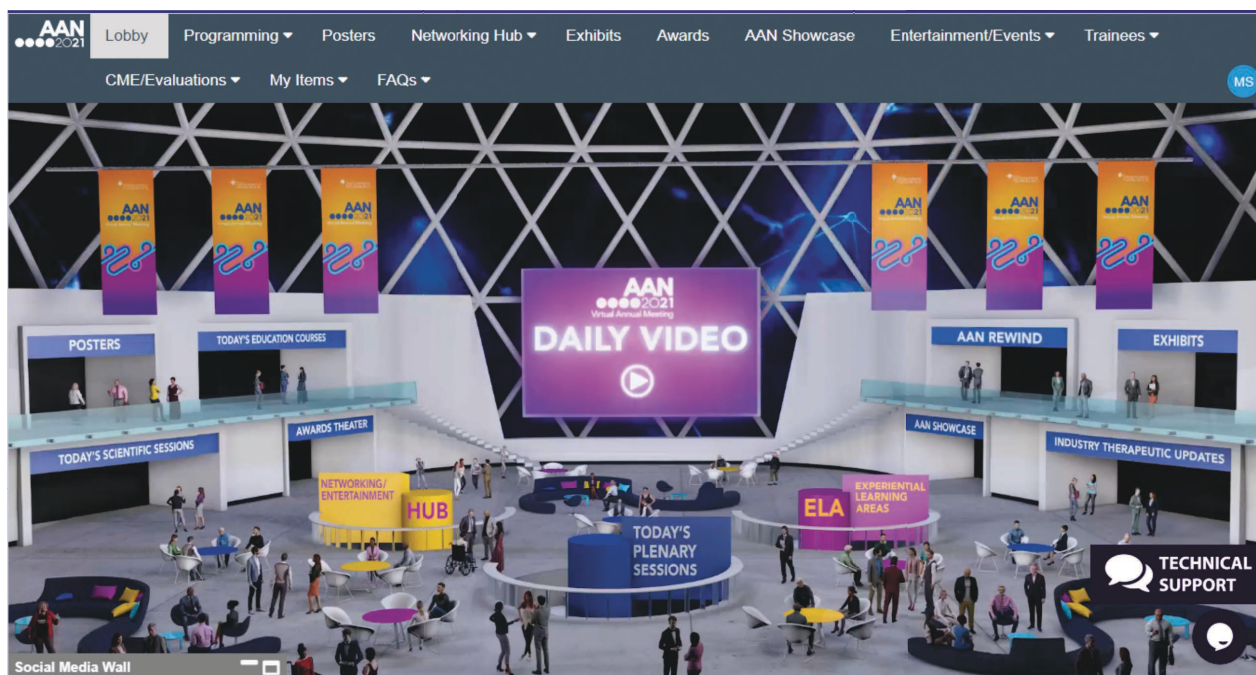






AAN 2021 – Virtual Meeting 17–22 April

American Academy of Neurology avhöll sin årliga kongress i april. Liksom så mycket annat i år arrangerades mötet virtuellt. På plats framför sin datorskärm fanns *Magnild Sandberg*, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, som här bidrar med sin personliga och lärorika sammanfattning.



Den virtuella kongresslobbbyn för AAN 2021 bjöd på många olika ingångar.

För det fåtal svenska neurologer som brukar resa till det årliga vetenskapliga mötet med American Academy of Neurology var det naturligtvis trist men nödvändigt att sitta hemma vid en datorskärm i stället för att resa till San Francisco, lyssna på spännande presentationer och träffa mångåriga vänner och kollegor från olika håll i världen. Även höstmötet med American Neurological Association i mitten av oktober blir virtuellt. AAN nästa år har sedan länge planerats att äga rum i Seattle 2–8 april, och man kan hoppas att det blir så, men det kan naturligtvis ändras om smittläget i USA försämras ytterligare eller nya mutationer av SARS-CoV-2 uppstår.

