukdom. Med vår forskning vill vi släcka den inflammation som pågår i hjärnan och skydda de känsliga nervcellerna. Vi vill ge de drabbade ett bättre avslut och de anhöriga en möjlighet att minnas den person som fanns innan demenssjukdomen slog till.

Studien i sin helhet är publicerad i Acta Neuropathologica 2019 Aug;138(2):251-273. PMID: 31006066

TOMAS DEIERBORG
Docent och forskare i neuroinflammation, Lunds universitet
tomas.deierborg@med.lu.se

REFERENSER

1. Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. Nat Rev Immunol 2014; 14(7):463-77. doi: 10.1038/nri3705.

2. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2015; 14(4):388-405.

3. Nott A, Holtman IR, Coufal NG, Schlachetzki JCM, Yu M, Hu R, et al. Brain cell type-specific enhancer-promoter interactome maps and disease risk association. Science 2019 Nov 14. pii: eaay0793. doi: 10.1126/science.aay0793. [Epub ahead of print].

4. Meyer-Luehmann M, Prinz M. Myeloid cells in Alzheimer's disease: culprits, victims or innocent bystanders? Trends Neurosci 2015; 38(10):659-668.

5. Burguillos MA, Svensson M, Schulte T, et al. Microglia-Secreted Galectin-3 Acts as a Toll-like Receptor 4 Ligand and Contributes to Microglial Activation. Cell Rep 2015; 10(9):1626-1638.

6. Golde TE, DeKosky ST, Galasko D. Alzheimer's disease: The right drug, the right time. Science 2018; 362(6420):1250-1251.

Instruktionsfilmer
inom **NEUROLOGI**

– för dig och dina patienter

Även som APP

***Ett* enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning**

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se

Bengt Winblad – Spindeln i Alzheimer

forskningens ***nät***

I slutet av augusti tillkännagavs att Bengt Winblad får ”2019 European Grand Prix for Research” av La Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. Han benämner priset som en av karriärens höjdpunkter – och det är en mycket innehållsrik karriär han har att plocka från. Intensivt fokus på forskning och klinik sedan början av 1970-talet, har gjort honom internationellt erkänd.

Yrkesvalet beskriver Bengt som en slump. Livet bestod mest av fotboll och ishockey, när det var dags att välja inriktning på de högre studierna.

– Jag visste inte vad jag skulle bli och umgicks med tre vänner som alla sa att de tänkte studera till läkare. Så då gjorde jag det också, förklarar Bengt Winblad.

Den första delen av utbildningen gick han i Wien, därefter tog han sin läkarexamen i Umeå 1971. Raskt vidare till doktorandstudier där valet av område skedde efter noga övervägande.

– Det var ett strategiskt beslut utifrån vilket område som hade tunga kliniska behov. Valet föll på geriatriken även om

Stora kliniska behov gjorde att forskning inom demens blev Bengts val.

”Även om Bengt menar att slumpen många gånger avgjort, är det också tack vare förmågan att agera strategiskt som han lyckats sätta geriatriken i fokus.”

jag kunde se behov inom andra områden som stroke.

Sedan 1981 är han professor i geriatrik. Även om Bengt menar att slumpen många gånger avgjort, är det också tack vare förmågan att agera strategiskt som han lyckats sätta geriatriken i fokus.

– Om sjukhusledningen ville ha ett möte hörde jag alltid efter hur många de skulle vara. Sedan såg jag till att ta med mig en fler från min klinik. Det fick till resultat att ”Oj, vad många de är där på geriatriken”. Så småningom ledde jag åtta avdelningar på Huddinge sjukhus

från att ha startat med en avdelning 10 år tidigare.

Hälsoekonomin har alltid funnits med som underlag till Bengts vägval för klinikerna. Tillsammans med kollegor som är duktiga på att göra dessa beräkningar, tog han fram siffror för att övertyga ledningen att följa hans idéer.

Det strategiska tänkandet har också bidragit till läkemedelsutveckling inom Alzheimers sjukdom och inte minst att starta upp och leda många samarbeten. Samarbeten som inte bara satt geriatriken på kartan, i Sverige och internationellt. De har också fört forskningen på området längre fram än vad den varit annars.

– European Alzheimer Disease Consortium var jag med om att initiera och har lett konsortiet i 19 år. Det har varit oerhört värdefullt för forskningen på området i Europa. Hittills har vi haft möten i 38 olika städer. Hoppas att det lever kvar nu när jag lämnar ledarpositionen.

Dessutom har han varit med och startat vad som i dag är världens största kongress inom Alzheimer, AAIC (Alzheimer's Association International Conferences).

JAKTEN PÅ EFFEKTIVA LÄKEMEDEL GÅR VIDARE

Det talas om en kommande epidemi inom Alzheimers sjukdom och antalet personer som insjuknar stiger för varje år. Bengt har i allra högsta grad varit med och drivit på läkemedelsutveck-

Cirka 200 doktorander har Bengt Winblad handlett.

Nya läkemedel mot Alzheimers sjukdom är en av Bengts drivkrafter.

”Sedan flytten till BioClinicums lokaler i Solna, har han släppt annan forskning till förmån för grundforskningen.”

lingen. Han minns när han började inom geriatriken att det inte fanns mycket i läkemedelsväg att erbjuda patienterna. Utvecklingen gick därefter framåt och han var med och tog fram den första generationens läkemedel mot Alzheimer, bland andra Memantine.

Men fler alternativ behövs och det är här Bengt lägger sitt forskningsfokus i dag. Han håller ett högt tempo i sitt laboratorium som i dag finns i helt nya lokaler på Karolinska Universitetssjukhusets område i Solna. Bengt har haft

sin bas i Stockholm sedan 1987, då representanter för Stockholms läns landsting och Karolinska Institutet ringde och ville värva honom från Umeå.

– Jag var lite chockad när jag kom till Huddinge. Det var ju bara ett sjukhus medan miljön i Umeå såg helt annorlunda ut rent akademiskt. Umeå var också en stad som underlättade familjelivet, då det var nära till allt.

Chocken lade sig så småningom och Bengt såg under sina 30 år i Huddinge till att geriatriken fick ökad uppmärksamhet. Han ledde där den största forskningskliniken i landet. Länge var han engagerad i grundforskning, epidemiologi, klinisk forskning samt vårdforskning. Sedan flytten till BioClinicums lokaler i Solna, har han släppt annan forskning till förmån för grundforskningen. Drömmen att ta fram ett nytt läkemedel mot Alzheimer hägrar.

– Vi behöver fler läkemedel. Samhället kommer inte att klara den ekonomiska bördan från det förutspådda antalet alzheimersjuka.

Forskningen är fokuserad på att vända den förlust av synapser som sker i Alzheimers sjukdom. Synapserna har stora mängder mitokondrier, kritiska för att skapa energi till cellens aktivitet. Om mitokondrierna inte överlever, betyder det slutet för nervcellen. Det är också för detta projekt forskargruppen har fått sitt anslag från Vetenskapsrådet. Gruppen är noga med att det ska vara en enkel administration av det kommande läkemedlet, kravet är att det ska tas peroralt. En utmaning eftersom molekylen ska passera både blodhjärnbarriären och in i nervcellen för att ha effekt.

”Nätverkande är alltså nyckeln igen, detta Bengt så framgångsrikt ägnat sig åt, för att hjälpa kunskapen inom området ta kliv framåt.”

– Vårt target är heat shock-proteiner tillsammans med sina co-chaperoner. Vi har kristalliserat fickan där vi vill binda läkemedelskandidater och nu går vi vidare tillsammans med ett par andra forskargrupper för att nå ända fram.

I Riga syntetiseras läkemedelskandidaterna, ett laboratorium i Göttingen hjälper till med NMR (nuclear magnetic resonance) av proteinet som är målet för det tänkta läkemedlet och i Madrid jobbar en tredje grupp för att ta reda på vilka isoformer av tauproteinet som påverkar mitokondrien negativt.

Nätverkande är alltså nyckeln igen, detta Bengt så framgångsrikt ägnat sig åt, för att hjälpa kunskapen inom området ta kliv framåt. Denna förmåga har säkerligen varit avgörande när rollerna som ledare för Swedish Brain Power tillföll Bengt Winblads forskningskonsortium. Detta projekt, finansierat av bland annat Knut och Alice Wallenbergs stiftelse, delade ut 20 miljoner kronor under 10 år. Syftet var att stötta grupper inom forskningsområdet och svenska samarbeten. Projektet är ett av de som Bengt är mest stolt över och har bland annat lett till att i stort sett samtliga internationella läkemedelsstudier i fas I och fas II förlagts till Sverige.

FOTBOLLEN INSPIRERAR ROLLEN SOM CHEF

Bengt är mycket fotbollsintresserad och har själv spelat, både hans pappa och bror spelade på hög nivå. Uppvuxen i Abrahamsberg i Stockholm är det Brommapojkarna som ligger honom varmast om hjärtat och han går gärna och ser lagets matcher. Kunskaperna inom fotboll har han också användning för som chef, han beskriver sig som en coach till sin forskargrupp.

– Jag är en snäll coach, stöttande. I min verktygslåda finns både morot och piska beroende på vad som behövs.

En av hans stora drivkrafter är doktoranderna; det har hunnit bli ungefär 200 stycken genom åren.

– Det är mycket givande att se doktorander inom alla olika forskningsområden växa upp. Sedan gillar jag fest och att det ska finnas anledningar att fira, ler Bengt.

Han vet förstås ett och annat om vad som krävs för att lyckas inom det akademiska.

– Det har mindre med begåvning att göra än man kan tro. De mest begåvade tröttnar efter ett tag och försvinner. Nej, förutom begåvning är det uthållighet som krävs inom forskningen. Jag har blivit mycket noggrannare i mitt urval av medarbetare med åren.

Dessutom uppmanar han andra svenskar att ta för sig, något han själv tycker att han har haft lätt för.

– Svenskarna sitter relativt tysta på kongresser trots att de ofta är de som vet mest och som har mest data bakom sina påståenden. Vi borde synas och höras mer!

INTRESSERAD KLINIKER

Den långa kliniska erfarenheten har lärt honom vad som är det viktigaste för den enskilda patienten.

– Patienten och anhöriga har behov av att känna trygghet och kontinuitet i vården. Träffa samma läkare. De behöver känna att deras minnesproblem tas på allvar och att de får en ordentlig utredning. En tidig diagnos kan hjälpa till att lindra oron och tydliggöra förloppet. Då kan vi också ge råd till familjen och förklara patientens beteende.

Han anser att läkare bör vara intresserade av de äldre och följa upp dem genom hela vårdkedjan.

– Inom neurologin finns mycket kompetens att diagnostisera skador på hjärnan, kanske bör man ibland fråga sig om det kan vara något annat som ligger bakom symtomen? Intresset för patienten är det viktigaste.

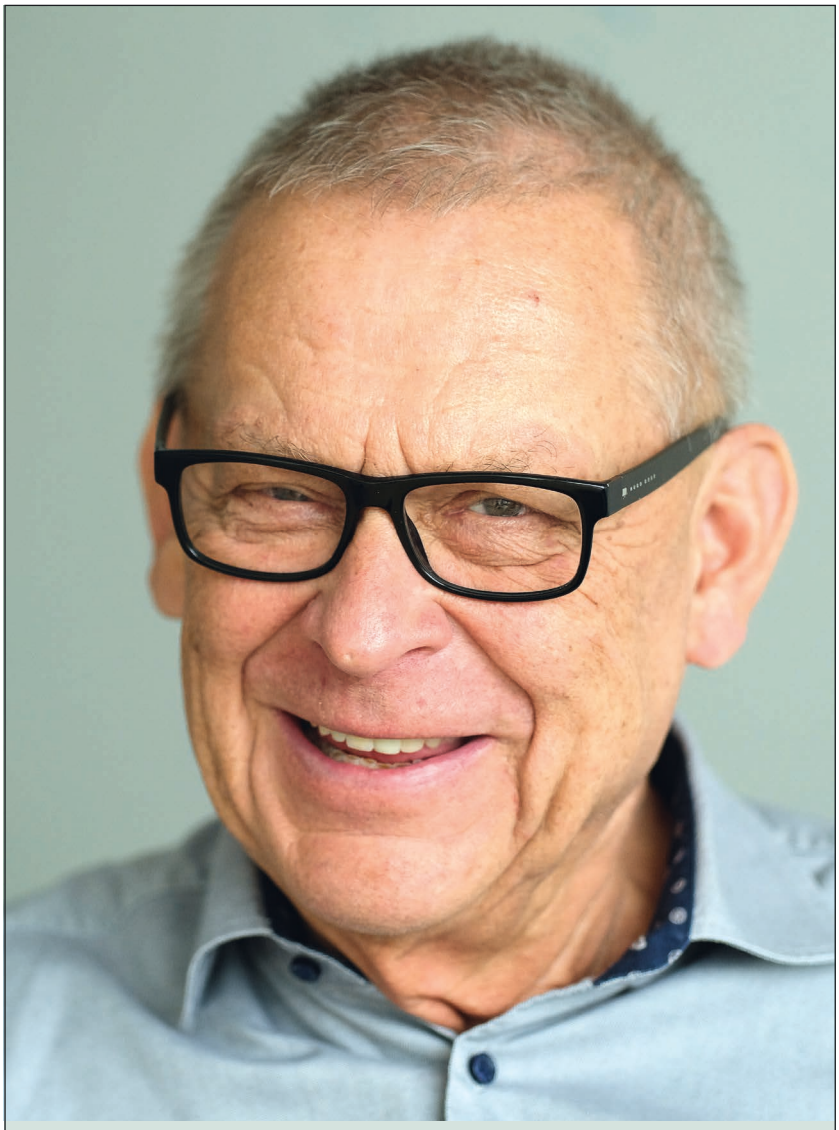
ÖVERLEVER INTE UTAN FIGHT

Medgångarna har under karriären klart övervägt motgångarna. De senare vänder han snarare till något positivt, som en lärdom.

