

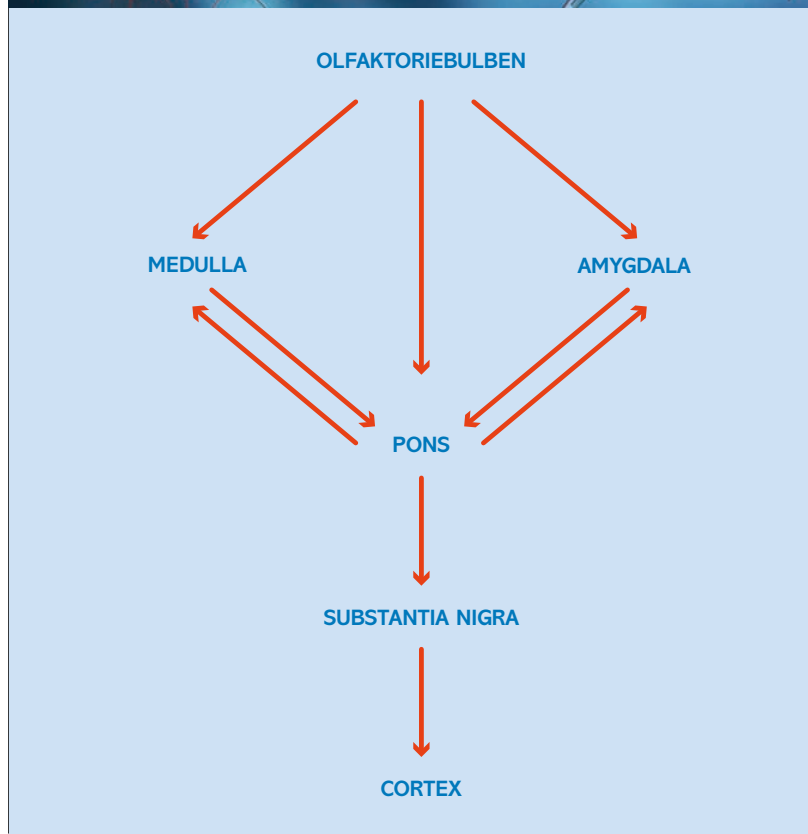
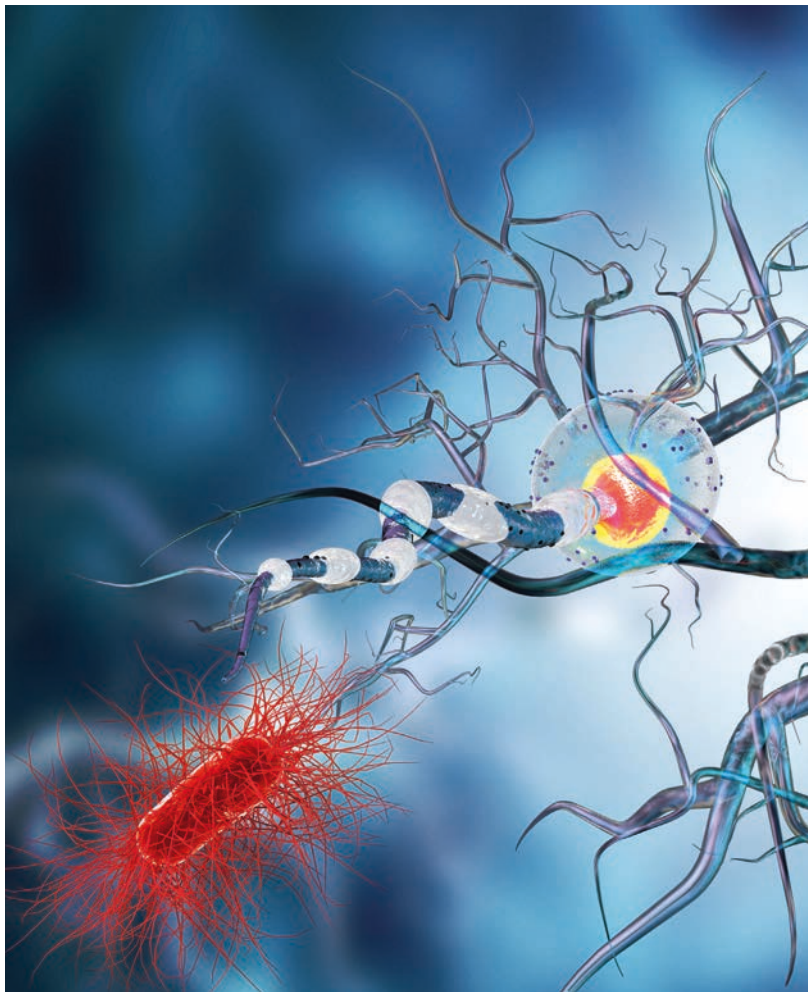