AAN:s vårmöte är ett möte för alla neurologer, både unga oerfarna och äldre etablerade, både icke-specialister och de allra mest erfarna med spetskompetens. Det ges kurser, det informeras om nya kliniska studier, nya behandlingar, nya tekniker, med mera. Varje förmiddag ägnas en–två timmar åt "plenary sessions", då spännande nyheter, viktiga kliniska eller tekniska framsteg ges utrymme – och ingenting annat finns på programmet! Men i år var ingenting sig likt ...

När detta skrives, har det gått mer än 4 månader sedan AAN ägde rum, och när det läses har det gått ytterligare nå-

gon eller några månader. Mycket har hänt, men jag hoppas att dessa rader ändå känns relevanta. En del som jag hade planerat att infoga här, har jag måst ta bort, eftersom det nyligen avhandlats i denna tidskrift.

COVID-19

Det är omöjligt att gå förbi **covid-19**, som har präglat allas tillvaro de senaste 18 månaderna och fortfarande gör det! Det första fallet med en svår pneumoni av oklar genes rapporterades i Wuhan i Kina den **8 december 2019** och följdes samma månad av ett antal liknande fall. Sekvensen av detta nya virus blev klarlagd den **7 januari 2020** och publicerades online den 3 februari 2020 i Nature!¹ WHO kungjorde en "WHO global alert" den **30 januari 2020** och den **11 mars 2020** meddelade WHO att man klassade covid-19 som en pandemi. Mycket snabbt spreds sjukdomen över stora delar av jordklotet, inklusive Europa och USA. Lika remarkabel som den snabba spridningen av sjukdomen är den oerhörda hastighet med vilken flera vaccin togs fram och testades i kliniska studier. Pfizer-BioNTech erhöll redan den **1 december 2020** "emergency use authorization (EUA) for a vaccine for the prevention of COVID-19 caused by SARS-CoV-2" av FDA² och kort därefter godkännande också av EMA. Däref-

ter har ett flertal vaccin godkänts, bland annat från Moderna och AstraZeneca.

Vi kan glädjas och känna litet stolt över att Mikael Dolsten fick sin forskarutbildning i Lund hos tumör-immunologen Hans-Olov Sjögren och via anställningar vid bland annat Pharmacia och Astra i Lund värvades till Pfizer i New York, där han sedan flera år är internationell forskningschef och i hög grad har bidragit till Pfizer-BioNTechs framgångar!

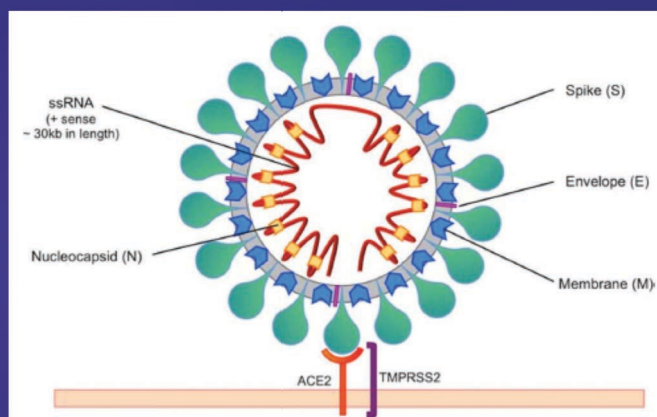
Det är klarlagt att covid-19 orsakas av ett coronavirus (SARS-CoV-2) och att det kommer från fladdermöss. SARS-CoV-2 är det sjunde coronavirus som visats kunna infektera människa.

Det är emellertid fortfarande oklart, hur smitta från fladdermöss till människa har skett. WHO:s expertkommitté har inte kunnat klarlägga detta, eftersom de kinesiska ledarna inte har tillåtit expertkommittén att fritt besöka det kinesiska högrisklaboratorium, där denna typ av forskning bedrivs!