– Man kan inte alltid vinna, menar han.

Trots det gör han mycket för att inte förlora och vinnarskallen är stark. Otaliga nätter har han använt för att stångas med andra forskare som kämpar om samma anslagspengar.

– Det händer inte lika ofta längre men i natt var jag vaken över en ”fight”. Det är möjligt att vissa tror sig se chansen att flytta fram sina positioner nu när jag är äldre. Min fru sa till mig att ”Du behöver fighterna, utan dem överlever du inte”. Hon är mycket klok, min fru.



FAKTA: BENGT WINBLAD

Professor i geriatrik vid institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle vid Karolinska Institutet.

Prisad svensk forskare och kliniker inom alzheimerområdet. Senast i augusti fick han Grand Prix av La Fondation pour la Recherche sur Alzheimer.

Disputerade 1975 vid Umeå universitet och fick där titeln professor i geriatrik 1981. Verksam vid Karolinska Institutet sedan över 30 år.

Forskningen har varit inom grundforskning, epidemiologi, klinisk forskning och vårdforskning. Är i dag fokuserad på grundforskning och läkemedelsutveckling inom Alzheimers sjukdom.

KATARINA FORNANDER, frilansjournalist
Foto: SÖREN ANDERSSON

Bengt har skapat flera forum där Alzheimersforskare kan mötas.

Seglivade förställningar gav

För femtio år sedan, år 1969, slopades äktenskapshinder för epileptiker som antogs ha en ärftlig epilepsi i Sverige. Den medicinska utvecklingen med nya möjligheter till bland annat diagnostik som hade skett under 1900-talet kom äntligen att få genomslag i politiska beslut. Men trots den ökade kunskapen och riksdagsbeslutet levde fortfarande gamla föreställningar mot epileptiker kvar i samhället, något som inte minst visade sig när det gäller möjligheter för personer med epilepsi att kunna få en anställning. I denna artikel av historikern **Johanna Ringarp** får vi en tillbakablick kring hur samhällets syn på epilepsi förändrats.

epileptiker yrkesförbud

I ett pågående forskningsprojekt *Sjukdom som samhällsfara. Epilepsi i Sverige 1930-2000* undersöker två forskare epilepsins historia i Sverige under 1900-talet.[1] I fokus står de förändringar som skedde i synen på epilepsi – från särställning till en neurologisk diagnos bland andra – och vilka faktorer som har varit av betydelse för utvecklingen. I denna artikel belyses de fördomar som fanns mot epileptiker under 1900-talet genom ett fall med en kvinnlig barnsköterska som under 1970-talet fick yrkesförbud.

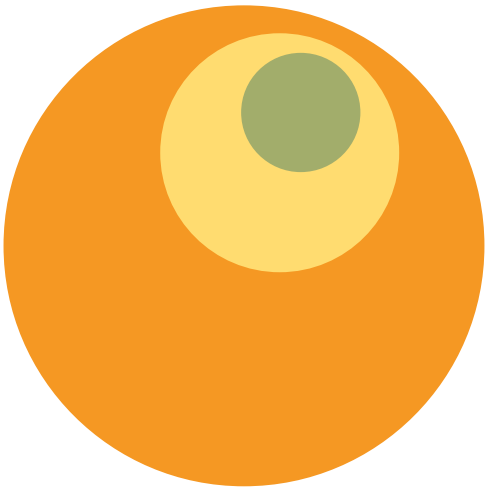
EN FARA FÖR BARNEN

Den 29 januari 1975 fanns i *Aftonbladet* en artikel med rubriken ”Är hon farlig för barnen?”. I artikeln beskrivs hur en 26-årig kvinna – som vi kan kalla Stina – direkt efter sin utbildning till barnsköterska hade fått arbete på ett daghem i Stockholm stad. Stina var glad, det var i hård konkurrens som hon hade kommit in på och sedan tagit examen på barnsköterskeskolan. Hon hade, trots sjukdomen, varit hoppfull för framtiden då hon trots sin epilepsi först hade kommit in på utbildningen och därefter direkt fått ett arbete. Så hände det ofattbara som gjorde att hennes liv slogs i spillror. En tjänsteman från staden ringde upp henne och sa: ”(V)i har hört att du har epilepsi, därför måste du sluta redan den här veckan. Du är farlig för barnen”.[2]

Yrkesförbudet som Stina råkade ut för handlade om att man vid anställning vid fast statlig och kommunal tjänst behövde vara fullt frisk. Denna bestämmelse varade ända fram till 1985. I det friskintyg som både den sökande och en läkare behövde sammanställa fanns bland annat en fråga om kategorin nerv- och sinnessjukdom, till vilken epilepsi ansågs tillhöra med. Utifrån denna bestämmelse ansågs det troligen att man som lärare eller barnskötare kunde utgöra en fara, för vad skulle hända med barnen om läraren eller barnskötaren fick ett anfall under arbetstid?

Att Stina från början hade varit öppen med sin sjukdom, och skickat med intyg vid ansökning till barnsköterskeskolan, eller att hon hade klarat av utbildningen, var enligt artikeln i *Aftonbladet* inget godtagbart argument för att få behålla arbetet. Inte heller att barnskötare var ett bristyrke var ett skäl för att ha fortsatt anställning. ”En epileptiker kan inte vara ansvarig för barn”, var svaret hon fick. Istället blev hon anvisad en arbetsmarknadskurs för kontorister. Stina frågade sig då, varför hade hon för det första kommit in på utbildningen om hon sedan inte fick arbeta med barn? Och vad var det som gjorde att epileptiker passade för vissa yrken men inte för andra?

”Utifrån denna bestämmelse ansågs det troligen att man som lärare eller barnskötare kunde utgöra en fara, för vad skulle hända med barnen om läraren eller barn skötaren fick ett anfall



MEDICINSKA FORSKNINGEN HADE GÅTT FRAMÅT

Händelsen med Stina skedde alltså på 1970-talet, det vill säga efter det att äktenskapsförbudet för epileptiker hade hävts. Dessa båda hinder knyter dock an till varandra. I samband med att en förnyad äktenskapsbalk diskuterades under 1960-talet, väcktes ett hopp inom *Riksförbundet för svensk epileptikervård* att även andra särbehandlande åtgärder mot epileptiker skulle slopas. I sitt yttrande över den statliga offentliga utredningen om äktenskapsrätt skrev förbundet att äktenskapsförbudet för epileptikerna visade att 1915 års idéer som tog fasta på ”rashygieniska synpunkter” fanns kvar i Sverige på 1960-talet. Och detta trots att den medicinska forskningen hade gått framåt sedan dess. Förbundet menade också att frågan om upplysningsplikten för epileptiker borde tas bort.[3]

Just forskningens framsteg och bättre mediciner var två parametrar som man inom *Riksförbundet för svensk epileptikervård* ofta hänvisade till i sitt medlemsblad för att visa på att utvecklingen gick framåt och att det förhoppningsvis snart skulle kunna vara möjligt för epileptiker att leva ett liv som alla andra. När styrelsen på sitt möte i december 1968 kunde meddela att propositionen skulle behandlas i riksdagen den 12 december, var glädjen följaktligen stor. Riksdagen biföll propositionen och epilepsi var därefter inte längre något hinder för äktenskap.

FÖRÅLDRADE ATTITYDER

När äktenskapshinder var borta, vändes blicken allt mer mot yrkeshinder för epileptiker, eftersom svårigheten för epileptiker att få en tjänst fortfarande fanns kvar. I 1968 års lärarhögskolestadga stod det att bara den som var ”(F)ri från sjukdom eller handikapp som medför olämplighet för lärartjänsten”, kunde antas som lärarstuderande. Vidare stod det i stadgan att det skulle göras en bedömning av hälsotillståndet hos de sökande. Bland sjukdomstillstånd som ofta medförde hinder för antagning som lärarstuderande nämndes ”sjukdom med kramper eller absenser då anfallsfri tidsperiod med eller utan behandling understiger två år eller om undersökningen utvisar förekomst av grövre psykisk rubbning”.[4] Denna paragraf kom att diskuteras ingående av *Riksförbundet för svensk epileptikervård* under 1970-talets början, då de menade att två års anfallsfrihet som stod som gräns i stadgan var ett godtyckligt valt tidsspann och att Skolöverstyrelsen stod för en föråldrad attityd.[5]

Liknande synpunkter angående tvåårsgränsen framförde även fyra riksdagspolitiker från Högerpartiet och Centerpartiet i en motion till Riksdagen 1971. De menade att stadgan borde ändras ”så att intyg om antagningslämplighet från såväl den sökandes läkare som av skolstyrelsens läkare må vara till fyllest för antagning vid lärarhögskola”. När det gällde tillträdet till lärarhögskolan påpekade Socialutskottet i sitt svar till motionen, att en person med epilepsi i januari 1971 hade blivit antagen som lärarstuderande. ”Med anledning av detta har Kungl. Maj:t genom beslut 29 januari 1971 uppdragit åt SÖ att i samråd med Socialstyrelsen göra en översyn av 1968 års anvisningar om bedömning av hälsotillståndet hos utbildnings- och anställningssökande.” De fyra riksdagspolitikerna hävdade också i sin motion att eftersom de flesta epileptiker hade en normal intelligens skulle det också ha rätt att få leva ett liv som övriga friska människor. Av det skälet begärde de att en expertgrupp borde tillsättas för att tillvarata epileptikernas anställningsförhållanden. Socialutskottet svarade med att säga att någon speciell expertgrupp för epileptiker inte behövdes. De hänvisade istället till en redan pågående utredning som prövade alla handikappades möjlighet till en ökad anställningstrygghet.[6]

”De fyra riksdagspolitikerna hävdade också i sin motion att eftersom de flesta epileptiker hade en normal intelligens skulle det också ha rätt att få leva ett liv som övriga friska människor.”

STEGVISA FÖRÄNDRINGAR

Vad kunde epileptiker som ansåg att de inte hade fått en statlig tjänst trots att de var lika meriterade som övriga sökande göra? Enligt Statens Personalnämnd (SPN) kunde man överklaga beslutet för att på så sätt få ett prejudikat. Anledningen att SPN rekommenderade överklagandet var för att det inte fanns några generella bestämmelser som gjorde att epileptiker inte skulle komma ifråga för arbete, och att staten i ett cirkulär (1960:553) också uppmanat statliga myndigheter att föregå med gott exempel och anställa personer som hade någon form av handikapp.[7] Om Stina gjorde detta förtäljer inte artikeln i *Aftonbladet*, däremot lämnade en annan kvinna som hade blivit nekat en plats på lärarutbildningen in en skrivelse till utbildningsministern. Kvinnan menade att en ändring i § 45 i lärarhögskolestadgan behövde göras. Utbildningsministern lät ärendet gå ut på remiss till både Skolöverstyrelsen och Socialstyrelsen. De två myndigheterna kom dock fram till diametralt skilda svar. Skolöverstyrelsen å sin sida, menade att myndigheten hade tolkat stadgan korrekt och att ett överklagande inte kunde komma i fråga. Socialstyrelsen å sin sida ansåg att ”sådana klara fakta förelåg i ärendet att undantag från bestämmelsen hade kunnat göras och tillstyrkte bifallet av överklagandet.” Utbildningsministern gick på Socialstyrelsens linje och kvinnan fick påbörja lärarutbildningen. Dessutom beslutades det att de båda myndigheterna skulle omarbeta de medicinska bestämmelserna så att de var mer i samklang med en ”modern syn på handikapp-problematiken”.[8] Det vill säga beslutet låg i linje med vad de fyra riksdagspolitikerna hade önskat redan 1971 och som också *Förbundet för svensk epileptikervård* hade argumenterat för under en längre tid.

Hur det gick för de två kvinnorna som har beskrivits tidigare är svårt att säga, däremot har det visat sig att det även fortsättningsvis kunde vara svårt för epileptiker att få ett arbete. I en artikel i *Göteborgs-Posten* från 1990 beskrev läkaren Paul Uvebrant att ”fördomsfullheten om epilepsi befinner sig (…) på 1800-talsnivå. Fortfarande tror en del att denna störning är smittsam och kopplad till sämre begåvning eller ett abnormt känsloliv”.[9] För att komma åt problemet och skingra okunskapen behövdes dock flera informationsinsatser göras i hela samhället. Faran fanns annars att arbetsgivare inte vågade anställa en epileptiker.[10]

Just den okunnigheten verkar ha varit en av anledningarna till att många med epilepsi inte vågade berätta om sin sjukdom. De var rädda att, precis som i fallet med barnsköterskan Stina, inte få något arbete eller få behålla sitt arbete, trots att medicinerna gjorde dem symtomfria.

