



NICE 22–26 SEPTEMBER 2019

The International Congress of and Movement Disorders

MDS 2019 gick av stapeln i Nice och samlade i september cirka 6.000 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**.

DOSGLAPP

Angelo Antonini föreläste om de välkända fenomenen wearing-off och fokuserade en del på ventrikeltömningsfasen. Den fördröjning som ofta ses är ett av de större problemen vad gäller detta fenomen. Fluktuationerna är ur ett patientperspektiv ett stort bekymmer. Med rötter i den så kallade PRIAMO-studien underströks också att förekomsten av icke-motoriska symtom ökar med progressen av sjukdomen avseende i stort sett alla entiteter (sömn, smärta, fatigue, o.s.v.). Att icke-motoriska symtom fluktuerar (nästan) i takt med grad av wearing-off är resultatet av the DEEP-study, (Stocchi et al). Samma studie bekräftar också att användandet av

Parkinson's Disease

WOQ-19, en enkät för icke-motoriska symtom, ökar rapportering av dessa jämfört med enbart anamnesupptagning i klinisk situation under alla faser av sjukdomen. Vad gäller farmakologisk approach för att motverka fluktuationer beskriver Antonini i detalj verkningsmekanismerna av rasagilin, safinamid, rotigotin som add-on terapier till levodopa.

Safinamid med dess double-action mechanisms är intressant. Påverkan via natrium- och kalciumkanaler på de glutamineriga terminalerna är ännu inte till fullo förstådda. Man har i mindre studier visat positiva effekter på sömn och möjligen parkinsonrelaterad smärta samt den motoriska dyskinesiproblematiken i det högre dosvalet, 100 mg/dag. I två års

studier har visats en ökning av on-time från ca 9,4 timmar vid baseline till 10,6 respektive 10,8 timmar (50 resp. 100 mg/dag) vid 24 veckor (Obs! Det tar alltså ett halvår innan full effekt uppnås, författarens kommentar). Nivåerna är stabila efter 2 år. Placeboeffekten i samma studie motsvarar 9,3 till 10,1 respektive 9,8 timmar vid baseline, efter 24 veckor och efter 102 veckor) i medel on-tid utan dyskinesier.

Opicapone, en av de nya COMT-hämmarna, har sin effekt via nedsatt elimination av levodopa i lever. Medlet har i dosen 50 mg visat bättre effekt i absolut off-time jämfört med entacapone 200 mg och ser ut att bli en kommande konkurrent på fältet wearing-off-fenomen hos levodopabehandlade patienter.

OPTIMAL TIDPUNKT FÖR AVANCERAD BEHANDLING

"Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach."

När är det då optimal tidpunkt för avancerad behandling? Frågan har diskuterats länge och i föreläsningen nämndes "5-2-1", det vill säga fem doser av levodopa per dygn, 2 timmar med off-tid/dygn och 1 timme med dyskinesier, baserat på den första studien som identifierat, definierat och rankat kliniskt relevanta motoriska och icke-motoriska symtom samt funktionella indikatorer för definition av avancerad Parkinsons sjukdom.

Detta blev också huvudtemat i det av Abbvie sponsrade lunchmötet den 24/9. För att nå framgång i behandlingen av Parkinsons sjukdom måste specialister samordna sin syn på bästa tidpunkt för avancerad behandling. I dag visar det sig att patienter har i medeltal haft 8 år med fluktuationer i sin

sjukdom, 7,7 år med dystoniförekomst, 4 år med dysartriska problem och förflyttningssvårigheter av högre grad under 5–6 år. På DBS-sidan visade man för några år sedan i EAR-LYSTIM-studien fördelarna med tidigare DBS-behandling. Medelålder var i den studien 52 år. Motsvarande studier finns ej på levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) och apomorfin men mycket talar för att vinsterna finns att hämta om vårdgivare och patienter kommer överens om tidigare behandlingsstart. Den öppna GLORIA-studien visade resultat i denna riktning.

På biverkningssidan känner vi ju till riskerna för övergående konfusion (15%), dysartri (9,3%) viktuppgång (8%), tekniska bekymmer (4,4%). Apomorfin-/daceptonsidan har hudnoduli (44%), somnolens (12%), huderytem (9%) och LCIG teknisk problematik (gastrointestinal/teknisk utrustning 2,2%), poluneuropati (4,5%), viktnedgång m.m.

