



ANA2020

– Virtual Meeting, 4–9 October 2020

American Neurological Association arrangerade sitt årliga möte den 4–9 oktober 2020. På grund av pandemin, blev den 14:e upplagan ett virtuellt möte. **Magnhild Sandberg**, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, deltog på distans och bidrar här med en rapport.

American Neurological Association – ”innovators in discovery, education, and care” har varje höst ett nästan veckolångt möte med fortbildning i form av föreläsningar, diskussioner och inte minst kurser, som ger deltagarna viktiga ”poäng” eller Credits Medical Education (CME). Det är därför inte endast en viktig utan också *nödvändig* del av fortbildningen av amerikanska läkare, om man vill verka inom sjukvården i USA. ANA-mötet ägde rum i Washington DC 4–9 oktober 2020, men blev liksom andra möten under hösten ett virtuellt möte. Det fanns omkring 200 föreläsningar på programmet! Jag har lyssnat på många av dem, och några få har jag valt ut för den här lilla sammanställningen. Först något som är alltför vanligt och påverkar allas våra liv, sedan

något som vi alla ägnar oss åt, och sist det som är mycket ovanligt men som ger anledning till eftertanke!

Naturligt nog fick covid-19 en framträdande plats med utmärkta föreläsningar och diskussioner, men man måste komma ihåg att det har gått 4 månader, när detta läses. Mycket av det som framfördes äger giltighet också i dag, men vi skall naturligtvis följa svenska riktlinjer!

Låt mig börja med att citera ur Editorial i *European Journal of Neurology*, volume 27 (sept), 2020, med titeln A special issue on SARS-CoV-2, författad av Didier Leys.

“The outbreak was first identified in Wuhan, China, in December 2019. The World Health Organization declared it a Public Health Emergency of International Concern on 30 January,



then a pandemic on 11 March. Most people heard of this new viral infection for the first time in January 2020, and up to 19 July, when this editorial was written, 28,811 publications with the terms 'SARS-CoV-2' or 'COVID-19' or 'new coronavirus' in the title were listed in PubMed...and represents one new publication every 12 min...This viral infection was first reported as a respiratory disease...It soon became obvious that neurological manifestations also occur...Because of the neurotropism of the virus...it is possible that neurologists will have to fight against its long-term consequences for many years."

COVID-19

The Epidemiology of COVID-19 presenterades av **James J. Sejvar** från National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, US Centers for Disease Control and Prevention, det vi i dagligt tal kallar CDC. Första bilden visade en historik med de två tidigare utbrotten SARS och MERS och covid-19 [bild 1]. Det är betydande skillnader mellan de tre utbrotten trots att alla är orsakade av corona-virus! Vi vet

naturligtvis inte hur siffrorna för den aktuella pandemin kommer att se ut, när den så småningom tar slut.

SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) uppstod 2002 och orsakades av SARS-CoV. Den drabbade cirka 8.000 individer och hade 10 procents mortalitet.

MERS (Middle East Respiratory Syndrome) uppstod 2012 och orsakades av MERS-CoV. Den drabbade endast 2.500 individer men hade en mycket hög mortalitet, 35 procent.

Covid-19 diagnostiserades första gången i december 2019 i Kina och mindre än ett år senare förekommer stor spridning i alla världsdelar och en betydande mortalitet.

Den 8 december 2019 upptäcktes i Wuhan i Kina det första fallet av svår pneumoni. 11 december rapporterade Kina till WHO ett kluster av "cases of pneumonia" av okänd etiologi (27 fall, men inga dödsfall). 7 januari 2020 hade man identifierat SARS-CoV-2 som orsak till sjukdomen. 30 januari 2020 kom en "WHO global alert" som deklarerade "a public health emergency concern". 11 mars 2020 meddelade WHO att covid-19 klassas som en pandemi.

