

KONGRESSRAPPORT FRÅN SAN DIEGO, 14-18 JUNI 2015

# 19th International Congress of Parkinson's Disease & Movement Disorders

International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) är en professionell sammanslutning av kliniker, vetenskapsmän och andra vårdgivare med särskilt intresse för neurodegenerativa sjukdomar med rörelsestörningar som dominerande uttryck. Förutom Parkinsons sjukdom (PD) sker nätverk och fortbildning inom andra rörelsestörningar såsom ataxi, dystoni, Huntingtons sjukdom, restless legs, Tourettes syndrom etc. Prof. Stanley Fahn och C. David Marsden tog initiativ till organisationen redan 1985 och utvecklingen inom dessa områden har varit omfattande. **Örjan Skogar**, MD, PhD, Länsjukhuset Ryhov, Jönköping, var på plats vid årets kongress i San Diego och rapporterar här.



**För 19:e året samlades** så denna globala skara – ca 3.500 deltagare, ett tusental färre än i Stockholm 2014 – för att utbyta nya kunskaper. Platsen för årets möte var San Diego, många timmars jetlag från Sverige, men för den geografintresserade med ett nära pendeltågsavstånd till Tijuana på mexikanska sidan. Kongresscentret låg kustnära strax intill "Gaslamp Quarter", välkänt för turister i denna miljonstad.

25 år efter första kongressen 1990, inleddes programmet med en översikt av forskningsutvecklingen under dessa år. I en föredömligt kondenserad presenta-

tion av professor **Werner Poewe**, Department of Neurology Innsbruck Medical University beskrevs det historiska perspektivet hela vägen från "the golden standard", dvs. substitution av striatalt dopamin mot målbilden och med de icke-dopaminerga systemen "the icing of the cake" och ända till arbetet med neurofysiologisk modulering av utflödet från de basala ganglierna i form av Deep Brain Stimulation (DBS). Vi har sett utveckling inom området leverans av levodopa (orala beredningar, plåster och pumptekniker, intrajejunalt och subkutan, och även inhalation via luft-

vägarna), samt arbete med farmakokinetik och tilläggsbehandlingar med enzymhämmare.

Redan 1984 beskrevs i Brain hur on-off-fluktuationer kunde behandlas med levodopa i intravenösa beredningar. Tidig behandlingsstart vid Parkinson sjukdom har rönt stort intresse och sammanlagt 29 kontrollerade studier med 5.247 deltagare finns i dag publicerade. Ökade kunskaper om biverkningsprofilerna med levodopa respektive dopaminagonism har tillkommit och utgjort vägval i olika behandlingssituationer. Till dessa anslag har adderats omfat-

tande forskning och kliniska försök på transplantationssidan med fetala dopaminerga neuron, vilket senare också lett till helt nya och banbrytande insikter om hur friska transplantat tycks "smittas" av sjuka värdceller. Ett område som senare har lett till en kraftigt ökad kunskap och nya hypoteser om sjukdomens propagation (jfr. Braaks teori) och tillhörande patofysiologiska mekanismer. Insikter om Parkinsons sjukdom som en multi-systemsjukdom med kanske till och med dominerande icke-dopaminerg och extrastriatal patologi, gör komplexiteten på området än intressantare. Föredraget landade i arbetet med att modifiera sjukdomens progression och sökandet efter orsaksinriktade terapier. Explorering av den genetiska basen för sjukdomsgruppen och därtill de försök till genbaserad strategi för återupprättande av den endogena dopaminproduktionen är ett av flera pågående forskningsfält.

