

# ÖGONMOTORIK AVSLÖJAR

Screening av ögonmotoriska rörelser kan detektera kvardröjande cellgiftspåverkan av CNS hos före detta barncancerpatienter. En studie från Lunds universitet visar att man med screening av ögonmotoriska rörelser kan påvisa kvardröjande funktionsnedsättningar av CNS även 15 år efter avslutad behandling av barncancerpatienter. **Per-Anders Fransson**, docent vid institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet, berättar här om studieresultaten.

Under de senaste fyra decennierna har utvecklingen av bättre diagnostik och behandlingsmetoder markant ökat antalet barn som räddas till livet efter en cancerdiagnos. Priset för utvecklingen har dock varit att överlevare ofta får varaktiga men av behandlingen<sup>1</sup>. En studie från Lunds universitet har undersökt om personer som behandlats med vanliga cellgifter som barn och unga tonåringar, också på längre sikt (cirka 15 år efter avslutad behandling) upplever symtom som kan ha sitt ursprung i behandlingen. Personerna fick svara på en enkät om de upplevt symtom som yrsel och synrubbning, och i så fall hur ofta dessa återkom. Man undersökte också med elektronystagmografi centrala nervsystemets förmåga att styra ögonmotorikens två viktigaste funktioner, sackader och följerörelser. En sackad är en ögonrörelse som snabbt och med hög precision flyttar fokus mellan stillastående målpunkter. En ögonmotorisk följerörelse möjliggör att man kan ha fokus på objekt i rörelse. Ett flertal viktiga visuella, motoriska och centrala hjärncentra är involverade när sackader och följerörelser produceras<sup>2</sup>. Noggranna undersökningar av ögonmotorikens egenskaper anses därför som en av de viktigaste indirekta informationskällorna vid forskning om ett flertal av hjärnans funktioner och hur dessa påverkas av sjukdomstillstånd.

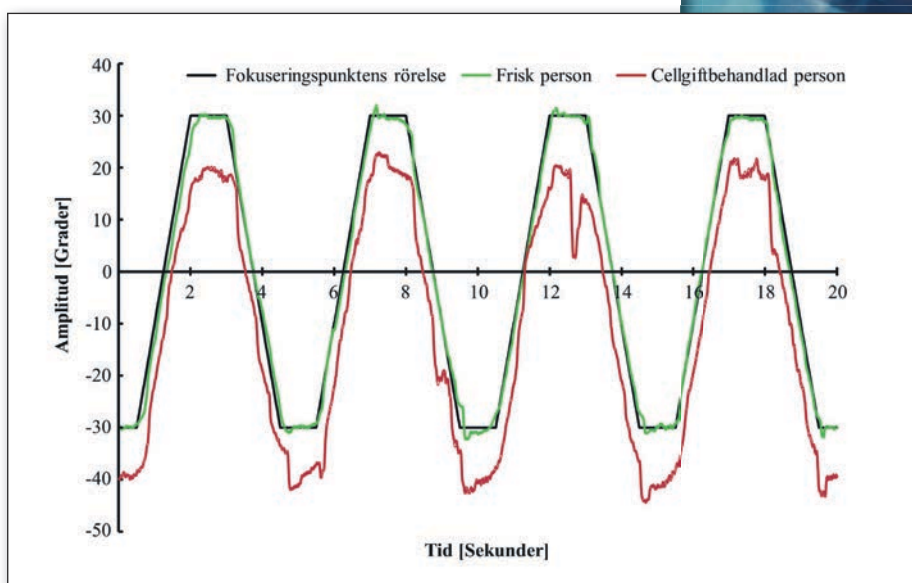
Studien omfattade 48 vuxna personer, varav 23 stycken hade behandlats för cancer innan fyllda 18 år och 25 stycken var friska jämnåriga kontrollpersoner. Patientgruppen rekryterades bland alla vuxna som behandlats för barncancer i Region Skåne under perioden 1980 till 2000. Bland de cirka 750 vuxna överlevarna uppfyllde 23 personer samtliga inklusionskriterier. Kriterierna var att canceren var diagnosticerad och huvudsakligen behandlad före 18 års ålder, att behandlingen var avslutad minst fem år före studien, att personen inte fått strålbehandling mot centrala nervsystemet, att personen behandlats enbart med cellgifter samt att behandlingen varit riktad mot en solid elakartad tumör som inte påverkat centrala nervsystemet.