Rebecca D. Folkerth är Associate Professor of Forensic Medicine vid New York University School of Medicine och har också titeln "City Medical Examiner II, NYC OCME", det vill säga hon är rättsmedicinare. Hon och hennes kollegor hade en oerhörd arbetsbörda när pandemin drabbade New York City fullt ut förra året. När det var som värst,

Similarly to other corona viruses, SARS-CoV-2 contains four essential structural proteins:

Spike (S) glycoprotein
Envelope (E) protein
Membrane (M) protein
Nucleocapsid (N) protein which binds the single-stranded positive-sense RNA genome



Amezcu et al. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(2109-2125)

SARS-CoV-2 består av fyra strukturella proteiner i likhet med övriga corona-virus.

använde institutionen OCME 20 olika team per skift, och man behövde assistans av både militär och begravningsentreprenörer för transporter och använde "refrigerated trailers" vid sjukhuset för att kunna ta hand om kropparna. Vid AAN-mötet höll hon en fin föreläsning om covid-19.

SARS-CoV-2 består av fyra strukturella proteiner i likhet med övriga corona-virus: Spike (S) glykoprotein, Envelope (E) protein, Membrane (M) protein och Nucleocapsid (N) protein.³ **Spike (S)** glykoproteinet ger virus dess "corona"-liknande utseende och bidrar också till virus' förmåga att tränga in i värdcellen. Det består av två subunits: **S1** och **S2**.

S1 innehåller den receptorbinderande domänen (RBD) som bestämmer virus' tropism genom att den binder till angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). ACE2-receptorn uttrycks bland annat av pneumocyter, endotelceller och pericyter i de cerebrala kapillärerna, neuroner och mikroglia, makrofager, glatta muskelceller, cardiomyocyter, renala proximala och distala tubulära celler. SARS-CoV-2 binder ACE2 med mer än 10 gånger så hög affinitet som SARS-CoV-1, vilket kan förklara dess högre transmissibilitet och infektivitet.

S2 resulterar i fusion av virus och värdcellen.

Det har blivit alltmer påtagligt under pandemins framfart att SARS-CoV-2-virus utöver primära symtom från andningsvägarna också leder till betydande skador på nervsystemet, både centrala och perifera nervsystemet. Tidigt blev det uppenbart att förlust av lukt och smak var vanliga symtom med osäker prognos av båda. Men efterhand har det blivit tydligt att andra neurologiska symtom också är mycket vanliga, "pronounced brain involvement ... pan-encephalitis ... meningitis ... localized cell loss" för att nämna några^{4,5} men också ADEM-lik "multifocal perivascular demyelination".⁶ En fallserie med vaskulär skada, inflammation och trombos trots behandling med lågmolekylärt heparin har beskrivits av Reichard och medarbetare.⁶ Fall av uttalad Guillain-Barrés syndrom har publicerats.⁷

Rebecca Folkerth beskrev **fem mekanismer** som kan orsaka neurologisk skada:

1. Direkt infektion av vaskulära celler, neuron, mikroglia, astrocyter.
2. Direkt infektion av cirkulerande monocyter och makrofager.
3. Excessiv frisättning av pro-inflammatoriska cytokiner (IL-6, TNF-alfa, IL-1-beta, IL-12 och det därmed samman-

hängande "inflammatory response syndrome").

4. Mikrovaskulär skada och dysfunktion med intravaskulär koagulation och mikrotromber.

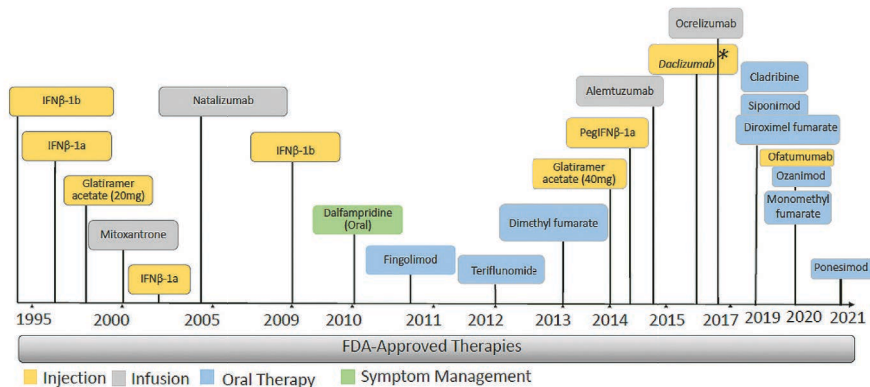
5. Ökad frekvens av emboliska händelser.