Foto: CLÉMENT MORIN

JOHANNA RINGARP
fil. dr i historia, docent i pedagogik vid Stockholms universitet.
johanna.ringarp@edu.su.se

FOTNOTER & REFERENSER

1. Forskarna är Lena Lennerhed, professor i idéhistoria, Södertörns högskola och Johanna Ringarp, fil. dr. i historia, Stockholms universitet. Projektet ”Sjukdom som samhällsfara. Epilepsi i Sverige 1930-2000”.

2. Aftonbladet, ”Är hon farlig för barnen?”, 29/1 1975.

3. SOU 1964:34–35 Äktenskapsrätt. Förslag av Familjerättskommittén, Stockholm: Justitiedepartementet, 1964, del 1 & 2. Styrelsen för Riksförbundet för svensk epileptikervård protokoll 1967/2 § 28; Dagens Nyheter, ”Epilepsi och äktenskap”, 24/8 1967.

4. SFS 1968:318 45§, Kungl. Maj:ts stadga för lärarhögskolorna, 1968.

5. Ur Styrelsen för Riksförbundet för svensk epileptikervård förslag till verksamhetsberättelse för år 1970, s 4; Bilaga 4 till Styrelsen för Riksförbundet för svensk epileptikervård AU protkoll1971/2 § 13.

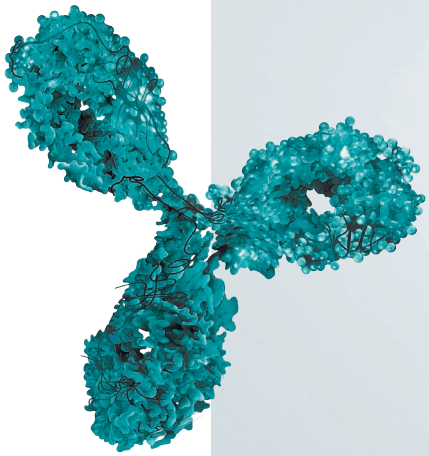
6. Mot 1971:785, s. 11; Bet. SoU 1971:20.

7. Svensk Epilepsia, ”Om statliga tjänster”, 1974/4, s. 10.

8. Styrelsen för Riksförbundet för svensk epileptikervård AU protokoll 1971/2 §13 c).

9. Göteborgs-Posten, ”Seglivade fördomar”, 15/4 1990.

10. Göteborgs-Posten, ”Dålig kunskap om epilepsi”, 7/6 1987.



Immunterapi som framtida behandling mot **neurodegenerativa** sjukdomar

Immunterapi mot tumor necrosis factor alpha (TNFα) och andra proinflammatoriska molekyler har revolutionerat vården av patienter med reumatoid artrit och vissa andra autoimmuna sjukdomar. Antikroppsbaserad behandling har med framgång även börjat användas mot en rad andra tillstånd, såsom osteoporos, makuladegeneration och vissa malignitet. Bland annat kan en undergrupp av patienter med malignt melanom i dag behandlas med så kallade checkpoint-hämmare, antikroppar riktade mot proteiner som kontrollerar det adaptiva immunförsvaret. Upptäckten av dessa målmolekyler för innovativ cancerbehandling belönades 2018 med Nobelpriset i medicin eller fysiologi.

För neurologiska sjukdomar har utvecklingen gått långsammare. Dock kunde redan för drygt 15 år sedan antikroppar mot anti-integrin α4 registreras som behandling för en viss form av multipel skleros och ytterligare antikroppsbaserade läkemedel har sedan dess tillkommit. Ännu saknas immunterapi för neurodegenerativa sjukdomar, men intensiv forskning och utveckling har visat lovande resultat.

NEURODEGENERATIVA SJUKDOMAR

De neurodegenerativa sjukdomarna innebär ett stort lidande för såväl patienter som anhöriga och innebär en stor hälsoekonomisk belastning för samhället. I Sverige uppskattas i dag cirka 200.000 individer vara drabbade och prevalensen förväntas fortsätta stiga i takt med den ökande livslängden. Av dessa kroniska och progressiva tillstånd som drabbar det centrala nervsystemet utgör Alzheimers sjukdom den vanligaste diagnosen med cirka 100.000 drabbade individer, följt av Parkinsons

Diagnos	Behandling
Alzheimers sjukdom	Kolinesterashämmare (donepezil, rivastigmin, galantamin), NMDA-receptorantagonist (memantin)
Parkinsons sjukdom	Levo-dopa, dopamindekarboxylasinhibitorer (ex. cabidopa, bensezid), dopaminreceptor agonister (ex. apomorfin, bromokriptin), katekol-o-metyltransferasinhibitorer (ex. tolcapon, entacapon), monoaminooxidas-B inhibitorer (ex. selegilin, rasagilin), deep brain stimulation
Lewy body-demens	Kolinesterashämmare (donepezil, rivastigmin, galantamin), NMDA-receptorantagonist (memantin). Levo-dopa vid motoriska symtom
Frontotemporal demens	Ingen sjukdomsspecifik behandling. Kolinesterashämmare och NMDA-receptorantagonist kan provas
Amyotrofisk lateralskleros	Glutamathämmare (riluzole)
Progressiv supranukleär paralys	Ingen sjukdomsspecifik behandling. Levo-dopa och dopaminreceptoragonister kan provas
Kortikobasal degeneration	Ingen sjukdomsspecifik behandling. Levo-dopa och dopaminreceptoragonister kan provas
Multipel systematrofi	Ingen sjukdomsspecifik behandling. Levo-dopa och dopaminreceptoragonister kan provas
Huntingtons sjukdom	Ingen sjukdomsspecifik behandling
Creutzfeldt-Jakobs sjukdom	Ingen sjukdomsspecifik behandling

Tabell 1: Översikt av neurodegenerativa sjukdomar och nuvarande behandlingar.

sjukdom med ungefär 25.000 fall. Vidare är Lewy body-demens och frontotemporal demens relativt vanliga sjukdomar, var och en med cirka 10.000 drabbade individer i Sverige. De övriga sjukdomar som berörs i denna artikel är amyotrofisk lateralskleros, progressiv supranukleär paralys, kortikobasal degeneration, multipel systematrofi, Huntingtons sjukdom och Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. De olika sjukdomarna är listade i tabell 1.

Ännu finns endast symtomlindrande terapier att tillgå för några av de neurodegenerativa sjukdomarna. Vid Alzheimers sjukdom används två olika typer av läkemedel – tre olika kolinesterashämmare och en NMDA-receptorantagonist – som syftar till att potentiera synapsfunktionen respektive motverka toxiska effekter hos hjärnans kvarvarande nervceller. Trots att de ofta felaktigt betecknas som ”bromsmediciner” påverkar dessa farmaka inte den degenerativa processen i drabbade hjärnområden. Vid Parkinsons sjukdom kan tillförsel av L-dopa och dopaminreceptoragonister motverka de motoriska symtomen, men inte heller dessa mediciner angriper de patofysiologiska mekanismerna. Vid Lewy body-demens kan samtliga dessa läkemedelsgrupper prövas för att dämpa den kombination av motoriska och kognitiva symtom som är typisk hos dessa patienter. För de övriga neurodegenerativa tillstånden finns inte heller några substanser riktade mot underliggande sjukdomsmekanismer.

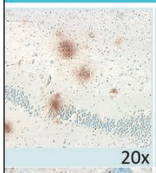
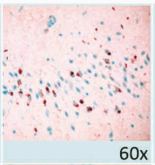
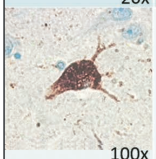
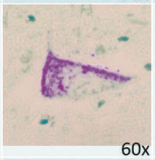
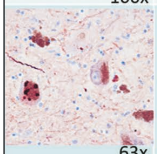
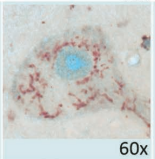
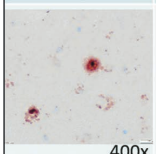
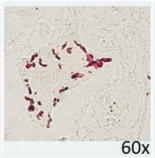
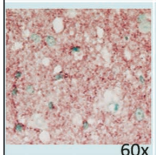
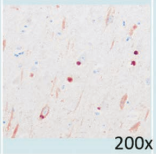
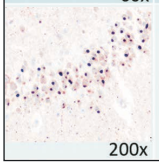
Sammantaget kan de behandlingar som i dag finns tillgängliga mot neurodegenerativa sjukdomar endast åstadkomma en viss symtomlindring, om än vid Parkinsons sjukdom ofta på ett effektivt sätt tidigt i sjukdomen.

NEURODEGENERATIVA SJUKDOMAR ORSAKAS AV PATOLOGISKA PROTEINAGGREGAT

Utvecklingen av molekylärmedicinsk kunskap har möjliggjort en ökad förståelse av hur de neurodegenerativa sjukdomarna uppstår. I mitten av 1980-talet lyckades amerikanska, tyska och australiensiska forskare isolera det protein, amyloid-beta (Aβ), som aggregerar och bildar de plack som finns i hjärnan vid Alzheimers sjukdom.[1-3] Ett par år senare beskrev brittiska forskare tau-proteinet, som utgör den huvudsakliga beståndsdelen i de nystan (eng. tangles) som ansamlas i hjärnans nervceller vid både Alzheimers sjukdom och flera andra neurodegenerativa sjukdomar.[4] Några år därefter upptäckte samma team alfa-synuklein (α-syn), proteinet som bildar Lewy-kroppar i hjärnan vid Parkinsons sjukdom och Lewy body-demens.[5] Vid Huntingtons sjukdom uppstår aggregat av proteinet huntingtin inne i cellkärnan. Vid Creutzfeldt-Jakobs sjukdom och andra prionsjukdomar aggregerar prion-proteinet som extracellulära plack, liknande de som förekommer i hjärnan vid Alzheimers sjukdom. Ytterligare ett antal proteinpatologier har påvisats vid olika typer av frontotemporal demens: ubiquitin, TDP-43, fused in sarcoma (FUS), α-internexin och TATA-bindande protein-associerad faktor 2N (TAF15). Patologiska proteinaggregat av superoxid dismutas 1 (SOD1) kan ibland ses vid amyotrofisk lateralskleros medan TDP-43 kan förekomma både vid denna sjukdom och vid Alzheimers sjukdom samt vid limbic-predominant age-related TDP43-encefalopathy (LATE), ett nyligen beskrivet alzheimerliknande tillstånd som drabbar äldre individer[6]. De olika sjukdomsassocierade proteinaggregaten är illustrerade i tabell 2.

Molekylärgenetiska fynd har givit starka belägg för att aggregerande proteiner inte är ett sekundärt fenomen utan spelar en patofysiologisk roll i utvecklingen av neurodegenerativa sjukdomar. Upptäckten av att dominanta mutationer i genen för prekursorproteinet till Aβ, amyloid β prekursor protein (AβPP), leder till Alzheimers sjukdom med tidig symtomdebut har banat väg för amyloidhypotesen, det vill säga att sjukdomen initieras av antingen en ökad bildning av Aβ, eller av en ökad benägenhet hos proteinet att aggregera. Av särskild vikt för denna hypotes var upptäckten av den svenska mutationen i AβPP, vilken leder till en kraftigt ökad bildning av Aβ från AβPP och därigenom till sjukdom som i genomsnitt de-

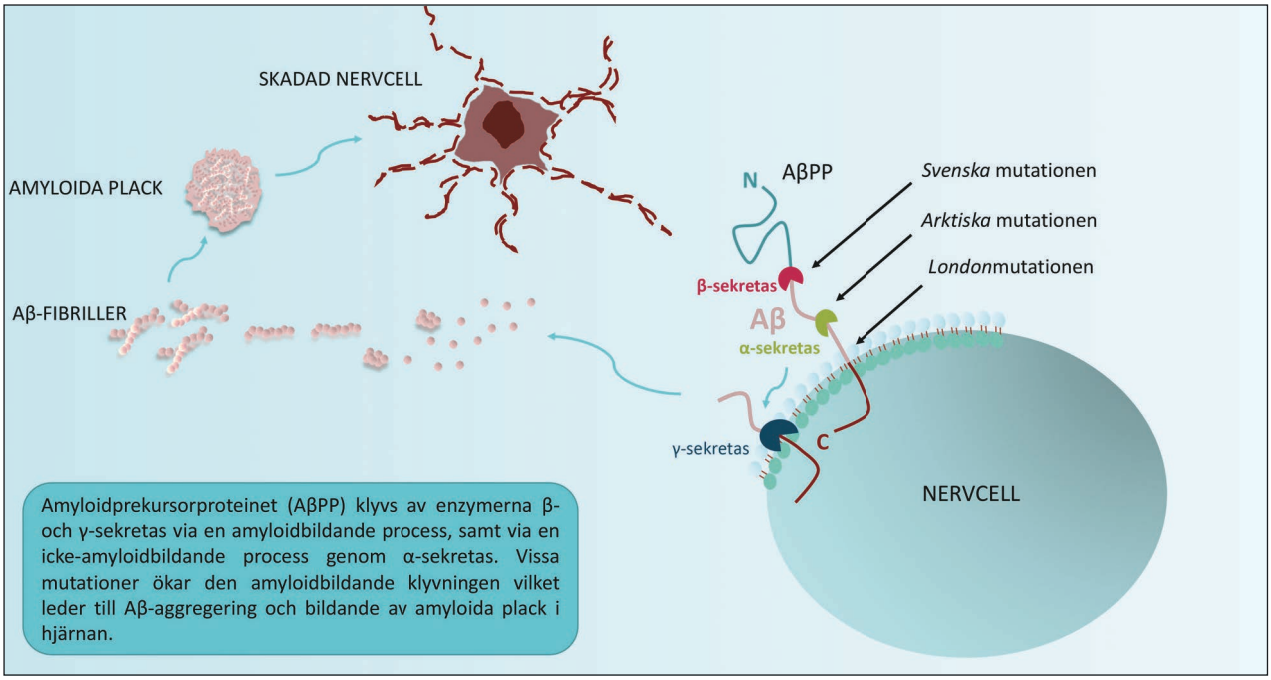
Patologiska fynd vid neurodegenerativa sjukdomar