# SKADOR PÅ NERVSYSTEMET

## FÖLJERÖRELSENA SVÅRA

Studien visar att de flesta barncancerpatienterna framför allt hade svårt att stabilt fokusera på föremål i rörelse. De var dåliga på att matcha sina egna ögonrörelser med den visuella målpunktens rörelser under längre perioder, som figur 1 och 2 illustrerar. Ögonen flyttade sig istället ryckigt och med dålig precision. När ögonmotorikens följ Rörelse fungerar instabilt kan personen få svårare att fokusera på objekt som är i rörelse relativt till en själv, såsom att tydligt se personer och bilar i rörelse i trafiken när man själv kör bil. Objekt i rörelse kan upplevas glida in och ur fokus. Vissa i patientkategorin, framför allt de som behandlats med cellgifter före tolv års ålder, hade också svårare än normalt att snabbt flytta blicken mellan punkter med långt avstånd sinsemellan.

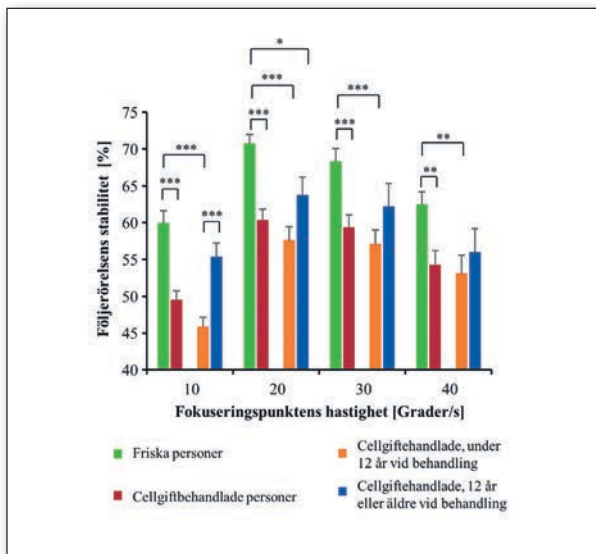
## ÖGONMOTORISKA FÖLJERÖRELSE



Figur 1. Illustration av ögonmotoriska följ Rörelse för en frisk person (grön) och för en person som behandlats med cellgifter som barn (röd). Fokuseringspunkten, markerad i svart, rör sig i figuren med fast hastighet om 40°/s mellan positionerna 30° till vänster och höger i personens visuella fält. För bättre överskådlighet är röd registrering flyttad -10° neråt. Personen som genomgått cancerbehandling kunde endast under kortare perioder bibehålla ett stabilt fokus på en målpunkt i rörelse.

**”Det har inte tidigare varit känt att dessa cellgifter gravt kan skada kontrollen av ögonmotoriken.”**

## FÖLJERÖRELSENS STABILITET



Figur 2. Följerörelsens stabilitet hos friska personer och hos olika patientkategorier. Parametern beskriver under hur stor tidsandel i procent som följerörelsen avvek med mindre än 20 % från den visuella fokuseringspunktens hastighet. I diagrammet presenteras medelvärde och standard error of mean samt signifikanta p-värden symboliserade som \* <math>p</math><math><0.05</math>; \*\* <math>p</math><math><0.01</math> och \*\*\* <math>p</math><math><0.001</math>. Framför allt personer som före tolv års ålder behandlats för cancer med enbart cellgifter hade markant sämre fungerande ögonmotorik än friska personer.

## CELLGIFTERNA SKADADE ÖGONMOTORIKEN

Tidigare studier har rapporterat att personer som behandlats med cellgifter som barn kan uppleva en rad symtom som synrubbingar och minnesstörningar<sup>6</sup>. Enkätsvaren i studien från Lunds universitet stödjer detta. Få av dem som behandlats med cellgifter var helt besvärsfria. De hade symtom som synrubbingar (70 %), huvudvärk (96 %), illamående (61 %), muskelsmärter (61 %) samt känslor av yrsel och ostadighet (87 %). Statistisk analys visade också att graden av subjektiva symtom hade ett direkt samband med graden av uppmätt försämrad kontroll av ögonmotoriken. Detta tyder på att cellgiftbehandlingen haft en samtidig effekt på flera områden inom centrala nervsystemet.

Det är sedan tidigare känt att cisplatin, methotrexate och ifosfamid, de läkemedel personerna i studien primärt behandlats med, enskilt eller i kombination med andra läkemedel kan passera blod-hjärnbarriären och skada centrala nervsystemet<sup>7-9</sup>. Det har däremot inte tidigare varit känt att dessa cellgifter gravt kan skada kontrollen av ögonmotoriken. Det har inte heller varit känt att nya mer avancerade mät- och analysmetoder gör att undersökningar av just ögonmotorik<sup>4,5</sup> kan användas som en icke-invasiv screeningmetod för att hitta och gradera nivån av CNS-skador från behandlingar med dessa läkemedel. Noterbart är att cellgiftskadorna oftast inte går att upptäcka kliniskt, till exempel genom att en läkare inspekterar ögonrörelserna genom videokamera, utan man behöver diagnostiskt stöd av videonystagmografi eller motsvarande mätutrustning.

## ÅLDER VID CELLGIFTSBEHANDLING

Studien visar att ålder vid behandlingen med cellgifter spelar en viktig roll för skadeutfallet. De som behandlats före tolv års ålder uppvisade mer markanta ögonmotoriska skador och rapporterade också svårare och oftare återkommande subjektiva symtom som yrsel och ostadighet än de som behandlats i tonåren. Neurotoxiska funktionsnedsättningar och symtom tenderar att reduceras eller försvinna över tid som ett resultat av anpassning och tillvänjning. Just barn har ofta ansetts ha de mest effektiva och funktionellt framgångsrikaste plastiska kompensationsprocesserna<sup>10</sup>. Hur skade- och symtombilden övergripande ändras på kort och lång sikt efter avslutad behandling ger nuvarande studie inte svar på, utan här behöver forskningen kompletteras ytterligare. Däremot ger studien starka incitament för att vissa barncancerpatienter bör följas upp kontinuerligt under minst 20 års tid efter avslutad behandling. Även 15 år efter avslutad behandling kunde flertalet patienter i studien uppvisa ett större antal markanta subjektiva och ögonmotoriska skadesymtom. Detta tyder på att vissa cellgifter också på längre sikt kan orsaka skador av en typ som vårt nervsystem har svårt att kompensera för. Hos barn är viktiga visuella, somatosensoriska, vestibulära och motoriska system samt till dem associerade funktioner, hjärncentra och andra viktiga CNS-strukturer fortfarande under utveckling, vilket kan göra dessa mer mottagliga för påverkan av toxiska ämnen.

**”Ett rutinemässigt system för uppföljning av före detta cancerpatienter kan i denna kontext spara betydande resurser för sjukvården, genom att rätt diagnostik och rehabilitering kan ges snabbare.”**

## BÄTTRE LÄKEMEDEL BEHÖVS

Noterbart är att läkemedlen som patienterna i studien behandlades med fortsatt ingår i dagens behandlingsprotokoll av barncancerpatienter. Bristen på bättre alternativ gör att man tills vidare, trots riskerna, måste fortsätta att använda de aktuella läkemedlen. Att bota cancer och rädda patientens liv är viktigast. Men Lundastudien ger starka incitament för att påskynda utvecklingen av bättre läkemedel och behandlingsrutiner, där också långsiktiga biverkningar beaktas. De nya kunskaperna och den diagnosmetod som beskrivs i studien kan här också komma att bidra, då diagnosmetoden möjliggör en snabb icke-invasiv screening för en bristfällig kontroll av ögonmotoriska rörelser, vilket kan tyda på pri-

mära funktionsnedsättningar av CNS. Screeningen skulle kunna ge ansvariga läkare möjlighet att redan under pågående behandling beakta alternativa läkemedelsdoser, doseringsmönster eller andra kombinationer av läkemedel.

#### BRISTFÄLLIG UPPFÖLJNING

Ett växande problem på klinisk nivå är att sjukvården idag i stor utsträckning saknar rutiner och resurser för att hjälpa de allt större grupperna av överlevare efter barncancer. Bara en tredjedel av alla barncancerpatienter är helt besvärsfria efter avslutad sjukdom och behandling, medan övriga i populationen måste hantera lindriga till grava funktionsnedsättningar och sena komplikationer i sitt dagliga liv.

Gällande rutin idag är att barncancerpatienter följs upp på barnklinikerna tills de blir 18, men därefter är uppföljningsåtagandena odefinierade eller otillräckliga. Vid Skånes universitetssjukhus har man därför infört en Seneffekt-mottagning som följer upp patienterna också efter 18 års ålder, men tyvärr överstiger patienternas behov avsevärt tillgängliga resurser. En Uppföljningsmottagning finns sedan några år också i Göteborg men i övriga regioner i Sverige är resurserna för uppföljning av före detta barncancerpatienter mycket begränsade.

Symtombilden efter sjukdoms- och behandlingsskador kan vara komplex. De som överlevt barncancer kan ha besvär inte bara med balans och syn utan även med till exempel hjärta och kärl, fertilitet, tillväxt och kognition. För en före detta patient som söker hjälp för ett specifikt symptom kan vägen till rätt diagnos bli lång om behandlande läkare inte har erfarenhet av biverkningssymtom. Ett rutinemässigt system för uppföljning av före detta cancerpatienter kan i denna kontext spara betydande resurser för sjukvården, genom att rätt diagnostik och rehabilitering kan ges snabbare. För till exempel balans och synrubbingar finns träningsprogram som kan göra problemen betydligt mindre besvärliga. Dessutom ger studiens nya screeningmetod en möjlighet att påvisa och följa cellgifters påverkan på hjärnan och kanske identifiera den patient som behöver mer stöd och hjälp. Det är också värdefullt för patienten att få en diagnos, en bekräftelse av sjukvården, så att man inte i onödan behöver vara orolig för att cancer har kommit tillbaka om man till exempel känner av yrsel och svimningskänslor.

*För mer information, se publicerad artikel: Einarsson EJ, Patel M, Petersen H, Wiebe T, Magnusson M, Moëll C, Fransson PA. Oculomotor Deficits after Chemotherapy in Childhood. PLoS One. 2016 Jan 27;11(1):e0147703. DOI: 10.1371/journal.pone.0147703*

#### REFERENSER

1. Meyers, C.A., How chemotherapy damages the central nervous system. *J Biol*, 2008. 7(4): p. 11.
2. Pierrot-Deseilligny, C., et al., Effects of cortical lesions on saccadic eye movements in humans. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. 956: p. 216-29.
3. Chambers, J.M. and T.J. Prescott, Response times for visually guided saccades in persons with Parkinson's disease: a meta-analytic review. *Neuropsychologia*, 2010. 48(4): p. 887-99.
4. Fransson, P.A., et al., Oculomotor deficits caused by 0.06% and 0.10% blood alcohol concentrations and relationship to subjective perception of drunkenness. *Clin Neurophysiol*, 2010. 121(12): p. 2134-42.
5. Nilsson, M.H., et al., Subthalamic deep brain stimulation improves smooth pursuit and saccade performance in patients with Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil*, 2013. 10: p. 33.
6. Taylor, N., et al., Comparison of self-reported late effects with medical records among survivors of childhood cancer. *European journal of cancer*, 2010. 46(6): p. 1069-78.
7. Vainionpää, L., et al., Vincristine therapy for children with acute lymphoblastic leukemia impairs conduction in the entire peripheral nerve. *Pediatr Neurol*, 1995. 13(4): p. 314-8.
8. Bertolini, P., et al., Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004. 26(10): p. 649-55.
9. Nicolao, P. and B. Giometto, Neurological toxicity of ifosfamide. *Oncology*, 2003. 65 Suppl 2: p. 11-6.
10. Hartman, A., et al., Decrease in motor performance in children with cancer is independent of the cumulative dose of vincristine. *Cancer*, 2006. 106(6): p. 1395-401.

PER-ANDERS FRANSSON, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, LUNDS UNIVERSITET.  
PER-ANDERS.FRANSSON@MED.LU.SE



THOMAS WIEBE, DOCENT, ÖVERLÄKARE I BARNONKOLOGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS,  
INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, LUNDS UNIVERSITET



MÅNS MAGNUSSON, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE I ÖRON, NÄS OCH HALSSJUKDOMAR,  
INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, LUNDS UNIVERSITET



LARS HJORTH, MEDICINE DOKTOR, ÖVERLÄKARE I BARNONKOLOGI,  
SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER,  
LUNDS UNIVERSITET

