

Referat, rapport och reflektioner: **AD/PD-konferensen i**



Den 15–18 mars 2018 var Turin i Italien värdstad för den internationella AAT-AD/PD-konferensen med fokus på Alzheimers och Parkinsons sjukdom samt relaterade neurologiska sjukdomar. På plats fanns **Johan Lökk**, professor och överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, som här bidrar med sina reflektioner.

Turin 2018



Säg Turin och man tänker på bilen Fiat och fotbollslaget Juventus, men få skulle kunna peka ut staden på en karta över Italien. Turin har varit Europas motsvarighet till Amerikas bilhuvudstad Detroit, men i dag pratar man mer om "dopo Fiat", det vill säga tiden efter Fiat eftersom koncernen inte är lika stor som tidigare. Vinter-OS 2006 har bidragit till stadens PR och det oändliga antalet caféer för stadens nästan en miljon

invånare. Få vet att rörelsen "slowfood" grundades i Turin och att här även finns Kristi svetteduk, som anses ha lindats runt Kristus vid hans korsfästelse.

Ett tusentals konferensdeltagare samlades för att utbyta erfarenheter och presenterade såväl föreläsningar som posters och symposier. Som ofta är fallet vid sjukdomar som Alzheimers och Parkinsons sjukdom är det en övervikt åt preklinisk forskning och framför allt

Alzheimers sjukdom.

PARKINSONS SJUKDOM

Prof. Marek (USA) pratade om Parkinsons sjukdom och den växande och betydelsefulla utvecklingen av prodromiska biomarkörer och listade:

- Genetiska mutationsmarkörer
- REM-sömnstörning
- Olfaktorisk dysfunktion
- Förstopning

- Perifer synuklein i vävnader
- Imaging–dopamin, MR, ultraljud

Han visade riskerna med att uppvisa hyposmi i en studie på i övrigt friska personer som funnits ha hyposmi och ha reducerat dopaminupptag på imaging med DatScan. Av dessa utvecklade 2/3 Parkinsons sjukdom inom 6 år. Bland personer utan hyposmi utvecklade ingen Parkinsons sjukdom under 4 års observation.

Prof. Growdon (USA) fortsatte med att visa att amyloid i hjärnan, som är typiskt för Alzheimers sjukdom, också är vanligt vid Parkinsons sjukdom. PET-studier visar samma förändringar hos patienter med Parkinsons sjukdom och normal kognition som hos parkinsonpatienter med mild kognitiv nedsättning och parkinsondemens, men är signifikant högre vid Lewy body-demens. Amyloidplacken korrelerade dock inte med kliniska mått på kognition. Däremot korrelerade hög plackbelastning med en ökad risk för patienter med normal kognition att utveckla kognitiv nedsättning och demens. Neurofibrillära nystan, som också är typiskt förekommande vid Alzheimers sjukdom, visade sig också förekomma vid både parkinsondemens och Lewy body-demens och ofta oberoende av amyloidbelastningen. Det korrelerade också med demensens svårighetsgrad. På grund av dessa fynd menade han att när, inte om, det tas fram effektiva behandlingar för dessa molekyler vid Alzheimers sjukdom, bör de också kunna användas vid Parkinsons sjukdom. Redan i dag används ju de etablerade antidemensläkemedlen vid parkinsondemens med likartade effekter som vid Alzheimers sjukdom.

Ett symposium med prof. Rocca (Italien) visade tidstrender i incidensen av Alzheimers sjukdom och stroke, som han menade minskat medan Parkinsons sjukdom ökat den senaste decenniet. Ökningen av parkinsonincidensen tillskrev han bland annat minskningen av rökning – mellan åren 1965–2009 från 52 procent till 24 procent hos män och från 34 procent till 18 procent hos kvinnor. Dessutom inverkar bättre tillgång till bra och färsk mat, ökad medvetenhet, utövande av fysisk aktivitet och prevention i allmänhet. Även bättre utbildning och hälsobeteende med hänsyn till per-

sonens "brain reserve"; bättre arbetsförhållanden och boende; uppvärmning och air-conditioning; nya mediciner. Under åren 1932–1978 har IQ ökat med 13,8 poäng i USA. Negativa faktorer har utgjorts av ökning av subkliniska vaskulära sjukdomar (tysta stroke), ökad prevalens av diabetes, hypertension, obesitet och multimorbiditet. Individuella och omgivningsfaktorer som utgör riskfaktorer listades:

- Pesticider
- Nedsmutsning i luft, vatten, jord
- Etyl, kaffe, låg fysisk aktivitet
- Huvudtrauma
- Olika frekvens och troligen olika effekt för män/kvinnor

Dr Buonfiglia (Italien) framförde den utmanande teorin att migränattacker i tidig fas av Parkinsons sjukdom kan vara ett försök av hjärnan att skydda sig mot en metabol obalans som är länkad till presymtomatisk parkinsonutveckling. Han baserade detta på observationen av en association mellan migränattack och preklinisk Parkinsons sjukdom och en förbättring av attackerna efter sjukdomsdebut.

Prof. Banks (USA) tog upp kognition och demens vid Parkinsons sjukdom, som uppvisar minnesstörningar vilka är mer visuospatila och exekutiva problem än vid Alzheimers sjukdom. Han menade att det är en stor heterogenitet av patienttyper och resultat av kognitiva tester vid Parkinsons sjukdom och om man enbart bedömer medelvärden på fynden, så förlorar man specificiteten av olika fenotyper. För att bättre kunna

profiler vid olika fenotyper. Och man borde ha olika studier för olika fenotyper och genetiska störningar. Han visade utvecklingen av Alzheimers sjukdom som en jämförelse med Parkinsons sjukdom genom:

- Utspridd amyloiddeposition före kliniska symtom
- Tidig taudeposition i entorhinal regionen
- Därefter utvecklas hippocampus atrofi och förlust av episodiskt minne
- Kognitiva mönstret korresponderar till hjärnförändringar

En av nestorerna inom neurodegeneration, Prof. Ian McKeith (Storbritannien), pratade om alfa-synukleinopatier som han karakteriserade som "spectrum disorder", där användandet av klassifikationer är kliniskt användbar. Förhoppningsvis kommer utvecklandet och användandet av biomarkörer att möjliggöra identifiering av överlappande patologier som utgörs av:

- Parkinsons sjukdom
- Parkinsondemens
- Multipel systematrofi (MSA)
- Lewy body-demens
- Alzheimers med Lewy bodies

FARMAKOLOGISKA TERAPIER VID PARKINSONS SJUKDOM

Olika neuroprotektiva terapier saknas än så länge både vid Parkinsons och Alzheimers sjukdom, varför dr Ugrumov (Ryssland) visade tänkbara terapier vid ett prekliniskt stadium av Parkinsons sjukdom (i faktaruta):

PATOGENES	NEUROPROTEKTOR
Oxidativ stress	Antioxidant
Proteinaggregation	Inhibitor av alfa-synuklein, tau Stimulering av proteasomer och lysosomer Minskning av aggregerat protein
Inflammation	Antiinflammatorika
Prionlik propagation	Immunoterapi
Minskning av tillväxtfaktorer	Exogena tillväxtfaktorer

förstå detta, behöver man stora kohorter framöver med adekvata psykologiska tester så att man kan identifiera olika

Prof. Eberling (USA) modererade ett forum om modifierande terapier vid Parkinsons och Alzheimers sjukdom där

den största utmaningen är att hitta rätt patient och – när man väl hittat den rätta patienten – få in patienten i en randomiserad kontrollerad prövning. För Parkinsons sjukdom och alfa-synukleinopatier handlar det också om att hitta en ligand som PET-markör för detta protein. Här har den välkända Michael Fox-fonden utlovat ett pris på 2 miljoner USD för upptäckande av en sådan markör som kan komma i klinisk användning.

I en poster av dr Carlos (USA) på 84 parkinsonpatienter, 117 alzheimerpatienter och 40 med parkinsondemens visades att synkope och kramper var vanligare vid parkinsondemens, jämfört med både Parkinsons och Alzheimers sjukdom. Däremot är stroke dubbelt så vanlig vid Alzheimers sjukdom jämfört med både Parkinsons sjukdom och parkinsondemens – och sömnapné är dubbelt så vanlig vid Parkinsons sjukdom jämfört med Alzheimers sjukdom och parkinsondemens.

En poster med 71 kontroller och 72 patienter med subjektiv minnesstörning visade en linjär försämring av balansen i synnerhet hos dem med mutationen APOE e4 men även hos kvinnor. Detta fynd tycks bekräfta den kliniska erfarenheten vid Parkinsons sjukdom, där patientens motoriska profil försämras dramatiskt när demens inträffar.