**"Tidig behandlingsstart vid Parkinson sjukdom har rönt stort intresse och sammanlagt 29 kontrollerade studier med 5.247 deltagare finns i dag publicerade."**

#### DEEP BRAIN STIMULATION VID PARKINSONS SJUKDOM

Deep Brain Stimulation (DBS) som behandlingsform med dess möjligheter, utveckling och begränsningar hade också prioriterats. Professor **Alexander Storch** från universitet i Dresden berättade om den fantastiska utveckling som skett på denna front. Fortsatt osäkerhet råder dock om optimal tidpunkt i sjukdomsförloppet för insättning av olika

terapiformer. Allt eftersom pågående jämförande studier publiceras får vi dock ökad kunskap. Denna kongress innehöll rapporter från senare års landvinningar vad gäller att förstå "det magiska DBS" på elektrofysiologisk nivå.

En avslutande kommentar från sista dagen avseende DBS, en av de mest effektiva metoderna vid Parkinsons sjukdom och/eller nonaxial tremor, är dock på sin plats: Från Universitetsklinikum Würzburg berättade prof. J.Volkman om de senaste rönen inom området. En djupare förståelse över de bakomliggande fysiologiska mekanismerna bakom DBS-teknologi driver denna framåt. Selektivitet av bansystem, ny kunskap om temporal parametrar för neurostimulation, dvs målvolymen som aktiveras avgör effektiviteten, biverkningar beror på stimulering av kringliggande vävnader.

#### GUIDELINES

Som orientering till kliniker med parkinsonpatienter presenterades de praktiska rekommendationerna vid behandling av Parkinsons sjukdom och associerade tillstånd. Dessa EFNS/MDS-ES-guidelines är i huvudsak internationellt kongruenta (jfr. Swemodis i Sverige).

#### PATOFYSIOLOGI OCH BIOMARKÖRER

Jag vill inte trötta läsaren med för mycket detaljer, men de mest banbrytande rönen finns ändå att hämta på just detaljnivå. Låt oss börja med att sortera in huvudämnen till *genetiska* landvinningar, *proteinopatier* för att beskriva patofysiologiska mekanismer. Till detta kommer sökandet efter kompletterande *biomarkörer* till tau, betaamyloid och alfasynuklein, där PET-probes finns för djurmodeller med humanliknande defekter. Kanske vi har en färdig produkt avseende alfasynuklein och TDP-43 om ett knappt tiotal år, enligt föreläsaren **Magoto Hibuchi** från Japan. Utan lämpliga biomarkörer är det svårt att följa effekter av interventioner.

#### NYHETER PÅ LÄKEMEDELFRONTEN

Kanske ändå "Breaking news" på *forskningsområde läkemedel* trots allt intresserar de flesta läsare. *Kreatinstudier* med 1.700 deltagare avbröts p.g.a. att interimsanalyserna inte talade för långtidseffekter på valda instrument. Kalcium-

kanalblockerare har länge intresserat parkinsonforskningen då man sett primärpreventiva effekter av *dihydropyridiner*. STEADY PD3 med isradipin är en pågående fas 3-studie som presenterades på poster. Fas 2-studierna har varit lovande. Det kända sambandet mellan högre uratnivåer och minskad risk för Parkinsons sjukdom speglas i studier av *inosin* som urathöjande substans. JAMA Neurology presenterade interimdata 2014 från denna fas 2-studie på parkinsonnaiva patienter, resultaten föreligger ännu ej. *Pioglitazon*, ett peroralt antidiabetikum har tyvärr fallerat att visa effekt, (poster samt presenterat i Lancet Neurology 2015, in press). En intressant studie görs med *exenatid* som sjukdomsmodifierande substans, med bestående positiva effekter efter 12 månader; denna studie avslutas 2016. *Nikotin*plåster studeras i en fas 2-studie där primärt utfallsmått är effekter på UPDRS i en 60 veckors studie.

Intressanta nyare läkemedel är *safinamid*, en reversibel MAO-B-hämmare med antiglutaminerga egenskaper. Borghain et al visade i en Mov Disorders-publicerad artikel 2014 en klart ökad on-tid på såväl 50 mg och ännu mer på 100 mg, jämfört med placebo (>100 veckors uppföljning).

