

## **INFLAMMATORY BRAIN DISORDERS CONFERENCE 2024**

Konferensen anordnades i somras 22-23 juni av Neuroimmune institute i samarbete med Neuroimmune Foundation i ackrediterat samarbete med The Wisconsin Medical Society.

Presentationerna var ämnade att sprida kunskap om de senaste framstegen inom området inflammatorisk hjärnpåverkan. Konferensen riktade sig till framför allt läkare verksamma inom barnmedicin, allmänmedicin, psykiatri, reumatologi, immunologi, neurologi och infektionsmedicin.

Nedan beskrivs några av de många mycket intressanta föreläsningarnas huvudbudskap. Längst ned finns en referenslista med mycket intressanta artiklar att fördjupa sig ytterligare i:

Belinda Lennox var konferensens första föreläsare. IMMUNOTHERAPY IN AUTOIMMUNE PSYCHIATRIC ILLNESS. Dr Lennox är psykiater, professor och prefekt för institutionen för psykiatri vid University of Oxford. Där leder Lennox ett forskningsprogram som studerar möjliga autoimmuna orsaker till psykisk ohälsa, vilket inkluderar bl.a. kliniska prövningar av immunterapi för personer med psykos. Belinda belyste att komplexiteten tycks vara mycket större än att schizofreni anses vara en "endast" psykiatrisk sjukdom medan tex ibland symtomologiskt liknande autoimmun encefalit anses vara neurologisk sjukdom. Studier visar entydigt att autoimmuna sjukdomar och ökat antal infektioner ökar risken för insjuknande i schizofreni (1, 2). Oxford-professorn presenterade den största metaanalys (3) som gjorts hittills gällande antiinflammatorisk behandling som tillägg till antipsykotisk behandling vid schizofreni. Över 4000 patienter var sammantaget inkluderade i de analyserade RCT-studierna. Antiinflammatorisk tilläggsbehandling visade i osekterat material viss positiv effekt vid psykos, främst vid schizofreni. En slutsats från studieförfattarna var att framtida behandlings-studier bör inkludera markörer för inflammation för att bättre subgruppera patientgruppen.

En mycket intressant studie (4) beskrevs där 91 patienter med autoimmun encefalit-diagnos inkluderats. Den autoimmuna encefalitdiagnosen var oftast ställd utifrån påvisade autoantikroppar tex NMDA-R-ak. Det speciella med dessa utvalda patienter var att de endast hade symtom som lätt hade kunnat misstas för psykiatriska såsom psykos, depression eller demensliknande bild. Patienter med neurologiska symtom såsom epilepsi var exkluderade. De 91 psykiatri-likna patienterna behandlades med immunologisk behandling, främst hög-dos kortison. Totalt sett hade 90% av de behandlade patienterna god effekt av behandlingen, utvärderad med bl.a. PANSS (en schizofrenisymtomskala). Några patienter var helt i remission av sina psykiska symtom vid uppföljningen efter 6 veckor.

Prof Lennox beskrev också två numer kända och förbryllande fallstudier på temat schizofreni och immunsystemet;

- 2017 beskrevs i artikeln "Remission of Psychosis in Treatment-Resistant Schizophrenia following Bone Marrow Transplantation: A Case Report" (5) hur en 24-årig man med behandlingsresistent schizofreni högst påtagligt förbättrades ihållande efter en benmärgstransplantation pga leukemi. Fallrapporten rekommenderar tom studier för att utforska benmärgstransplantation som behandling vid svårbehandlad schizofreni.

- Från 2015 finns en fallrapport (6) där patienten tyvärr insjuknade akut i en behandlingsresistent kronisk psykos vid 68 år (!) kort efter mottagen benmärgstransplantation. Även denna patient var sjuk i leukemi och leukemisjukdom behandlades med framgång genom transplantationen. Givaren var en schizofrenisjuk bror.

I föreläsningen IMMUNO-GENETIC RISK IN MAJOR PSYCHIATRIC DISORDERS towards personalised psychiatry beskrev Marion Leboyer, MD, professor och ordförande för Institutionen för psykiatri och missbruk, University Paris-Est Créteil olika vetenskapliga fynd där genetiska varianter på vårt immunförsvar ger olika risk för insjuknande i svåra psykiatriska tillstånd (7-11). Fokus låg på schizofreni och bipolaritet. Hon lyfte konceptet autoimmun psykos och slutsatsen var att med ökad kunskap om individens genetik kommer vi också att kunna behandla olika psykiatriska svåra sjukdomar mycket mer precist. Exempelvis refererade professor Leboyer till en nyligt publicerad studie(12) där man visar att serumautoantikroppar mot  $\alpha 7$ -nikotinreceptorer finns i undergrupper av patienter med bipolär sjukdom och schizofreni och att detta ger en immuninflammatorisk dysreglering. Detta öppnar tex upp för nya typer av läkemedel för undergrupper av bipolär sjukdom och schizofreni.