AD/PD™ 2017, Wien 29/3–2/4

Referat, rekapitulation och reflektion

Vad gör 3.400 personer från vitt skilda länder med verksamhet inom klinik och forskning inom Alzheimers och Parkinsons sjukdom i Wien under ett par dagar i mars/april? Jo, man deltar i den 13:e internationella konferensen för Alzheimers och Parkinsons sjukdom i ett strålande soligt och sommarvarmt Wien, huvudstad i Österrike. Här är ett referat av **Johan Lökk**, professor och överläkare, Geriatriska Kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.



Figur 1. Den olfaktoriska bulben är en startpunkt för parkinsondebut där en inflammation kan vara utlösande faktor.

Dessa AD/PD-kongresser tenderar ofta att ha en stark övervikt mot preklinisk forskning och experiment och mindre av klinik och ofta mer av Alzheimers än Parkinsons sjukdom. Såväl aktiva deltagare som utomstående personer kan notera att forskningen och utvecklingen inom dessa båda neurodegenerativa områdena är omfattande, men där det i den kliniska implikationen av resultaten föreligger en viss skillnad. Denna består i att det vid Alzheimers sjukdom tills i dag finns färre kliniskt farmakologiska möjligheter till terapi och symtomlindring i motsats till Parkinsons sjukdom, som har en tämligen omfattande palett av terapier. Däremot är markörerna och de diagnostiska verktygen för att sätta diagnos med olika typer av bildering och våta biomarkörer större vid Alzheimers än Parkinsons sjukdom. Ytterst är ju båda diagnoserna ett komplext pusselläggande med stor klinisk vikt. För ingen av sjukdomarna finns någon bromsande eller protektiv behandling än så länge, trots lovvärda och förhoppningsfulla studier. Denna gång valde jag att fokusera kring Parkinsons sjukdom.

BETYDELSEN AV ICKE-MOTORISKA SYMPTOM

En av de första föreläsningarna/symposierna inleddes av en föreläsare, initialt utan presentation eller namn, som hade påtagliga bekymmer med såväl att ta sig fram till podiet som störningar och överrörelser, vilket gjorde att auditoriet undrade hur detta skulle gå. Väl uppe på podiet harklade han sig och med inledande stackatoröst presenterade sig som "Tommy med Parkinsons sjukdom". Med slides och videopresentationer imponerade han genom en intressant och givande exposé av sin egen sjukdoms start, diagnos, behandling och förlopp som både var insiktsfull, gripande och rörande. Utöver de motoriska problemen beskrev han nogsamt de icke-motoriska symtomen som säkert kan vara igenkända bland de flesta parkinsonpatienter. Han beskrev sina största problem i ökande skala som: "Tommy's top ten threats":

10. Konstipation, inkontinens

9. Långsamhet i tänkandet/kognition

8. Insomningssvårigheter

7. Beteendestörningar, störd impuls-kontroll

6. Dyskinesier

5. Hypokinesi

4. Spasm

3. Dystoni

2. Svårigheter att kommunicera

1. Nedstämdhet/depression

GOD EVIDENS

- Färgsinne
- Förändring i substantia nigra -> PET/DAT-scan av hjärnan

- Vävnadsbiopsi

SANNOLIK

- MRI
- MIBG-scintigrafi

När det gäller uppkomsten av Parkinsons sjukdom är den olfaktoriska bulben en startpunkt för parkinsondebut där en

”Här visades flera patologiska mekanismer för sjukdomsutvecklingen såsom oxidativ stress, dysfunktion av mitokondrier, proteinaggregation, genetisk vulnerabilitet och järnupplagring.”