#### HUR SER PROGRESSIONEN UT VID OLIKA FORMER AV PD?

Frågan är högintressant med tanke på implementeringsarbetet av det nationella parkinsonregistret i Sverige. I en posterpresentation på området av **Seyed-Mohammad Fereshtehnejad**, nydisputerad från KI (ref. *Fereshtehnejad SM, Romanets SR, Postuma RB. New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. JAMA Neurology. 2015 Jun 15*) beskrevs förloppen vid Parkinsons sjukdom i en grupp om ett knappt 100-tal patienter där basala dataparametrar följdes över i genomsnitt 4,5 år och denna studie knöts till tre olika typer av progression av såväl motoriska som icke-motoriska symtom: motor/slowness, intermediate och diffus/malign progression.

En internationell konsensus avseende kliniskt viktiga parametrar för att bedöma progression och sjukdomsutveck-

ling över längre tid beskrevs också nyligen i en artikel av **Andreas Puschmann**, Lund, med kollegor. Fokus i forskning runt Parkinsons sjukdom har länge vilat på att förstå etiologi snarare än hur olika former av Parkinsons sjukdom progredierar. För såväl patient, anhöriga och vårdgivare är oftast utvecklingen över tid av större intresse än orsaken till insjuknandet och mycket tyder på att delvis andra faktorer än de etiologiska i det enskilda fallet har betydelse för acceleration av förlopp. I ett konsensumöte 2014 – som kunde genomföras delvis med support av svenska Parkinsonsfonden – med internationella movement disorders-specialister från "Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease" konsortiet (GEO-PD) föreslogs att kliniker prospektivt startar insamling av data med en panel av validerade skalor som ger oss ökad kunskap om vilka omgivnings- och genetiska faktorer som har betydelse för sjukdomsutvecklingen över tid. Denna insamling bör utformas för att kunna ske i ordinarie mottagningsverksamhet och i dag finns också förutsättningar för en internationell standardisering. Syftet är att kunna ge bättre individuell prognostisk information, bättre kunna välja individuell behandlingsstrategi i en patientcentrerad vård. Det genetiska panoramat börjar delvis klarna men ingen stark koppling mellan dessa riskmarkörer och det egentliga uttrycket för sjukdomen, dess förlopp, tycks föreligga.

Diskussionerna på detta tema ledde fram till att en klinisk och genetisk studie "LONG-PD study" som omfattar alla patienter med Parkinsons sjukdom och parkinsonism (exkl. läkemedelsinducerad PD). Studien är tänkt att pågå i upp till 15 år. Patienter som utvecklar en atypisk Parkinsons sjukdom kvarstannar i studien då även detta kan ge ökade kunskaper om förlopp och svar på behandling. De instrument som föreslås utgörs bl.a. av MDS-UPDRS för motorik men också NMS (icke-motoriska symtom) och delvis depression (del I), Hoehn & Yahr för grönvårdning av sjukdomsstadium, MoCA för kognitiva funktioner. På depressionssidan finns flera användbara skalor, Hamilton Depression Scale, GDS (Geriatric Depression Scale), SDS (Zung Self-Rating Depression Scale). Blodtryck ligande och

**"För såväl patient, anhöriga och vårdgivare är oftast utvecklingen över tid av större intresse än orsaken till insjuknandet och mycket tyder på att delvis andra faktorer än de etiologiska i det enskilda fallet har betydelse för acceleration av förlopp."**

stående, samt UPDRS del IV kan tillfylla information om autonom dysfunktion. S&E (Schwab and England Independence Scale) är praktiskt användbar avseende livskvalitet. Det handlar om att med en realistisk insats i klinisk rutin få resultat i form av så valida långtidsdata som möjligt. Arbetet ligger väl i kongruens med arbetet i Svenska Neuroregistret.

