



MDS Congress 2017 **Vancouver,**

Kanadensiska Vancouver stod som värd för årets 21th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. **Örjan Skogar**, överläkare, Parkinsonmottagningen, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, bidrar här med en fyllig kongressrapport.

Vancouver, British Columbia, Canada. "Far away", men väl värt att besöka. Så kan man sammanfatta den gastkramande utsikten som mötte kongressdeltagarna på terrassen till Vancouver Convention Centre. Betagande vyer över snöklädda toppar på andra sidan "Waterfront". Med sina 15 grader i medeltemperatur behöver däremot ingen skandinav ha något att överraskas av.

Med nedladdningsbar up-to-date-**app för MDS 2017** med schedule och personlig schedule samt utvärderingar, hade man inget att frukta vad gäller missade insatser eller avcheckade ämnesområden.

Sammanlagt 4.100 deltagare var registrerade på detta möte, definitivt ett ledande mötesforum för kollegor intresserade av movement disorders. MDS har numera ca 7.000



4-8

juni
2017

”Förutsägbara fluktuationer kan generellt sägas tillhöra den initiala delen av komplikationsfasen och de oförutsägbara och därmed betydligt mer stressande symtomen tillhör en senare del av densamma.”

medlemmar i världen, varav endast 51 i Sverige, varför man får vara lite stolt över den fina markeringen man erhöll på sitt halsband.

SYMPTOMFLUKTUATIONER VID PARKINSONS SJUKDOM

Söndag klockan 08, lokal tid, inleddes kongressen med ”Treating Motor Complications of Parkinson’s Disease”.

Bettina Debu, Frankrike och Oscar Gershanik, Argentina, presenterade fenomenologi, patofysiologi och behandlingsalternativen vid dessa klassiska komplikationssymtom vid Parkinsons sjukdom.

Dyskinesikunskap kan sägas vara en egen entitet i sammanhanget. För patienten viktigt att förstå skillnad mellan dyskinesi och tremor (egen kommentar).

Han-Joom Kim, MD, PhD och professor vid Department of Neurology and Movement Disorders Center vid Seoul National University redogjorde för de olika beskrivna formerna av dyskinesier vid Parkinsons sjukdom.

Redan i slutet av 1980-talet beskrevs fenomen som ”super-off” eller ”end-of-dose rebound worsening” liksom ”beginning of dose worsening”, båda tillstånden sannolikt beroende på sen

stimulering av hämmande autoreceptorer vid låga koncentrationsnivåer av dopamin.

Peak dose-dyskinesia kan behöva särskild beskrivning, då den ofta kan gå både patient och läkare förbi. En mix av chorea, ballism och dystoni – ofta endast på eftermiddag och kväll och inte sällan enbart i överkroppen. Till levodopainducerade dyskinesier hör också begrepp som *bifasisk dyskinesia* som kännetecknas av överrörelser då behandlingseffekt av given dos läkemedel startar respektive går ur kroppen. Förutsägbara fluktuationer kan generellt sägas tillhöra den initiala delen av komplikationsfasen och de oförutsägbara och därmed betydligt mer stressande symtomen tillhör en senare del av densamma. Svårast kan ändå den så kallade ”*Yo-yoing*”-fluktuationen upplevas. Detta är en mix av förutsägbara (till medicinintag) och oförutsägbara fluktuationer mellan överrörelser och stelhet.

Av behandlingsmetoder i komplikationsfaser av sjukdomen beskrevs gamla välkända åtgärder som hyperfraktionering, CDSS, dvs kontinuerlig dopaminerg stimulering med apomorfin respektive duodopa, men också preparat som amantadin, med nya endosformuleringar av detta läkemedel i pipeline. Av kirurgisk intervention beskrevs resultat av EARLYSTIM-studien med tidig intervention med djup hjärnstimulering (DBS) hos patienter som tidigt utvecklar komplikationsfas. Man har visat intressanta vinster avseende QALYs mot en relativt begränsad kostnadsökning per behandlad patient.

I EARLYSTIM-studien har också visats fördelar i upplevd ”freezing of gait” (FOG), jämfört med ”Best Medical Therapy”. Resultaten har visat sig bestående över 34 månader.

Traditionellt har motoriska symtom enligt ovan studerats. På senare år har även de komplexa icke-motoriska symtomen tilldragit sig mer fokus inte minst därför att flera av dessa har starkt negativ inverkan på patientupplevd livskvalitet.