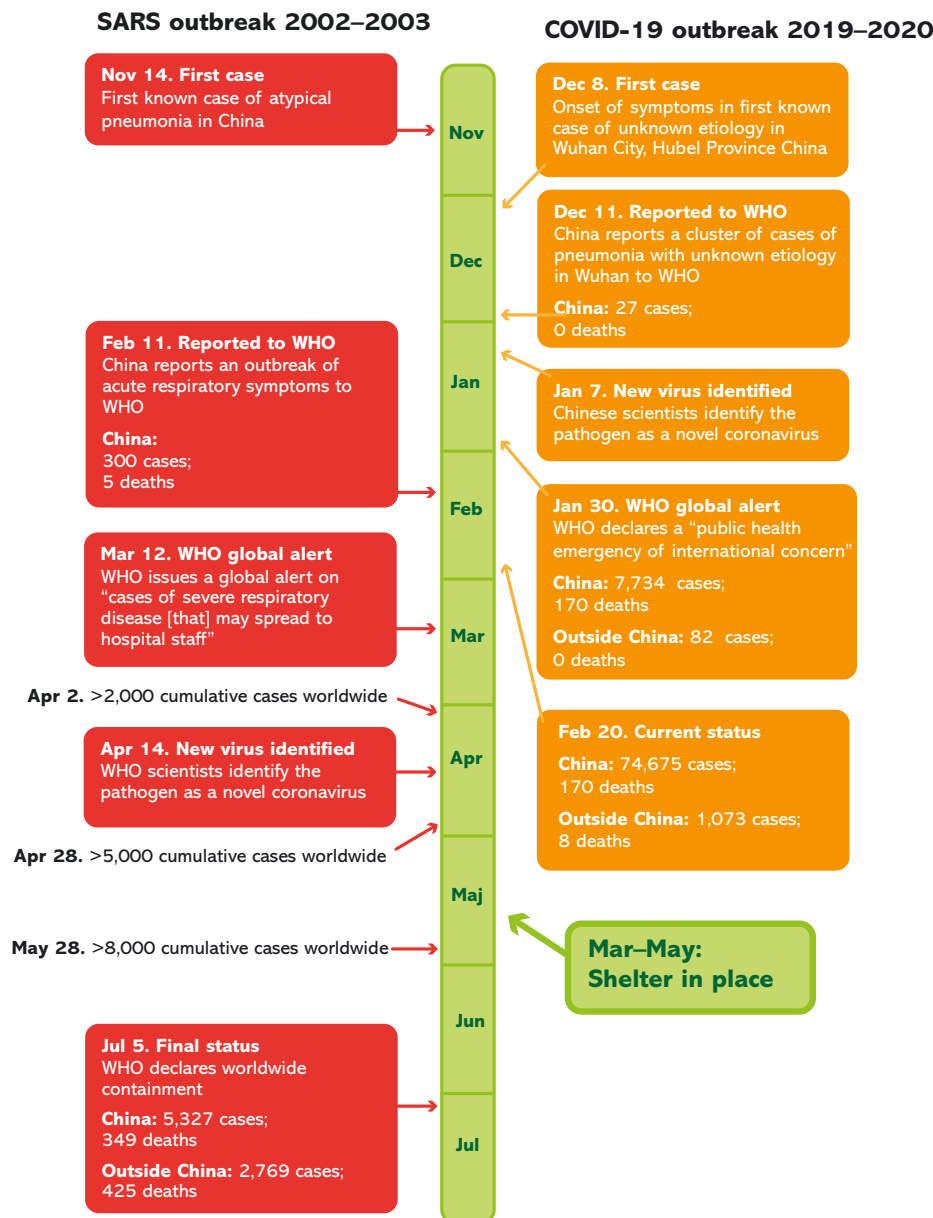


Bild 1. Jämförelse i tid mellan utbrottet av SARS och covid-19.

SARS-CoV-2 är ett corona-virus, som består av ett 30 kB långt single stranded RNA omgivet av ett klotformat hölje från vilket det sticker ut "spikes" av glykoprotein. Det får virus att likna en "korona" i elektronmikroskopet. Hela sekvensen blev klarlagd i Kina redan den 7 januari 2020 och publicerades online den 3 februari i Nature.¹ Den visade att det var ett β -corona-virus liksom andra humana corona-virus, som orsakar cirka 15 procent av alla "vanliga förkylningar". Det är 89 procent homologt med SARS-CoV och 90 procent homologt med fladdermus-CoV (RaTG13). Det påstods att det muterar långsamt – 4 gånger långsammare än influensavirus. Det har dock från annat håll² påpekats att "rekombinationer, insertioner och deletioner i genomet är mycket frekventa", vilket sannolikt påverkar varaktigheten av immunitet efter infektion.

Det finns fyra corona-virus (NL63, HKU1, 229E, OC43) som endast ger milda "influenta-liknande" symtom. Att vi trots

detta efter SARS-CoV och MERS-CoV fått ett nytt stort utbrott orsakat av corona-virus handlar om fladdermöss!

Fladdermöss har ett unikt immunsystem som gör att de kan leva i symbios med virus – den perfekta värdens för virusinfektioner, med andra ord. "STING" (Stimulator of Interferon Genes) ökar produktionen av typ 1 interferon efter intracellulär virusinfektion. En mutation S358 av "STING" dämpar immunsvaret och resulterar i co-existens mellan fladdermöss och virus.

SARS-CoV-2 förmodas ha fladdermöss som sin naturliga värd, men fladdermöss är sannolikt inte den direkta källan till covid-19, eftersom de befann sig i vinterdvala vid tidpunkten för utbrottet. De första humana fallen med svår pneumonia hade haft samröre med matmarknaden i Wuhan City (Hubei-provinsen, Kina). Det förmodas emellertid att smitta till människa skedde via någon *mellanvärd*, men detta är fortfarande oklart. SARS-CoV-2 infekterar celler via receptorn



ACE-2 (angiotensinkonvertas-2), som finns på celler i många organ i kroppen, vilket kan förklara de många olika symtomen. Nyligen har Cecilia Lindsjogs grupp i Uppsala visat att ACE2-uttryck i lunga och lungepitel är mycket lågt jämfört med andra organ³ trots alla svåra fall av lunginflammation och Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

Människa överför smitta till andra genom "droplets" i samband med hosta, nysning och även samtal. Smittämnet tar sig in via inandning eller genom att man kommer i beröring med slemhinnor med rena händer. Aerosol innebär smitta med partiklar <5 mikron i diameter, som kan hålla sig svävande i flera timmar och längre avstånd. Man kan sannolikt också smittas efter att ha vidrört en smittad yta om man sedan rör vid ansiktet eller någon slemhinna. Virus utsöndras i avföringen men fekal-oral smitta har inte konstaterats. Det är också osäkert om en gravid kvinna kan smitta sitt foster, men ACE-2 har påvisats i placentas trofoblaster. Den sannolikt viktigaste informationen vad gäller smittspridning är att *asymtomatiska* personer kan överföra virus till andra individer samt att smittade personer kan fortsätta att sprida virus under 20–30 dagar – till och med 60 dagar har beskrivits.

Inkubationstiden anges till 1–14 dagar, vanligtast 3–7 dagar. Till de mest sårbara nämndes äldre personer, gravida kvinnor, personer i vården samt personer med sjukdomar som diabetes och hjärtsjukdom eller de som är immunkompromiserade. Reproduktionsindex (R_0) angavs av Dr Sejvar till 2,2–3,1 med hög potential för utbrott. Andra har angivit R_0 till så mycket som 4,7–6,6.⁴

COVID 19: Clinical Features & Lessons from Animal Models presenterades av **Dr Kenneth L Tyler** från University of Colorado. Initialt uppfattades covid-19 som en sjukdom begränsad till andningsvägarna, men man blev snart varse att den påverkar många organ. Många individer får lindriga symtom, men andra får lunginflammation eller "acute respiratory distress syndrome" (ARDS), som kräver intensivvård. Några drabbas av "multiple organ failure" och avlider.