Vi har numera ganska bra rekommendationer för vilka patienter som bör rekommenderas vilken terapi och detta ligger utanför referatet att beskriva. Andra studier som refererades var OPTIPUMP- och TOLEDO-studierna. Drop outs är relativt högt på apomorfin/dacepton, cirka 75 procent på 4 år medan motsatsen gäller för LCIG, det vill säga 75 procent kvar på behandling efter 4 år. Orsakerna kan vara många, graden av irreversibilitet uppfattas säkert olika hos patientgrupperna, skillnader mellan subkutan och intrajejun administration.

NAVIGATE-studien visar förhållandevis lite kontraindikationer för start av LCIG. DUOGLOBE-studien är ongoing, 200 patienter följs i 10 länder, PDQ8 och MCSI beskrevs i interimdata efter 24 månader.

KOGNITIVA PROBLEM

Kognitiv påverkan, affektiva problem och förskjutning av stämningsläge vid Parkinsons sjukdom beskrevs av Eleonora Fiorento från Italien. Rubriken löd "Dynamic Functional Connectivity Signature of Cognitive Decline in PD". I konklusionen framhålls att studier med funktionell imaging påvisar förändringar i konnektivitet och antal förändringar i funktionellt status per tidsenhet. Denna ökade segregation av impulstrafik är extra tydlig vid utvecklad kognitiv svikt.

Kognitiv problematik beskrevs även av Jennifer Goldman, USA. Frontallober – attention och arbetsminne; exekutiva funktioner – prefrontala cortex; språk – temporallob; minne – temporallob och visuospatiala funktioner – parietal och occipitallober visar den anatomiska spridningen av denna problematik. Koncentrationssvårigheter, planeringssvårigheter, svårt med multi tasking, ordfinnandeproblem, reduktion av språkflöde, svårigheter med riktning och att rita objekt är delar av de kliniska fynden.

För diagnos krävs progression från ett tidigare status, problem som omfattar >1 av ovanstående domäner, påverkan på dagligt liv. Till associerade symtom hör minskad initiativförmåga (apati) och ökad trötthet.

Depression drabbar upp till 40 procent och kan egentligen vara både prodromalsymtom och uppträda under sjukdomsförloppet. Anhedoni, ångest, somatiska och vegetativa symtom hör till bilden. Av skalor nämns Hamilton Depression Scale, Beck Depression Inventory, Geriatric Depression Scale.

Ångestproblematik drabbar 5–40 procent, ingen validerad skala finns. Apati har en förekomst på 15–70 procent och inte alltid korrelerad med depression. Rekommenderas Apathy scale (AES) eller Little Apathy Rating scale (LARS). Man exemplifierade med hur "networks" ser ut intracerebralt vid dessa svåra tillstånd.

En stund av denna mer grundläggande dragning ägnades också det problematiska området impulskontrollstörning med en prevalens på 3,5–42 procent, yngre män i högriskområdet. I en studie (DOMINION) visades att dessa patienter hade högre riskscore för depression, ångest och obsessiv-kompulsivt beteende, novelty seekers. Viktigt vid förskrivning av dopaminagonister att inte glömma detta! Tillståndet är svårbehandlat! Antidepressiva, atypiska neuroleptika, KBT men framför allt utbildning och övervakning.

Psykos drabbar >50 procent av parkinsonspatienter under livstiden och hög ålder, sömnstörning, lång sjukdomsduration, medicinering är ju självklara riskfaktorer. Coping strategier, nattlampor, konstutövning (att "måla" sina upplevelser) och andra icke farmakologiska tekniker illustrerades. Läkemedel kända, klozapin, pimavanserin, quetiapine.

ATT VARA NÄRA ATT FALLA

Nir Giladi från Israel talade om Falls och Near falls. Teknisk utrustning finns numera för detta ändamål. Near falls är en kraftig riskmarkör för framtida fall. Observera att problemet kan dyka upp tidigt i förloppet. Förutom personliga egenskaper som impulsivitet nämns förstas mediciner, antidepressiva och freezing of gait som starka riskmarkörer. Fysisk träning minskar falletepisoder med cirka 60 procent och är mer effektiv behandling i tidig än i sen fas av sjukdomen. Av interventioner märks GPi- och STN-DBS som positiva medan PPN-DBS inte har visat några bra resultat för denna problematik. Ryggmärgsstimulering vid primär progressiv freezing of gait är lovande.

