



Hongkong, 5–9 oktober 2018, del 2

International Congress of Parkinson's disease and movement disorders

MDS 2018 gick av stapeln i Hongkong och samlade i oktober cirka 4.000 delegater från hela världen. **Örjan Skogar**, MD, PhD, fanns på plats och har bidragit med ett mycket innehållsrikt referat. Av platsskäl fick det delas upp i två artiklar. I förra numret av Neurologi i Sverige publicerades Del 1 och här kommer Del 2.

Neurokirurgi: Update

Patricia Limousin, Jose Obeso och Andres Lozano var föreläsare i detta ämne. Med bättre imaging-tekniker, övergång till att i ökad utsträckning ha sövda patienter istället för vakna, peroperativ MRI, förbättrade möjligheter till internetbaserade lösningar för programmering och justering samt med mindre och laddningsbara batterier har det skett tekniska innovationer de senaste åren. Till detta kommer förfinad teknik till riktad stimulering i olika riktningar från varje pol. Sist men inte minst den för patienterna så ofta önskade MR-guided focused ultrasound (FUS)-behandling. Även så kallad ultrahög frekvensstimulering har gett positiva resultat. 2016 presenterades resultat av en randomiserad studie med focused ultrasound thalatomy vid essentiell tremor (Toronto, Canada). Kontrollerna fick så kallad sham-behandling. Tremor-score minskade ordentligt första månaden och kvarstod väsentligen i 12 månader i aktiva gruppen. Ingen effekt i sham-gruppen. Boutet et al har presenterat fler resultat 2018 i tidskriften Brain. Med imaging-teknik har man mycket exakt kunnat lokalisera var i VIM respektive nucleus ventro caudalis man ska applicera energin för bäst outcome. Även lokalisationer där man hade erhållit bieffekter som påverkan på tal, pares eller paresesi har nogsamt identifierats. Posterior-ventrala kanterna av VIM ger bäst outcome.

MRI-baserad programmeringsteknik har möjliggjort att patienter är nedsövda vid klassisk DBS. Utvecklingen går mot att fMRI kan utgöra en hjärnsignatur för framgångsrik programmering, det vill säga man kan redan peroperativt med fMRI se slutresultatet avseende effekter på symtomen. Man är på väg mot en effektiv skuggmarkör på klinisk outcome och kan spara tid i framtiden på reprogrammering postoperativt.

Freezing of gait

Junior Lectures Awards är alltid spännande att ta del av. Eli Matar, PhD candidate från University of Sydney, redogjorde för freezing of gait. Både patienter och vårdgivare känner till utmaningarna i detta ibland så svåra tillstånd. Just dörröppningspassageproblem har i detta arbete utgjort grunden för en digitaliserad studie. Vi känner till att kortikala system via striatum, GPi, STN och thalamus med inflytande från cerebellum (MLR) och vestibulära kärnor utövar inflytande på centrala spinala generatorer för gångcykeln.

Med "virtual reality" VR, kan hindren för studier delvis övervinnas. Flera studier i tidskriften Brain har publicerats med denna teknik som grund. 19 patienter med freezing of gait studerades. Med 3TMRI-avbildningsteknik och virtuell dörröppning framför ögonen och med dynamisk fotregistrering kan man studera tidpunkten för maximal fotstegslatens och hur detta korrelerar med upptaget i CNS. En reducerad så kallad BOLD-signal i supplementära/presupplementära motorarean var korrelerad med en ökad latens vid virtuell passage av en dörröppning. "Hyperdirect pathway" från pSMA (cortex) till STN utgör det intressanta området. I konklusionen nämner denne unge forskare möjligheten att detta område kan utgöra mål för framtida behandlingar av tillståndet.

Evolution of Motor and Non-Motor Manifestations in prodromal Parkinsonism var temat för "vår egen" vinnare av Junior Lectures Award, Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, vars avhandling genomfördes vid Karolinska Institutet för några år sedan. Den fortsatta karriären har skett vid Montreal Neurological Institution, Canada.

Med analyser av Montreal iRBD-cohort har han kunnat följa prodromalför-

loppet för ett antal individer (55/154) som under åren 2004–2017 konverterade från REM sleep behaviour disorder till Parkinsons sjukdom. Tidigaste premotorsymtomen befanns vara hyposmi, REM-sömnstörning och dysautonomi. Sublima motoriska symtom debuterar 5–6 år före diagnos och i denna studie befanns mild cognitive impairment debutera ungefär fem år före fenokonversion till Parkinsons sjukdom. Bilden stämmer med de staging-modeller som tidigare presenterats och kan starta upp till två decennier före motorisk symptomgivande Parkinsons sjukdom.

Vad är hjärnorganoider?