Neurologiska komplikationer var sällsynta vid MERS (1:200 fall) och SARS (1:1.000 fall). Enligt en publikation från Wuhan (on line i april 2020) insjuknade 214 patienter i covid-19 inom fem veckor i januari–februari 2020,⁵ varav en dryg tredjedel (36,4 procent) hade neurologiska symtom från både centrala och perifera nervsystemet samt skelettmuskulaturen [bild 2]. I några fall insjuknade patienter akut i neurologiska symtom och först efter någon dag upptäckte man att de var infekterade med SARS-CoV-2.

Från United Kingdom kom en rapport i juni 2020 (online) som omfattade 153 patienter med covid-19.⁶ Det framhölls att patienterna utgjorde en betydande "burden of disease" med bland annat en stor grupp med ischemiskt stroke och patienter med "altered mental status".

Under året har erfarenheter från olika geografiska områden resulterat i en stor mängd rapporter. I sin presentation delade Kenneth Tyler in symtomen i fyra områden: (1) *indirect effects on the CNS med encefalopati*, cerebrovaskulära sjukdomar och krampanfall, (2) *direct CNS invasion med encefaliter/meningoencefaliter* och myeliter, (3) *post-infectious/immune-mediated* med Guillain-Barré, polyneuropati och akut disseminerad encefalomyelit (ADEM) samt (4) påverkan på *luktt och smak* samt myopati.

Mekanismen bakom *encefalopatin* vid covid-19 är oklar. Den är vanligare bland patienter med svår sjukdom, bland dem med 'co-morbidities' och 'multi-organ system dysfunction'. CSF har varit normal; virus har inte påvisats. Med MRT har man ibland påvisat mikrobldningar.⁷⁻⁹

En annan vanlig manifestation är *akut cerebrovaskulär* sjukdom, särskilt bland patienter med svår covid-19 och äldre personer med 'co-morbidities' såsom hypertoni, diabetes. Ischemiska stroke med ocklusion av stora kärl i multipla vaskulära territorier är långt vanligare än blödningar. Det har beskrivits också bland yngre personer utan riskfaktorer.^{5,7,9-11}

Bland patienter med *encefalit/meningit* har CSF visat pleocytos och virus har påvisats med RT-PCR assay. Patienterna har ofta haft fokala eller generella epileptiska anfall.¹²⁻¹⁴

Engagemang av *perifera nervsystemet* har också beskrivits. En patient som var på ett kort besök i Wuhan i januari 2020, insjuknade i Guillain-Barré några dagar senare på hemorten, men testades positiv för SARS-CoV-2 först flera dagar senare.¹⁵ Efter IVIg-behandling blev hon långsamt återställd från såväl Guillain-Barré som covid-19.

Under loppet av tre veckor i mars 2020 insjuknade mellan 1.000 och 1.200 patienter i norra Italien i covid-19. I några fall tillstötte neurologiska symtom efter 5–10 dagar med parapares, tetrapares eller tetraplegi, facialispares. Några behövde andningshjälp. EMG visade axonal degeneration i några fall och demyelinisering i andra. Alla behandlades med intravenöst immunglobulin (IVIg). En patient behandlades också med plasma-exchange. Efter fyra veckor behövde några patienter fortfarande andningshjälp, medan andra fick rehabilitering på grund av slapp parapares och minimal funktion i övre extremiteterna. Någon hade lämnat sjukhuset och kunde gå utan hjälp.¹⁶

Till de kanske mest omtalade symtomen hör förlust av lukt (anosmia) och smak (ageusia). I Spanien jämförde man STDs (smell and/or taste disorders) i en grupp patienter med "vanlig" influensa (n=40) med STDs i en grupp med covid-19 (n=79).¹⁷ Båda grupperna hade PCR-bekräftade diagnoser. STD var signifikant vanligare bland patienterna med covid-19 (n=31, 39,2 procent) jämfört med patienter med vanlig influensa (n=5, 12,5 procent); crude odds ratio 4,5 (95% CI 1,6-12,3, P=0,0045). Något förvånande nämnde man att "duration of STD" var endast 7,5±3,2 dagar. Tolv patienter (40 procent) rapporterade total återkomst av lukt och smak medan 5 (16,7 procent) rapporterade partiell återkomst.

'Disease modifying treatments during COVID-19

Under ANA2020 kunde man också lyssna på en diskussion med rubriken *DMTs during COVID-19* med **John Ciotti** från St Louis och tre kollegor från olika håll i USA: **Scott Newsome** (Johns Hopkins), **Elena Grebenciuova** (North Western) och **Brandon Moss** (Cleveland Clinic). Alla påpekade det självklara, att detta är ett svårt område och att vi behöver mer data. Scott Newsome nämnde att MS i sig inte innebär ökad risk för allvarigare förlopp av covid-19 och fastslog att "*we must first and foremost treat MS because undertreated disease may lead to significant disability*". Han underströk att kända riskfaktorer som ålder, 'co-morbidities' och funktionsnedsättning gäller också för personer med MS. Brandon Scott me-

Neurologic complications of COVID-19

- Anosmia
- Dysgeusia
- Headache
- Myalgias
- Seizure
- Stroke
- Encephalopathy/encephalitis
- Guillain-Barré syndrome (and variants)
- Transverse myelitis
- ADEM

Bild 2. Neurologiska komplikationer i samband med covid-19.

nade till och med att dessa faktorer har större betydelse än vilken terapi patienten får. Elena Grebenciuova kunde bekräfta detta med siffror på mortalitet: av 51 patienter med MS som avlidit på hennes klinik var 30 icke-mobila och nästan alla hade betydande 'co-morbidities'. Alla pekade på värdet av "education – compliance – masks – distance – hand hygiene"!

När samtalet kom in på vaccination påpekade Brandon Moss att vi har erfarenhet av proteinbaserade vacciner, till exempel influensavaccin, men inte av "viral vector vaccines". Man nämnde att B-cell depleting-terapi kan ge ett mindre robust antikroppssvar efter vaccination.

Allt som nämndes var i överensstämmelse med våra svenska riktlinjer, som vi naturligtvis skall hålla oss till.