#### **FÖRBÄTTRING AV IMPULSKONTROLL OCH DYSKINESIPROBLEMATIK**

**Pedro Barbosa, A.Lees** m.fl. presenterade ett arbete om ICD (*Impulsive Control Disorder*) vid dopaminagonistterapi med särskild hänsyn till apomorfin. Dopamin(DA)-receptorer av D1-, D2- och D3-typ stimuleras i olika omfattning av apomorfin resp. peroral DA-agonister. D3-stimulering kan teoretiskt ha starkare bindningar mot limbiska systemet. Apomorfin har lägre affinitet mot D3 och därmed kan det finnas fördelar ur detta perspektiv, dvs. minskad risk för ICD. Särskilt viktigt då tillståndet kan vara allvarligt och det saknas bra metoder för behandling. I korthet visade en retrospektiv uppföljning av 36 patienter med Parkinsons sjukdom sedan i medeltal 16,5 år vid Queen Square Hospital i London. Patienterna hade haft apomorfinpumpbehandling i knappt tre år med en dygnsdos på 55 mg. 17 patienter hade haft ICD före start av apomorfinpump, 11 förbättrades vid övergången till pump och ingen av dessa återfick sina symtom. Av sex patienter med aktiv ICB vid pumpstart förbättrades fyra. Större dubbelblinda studier behövs men resultaten verkade lovande.

Föredraget avslutades på den farmakologiska/interventionella sidan med en jämförelse av effektstorlekarna på tidig resp. sen behandling med DBS, samt apomorfinpump resp. intrajejunal duodopabehandling. Ingen effektskillnad på tidig/sen DBS-behandling (oräknat sidoeffekter) på PDQ-39 resp. PDQ-8 påvisade. Effektstorleken tycks vara densamma mellan de två farmakologiska behandlingsrutinerna (0,8 resp 0,9 på UPDRS motor score).

#### **UTVECKLINGEN INOM REHABILITERING**

**Lynn Rochester**, Professor of Human Movement Science, Institute for ageing vid University of Newcastle gjorde en sammanfattning av den kraftfulla utvecklingen på *rehabiliteringsområdet* vid Parkinsons sjukdom över 25 år. Sammanfattningen inleddes med en studie av Morris från 1996 om träningseffekter för ökad steglängd. Denna följdes av Nieuwboers "RESCUEtrial" från 2007 som gav en nivå II-evidens för cueingterapi och Ashburns studie över hemrehabilitering för att minska fallrisk bland parkinsonpatienter. Inspirerad av den traditionella medicinen har Tai Chi-träningseffekter på postural stabilitet studerats (Li et al 2012). Klart visat är de signifikant positiva effekterna av fysisk träning. Schulmans randomiserade studie med tre olika behandlingsarmar från 2012 fick symbolisera den stadigt ökande vetenskapliga dokumentationen kring fysisk rehabilitering för att motverka komplikationerna vid Parkinsons sjukdom.

Grovt kan två former av rehabilitering identifieras: "exercise" respektive "kompensatoriska strategier" med ex-

tern cueing – där auditiva stimuli i första hand är den form av nyckelretning där effekt kan påvisas. Vikten av att standardisera doser/intensiteter i interventionerna är en utmaning för att det kliniska forskningsfältet rehabilitering ska kunna utvecklas och jämföras.

I en metaanalys av 39 studier och nästan 2.000 deltagare med sex olika interventionstyper, där fysioterapi versus kontroller jämfördes, kunde kliniskt signifikanta förbättringar konstateras i domänerna gångförmåga, funktionell rörlighet och balans samt i UPDRS-skalan. Träningdoserna i de olika studierna bestod oftast av en kombination av grupp- respektive hemträning ca 1–3 gånger/vecka. Det poängterades dock att samma interventionsstorlek inte passar alla, dvs patienter med hög risk för fall och avancerad sjukdom behöver en annan behandlingsdos än de med lägre sjukdomsgrad. Just nu pågår en större studie med 600 deltagare med dessa ingångar där utfallsmåttet är risk för fall.