Naturligtvis fanns också en del posters med djurförsök och planerade försök mot både Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Resveratrol är en antioxidant som naturligt finns i mulldärsväxten och har visat sig ha protektiv effekt i modeller av Parkinsons sjukdom, vilket visades av dr Shah (Storbritannien) men också i en annan poster av dr Han (Storbritannien) från samma forskningsgrupp.

Antileukemiläkemedlet nikotinib har rönt uppmärksamhet i alternativa användningsområden än onkologiska. Dr Simuni (USA) visade en poster där man planerar en stor studie med nikotinib, som i en mindre studie har uppvisat positiva effekter mot synuklein och klinisk positiv effekt på Parkinsons sjukdom.

En av nestorerna vid Parkinsons sjukdom, Prof. Schapiro (UK), presenterade en pågående studie av ämnet ambroxol vid Parkinson. Ämnet uppvisar en reducerande effekt av synuklein i lik-

vor, vilket korrelerar med nivån av ambroxol. Inga biverkningar och inga toxiska effekter har kunnat noteras. På grund av en mutation av genen för glukocerebrosidas (GBA) i hjärnan hos cirka 10 procent av parkinsonpatienter, ackumuleras synuklein och målet i studien är nu att detta ska påverkas med ambroxol. Många patienter har noterat detta på Internet och att preparatet redan finns tillgängligt kommersiellt för annan indikation (Mucangin), varför patienter ibland skaffar och använder preparatet innan de kliniska effekterna är vetenskapligt påvisade.

”Neurofibrillära nystan, som också är typiskt förekommande vid Alzheimers sjukdom, visade sig också förekomma vid både parkinsondemens och Lewy body-demens och ofta oberoende av amyloidbelastningen.”

ICKE-FARMAKOLOGISKA TERAPIER VID PARKINSONS SJUKDOM

Ett symposium om icke-farmakologiska terapier vid Parkinsons sjukdom med moderator dr Lopiano (Italien) tog upp den avancerade terapin DBS (deep brain stimulation) – och dess nya tekniker och bättre effekt genom:

- Riktade DBS – säkrare, specifika
- Korta pulser – ökar terapeutiska fönstret
- Låg frekvens 130 Hz till 80 Hz – bättre gång
- Cyklisk stimulering 80 + 100 Hz – bättre gång + kardinalsymtom
- ”Closed-loop”-stimulering = adaptiv DBS genom perifera detektorer – ”moment-by-moment”-adaptation

Han sammanfattade DBS-symposiet med att betona att DBS inte är protektiv, men har effekt på icke-motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom och att dessa ofta är långvariga.

En icke oväntad gynnsam effekt av spontan gång på 39 parkinsonpatienter jämfört med 39 kontroller av rytmiska, auditiva cueing-strategier presenterades av Prof. Rektorova (Tjeckien). Rytm-

ken som användes var den välkända marschen ur filmen ”Bron över floden Kwai”. Liknande kliniska erfarenheter finns ju hos många parkinsonpatienter, som ofta använder olika tricks med auditiva och taktila strategier och kommandon, för att förbättra gång och ”freezing”.

I en originell studie från Argentina visade dr Grau en parkinsonmodell med ormar som infesterats med probiotiska bakterien *Bacillus subtilis*, som bland annat används i matsammanhang i Japan. Han påpekade att tarmfloran är en viktig och ofta bortglömd faktor för hjärnan där parkinsonpatienter har vi-

sat sig ha annorlunda tarmflora än normalt. I hans studier med tillförsel av bacillen kunde han visa en reducerad nivå av synuklein och förlängd livslängd på ormarna. Bacillen kan dock inte kolonisera utan försvinner efter 10 dagar. Huruvida vägen till kliniska humanförsök var öppen framkom dock inte.