ATYPISK PARKINSONISM, EN UPPDATERING

Frågan är om vi i framtiden kommer att behålla våra egenamn på de olika tillstånden som har parkinsonism som gemensam nämnare. Multipel systematrofi, Parkinsons sjukdom och Lewy body-demens kan bättre karaktäriseras som synukleopatier och kortikobasalt syndrom respektive progressiv supranukleär pares som tauopatier på basen av patofysiologiska markörer.

När levodopa inte leder till tillfredsställande svar på de motoriska symtomen vid dessa former av parkinsonism, så beror det på stora förluster av striatala kolinerga interneuron.

Eye lid opening problems är ofta tecken på tauopati. Frånvaron av ortostatisk hypotension är den starkaste markören för att skilja synukleopatier från tauopatin progressiv supranukleär pares (69% vs 0%, $p < 0,0001$). Kan uttryckas i förekomst som multipel systematrofi > Parkinsons sjukdom >>>> progressiv supranukleär pares.

Orsakerna är av pontint ursprung i multipel systematrofi medan mer perifer orsak i Parkinsons sjukdom.

Lawrence Golbe, New Jersey med flera, hade en givande parallell session på ämnet. Kolinerga interneuron med uppgift att ta emot dopaminerg input är förlorade i större ut-

sträckning i de tillstånd som ej är Parkinsons sjukdom av de uppräknade. Ovanligt med dyskinesier i tauopatierna trots att man ofta rekommenderar att gå upp i höga levodopadoser – i de fall man har påtagliga motoriska symtom – (upp till 1200 mg i progressiv supranukleär pares och kortikobasalt syndrom). Amitryptilin kan provas i progressiv supranukleär pares men se upp med ortostatism. En sammanställning av såväl publicerade som opublicerade studier har visat att 2 gånger så många patienter med progressiv supranukleär pares har svag fördel med levodopa visavi hur många som uppvisade mild adverse events. Likaså SSRI vid multipel systematrofi vilket kan ge viss effekt som symtomlindrare.

Rekommendationer av övriga "icke-dopaminerga" preparat som kan vara värda att prova: Amantadin såsom NMDA- och glutatmatantagonist; här visar studier också att ungefär 2 gånger så många patienter uppvisar mild benefit jämfört med hur många som uppvisar mild adverse effects och siffrorna för severe adverse effects är mycket låga. Safinamid, metylfenidat (Ritalin®, Concerta®) kan vara av värde att prova med försiktighet, likaså zonisamid, egentligen indikation som antiepileptikum. Effekterna av DBS vid tauopatin progressiv supranukleär pares i form av pedunculopontina implantat bilateralt har i enstaka fall visat hyggliga resultat mätt med PSP Rating scale (PSPRS del 6) med en 20–35 procents förbättring mätt efter 12 månaders behandling (obs! endast tre patienter).

Avseende den kognitiva svikten har enstaka data visat effekt på "semantic flow" – talflöde – vid progressiv supranukleär pares och transkranieell DC-stimulering över dorso-laterala och prefrontala cortex. Vid Parkinsons sjukdom känner vi ju till att kolinesterashämmare har effekt, denna är dock ej påvisad vid tauopatierna.

Synukleopatierna har en något ökad förekomst av REM-sömnstörningar och restless legs syndrom jämfört med tauopater. Det är annars en ganska bred variation i sömnproblematiken vid såväl progressiv supranukleär pares som multipel systematrofi och kan därför rättfärdiga användandet av läkemedel som annars skulle anses dåliga på grund av kognitiv påverkan – såsom bensodiazepiner eller tricykliska.

Sömnproblematiken kan hos synukleopater hanteras bäst med clonazepam (Iktorivil®) och/eller melatonin. CPAP-/BiPAP-tracheostomi kan bli aktuellt vid multipel systematrofi. Att minimera antikolinergika och antihistaminer är väsentligt för att minska eventuell problematik med restless legs. Råden vid tauopater och sömnproblematik handlar mycket om sömnhygien, melatonin. Centralt verkande sympatikomimetika som Modafinil® kan provas mot svår dagtrötthet. Okänt om dopaminerga preparat egentligen har effekt mot restless legs syndrom vid tauopater.

Ortostatismen är mer sällan ett stort problem vid tauopater, däremot vid synukleopatierna – rekommenderas fludrocortison (Florinef®, Midodrine®) men se upp med hypertension i stående.

