

Demens



Så upptäcktes pannlobsdemens



Det är nu drygt fyrtio år sedan **Arne Brun**, då professor i neuropatologi vid Lunds universitet, presenterade sin forskning kring sådana hjärnförändringar som i dag förknippas med pannlobsdemens, vilket var en okänd sjukdom på den tiden. Här skriver han själv om sitt banbrytande pionjärarbete.

Efter läkarexamen 1957 startade jag en blygsam verksamhet inom neuropatologi, en specialitet som då inte fanns vid Lunds universitet eller universitetssjukhus. Klinikledningen tog mina ambitioner på allvar och sände mig 1961–1963 till Harvard, Boston, USA för att ta hem kunskaper i ämnet. Denna nyfikenhet eller öppenhet för nya utblickar har alltid stått för mig som det essentiella i ett universitets anda. Och det blev avgörande för mina framtida möjligheter att bedriva hjärnstudier i Lund. Väl återkommen efter lärorika år i Boston fann jag att man förberett min verksamhet med egna lokaler, specialutrustning och personal efter mina önskemål! En ung läkare i dag kan väl bara drömma om en sådan etableringsstart. Detta förtroende från mina överordnade motiverade mig naturligtvis extra. Först i efterhand har jag reflekterat över vad detta kan ha väckt för akademisk avund bland kollegor.

En nackdel var dock att jag var helt ensam på området, utan någon klok äldre att konsultera inom just min specialitet. Jag fann emellertid kontakter på andra kliniker såsom hos neurologprofessor Gunnar Wohlfart, som jag varit underläkare hos, och hos neurofysiologen David Ingvar. Jag försökte hela tiden vara på min vakt mot missuppfattningar, som jag ju oemotsagd lätt kunde odla i min ensamhet. När det kom till kritan trivdes jag emellertid med min



Bild 1. Snitt genom bakre pannloberna vid temporallobsspetsen hos A normal, B måttligt uttalad frontotemporal demens och C vid svår frontotemporal demens. Stegvis förtunning av barken och corpus callosum, samt vidgning av ventrikelsystemet och skrupning av basala ganglierna sammansatta av C och P. C=caudatus, P=putamen, CC=corpus callosum, V=ventrikel.

ensamtillvaro där jag kunde studera vad jag fann intressant. Detta gav mig så småningom möjlighet att ägna mig åt frontotemporal demens eller pannlobsdemens vid sidan av rutinbiopsier och annan verksamhet på patologen.

NY UNDERSÖKNINGSTEKNIK

AVGÖRANDE

Detta var i början av sextioalet, en tid då man ännu och några årtionden framåt hade god tillgång till hjärnmateriel. Jag upplevde det som en stimulerande utmaning att söka ta reda på vad som drabbat arma medmänniskor med demenssjukdomar och därtill lära mig något nytt om hjärnans funktionssätt. Jag gick från början konsekvent in för en "totalteknik" som tillät att alla delar av hjärnan kunde granskas i mikroskopet, detta med tanke på hjärnans komplexa funktionssätt. Idén till metoden kom från mitt arbete på labbet vid Harvard där hela hjärnor bäddades in i celloidin och seriesnittades i tiotusentals tunna snitt så att varje struktur kunde letas upp och studeras i mikroskopet. Detta var nu praktiskt ogenomförbart i min situation, varför jag valde semiseriesnittning av hela hjärnan från konsekutiva 8–9 millimeter tjocka helhjärnsskivor inbäddade i paraffin. Detta gav storsnitt med en mycket god täckning av alla delar med möjlighet att studera förändringarnas typ, lokal och utbredning, regionala variationer i svårighetsgrad och eventuell asymmetri. Snitten var 5 tusendels millimeter tunna och handflastora vilket säger något om de teknis-

"Jag upplevde det som en stimulerande utmaning att söka ta reda på vad som drabbat arma medmänniskor med demenssjukdomar och därtill lära mig något nytt om hjärnans funktionssätt."

ka kraven på mina skickliga medhjälpare laboratorieassistenterna, som de kallades på den tiden.