Förbättringar i UPDRS-skalan har även visats med de numera så populära dansterapierna, inte minst tango framhölls som en kraftfull dansform för att nå resultat! Till de tekniska attributen har man visat att en drygt tioprocentigt förbättrad compliance till träning uppnås om deltagarna utrustas med s.k. accelerometrar som tekniskt attribut.

Låg förväntan, upplevd tidsbrist och rädsla för att falla är annars deltagares största upplevda hinder mot fysisk aktivitet.

Ett intressant område som kort berördes var också den fysiska träningens möjliga effekter på kognition och stämningsläge. "Emerging but limited evidence", "more long term trials needed" var nyckeluttryck i sammanhanget. Ny teknik har gett nya förutsättningar för en resursknapp utveckling på området. "V-time" är exempel på en randomiserad kontrollerad studie där de äldre deltagarna i studien genomför en virtuell promenad via 3-D skärm, hinder finns utlagda längs stigen som deltagarna ska undvika att snubbla över. "Retraining function in people with PD using Microsoft kinetic" är ett annat exempel på ny metodologi som utövas individuellt mot en spelskärm.

I professor Rochesters vision 10 år framåt i tiden finns en kraftfullt ökad

evidensbaserad kunskap om de kompletärmedicinska insatsernas betydelse för såväl motoriska som ickemotoriska uttryck hos patienter med Parkinsons sjukdom och parkinsonliknande tillstånd. Terräng har redan vunnits vad gäller den rena fysiska träningens effekter på vissa klassiska utfallsmått, men det behövs mer långtidsdata och samstämmighet i doser och intensitet. Till detta visades en viktig länk för alla forskningsintresserade på området:

#### AKTIONSTREMOR HOS ÄLDRE

Årets Stanley Fahn lecture hölls av **Gunther Deuschl**, Kiel, kring ett viktigt ämne: "*The enigma of action tremor in the elderly*". Vi påminns om att det inte finns någon konsensus om huruvida essentiell tremor med start tidigt eller sent i livet är progressiv eller t.o.m. påverkar överlevnaden. I Lancet 1931 beskrevs det av Critchley som en av de mest traditionella stämplarna för hög ålder och den kanske vanligaste rörelserubbningen, senil tremor, utgör en förlängning av den familjära essentiella typen (ET). I Brain 1949 beskrevs det som en av tidens motsägelser, en "macrobiotic" manifestation

**"Låg förväntan, upplevd tidsbrist och rädsla för att falla är annars deltagares största upplevda hinder mot fysisk aktivitet."**

eller en "degenerative disorder". Deuschl visade fyra artiklar inom vardera ståndpunkten från 1892 till 2006. Den inkonstanta patologin, förekomst eller ej av Lewy bodies, har länge varit diskussionsunderlag. Genetiska studier har inte påvisat isolerad gen; LINGO1, SLC1A2/EAAT2 är dock riskgener. På

de senaste åren har studier påvisat ökad incidens av demens vid essentiell tremor med sen debut (>65 år). Med en prevalens på 2% vid 40 års ålder stiger risken brant linjärt för att vid >90 års ålder finnas hos 10%. Den danska tvillingstudien med 2.327 individer över 70 år har avslöjat intressant ny kunskap.

Tillsammans med klassiska epidemiologiskt kända parametrar på åldrande såsom handgreppsstyrka, kognitiv status och mobilitet, visar det sig att tremor är en oberoende riskfaktor för död. Även kontrollerat för de klassiska faktorerna utgör tremor en riskökning på 25% i åldrar över 70 år. Detta har ej påvisats för essentiell tremor med tidigt insjuknande, vilket ytterligare förstärker heterogeniteten i tillståndet där ålder vid debut är väsentlig. Med vackra PET-bilder visade Deuschl de topografiska kretsar som beskriver patofysiologin via cerebellum, basala ganglier, prefrontal cortex och parasagittala delar av motorcortex. Ordet senil tremor avlivades till förmån för begreppet aging tremor, där cerebellum ej tycks involverad i bansystemen.