 20x	*Amyloid beta plack/* Alzheimers sjukdom.	 60x	*TDP-43/* Alzheimers sjukdom, frontotemporal demens, amyotrofisk lateralskleros
 100x	*Tau nystan/* Alzheimers sjukdom, progressiv supranukleär paralys	 60x	*FUS/* Frontotemporal demens
 63x	*Lewy kropp (α-synuklein)/* Parkinsons sjukdom, Lewy body demens, multipel systematrofi	 60x	*SOD-1/* Amyotrofisk lateralskleros
 400x	*Huntingtin/* Huntingtons sjukdom	 60x	Ubiquitin/ Frontotemporal demens, amyotrofisk lateralskleros, Huntingtons sjukdom
 60x	*Prion/* Creutzfeldt Jakobs sjukdom	 200x	*α-internexin/* Frontotemporal demens
 200x	*TAF-15/* Frontotemporal demens		Histologiska preparat från: Ellen Gelpi, Thomas Brännström, Leire Almandoz Gil, Hannu Kalimo, Martin Ingelsson

Tabell 2. De histologiska preparaten visar typiska patologiska fynd från de neurodegenerativa sjukdomar som berörs i artikeln.

buterar vid 53 års ålder.[7] Vidare har vår identifiering av den arktiska mutationen i samma gen demonstrerat att protofibriller, lösliga aggregerade former av Aβ, är centrala i patofysiologin.[8] Ett flertal studier har visat att protofibrillerna har särskilt neurotoxiska egenskaper[9-12] och därmed borde utgöra lämpliga målmolekyler för behandling. Även om mutationer i AβPP och i de båda generna för presenilin (PSEN1 och PSEN2), som kodar för proteiner vilka spelar en central roll vid bildningen av Aβ, är ovanliga (de svarar sammantaget för mindre än 1 procent av alla sjukdomsfall) har kartläggningen av dem lett till viktiga insikter om hur sjukdomen uppstår. Bildningen av Aβ och uppkomsten av amyloida plack i Alzheimerhjärnan åskådliggörs i figur 1.

En rad upptäckter har lett till insikten om att även flertalet övriga proteinpatologier kan orsakas av mutationer i korresponderande gener. Mutationer i genen för tau (MAPT) kan orsaka taupatologi vid frontotemporal demens med parkinsonism,[13] medan mutationer i PGRN, CHMP2B, VCP och C9Orf72 orsakar frontotemporal demens med en mer varierad hjärnpatologi. Punktmutationer eller duplikationer/triplikationer i genen för α-syn (SNCA) kan i sällsynta fall orsaka α-syn-patologi vid ärftliga former av Parkinsons sjukdom och



Figur 1. Klyvning av Aβ och uppkomsten av amyloida plack i alzheimerhjärnan.

Lewy body-demens.[14] Dominanta mutationer i TDP43, FUS och SOD1 kan ses vid ärftliga former av amyotrofisk lateralskleros.[15] Dessutom kan intressant nog C9Orf72 mutationer förutom frontotemporal demens även orsaka amyotrofisk lateralskleros. Vid Huntingtons sjukdom ses mutationer i genen för huntingtin (HTT) – med ett ökat antal repetitioner av CAG-tripletten som kodar för glutamin.[16] Dessutom kan både Creutzfeldts-Jakobs sjukdom och andra prionsjukdomar orsakas av mutationer i genen för prionproteinet (PRP).[17] Det kan här också tilläggas att en rad ytterligare såväl dominanta som recessiva sjukdomsanlag påvisats för olika neurodegenerativa sjukdomar, särskilt för Parkinsons sjukdom och frontotemporal demens, men dessa förefaller ha en mer indirekt koppling till de respektive proteinpatologierna.

NY BEHANDLING VID NEURODEGENERATION RIKTAS MOT AGGREGERANDE PROTEINER

Aggregerande proteiner har en central patofysiologisk betydelse vid neurodegenerativa sjukdomar. Denna kunskap har stimulerat forskningen kring nya behandlingsmetoder. Farmakologiska principer, som syftar till att antingen hämma bildningen av aggregerande proteiner eller att stimulera nedbrytningen av dessa, har utvecklats.

Ett flertal strategier – såsom enzymhämmare, små molekyler som interferera med aggregering och molekyler som påskyndar nedbrytning av aggregat – har utvärderats på cell- och djurmodeller för sjukdomarna. Vissa av dessa substanser, som BACE1- och γ-sekretashämmarna som inhiberar de enzymer som klyver ut Aβ från AβPP har haft utmärkta effekter på transgena musmodeller, men hittills inte varit framgångsrika vid kliniska prövningar mot Alzheimers sjukdom på grund av uttalade biverkningar samt utebliven klinisk effekt.[18] En förklaring till dessa terapeutiska misslyckanden kan vara att dessa enzymer även har andra viktiga substrat.

IMMUNTERAPI – AKTIV OCH PASSIV

Pionjärarbete av amerikanska forskare på transgena alzheimermöss i slutet av 1990-talet öppnade möjligheten att motverka Aβ-patologi genom att vaccinera med Aβ. Därmed kunde man stimulera immunförsvaret att utveckla antikroppar mot Aβ, det vill säga mot det protein som orsakar hjärnpatologin. Den första vaccinationsstudien, som genomfördes på transgena alzheimermöss, visade en mycket god preventiv effekt och illustrerade dessutom att man kunde få redan existerande plack att tillbakabildas.[19] Denna upptäckt ledde snabbt till att bolaget Elan Pharmaceuticals påbörjade en klinisk fas I-prövning, där fibriller av Aβ injicerades intramuskulärt på alzheimerpatienter. Studien fick dock avbrytas efter att cirka 5 procent av deltagarna utvecklat meningoencefalit. Analyser av subgrupper visade dock att de patienter som svarat med högst antikroppsproduktion försämrades långsammare än patienter ur de övriga grupperna.[20] Dessutom kunde neuropatologiska analyser, som så småningom utfördes på hjärnor från behandlade individer som avlidit, påvisa en markant minskad amyloidinlagring jämfört med hjärnor från placebo-behandlade patienter.[21]

I syfte att minska risken för allvarliga biverkningar inleddes i stället försök med passiv immunterapi, genom tillförsel av färdigframställda antikroppar mot Aβ. Efter ett flertal lyckade resultat på musmodeller initierades de första kliniska prövningarna. Det visade sig dock att även denna behandlingsform var förenad med biverkningar, framför allt mikroblödningar och perivaskulära ödem – som sammantaget betecknas ”amyloid related imaging abnormalities” (ARIAs).

Efter att ett flertal studier misslyckats med att visa positiva behandlingsresultat har det växt fram en insikt om värdet av att säkerställa att deltagande patienter verkligen har alzheimerpatologi och kan inkluderas på ett så tidigt sjukdomsstadium som möjligt. Den terapeutiska interventionen har sannolikt större chans att bli lyckosam om sjukdomsprocessen inte har hunnit fortskrida så långt och man därmed har en mindre utbredd nervcellsdöd och atrofi. Vidare visade neuropatologiska studier av alzheimerpatienter som ingått i immunterapistudier att en ansenlig del i själva verket varit drabbade av andra neurodegenerativa sjukdomar, såsom Lewy body-demens och frontotemporal demens. Dessa fynd belyser vikten av att utveckla och utnyttja högsensitiva och högspecifika biomarkörer som kan utnyttjas för att rekrytera rätt patienter till kliniska prövningar. Exempel på viktiga sådana markörer för Alzheimers sjukdom är amyloid-PET samt Aβ42, tau och fosfo-tau i likvor.

> ”Dessa fynd belyser vikten av att utveckla och utnyttja högsensitiva och högspecifika biomarkörer som kan utnyttjas för att rekrytera rätt patienter till kliniska prövningar.”

IMMUNTERAPI MOT SÄRSKILT TOXISKA FORMER AV Aβ

Upptäckten av den arktiska mutationen i AβPP-genen 2001[8] ledde oss till hypotesen att sjukdomen orsakas av lösliga aggregerade former av Aβ, kallade oligomerer eller protofibriller, som har särskilt toxiska effekter på hjärnans nervceller.[9-12] Ytterligare observationer har dessutom indikerat att det även vid sporadiska former av Alzheimers sjukdom föreligger förhöjda nivåer av protofibriller.[12, 22] Immunterapi baserad på antikroppar riktade mot dessa proteinformer torde därmed vara en attraktiv generell behandlingsform mot sjukdomen. Efter upptäckten av den arktiska mutationen utvecklade vi mAb158, en monoklonal antikropp som specifikt känner igen protofibriller av Aβ.[23] I experiment på en transgen musmodell av Alzheimers sjukdom kunde vi visa att djur som behandlats med denna antikropp fick en markant minskad mängd av toxiska protofibriller[24, 25]. Detta arbete genomfördes som ett samarbete mellan

Uppsala universitet och BioArctic, ett bioteknikföretag som primärt bildades i syfte att ta immunterapi mot protofibriller av Aβ till klinisk prövning.

Ett avtal ingicks med det japanska läkemedelsföretaget Eisai för att utveckla antikroppar mot Aβ-protofibriller till ett läkemedel mot Alzheimers sjukdom. För att möjliggöra användning på människa byggdes mAb158 om till en human sekvens och fick då namnet BAN2401. En fas I-studie med BAN2401 inkluderade 80 patienter utan allvarliga biverkningar och frekvensen av ARIA låg på en acceptabel nivå.[26] Därefter påbörjades en Fas IIb-studie, med såväl kliniska som neuroradiologiska och biokemiska primära utfallsmått. Studien genomfördes 2013–2018 och inkluderade 856 patienter i USA, Kanada, Sydkorea, Japan och Sverige samt sju andra europeiska länder. Resultaten offentliggjordes under 2018 och fick stor uppmärksamhet världen över. För första gången hade en läkemedelskandidat i en stor klinisk prövning visat en signifikant minskning av de skadliga ämnen i hjärnan som orsakar Alzheimers sjukdom och, till skillnad från flertalet tidigare preparat, uppvisat en gynnsam biverkningsprofil. Jämfört med placebogruppen uppvisade BAN2401-behandlade patienter en uppbromsad kognitiv försämring, enligt olika skattningsskalor, tillsammans med en markant minskad förekomst av plack i hjärnan, mätt med en typ av positronemissionstomografi som visualiserar amyloidinlagring (amyloid-PET). Både de kognitiva och de PET-baserade utfallsmåtten var dosrelaterade och hos patienter som fått den högsta dosen kunde efter 18 månader 93 procent klassas som amyloid-negativa, det vill säga fria från de patologiska nivåer av Aβ som är patognomont för Alzheimers sjukdom. Positiva effekter sågs även på ett flertal biomarkörer i likvor med lägre nivåer av proteinerna total-tau, fosfotau, neurogranin och neurofilament light i behandlingsgrupperna. Nu pågår en bekräftande fas 3-studie, som startade under första kvartalet 2019 och som beräknas vara avslutad 2022.

ÖVRIG IMMUNTERAPI MOT Aβ VID ALZHEIMERS SJUKDOM

Sedan den första vaccinstudien av Elan Pharmaceuticals har ett stort antal kliniska prövningar genomförts, flertalet baserade på passiv immunterapi. Redan 2005 inledde Wyeth den första studien med bapineuzumab, en antikropp med affinitet mot alla former av Aβ. Efter att två stora fas 3-studier misslyckats med att påvisa skillnader i kognitiv skattning mellan antikropps- och placebobehandlade patienter stoppades vidare utveckling av antikroppen.[27] Sedan dess har studier av bland andra Eli Lilly, Pfizer, Genentech och Biogen antingen stoppats i förtid eller misslyckats med att visa önskad effekt. Flertalet av de Aβ-antikroppar som använts i dessa studier har varit behäftade med en oönskat hög frekvens av biverkningar, främst ARIA.