Kanske en bättre modell av hur hjärnans sjukdomar ska studeras? 2-D-cellkulturer, postmortala studier av human hjärna respektive djurmodeller som befinner sig långt från humana organ evolutionärt har sina respektive "pros and cons". En artificiellt odlad hjärna som liknar ett organ fick 2015 utmärkelse som en "breakthrough technology". Men hur efterlikna ett organ med 87 miljarder neuron av olika typer, triljoner av synapser, en vikt på cirka 1,5 kg och med 170.000 km myeliniserade fibrer?

Humana embryonala stamceller har en förmåga att själva skapa neurala "rosetter" som påminner om neuralrör. 2012 skapades den först optiska globorganoiden med såväl tappar som stavar i retina. 2013 lanserades av Lancaster et al födelsen av den första hjärnorganoiden, som kultiverats under lång tid och där självorganisering ledde till strukturer som påminde om såväl meninger, retina, cortex. Jo et al presenterade 2016 "midbrain organoids" av speciellt intresse för aktuella forskningsområden.

Dessa organoider innehåller autentiska dopaminerga neuron och neuromelanin bildas i dessa organoider. Detta finns i postmortala humanhjärnor men ej i organoider från möss. Sannolikt kan

studier på denna typ av skapade vävnader som är organliknande utgöra ett värdefullt tillskott i studier som handlar om sjukdomsmodifierande terapier. Human Midbrain-Like Organoids (hMLOs), kan komma att användas i parkinsonstudier som avser gliacellpatologi, alfasynukleinaggregation, Lewy body-formering, abnorm TH-neuron elektrofysiologi, förlust av neuromelanin och för tidig dopaminneurondöd (Jo et al 2018). Man har påvisat den minskade dopaminproduktionen hos hMLOs med parkinsongenmutationer, även sett Lewy body-formering, allt detta är lovande för den fortsatta forskningen! Färiska exempel på när dessa organoider användes i screeningen för terapier var vid ZIKA-virus spridningen för något år sedan och det understryker dess användbarhet. Svagheter är ju avsaknad av vissa celltyper, omogenhet, heterogeniteten i preparaten och avsaknaden av vaskularisering. Genom tillsatser av oxidativa stressorer, premature aging disease genes eller expansion av cellkulturtiderna är exempel på att endast fantasin tycks sätta gränser för möjligheterna. Etiska aspekter på detta artificiella liv diskuterades under föredraget. I konklusionen framgick dock att denna relativt nya teknik inte ersätter andra *in vitro*- och *in vivo*-modeller utan utgör ett komplement. Att tydliga begränsningar finns men samtidigt publicerade data där man ser att kännetecken för Parkinsons och Alzheimers sjukdom tydligt kan reproduceras i dessa organoider.

Avancerad farmakologisk behandling vid Parkinsons sjukdom

Vad nytt inom avancerad behandling förutom det som skrivits angående djup hjärnstimulering och ultraljud? TOLEDO-studien återkom i några sammanhang. Eftersom dopaminagonisten apomorfin funnits på marknaden och började användas mot Parkinsons sjukdom redan 1952 (sic!) har det varit ont om ordentliga jämförande fas 3-studier. I TOLEDO-studien som publicerades i The Lancet Neurology (September 2018, Vol.17(9), pp.749-759) rekryterade 23 europeiska centra parkinsonpatienter med minst 3 års duration och i komplikationsfas, det vill säga ej fullt kontrollerbara on-off-fluktuationer. Patienterna

randomiserades till behandling med placeboinfusion eller med 3–8 mg/h apomorfin under 16 av 24 timmar under 12 veckor följt av en öppen studie upp till 52 veckor. Resultaten kan sägas bekräfta den tidigare erfarenheten. Apomorfininfusion i medeldos 4,68 mg/h minskade off-tid med 2,47 timmar per dag jämfört med placebo. Att notera är att även placeboarmen minskade rapporterad off-tid, men betydligt mindre (knappt en timme).

Ny teknisk utrustning, utveckling av pumpar och infusionssat presenterades också på kongressen. Neria guard® förklarar handhavandet för subkutan infusion och är både lättare och mer användarvänlig. Väl så viktigt för den enskilde patienten! Information om den alldeles nyregistrerade entakaponförstärkta levodopagelen vid "duodopabehandling" är intressant (Legicon®). Nyligen presenterades resultat från en 48 timmars studie där man visade sig kunna minska levodopakomponenten med cirka 35 procent. För övrigt en del av en avhandling från Uppsala universitet (Maria Senek) och publicerad i Movement Disorders 2017. Att det svenska Läkemedelsverket godkänner Legicon®, det vill säga detta preparat där levodopa/ karbidopa kombineras med entakapon för att kunna reducera volymer och därmed också kunna minska pumpstorlek, beskrevs redan i nr 3 av denna tidskrift. Nu möjliggörs 24 timmars behandling och längre pumpuppehåll vid till exempel duschning, kommenterade Dag Nyholm i artikeln.