Hur är det med studier på området atypisk parkinsonism? Olika targets för behandling (genetisk, proteinoligomerisering, proteostas) och det pågår åtminstone tre studier i fas I respektive fas Ib i syfte att aktivt immunisera eller skapa tauantikroppar för att förhindra progression av sjukdom. Dessa har mellan 18 och 30 individer i respektive studie.

FLER FÖREDRAG OM ATYPISK PARKINSONISM, PARKINSON+

Prof. Litman gick igenom de olika fenotyperna av progressiv supranukleär pares (PSP), dessa består av Richardsons subtyp, PSP-Parkinsons (PSP-P), pure akinesia with gait freezing (PAGF), kortikobasalt syndrom (CBS) och PSP-cerebellär ataxi. Av högst kliniskt värde för diagnos gäller vertikal blickpares, upprepade fall inom 3 år från debut, påverkan på talflöde, progressiv freezing of gait inom 3 år.

Även kortikobasal degeneration (CBD) har olika fenotyper, PSP-S (progressiv supranukleär pares-syndrom) utvecklas ibland till CBD-syndrom. Rekommenderad läsning "Validation of the new consensus criteria of the diagnosis of corticobasal degeneration, Alexander et al 2014).

Ortostatisk hypotension, urinvägsproblem, erektil dysfunktion är gemensamt för multipel systematrofi-formerna, men MSA-P har mer inslag av akinesi, rigiditet, tremor medan MSA-C domineras av ataxin i gående samt talproblematik.

Några mycket pedagogiska bidrag för att bidra till en så tidig och korrekt diagnostik av dessa svåra former av parkinsonism kommer sammanfattat nedan: Maria Teresa Pellechia fick på grund av tekniska trubbel, starta med att beskriva de undersökningar som kan komplettera klinikern. Midbrain atrophy ses typiskt vid PSP Richardson, hummingbird sign respektive Mickey Mouse sign, diagnostiska kriterier dock otillräckliga och räcker endast som stöd för diagnos. Midbrain to pons area ratio är ett mer specifikt mått, övre pedunkeln i cerebellum är också atrofisk i progressiv supranukleär pares, samlat dessa fynd i något som kallas MR Parkinsonism index. Detta index (formel) är förhöjt i PSP Richardson jämfört med MSA-P och Parkinsons sjukdom. Man föreslår införande av automatiserade beräkningar av MRPI. Redan har en 2.0 variant tillkommit där även vidden av tredje ventrikeln beräknas. Dessa interna mått har också visat sig vara värdefulla vid tidig diagnostik av progressiv supranukleär pares. DWI och DTI av SCP är också en stödjande markör på individnivå.

Standard i dag är ju annars FDG-PET som visar frontal och midbrain hypometabolism i Richardsonvarianten på individnivå, dock inte konstant låg jämfört med övriga subtyper. Reducerad presynaptisk dopaminerg bindning är sänkt i PSP Richardson men detta gäller ju också MSA-P och Parkinsons sjukdom. Även tau PET-imaging går att använda och differentieras mot Alzheimers sjukdom via ett högre kortikalt upptag vid Alzheimers sjukdom.

Nya diagnostiska kriterier och riktlinjer rekommenderar även genetisk testning av första och andragradssläktingar till patienter med PSP-liknande syndrom (MAPT, MAPTH och LRRK2, med flera).

Av biomarkörer från likvor/plasma föreslås i cerebrospinalvätska förutom neurofilament också analys för differentiering mot Alzheimers sjukdom. Annat att utesluta är hypoparathyreoidism, paraneoplastisk neoplasi, neurosyfilis, neuroacanthocytos.

Neuropsykologisk utredning innefattar inte minst "verbal fluency" för differentiering mot multipel systematrofi och Parkinsons sjukdom. Används en cut-off-gräns på 19, så har även MoCA en specificitet och sensitivitet som är acceptabel

för differentiering mot progressiv supranukleär pares och Parkinsons sjukdom. FAB-score, Global Cognitive performance är andra tester.

Som bekant är MSA-kriterierna parkinsonism eller cerebellärt syndrom och minst en av: autonom dysfunktion + minst en av: atrofi av MRI avseende putamen, pons, cerebellum eller hypometabolism på PET i samma områden (MSA-P).

För MSA-C gäller hypometabolism i putamen och nedsatt upptag på SPECT eller PET.