Ytterligare en föreläsning värd att återge är ett urval av studiefynd från är EVIDENCE FOR PANS AS AN INFLAMMATORY DISORDER: STANFORD IMMUNE BEHAVIORAL HEALTH PROGRAM 2024 CLINICAL AND RESEARCH UPDATE som presenterade av dr Jennifer Frankovic.

I Stanfords år publicerade kohortstudie över 193 barn med PANS fanns det en hög frekvens av ospecifika autoimmuna markörer (54,2 %), immunförändrings- och inflammationsmarkörer (12,0 %) och vaskulopatimarkörer (35,8 %). Risken att utveckla artrit eller en annan autoimmun sjukdom beräknades till höga 28,3 % respektive 7,5 % vid 14 års ålder. De med artrit hade ofta ledkapselförtjockning synlig med ultraljudsundersökning (55,0 %). Vanliga fysiska undersökningsfynd inkluderade ömhet i distala interfalangeallederna och ömhet över spinalutsikten. Slutsatsen blev bl.a. att det är viktigt att screena barn med PANS också för reumatologiska och autoimma sjukdomar då förekomsten hos denna patientgrupp tycks ovanligt hög.

Frankovich presenterade fyra studier kring PANS och hjärnavbildning där fynden indikerade inflammation i området som kallas för basala ganglier vid PANS. Exempelvis hade basala ganglierna en ökad volym jämfört med kontroller hos barn med akut skov av PANS. Tre studier sammanfattades med tolkningen att även sömnanalysfynd vid PANS indikerar inflammation i basala ganglierna. I PANS-gruppen hade ca 80% av barnen rörelser tex handstereotypier under REM-sömn. REM-sömnen är en sömfas som normalt sett inger muskulär paralytisk undantaget andning och ögonmotorik. Rörelser utöver detta I REM-fasen brukar annars inge misstankar om Parkinsons sjukdom.

En helt nypublicerad studie gjord av forskare på Yale University i samarbete med forskare på Stanford kunde år replikera det tidigare fyndet att serumantikroppar från barn med PANDAS selektivt binder in på kolinerga interneuroner (CIN) i striatum – en del av basala ganglierna. Antikroppstypen IgG från PANS-fall visade förhöjd bindning till striatum i både mus och mänsklig hjärna. Patientplasma som samlades in under symtomutbrott minskade en molekyllär markör för CIN-aktivitet, fosfo-riboprotein S6; kontrollplasma gjorde det inte. Antikroppsbindning sågs inte med plasma som samlats in från samma barn under remission – symtomfri fas.

### **Summering och slutsatser:**

En spännande slutsats man måste dra av konferensens presentationer är att framöver kan vi se fram emot fortsatt upptäckt av nya biomarkörer, neuroinflammation, genetiska samband och högst trolig subtypning av flera som vi nu anser vara psykiatriska sjukdomar såsom tvångssyndrom, psykos, bipolaritet och demens.

Behandlingsbara tillstånd som autoimmun encefalit kan i ovanliga fall se ut som ett klassiskt psykiatriskt tillstånd och det bör finnas flera oupptäckta patientgrupper inom psykiatrin som skulle ha nytta av immunoterapi.

Lumbalpunktion på alla nyinsjuknade psykospatienter torde kunna vara en verklighet inom kort inte bara i Tyskland. Ett första steg skulle kunna vara analys av cerebrospinalvätska vid behandlingsresistent psykos eller när föreslagna kriterier för autoimmun psykos (13) uppfylls. Vid LP av PANS-patienter i akut skov, liksom för övriga patientgrupper nämnda ovan vore det rimligt spara frysprov för ev senare analys när kunskapsfältet vidgats ytterligare.

Utveckling av etiologiska behandlingar för immundysreglering vid tex subgrupper av psykos tycks vara nära förestående. Det är dags att psykiatrin och immunologin närmar sig varandra. Ett förslag som lyftes var "autoimmune psychosis boards" på alla större sjukhus.

Det i flera tidigare studier påvisade faktum att barnen med PANS så ofta som vid 1/3 av fallen vid det akuta insjuknandet upplever psykotiska symtom (14) såsom hörselhallucinationer eller vanföreställningar blir extra intressant i ljuset av trolig immunologisk bakgrund till en subtyp av psykos. Bara i vår lilla patientkohort på immunopsykmottagningen US, Linköping har två tonåringar med PANS-diagnos senare insjuknat plötsligt med bl.a. paranoida vanföreställningar och hörselhallucinos; schizofreniliknande bild.