I detta sammanhang lämpligt att referera till poster 73: ”Emergence of non-motor fluctuations with respect to Motor Fluctuations in Parkinson’s Disease”, där man i en studie undersökte förekomst av motoriska och icke-motoriska symtom och deras relation till varandra. 334 patienter undersöktes och slutsatsen blev att hos endast 26 procent framträdde fluktuationer i motoriska och icke-motoriska symtom samtidigt. Hos endast 1,7 procent registrerades icke-motoriska symtomfluktuationer före motoriska symtomfluktuationer. Mest framträdande var att denna symtomvariabilitet framträdde tidigare i förloppet hos dem som insjuknade tidigt och vanligaste motoriska symtom var bradykinesi och icke-motoriska symtom fatigue, som fluktuerade kraftigast under denna studie som varade i sex månader.

”GAIT, POSTURE AND BALANCE” ...

... kan tillsammans med exekutiva neuropsykiatriska funktioner, vakenhet (alertness), känslor och symtom från tal och sväljningsapparat samt autonoma störningar sägas tillhöra symtomfloran som inte är lateraliserade.

I dessa sammanhang beskrevs det av många patienter så välkända och fruktade ”*freezing of gait*” samt balansstörningar som inte sällan leder till både frakturer och andra fysiska skador. Båda tillstånden förvärras med sjukdomsduration

och blir tyvärr alltmer resistent mot behandlingar över tid. Sessionen innehöll en genomgång av effekter på freezing of gait vid djup hjärnstimulering (DBS) av pendunculo-pontina kärnor (PPN) till skillnad från subthalamiska kärnor (STN). Alla sex studier är små och dateras från 2010 och framåt. De är antingen dubbelblinda eller enkelblinda (patient). Uppföljningstider på mellan 12 och 30 månader. Avseende freezing of gait-kriteriet är resultaten blandade, försämring ej påvisat och i vissa fall tydlig förbättring hos vissa deltagare i studierna. Detta är viktigt, då tillståndet kan vara extremt handikappande. Vid DBS-stimulering av pars reticula av substantia nigra (SNr) har man i en randomiserad kontrollerad studie visat med 0,06 signifikant p-värde positiv effekt på freezing of gait då en kombination av STN och SNr stimuleras (sekundär endpoint, CAPSIT [freezing]).

”Generellt är ju upplevelse av balans ett snillrikt samväre mellan muskuloskeletalt system, sensorisk organisation, uppmärksamhet, motorisk koordination, omgivningskontext med mål och uppgift för själva situationen.”

Rehabiliteringsinsatser i multidisciplinära team har visat effekter som ofta överträffar de farmakologiska angreppssätten. Noterades särskilt vikten av att initiera dessa insatser redan när de först uppdagas hos patienten. Detsamma gäller hållningsavvikelserna som kan bli framträdande hos vissa patienter, det så kallade *Pisasyndromet* (cirka 10 procent prevalence enligt kriterier, Doherty et al 2014), inte sällan i kombination med *kamtoqormi* då kroppen viker sig framåt ibland med mycket kraftiga felställningar som följd.

Patogenesen vid dessa tillstånd är komplex och kroppshållning kräver aktivitet i flera av centrala och perifera nervsystemets funktioner. I hjärnstammen samlas information från vestibulära centra, visuella intryck samt från proprioception. Cortex och basala ganglier har ett intimt samspel, vackert beskrivet i artikel av Barone et al. Överkroppsmuskulaturen får till följd av defekta bansystem i basala ganglier störda signaler som med åren manifesteras i de ibland mycket funktionshinderande kroppsställningarna. Till denna förklaringsgrund kan läggas andra, där man tolkar asymmetrin som utlöst av kolinerger dysfunktion i basala ganglier. Ibland ser man att tillstånden snarast katalyseras av levodopa och dopaminagonister (15 procent av fallen).

Hur åtgärdar man då dessa svåra tillstånd?

Ja, de svåraste kan genomgå ortopedisk ryggkirurgi vilket

ger minskad smärta hos fyra av fem opererade. Dock är komplikationsrisken stor. Capecchi visade i en randomiserad kontrollerad studie 2014 att taktill stimulering, aktiv stretching och postural "reeducation" visade signifikanta förbättringar efter en månad. Efterlystes studier med längre duration och uppföljning.

Kirurgiska åtgärder vid balansstörningar, kan även detta vara en evidensbaserad terapi?