Biomarkörer

Ja, detta var ju ett av årets teman för MDS. Brit Molenhauer, Paracelsus-Elena Klinik i Kassel, Tyskland inledde förtjänstfullt med följande reflexioner:

Varför behöver man biomarkörer för Parkinsons sjukdom? *Patient-/familjeperspektivet*: För diagnostisk säkerhet, hur länge kommer jag att kunna arbeta/ vara aktiv? Vilken är risken för mina barn? *Läkarperspektivet*: Korrekt diagnos (typisk/atypisk Parkinsons sjukdom), progressionstyp? Patientsvar på farmakologisk behandling. *Industrin*: Diagnos, responders–non responders, objektiv outcome osv vid studier.

Diagnos-, progression-, risk- och förloppmarkörer bör vara tillförlitliga,

enkla, billiga med sensitivitet och specificitet på över 80 procent.

Tyvärr ser inte verkligheten helt ut så. Ett typexempel på en klassisk parkinsonpatient från egna kliniken där diagnos stöddes av såväl polysomnografi, DatSCAN, MRI Sniffing-test, ultraljud av hjärnan och svar på levodopa visade sig vid obduktion ha en annan intracerebral fördelning av Lewy bodies och uppfyllde alltså inte kriterierna för säkerställd Parkinsons sjukdom. Så svårt kan det vara vid dessa heterogena tillstånd. Low clinical diagnostic accuracy under de första fem åren konstaterades i en publicerad studie av Charles H. Adler.

Använder vi fel markörer? Borde vi använda vävnadsbiopsier, kognitiva tester, NMS, högupplöst MRI, aSYN-SPECTscan istället eller också?

Parkinson's Progression Marker Initiative (PPMI) undersöker prospektivt *de novo* eller possible Parkinson's Disease (omedicinerad med positiv DatSCAN) under fem år motorisk utveckling, kognitiv testning, luktsinne, DatSCAN, DNA, RNA, blod- och urinprover samlas liksom CSF vid 6, 12 månader och sedan årligen och jämförs med 200 kontroller utan Parkinsons sjukdom. Publiken uppmuntrades att själv logga in på www.ppmi-info.org där data kan laddas ner eller beställas – och bli biomarkörforskare! S4 (Systematic Synuklein Sampling Study) är ett annat initiativ för biomarkers-forskning och innefattar 60 parkinsonpatienter (20 mild, 20 medel och 20 svår Parkinsons sjukdom) samt 20 kontroller. Här tas även salivprov, submandibularisbiopsi och colonbiopsi för analys av just alfasynuklienopati. Denna multicenterstudie genomföres i USA.

Utmaningarna med bra biomarkörer vid movement disorders är den kliniska och genetiska variabiliteten, svårigheterna med klinisk diagnostik under de första åren, samsjuklighet och polyfarmaci. Till detta kommer naturligtvis i viss mån de inneboende variabiliteterna i den tekniska mätutrustningen. Douglas Galasko, San Diego kompletterade föreläsningen med en uppdatering kring "current and future body fluid and tissue biomarkers". Alfasynukleinbiomarkörer identifieras i CSF, blod, saliv och vävnadsbiopsier. Alfasynuklein

är sänkt i CSF vid Parkinsons sjukdom, multipel systematrofi och Lewy bodydemens men höjt i Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (Mollenhauer 2011). Hur pass bra är alfasynuklein för förloppsbeskrivning? Tyvärr inte så bra, man ser lägre nivåer redan i prodromal Parkinsons sjukdom men korrelerar sedan ej särskilt bra med progression mätt med UPDRS-skalan eller DatSCAN-fynd. Studier på en undergrupp av alfasynuklein, P-ser129, har i CSF visat höjda halter vid Parkinsons sjukdom och sänkta vid multipel systematrofi och progressiv supranukleär pares. Här krävs dock upprepning av studien för validering av resultaten. Alfasy nuklein har också en reliabilitetsvariation på 5–20 procent mellan laboratorier (Mollenhauer 2018). Man har också tittat på exosomer och alfasynuklein. Exosomer frisätts från kroppens alla celler och är ett intercellulärt signalsystem. Man förväntar sig att exosomer kommer att kunna användas inom både diagnostik och terapi. S4-studien som beskrevs ovan har visat att alfasynuklein hittas i 14 procent, 24 procent och 56 procent i colon-, hud- respektive submandibularisbiopsier.