### **Maria Hellman**

Specialistläkare Barn och Ungdomspsykiatri  
Psykiatripartner i Linköping

## Referenser:

1. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry*. 2011 Dec;168(12):1303-10. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11030516. PMID: 22193673.
2. Chen SJ, Chao YL, Chen CY, Chang CM, Wu EC, Wu CS, Yeh HH, Chen CH, Tsai HJ. Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: nationwide population-based study. *Br J Psychiatry*. 2012 May;200(5):374-80. doi: 10.1192/bjp.bp.111.092098. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22442099.
3. Jeppesen, R., Christensen, R.H., Pedersen, E.M., Nordentoft, M., Hjorthøj, C.R., Köhler-Forsberg, O., & Benros, M.E. (2020). Efficacy and safety of anti-inflammatory agents in treatment of psychotic disorders – A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 90, 364-380.
4. Endres D, Lungen E, Hasan A, Kluge M, Fröhlich S, Lewerenz J, Bschor T, Haußleiter IS, Juckel G, Then Bergh F, Ettrich B, Kertzsch L, Oviedo-Salcedo T, Handreka R, Lauer M, Winter K, Zumdick N, Drews A, Obrocki J, Yalachkov Y, Bubl A, von Podewils F, Schneider U, Szabo K, Mattern M, Philipsen A, Domschke K, Wandinger KP, Neyazi A, Stich O, Prüss H, Leyboldt F, Tebartz van Elst L. Clinical manifestations and immunomodulatory treatment experiences in psychiatric patients with suspected autoimmune encephalitis: a case series of 91 patients from Germany. *Mol Psychiatry*. 2022 Mar;27(3):1479-1489. doi: 10.1038/s41380-021-01396-4. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35046526; PMCID: PMC9095476..
5. Sommer IE, van Bakkum DW, Klein H, Yolken R, de Witte L, Talamo G. Severe chronic psychosis after allogeneic SCT from a schizophrenic sibling. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jan;50(1):153-4. doi: 10.1038/bmt.2014.221. Epub 2014 Oct 6. PMID: 25285805; PMCID: PMC4287892.
6. Sommer IE, van Bakkum DW, Klein H, Yolken R, de Witte L, Talamo G. Severe chronic psychosis after allogeneic SCT from a schizophrenic sibling. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jan;50(1):153-4. doi: 10.1038/bmt.2014.221. Epub 2014 Oct 6. PMID: 25285805; PMCID: PMC4287892.
7. Oliveira J, Oliveira-Maia AJ, Tamouza R, Brown AS, Leboyer M. Infectious and immunogenetic factors in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Oct;136(4):409-423. doi: 10.1111/acps.12791. Epub 2017 Aug 20. PMID: 28832904; PMCID: PMC7159344.
8. Angrand L, Boukouaci W, Lajnef M, Richard JR, Andreazza A, Wu CL, Bouassida J, Rafik I, Foiselle M, Mezouad E, Naamoune S, Chami L, Mihoub O, Salah S, Benchaaben A, Le Corvoisier P, Barau C, Costes B, Yolken R, Crepeaux G, Leboyer M, Tamouza R. Low peripheral mitochondrial DNA copy number during manic episodes of bipolar disorders is associated with disease severity and inflammation. *Brain Behav Immun*. 2021 Nov;98:349-356. doi: 10.1016/j.bbi.2021.09.003. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34500035.
9. Tamouza R, Oliveira J, Etain B, Bengoufa D, Hamdani N, Manier C, Mariaselvam C, Sundaresh A, Bellivier F, Henry C, Kahn JP, Krishnamoorthy R, Charron D, Leboyer M. HLA genetics in

- bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Nov;138(5):464-471. doi: 10.1111/acps.12912. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29869414.
10. Tamouza R, Krishnamoorthy R, Giegling I, Leboyer M, Rujescu D. The HLA 8.1 ancestral haplotype in schizophrenia: dual implication in neuro-synaptic pruning and autoimmunity? *Acta Psychiatr Scand*. 2020 Feb;141(2):169-171. doi: 10.1111/acps.13125. PMID: 31705669.
  11. Tarantino, N., Leboyer, M., Bouleau, A. *et al*. Natural killer cells in first-episode psychosis: an innate immune signature?. *Mol Psychiatry* **26**, 5297–5306 (2021).  
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-01008-7>
  12. Darrau, E., Jacquemet, E., Pons, S. *et al*. Serum autoantibodies against  $\alpha 7$ -nicotinic receptors in subgroups of patients with bipolar disorder or schizophrenia: clinical features and link with peripheral inflammation. *Transl Psychiatry* **14**, 146 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02853-8>
  13. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, Tebartz van Elst L, Klein H, Steiner J, Frodl T, Bogerts B, Tian L, Groc L, Hasan A, Baune BT, Endres D, Haroon E, Yolken R, Benedetti F, Halaris A, Meyer JH, Stassen H, Leboyer M, Fuchs D, Otto M, Brown DA, Vincent A, Najjar S, Bechter K. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):93-108. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30290-1. Epub 2019 Oct 24. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2019 Dec;6(12):e31. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30439-0. PMID: 31669058.
  14. Hesselmark E, Bejerot S. Clinical features of paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: findings from a case- control study. *BJPsych Open*. 2019 Mar;5(2):e25. doi: 10.1192/bjo.2019.10. PMID: 31068234; PMCID: PMC6401534.