MDS' bredd på utbildningar är imponerande. Detta är en kongressrapport och därför blir de nedtecknade intrycken mer en konsekvens av nedtecknade minnesanteckningar än en logisk läroboksindelning.

#### PSYKOTISKA SYMTOM

Föredrag av **Daniel Weintraub**, Philadelphia, **Jaime Kulisevsky**, Barcelona och **Mateusz Zurowski**, Toronto på området *ångest, depression och psykos vid Parkinsons sjukdom*. I det senare fallet vikten av att förstå att detta ej enbart är en dopaminbristorsakad komplikation. I sammanhanget värt att nämna, är att en av de mer givande besöken bland "kaffe-stånden" i industrimässan var just en 3D-suggestion med hörlurar och 3D-glasögon till besökarna för att själva uppleva vad visuell pseudohallucinos innebär! Precis det tillstånd som vi kliniker ofta får information om att det förekommer hos parkinsonpatienter i komplikationsfas. En mycket intressant upplevelse! Paranoia vanföreställningar och illusioner av olika slag tillhör spektrat av psykiatriska komplikationer – hos 5-17% av patienter utan kognitiv svikt och hos hela 42-81% hos dem med.

Detta utgör en stor börda även för anhöriga och är för den drabbade knutet till en ökad mortalitet. Differentialdiagnoser utgör depression, störningar i vaknhet-/sömnrytm, demens och medicinbiverkningar. Redan 1999 publicerades i *N Engl J Med* positiva effekter av klozapin mot psykotiska symtom och faktum är att preparatet fortfarande, trots flera läkemedel på marknaden, står sig som golden standard. Kända nackdelen är risken för agranulocytos som drabbar 0,4% av patienter varav 95% inom de första 6 månaderna. Sedation är även för detta preparat en börda, 10-60% rapporterat i studier. Olanzapin får anses vara uträknat efter två kliniska studier med negativt utfall, risperidon och aripiprazol förvärrar de motoriska symtomen. Lovande tycks dock pimavanserin (5HT<sub>2A</sub>) vara. (Jeffrey Cummings et al, *Lancet* 2014; 383:553-40). Det relativt mycket använda quetiapin lider dock svårt av små studier med låg kvalitet på ratings med motsägelsefulla data som följd och rekommenderas inte generellt som ett antipsykotikum vid Parkinsons sjukdom enligt föredragshållarna (*Mov Disorders* vol 26, No.S3, 2011). "Number needed to harm" är också en mycket viktig faktor i behandlingen då vi känner till den ökade mortalitetsrisken vid behandling av patienter med demens (*JAMA Psychiatry* 2015; 72(5):438-445). Inte minst klozapin är behäftat med i och för sig benigna men svåra bieffekter som antikolinerga effekter, ortostatism, sedation, viktuppgång och risk för epileptiska manifestationer. Här har ziprasidon en betydligt bättre profil av de atypiska antipsykotika. Kan man då sätta ut antipsykotika? Svaret blir nej: Fem av sex patienter får återfall i sin psykos inom två veckor till två månader efter utsättningsförsök.

Fortsatt gäller en utsättningsföljd av antiparkinsonläkemedel där antikolinergika följt av selegilin, dopaminagonister, amantadin, entakapon och slutligen levodopa gäller för att reducera antipsykotiska symtom. Det finns också små studier på citalopram och venlafaxin som antipsykotikum (fem av tio patienter fick en komplett remission av psykotiska symtom i dessa studier).

Ej heller får ECT-behandling glömmas (*J of ECT*, vol 26, nr 2, June 2010) i

behandlingsarsenalerna. Sömnstörningar som triggas till psykotiska besvär är också viktiga för klinikern att uppmärksamma.