Ja, inte helt motsägelsefritt avseende påverkan på balans, men i mätningar där patienter angett att man litar bättre på sin balansförmåga efter DBS ser man i fall som opererats i globus pallidus interna en klar förbättring och mer tveksamma effekter vid STN-stimulering. Inte oviktig kunskap vid val av mål för stimulering.

Generellt är ju upplevelse av balans ett snillrikt samröre mellan muskuloskeletalt system, sensorisk organisation, uppmärksamhet, motorisk koordination, omgivningskontext med mål och uppgift för själva situationen.

AVANCERAD FORSKNING I GLESBYGD

Presidential Lectures inledde måndagen med "Stanley Fahn Lecture" – en av grundarna till MDS och fortfarande närvarande i publiken. Vi fick av Ali Rajput höra "Advancing the Movement Disorders Needle – the Saskatchewan Way". Vad är då detta?

Ett visserligen till ytan stort område i Canada, 120 mil öster om Vancouver, men mycket glesbefolkat. Syftet var bland annat att professor Rajput fick beskriva hur avancerad forskning med fördel kan bedrivas i glesbygd. Med små resurser har han och medarbetare – bland annat familjemedlemmar – sedan 1968 följt ett systematiskt program och producerat en mängd banbrytande vetenskapliga artiklar inom området movement disorders. 549 obducerade hjärnor, 5.000 videos finns i biblioteket. Bland studierna märks: alkohols effekter på essentiell tremor är välkänd, men de facto endast 62 procent ...och till yttermera visso 47 procent av parkinsonpatienter visade effekt på essentiell tremor. Levodopas effekter inte bara på Parkinsons sjukdom, utan 33 procent av multipel systematrofi-fallen förbättrades. Förekomst av parkinsonistiska symtom hos patienter med essentiell tremor – 1/3 av undersökta tremorpatienter hade också parkinsonistiska symtom. Förslag att såväl viltremor, bradykinesi och rigiditet måste föreligga samtidigt med rörelseförstärkt tremor för att kvalificera för båda diagnoserna samtidigt. Progressionen av essentiell tremor över tid – spridning till flera anatomiska sites visades. Kliniska och patologiska observationer vid "octogenerian parkinsonism" – det vill säga Parkinsons sjukdom som debuterar efter 80 års ålder. Med tanke på att detta är den starkast växande åldersgruppen och parkinsonism ökar med åldern är studien intressant, då Rajput et al visade att samtliga svarade på levodopa (30 fall, 70 procent med Parkinsons sjukdom som enda diagnos). I en annan liten studie med 6 autopsier har samma team visat att den initiala fasen av Parkinsons sjukdom tycks karaktäriseras av defekt "vesicular dopamine storage". I den digra produktionen av vetenskapliga artiklar från detta lilla forskningscentrum i det glesbefolkade Canada hör även en studie på biokemiska aberrationer vid essentiell tremor. I 10 fall av essentiell tremor, 10

Parkinsons sjukdom och 10 friska kontrollhjärnor har påvisats reducerade nivåer av GABAa- och GABAb-receptorer jämfört med såväl Parkinsons sjukdom som kontroller. En i sanning diger och grundläggande forskning, en livsgärning som nu belönades med MDS' fina pris!

Som Junior Award Lecture presenterade Ziv Gan-Or, MD, PhD vid Montreal Neurological Institute, McGill University "Full sequencing and GWAS (genome-wide association studies) markers analysis of SNCA and progression to synucleinopathies". Det är sedan tidigare visat att genetik triplication **SNCA** locus orsakar Parkinsons sjukdom – en fördubbling av alfasynukleinnivåerna i blod. REM-sömnstörning som prodromalsymtom till Parkinsons sjukdom har fått ett alltmer ökat intresse. Naturligtvis för att i dessa tidiga skeden av sjukdomen kunna intervensera och mildra eller helst helt stoppa neurodegenerationen.

REM-sömnstörning drabbar 0,3–1,2 procent av befolkningen, 2–8 gånger fler män än kvinnor. Tillståndet har visat sig vara en stark indikator för utvecklingen av synukleinopatisyndrom såsom Parkinsons sjukdom, Lewy body-demens eller multipel systematrofi. Detta sker inom loppet av 10–12 år och förekommer vid 40, 45 och 15 procent vid Parkinsons sjukdom, Lewy body-demens respektive multipel systematrofi. Självklart är området högtintressant för att komma vidare i studier vid tidig, subklinisk Parkinsons sjukdom. Som kandidatgener har studerats GBA, LRRK2 och APOE.