Professor Stocchi (Italien) modererade samma symposium och framhöll att icke-motoriska symtom (NMS) var för honom ganska oidentifierat tills för 15–20 år sedan då han första gången hörde talas om REM-sömnstörning. Detta utvisade sig vara en stark prediktor för framtida Parkinsons sjukdom, då som nu. Betydelsen och konsekvensen av icke-motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom, menade han, är att de påverkar livskvaliteten; hjälper till vid tidig pre-motordiagnos; kan användas som en markör för progression och kan differentiera mellan de kliniska fenotyperna.

Vilka är då dessa prognostiska markörer för Parkinsons sjukdom? Jo det finns många!

ETABLERADE

- Lüksinne
- REM-sömnstörning
- Autonoma: Förstopning, blåsrubbingar, erektil dysfunktion, ortostatism
- Depression, oro
- Muskelsvaghet

inflammation kan vara utlösande faktor, men där miljön med toxiner eller infektioner kan vara andra utlösande faktorer att räkna med, menade moderatorn professor Dawson (USA) [Figur 1]. Här visades flera patologiska mekanismer för sjukdomsutvecklingen såsom oxidativ stress, dysfunktion av mitokondrier, proteinaggregation, genetisk vulnerabilitet och järnupplagring. Även genetisk sårbarhet kan trigga eller facilitera känsligheten och man anser också att startpunkterna kan variera mellan olika personer [Figur 2]. En intressant fråga ställdes av professor Poewe (Österrike) om varför alfasynuklein blir toxiskt? Hur orsakar det synukleinopati? Ett del-svar är att proteiner är mycket mer än bara den primära aminosyrasekvensen.

Ett flertal postrar om vävnadsmarkörer förekom bland annat från dr Melli (Italien), som med immunofluorescens-teknik hade visat att alfasynuklein som är en viktig, sannolikt patofysiologisk dysfunktion vid Parkinsons sjukdom kan noteras i hudnervfibrer. Kliniskt skulle det innebära att hudbiopsi kan utgöra ett viktigt och lovande test för att diagnostisera patologiskt alfasynuklein i huden vid tidiga faser av Parkinsons

sjukdom. Professor Seung (Sydkorea) visade i en poster på 111 patienter med olika parkinsonsubtyper – ART (akinetisk-rigid type), MXT (mixed type) och TDT (tremor dominant type) – att användandet av olfaktoriet med ”Sniffing stick test” gav en differentiering av dessa. ART hade signifikant sämre tester än TDT, vilket är intressant, men man nog tycka att den kliniska differentieringen torde vara tillräcklig för att skilja dem åt.