SÖMN OCH "TUPPLUREN"

Alla ägnar sig åt sömn mer eller mindre! Många har synpunkter på det! Det är sannolikt många som liksom jag har fått höra, åtminstone under uppväxten, att det är viktigt att sova åtta timmar varje dygn, att sömnen före midnatt har ett extra värde, med mera. Finns det någon sanning i detta? Under ANA uppmärksammade jag några presentationer som handlade om sömn. Först berodde det på en originell titel "*Take a Nap, Change your Mind*"! Men det visade sig att det fanns flera intressanta framställningar!

Louis Ptáček och **Ying-Hui Fu**, båda från UCSF, diskuterade "*Genetics and Biology of Human Circadian Behavior*". Båda författarna har tidigare publicerat en rad arbeten om sjukdomar med genetisk bakgrund – Ptáček bland annat om "periodisk paralis", movement disorders, epilepsi – Fu bland annat om "Fragile X Mental retardation", Myotonic Dystrophy och Familial Alzheimer's Disease. Nu har de samarbetat inom detta helt nya område.

Ptáček påpekade att god sömn är viktig för vår hälsa och får konsekvens för "metabolism (obesity), mood disorder, migraine, immunity, cancer" men också för "Learning & Memory". Han underströk att det är befängt att hävda att alla behöver lika mycket sömn – lika befängt som att hävda att alla människor är av medellängd! Han exemplifierade detta med en bild med "Sleep-Wake Phenotypes" där en tupp fick åskådliggöra "Advanced Sleep Phase – morning larks", och en

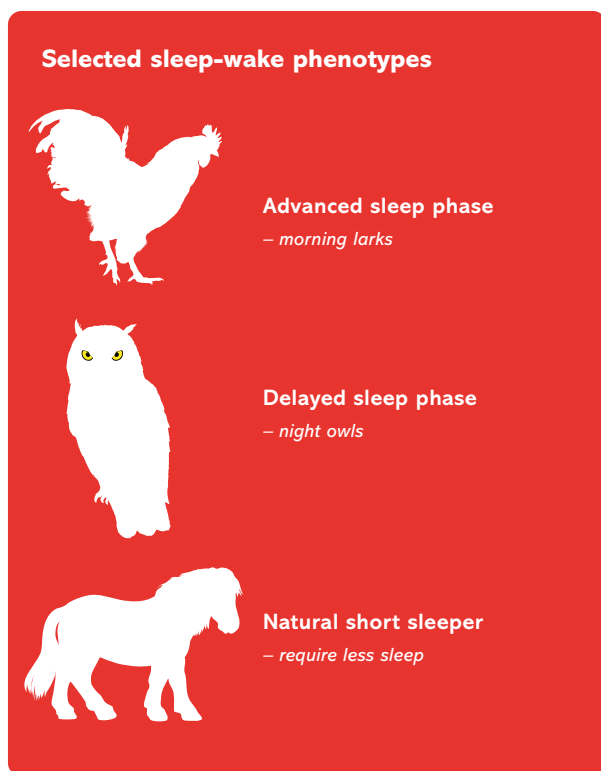


Bild 3. Exempel på några sömn- och vakenhetsmönster.

uggla fick stå för "Delayed Sleep Phase – night owls" medan en islandshäst (?) betydde "Natural Short Sleepers – require less sleep" [bild 3].

Med utgångspunkt från tre familjer med uttalat "advanced sleep-phase syndrome" (ASPS), den ena i fem generationer, visade han att de "drabbade" hade ett stabilt mönster där både "early sleep onset" och "early sleep offset" var framskjutna 3–4 timmar jämfört med kontrollsläktingarna ($P < 0.0005$). Tidsförskjutning bekräftades med undersökningar under dygnet med EEG (REM sleep och Slow Wave Sleep), melatoninnivåer och kroppstemperatur. De här personerna var för övrigt friska utan tecken på narkolepsi, sömnapné, restless legs syndrom, depression. Författarna påpekade också att den allel som orsakar familjär ASPS är skild ifrån den vanligare genetiska varianten som påverkar individens morgon- eller kvälls-preferens.¹⁸

Hur är det då med "tuppluren"?

"Take a Nap, Change your Mind: Sleep and Cognition" är den fullständiga titeln på Sara Mednicks (University of California, Irvine) presentation. Sara Mednick har publicerat en lång rad artiklar i ämnet och skrivit en bok med titeln "Take a Nap! Change your Life". Hennes labb på UCI består av 7 sovrum! Hon har visat i olika försök att sömn – också korta "power naps" – förbättrar kognition. I Japan har man ett speciellt uttryck för "power nap" – 'inemuri' – vilket betyder ungefär "sovande men närvarande".

National Sleep Foundation visade redan 2001 att längden på nattsömnen hade minskat generellt i samhället som ett resultat av ökade krav på medborgarna.¹⁹ I Japan hade man redan testat "power naps" – korta perioder av sömn under

dagtid, en timme eller mindre – och visat positiva resultat.²⁰ Sömn-depriverade studenter presterade bättre efter en 15 minuters "power-nap" efter lunch – gjorde "fewer errors" och uppvisade "improved productivity".

I sin presentation visade Sara Mednick att flera områden (memory, perceptual and motor skills, creativity) förbättrades efter en kort "power nap".²¹ Hon använde originella försökspersoner – till exempel fågelskådare – som har utvecklat en speciell förmåga att upptäcka små fåglar i buskage! Denna speciella förmåga avtog emellertid under dagen, men efter en "power nap" förbättrades deras "perceptual skills" till samma nivå som tidigare på dagen [bild 4A och 4B].