Med aducanumab lyckades Biogen beskriva positiva effekter på både kognition och amyloid-PET.[28] Deras fas I-studie inkluderade dock endast 180 patienter och tolkningen av studieresultatet komplicerades väsentligt av att ungefär hälften av patienterna inte förblev blindade under hela studien på grund av frekventa biverkningar i form av vasogena ödem samt att placebogruppen visade sig sjunka mer än förväntat i de kognitiva utfallsmåtten. Resultaten ledde emellertid till en allmänt ökad optimism inom fältet och en fas III-studie med aducanumab inleddes. Denna studie fick avbrytas under våren 2019, efter att man vid en interimsanalys funnit att data talade emot att en behandlingseffekt skulle kunna uppnås. En utvidgad analys under hösten 2019 ändrade dock bilden. Mer data kunde analyseras och positiva resultat vad gällde bromsad klinisk försämring erhölls i en av två delstudier.

Studier för att utvärdera nyttan med att använda Aβ-antikroppar i preventivt syfte på patienter som ännu inte utvecklat symtom inleddes för flera år sedan och är fortfarande pågående. I Colombia undersöks om behandling med antikroppen crenezumab kan förebygga det kliniska insjuknandet hos presymtomatiska bärare av mutationer i presenilin 1.[29] På ett liknande sätt utvärderas solanezumab och gantenerumab på mutationsbärare.[30]

Samtliga dessa studier har varit baserade på monoklonala antikroppar mot olika former av Aβ. Medan de första antikropparna var riktade mot Aβ i allmänhet har flera av antikropparna i de senare studierna haft selektivitet mot olika former av proteinet. Aducanumab är en human antikropp, uttryckt av B-celler från åldrade friska individer. Antikroppen selekterades baserat på bindning till humana amyloida plack, och visade sig binda till både prefibrillära och fibrillära aggregat. BAN2401 har genererats mot protofibriller och visar endast svag bindning till monomera och fibrillära former av Aβ.

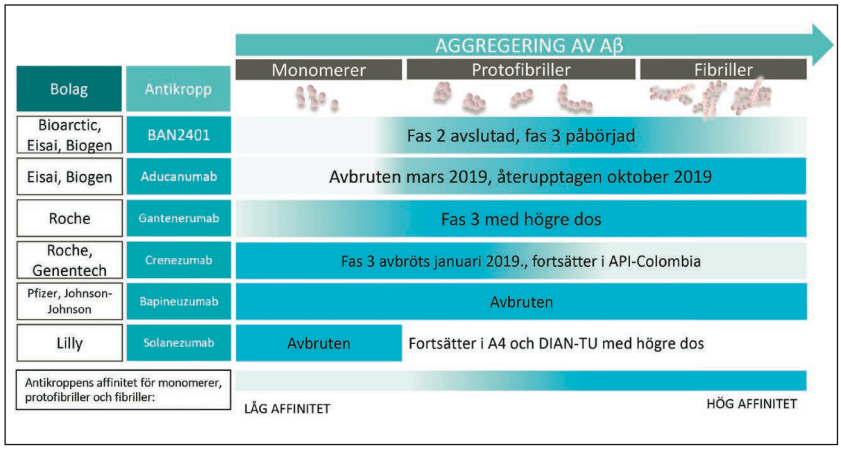
Medan de första studierna endast inkluderade patienter med manifest sjukdom har man senare kommit att inrikta sig på tidigare stadier av sjukdomen. I de senast utförda och pågående prövningarna har man därför endast kommit att behandla antingen alzheimerpatienter med mild demens, eller individer med lindrig kognitiv störning, ett förstadium till sjukdomen. För att öka precisionen i rekryteringen och minimera risken att inkludera patienter med annan sjukdomsgenes utnyttjar man biomarkörer. Endast de patienter inkluderas som antingen har likvormarkörer som är förenliga med Alzheimers sjukdom eller som har en patologisk bild vid amyloid-PET.

IMMUNTERAPI MOT TAU VID ALZHEIMERS SJUKDOM

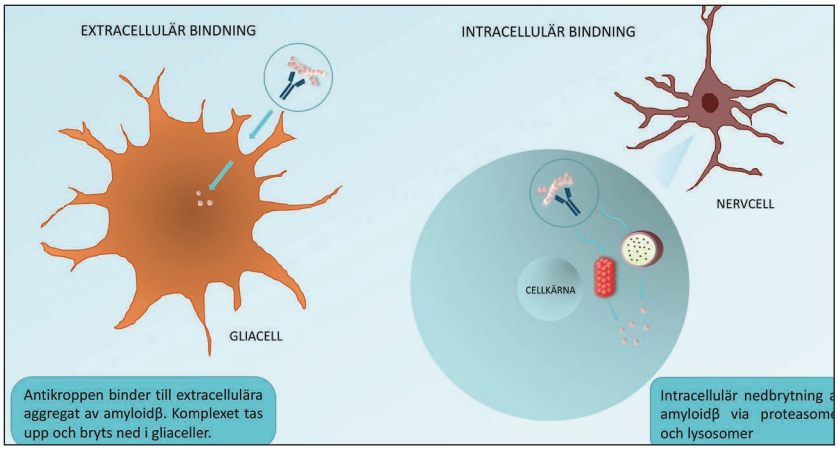
Utöver immunterapi mot Aβ pågår även en utveckling av motsvarande behandling riktad mot tau-molekylen. En sådan strategi kan motiveras utifrån observationen att tau-patologin i alzheimerhjärnan korrelerar bättre än Aβ-patologin med symtomutvecklingen. Vidare har experimentella djurstudier visat att aggregerat tau, på ett liknande sätt som Aβ, har en toxisk effekt och kan spridas mellan olika delar av hjärnan.

Ett flertal studier baserade på antingen aktiv eller passiv immunterapi har påvisat goda behandlingseffekter på tau-transgena möss, både i form av reducerad patologi och dämpade symtom.[31-34] För aktiv terapi har man framför allt använt oligomera eller fibrillära former av tau och för det passiva tillvägagångssättet har antikroppar mot olika epitoper och konformationer av tau nyttjats.

Den första kliniska prövningen baserad på ett tau-vaccin initierades 2013. Sedan dess har ytterligare en vaccina-



Tabell 3. Antikroppar riktade mot beta-amyloid, under utveckling eller avslutade.



Figur 2. Antikroppsmedierad behandling.

tionsstudie och åtta prövningar med antikroppar, samtliga i fas I eller II, påbörjats.[35] Flertalet av dessa pågår fortfarande och ännu har ingen studie kunnat rapportera gynnsamma kliniska effekter.

Som invändning mot tau som målmolekyl för behandling vid Alzheimers sjukdom bör nämnas att det inte finns några övertygande belägg för att proteinet spelar en primär roll i sjukdomsutvecklingen. De mutationer som identifierats i MAPT orsakar framför allt frontotemporal demens och djurstudier har indikerat att tau-patologi kan framkallas av Aβ-patologi, medan det saknas belägg för att det omvända skulle gälla. Ett ytterligare argument som talar emot tau-baserade terapier är att antikroppar mot detta mikrotubuli-bindande protein kan tänkas destabilisera cellskelettet och därmed ge oönskade sidoeffekter.

För en översikt av aktuella eller avslutade kliniska prövningar, se tabell 3.

IMMUNTERAPI VID PARKINSONS SJUKDOM

Immunterapi mot α-syn har utvecklats som en ny strategi att behandla Parkinsons sjukdom. Redan 2005 kunde amerikanska forskare visa att perifera injektioner av fibriller av α-syn i en transgen musmodell för Parkinsons sjukdom ledde till en minskad hjärnpatologi hos djuren.[36] Även studier baserade på tillförsel av monoklonala antikroppar mot α-syn har visat effekt på både hjärnpatologi och beteende hos transgena möss.[37]

Vi har starka belägg för att oligomerer/protofibriller av α-syn är särskilt neurotoxiska[38-41] och vår forskargrupp har tagit fram monoklonala antikroppar mot de oligomerer/protofibriller som visat sig ha särskilt toxiska egenskaper. Vi har genomfört en studie där parkinsonmöss erhållit upprepade perifera injektioner av antikropp och efter fjorton veckors behandling uppvisat minskade patologiska förändringar.[42] Vi betraktar dessa resultat som mycket lovande och genomför nu ytterligare studier för att utröna vilken effekt behandlingen har för att motverka de motoriska och kognitiva symtom som dessa möss normalt utvecklar.

De första kliniska prövningarna med immunterapi mot α-syn på parkinsonpatienter har inletts. Roche och Biogen leder pågående fas II-studier med antikroppar mot α-syn. Inga data vad beträffar effekt på kliniska, neuroradiologiska eller biokemiska utfallsmått från dessa studier finns ännu. AbbVie har nyligen inlett en fas I-studie, som baseras på BAN0805, en humaniserad variant av en av de antikroppar som vi framställt och studerat effekter av.

IMMUNTERAPI VID ÖVRIGA NEURODEGENERATIVA SJUKDOMAR

Med tanke på att de flesta neurodegenerativa sjukdomar uppvisar proteinpatologi antingen inuti eller mellan hjärnans nervceller torde aktiv eller passiv immunterapi riktad mot dessa proteiner vara en framkomlig väg i ansträngningarna att hitta nya effektiva behandlingsformer. Även om inga studier hittills har inkluderat patienter med Lewy body-demens är det möjligt att antikroppar mot såväl α-syn som Aβ kan komma att bli effektiva, då ungefär 50 procent av alla patienter med denna sjukdom uppvisar blandpatologi i hjärnan. Vad beträffar både frontotemporal demens och amyotrofisk lateralskleros är situationen mer komplicerad, då ett flertal varianter med olika proteinpatologier av dessa sjukdomar existerar och vi ännu saknar möjligheter att särskilja dessa. För Huntingtons sjukdom är bilden mer homogen, då alla patienter har inklusioner av proteinet huntingtin. Då dessa aggregat återfinns intranukleärt är det mer tveksamt om immunterapi kan vara en framkomlig väg vid Huntingtons sjukdom, då antikroppar troligen inte kan ta sig ta in i cellkärnan.

TÄNKBARA VERKNINGSMEKANISMER

Det är fortfarande okänt hur antikroppar motverkar de patologiska förändringarna i hjärnan vid neurodegeneration, men troligen binder de till sina målmolekyler för att sedan mediera nedbrytning av komplexen i hjärnans

gliaceller. En sådan reaktion skulle sannolikt utspela sig extracellulärt, men det är även möjligt att antikropparna kan penetrera det yttre cellmembranet och binda sitt antigen inuti nervcellerna och därigenom mediera nedbrytning i cellernas lysosomer eller proteasomer, organeller som normalt svarar för eliminering av defekta och skadliga proteiner. De olika tänkbara verkningsmekanismerna är illustrerade i figur 2.

FRAMTIDA PERSPEKTIV

Immunterapi har utvecklats på ett succéartat sätt för ett stort antal sjukdomar. Terapimodellen har visat sig mycket lyckosam för tillstånd där det finns en tydlig målmolekyl som antingen föreligger i sjukligt ökade nivåer eller som reglerar en process som leder till ett patologiskt tillstånd. För sjukdomar i centrala nervsystemet finns ännu endast antikroppsbaserad behandling mot multipel skleros, där antikropparna endast behöver nå sina målmolekyler på utsidan av blod-hjärnbarriären. Utvecklingen av immunterapi mot neurodegenerativa sjukdomar kompliceras av att antikropparna behöver ta sig över från blodbanan till hjärnparenkymet. Den normala fysiologin tycks dock tillåta detta, men endast i begränsad omfattning. Erfarenheter från musmodeller talar dock för att den terapeutiska potentialen hos antikroppar tycks vara mycket stor och att halten antikroppar som passerar in till centrala nervsystemet kan vara tillräcklig för att uppnå positiv behandlingseffekt även vid hjärnans sjukdomar. Genom olika molekylära modifieringar kan antikroppar dessutom göras mer benägna att passera blod-hjärnbarriären,[43] vilket kan komma att bli betydelsefullt i utvecklingen av nästa generations antikroppar för immunterapi.

Sammantaget finns det skäl för att ha välgrundade förhoppningar om att immunterapi i framtiden kan komma att bli en behandlingsstrategi mot några av våra vanligaste neurodegenerativa sjukdomar.