Fynden som nu gjorts inom denna del av genetiken för att identifiera genloci i SNCRI som har aberrationer hos REM-sömnstörningsdrabbade kan komma att ha en stor betydelse för att kunna finna metoder att "släcka" eller inaktivera kritiska segment. Som Chairman Stan Goetz riktigt påpekade är det ju oerhört viktigt att försöka i denna population av REM-sömnstörningsdrabbade finna de individer som efter lång uppföljning INTE transformeras till Parkinsons sjukdom. Kombinerade data av denna typ, andra kända prodromalsymptom och genetiska markörer kommer att leda till en bättre identifiering av individer med snabb konversion till Parkinsons sjukdom och därmed för framtida studier. (Materialet presenterades också i poster 1054. Går att hämta bland abstracts.)

ULTRALJUD SOM ICKE-INVASIV OPERATIONSMETOD

En andra Junior Awards Lecture hölls av Raul Martinez Fernandez och handlade om en genomförd pilotstudie med fokuserat ultraljud som icke-invasiv operationsmetod för subthalamotomi. Åtgärden görs med MRI-guidning. I en 12 månaders uppföljning har man sett påtagligt förbättrad tremorscore på affekterad sida (n=56) jämfört med shamåtgärdade (placebo) (n=20). Detta vid essentiell tremor.

Med samma metod vid farmakologiskt insufficient kontrollerad Parkinsons sjukdom med uttalad asymmetri såg man över 50 procent förbättring i UPDRS del III (i off-fas) med 12 månaders uppföljning, 71 procent minskning i rigiditetsfynd och 77 procent sänkning i tremor-score, dvs mycket lyckade resultat. Man har ännu inte genomfört detta med bilateralt angreppssätt – med tanke på sjukdomens propagation kontralateralt torde detta bli nästa steg i denna teknikutveckling.

Glenda Halliday, Sydney, Australien gav en föreläsning med titeln "Clues to Parkinson's disease mechanism from the types and patterns of cellular pathologies in the brain". Sjukdomar i hjärnan påverkar vissa regioner mer än andra och utvalda celltyper selekteras i respektive angripna region. Det som verkligen behövs är in vivo-biomarkörer. Påverkade delar av hjärnan behöver analyseras gruppvis beroende på tillstånd som studeras, cell till cell-förändringar respektive intracellulära cellförändringar behöver studeras systematiskt. Jämförande studier över tid – atrofiutvecklingshastighet vid olika kliniska tillstånd och åldrar. Studier av vilka typer av neuron som angrips vid respektive sjukdomar, dopaminneuron vid Parkinsons sjukdom, neuron i basala ganglier/cerebellära neuron vid multipel systematrofi, frontallobsdemens och corticala neuron samt neuron i hippocampus vid Alzheimers sjukdom. Den selektiva neuronförlusten är ofta avsevärd vid klinisk debut. Ofta drabbas en celltyp och neuronförlusten är inte alltid kopplad till proteindeposition i neuron (exempelvis parkinmutationer). Lewy body-depositionen är tidsmässigt starkt korrelerad till ökad ålder och såväl Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom som parkinsondemens har ackumulation av dessa inklusionskroppar, stigande med ökad ålder. Vid parallell alzheimerutveckling hos parkinsonpatienter blir också spridningen av dessa inklusionskroppar distribuerade på annat sätt än vid renodlad Parkinsons sjukdom. Vid 70 års ålder finns i human hjärna normalt en betydande ackumulation av betaamyloid och tau, men ej av alfasynuklein (normalpopulation). I hjärnvävnad från parkinsonpatienter ser man däremot skillnad i temporala profiler avseende deposition av alfasynuklein, långsammare deposition vid tidigare insjuknande än vid insjuknande i senare åldrar. Glenda Halliday visade sedan i en serie fina illustrationer själva tillkomsten av utmognade Lewy bodies, med inlagring av ubiquitin, "compaction" och så vidare. Cirka 10 år tar det för skapandet av dessa inklusionskroppar från start. Cell till cell-spridningen diskuteras – sker den via intern spridning eller som extern prionliknande katalysation. Likaså tycks endast en celltyp drabbas i (referens Walsh and Selkoe 2016). Intressant är också att alfasynuklein ser olika ut i Parkinsons sjukdom visavi multipel systematrofi, koncentrationerna är olika och drabbade cellinjer är olika. En annan fråga är reaktiva mikroglia's roll i patogenesen. Man ser hur dessa ökar och ansamlas runt neuralt alfasynuklein vid sjukdomsprogression. Likaså att mängden fagocyterande mikroglia korrelerar med densiteten av protoplasmatiska astrocyter.

Som läsaren registrerar så har "upplösningsförmågan" i studierna av mekanismerna bakom dessa sjukdomar på senare år ökat dramatiskt, vilket självklart inger mycket hopp inför framtiden i framtagande av kliniska studier på området.

Ytterligare fördjupning i området på molekylär nivå fick kongressdeltagarna på "Plenary Session" med titeln "Disease Mechanisms of Parkinson's Disease: From Cell to System", där Anthony Shapira, London, Matthew Seaman, Cambridge gick igenom den så kritiska lysosomala dysfunktionen och relevans av GBA (gener som kodar för glukocerebrosidas), axonal transport och membrane sorting samt Andrew West, Birmingham, Alabama, USA om neuroinflammation och potentiella angreppssätt på dessa "kroppens för-

svarsförsök mot skador på molekylär neuronivå, som tyvärr kan medföra ytterligare skador i kaskaden av inflammatoriskt svar. För alla och envar en nyttig föreläsning på molekylärnivå, där man som kliniker tvingas sätta sig in i den komplicerade värld av extremt finstämda dynamiska jämviktslägen som råder inom cellbiologins värld.

För att lättare förstå fortsättningen introduceras några viktiga förkortningar: GBA = gener som kodar för glukocerebrosidas; GCase = enzymet glukocerebrosidas.

Omsättning/passage av proteiner (trafficking) av det intracellulära lysosomet och den endosomala funktionen: fagocytos sker av cellens restprodukter såsom alfasynuklein via autofagosomer och lysosomer till autolysosomer. Chaperoner kan också sortera bort alfasynuklein via en särskild transport. Dessa nätverk av utmognande endosomer och autofagosomer samt amfiosomer landar i lysosomer och utgör cellens reningsverk. Olika defekter har identifierats i denna recycling-process. Fungerande lysosomer bygger på intakt GCase som alltså är kodat av GBA. Där detta ej föreligger ansamlas alfasynuklein. I dag känner man till en hel del om generna som kodar för olika lysosomala funktioner. I fall av defekter i GBA ser man att nästan 1/3 av individerna vid 80 års ålder har utvecklat Parkinsons sjukdom. Bland parkinsonpatienter vet man att 10–25 procent har mutationer i GBA, även Lewy body-demens har dessa associationer. Vanligaste mutationerna i GBA kallas N3070S och L444P. E326 sägs vara en modifierande faktor. En hypotes är att grad av mutationer i dessa loci korresponderar med grad av sjuklighet i Parkinsons sjukdom. Känner vi som kliniker igen dessa patienter? Svar, nej. De har en något tidigare debut, snabbare progression, de har samma svar på levodopa inklusive komplikationsutveckling. En studie visade att 17 procent av patienterna som behandlades med DBS hade dessa mutationer. Som, liten repetition, alltså ledde till en defekt lysosomal funktion. GCase-koncentrationen är alltså lägre i GBA-positiva hjärnor, 58 procent lägre halter i substantia nigra och 48 procent lägre i striatum. Men ... även i hjärnor från individer med Parkinsons sjukdom utan mutationer i GBA är det visat 1/3 lägre halter av GCase ... GCase-koncentrationerna sjunker med stigande ålder. Alcaly and Bain visade 2015 vackert hur nivåerna av GBA hos icke-bärare av mutationen, heterocygoter respektive homocygoter av GBA hade sjunkande nivåer av GCase i perifert blod (alla med klinisk Parkinsons sjukdom). Således finner man ett par mycket viktiga interconnections: Mutationer i SNCA vet vi leder till triplication av alfasynuklein med stigande halter och ökad sjuklighet i Parkinsons sjukdom men också att mutationer i GBA som leder till sänkta GCase-nivåer, via defekt lysosomal aktivitet leder till att de drabbade neuronens förmåga att ta hand om alfasynuklein minskar. Bildning av oligomerer, amyloid, felveckat alfasynuklein och så småningom utmognade Lewy bodies blir följden. Tänkbara kliniska studier berör GCase-aktivering, till exempel saiposin C, rapamycin som förmår katalysera makroautofagi. Ambroxol, conduritol beta-epoxid, har i försök visat sig öka GCase-aktiviteten. Det har också visat sig sänka halterna av synuklein i både kontroller och vid Parkinsons sjukdom (djurmodeller). Rockenstein et al visade 2016 i försök på möss samma "räddningsmekanismer" med vektorburet GBA.



I studien AiM-PD (Ambroxol in Modification of Parkinson's Disease) med namn som Schapira, DeSouza, Khengar med flera studeras nu effekterna i klinisk studie. I en annan GZ/SAR402671 (Sanofi) studeras GCsyntheshämmare i en fas II-studie.

Retromer – ett ”key endosomal protein sorting machinery” och dess inflytande på Parkinsons sjukdom och vår förmåga att gå in och påverka denna intracellulära mekanism beskrevs av Matthew Seaman. Ett proteinkomplex med bindning till endosomala membranet (VPS35, VPS26 resp. VPS29) var beaktningar på komponenter i detta komplex. Defekter i retromer leder till störningar i utbytet mellan golgiapparat, endosom och lysosom. Mutationer i VPS35 har visat kopplingar till så kallad late-onset Parkinsons sjukdom. Kanske närmar man sig nu epicentrum i parkinsonpatologin när man nu visat dessa mutationers inverkan på det lysosomala och därmed neuronala försvaret av alfasynukleinackumulering. Modulering av retromerfunktionerna kan vara en framtida väg för utveckling av behandling vid neurodegenerativa sjukdomar ...

Teaching Courses

Ett exempel på en mycket välbesökt teaching course var området ”How to Evaluate and Treat Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease”.

Prof. Christoffer Mathias, London fokuserade på området ortostatisk hypotension, då detta är ett mycket påtagligt och för många drabbade ett plågsamt tillstånd med hög risk för fall och skador associerade med fall. Förekomsten i studier

varierar, men upp till 40 procent av parkinsondrabbade är en trolig siffra. Adrenalin- och noradrenalin-nivåerna i plasma är sänkta vid dessa tillstånd. Kliniska läkare och team rekommenderas 24 timmars ambulatorisk blodtrycks- och hjärtfrekvensmätning.

Den cerebrala hypoperfusionen som tillståndet leder till ger yrsel, synrubblning, kognitiv påverkan men också allmänna symtom som fatigue, känsla av svaghet och till och med oliguri på grund av bristande njurperfusion. Vid födointag upprätthålls hos icke-drabbade ett normalt blodtryck, men vid Parkinsons sjukdom och associerade sjukdomar ser man tydliga blodtrycksfall. Som adderande riskfaktorer nämns tidpunkt på dagen (morgnar), fysisk utmattning och värme. Icke-farmakologisk behandling innefattar vätskeintag och stödstrumpor. Av läkemedel används som bekant fludrocortison, midodrine, pyridostigmin, desmopressin med flera. Droxidopa (L-DOPS) är effektivt men mycket dyrt (Sverige).

Posters

I vanlig ordning fanns ett omfattande posterprogram seleterat i ämnesområden. Ett urval nedan med fokus på svenska forskares presentationer följer nedan.

Av oss seniorer noterades Peter Hagells poster, där man berörde just förekomsten av **subcutana noduli** vid apomorfinbehandling och hur detta i presenterad studie visade skillnader mellan olika beredningarna av apomorfin. Noduliproblematiken är som bekant väl värt att arbeta vidare med för bästa outcome i subkutana beredningar av CDS (continuous dopaminerg stimulation).

Undertecknad visade den kliniska användbarheten av **Well-Being-Map™** för patientens egen registrering av mest besvärande symtom, motoriska men inte minst icke-motoriska. Signifikanta skillnader mellan genuin och sekundär parkinson avseende icke-motoriska symtom kunde vi ej påvisa i denna studie. Uttalade skillnader mot vår ålders- och könsmatchade kontrollgrupp påvisades i de flesta items mot både genuin och sekundär parkinson. Well-Being Map visade sig vara lätt för de allra flesta patienter att fylla i. Min egen erfarenhet är att denna ”PER”, patientens egen registrering, är en stor hjälp för att snabbt komma till de för patienten mest bekymmersamma symtomen i patientmötet. Förhoppningsvis kan hjälpmedlet implementeras i Svenska Neuroregisters parkinsondel.

Av mina forskarkollegor sticker postern ut som i samband med MDS publicerades i Brain doi:10.1093/brain/awx118:

Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, Yashar Zeighami, Alain Dagher and Ronald B Postuma.

Clinical criteria for subtyping Parkinson’s disease: biomarkers and longitudinal progression.

Att de kliniska manifestationerna av Parkinsons sjukdom skiljer sig mycket mellan individer är välbekant. Detta faktum ställer än större krav på forskningen och klinikern att kunna identifiera subtyper av parkinson för att kunna prediktera progression och bakomliggande patofysiologi.

”*Parkinson’s Progression Markers Initiative*”, man kan drista sig till att beskriva denna som en motsvarighet till ett kommande mer komplett svenskt Parkinsonregister inom ”Svenska Neuroregister”. Denna användes för att extrahera ”clinical characteristics, neuroimaging, biospecimen and genetic information” och klassificera 420 de novo Parkinsons sjukdom med drygt två års uppföljning i ett prospektivt anslag. En motorisk summa samt tre icke-motoriska symtom: (*cognitive impairment, rapid eye movement sleep behaviour disorder och dysautonomia*) användes. Omkring hälften kunde klassificeras som ”**mild motor-predominant**”, 52 som ”**diffuse malignant**”, dessa hade de lägsta nivåerna av betaamyloid i liquor. Denna mer maligna subgrupp hade också högre grad av atrofiska förändringar på MRI. Efter 2,7 års uppföljning hade denna kohort en högre grad av kognitiv försämring, ett lägre dopaminupptag på DatScan och ”Global Composite Outcome” var sämre i denna grupp. Författarna vill på basen av dessa fynd nu introducera ett nytt sätt för klinisk subtypning av Parkinsons sjukdom på basen av denna kombination av kliniska kriterier och skuggmarkörer.

Behandling

Dopaminerga targets är fortfarande i fokus vid utveckling av läkemedel vid Parkinsons sjukdom. De nya administrations-sätten – nu även subkutan levodopa i infusion (studier pågående), se nedan. De större genombrotten som nu har gjorts avseende genetiska mutationer och cellbiologiska konsekvenser av dessa störningar har avslöjat många nya mål för sjukdomsmodifierande behandlingar. Att angripa alfasynuklein med immunoterapi har startat lovande i tidiga kliniska studier. Exempel är just avslutade Affitope PD01A och PD03A, fas 1/2, PRX002 med monoklonala antikroppar, fas 2, pågående, samma med BIIB054. Planerat är fas 1-studier med

NPT200-11, alfasynukleinaggregatmodulering, liksom AN-LE138b. GCase-stimulerande studier är i fas 2, Ambroxol och GZ/SAR4027671, båda rekryterar patienter för närvarande.

I behandlingsstrategierna som rör kontinuerlig dopaminerg stimulering kommer nyheter kontinuerligt. Det israeliska företaget Neuroderm genomför för närvarande flera studier inom området **subkutan levodopatillförsel**, dels i form av säkerhetsstudier och dels i form av jämförande studier med intrajejunalt tillfört duodopa i fas 2-studie (n=15). I en 24 timmars infusionsstudie (ND0612H) har man funnit minskad OFF-time och morgonakinesi. 42 procent av studiepatienterna erfor komplett remission av OFF-time.

I samma avsnitt är värt att beskriva det danska företaget ConvaTec och ”**neria guard infusion set**” vid pumpbehandling subkutan. Testat för apomorfinberedningar tror jag detta kan vara ett riktigt bra steg framåt i parkinsonpatienternas verktygslåda med dess mjuka kanylinfusionsset för applicering på bukhuden. Ingen nål synlig, ett enkelt tryck som snabbt skjuter in en 6 eller 9 mm lång plastnål. Denna är under utveckling för att studera om man kan komma vidare för att undvika de subkutana noduli som hos vissa patienter blir besvärande efter längre tids behandling.

I behandling av chorea vid Huntingtons sjukdom introduceras deutetrabenazin (Austedo). I tabletdoser från 6–24 mg x 2. Förskrivare måste ha hög observationsgrad avseende risk för depression eller självskadebeteende, men har i fall av svår chorea god effekt på överrörelseproblematiken enligt producenten (TEVA).

Det San Diego-baserade företaget Neurocrine lanserar **Ingrezza vid tardiv dyskinesi** – ett välkänt och potentiellt kroniskt problem vid användning av dopaminreceptorblockerande läkemedel såsom antipsykotika eller metoklopramid. Valbenazin (Ingrezza) är en hämmare av vesikulära monoamintransportörer (VMAT2), som efter titrering och iakttagande av sedvanlig observation på biverkningar doseras 40 mg x 2 dagligen. Med till synes goda effekter – visade i flera studier – på dyskinesiproblematik vid dessa tillstånd.

Det goda ätandet vid Parkinsons sjukdom: www.myperfectdish.eu är en hemsida som lanseras av Zambon. Denna innehåller många recept och goda råd om hälsosam mat vid Parkinsons sjukdom. Sidan stöds av EPDA (European Parkinson’s Disease Association):

GENETIK OCH BEHANDLING

Kanske ändå lite av det mest innovativa och hoppfulla presenterades på onsdagsmorgonens föreläsningar. Att återskapa sina gamla cellbiologiska kunskaper i kombination med goda föreläsares förmåga att snabbt sätta lyssnarna in i de genetiska, molekylära och cellbiologiska så viktiga områden som vi måste förstå när vi sannolikt ganska snart har tillgängliga terapier av immunologisk typ. Även förmåga att stimulera fungerande lysosomal aktivitet i trafficking-mekanismerna mellan golgiapparat, endoplasmatiskt retikel och lysosomer. Att förstå LRKK-genernas expression och mutationer i dessa geners förmåga att störa omhändertagandet av alfasynukleinprodukter. Också att förstå att så kallade ”wildtype-GCase” med spontan Parkinsons sjukdom utan dessa mutationer har

likartade störningar i autofagocytos och elimination av skadliga restprodukter. Det innebär att inte bara muterad Parkinsons sjukdom är mål för dessa behandlingar framåt.

Sambandet mellan Parkinsons sjukdom och Gauchers sjukdom (Mb Gaucher går ofta med parkinsonistiska symptom för kliniker med tränat öga) – en inlagringssjukdom med sfingolipider – visar också på de potentiella bieffekter som måste hanteras och elimineras i samband med lansering av denna typ av interventioner. Vi vet fortfarande ganska lite om injektionsplats, volymer av aktiv substans och till vilka patienter (Parkinsons sjukdom, Lewy body-demens, REM-sömnstörning) dessa vaccinationer ska ges.

Small molecule-aktivering av GCase (se ovan) reducerar otvetydigt nivåerna av alfasynuklein och lipidsubstrat i åldrade triplication neurons (dvs neuron med patologiskt ökad produktion av alfasynuklein). High tech i sammanhanget är att biokemisterna nu måste bli helt säkra på vilka delar av glukocerebrosidasmolekylerna som fäster vid enzymet. Det rör sig som alla förstår om intervention i humana cellbiologiska system som förekommer i hela kroppen.

LATE BREAKING NEWS IN MOVEMENT DISORDERS

Inleddes av en av få skandinaviska föreläsare, Per Borghammar, Dep. of Nuclear Medicine and PET Centre, Aarhus University Hospital, Danmark.

Mycket uppskattad genomgång av imagingtekniker vid movements disorders, ett särskilt utmanande kapitel. En genomgång av imaging av alfasynuklein och tau, imaging av

neurodegenerativa processer inom autonoma nervsystemet, noradrenerg skada, in vivo Braak-staging med PET/ SPECT/ MRI samt imaging av funktionell deficit – i detta fall gastrointestinal dysfunktion.

Då det leder för långt att i detalj redovisa föreläsningen kan dock ett av flera "take home messages" vara att symptom som obstipation vid Parkinsons sjukdom beskrivs av 1/3 av patienterna, men med objektiv imaging ser man detta i nästan 80 procent av fallen. Hyposmi anges av 50 procent, men med objektiva lukttest upptäcks det i 80 procent av fallen. Ju tidigare man i framtiden behöver med säkerhet objektivisera prodromala former desto viktigare med objektiva verktyg.

Redovisningen skulle naturligtvis kunna fortsätta lika många sidor till, men för att bespara läsaren av detta referat allt för mycket episodiska intryck och beskrivningar kan jag bara rekommendera att det kommer ytterligare medlemmar och deltagare till MDS.

Från en av 51 svenska, 1.800 europeiska och nu knappt 7.000 globala medlemmar i MDS.



ÖRJAN SKOGAR
Överläkare, Parkinsonmottagningen, Länssjukhuset Ryhov
orjan.skogar@rjl.se

medicininstruktioner.se

- ▶ **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- ▶ **Kostnadsfritt stöd** för vårdpersonal och patienter
- ▶ **Enkelt** – inget inlogg eller lösenord
- ▶ Även som **APP** – laddas ner gratis på App Store eller Google Play



Beställ kostnadsfria påminnelsekort
via info@medicininstruktioner.se

Instruktionsfilmer inom mer än 40 terapiområden
NEUROLOGI: migrän, multipel skleros och parkinsons sjukdom

Läkemedel har ingen effekt om de inte används rätt