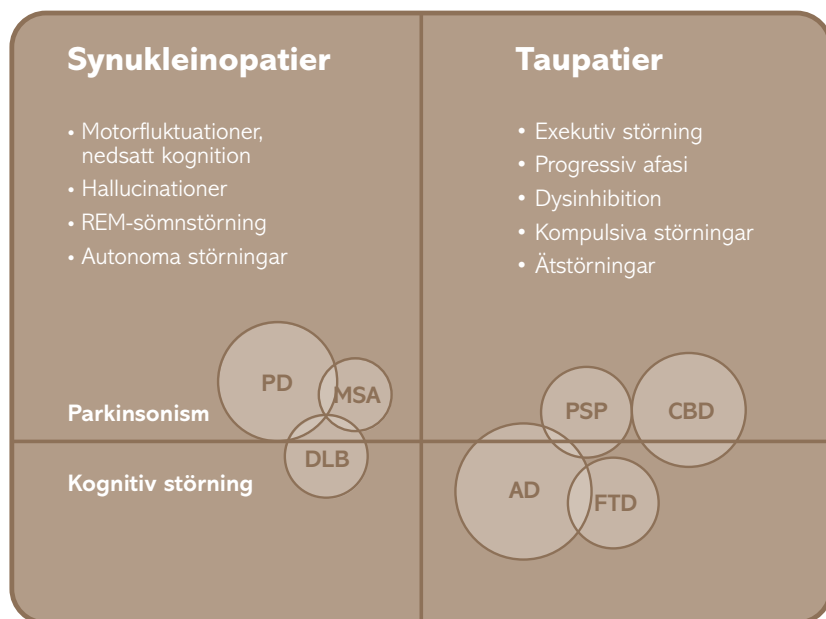
ALZHEIMERS SJUKDOMDIAGNOSTIK

I ett välbesökt symposium om biomarkörer gjorde Prof. Babic (Österrike) en exposé över neurodegenerativa sjukdomar [Bild 1].

Han presenterade även en förenklad algoritm för neurokemisk diagnostik vid AD [Bild 2].

Svenske Prof. Blennow redogjorde för biomarkörer vid Alzheimers sjukdom och betydelsen av biomarkörer dels vid diagnostik och dels för effekt av terapier. Utöver de etablerade likvorkörerna amyloid, tau och fosforylerat tau pratade han om neurogranin i likvor. Detta är en biomarkör i form av ett lösligt protein för synaptisk degenerering vid Alzheimers sjukdom. Det förekommer rikligt i dendriterna i cortex, hippocampus och amygdala och är betyd-

Bild 1. NEURODEGENERATIVA SJUKDOMAR



PD=Parkinsons sjukdom; MSA=multipl systematrofi; DLB=Lewy body-demens; PSP=progressiv supranukleär pares; CBD=corticobasal degeneration; AD=Alzheimers sjukdom; FTD=frontotemporal demens.

Bild 2. NEUROKEMISK DIAGNOS VID ALZHEIMERS SJUKDOM

AMYLOID \ TAU	Normal	Gräns	Patol.
Normal	0	1	2
Gräns	1	2	3
Patol.	2	3	4

0 = Normal
 1 = Osannolik
 2 + 3 = Möjlig
 4 = Sannolik

"Han påpekade att tarmfloran är en viktig och ofta bortglömd faktor för hjärnan där parkinsonpatienter har visat sig ha annorlunda tarmflora än normalt."

sefullt vid synaptisk signalering och minneskonsolidering. Förhöjda nivåer av neurogranin korrelerar med den neuronala skadan vid Alzheimers sjukdom och korrelerar också väl med minskande nivåer i minnestestet MMSE. Detta är specifikt för Alzheimers sjukdom och förhöjda nivåer uppvisas ej vid andra degenerativa nervsjukdomar såsom Parkinsons sjukdom, parkinsondemens, Lewy body-demens, progressiv supranukleär pares eller multipl systematrofi. Han visade också ytterligare en kandidat som biomarkör i likvor – synaptotagmin. Detta är involverat i exocytosen i synapsens vesikler och uppvisar förhöjda nivåer vid mild kognitiv nedsättning och Alzheimers sjukdom jämfört med kontroller. Han menade att biomarkörer i blod med beta-amyloid och neurofilament light kan framöver vara användbara för att screena för neurodegeneration i ett första skede i en modell där:

- normala nivåer – ingen mer utredning
- förändrade nivåer – remiss till specialistklinik

Vidare i den biokemiska diagnostiken var dr Unschuld (Schweiz), som visade en studie om korrelationer av lokalt beta-amyloid och aggregation av järn i CNS hos äldre. Men också att bibehållen kognition i högre ålder korrelerade med minskade nivåer av järn i CNS.