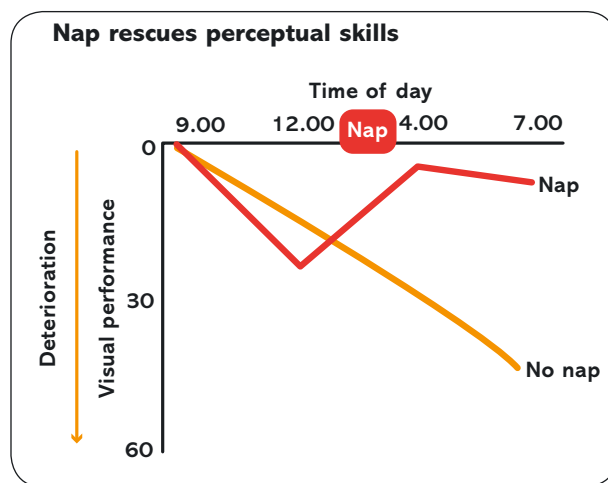


Bild 4A. En "power nap" efter lunch kan förbättra uppmärksamheten.

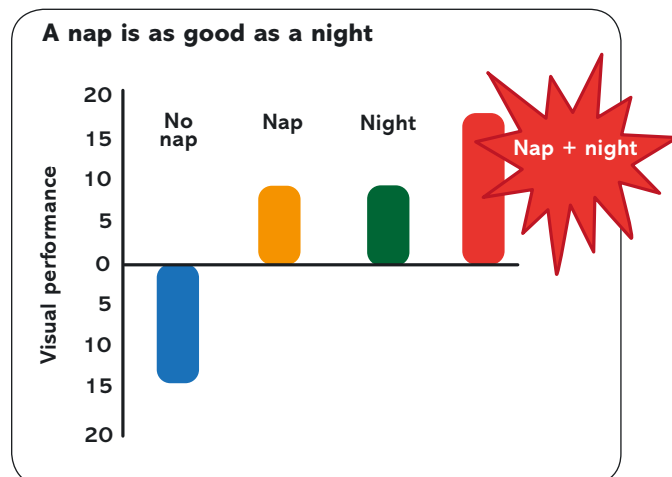


Bild 4B. En "power nap" är bäst tillsammans med en god natts sömn.

På samma sätt förbättrades "verbal memory", i tester där försökspersonerna skulle återge en rad ord inom ett visst ämnesområde men upptäcka det enda ord som inte hade nämnts. Personer inom verksamheter, som tränar motorisk förmåga – antingen det är stora muskelgrupper bland idrottsmän eller finmotorik bland musiker – har upptäckt att efter några timmars träning eller övning krävs en stunds vila eller en "tupp-lur" för att uppnå ett bättre resultat. Även kreativitet blir bättre efter en "power nap".

Kan sömn åstadkomma allt detta?

Sara Mednick pekade på det autonoma nervsystemet som reglerar grundläggande processer som blodcirkulation, respiration, matsmältning med mera. Sömn bidrar till balansen mellan sympaticus och parasympaticus. Hon visade detta med en bild där "sympaticus" illustrerades av en man på språng undan en stor orm – "fight-or-flight" – medan parasympaticus illustrerades av en sovande man – "rest-and-digest".

Sömn är viktigt för att behålla och förbättra en rad kognitiva processer som exekutiva funktioner, uppmärksamhet och arbetsminne, medan "sleep deprivation" försämrar arbetsminnet. För att testa detta fick 100 unga personer i åldern 17–23 år genomföra ett antal tester (enkla matematiska exempel, som åtföljdes av en bokstav, som skulle memoreras och senare återges i korrekt ordning). Testerna genomfördes två gånger samma dag åtskilda av antingen "sömn" eller "vakenhet" medan man monitorerade både EEG och EKG. Försöket visade att arbetsminnet förbättrades under sömn men inte under vakenhet och det förklarades med parasympaticus-aktiviteten under sömn.

Tyvärr – för oss som är äldre har sömn inte samma positiva effekt på de kognitiva funktionerna!

SMA – SPINAL MUSKELATROFI – EN MONOGEN HEREDITÄR NEUROLOGISK SJUKDOM –

Under AAN:s vårmöten 2018 och 2019 presenterades under "Plenary Session" berörande bilder och videos med spädbarn med spinal muskelatrofi (SMA) och samtidigt rapporterades spännande och framgångsrik forskning som på kort tid resulterade i två behandlingar för dessa barn. Den ena är baserad på ASO-teknik (antisense-oligonucleotide), den andra på "gene replacement".

SMA är en ovanlig, monogen automalt recessiv sjukdom med en frekvens på cirka 1:10.000 födselar, vilket betyder att det varje år föds ungefär 10 barn i Sverige med denna diagnos. SMA typ 1 (Werdnig-Hoffmann) debuterar tidigt efter födseln. Barnen kan inte balansera huvudet, lär sig inte sitta, behöver tidigt andningshjälp, får svårigheter att svälja. De avlider oftast före 2 års ålder. SMA typ 2 debuterar efter 6 månaders ålder och SMA typ 3 (Wohlfart-Kugelberg-Welander) som regel när barnet redan har lärt sig gå. 1995 upptäcktes "Survival Motor Neuron genes" (SMN1 och SMN2)^{22,23} i kromosom 5q13. De producerar SMN-proteinet som är nödvändigt för normal funktion av motorneuronen. SMA beror på en mutation/deletion av SMN1-genen, vilket resulterar i brist på SMN-proteinet och förlust av motorneuron i hjärnstammen och ryggmärgen.

Sedan 2016 finns en behandling av SMA, nusinersen med handelsnamnet Spinraza, som är en antisense oligonucleotide.²⁴ Den godkändes av FDA i december 2016 och av EMA i maj 2017. Det har gjorts flera studier, som alla har namn som anspelar på patientgruppen – ENDEAR, EMBRACE, CHERISH, NURTURE, SHINE! Samtliga har visat att SMA är en behandlingsbar sjukdom med förbättrad överlevnad och förbättrade motoriska funktioner. Behandlingen skall starta så tidigt som möjligt, helst presymtomatiskt, eftersom det ger bättre resultat. Nusinersen passerar inte blod-hjärnbarriären och måste därför ges intratekalt via lumbalpunktion. Efter första injektionen ("dag 0") ges de följande dag 14, 28 och 63 samt därefter var fjärde månad. Utöver besvär efter lumbalpunktionen har det nämnts att trombocyter och njurfunktion skall monitoreras. Några fall av hydrocephalus efter behandling med nusinersen har beskrivits, men det är inte klarlagt vad detta beror på.