### GENETIK

Ett drygt 25-tal genetiska uttryck är i dag kända för kopplingar till Parkinsons sjukdom, dels familjära former, med singelproband eller som riskgener/misstänkta för samband. Locus ID benämns från PARK1-20, autosomalt recessiva eller dominant, några är typiska vid sen sjukdomsdebut och genetiska namn som PINK1, LRRK2, SNCA, DJ-1, DNAJC13, SYNJ1, VPS35 är förkortningar som man numera vant sig vid att känna igen. Starkaste orsakssambanden för Parkinsons sjukdom är visade för de ovan nämnda med GBA som mediumriskfaktor, GCH1, LRRK2, SNCA med flera är exempel på mycket vanligt förekommande genmutationer i befolkningen. Mönstren är i dag tydligare än för några år sedan allteftersom forskningen fortskridit. De patogenetiska uttrycken för dessa genetiska uttryck varierar mellan mitokondriell dysfunktion, lysosomal och autofagidysfunktion, proteinsyntesdefekter och proteostas. På ytterligare detaljnivå kan man studera hur olika mutationer inom t.ex. LRRK2 på olika sätt ökar eller minskar kinasaktiviteter. I vissa fall har man identifierat åldersberoende förlust av dopaminceller i djurförsök vid viss typ av LRRK2-mutation. Genen kodar för synapsendocytos, lysosomala aktiviteter, cytoskelettbyggnad och neurittillväxt. Vissa ribosomala subunits fosforyleras via LRRK2.

Sent debuterande Parkinsons sjukdom (>70 års ålder) har t.ex. i flera USA-familjer visat koppling till en gen e1F4G1. Fortfarande är det oklart hur proteintranslationen som dessa mutanta gener kodar för exakt leder till dopamincellöd. Ändrad expression av dessa proteiner? Och i så fall vilka? Mycket forskning pågår inom området med visionen att nå en slutgiltig lösning och behandling mot Parkinsons sjukdom.

Defekt alfasynuklein som viktig patogenetisk faktor kan ha bäring på flera av de kända neurodegenerativa sjukdomarna och således vara ett viktigt terapeutiskt mål inte bara för Parkinsons sjukdom utan kanske också för Alzhei-

mers sjukdom, multipel systematrofi, Lewy body-demens och frontallöbsdemens. Synukleinopatier påverkar hela 10 miljoner personer i världen enligt föreläsaren **Ted Dawson** Baltimore, USA. På intracellulär nivå antas en ackumulering av oligomerer som i sin tur bildar s.k. protofibriller propagera och leda till axonala skador med Lewy bodies-inlagring och celledöd som slutpunkt. Terapeutiska mål kan vara att förhindra aggregation, öka clearance eller andra hypotetiska angreppssätt som visades i olika modeller. Specifika antikroppar riktade mot dessa processer kan mycket väl visa sig vara en framkomlig väg i strävan efter bot mot dessa sjukdomar. Det finns sådant som talar både för och emot *ett immunterapeutiskt* angreppssätt på alfasynukleinopatier. Det kan finnas risk för aktivering av inflammation; autoimmuna reaktioner nämndes som möjliga nackdelar. I en artikel av Mandler et al i *Acta Neurolpath* 2014 visades effekter man sett av immunterapi med PD AFFITOPE®. I djurförsök har visats förbättrat spatialt minne och inläring, minskad motorisk dysfunktion utan påvisad neuroinflammation. Koncentrationerna av cerebralt alfasynuklein reducerades i dessa försök.

I föreläsningen presenterades flera andra modeller för immunterapi mot synukleinopatier som provas i laboratorier, främst i USA. Nästa steg i utvecklingen är att utveckla specifik immunterapi mot relevanta undergrupper av synuklein som har betydelse vid olika neurodegenerativa sjukdomar, och utveckla s.k. single chain-antikroppar som biomarkörer i blod och CSF för att monitorera immunterapierespons. Såväl fas 1- (passiv immunisering) som fas 2- (aktiv immunisering) prövningar pågår med antikroppar mot alfasynuklein.

Ett annat angreppssätt beskrevs av David Sulzer, Columbia University, San Diego, nämligen terapier som påverkar neuronens autofagi av synukleinprodukter vid Parkinsons sjukdom och liknade tillstånd. Neuronal autofagi är kunskap som inhämtats bara under de senaste 15 åren, dessförinnan kände man inte till förekomsten av detta. Blockad av någon eller flera av neuronens sätt att bedriva autofagi (lysosomer, macroutofagi, CMA) kan också bli en framkomlig väg i behandlingsstrategierna framöver.



#### PRIONOPATI

Är då Parkinsons en *prionorsakad* sjukdom? C. Warren Olanow, prof. emeritus Mount Sinai School of Medicine, New York, välkänd för alla besökare på dessa möten lyfte fram frågan. Prioner består enbart av felveckade proteiner och saknar cellkärna, kan spridas intercellulärt och även mellan djur och människor. De formerar amyloida aggregat av toxiskt verkande oligomerer. Så långt stämmer allt med synukleinopatipatogenesen som är så het just nu i jakten på den definitiva terapin. Redan 1997 publicerades de första artiklarna på området så kunskapen är ej ny (Science 1997; 276:245-47). Som tidigare nämnts sker en patologisk konformerings av synuklein från oligomera former via protofibriller till amyloida plack. Detta kan ske via duplikationer eller triplikationer av alfasy nuklein.

Redan 2013 kunde man visa att Lewy bodies från obducerade MSA-patienters hjärnor som inokulerats på friska möss ledde till en spridning i värdhjärnan, dock utan att spontan sjukdom hann utvecklas under deras livstid. Så är alfasy nuklein ett prion? Ja, definitions-mässigt talar mycket för detta.

#### BEHÖVS NYA KLASSIFIKATIONER?

Dr David Williams från Monash University i Melbourne följde upp med en rejäl omstuvning av begreppen i den

traditionella *diagnostiska nomenklaturen* på området "movement disorders". Han föreslog att, för såväl patient som läkare, otydliga och diffusa begrepp som Parkinsons sjukdom, MSA, PSP, vaskulär parkinsonism osv, helt borde reformeras och i stället bygga på proteinbaserad klinisk klassifikation av samtliga parkinsonistiska tillstånd. En lite oppositionell dialog om detta med åhörarna var ett inte oväntat resultat efter dragningen. Det är svårt att rucka på etablerade namn ...

Men de flesta instämde nog i att områdena runt dessa sjukdomar nått nya kunskapsdjup och blivit mer sofistikerade. På sikt kanske ändå gamla begrepp måste ersättas med nya. Inte minst kopplingen mellan de nya rönen och möjliga terapier för undergrupper av traditionella parkinsonvarianter, leder osökt tanken till att det är mycket prioriterat att följa den normala accelerationen av dessa olika tillstånd från debut till sena stadier, jämför diskussionen ovan om nationella kvalitetsregister!

Slutligen – en kongressrapport kan tyckas bli lång, omfattande och lite spretig – ändå är detta just inget annat än en mycket kort briefing av forskning och kunskap som förmedlades på ett välarangerat möte med föreläsare från många länder med spjutspetsforskning. Vi får som fåtal svenska trogna besökare vid MDS ödmjukt inse att Sverige

har en del att bidra med framöver. Varför inte satsa på just de områden där svensk sjukvård med ganska små investeringar kan bidra med mycket ny kunskap via systematisk registrering av naturalförlopp för att i senare skeden kanske kunna bidra till val av rätt behandling för rätt patientgrupp? Det var sparsamt med postrar med svenskt ursprung, men kan till en del förklaras av att Stockholm så sent som förra året var värdstad för MDS.

Sammanfattningsvis var det ett möte fyllt av intressant information från såväl klinisk praxis och reella patientfall undersökta på plats av några namnkunniga föreläsare samt hela vägen till genetik och basal cellbiologi. En mycket värdefull uppdatering så som brukligt är på MDS!



ÖRJAN SKOGAR  
MD, PhD, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping  
orjan.skogar@rjl.se