Vid Alzheimers sjukdom presenterade Prof. Bittner (Tyskland) en poster med en samvariation av åldersoberoende minskning av likvor-zink och försämring av vissa kognitiva domäner samt en samvariation med traditionella likvormarkörer. Han konkluderade att zinksupplementering är rimligt att ordinera vid mild kognitiv nedsättning och Alzheimers sjukdom.

BEHANDLING

Svenska Prof. Kivipelto deltog i ett symposium om nutrition som alzheimerprevention. Det listades faktorer både av henne och den efterföljande föreläsaren dr Morris, som deltog på telelänk från USA:

Direkt preventiv effekt	Indirekt preventiv effekt
Antioxidanter: Vitamin C, vitamin E, fettsyror	Vaskulära faktorer: Blodtryck, salt, kolesterol, fettsyror
Antiinflammatorika: Fettsyror	Funktionell förmåga (behålla muskulatur och ben): Protein, kalcium, vitamin D
Neuroprotektion: Vitamin C, vitamin B-komplex	

Av båda föreläsarna angavs att randomiserade kontrollerade studier har gjorts, görs och ska göras med olika fokus:

Antihypertensiva	Nutrition	Kombination med	Multi-domän
Statiner	Folsyra	Fysisk aktivitet	LipDiDiet
Hormonsubstitution	Vitamin B12, vitamin C	Kognitiv träning	Finger
NSAID	Gingko	Medelhavsdiet	MIND-AD

Viktigt är kombinationen av timing, multifaktoriella faktorer, diet, träning, familjeinklusion, täta tester av diet och träning samt hembesök.

Dr Moss (USA) inledde ett välbesökt symposium om "late breaking news in clinical trials in AD/PD" och menade att egna studierna med de etablerade antialzheimerläkemedlen acetylkolinesterashämmarna generellt bara ger 25–30 procent av maximal effekt och att det är bara 50–85 procent som når hjärnan. Det tycks fortfarande finns en otestad, profylaktisk potential i dessa acetylkolinesterashämmare. Man fortsatte med att visa effekterna på ett gammalt anti-hypertensivum/kalciumblockare där ett derivat – nilvadipin – gav en effekt på tau med clearance av beta-amyloid. Effekten var en högst specifik preparateffekt av nilvadipin och inte en grupp-effekt. I en studie på 500 milda alzheimerpatienter med 8 mg nilvadipin under 18 månader i en kontrollerad randomiserad studie, visades en minskad progression av sjukdomen mätt med ADAS-cog12. På samma symposium pratade också amerikanskan Catalano om positiva effekter i fas 1-2-studier på milda/moderata alzheimerpatienter som erhöll ämnet isoindoline/CT1812, som utövar en synaptisk påverkan vid Alzheimers sjukdom.

Beträffande terapier med de tre etablerade acetylkolinesterashämmare visade Prof. Giacobini (Italien) att den kognitiva effekten av dessa kan ha ihållande effekt i mellan 2–5 år. Behandlingen bör fortsätta så länge som patienten har nytta av den. Det tycks inte finnas någon effektskillnad mellan de tre preparaten men patienter med APOE-genotyp tycks ha bättre effekt. Även äldre patienter och de som är sämre vid starten av terapin tycks ha bättre effekt av den. Genus tycks också ha betydelse där män har bättre effekt än kvinnor, medan kvinnor tycks få ökad överlevnad. Den kolinerga progressionen skulle kunna vara en anledning till att öka dosen av acetylkolinesterashämmare när sjukdomen progredierar där det tycks som att högre doser är gynnsamma så länge som patienten tolererar dem. Tyvärr visar data från USA att enbart mindre än hälften av alzheimerpatienterna erhåller

acetylkolinesterashämmare! Där visar dock data från Sverige att förhållandena är bättre.

Hjärnan utgör ungefär 2 procent av kroppsvikten och därför är det passande att avsluta detta referat med att fråga sig själv om hjärnan väger mer eller mindre efter denna konferens och citera Neiryneck från 2009: ... "If the brain was simple enough to be intelligible, we would not be intelligent enough to understand it" ...



JOHAN LÖKK
Professor, överläkare, Tema Åldrande,
Karolinska Universitetssjukhuset;
NVS-institutionen, Karolinska Institutet
johan.lokk@sll.se