Konventionell MRI visar som bekant hypometabolism av putamen men det räcker ej för att ensamt skilja multipel systematrofi från progressiv supranukleär pares. Vid så kallad "kvantifierad MRI" har dock nyligen visats hög diagnostisk träffsäkerhet för MSA-diagnos.

MIBG-scintigrafi och autonom testning har visat sig ge bra stöd för multipel systematrofi.

Sammanfattningsvis kan sägas att den tekniska förfinade tekniken som hela tiden utvecklas måste följas longitudinellt och prospektivt för att framåt ytterligare förfinas och revidera standarder för diagnostiskt stöd vid differentialdiagnostik mellan Parkinsons sjukdom, progressiv supranukleär pares och multipel systematrofi i tidiga skeden av sjukdomen.

MER FORSKNING OM BEHANDLING AV ATYPISKA FORMER

Något nytt vad gäller behandling av de atypiska parkinson-formerna? Prof. Gregor Wenning bidrog med denna del.

Amploxyetin ligger i pipeline och är en noradrenerg och serotonerg återupptagshämmare. Nyligen avslutades en fas 2 studie och nu startar en fas 3, TD-9855, en 22 veckor lång multicenterstudie. PROMESA-studien som studerade effekterna av höga doser av extrakt av grönt te, epigallocatechin med tänkt effekt att hämma alfasynukleinaggregation. Tyvärr inte lovande resultat. Av MSA-modifierande terapier noteras PBT-434 med hypotes att också minska aggregation av alfasynuklein, effekter som visats i djurförsök.

Vad gäller progressiv supranukleär pares, som ju utgörs av en taupati, är det riktning mot anti-tau-antikroppar som ska blockera uptake och transneuronal propagation (BIIB092 antibody targeting av extracellulärt tau vid progressiv supranukleär pares). Här har visats en >90 procents sänkning av CSF-tau efter tre månaders behandling. The ARISE study som studerar säkerhet av IV ABBV-8E12 vid progressiv supranukleär pares är en 68 veckors studie med samma ingång, att sänka tau-nivåerna. UCB anti-tau antibody, fas 1 studie är ytterligare studie på området.

Så sammanfattningsvis fattas inte tidiga studier på området atypisk parkinsonism, många dock i tidig fas och fortsatt osäkert var och när genombrott ska ske inom detta och närliggande områden.

TREMOR

24/9 ägnades förmiddagen åt tremor och den nya klassifikationen, och Rodger Elble, USA gav en overview.

Klinisk fenomenologi, Axis 1, respektive etiologi, Axis 2, är grundstenarna i detta.

Den enda perfekt rytmiska tremorn utgörs av primär ortostatisk tremor med en frekvens runt 15 Hz. All annan tre-

mor har en viss variation i detta avseende men utgör fortfarande grunden för definition.

Vilotremor är ena delen och den andra är aktionstremor som i sin tur delas in i postural, isometrisk respektive kinetisk tremor. Postural tremor kan vara oberoende av position eller beroende och kinetisk tremor kan vara enkel kinetisk, intentionstremor eller "task-specific".

I Axis 1 ses av de kliniska uttrycken antingen isolerade tremorsyndrom eller kombinerade. I Axis 2 kan dessa etiologiskt vara förvärvade, genetiskt definierade eller idiopatiska – dessa kan i sin tur vara sporadiska eller familjära.

Dr Elble jämförde med likheterna i MDS dystoniskalan.

Exempel på kombinerade tremorsyndrom är dystonisk tremor, vilotremor vid Parkinsons sjukdom, tremor med ataxi.

Till de isolerade tremorsyndromen hör essentiell tremor och ortostatisk tremor.

Essentiell tremor definieras nu som en isolerad bilateral aktionstremor i övre extremiteterna med minst 3 års duration och utan påverkan på huvudrörelser, röst eller nedre extremiteter.

Det är en genetisk heterogenicitet och många fall är sporadiska.

Det vi tidigare kallat essentiell tremor men har någon mer komponent ska nu kallas essentiell tremor plus. Det kan vara jerky tremor, asymmetrisk tremor, mild sensorisk neuropati, minnesproblem, dystonisk hållning av händer (spoon hands), vilotremor som förekommer samtidigt. Essentiell tremor plus är vanligare än isolerad essentiell tremor!

Av Axis 1 subtypes på essentiell tremor nämns familjär, rapidly progressive, late-onset och sporadisk. Etiologin av en subtyp är inte nödvändigtvis densamma som vid en annan varför detta är viktigt om vi ska komma vidare i precisionsmedicin ...