Under 2017 godkände FDA en annan behandling av SMA typ I, AVXS-101 med handelsnamnet Zolgensma.²⁵ Det är ett genterapiläkemedel, där vektorn är ett inaktiverat adenovirus. Det ges i blodbanan vid ett tillfälle. EMA har godkänt det för barn med SMA typ 1 som väger som mest 21 kg och har mutationen i båda allelerna av SMN1-genen. Även denna behandling har visat förlängd överlevnad och effekt på de motoriska symtomen.

Jag minns en presentation från AAN 2017, då **Dr Jerry R. Mendell** (Ohio State), som ledde studierna med AVXS-101, visade videos av barn som tack vare behandling kunde sitta utan stöd, resa sig upp själva, gå utan stöd. En 5–6-åring kunde till och med springa litet grand. Föräldrarna hade tagit honom med sig till platsen där ett maratonlopp avslutades för att han skulle få "springa" över mållinjen!

Screening av nyfödda?

I både USA och på andra håll har man diskuterat "Newborn Screening for SMA" med hänsyn till att det nu finns behandling (dessvärre kolossalt dyr) och att tidig diagnos är avgörande för behandlingsresultaten. I USA har man sedan 2018 lagt till SMA på RUSP (Recommended Uniform Screening Panel), men hittills tillämpas det av endast 33 stater, vilket innebär att endast 68 procent av alla nyfödda screenas. I Europa har "SMA NBS Alliance" (The European Alliance for Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy) ställt krav ("demand") på att SMA skall ingå i nationella screeningprogram år 2025. Som jämförelse kan nämnas att det i Sverige varje år föds cirka 5 barn med fenylketonuri, som liksom SMA är en monogen autosomalt recessiv sjukdom. Den ingår sedan 1965 (!) i det nationella screeningprogrammet (PKU-provet). Detta är en fråga som borde diskuteras. Hur förhåller vi oss till alla människors lika värde? Är det skillnaden i läkemedelskostnad som avgör? Skall en region där det föds ett barn med en mycket sällsynt sjukdom ensam bära kostnaden för ett mycket dyrt läkemedel? Borde sådana läkemedel ersättas centralt?

SMA – a whole body disease?

Under ANA2020 gav **Basil Darras** och **Crystal Yeo**, båda från Boston Children's Hospital, var sin presentation men

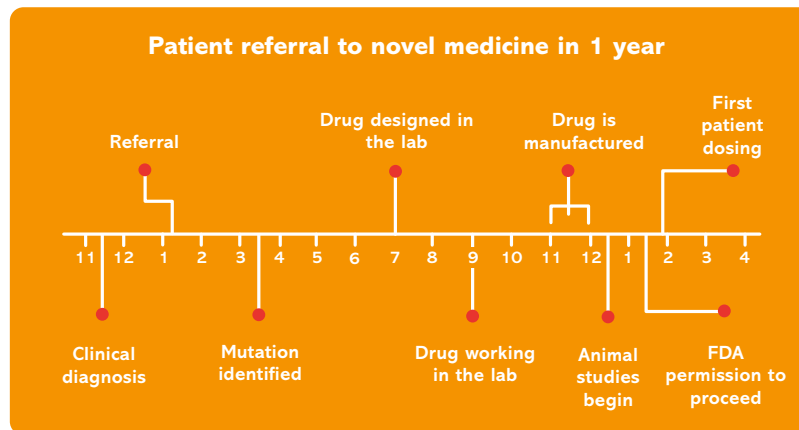


Bild 5. Utveckling av en behandling för en enda individ.

med samma titel *"Is SMA a whole body disease?"*. Med längre överlevnad tack vare de nya behandlingarna, har 'co-morbidities' börjat visa sig. SMN uttrycks inte endast i motorneuron utan i många andra vävnader, såsom muskler, autonoma nervsystemet, hjärta och kärl, lever, njurar och pankreas, magtarmkanal, lungor, mjälte, det lymfatiska systemet.^{26,27} Man har bland annat påvisat bradykardi, fluktuerande blodtryck, nekros distalt av fingrar och tår. Man förespråkade därför en skyndsam utveckling av kliniska biomarkörer samt att patienterna skall tas om hand i ett multidisciplinärt team som kan ge bästa omvårdnad.

PATIENT-CUSTOMIZED ANTISENSE THERAPIES

Behandling av ovanliga sjukdomar, till exempel SMA, blir kolossalt dyr eftersom "kundkretsen" av naturliga skäl är mycket liten. Under AAN våren 2019 presenterade **Timothy Yu** (Boston Children's Hospital) ett fall av "patient-customized therapy", det vill säga $n=1$. Utgångspunkten var en 6-årig flicka med Mb Batten, som Timothy Yu och hans medarbetare blev involverade i via Facebook (!).

Batten disease (känd i Sverige som Spielmeier-Vogt) är en ovanlig neurodegenerativ sjukdom som debuterar i 5–6-årsåldern med progressiv synnedsättning, kramper, fortskridande motorisk och kognitiv försämring. Den hör till gruppen lysosomala sjukdomar. I Sverige insjuknar 2–3 barn varje år i denna sjukdom. De flesta avlider innan de når tonåren.

Efter ett arbete under stor tidspress [bild 5] och med många inblandade, lyckades Timothy Yu inom 12 månader identifiera mutationen, som orsakade sjukdomen, designa och framställa "medicinen", en antisense oligonukleotid, genomföra djurförsök och få FDA:s tillstånd att göra en klinisk studie med $n=1$! Detta publicerades i NEJM 2019²⁸ och föranledde "editorials" i både NEJM²⁹ och Nature Medicine³⁰. Under ANA2020 diskuterade Timothy Yu både svårigheter och möjligheter med "patient-customized" behandling och "the many complex scientific, clinical, regulatory, and ethical questions" detta ger upphov till.