Vaskulära skador har beskrivits både i form av förtjockade kärlväggar, mikrotromber, fokala blödningar och som ansamling av inflammatoriska celler med infiltration av monocyter och lymfocyter i och runt blodkärlen.

Rebecca Folkerth diskuterade också "virus entry and spread". Man har visat att virus kan spridas till centrala nervsystemet via olika vägar: nervus olfactorius (från "olfactory epithelium" längs nervus olfactorius till "olfactory bulb"), transsynaptisk transfer från infekterade neuron, infektion via vaskulärt endotel, samt med migration av leukocyter över blodhjärnbarriären.

Covid-19 är vanligare och prognosen sämre bland äldre personer. Det har emellertid visat sig att både ungdomar och barn kan drabbas, ibland med dålig prognos. Detta illustrerade Rebecca Folkerth med en 7-årig pojke vars föräldrar hade varit sjuka i covid-19 en månad innan pojken insjuknade i buksmärtor,

The Evolving MS Treatment Landscape



*Voluntary withdrawal from market announced March 2018.

peg = pegylated

National MS Society. Disease Modification. www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Clinical-Care/Managing-MS/Disease-Modification. Accessed 10/19/18; Owens GM. *Am J Manag Care*. 2013;19(16):S307-S312.

Utvecklingen av MS-behandlingar från 1995 till i dag.

kräkningar, huvudvärk, yrsel och feber. SARS-CoV-2-prov (nasal pharyngeal swab) var positivt. CT hjärna utföll normalt och visade inte något anmärkningsvärt. EEG visade frontotemporal slowing på vänster sida, förlust av snabb aktivitet på höger sida och ökning av delta-vågor på vänster sida. Några timmar senare försämrades pojken plötsligt, förlorade hjärnstamsreflexerna och CT visade ett diffust cerebralt ödem, där man inte längre kunde urskilja grå och vit vävnad. Det intrakraniella trycket steg och svarade inte på terapi. Några timmar senare avled pojken.³ Dr Folkerth sammanfattade med att påpeka att det fortfarande är för tidigt att karaktärisera denna nya sjukdom helt och hållet, att neuropatologin varierar i mycket hög grad.

MULTIPEL SKLEROS

Varje år brukar föreläsningarna om MS försiggå i en av de största föreläsningssalarna eftersom de drar stor publik. I år kändes det, åtminstone för mig, som om det inte fanns någon riktigt stor nyhet inom diagnostik, imaging eller behandlingar – kanske för att vi har blivit bortskämda med stora framsteg under de senaste 25 åren.

Jag kan se tillbaka på mer än 50 år – ett halvt sekel! – som neurolog och minns många patienter där det känns

som om jag misslyckades totalt, när patienterna förlorade allt fler viktiga funktioner. Men jag kan också glädjas med några patienter som jag träffade första gången i slutet av 1960-talet och som fortfarande kommer gående till neurologmottagningen! Trots vår ökade kunskap är detta fortfarande ett mysterium för mig.

Våra ”moderna” diagnostiska kriterier – uppkallade efter Ian McDonald, kär vän och legendarisk neurolog vid Queen Square i London – publicerades första gången 2001 och har uppdaterats flera gånger, senast 2017,⁸ föranlett av ny kunskap inom bland annat imaging. Samtidigt har våra behandlingsalternativ blivit allt fler, och vi kan välja mellan ”injectibles, oral therapies and infusions”. Trots antalet godkända behandlingsalternativ testas medel med nya verkningsmekanismer.

Framgångarna med rituximab och ocrelizumab i behandling av MS har flyttat fokus i ”MS-community” från T-celler till B-celler. Det har i sin tur lett vidare till studier av Bruton’s tyrosine kinase-hämmare som en ny behandling av MS. Det finns inte mycket data publicerade, men det pågår ett antal fas 3-studier, där resultaten dock inte kommer förrän om några år.