EN GÅTFULL SJUKDOM DYKER UPP

Sålunda utrustad tog jag itu med problemfallen. Alzheimers sjukdom var redan då en stor fråga. Vid denna sjukdom fann jag tack vare den använda tekniken tidigare okända förändringar, till exempel en skada på den vita substansen av typ inkomplett infarkt, och ett mönster för alzheimersjukdomens utveckling och spridning till olika delar av hjärnan, vilken senare togs över av de tyska makarna Braak och fick deras namn. Forskningen kring amyloid har sedan mitten av 1970-talet resulterat i myriader av skrifter men ännu ingen bot för Alzheimers sjukdom. Flera tidigare okända eller föga kända sjukdomar visade sig i mitt mikroskop, så vardagen blev spännande och lärorik.

Det dök snart upp allvarliga fall vars natur var svårtolkad. Det rörde sig om en sjukdom som kliniskt initialt kunde misstolkas som Alzheimers sjukdom, men som skilde sig från denna genom

att mera drabba yngre och medelålders, redan från trettio års ålder, men mindre ofta pensionärer. Och den gav en svår symtombild med grava personlighetsförändringar, såsom störning av intellekt och tankeliv, med försämrad planeringsförmåga, bristande känslokontroll och nedsatt kreativitet och koncentration. Till detta kan läggas bristande insikt i den egna situationen, omdömeslöshet och sexuell överaktivitet samt emotionell avtrubning och tynande talförmåga. Däremot var långtidsminne, tal-förståelse och orienteringsförmåga bevarade relativt länge. Dessa hjärnor saknade därtill de för Alzheimers sjukdom karakteristiska placken och tangles (neurofibrillär degeneration av nervcellsskelettet) samt depositionerna av äggviteämnet amyloid.

De allra första fallen hade en allt för vag klinisk dokumentation för att vara till större hjälp vid mina analyser som ju vinner på att kunna korrelera patologi med klinik. Bättre blev det då jag 1967 fick kontakt och inledde ett samarbete med en ung nydisputerad psykiater, Lars Gustafson, som önskade en mikrosko-

pisk patologisk diagnos på fall av denna art. Vi kom att samarbeta kring denna och andra hjärnsjukdomar de följande 40 åren. Hans kliniska analys hjälpte mig att rikta sökandet efter sjukdomens härjningar i hjärnan. Detta till trots satt jag ofta vid mikroskopet och undrade var sjukdomen fanns och vilka förändringar den ledde till. Fynden var sålunda inte imponerande. Barkens yttre tre lager blev porösa av minikaviteter och kunde anas ha förlorat framför allt små nervceller samt visade en diskret ärrliknande reaktion med astrocyter (gliaceller). Men utbredningsmönstret var så pass osannolikt att jag till att börja med inte vågade tro att detta var sjukdomen jag sökte. Den förmodade skadan i hjärnbarken drabbade ju huvudsakligen de tre yttre av barkens sex lager, men inte eller långt mindre de tre djupa! Detta skulle betyda att nervcellernas vertikala mikrokretsar kunde bli kvar i sina djupare delar trots att de "toppats" i de ytligare lagren. Även topografiskt var utbredningen märklig. Storsnitten från alla olika delar av hjärnorna visade att dessa vaga förändringar huvudsakligen fanns i pannloberna, men även i främre basala ganglierna och tinninglobens främsta del. Detta mönster hade jag tidigare inte stött på. Men det uppträdde konsekvent och skadan resulterade ibland i makroskopiskt svår skruppning av just dessa delar vilket väsentligt skingrade tvivlen [Bild 1]. Detta var uppenbarligen en progressiv degenerativ frontotemporal demenssjukdom. Vidgning av frontala vindelfårar och ventrikular ger i många, men inte alla, fall en diagnostisk hjälp vid datortomografisk undersökning av hjärnan.

NYA METODER BEKRÄFTADE OCH EXPANDERADE FYNDEN

Under sjuttioalet såg vi en betydelsefull metodikutveckling inom vävnadstekniken. En av de första nya metoderna markerade immunologiskt specifikt astrocyterna, en gliasort som reagerar på en skada med ärrbildning. De har i dagens forskning tagit steget upp från enkla ärrbildande stödceller till ytterst kapabla och betydelsefulla serviceceller åt nervcellerna. Mer om detta senare.

Den nya metoden som påvisade ett äggviteämne typiskt för astrocyterna (surt gliofibrillärt protein) visade nu

klart en astrocytär reaktion i pannlobernas och främre tinninglobernas bark och där bara i de ytliga tre lagren, vilket bekräftade de tidigare iakttagelserna både vad gäller art och lokal för förändringarna! Detta syntes vara en reaktion eller ärrbildning utlöst av förlusten av små nervceller, och i första hand av deras toppantenner. De förgrenar sig i molekylarlagret, det yttersta och efter fosterperioden nervcellsfria lagret i barken, som uppenbarligen är viktigt för kommunikationen.

Redan tidigt kunde man ana att det rörde sig om en förut inte beskriven sjukdom, men vi publicerade fynden försiktigt i början och mitten av sjuttioalet då vi myntade begreppet frontotemporal demens, förkortat FTD. Vi kunde visa en god överensstämmelse mellan patologi, symtom och minskat blodflöde i de förändrade hjärndelarna. Minskningen av flödet kom sig av att de degenererade delarna av hjärnbarken inte längre var lika aktiva och därför inte konsumerade syre i samma utsträckning som normalt. David Ingvar och Jarl Risberg utvecklade och finslipade flödesmetoderna. Detta gav ett mönster som avvek från det vid Alzheimers sjukdom och underlättade differentialdiagnostiken. Därtill fann vi en association till ALS, något som senare verifierats, kartlagts och kopplats genetiskt.

"Barkens yttre tre lager blev porösa av minikaviteter och kunde anas ha förlorat framför allt små nervceller samt visade en diskret ärrliknande reaktion med astrocyter (gliaceller)."

UT I VÄRLDEN MED DEN NYA KUNSKAPEN

På basen av dessa erfarenheter vågade vi på allvar ta steget ut i världen. Det var världskongress i neuropatologi i Stockholm 1986 och vi ordnade en internationell satellitkonferens på Grand Hotell i Lund. Där slöt bland annat fransmän, engelsmän och japaner upp. En känsla jag hade redan vid publikationen i mit-

ten av sjuttioalet och än mer nu inför konferensen var att det ändå fanns en risk att man stack ut huvudet med något som skulle visa sig vara en flopp och som man skulle tvingas leva med och inte kunna göra ogjort. Men en del av gästerna sade sig ha gjort liknande kliniska iakttagelser, vilket var till stöd för oss. Elisabet Englund anslöt sig i detta sammanhang permanent till forskningsgruppen och bearbetade förändringar i den vita substansen vid denna sjukdom och fortsatte senare med vidare studier av sjukdomen.

Vi arrangerade därefter ytterligare tre internationella konferenser på detta tema i Lund, varefter denna verksamhet togs över av olika kliniker ute i världen och de hålls numera vartannat år på ett nytt ställe. Man bildade även en internationell förening för frontotemporal demens som Lars Gustafson och jag var med och grundade. Det har varit en speciell känsla att sitta på dessa konferenser och notera utvecklingen samt tänka på hur det hela startade.

Men nu tillbaka till 1980-talet!

YTTERLIGARE NYA METODIKER MEJSLADE UT DEN PATOLOGISKA BILDEN

Nya metodiker adderade möjligheter att specifikt påvisa till exempel nervtrådar och kontaktpunkter. De senare kunde man demonstrera med immunologisk teknik, det vill säga med antikroppar

som markerade äggviteämnen typiska för kontaktpunkterna eller synapserna, till exempel synaptofysin. Då visade det sig att synapserna försvann eller minskade drastiskt i antal i de ytliga tre barklagren, men inte eller mindre i de tre djupa. Detta verifierade sålunda med ytterligare en parameter det tidigare funna mönstret för sjukdomens härjningar i barkens olika lager. En sådan

undersökning krävde datoriserad kvantiteringsteknik, något som kom i slutet av 1980-talet. Här hade jag hjälp av en kinesisk doktorand som sedan med bland annat dessa redskap i bagaget 1995 disputerade på den första avhandlingen om pannlobsdemens [Liu X, 1995], eller frontotemporal lobär demens (FTLD) som den även kom att kallas senare.

Själva identifieringen av sjukdomens grundläggande patologiska förändringar i hjärnan, först publicerade under 1970-talet, belönades 1995 med Ingvarpriset och 1999 med det amerikanska The Potamkin Price. Jag är stort tack skyldig mina medarbetare speciellt Lars Gustafson, David Ingvar och Jarl Risberg för värdefulla kliniska bidrag och stimulerande diskussioner.

givit upphov till onödig utnämning av flera olika grundformer av frontotemporal demens. Andra former har som vid Alzheimers sjukdom befunnits ha mutationer och inlagring av abnorma proteiner som tänkbar orsak. Måhända än mer intressanta är de senaste årens fynd som gäller de ovan nämnda astrocyterna. Evolutionen har försett människan med ett nätverk av kommunicerande astrocyter. Det omspannar hela hjärnan och servar nervcellerna och dessas kontaktpunkter i olika avseenden vitala för nervcellernas funktion och överlevnad [Robertson JM, 2013]. Råttor och möss har inte fått del av denna evolution vilket kan diskvalificera dem som modelldjur för forskning på området. (De kan dock om man så önskar göras smartare genom transplantation av sådana

flera andra neurodegenerativa sjukdomar inte primärt neuronala men astrocytära sjukdomar vilket i andra hand leder till degeneration av nervcellerna?



ARNE BRUN
Professor emeritus i Neuropatologi,
Lunds universitet
arne.brun@med.lu.se

”Redan tidigt kunde man ana att det rörde sig om en förut inte beskriven sjukdom, men vi publicerade fynden försiktigt i början och mitten av sjuttioalet då vi myntade begreppet frontotemporal demens, förkortat FTD.”

DEN VIDARE UTVECKLINGEN AV PANNLOBSDEMENSEN

Pensioneringen satte för min del punkt för vidare arbete med pannlobsdemens. I den fortsatta forskningen har det sedan beskrivits flera varianter av denna sjukdom. En del former är sannolikt bara uttryck för en speciell lokalisering av förändringarna. Många av de störda funktionerna vid frontotemporal demens styrs huvudsakligen från begränsade skilda barkregioner på pannlobernas konvexitet, undersida eller midsida vilket gör att symtomen varierar beroende på degenerationens startpunkt och individuellt varierande vidare framfart i skilda regioner. Detta har i kliniken

astrocyter!) Ska den primära orsaken till neurodegenerativa sjukdomar som frontotemporal demens, Alzheimers sjukdom och flera andra sökas någonstans, så förefaller det mig nu kunna vara i dessa astrocyter och funktionsstörningar hos dem i stället för i nervcellerna! Fylogenetiskt unga strukturer som detta astrocytnät har större benägenhet än äldre mer etablerade strukturer att drabbas av funktionsstörningar eller sjukdomar. Det finns nyliga indikationer på att astrocyterna genom cytokiner från microgliala transformeras till former som skadar neuronerna [Liddelov et al, 2017]. Kanske är både Alzheimers sjukdom och pannlobsdemens liksom

REFERENSER

Liu X. Pattern of synapse loss in neurodegenerative disorders. A comparison between frontal lobe degeneration of non Alzheimer type and Alzheimers disease. Thesis Lund University 1995.

Robertson JM. Astrocyte domains and the three-dimensional and seamless expression of consciousness and explicit memories. Med Hypotheses 2013; 81(6):1017–1024

Liddelov SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature 2017 Jan 18; doi: 10.1038/nature21029. [Epub ahead of print].