Se referenser nästa sida

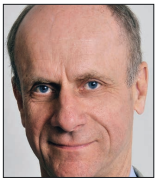
MARTIN INGELSSON, MD, PhD, Professor

SARA EKMARK-LEWÉN, PhD, Forskare

DAG SEHLIN, PhD, Docent

LENA KILANDER, MD, PhD, Professor

HANS BASUN, MD, PhD, Professor


LARS LANNFELT, MD, PhD, Professor

Samtliga vid Uppsala universitet, Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Sektionen för geriatrik

REFERENSER

1. Glenner GG and Wong CW. Biochem Biophys Res Comm 1984; 120(3):885-890.

2. Masters CL, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82(12):4245-9.

3. Selkoe DJ, et al. J Neurochem 1986; 46(6):1820-34.

4. Goedert M, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1988; 85:4051-4055.

5. Spillantini MG, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95(11):6469-73.

6. Nelson PT, et al. Brain 2019; 142(6):1503-1527.

7. Mullan M, et al. Nat Genet 1992; 1(5):345-7.

8. Nilsberth C, et al. Nat Neurosci 2001; 4(9):887-893.

9. Hartley DM, et al. J Neurosci 1999; 19(20):8876-84.

10. Walsh DM, et al. J Biol Chem 1999; 274(36):25945-52.

11. Johansson AS, et al. FEBS J 2007; 274(4):990-1000.

12. Sehlin D, et al. PLoS One 2012; 7(2):e32014.

13. Hutton M. Neurology 2001; 56(11 Suppl 4):S21-5.

14. Houlden H and Singleton AB. Acta Neuropathol 2012; 124(3):325-38.

15. Guerreiro R, et al. Cell 2015; 160(4):798-798 e1.

16. MacDonald M, et al. Cell 1993; 72(6):971-983.

17. Prusiner SB, et al. Cell 1998; 93(3):337-48.

18. Panza F, et al. Expert Rev Neurother 2018; 18(11):847-857.

19. Schenk D, et al. Nature 1999; 400(6740):173-7.

20. Hock C, et al. Neuron 2003; 38(4):547-54.

21. Fox NC, et al. Neurology 2005; 64(9):1563-72.

22. Esparza TJ, et al. Ann Neurol 2013; 73(1):104-19.

23. Englund H, et al. J Neurochem 2007; 103(1):334-45.

24. Lord A, et al. Neurobiol Dis 2009; 36(3):425-34.

25. Tucker S, et al. J Alzheimers Dis 2015; 43(2):575-88.

26. Lannfelt L, et al. Alzheimers Res Ther 2014; 6(2):16.

27. Vandenberghe R, et al. Alzheimers Res Ther 2016; 8(1):18.

28. Sevigny J, et al. Nature 2016; 537(7618):50-6.

29. Tariot PN, et al. Alzheimers Dement (N Y) 2018; 4:150-160.

30. Panza F, et al. Expert Opin Biol Ther 2018; 18(1):25-35.

31. Boutajangout AD, et al. J Neurosci 2010; 30(49):16559-66.

32. Castillo-Carranza DL, et al. J Alzheimers Dis 2014; 40 Suppl 1:S97-S111.

33. Liu W, et al. J Neurosci 2016; 36(49):12425-12435.

34. Albert M, et al. Brain 2019; 142(6):1736-1750.

35. Hoskin JL, et al. Expert Opin Investig Drugs 2019; 28(6):545-554.

36. Masliah E, et al. Neuron 2005; 46(6):857-68.

37. Masliah E, et al. PLoS One 2011; 6(4):e19338.

38. Nasstrom T, et al. Free Radic Biol Med 2011; 50(3):428-37.

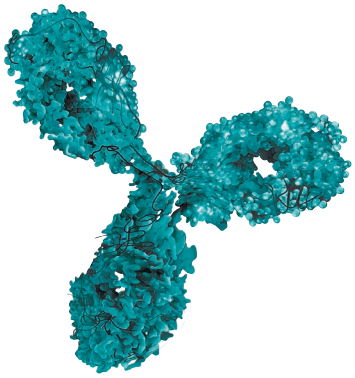
39. Colla E, et al. J Neurosci 2012; 32(10):3301-5.

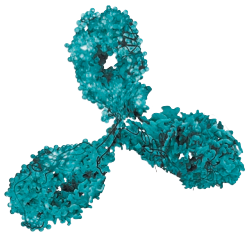
40. Diogenes MJ, et al. J Neurosci 2012; 32(34):11750-62.

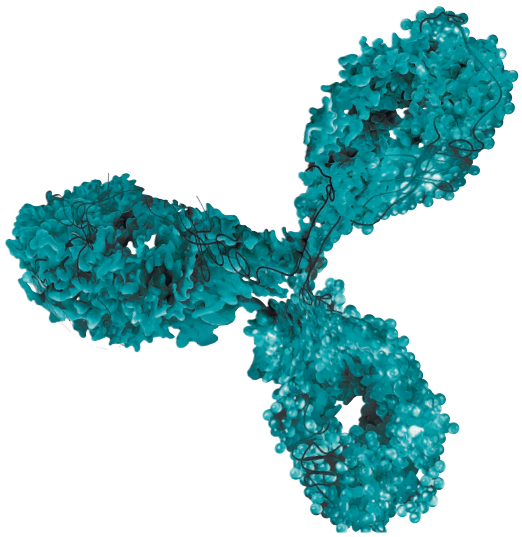
41. Rockenstein E, et al. Brain 2014; 137(Pt 5):1496-513.

42. Lindstrom V, et al. Neurobiol Dis 2014; 69:134-43.

43. Syvanen S, et al. Alzheimers Res Ther 2018; 10(1):49.







NYHETSBREV

BLÄDDERBAR PDF

Boka dig för vårt nyhetsbrev och Neurologi i Sverige som bläddерbar PDF

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.neurologiisverige.se** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som bläddерbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till **redaktionen@pharma-industry.se** går det lika bra.

Neurologi I SVERIGE

Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se

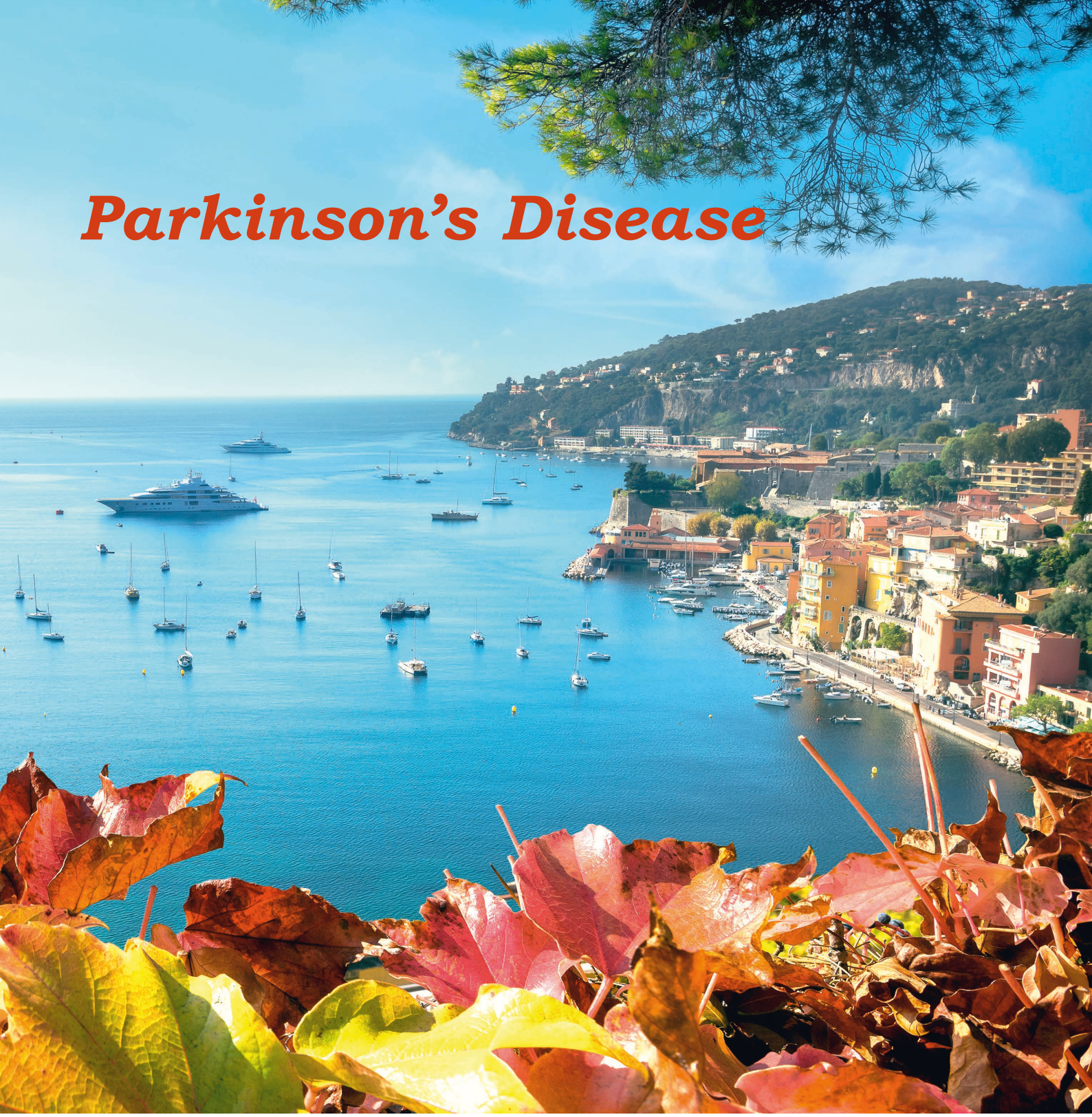
NICE 22–26 SEPTEMBER 2019

The International Congress of ***and Movement Disorders***

MDS 2019 gick av stapeln i Nice och samlade i år cirka 6.000 delegater från hela världen. Örjan Skogar, MD, PhD, fanns på plats och har bidragit med ett mycket innehållsrikt referat. Av platsskäl har vi helt enkelt valt att dela upp artikeln i två delar. Del 2 publiceras i Neurologi i Sverige nr 1–2020.

Nice, platsen för årets MDS-kongress, ligger vackert längs Medelhavet och mitt i staden finns den 7 kilometer långa strandpromenaden, Promenade des Anglais. Nice kantas av stränder utefter hela vägen med många olika typer av besökare från hela världen. Bland arkitektur, konst, kultur och shopping återfinner man Vielle Ville, ”Gamla staden” och strax norr om denna ”Palace of Congresses and Exhibitions Nice Acropolis”, platsen för mötet. Till årets kongress var drygt 6.000 delegater anmälda, enligt receptionisten vid incheckningen. Temat var ”Translating the Science of Movement Disorders into Clinical Practice”, ett nästan visionärt tema i en värld med inte minst genetisk forskning.

Parkinson's Disease



DET FRANSKA NEUROLOGISKA ARVET

Inför året hedrades det franska neurologiska arvet med en separat utställning, ”Paris and other places, French pioneers of movement disorders” sammanställd av Christopher Goetz, Olivier Walusinski och Christian Riederer.

Originalskrifter fanns att beskåda och intressant är det ju också att få ansikten bakom namnen och syndromen.

Non-Motor-Symptoms vid Parkinsons sjukdom beskrevs de facto redan 1839 vid Hôpital Saint-Antoine, såväl drooling, urogenitala symtom och kognitiv svikt beskrevs. Vid ett annat Parisbaserat sjukhus beskrevs nattliga illusioner av en ledande psykiater, Benjamin Ball (1833–1893).

Fotografen Jules Bernard Luys (1828–1897) publicerade 1865 en tänkt anatomisk korrelation mellan thalamus och nucleus subthalamicus – den första att beskriva samband mellan thalamiska centra och basala ganglier.

Georges Gilles de la Tourette var en av Charcots favoritelever. Han levde under andra halvan av 1800-talet och arbetade med hypnoticism, hysteri, tics och kramper. 1885 beskrev han tillståndet som kom att få bära hans namn där ekolali och koprolali var tydliga fenomen. Tourette själv blev sorgligt nog skjuten av en kvinnlig patient från La Salpêtrière, avled ej av detta, men väl några år senare.

HONORARY MEMBERSHIP AWARD

”In our own words: Travelling the career path in Movement Disorders, about Leadership and Mentorship”. Cynthia Comella, MD, utsågs 2019 till detta pris och föreläste med inlevelse om temat ledarskap. Ett område som i tider som vi lever i manar till eftertanke och reflexion. Rekommenderad läsning: ”Leadership in Movement Disorders, expert Advice and Crucial Career Moments”, Susan Schneider, Cynthia Cornella and editors.

ÅRETS BÄSTA REVIEWARTIKEL 2019

För den parkinsonintresserade läsaren och med focus på de prodromala faserna rekommenderas ”Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson’s disease”, Maraki MI, Yannakoulia M, Stamelou M, et al. Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson’s disease. Mov Disord. 2019;34(1):48-57.

EN SÄRSKILD UTMÄRKELSE UTGÖRS AV C DAVID MARSDEN LECTURE

Christine Klein från Lübeck beskrev i denna ”lektion” variabiliteten i penetrans inom ärftliga former av movement disorders. Hon belyste de olika mekanismer som man i dag känner till för att skydda kroppen från insjuknanden i parkinsonsyndrom med genetiska mutationer.

Av intrinsic factors nämns ålder och kön, epigenetiska modifierare, expressionsnivån av mutationerna, omgivningsfaktorer, typen av mutation det vill säga bördan av muterade alleler, varianter av kopior i den genetiska uppsättningen. Patientfall med känd mutation av SGCE från mödernet men med frisk dotter – rådgivningen i detta fall var att penetrans för insjuknande ärvs endast på fädernet. Av genmutationer märks PARKIN och PINK1 som de med högst penetrans när man har detta i dubbel uppsättning. Därefter i fallande skala beroende på enkelt eller dubbelt nedärvt, det senare förstås betydligt vanligare. Den patofysiologiska vägen går via dysfunktionella mitokondrier. Även det mitokondriella DNA – mutationer i detta – påverkar penetrans, alltså viktigt studera hela genomet. Visades också ”MUFF Global monogenic PD Cohort” en global databas (MDS Gene) för att samla in regionala förekomster/jämförelser.