Jag har under många år förknippat Brutons namn med en helt annan sjuk-

dom! Ogden C. Bruton (1908–2003) var pediatriker vid Walter Reed Army Hospital i Washington DC, där han vårdade en 8-årig pojke med upprepade pneumonier och andra bakteriella infektioner samt hypogammaglobulinemi. Bruton publicerade fallet i *Pediatrics* 1952.⁹ Tillståndet har senare kommit att kallas Bruton-type eller X-linked agammaglobulinemia och orsakas av en mutation i genen för ”Bruton’s tyrosine kinase” (BTK). Genen för BTK publicerades av Edvard Smith och medarbetare (Karolinska Institutet) i *Journal of Immunology* 1994.¹⁰

BTK är ett membranbundet protein som reglerar viktiga delar av både det adaptiva och det innatade immunsystemet. I perifert blod uttrycks BTK på alla celler utom T-celler, NK-celler och plasmaceller. I CNS uttrycks BTK på myeloida celler (makrofager och mikroglia).¹¹ Makrofager och mikroglia är talrika i inflammatoriska MS-lesioner och bidrar till både inflammatoriska och reparativa funktioner.

BTK har betydelse för B-cellers utmognad, proliferation och differentiering till antikroppsproducerande plasmaceller. I monocyter och granulocyter kontrollerar det cytokinproduktion, fagocytos och produktion av inflammatoriska mediatorer. I autoimmuna sjukdo-

mar bidrar B-celler till uppkomsten av sjukdomar som reumatoid artrit och SLE genom olika mekanismer, bland annat produktion av autoantikroppar. Resultaten av "B-cell depleting"-läkemedel styrker B-cellernas betydelse för sjukdomar som reumatoid artrit, SLE och MS, medan långlivade plasmaceller fortsätter att producera auto-antikroppar och framkalla skov. Eftersom BTK uttrycks på många slags celler, kan hämmare av BTK få betydelse genom att de inte endast blockerar B-celler utan också andra celler.¹¹

BTK-hämmare är små molekyler, och de kan därför ta sig in i CNS med möjlighet att angripa både B-lymfocyter och myeloida celler. De blockerar aktivering av B-celler och frisättning av cytokiner och hämmar aktivering och differentiering av pro-inflammatoriska makrofager och frisättning av deras cytokiner. Det finns därför förutsättningar för BTK-hämmare att verka både i CNS och perifert, att både undertrycka sjukdomsaktivitet och hindra progress av MS genom påverkan på både akut och kronisk inflammation. Man har visat att BTK-hämmare har effekt i EAE.¹²

Det finns tre BTK-hämmare i olika stadier av utveckling och studier: evobrutinib (Merck), tolebrutinib (Sanofi) och fenebrutinib (Roche). För två år sedan publicerades positiva resultat av en fas 2-studie med evobrutinib.¹³ I dagarna har positiva resultat av en fas 2-studie med tolebrutinib publicerats i *Lancet Neurology*.¹⁴ Fas 3-studier pågår med alla tre BTK-hämmare. I två studier jämför man effekten av **evobrutinib** med teriflunomid i patienter med skovvis förlöpande MS. Endpoint i den ena studien är "Annualized Relapse Rate" och i den andra "time to first occurrence of 12-wk confirmed disability progression".

I tre studier skall effekten av **tolebrutinib** jämföras med placebo i patienter med "non-relapsing secondary progressive MS" (NRSPMS). Ambitionen är hög med primär endpoint "delaying disability progression in NRSPMS". Man skall också utvärdera effekten på "magnetic resonance imaging (MRI) lesions, cognitive performance, physical function, and quality of life". Studiens

längd kommer att variera mellan olika patienter eftersom den är "event driven", men den förväntas pågå under 24–48 månader. Det pågår två andra studier där effekten av tolebrutinib jämförs med teriflunomid i patienter med skovvis förlöpande MS. I båda dessa är endpoint "annualized relapse rate".