GENETIC PRION DISEASE

1957 publicerade Gajdusek och Zigas i New England Journal of Medicine ett arbete om "kuru", en sjukdom i New Guinea,

som spreds via religiös kannibalism.³¹ Under 1960-talet lyckades han överföra sjukdomen till chimpanser och visade att det var en smittsam sjukdom med lång inkubationstid. Gajdusek belönades med Nobelpriset 1976. Kuru uppvisar likheter med Scrapie, en smittsam sjukdom bland får, och en liknande bland kor.

Under 1980-talet, när jag i perioder ofta vistades i Philadelphia, brukade jag delta i seminarier med mycket livliga diskussioner rörande Stanley Prusiners teori om ett nytt smittämne, som han kallade "prion", en sammansättning av "protein" och "infectious".³² Det var något helt nytt som med Prusiners egna ord "set off a firestorm"! Men 1997 belönades Prusiner med Nobelpriset för sin upptäckt av *prioner*!

Smittämnena – virus och bakterier – består av DNA eller RNA, vilket prioner saknar. De smittar i stället genom att omvandla andra proteiner till felaktigt veckade (misfolded) proteiner, prioner. De orsakar Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), Gerstmann-Straussler-Scheinker disease (GSS) och Fatal Familial Insomnia (FFI) samt en variant av Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD). De allra flesta (85 procent) är sporadiska (uppstår spontant), men cirka 15 procent är ärftliga. Symtomen är främst kognitiva, motoriska och psykiatriska.

"Towards primary prevention of genetic prion disease"

Sonia Vallabd föreläste direkt efter Timothy Yu. Presentationen är djupt personlig – bakgrunden finns beskriven i NEJM³³ – men samtidigt en fin vetenskaplig dokumentation av pågående arbete. Hennes tidigare friska mor dog 2010 mindre än ett halvt år efter att hon insjuknat i en mystisk demenssjukdom, som obduktionen visade var orsakad av prioner – en autosomalt dominant ärftlig sjukdom med 50 procents risk att nästa generation blir sjuk. Gentestning i december 2011 visade att Sonia Vallab d ärvt riskgenen. Hon var advokat och hennes make var ingenjör, men de bestämde sig för att sadla om och ägna sig åt att få fram en behandling mot den hotande sjukdomen! De deltog i kvällskurser i biomedicin på MIT och Harvard 2012–2013 och tog samtidigt "entry-level laboratory jobs", deltog i ett PhD-program 2014–2019 och disputerade 2019. De har nu ett eget laboratorium för utveckling av terapi mot prion-sjukdomar på Broad Institute – "My goal is prevention".

Sonia Vallabds påpekar att alla prion-sjukdomar har samma genetiska "blueprint"; med hennes egna ord "one DNA (prionprotein gene, PRNP) gives rise to one RNA which gives rise to one normal prionprotein (PrP) which is normally folded but *capable of misfolding* to a misfolded prion". Detta sprider sig genom hjärnan och dödar. "Target" blev således att reducera prion-proteinet (PrP) med "RNA-targeting antisense oligonucleotides" (ASOs).

Man har inte någon indikation på att biomarkörer signalerar sjukdomen innan kliniska symtom uppträder, och man har därför fokus på "primary prevention".

Först visade man i möss att injektion av PrP in i hjärnan resulterade i sjukdom efter cirka 150 dagar, att samma procedur i heterozygota knockouts också gjorde mössen sjuka, men efter tre gånger så lång inkubationstid, medan homozygota knockouts inte blev sjuka. "Knockout cows & goats" förblev också friska.³⁴⁻³⁷

I nästa steg framställde och testade man en rad antisense oligonukleotider och visade att profylaktisk behandling med antisense oligonukleotider, innan man injicerade PrP, förlängde både inkubationstiden och överlevnaden. Man noterade också andra positiva effekter: djuren ökade i vikt, uppträdde normalt.^{38,39} "Proof of concept" – det var effektivt att reducera PrP!

Nu har man lyckats samla ihop en kohort med symptomfria bärare av mutationen samt friska kontroller, och man har genomfört en "biomarker study" med CSF T-tau och NfL som biomarkörer. Hittills under en observationstid av ett år har ingen av bärarna av mutationen visat några sjukdomssymtom och biomarkörerna har varit stabila.⁴⁰

Det har blivit dags att planera en klinisk prövning! Målet är att minska PrP med en antisense oligonukleotid mot PrP RNA och använda PrP i ryggmärgsvätskan som endpoint. Enligt uppgift ser FDA positivt på deras ansökan!