DEN NYFIKNE FÅR VÄNTA…

Med tanke på de många spännande svar man får vänta på, så inleder jag detta referat med de allra sista orden på denna kongress: *Vilka förväntningar har vi inför nästa års kongress i Philadelphia, USA?* Då har vi de första resultaten på sjukdomsmodifierande behandling med anti-alfasynuklein som immunoterapi. Vi har resultat av nilotinib vid Parkinsons sjukdom. Vi får höra om LRRK-2 hämmare vid Parkinsons sjukdom, anti-tau-antikroppsbehandling vid progressiv supranukleär pares, så kallad antisense oligonukleotid som riktas mot muterade huntingtin mitokondriellt RNA vid Huntingtons sjukdom (fas 1-2a, 46 patienter i tidig fas av sjukdomen).

Nåväl vi ska inte gå händelserna i förväg, men många och många mycket tidiga studier (oftast fas 1) föreligger på områden som har med synukleininnehåll att göra.

Sjukdomsmodifierande studier med namn som SURE PD (antioxidant) och STEADY har utfallit negativa, men pågående är SPARK (fas 2 dose/safety med DaT-SPECT 357 patienter, 9 länder), som beräknas visa resultat i maj 2020, PASADENA i december 2019, MOVES-PD (venglustat) oktober 2021, DNL 201 en LRRK-2 hämmare september 2019, NILO-PD (fas 2a säkerhetsstudie) december 2019, nilotinib maj 2020, exenatide, en GLP-1-antagonist och det talades om lovande interimsresultat på aktuellt möte.

Så kanske timingen på kongressen var mer synkroniserad med andra variabler än just att kunna leverera nya resultat på immunmodulerande terapier med syfte att modifiera sjukdom.

För att nå mål i striatum/thalamus krävs att man kan ”öppna blod-hjärnbarriären”. Fokuserat ultraljud tillsammans med så kallade mikrobubblor, se nedan, är ett genombrott för att nå avsedda targets. På sikt kan detta ersätta stereotaktiska procedurer för att leverera vektorburna infusioner.

EXEMPEL PÅ FRÅGOR SOM FICK SVAR

Lönar det sig ur ett sjukdomsmodifierande perspektiv att vänta med att inleda levodopabehandling? Ett holländskt team har nu satt ner foten och undersökt detta som faktiskt tidigare aldrig är gjort i kontrollerad studie. Svaret blir nej. Man hämtar hem de effekter som den tidigt startade gruppen hade och sedan följer linjerna i grafen varandra helt lika vad gäller progression av sjukdomen.

Hur är långtidsbehandlingseffekterna vid MR-guidad fokuserad ultraljudsbehandling av essentiell tremor? Studie har nu visat att nästan 40 procent av de behandlade hade mindre än 50 procents effekt på sin tremor efter två år.

Ofta avslutas dessa kongresser med några omdiskuterade ämnesområden inom ämnet. I år blev första ”pros and cons”-diskussionen den ofta av patienter efterfrågade potentiella nyttan av cannabinoider. Benzi Kluger, USA, ställdes mot Patricia Limosine, England. Efter att var och en med sina studier och erfarenheter försökt övertyga publiken vann dock motståndarna mot att använda dessa droger i kliniken. Det var helt övertygande fakta som talade mot dess eventuella nyttoeffekter vilket författaren kan instämma i efter att ha studerat studier på området.

Nästa heta topic: *När* ska man erbjuda patienter DBS för sin Parkinsons sjukdom? Studier är ju genomförda som framhållit vikten av att inte vänta för länge. Con-sidan med Beomseok Jeon från Sydkorea hade många mycket välgjorda slides där man just framhöll de eventuella risker med att man behandlar atypisk parkinsonism istället för att vänta ut förloppet, att varje – om än ovanligt – misslyckande upplevs som mer förödande om större del av livet återstår. Från studier på senare tid vet vi ju dock andra resultat. I detta fall blev omröstningen i den säkert 1.000-hövdade publiken mer jämnt fördelad mellan pros and cons – det vill säga tidigt eller senare i sjukdomens förlopp.

MICROBUBBLES – ELLER HUR MAN TAR SIG FÖRBI BLOD-HJÄRNBARRIÄREN

Lite känsla av science fiction gav detta. Med injektion av

dessa mikrobubblor öppnas blod-hjärnbarriären och olika substanser, virus, partiklar som behöver nå mål innanför denna barriär kommer till sitt mål. Inte alls oviktigt när vi talar om apatogena virus kopplade med satelliter av genmaterial som har till syfte att ”stänga av” defekta partier för att sänka/ta bort produktion av patogena produkter/proteiner.

”REDEFINING NEUROSURGICAL INDICATIONS AND INTERVENTIONS FOR MOVEMENT DISORDERS”

Om detta föreläste Helen M. Bronte-Stewart, Stanford University, som inledde med synpunkter om att DBS underutnyttjas – cirka 10 procent av parkinsonpatienter och <2 procent av essentiell tremor. Det positiva är säkerhetsprofilen vid DBS, med mycket få readmissions.

Elektrodplacering, targets, styrs i allt högre grad av visualiserade circuitopathies – det vill säga inte på diagnosens beteckning utan på platsen för den störda transmissionen oavsett diagnos. Med en alltmer exklusiv imaging-teknik kan så kallad connectivity visualiseras på ett imponerande sätt, anatomiskt men också funktionellt. Med så kallad ”Connectivity DBS Modelling” får man 3D-avbildningar av tidigare inte skådat slag. Terapeutiskt fönster för varje elektrod kan definieras och följas upp. Intracerebrala nätverk med känd bättre respektive sämre outcome kan identifieras. Fortsatt är det den dorsolaterala delen av STN som är förenat med bäst outcome vid Parkinsons sjukdom. Isolerad dystoni till ventroposteriora GPi och subpalatal vit substans, essentiell tremor till nätverk vid DRT. Olika överlappande områden kan identifieras vid kombinationer av till exempel hemichorea/hemiballism (90 procents överlappning vid posterolaterala putamen).

De flesta läsare känner nog till vilka parametrar som DBS påverkar positivt vid Parkinsons sjukdom, men en för läsaren viktig påminnelse kan vara att talstörning, demensutveckling, psykos, dysfagi och fallbenägenhet inte påverkas (evidens!), däremot flera typer av icke-motoriska symtom såsom smärta, depression, ångest, sömnproblematik (evidens!).

Av utveckling på området kan nämnas ”closed-loop-DBS” vid oscillopatier, Tourette (har bursts av thetaaktivitet på 3–12 Hz i samband med tics). Så kallad adaptiv DBS där intensiteten av DBS blir en funktion av den dopaminerga terapin är en annan utveckling.

DBS-withdrawal syndrome är en risk som måste beaktas och som i princip innebär att patienten efter avlägsnande av DBS blir refraktär till antiparkinsonterapi.

Viktigt att också känna till är risk för utveckling av balans- och talproblem hos för essentiell tremor mycket välbehandlad patient under ett par års tid (bilateral VIM DBS).

Grossman beskrev i artikel i Cell 2017 effekterna av så kallad non-invasiv DBS där mycket högfrekventa signaler från 2 elektriska fält interfererar med normal neural signalfrekvens och via denna teknik når rätt målregion.

Slutligen gjorde Dr Clement Hamani, Toronto, Canada en översikt av ”focused ultrasound”. MR-guidat ger detta tillräckligt hög energi, trots att skallbenet inte behöver öppnas. Används för till exempel thalamotomi vid essentiell tremor.

HEREDITÄR SPASTISK PARAPLEGI

Posterutställningen inleddes redan före kongressen med temat hereditär spastisk paraplegi. Hereditär spastisk paraplegi betecknar en stor grupp ärftliga sjukdomar som orsakas av att de motoriska ledningsbanorna i ryggmärgen förtvinar. Gemensamt för alla formerna är en tilltagande ökad muskelspänning (spasticitet) och muskelförsvagning i underben och fötter. Mer än 50 olika typer är hittills kända, varav typ 3A (SPG3A) och typ 4 (SPG4) lär vara vanligast i vårt land. Sjukdomstyperna har olika nedärvningssätt och indelas i enkla eller komplicerade former. De kan sinsemellan se mycket olika ut. Vid de enkla formerna begränsar sig symtomen till fötter, ben och urinblåsa, medan de komplicerade formerna även kan medföra till exempel utvecklingsstörning, hörsel- eller synnedsättning och talrubbningar.

2–6 personer/100.000 invånare beräknas i Sverige ha detta tillstånd och 1/10 av dessa någon av de mer komplicerade formerna.

Atrofi av ryggmärg och framför allt cerebellum är kännetecknande för dessa tillstånd.

”RECOGNITION AND TREATMENT OF EARLY STAGE PARKINSON’S DISEASE (PD)”

Detta var temat för första ”Plenary Session”, tidig söndag förmiddag och helt fullsatt i en väl tilltagen hall.

Daniel Berg från Tyskland var först ut. Talade om vikten av att bli mer exakt i diagnostiken av prodromal och tidig Parkinsons sjukdom. Tidpunkt för första neurodegenativa ögonblicket av neuronskadan och dess kliniska uttryck i ”grad av impairment” diagnos, och symtomutveckling sätts

allt mer under lupp för att ha en reell möjlighet att förändra förlopp eller i framtiden ”bota”. Highlight måste ändå sägas vara de empiriskt grundade förbättrade diagnostiska kriterierna och de algoritmer som nu utvecklats för att beräkna ”risk för Parkinsons sjukdom”. Manligt kön, pesticid- eller lösningsmedelsexponering, rökning, släkting med Parkinsons sjukdom och tidigt insjuknande, känd genmutation med risk, hyperekogenicitet av substantia nigra är riskmarkörer medan ”prodromal markers” utgörs av REM-sömnstörningar (med olika sannolikhet och riskkoefficient beroende på om detta är med anamnes eller polysomnografi), abnorm PET/SPECT av olika grad, resultat av motorisk undersökning, luktsinnesnedsättning, erektil dysfunktion, symtomatisk hypotension, förstoppning, nedstämdhet respektive symtom från urinvägar är exempel på ”prodromal markers” i denna algoritm. I sin helhet går denna att återfinna i *MDS update criteria for prodromal PD, Movement Disorders, Aug. 2019* (e-published). Som helt nytillkomna markörer nämns diabetes mellitus, fysisk inaktivitet och global cognitive decline samt låga uratvärden med sannolikhets-ratio 0,97, 0,91, 0,87 respektive 0,88. Till denna algoritm adderas också genetiska markörer såsom point mutations/duplications av SNCA, LRRK, VPS 35, Parkin, PINK1, DJ1 respektive mutationer i GBA. Åldersberoende penetrans kalkyleras i dessa algoritmer. Detta finns beskrivet i artikel av Nalls et al 2018, BioRXvx. Mer om denna on-line algoritm finns att läsa i följande artikel: *Noyce AJ, R›Bibo L, Peress L, Bestwick JP, Adams-Carr KL, Mencacci NE, Hawkes CH, Masters JM, Wood N, Hardy J, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. PREDICT-PD: An online approach to prospectively identify risk indicators of Parkinson›s disease. Mov Disord 2017; 32(2):219-226. doi: 10.1002/mds.26898. E-pub 2017 Jan 16. PMID: 28090684; PMCID: PMC5324558.*

Som ”promising markers” nämndes också patienters självrapporterade symtom (jämför PER i Parkinsonregistret!), även kvantifierad monitorering med bärbar utrustning med mera.

Det är på grund av avsaknad av längre prospektiva data sannolikt så, att grad av risk för varje item kommer att justeras i framtiden. Som tilläggsmarkörer nämns analys av alfasynuklein i hudbiopsi, donepezil-PET/CT för studier av parasympatisk tarminnervation, MIBG-scintigrafi för studie av sympatisk denervation i hjärtmuskel, C-methylreboxetin (MeNER) PET för studie av noradrenerga nervterminaler, functional MRI för striatal funktion.

Konklusionen blir att vi har att vänta ytterligare förfining av dessa algoritmer. Med tanke på de mycket komplexa sambanden – inte minst de genetiska med varierande penetrans – är det fortsatt högaktuellt att vi är följsamma till det nationella kvalitetsregistret som finns i vårt land (Svenska Neuroregister, Parkinsondelen). Den tiden kommer när vi behöver söka specifika data för att finna rätt målgrupp för framtida terapier (författarens kommentar).

Även på den kliniska diagnostiska skickligheten i diagnostiken av dessa syndrom (Parkinsons sjukdom) har man arbetat vidare med kliniska experters samlade erfarenheter i den diagnostiska processen och samlat detta i MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD.

Resultatet har blivit en förbättring av de tidigare etablerade London Brain Bank Criteria med en overall accuracy från 86,4 procent till 92,6 procent med MDS-baserade kriterier. Mer om dessa finns förstås att begrunda på MDS’ website.

Shen-Yang Lim från Malaysia redogjorde på perfekt engelska hela paletten av ”Treatment options” i tidig fas av sjukdomen och inledde med en diskussion om man har några fördelar med tidig behandlingsstart avseende progression av sjukdomen, vilket man ju ej kunnat visa. Att parkinsonpatienter redan i sina tidigaste stadier tar ungefär 30 procent mindre antal steg per dag, det vill säga reducerad förflyttningsaktivitet, jämfört med friska kontroller talar dock för att det finns fördelar med den behandlingsbaserade modifieringen av sjukdomens uttryck. Man har ej konstaterat några toxiska effekter av levodopa på lång sikt (ELLDOPA, Parkinson Study Group 2004, Fahn, 2006). Så kallade delayed start-studier har haft som syfte att studera sjukdomsmodifierande egenskaper hos studerade preparat, hittills ej visat även om ADAGIO-studien med rasagilin var nära.