I två studier jämförs effekten av **fenebrutinib** med teriflunomid i patienter "relapsing MS". Dessa studier, som är identiska, har två primära endpoints: Först "annualized relapse rate (ARR)" under 96 veckor. Sedan ser man på "time to onset of composite 12-week confirmed disability progression (cCDPI2)". I en tredje studie skall man utvärdera effekten av fenebrutinib jämfört med ocrelizumab i patienter med primär progressiv MS (PPMS). Endpoint i denna studie är "cCDPI2".

Neurofilament Light Chain (NfL) har under många år studerats på Sahlgrenska som en biomarkör som avspeglar vävnadsskada i CNS.¹⁵ Den har på senare tid fått mycket uppmärksamhet inom MS sedan man med känsliga metoder kunnat påvisa NfL i serum som en biomarkör av "recent, ongoing, and future disease activity and tissue damage" för att citera arbetet i *Neurology* 2019.¹⁶ Under AAN 2021 visades en poster där man redovisade effekten av **evobrutinib** på NfL i serum.¹⁷ Proverna hade samlats in under den nämnda fas 2-studien. Evobrutinib 75 mg morgon och kväll minskade nivån av NfL i serum så tidigt som vecka 12 och fortfarande vecka 24 (den sista tidpunkten) som tecken på att evobrutinib reducerade "neuro-axonal damage in MS".¹⁷

Utmaningarna i dag, när vi möter en person som fått diagnosen MS säkerställd – vilka är de?

I dag är det sannolikt oftast en diskussion med patienten om tidig behandling.

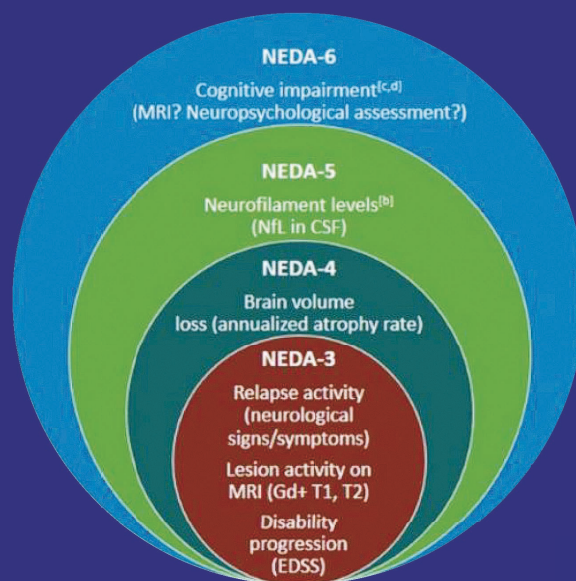
En del som diskuterades under AAN är inte tillämpligt i Sverige, och det är viktigt att vi följer de svenska riktlinjerna som publiceras på MS-sällskapets hemsida.¹⁸ Immunmodulerande terapi är vårt viktigaste hjälpmedel för att påverka prognosen. Det finns många faktorer att ta hänsyn till, däribland naturligtvis patientens synpunkter, förmodad

följsamhet, rädsla för biverkningar, önskemål om graviditet, med mera. Principiellt finns det två principer för behandling, "escalation" och "induction". Trots att MS-sällskapets riktlinjer för behandling gäller för hela landet, är det uppenbart att neurologer i olika delar av landet har olika preferenser beroende på våra olika erfarenheter av behandlingsarna. Patienter har också olika preferenser som sammanhänger med sociala faktorer som studier, arbete, resor, med mera.

Begreppet NEDA – No Evidence of Disease Activity – är naturligtvis ett riktmärke att sträva efter. Från början gällde NEDA-3 som betyder No Relapse Activity, No MRI Activity, No Disability Progression. NEDA har emellertid utvecklats över tid, så att det nu finns sex olika "kategorier". För NEDA-4 tillkommer Brain Volume Loss; för NEDA-5 Neurofilament levels; för NEDA-6 Cognitive Impairment.^{19,20}

I slutet av föreläsningen under AAN diskuterades "When to STOP DMT in MS". Med allt fler patienter i 50- och 60-årsåldern och äldre än så, som får immunmodulerande behandling, har denna fråga aktualiserats åtminstone bland en del av mina patienter. Problemet är att det ännu inte finns data att basera ett beslut på. "Natural History studies" visar att risken för nya skov eller nya MRT-lesioner minskar med stigande ålder, särskilt efter 55 år. Sannolikt kan därför behovet av fortsatt medicinerings också minska.