Essentiell tremor utan svar på DBS, kan jämföras med essentiell tremor plus som svarar bra på DBS-behandling, som exempel.

Av framtidsscenarior ser man additional lab tests, elektrofysiologisk, strukturell imaging, receptor imaging, serum- och vävnadsbiomarkörer, det vill säga vi behöver ännu fler verktyg för att nå målet med precisionsbehandling på individnivå.

Fysiologiskt är det viktigt att analysera de olika tremorformerna. Den suppression av tremorn som man ser i Parkinsons sjukdom vid posturala moment och dynamiska rörelser är ju "re-emergent", det vill säga dyker upp när suppressionen upphör. Vilotremor som ej undertrycks vid rörelse blir i detta fall essentiell tremor plus, exemplifierades med två patientfall som hade normal DATscan.

Holmes tremor beskrevs i särskilt avsnitt (långsam både vilo-postural och intentionstyp, påverkar proximala och distala muskler – skada ofta i mellanjärnan – med exempel på patient som haft mellanjärnblödning orsakat av kavernöst hemangiom med en unilateral Holmes tremor och hemipares). Andra exempel visade hur man genom att följa patienters förlopp över tid övergav en första diagnos av essentiell tremor för att efter 1 år konstatera tillkomst av röstpåverkan och mild lutning av nacken, övergick till dystonisk tremor-



Drygt 6.000 anmälda deltagare innebar nytt rekord för denna kongress.

syndrom och i Axis 2 (etiologiskt) AN03-mutation från att ha bedömts som idiopatisk familjär vid första tillfället.

Dr Peter Bain från Charing Cross Hospital beskrev vad vi känner till om etiologier, förvärvade, genetiska och idiopatiska. Betonades vikten av anamnes OCH status.

När start, utveckling, propagation men också spiralritning, handstil, att båda sidor undersöks. Uppfattning av psykiatriskt/psykologiskt status.

Nyckelord för den vetgirige blir: parkinsonism, cerebellärt, dystoniskt, neuropatiskt, läkemedelsinducerat, Wilson, MS.

För att frigöra tremor: Be patienten räkna nedåt!

SWEDDs står för 5,7–14,7 procent av patienter i dopaminstudier, det vill säga har normal F-dopa PET eller DATscan. Etiologin är okänd (Axis 2) och i Axis 1 kallar vi det "vilo- och aktionstremor med milda uttryck av parkinsonism och normal DT-imaging".

Titta särskilt efter abnormal hållning av något slag, är tremorn asymmetrisk? Vid essentiell tremor och dystonitremor

är debuten snabb till skillnad från vid Parkinsons sjukdom. Förstärks av "tasks" betydande vid dystonitremor.

Vid postural ortostatisk tremor är övre extremiteterna påverkade i nästan hälften av fallen och nära 100 procent nedre, tungan 7 procent, rösten 7 procent och huvudet hos var femte drabbad.

Om ytterligare fynd: Postural ortostatisk tremor plus, kanske lägre frekvens än 13 Hz, kanske ortostatisk myoklonus, kanske tecken som vid parkinsonism. Pseudo ortostatisk tremor kallas fyndet om cerebellär degeneration, perifer neuropati, myelopati, spinal AV fistel.

Ytligt berördes neuropatisk tremor och Kennedys sjukdom (X-linked recessiv).

Näste talare Rich Helmich från Holland beskrev varför vi behövde en patofysiologisk axel runt dessa typer av tremor. En utmärkt lektion som kan sammanfattas med: Basala ganglierutlöst synkroniseringstremor med dopaminsvarande eller icke-dopaminsvarande vilotremor (dopaminerga läke-



En panel uppradad för att ta del av och besvara frågor från publiken.

medel vs. non-dopaminerga) jämfört med en thalamisk disinhibitionstremor som svarar på VIM-DBS jämfört med GPi-DBS. Cerebellärt utlöst tremor, essentiell tremor som beror på synkroniseringsdefekter i cerebellum, som vid postural tremor och valet mellan farmakologisk respektive icke-farmakologisk intervention. Det är alltså väsentligt att lokalisera patofysiologin för att få bästa outcome av behandling. Vissa beror på serotoninförlust, andra på GABA-förlust och en tredje på ökad noradrenerg aktivitet.

