

Biopsi av olfaktorisk slemhinna – ny diagnostisk metod vid Creutzfeldt–Jakobs sjukdom

Kort rapport

■ Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD) är den viktigaste av prionsjukdomarna och karakteriseras av konformationsförändring hos det normalt förekommande cellulära prionprotein (PrP^C), som förändrar sin tertiärstruktur till β -sheet-strukturer, så som scrapie-prionprotein (PrP^{Sc}). Förändringen av PrP^C till PrP^{Sc} gör att proteinet förlorar sin fysiologiska funktion och blir resistent mot nedbrytning av proteaser samt aggregerar i nervceller eller i »amyloida plack« [Prusiner SB. *Brain Pathology* 1998;8:499–513]. Mer än 85 procent av CJD-fallen är sporadiska, cirka 10–15 procent är ärftliga med mutationer i prionprotein (PRNP)-genen och en liten andel är iatrogena, där man kunnat spåra den infektiösa vägen till t ex transplantation av hornhinna.

Den kliniska bilden vid sporadisk CJD varierar. Initialt ses specifika symtom som trötthet, glömska och koncentrationssvårigheter. Därefter utvecklas en snabbt progredierande sjukdomsbild med olika kombinationer av demens och neurologiska symtom, som myoklonus, extrapyramidala symtom, visuella störningar och cerebellär ataxi [Brandel JP. *Biomed Pharmacother* 1999;53:14–8]. Det kan därför vara svårt att på endast kliniska grunder ställa en diagnos med så allvarlig prognos.

Olika metoders användbarhet i diagnosen av sporadisk CJD har studerats. DT och MRT av hjärnan är norma-

la eller visar ospecifik atrofi, och »spike-and-wave-komplex« på EEG förekommer endast hos cirka 2/3 av fallen och är inte specifikt för CJD [Steinhoff BJ, et al. *Arch Neurol* 1996;53:162–6]. Påvisande av nervcellsprotein 14-3-3 liksom kraftigt ökad nivå av totalt tau i likvor har båda en sensitivitet på 90–95 procent men är inte specifika för CJD utan ses vid alla former av kraftigt neuronalt sönderfall, t ex encefaliter och slaganfall [Otto M, et al. *Neurology* 2002;58:192–7; Blennow K, et al. *Läkartidningen* 2001;98:2446–51]. Definitiv diagnos kräver därför postmortal neuropatologisk undersökning.

Zanusso och medarbetare har presenterat en studie som talar för att biopsi av olfaktorisk mukosa har potential som diagnostisk metod vid CJD. De undersökte postmortal vävnad från 9 patienter med definitiv sporadisk CJD och jämförde resultaten med 5 kontroller, 3 med Alzheimers sjukdom och 1 med kortikobasal degeneration. Biopsier av den olfaktoriska mukosan från 13 patienter med olika demenssjukdomar, men däremot ingen med CJD, undersöktes också.

Med immunhistokemi kunde man påvisa markant utfällning av PrP i cilierna (dendriterna) från de olfaktoriska receptorneuronen hos samtliga fall med sporadisk CJD. PrP-utfällning kunde däremot inte detekteras i något av kontrollfallen eller hos dem med andra hjärnsjukdomar. PrP kunde inte detekteras i den respiratoriska mukosan hos vare sig CJD- eller kontrollfallen. Med Western blot-teknik kunde man hos samma fall påvisa expression av det normala prionprotein, PrP^C, hos både CJD- och kon-

trollfallen. Efter anrikning kunde proteinasresistent PrP^{Sc} specifikt påvisas hos CJD-fallen i olfaktorisk mukosa men inte i respiratorisk. PrP^{Sc} kunde även påvisas i den olfaktoriska bulben i samtliga CJD-fall.

Studien visar således att påvisande av PrP^{Sc} i olfaktorisk mukosa via biopsi har potential som metod för CJD-diagnostik. En svaghet är att alla prov från patienter med CJD kom från autopsimaterial. Studien kunde därför inte visa i vilket sjukdomsstadium som PrP^{Sc} börjar ansamlas i olfaktorisk mukosa vid sporadisk CJD. Flera CJD-patienter hade dock kort duration (2–5 månader), vilket antyder att PrP^C konverteras till PrP^{Sc} ungefär samtidigt i olfaktorisk vävnad som i hjärnvävnad. I hjärnvävnad leder bildandet av PrP^{Sc} alltid till utvecklandet av spongiforma lesioner [Castellani R, et al. *Neurology* 1996;46:1690–3]. Framtida studier på större patientmaterial får visa om biopsi av olfaktorisk mukosa har större diagnostisk säkerhet än idag befintliga metoder. En annan studie från i år visade att kvoten fosforylerat/totalt tau i likvor kunde differentiera CJD från andra neurodegenerativa sjukdomar med 100 procents säkerhet [Riemenschneider M, et al. *Mol Psychiatry* 2003;8:343–7].

Magnus Sjögren

magnus.sjogren@medfak.gu.se

Kaj Blennow

Zanusso G, et al. Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. N Engl J Med 2003;348:711–9.

Stimulerande miljö förbättrar återhämtningen efter slaganfall

■ Under de första månaderna efter ett akut slaganfall sker hos flertalet patienter spontan förbättring, som kan förstärkas med rehabilitering. Återhämtningen av funktioner är sannolikt kopplad till en omstrukturering av hjärnan i områden utanför hjärnininfarkten, vilket påvisats med funktionell magnetomografi och transkranial magnetstimulering i djurförsök och hos patienter.

Mekanismerna bakom funktionsåterhämtning efter slaganfall och hur de kan påverkas av miljön har studerats. Råttor som fått bo i en stimulerande, berikad miljö (stora burar, många kompisar och leksaker som bytts dagligen) fick förbättrad funktionsåterhämtning efter

slaganfall. Inte bara motoriken förbättrades utan minnesstörningarna reducerade också påtagligt. Social interaktion var en viktig del av miljön, som också påverkade uttrycket av vissa gener i hjärnområden utanför infarkten; bl a ändrades uttrycket av transkriptionsfaktorerna NGFI-A och -B, som reglerar uttrycket av flera andra gener. Detta kan vara av vikt för hjärnans förmåga till omstrukturering och återhämtning av förlorade funktioner efter slaganfall. Minskat uttryck av glukokortikoidreceptorer i hippocampus återställdes av den berikade miljön, vilket kan vara viktigt för effektiv nedreglering av ogynnsamt höga glukokortikoidnivåer. Bety-

delsen av en god rehabiliteringsmiljö understryks och ger nya pusselbitar för förståelsen av de neurobiologiska mekanismerna bakom återhämtning efter slaganfall, vilket kan leda till nya behandlingsformer för att förbättra rehabiliteringen av patienterna.

Per Dahlqvist

per.dahlqvist@medicin.umu.se

Avhandling: Dahlqvist P. Environmental enrichment and stroke recovery. Studies on functional recovery and gene expression after experimental stroke in rats. Umeå: Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet; 2003.