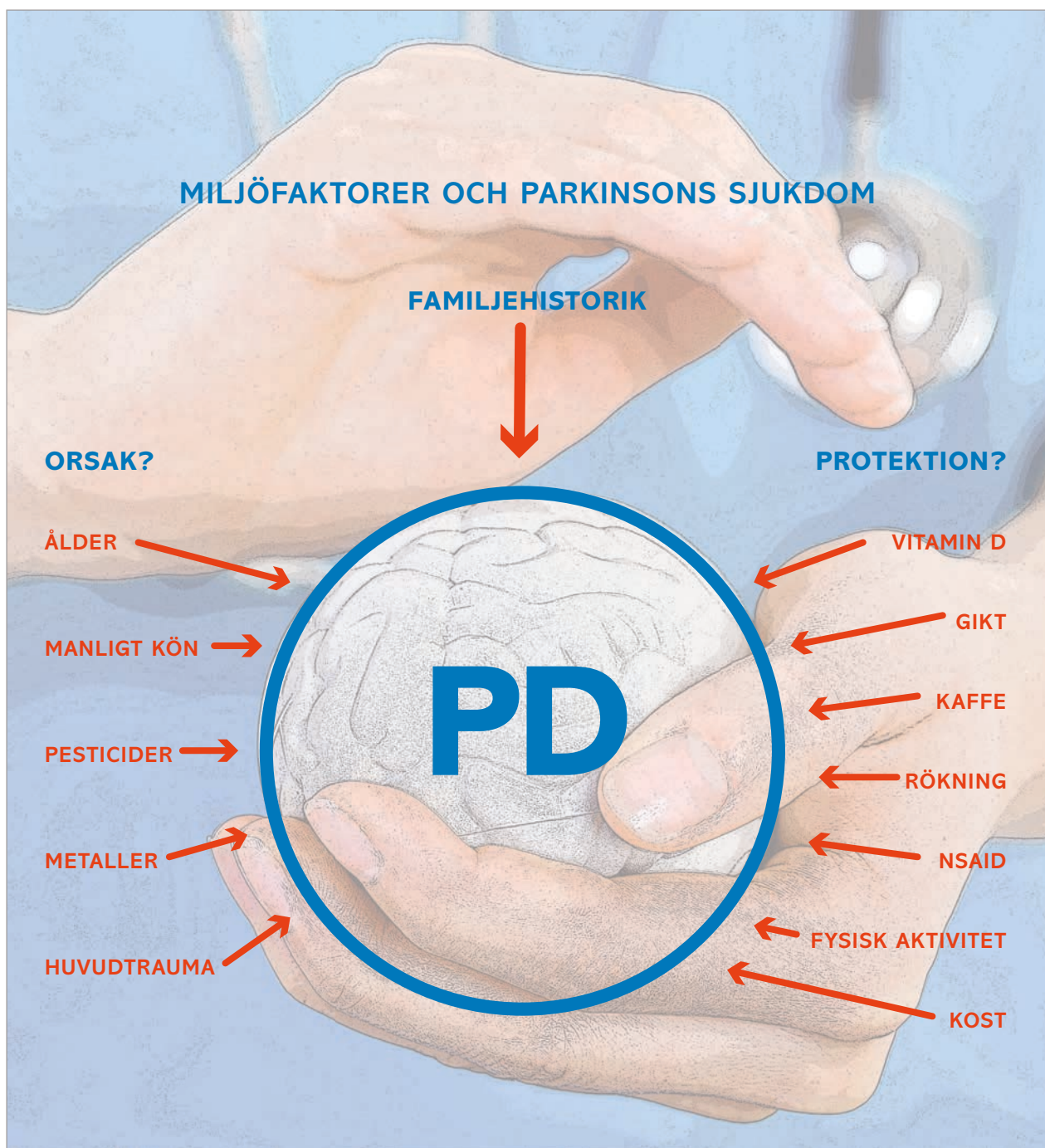
Synuklein, som är ett viktigt och vid Parkinsons sjukdom dysfunktionellt veckat protein i CNS, finns ju också i perifera nervsystemet (PNS) som beskrivits av Beach et al 2010, men det har redan på 1960-talet visats att synuklein föreligger i gastrointestinalkanalen. Det är dock fortfarande oklart vad som är orsak och verkan, det vill säga om PNS-synuklein föregår eller följer efter CNS-patologin. Dock är det så att PNS-engagemanget antagligen ansvarar för delar av symtomen vid den icke-motoriska symtomatologin:

- Hyposmin orsakas sannolikt av synukleinopati i olfaktoriska bulben.
- Konstipation orsakas sannolikt av både CNS (basala ganglierna, dorsala motor nucleus nervus vagus, sakrala spinalis) och PNS-delen med plexus mesentericus i kolon.
- Dysfagi orsakas sannolikt av både CNS- och PNS-engagemang i faryngeala och esofageala patologin.

Därtill är det ju så att icke-motoriska symtom har stor betydelse för patienten då det påverkar såväl livskvaliteten som att de kan vara markörer för progressionen av sjukdomen och kan också utgöra tidiga presentationer av en suspekt diagnos av Parkinsons sjukdom.