En annan markör som studeras är neurofilament light i CFS. Gaetani visade 2018 och Magdalino ett par år tidigare att detta ej är förhöjt vid Parkinsons sjukdom, men väl vid progressiv supranukleär pares, kortikobasalt syndrom och multipel systematrofi.

Studier är sedan tidigare genomförda i Sverige (Hansson et al) vad avser de förhöjda halter man ser av neurofilament light vid Alzheimers sjukdom (Cerebrospinal fluid tau, neurogranin, and neurofilament light in Alzheimer's disease. EMBO Mol Med 2016).

Proteom, ett begrepp som myntades på 1990-talet och som innefattar studier av alla de proteiner som en organism eller ett system kan producera och som varierar över tid och stresstatus. Även vid Alzheimers sjukdom, Lewy bodydemens och Parkinsons sjukdom har detta studerats.

Sammanfattningsvis är CSF-biomarkörer som föreligger vid samtidig Alzheimers sjukdom relevant även vid progress av Parkinsons sjukdom men i övrigt saknas fortfarande prediktiva och prognostiska markörer för Parkinsons sjukdom.

Diagnostiska MRI-markörer vid Parkinsons sjukdom:

Utgjorde en del av presentationen av Antonio P. Strafelia, University of Toronto, Canada. Påvisande med neuro-melaninkänsliga signaler, järninnehåll i hjärnan och volymförändringar i substantia nigra har visat excellent diagnostisk säkerhet.

Monitorering

I samma härad som biomarkörer ligger monitorering och en av de postrar som lyftes fram i finalen av kongressen var "The Blue Sky project". Man genomför i ett flerstegsförfarande algoritmer för såväl motor- som icke-motorsymtom inom ramen för fyra studier. Bärbara sensorer för såväl övre som nedre extremiteterna (!) och i kombination med taltester, EKG- och EMG-monitorering samt ADL-övningar under hel medicineringscykel på sex timmar i laboratoriemiljö (Poster 1096). Data kommer att användas för att skapa algoritmer för svårighetsgrader av motor- och icke-motorsymtom.

HUNTINGTONS SJUKDOM

Ingen MDS-kongress utan en update i närmandet till behandling av Huntingtons sjukdom. Christopher Ross beskrev de senaste kriterierna för diagnostik, kliniskt naturalförlopp och imaging. Chorea, dystoni, ataxi och senare bradykinesi och rigiditet parallellt med försämring i exekutiva funktioner (subkortikalt) följt av global demens (kortikalt). Emotionella och affektiva störningar. Känt är att antal repetitiva mutationer av CAG i huntingtongenen ökar penetransen för Huntingtons sjukdom och ger också en ganska exakt fingervisning om insjuknandeålder. Prodromal respektive presymtomatisk Huntingtons sjukdom har blivit lättare att identifiera parallellt med att fler besläktade individer låter sig gentestas. Detta hoppas man nu kunna utnyttja i behandlingsförsök på samma sätt som man inom Parkinsons sjukdom söker vägar för så tidig behandling som möjligt, det vill säga innan klinisk diagnos. Med imaging-studier har man visat att förändringar i striatum startar mer än 10 år före diagnos (= före motoriska symtom). Hur sprids patogenen intracerebralt? Från striatum mot cortex? Jämför Bra-

aks teori. En prionliknande spridning tycks vara gemensam för neurodegenerativa sjukdomar. På senare tid har man i MRI-studier också sett atrofi av vit substans som omger vissa kortikala regioner. Graden av atrofi i striatala delar svarar väl mot klinisk svårighetsgrad av sjukdomen.

Man önskar starta behandling hos patienter med >39 repetitiva CAG cirka 10 år före klinisk diagnos, kanske vid 30 istället för 40 års ålder. Beverly Davidson föredrog från "Bench to bedside". Hans take home-messages blev att även om biomarkören PET med racloprid är bra så har den överträffats av resultaten av studier med PED10A som tidigast kan urskilja förändringar i striatopallidala banor. Formering av korta huntingtinproteinfibrer, så kallade HTT, föregår ackumulering av andra patologiska proteiner och koncentrationen av så kallad mHTT i CSF korrelerar med detta. Just nu pågår fas 1–2-studier (RG6042) med intratekala injektioner dag 1, 29, 57 och 85 med en 15 veckors uppföljning. Substansen är en så kallad antisense oligonukleotid med syfte att förstöra alla former av mutant huntingtinprotein (mHTT). Forskning pågår för att skapa "pseudoexoner" med splittande egenskaper mot såväl RNA- som DNA-sekvenser. Man föreslog utveckling av CRISPR/Cas9-metodik för att reducera den mutanta allelen (huntingtongenen) medan den friska lämnas orörd. Ett take home-message var att detta angreppssätt förefaller mycket lovande!



ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD