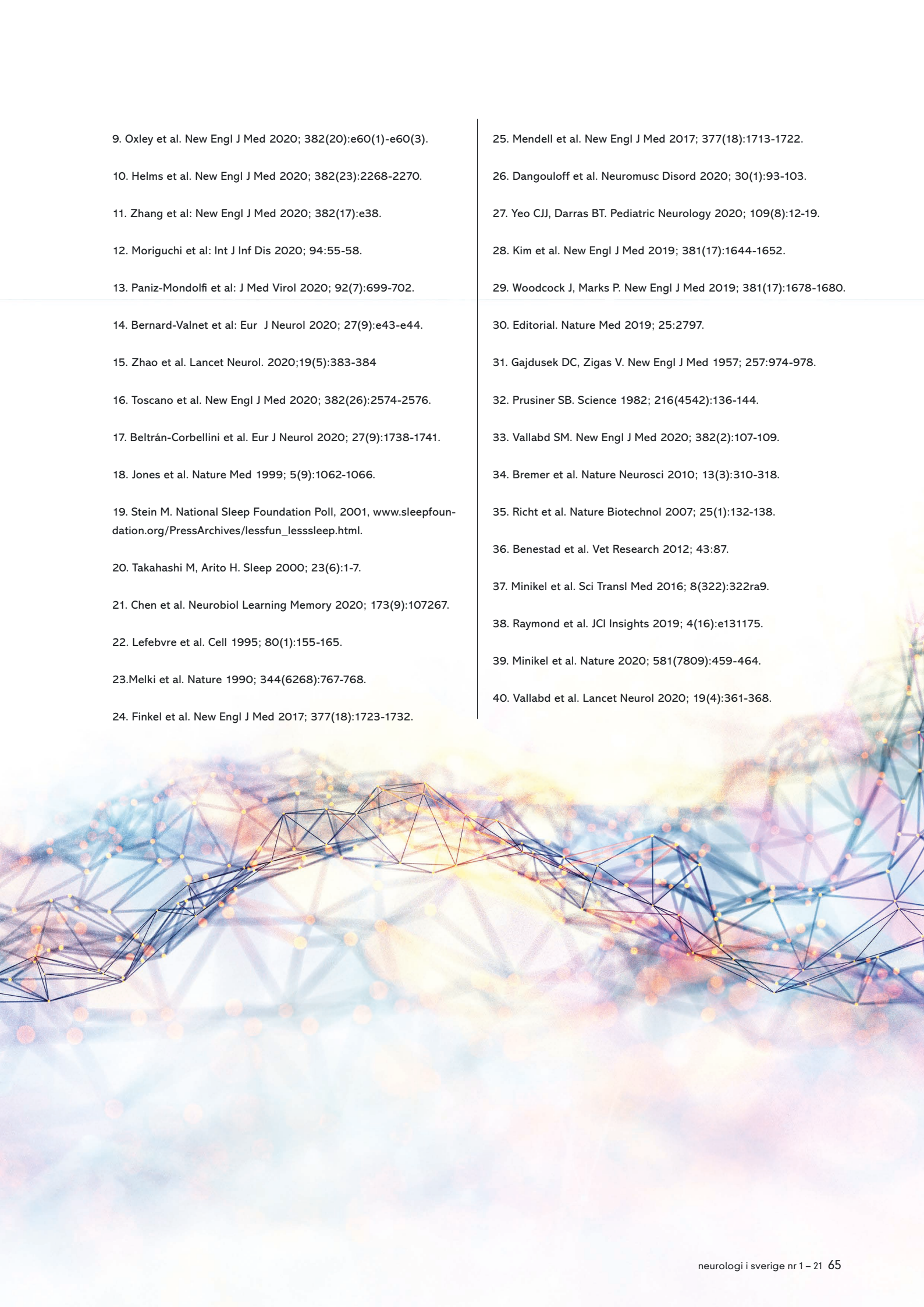
Sonya Vallabds vädjan att minsta misstanke om "prion disease" skall föranleda testning för att påvisa eller utesluta "prion disease", får bli slutordet på denna remarkabla forskningsinsats!



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

REFERENSER

1. Wu et al. Nature 2020; 579:265-269.
2. Sönnnerborg A. Läkartidningen 2020; 117:F3UA.
3. Hikmet et al. MolSystemBiol 2020; 16(7):e9610.
4. Sanche et al. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.20021154>.
5. Mao et al, JAMA Neurol 2020; 77(6):683-690.
6. Varatharaj et al. Lancet Psych 2020; 7(10):875-882.
7. Beyrouti et al: JNNP 2020; 91(8):889-891.
8. Radmanesh et al. Radiology 2020; 297(1):e223-e227.

- 
9. Oxley et al. *New Engl J Med* 2020; 382(20):e60(1)-e60(3).
10. Helms et al. *New Engl J Med* 2020; 382(23):2268-2270.
11. Zhang et al. *New Engl J Med* 2020; 382(17):e38.
12. Moriguchi et al. *Int J Inf Dis* 2020; 94:55-58.
13. Paniz-Mondolfi et al. *J Med Virol* 2020; 92(7):699-702.
14. Bernard-Valnet et al. *Eur J Neurol* 2020; 27(9):e43-e44.
15. Zhao et al. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):383-384
16. Toscano et al. *New Engl J Med* 2020; 382(26):2574-2576.
17. Beltrán-Corbellini et al. *Eur J Neurol* 2020; 27(9):1738-1741.
18. Jones et al. *Nature Med* 1999; 5(9):1062-1066.
19. Stein M. National Sleep Foundation Poll, 2001, www.sleepfoundation.org/PressArchives/lessfun_lessleep.html.
20. Takahashi M, Arito H. *Sleep* 2000; 23(6):1-7.
21. Chen et al. *Neurobiol Learning Memory* 2020; 173(9):107267.
22. Lefebvre et al. *Cell* 1995; 80(1):155-165.
23. Melki et al. *Nature* 1990; 344(6268):767-768.
24. Finkel et al. *New Engl J Med* 2017; 377(18):1723-1732.
25. Mendell et al. *New Engl J Med* 2017; 377(18):1713-1722.
26. Dangouloff et al. *Neuromusc Disord* 2020; 30(1):93-103.
27. Yeo CJJ, Darras BT. *Pediatric Neurology* 2020; 109(8):12-19.
28. Kim et al. *New Engl J Med* 2019; 381(17):1644-1652.
29. Woodcock J, Marks P. *New Engl J Med* 2019; 381(17):1678-1680.
30. Editorial. *Nature Med* 2019; 25:2797.
31. Gajdusek DC, Zigas V. *New Engl J Med* 1957; 257:974-978.
32. Prusiner SB. *Science* 1982; 216(4542):136-144.
33. Vallabdi SM. *New Engl J Med* 2020; 382(2):107-109.
34. Bremer et al. *Nature Neurosci* 2010; 13(3):310-318.
35. Richt et al. *Nature Biotechnol* 2007; 25(1):132-138.
36. Benestad et al. *Vet Research* 2012; 43:87.
37. Minikel et al. *Sci Transl Med* 2016; 8(322):322ra9.
38. Raymond et al. *JCI Insights* 2019; 4(16):e131175.
39. Minikel et al. *Nature* 2020; 581(7809):459-464.
40. Vallabdi et al. *Lancet Neurol* 2020; 19(4):361-368.