DEMENTIA WITH LEWY BODIES

I ett symposium med moderatorn Lazzaro (USA) diskuterades att Parkinsons sjukdom kan imiteras och efterliknas av andra diagnoser där atypisk parkinson är en stor grupp, dit man även kan räkna Lewy body-demens. Denna karaktäriseras ofta av en debuterande parkinsonism, tidigt insättande kognitiv nedsättning (inom det första året), fluktuation



Figur 2. En lång rad miljöfaktorer anses öka eller minska risken att insjukna i Parkinsons sjukdom (PD).

ner, hallucinationer, falltendens och en närmast patognomon negativ effekt av neuroleptika, som ju ibland insätts mot hallucinationerna. Professor Giladi (Israel), pratade om differentialdiagnoser vid Lewy body-demens där han listade:

- Alzheimers sjukdom
- Frontotemporal demens (FTD)
- Normaltryckshydrocefalus

- Multipel systematrofi (MSA)
- Neurodegeneration med järnackumulering i hjärnan
- Geriatrisk depression
- Prionsjukdom
- Medicineffekt

- Multipla komorbida medicinska sjukdomar.

Svårigheten att ställa diagnosen Lewy body-demens visar sig i att en initialt felaktig diagnos förelåg i 78 procent av fallen, där de vanligaste av dessa felaktiga diagnoser var Parkinsons och Alzheimers sjukdom (39% respektive 26%). Även frontotemporal demens, vaskulär demens, MCI (lindrig kognitiv störning)

och ospecifik demens var vanliga missdiagnoser. Primära psykiatriska diagnoser såsom depression, bipolär sjukdom och schizofreni förekom i 24 procent, 19 procent respektive 2 procent av fallen.

Frontotemporal demens har ofta framträdande personlighetsförändringar och normaltryckshydrocefalus har ofta gångstörningar och parkinsonism i nedre extremiteterna. Prionsjukdomar uppvisar parkinsonism, myoklonus och synstörningar av olika slag.

Vid symposiet pratades också om posterior kortikal atrofi, som ofta refereras som den visuella varianten av Alzheimers sjukdom. Symtomen vid denna åkomma inkluderar:

- Förändrad syn
- Svårigheter att läsa och skriva, djupseendeförändring, ökad känslighet för ljus, dåligt igenkännande av familjära ansikten och saker, räkningssvårigheter, svårt med rörelsekoordination.
- Sällan hallucinationer.

- Sjukdomsmodifiering av alfasynukleinopatin

- Riktning mot prodromal Lewy body-demens, det vill säga DLB-MCI och även REM-sömnstörning

- Angreppssätt utanför synukleinopatin, inklusive icke-farmakologiska

- Fokusering på återställande av neurotransmittorer

- Återanvändning av läkemedel från andra områden.

Svårigheter med Lewy body-studier är dock flera, såsom:

- svårigheter att rekrytera på grund av diagnosen
- sensitiviteten
- kognitiva variationen
- frånvaron av biomarkörer

”Den generella frågan inställer sig dock huruvida en normalisering av en sjukdoms biomarkör även medför en klinisk förbättring, vilket torde vara det som intresserar patienten mest.”

Det belystes också om kortikobasal degeneration (CBD), som är en ovanlig och heterogen sjukdom som också har kortikala symtom i form av apraxi, ”alien limb”-fenomen och ofta någon form av akinesi, rigiditet, dystoni eller myoklonus. Till detta kommer även frontala symtom, visuospatiala defekter och en icke-fluent afasi. Gemensamt för dessa åkommor är att diagnosen naturligtvis är viktig, och att behandlingsalternativen tyvärr är väldigt få och sjukdomen är progredierande, ofta med ett ganska snabbt förlopp.

FARMAKOLOGISKA BEHANDLINGAR

Professor Jankowsky (USA) menade att tänkbara sätt för framtida behandlingar mot Lewy body-demens kunde vara:

- svårt finna adekvata effektmått

Goda resultat och fortsatta planerade immuniserande studier visades med en alfasynuklein-antikropp – PRX002/RG7935 – som i studier har visat en 97 procentig reduktion av fritt alfasynuklein i serum; en god CNS-penetration mätt som en signifikant ökning av PRX002/RG7935 i CSF; samt goda säkerhetsdata. Professor Postuma (Canada) menade dock att det inte är visat att borttagande av synuklein medför att patienten blir bättre – kanske kan denne till och med bli sämre. Professor Eberling från Michael J Fox Foundation utlovar 2 miljoner USD för den grupp som hittar en kliniskt användbar synuklein-tracer att användas vid Parkinsons sjukdom. Den generella frågan inställer

sig dock huruvida en normalisering av en sjukdoms biomarkör även medför en klinisk förbättring, vilket torde vara det som intresserar patienten mest.