Observationsstudier har också visat att de flesta kulturer och kontinenter tycks inleda farmakologisk behandling i samband med diagnos och endast fåtal väntar högst ett år. Som tidigare känt är levodopa, dopaminagonister och MAO-B-hämmare effektiva i monoterapi och antikolinergika samt amantadin står som ”sannolikt effektiva”.

Som markörer för ökad risk för dyskinesier står lågt BMI, kvinnligt kön, svår dopaminerg brist i basala ganglier redan från start, yngre ålder vid insjuknande, högre levodopadoser och den pulsatila effekten vid peroral medicinering. Intressant är att riskökning för dyskinesier är tvåfaldig för dem som insjuknar före 60 års ålder jämfört med dem som insjuknar efter 65. Över 70 års ålder är variabiliteten stor (mätt med samma tidsduration av läkemedelsbehandling).

Tänkvärt är också att de två svåra tillstånden fatigue respektiv impulskontrollstörning tycks utgöra två motpoler av ett spektrum, kanske därför dopaminagonister drar bilden åt biverkningar mot impulskontrollhållet. Rasagilin och safinamid tycks ha vissa antifatigue-effekter.

På tio års perspektiv tycks dock inte vare sig patienter med dopaminagonister eller levodopa ha några skillnader i livskvalitet eller motoriska komplikationer. Att tänka på är dopaminagonisternas 2,7 gånger högre risk för impulskontrollstörning jämfört med levodopa. Sammanställningar har också visat att patienter med motoriska fluktuationer tycks ha en ökad belastning även av icke-motoriska symtom och detta gäller även under de första fem åren av behandling. Levodopa vid Parkinsons sjukdom har inte alltid ett robust och stabilt svar på behandling. Efter 6 månader har 17 procent de facto mer symtom än vid inledning av behandling på dosen 100 mg/dygn, på dosen 200 mg per dygn sjunker detta till 6 procent. Så en långsam upptitrering, som kanske i än högre utsträckning gäller dopaminagonister, har definitivt en kritisk nedre gräns. Vid en review av nästan 50 artiklar på området drar man slutsatsen att detta varierande svar beror på att multipla gener samverkar i svaret på levodopabehandling. Ännu finns dock ingen ”genbaserad rekommendation” för hur parkinsonmedicinering ska genomföras.

BEHANDLING AV ICKE-MOTORISKA SYMTOM

Av olika icke-motoriska symtom rekommenderades på basen av MDS Taskforce (Mov Dis, 2019) venlafaxin mot depression, piribedil eller rivastigmin vid ”apathy”, donepezil vid demens, pimavanserin eller clonazepin vid psykos, melatonin sannolik effekt vid insomnia liksom rotigotin och modafinil vid dagtrötthet. Rasagilin möjligen positiv effekt vid fatigue. Föreslår i detta sammanhang att läsaren jämför med de Nationella Riktlinjer som gäller för svenska förhållanden. I nyligen publicerad artikel i Lancet (Lim et al) konstateras att behandlingen vid Parkinsons sjukdom är heterogen och måste vara typexempel på personcentrerad individualiserad terapi. Detta som en spegel av att vi bara har börjat förstå den komplexa bakgrunden och samverkan mellan genetiska och omgivningsfaktorer i genesen till att vissa individer utvecklar Parkinsons sjukdom med olika klinisk bild. Det behövs förbättrad utbildning av drabbade patienter och familjer. Cirka 10 procent uppges ha en mycket negativ syn på inledning av medicinsk behandling och detta på grund av rädsla för bieffekter, ovilja att acceptera diagnos och skepticism över medicineffekter.

Studier på det icke-farmakologiska området har på senare tid visat övertygande effekter på fallrisk i tidigare skeden av Parkinsons sjukdom (nästan 70 procents minskad risk för fall!), dock ej i senare, komplicerad fas, värt att beakta.

Sammanfattningsvis vid behandling i tidig fas: Det är inte konstfel att vänta med behandling om patienten är mycket avvaktande, men man ska inte använda argument som att spara på behandling av andra skäl. Kombinationsbehandling kan rekommenderas, betänk den individualiserade behandlingen!

SJUKDOMSMODIFIERANDE BEHANDLING?

Av lite tekniska missöden drabbade Olivier Rascol hade ändå en mycket fin sammanfattning och update vad gäller det alla längtar efter om inte kurativ terapi är inom synhåll – disease modifying treatment. Efter den förväntade genomgången med negativa studier avseende frågeställningen varför sjukdomsmodifierande behandling inte har lyckats, ställs frågan om det är rimligt att tänka sig att en drog skulle kunna nå alla mekanismer som samverkar i parkinsonfenotyperna. Refererades artikel från 2018 om ”Targeted therapies for PD from genetics to the clinic”, med bland annat Patrik Brundin som medförfattare. De olika möjliga angreppssätten på alfasynukleinmetabolismen, med ökad GCas aktivitet, nedsatt återupptag av alfasynuklein, nedsatt LRRK2-aktivitet som exempel. Alla delar är tänkbara targets för riktade terapeutiska angrepp. Kan hämning av LRRK2-kinasaktivitet vara en framkomlig väg? Säkerhetsaspekterna inte att negligera. Då man inducerar LRRK2-mutationer på möss uppträder till exempel njuraffektion. Man har dock sedan drygt ett år en pågående studie med DNL201, en LRRK2-hämmare (itanapreced) som nu avancerar in i fas 2 efter att ha visat god säkerhet i fas 1 studie. Ett annat angreppssätt är att påverka glukocerebrosidasaktivitet – man vet att GBA1-mutationer leder till en 20–30 gånger ökad risk för Parkinsons sjukdom och att hämma GCS är målet för en pågående fas 2 studie med venglustat, riktat till personer med känd mutation i GBA-genen (jämför Gauchers disease). Kan samma hämning av GCas aktivitet vara av värde för parkinsonpatienter utan denna mutation? Detta är målet för Ambroxol-studien, som bygger på resultat från djurförsök för nu 5–6 år sedan (Migdalska-Richards et al, Ann Neurol 2016). I flera bilder illustrerades hur ”the battle begins” vad gäller alfasynukleinet som angreppspunkt för målriktad terapi. Immunterapi för att avlägsna felveckade proteiner, passiv immunisering (Protheria, Roche), försök att stärka den lysosomala aktiviteten med målet att förbättra omhändertagandet av defekta proteiner (HSP 70).

Eller aktiv immunisering (Affiris AFFITOPE PD01A). En annan studie, Neuropore/UCB NPT200-11 förhindrar alfasynukleinackumulering i transgena musmodeller, är en möjlighet att tillföra oralt och har visat biotillgänglighet. Exenatide, 2 mg subkutant 1 gång per vecka har i studie på 62 patienter visat 3–5 poängs förbättring i UPDRS i en årslång studie (Alfhauda, Lancet 2017) och hanterar kännedomen om insulinresistens och Parkinsons sjukdom. Detta undersöks nu i en studie med lixisenatid hos 158 tidiga parkinsonpatienter; rekryteringen har just nu kommit drygt halvvägs med 100 patienter rekryterade (dubbelblind, placebokontrollerad). Järnackumulering som target är målet för en annan studie med deferprone, 30 mg/kg/dag hos 40 patienter med tidig Parkinsons sjukdom som led i strävan att modulera sjukdomsförloppet, nu utvidgad i en fas 2 studie omfattande nästan 400 patienter, biomarkörer är MRI, DAT-undersökning, transkraniellt ultraljud och kliniskt outcome är UPDRS.

WET BIOMARKERS FOR SYNUKLEIN

Parallellt med ovan beskrivna forskning pågår utveckling av både ”wet biomarkers” (dvs blod- och likvormarkörer) för alfasynuklein respektive imaging biomarkers för alfasynuklein.

Målpopulationen i framtida studier är nästa utmaning: Riktningen är primärprevention i presymtomatiska stadier av sjukdomen och för detta krävs alltmer robusta data över människor i riskzonen för att utveckla motoriska symtom.

I detta sammanhang beskrivs också identifiering av clusters av patienter med samma ”target mechanisms” för att kunna genomföra mer precisa studier. Taxonomin förändras, kanske talar vi om ett par år om gruppen PARKIN-patienter respektive PARKIN-liknande patienter i det stora klustret av Parkinsons sjukdom. Oliver Rascol sammanfattade med att trots alla misstag och återvändsgränder de senaste 20 åren ser framtiden ljus ut, tack vare stora framsteg i biologiska, metodologiska och teknologiska framsteg.

Fortsättning följer i nästa nummer av Neurologi i Sverige.

ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD

På Neurologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är neurolog eller innehar någon annan specialitet inom neurologivården. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Mejla till:

INFO@NEUROLOGIISVERIGE.SE

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

Neurologi i Sverige

Neurologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, **www.neurologiisverige.se**

Xarelto® för dina förmaksflimmerpatienter med diabetes

Mer än 70 % av diabetespatienterna avlider på grund av en kardiovaskulär händelse, inklusive stroke[1]

"Jag visste inte att diabetes och mitt förmaks-flimmer kunde orsaka stroke och dessutom skada mina njurar!"

Xarelto® rivaroxaban

Referenser: 1. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms. *Diabetes Care* 2010;33(2):442–9.

Xarelto (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, ℞ (B01 AF01). Tabletter 15 mg, 20 mg, 10 mg (F). **Indikation:** Behandling av djup ventrombos (DVT) och behandling av lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna. **Dosering:** rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT eller LE är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE. Patienter med måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter är den rekommenderade dosen 20 mg en gång dagligen. En sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen bör övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. När förlängd profylax av återkommande DVT och LE är indicerat (efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats) är rekommenderad dos 10 mg en gång dagligen. Hos patienter som anses ha hög risk för DVT eller LE, såsom dem med komplicerade komorbiditeter, eller som har utvecklat återkommande DVT eller LE på förlängd profylax med Xarelto 10 mg en gång dagligen, ska Xarelto 20 mg en gång dagligen övervägas. **Kontraindikationer:** Aktiv, kliniskt signifikant blödning. Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Samtidig behandling med andra antikoagulantia, förutom vid byte av behandling till eller från rivaroxaban eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen. Leversjukdom förknippade med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C. Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Xarelto ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min. Användning av Xarelto hos patienter med kreatininclearance < 15 ml/min rekommenderas inte. Om blödning inte kan kontrolleras kan tillförsel av ett specifikt prokoagulativt medel övervägas, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). För patienter med tidigare trombos och antifosfolipidsyndrom rekommenderas inte Xarelto. Datum för senaste översynen av produktresumén juli 2019. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00. För ytterligare information samt priser se www.fass.se. Före förskrivning vänligen läs produktresumén på www.fass.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

PP-XAR-SE-0383-1 Oktober 2019

XARS0183 – Bilbo

MERCK

MAVENCLAD®
kladribin tabletter

Oralt läkemedel mot MS

- 2 korta tablettkurer[1]
- Långvarig effekt[2]

MAVENCLAD®
kladribin tabletter

1. MAVENCLAD® ges per oralt under 4–5 dagar och ånyo under 4–5 dagar en månad senare. Proceduren upprepas ånyo efter 1 år. Dosen är viktbaserad.
2. Effekt upp till 4 år vad avser minskad skovfrekvens och förlängd tid till progression av funktionsnedsättning.

REFERENS: MAVENCLAD® SPC 07/2018

MAVENCLAD® (kladribin), Rx, F, ATC-kod L04AA40, är en 10 mg tablett för peroral behandling. **Indikation:** Behandling av vuxna patienter med högaktiv skovvis multipel skleros (MS) som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd. **Dosering:** Rekommenderad kumulativ dos av MAVENCLAD® är 3,5 mg/kg kroppsvikt under 2 år, administrerat som en behandlingskur på 1,75 mg/kg per år. Varje behandlingskur består av två behandlingsveckor, en i början av den första månaden och en i början av den andra månaden för respektive behandlingsår. Varje behandlingsvecka består av 4 eller 5 dagar under vilka en patient får 10 mg eller 20 mg (en eller två tabletter) som en daglig engångsdos, beroende på kroppsvikt. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. HIV. Aktiv kronisk infektion (tuberkulos eller hepatit). Aktiv malignitet. Insättning av behandling med kladribin hos patienter med försvagat immunförsvar, inklusive patienter som står på immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling. Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Graviditet eller amning. Fall av PML har rapporterats vid behandling med parenteralt kladribin mot hårcellsleukemi. I den kliniska studiedatabasen (1,976 patienter, 8,560 patientår) för MAVENCLAD® har inga fall av PML rapporterats. En undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRI) bör emellertid göras innan behandling med MAVENCLAD® påbörjas (vanligen inom tre månader).

För ytterligare information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén juli 2018.

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna | Tel. 08-562 445 00 | www.merck.se

SE/CLA/0119/0003(1)