

lagt i tre uger. Der blev foretaget afsluttende kontrol to måneder efter sygdomsdebut.

Diskussion

FN er en pleomorf, anaerob, gramnegativ stav, der formentlig er en del af normalfloraen i oropharynx, gastrointestinalkanalen og de kvindelige genitalia. Bakterien kan forårsage Lemierres syndrom (LS), en potentielt dødelig infektion. Syndromet starter typisk med en øvre luftvejsinfektion, oftest faryngotonsillit og/eller en peritonsillær infektion. Infektionen kan spredes til det parafaryngeale rum, hvor der dannes septiske tromber i veneplekserne. Herfra foregår spredningen direkte eller hæmatogent til vena jugularis interna og medfører septisk trombose, bakteriami og nekrotiserende metastatiske abscesser. Hyppigst afficeres lungerne, men også cerebrum, leveren og andre organer inficeres.

Der er i litteraturen sporadisk rapporteret om, at LS kan udgå fra en infektion i mellemøre og mastoid. Herfra kan spredningen ske direkte til sinus sigmoideus med septisk sinustrombose, meningit og cerebrale abscesser til følge [3, 4].

I de beskrevne sygehistorier var der ikke kliniske symptomer på sinustrombose eller cerebral affektion. I begge tilfælde blev FN identificeret, og relevant antibiotisk behandling blev iværksat tidligt i forløbet, hvilket kan forklare, at ingen af patienterne fik yderligere komplikationer.

Det kliniske forløb var imidlertid langvarigt, hvilket er typisk for infektion med FN.

LS rammer overvejende yngre, raske personer. Primær fokus er oftest oropharynx, men kan hos de yngste være mellemøret. Primær fokus fra urogenital/gastrointestinalkanalen ses oftest hos ældre med konkurrerende sygdom.

Det vides ikke, hvorfor FN i nogle tilfælde pludselig bliver invasiv.

Bakterien er sædvanligvis følsom for penicillin og metronidazol.

Tidlig, intensiv og langvarig behandling i mindst 2-3 uger, eller så længe der gendannes abscesser, er vigtig [3, 4].

Korrespondance: *Marianne Søndergård-Petersen*, Dalgården 11, DK-9530 Støvring.

Antaget den 22. maj 2003.
Aalborg Sygehus, Øre, næse, halsafdelingen.

Litteratur

1. Luntz M, Brodsky A, Nusem S et al. Acute mastoiditis – the antibiotic era: a multicenter study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;57:1-9.
2. Reynolds MA, Hart CA, Harris F et al. Anaerobe in acute otitis media. *J Infect* 1985;10:262-4.
3. Hagelskjær LH, Prag J, Malczynski J et al. Incidence and clinical epidemiology of necrobacillosis, including Lemierre's syndrome, in Denmark 1990-1995. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:561-5.
4. Stokroos RJ, Manni JJ, de Kruijk JR et al. Lemierre's syndrome and acute mastoiditis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:589-91.

Vaccination mod Alzheimers sygdom

Poul Henning Jensen

Vaccination har vist sin værdi ved bl.a. at fjerne frygtede sygdomme som polio i Danmark og kopper globalt. Potentialet for vaccination som behandlingsprincip og profylaktisk princip imod kroniske ikkeinfektive sygdomme er derimod uafklaret.

Alzheimers sygdom er en progressiv neurodegenerativ sygdom, som hyppigt forekommer blandt ældre, hvor den fører til en betydelig morbiditet. Desværre er man med de nugældende behandlingsmetoder kun i stand til at bibringe en kortvarig symptomatisk stabilisering, før sygdommen ubønhørligt fortsætter. Det har længe været kendt, at udviklingen af ekstracellulære såkaldte amyloide plaques i de afficerede hjerne-regioner står centralt i sygdomsudviklingen. Plaques opstår ved aggregering af et lille peptid, A β , som er et af nedbrydningsprodukterne fra membranproteinet amyloid precursor protein (APP). Nedbrydningen af APP udføres ved sekventiel proteolyse. Hyppigst spaltes APP først af en såkaldt alfasekretase, som herved umuliggør videre nedbrydning til Abetapep-

tidet. Undersøgelse af gener, som indgår i udviklingen af tidligt indsættende familiær Alzheimers sygdom har vist, at APP i stedet for først at spaltes af alfasekretase i højere grad spaltes af en betasekretase fulgt af en gammasekretase, som så frigør Abetapeptidet. På den baggrund arbejdes der intenst med hæmmere af beta- og gammasekretaserne som basis for nye behandlingsprincipper. Det har været af stor betydning for forståelsen af sygdommens patogenese og for udviklingen af disse enzymhæmmere, at der er blevet skabt transgene musemodeller, som både rekapitulerer patologisk-anatomiske karakteristika, primært amyloide plaques, og kliniske symptomer ved Alzheimers sygdom. Centralt for modellerne var, at for stor produktion af Abetapeptidet i musehjerne førte til udvikling af Alzheimers sygdom-lignende patologi. Derfor gennemførte en række grupper nogle meget simple vaccinationsforsøg med immunisering af transgene mus med Abetapeptid. Rationalet var, at et positivt immunrespons mod Abetapeptidet hypotetisk kunne føre til fjernelse af peptidet fra

VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

hjernen, hvorved musene ville blive kureret. Få havde imidlertid troet på, at den simple strategi ville føre til noget betydningsfuldt. Overraskelsen var derfor stor, da de immuniserede mus, der fik et positivt immunrespons, slet ikke eller i nedsat omfang fik amyloide plaques og andre patologisk-anatomiske abnormiteter, og at de kognitive test viste forbedringer i forhold til ikkeimmuniserede kontrolmus. Resultaterne tydede på, at der kunne findes en simpel behandling af en meget kompleks sygdom. Musene tålte immuniseringen, og prækliniske sikkerhedsforsøg på andre dyr samt et enkelt lille fase 1-forsøg på mennesker sandsynliggjorde, at behandlingen ikke var giftig. Derfor blev et egentligt multicenter-fase 2-forsøg omfattende 300 patienter hurtigt iværksat af firmaerne ELAN og Wyeth-Ayerst. Immuniseringen måtte imidlertid ophøre i januar 2002, da der fremkom tegn på aseptisk encefalit hos 6% af de deltagende patienter. De mange forventninger gav anledning til en tilsvarende stor skuffelse, og behandlingsprincippet blev af mange betragtet som ubrugeligt [1].

Nu har en klinisk undersøgelse af en gruppe af de immuniserede patienter et år efter immuniseringen givet anledning til en fornyet optimisme [2, 3]. Først skal det fastslås, at resultaterne må betragtes som præliminære, da de bygger på en mindre gruppe, der omfatter 30 patienter, hvoraf 24 var immuniseret med Abetapeptidet, og seks fik placebo. Rapporten har imidlertid værdi, fordi den sammenkæder udviklingen af et immunrespons mod amyloide plaques med en grundig undersøgelse af patienternes kognitive status (*mini-mental state examination*, MMSE) og evne til at gennemføre daglige aktiviteter (*disability assessment for dementia*) samt en visuel hukommelsestest (Wechslers *memory scale*). Immunresponsen mod amyloide plaques blev bestemt ved at måle patientserums evne til at binde til amyloide plaques i hjernevæv fra en transgen Alzheimers sygdom-musemodel. Tyve patienter fik et positivt immunrespons, og de ti, som ikke fik et respons, tjente som negative kontrolpersoner. Efter et år var to patienter udgået af undersøgelsen. Alle patienterne havde Alzheimers sygdom af mild til moderat grad ved undersøgelsens start, og syg-

dommen forværredes på alle testede parametre hos ni, som ikke fik et immunrespons. I modsætning hertil forekom der en signifikant mindre sygdomsprogression hos 19 patienter med et positivt respons, og en omvendt korrelation mellem immunresponsets størrelse og forværringen i MMSE kunne påvises. Hvis fundene bliver bekræftet ved de efterfølgende undersøgelser af de andre deltagere i studiet, står vi nu for første gang med en eksperimentel behandling, som kan hæmme sygdomsudviklingen hos patienter med Alzheimers sygdom. Den høje frekvens af aseptisk encefalit umuliggør naturligvis, at den i undersøgelsen benyttede behandling direkte kan indføres i klinikken, men behandlingsprincippet har stået sin prøve. Nu forestår et betydeligt arbejde med at definere optimale epitoper til at rejse antistoffer imod og at undersøge, om det er muligt at undgå aseptisk encefalit som bivirkning. Hvis sidstnævnte ikke er muligt, vil det stadig være muligt at gennemføre passiv immunisering ved infusion af antistoffer mod de amyloide plaques, da den behandling har vist sig at være effektiv i dyremodeller.

Det skal understreges, at der ikke forekom en egentlig forbedring hos nogle af patienterne. Det tyder på, at der allerede ved behandlingsstart var opstået irreversible hjerneskader. Derfor vil en mere aggressiv opsøgning af patienter med mulig begyndende Alzheimers sygdom i fremtiden kunne blive retfærdiggjort, hvis en stabilisering af deres tilstand bliver mulig.

Afslutningsvis må det konkluderes, at undersøgelsen giver grund til håb om, at der vil kunne udvikles egentlige behandlinger af Alzheimers sygdom baseret på aktiv eller passiv immunisering. Håbet bør snarest kunne støttes eller fjernes med rapportering om status på større grupper af de patienter, som indgik i immuniseringsforsøget.

Litteratur

1. Schenk D. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:824-8.
2. Hock C, Konietzko U, Streffer JR et al. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003;38:547-54.
3. Winblad B, Blum KI. Hints of a therapeutic vaccine for Alzheimer's? *Neuron* 2003;38:517-8.

Ingen beskyttende effekt af postmenopausal hormonbehandling på demens

Ellen Løkkegaard & Niels Jørgen Secher

Der er biologiske holdepunkter for, at østrogen kan påvirke de kognitive funktioner og udviklingen af Alzheimers demens.

Ved epidemiologiske undersøgelser har man fundet, at hormonbehandling i forbindelse med overgangsalderen bevarer de kognitive funktioner og nedsatte risikoen for at få Alzheimers demens.

I nye, store, randomiserede placebokontrollerede undersøgelser finder man ingen bedring af kognitive funktioner ved hormonbehandling, men en øget risiko for at få Alzheimers demens.

Gennem det seneste årti har man i flere epidemiologiske undersøgelser vist, at brug af kvindelige kønshormoner i for-