I USA pågår sedan 2017 en randomiserad studie "Discontinuation of MS" eller "DISCOMS" med vår kollega John Corboy i Denver som principal investigator.²¹ Patienter, som är 55 år eller äldre, som inte har haft något kliniskt skov de senaste 5 åren eller någon ny MRT-lesion de senaste 3 åren har randomiserats till att antingen avbryta pågående behandling eller fortsätta med pågående behandling (oavsett vilken). Primary endpoint är antalet fall med ny sjukdomsaktivitet i de två grupperna. Bland secondary endpoints nämns "Quality of Life" enligt MSIS-29 Scale, antalet nya T2-lesioner på MRT, förändring i EDSS. Totalt har 260 patienter randomiserats till de två grupperna, och studien skall pågå till februari 2021. För-



Begreppet NEDA – No Evidence of Disease Activity – har utvecklats över tid så det finns sex kategorier inom MS.

hoppningsvis kommer det att finnas resultat när AAN går av stapeln nästa år.

I det här sammanhanget vill jag påminna om ett arbete från NIH som publicerades redan 2017 i "Frontiers in Neurology" med Ann Marie Weideman som första författare.²² I en meta-analys av 38 kliniska studier med drygt 28.000 patienter som behandlades med något av 13 registrerade immunmodulerande läkemedel studerade författarna effekten av "disease modifying treatments on disability progression". Man sammanfattade resultaten så här "The efficacy of immunomodulatory DMTs on MS disability strongly decreased with advancing age ($R^2=0.6757$, $p=6.39e-09$) /.../. The regression predicts zero efficacy beyond approximately age 53 years."

Det är därför med spänning jag inväntar resultaten av "DISCOMS" nästa år!

"The Neurology of Wine Tasting" får avsluta denna korta sammanfattning av "AAN 2021"

Kollegan Jaime R. López, professor i neurologi vid Stanford, presenterade en kort review om "physiology of wine tasting" och diskuterade hur "emotion and other factors" påverkar vår upplevelse av smak.²³ Det är många av våra sinnen inblandade: López nämnde "vision, olfac-

tion (smell by nose and retro-nasal), gustatory, mouth-feel (trigeminal)". Alla dessa sensoriska impulser kommer vår hjärna att sätta samman till "flavor", som enligt mina lexika bäst kan översättas med "arom". Emellertid, påpekar Jaime López, är "flavor" endast en komponent, för man upplever också "emotions" (nöje, spänning, tillfredsställelse eller besvikelse), "social interactions" och "cultural experiences" och minnen från olika erfarenheter.

Hur vi analyserar data är viktigt: "Bottom-up" or "Top-down"? Enligt Jaime López är "bottom-up" "data driven", och vår analys baseras enbart på "sensory information" från näsa och mun. "Top-down" är i stället "idea based" och inbegriper redan existerande information, förväntningar med mera. I en publikation från 2003²⁴ undersökte man huruvida "what we already know influences what we smell". Man lät en grupp vinexperter och en grupp "social drinkers" smaka på Pinot Noir och Chardonnay i glas som var klara respektive opaka. Chardonnay hade också ändrats för att simulera ett gammalt vitt vin och ett ungt rött vin. Det visade sig att vinexperterna klarade testet bättre än "social drinkers", särskilt när vinet serverades i opaka glas, så att synintrycket reducerades!

I ett ambitiöst projekt undersökte

man med fMRI (!) om det fanns skillnader mellan hjärnaktiviteten hos italienska sommeliers (n=7) och naiva vinmakare (n=7, age- and sex-matched).²⁵ Man förmodade att skillnader i hjärnaktiviteten skulle spegla den inlärd förmågan att integrera information från smak- och luktsinnena med tidigare erfarenheter. Medan vanligt vatten med glukos visade hjärnaktivitet endast under smakfasen (det vill säga när lösningen befann sig i munhålan), resulterade vinet i en bifasisk kurva: En första peak under smakfasen och en andra peak under "after-taste". Denna andra peaken tolkade man som orsakad av olfaktorisk stimulering via de retronasala nervbanorna. Under denna fas aktiverades också flera områden i hjärnan av båda grupperna, men i naiva personer endast på höger sida medan sommelier aktiverade bilaterala områden i hjärnan! Sommelier hade därför ett större och mera väldefinierat cerebralt nätverk som aktiverades av vinprovning. Skillnaden orsakades av större aktivitet under "after-taste". Sommelier hade en mera analytisk approach till vinprovning jämfört med de naiva kontrollpersonernas mera emotionellt präglade inställning.

I ett annat försök med fMRI²⁶ testade man om information om priset påverkade de nervbanor som har med "pleasantness" att göra. Personerna fick



10, 35, 45 och 90 samt en neutral dryck. Försökspersonerna visste inte att viner som påstods kosta \$5 och \$45 var identiska liksom viner som påstods kosta \$10 och \$90. Det visade sig att vin som uppgavs kosta mer ökade den positiva rapporten av smak ("pleasantness") men ökade också "blood-oxygen-level-dependent activity in medial orbito-frontal cortex" (!), ett område som tros sammanhålla med angenäma erfarenheter.

Under pandemin har ett dominerande symptom varit förlust av lukt och smak. Det är allmänt omvittnat att förlust av lukt och smak har betydande negativ effekt för alla drabbade. Det är naturligtvis ett problem av ett helt annat slag om detta drabbar en sommelier, vars arbete är starkt förknippat med just lukt och smak. En artikel i Wine Spectator²⁷ tar upp denna problematik. "French Enologists Union" med 1.300 medlemmar samlade en arbetsgrupp för att bland annat diskutera med franska regeringen om förtur till vaccination!

SLUTORD

Som jag nämnde i början av artikeln är AAN redan avlägset och det har påverkat den här artikeln. Det har naturligtvis funnits mycket mer att skriva om, men det får anstå till dess att livet blir mera normalt!

REFERENSER:

1. Wu et al. Nature 2020;579():265-269.
2. www.FDA.gov/COVID19vaccines.
3. Amezcua et al. SNCompr Clin Med. 2020;2:2109-2125.
4. Solomon et al. New Engl J Med. 2020;383(10):989-992.
5. von Weyhern et al. Lancet 2020;395(10241):e109.
6. Reichard et al. Acta Neuropathol. 2020;140():1-6.
7. Toscano et al. New Engl J Med. 2020;382(26):2574-2576.
8. Thompson et al. Lancet Neurology 2018;17(2):162-173.
9. Bruton OC. Pediatrics 1952;9(6):722-728.
10. Smith et al. J Immunology 1994;152(2):557-565.
11. Haselmayer et al. J Immunol. 2019;202(10):2888-2906.
12. Neys et al. Front Cell Dev Biol. 2021;9:668131.
13. Montalban et al. New Engl J Med. 2019;380(25):2406-2417.
14. Reich et al. Lancet Neurol. 2021;20(9):729-738.
15. Lycke et al. JNNP 1998;64(3):402-404.
16. Kühle et al. Neurology 2019;92():e1007-e1015.
17. Kühle et al. AAN 2021; poster.
18. <https://www.ms-guiden.se/behandling>.
19. Giovannoni et al. MultSclerRelatDis. 2018;20(2):228-230.
20. Lu et al. MultSclerRelatDis. 2018;20(2):231-238.
21. ClinicalTrials.Gov (DISCOMS).
22. Weideman et al. Front.Neurol. 2017;8:art577.
23. Lopez J. AAN 2021.
24. Parr et al. J Wine Research. 2003;14(2-3):79-101
25. Castriota-Scanderbeg et al. Neurolmage 2005;25(2):570-578.
26. Plassman et al. PNAS (USA). 2008;105(3):1050-1054.
27. Camuto & Harans. Wine Spectator. 2021 (mars).



MAGNHILD SANDBERG

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