Spännande och lovande terapier för Alzheimers sjukdom visades med:

Tramiprosate – den aktiva molekylen. Detta är en oralt administrerad liten molekyl som blockerar beta-amyloid-oligomererna och i djurförsök minskar den amyloida patologin. Fas III-studier visar en signifikant förbättring i kognition (ADAS-cog) och funktion hos personer med ApoE4-genotyp. Den starkaste observationen fanns hos homocygota ApoE4/4-patienter med mild Alzheimers sjukdom där långtidssäkerhet och effekt har demonstrerats i upp till 2,5 år. I analogi med diskussionen ovan, om reduktion av synuklein vid Parkinsons sjukdom, uppkommer även här frågan om större studier kan visa att borttagande av amyloid gör alzheimerpatienten bättre?

Symposiet menade, som vid många studier, att det alltid gäller att applicera en ”precision medicine approach”:

- Rätt patient. Apo-E4/4? Mild Alzheimers sjukdom?
- Rätt läkemedel?
- Rätt effektmått? Funktion? Beteende? Kognition?
- Rätt duration?

Det diskuterades en oralt administrerad 5HT₆-receptorantagonist – intepirdine – som behandling av Lewy body-demens och Alzheimers sjukdom. Detta har prövats i 19 randomiserade kontrollerade studier på över 2.000 personer. Intepirdine har uppvisat effekt på kognition och funktion vid mild/moderat Alzheimers sjukdom vid tillägg till en stabil donepezil- (Aricept) behandling. Denna receptorantagonist fungerar genom att släppa den neuronala inhibitionen och stimulera neurotransmittersläppet i hjärnan vilket också positivt kan påverka beteendestörningarna och hallucinationerna hos Lewy body-demenspatienter. Stora studier pågår för närvarande.

Vad gäller Parkinsons sjukdom hoppas man på att utveckla multifunktionella dopaminagonister som också ska ha en antioxiderande och järnchelerande förmåga, öka cellulärt katalas, skydda mitokondrier, vara anti-inflammatoriskt och inhibera aggregationen av alfasynuklein. Sådana multifunktionella dopaminagonister torde ha potentialen att minska eller stoppa sjukdomsprogressionen, samtidigt som de vore symptomatiskt gynnsamma. En sådan mirakeldrog tycker man sig ha hittat i substansen D-607. Det är en ny sorts D2/D3-agonist som har fungerat bra i djurmodeller och där humanstudier är på

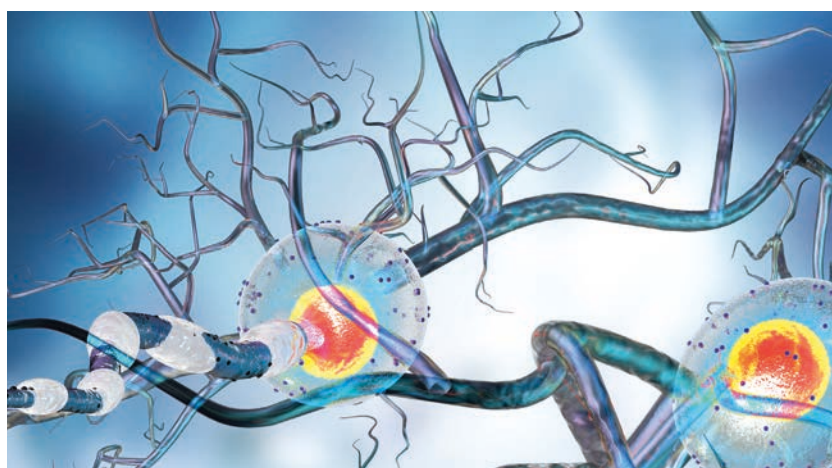
ICKE-FARMAKOLOGISKA BEHANDLINGAR

I en randomiserad kontrollerad studie av dr Morberg (Danmark) med T-PEMF (transcranial pulsed elektromagnetiska fält) på 97 parkinsonspatienter med 8 veckors terapi visades intressanta resultat. Patienterna erhöll T-PEMF 30 minuter/dag på 7 punkter på hjässan med 50 Hz frekvens med 50 mV och 2,25 ms duration, vilket gav ett fält på 5–8 mT. Detta ger mindre elektrisk fältstyrka än mer traditionell transkranial magnetisk stimulering, och genererar på grund av detta inte en aktionspotential i exciterande celler. Hälften av gruppen fick aktiv terapi och hälften "sham"-te-

ration 9,5 år; H&Y scale stage 3,4) med r-TMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) med 4 sessioner om 1.000 pulsar med 10 Hz. Här uppvisades en signifikant förbättring i UPDRS i den aktiva gruppen jämfört med "sham"-gruppen.

Teorin bakom denna effekt är att det sker en uppreglering av tillväxtfaktorer, som påverkar neurodegenerationen och därmed minskar en ytterligare förlust av dopaminerg funktion.

I en paneldiskussion om terapi, som modererades av professor Eberling (USA) från Michael J Fox Foundation, underströks det bekymrande, välkända faktumet att ingen bromsande eller botande terapi finns vare sig för Parkinsons eller Alzheimers sjukdom. Professor Stocchi (Italien) menade att vid Parkinsons sjukdom gäller det att synuklein inte är den enda orsaken till sjukdomen och att det inte finns en "average patient". Man bör i stället försöka identifiera subtyper av Parkinsons sjukdom och utifrån dessa individualisera terapin. Och parkinsonspatienten genomgår en psykologisk, hierarkisk förändring från sjukdomsdebuten och diagnosen: despair – chock – anger – communication – acceptance. Och parallellt med detta ett personligt förhållningssätt till sjukdomen från Becoming -> Belonging -> Being. Ett synsätt som jag menar i mångt och mycket även gäller för Alzheimers sjukdom.



"Sådana multifunktionella dopaminagonister torde ha potentialen att minska eller stoppa sjukdomsprogressionen, samtidigt som de vore symptomatiskt gynnsamma."

gång och några "proof of concept"-resultat redan har publicerats. Sen uppkommer ju frågan om dessa utfaller negativt, är man då beredd att "döda" en randomiserad kontrollerad studie med en substans om den inte uppvisar effekt? Var durationen för kort? Är effektmåten, ofta UPDRS, för okänsliga? Bättre motoriska effektmått torde vara att använda de olika objektiva rörelsedetektorerna som nu är etablerade på marknaden.

rapi det vill säga med avstängd ström. Både terapierna gav en förbättring på 3,7 respektive 3,5 enheter i UPDRS, men ingen skillnad mellan grupperna. God placeboeffekt är ju också en effekt kan tyckas. I nästa studieupplägg kunde det vara bra med en kontrollgrupp med patienter som inte får någonting alls utan enbart följs naturalistiskt för att neutralisera även placeboeffekten.

Inom samma område visades i en poster av dr Mano (Japan) en randomiserad kontrollerad prövning på 19 parkinsonspatienter (medelålder 69 år; sjukdomsdu-

"HOPE OCH HYPE"

Vid en konferens som denna inser man att den omfattande, pågående forskningen och terapin är en mix av processer och faktorer, förhoppningar, förväntningar om framtida robusta biomarkörer och nya terapier vid såväl Parkinsons som Alzheimers sjukdom. Men i detta brus gäller det också att skilja "hope" från "hype". Vi hoppas nog alla att av bruset kommer det en förlig vind som för oss framåt så att det slutliga målet i form av bot och bromsning inte bara siktas, utan även slutligen nås.



JOHAN LÖKK
Professor, överläkare,
Geriatriska kliniken,
Karolinska Universitets-
sjukhuset
johan.lokk@sl.se