Sannolikt finns patofysiologiska spektra mellan olika tremorsyndrom. Den ökade noradrenalinaktiviteten beskrevs med den kognitiva stresseffekten som inträffar under sekunder med ökad pupilldiameter, ökad hjärtfrekvens och ökad tremor (jämför flyktreaktionen).

Tremorn vid Parkinsons sjukdom är patofysiologiskt kopplad till cerebello-thalamo-cortical circuits, men föreläsaren beskrev just att det inte sällan förekommer flera samtidiga tremorformer vid Parkinsons sjukdom, postural, kinetisk antingen med samma eller annan frekvens än den klassiska.

HELT KORT OM BEHANDLING AV ESSENTIELL TREMOR

Intressant sammanställning av studierna som genomförts på oselektiva respektive selektiva betablockerare visar en klar

dominans på propranololsidan av genomförda studier med god evidens för dess effektivitet, endast mycket få studier är genomförda på atenolol respektive metoprolol och av dessa har man inte visat fullgod effekt i mer än en studie på respektive preparat. Nota bene att antalet studier är så begränsade på selektiva betablockerare. Alla studier härrör från 1980- och 1990-talet ...

Genomgång av resultaten av studier på de välkända primidon- och topiramatpreparaten visades. Båda har GABA-erg effekt och bör ju därför ej kombineras, vilket man dock med fördel kan göra vad gäller betablockerare och dessa GABA-påverkande läkemedel. Studier: SAGE-324 en nästa generationens GABA-modulerare som i liten studie på sex patienter med essentiell tremor visade en 48 procents reduktion av tremor i övre extremiteterna. Försättning lär följa. En helt annan mekanism har CAD-1883 som planeras för en fas 2 studie med samma syfte, reduktion av essentiell tremor, och som modulerar "small conductance" kalcium-/kaliumkanaler, vilket påverkar regional neuronal firing.

Neurokirurgi i form av DBS, radiofrekvens-thalamotomi, gammakniv-thalamotomi eller focused ultrasound-thalamotomi omnämndes som de effektiva kirurgiska metoderna vid terapistresistent essentiell tremor.

DYSTONIER, ATAXIER M.M.

Ett smakprov från föreläsning om behandling av dystoni, tremor och ataxi:

Inom ataxibehandling föreläste Dr. Elizabeth Slow från Canada.

Att det finns behandlingsbara former vet vi. Upphör med alkohol kanske är en av de vanligaste ordinationerna vid missbruksproblem och ataxi, tillför B-vitamin vid bristtillstånd. Intensiv rehab har visat positiva resultat, neuromodulering med transkraniell stimulering sätts ett frågetecken bakom, Riluzol är läkemedel med bäst visad effekt men där finns fallgropar. Forskning inriktar sig som i många andra fall av movement disorders på molekylär terapi i prekliniska faser.

Dr Marie Vidailhet från Frankrike talade om "therapeutic options for dystonia".

Mycket fokus på de traditionella behandlingarna med botulinumtoxin för fokala dystonier, vägleda med EMG. "End-of the road" för den äldsta behandlingsformen av dystoni – med antikolinergika visades på några slides, biverkningssidan har slutligen segrat ... samtidigt illustrerades just dysfunktionen i de kolinerga interneuronen som är välkänd patogenes i dessa tillstånd. Bensodiazepiner och baklofen nämndes liksom tidigare. Järnchelatorn deferiprone, en 12 veckors dubbelblind placebokontrollerad studie presenterades, inga resultat klara ännu, dock.

Vikten av att träffa korrekt "sweet spot" vid pallidumstimulering med DBS men också parkinsonism-induktion vid stimulering av Gpi som illustration av vikten av att just hitta korrekt "sweet spot" vid dessa tillstånd. Beskrevs också den heterogenecitet som gäller avseende effekterna av DBS vid så kallade "combined dystonias" med excellent response vid myoklonus dystoni, very good to good vid DYT1-orsak och ner till ineffektivitet vid Rapid Onset Dystonia Parkinsonism (ATPIA3).

GENMODIFIERANDE BEHANDLINGAR

"Translating Genetic Discoveries into Disease Modifying Strategies for PD" var temat för ett av de parallella sessio-

nerna. Mark Cookson, Ryan Davis och Ziv Gan-Or gav sina bilder av hur denna grundforskning utvecklas. Adeno-associerade virala (AAV) vektorer är en snabbt växande generapiplattform för behandling av neurologiska sjukdomar. I prekliniska studier har transgener som kodar terapeutiska proteiner, mikroRNA, antikroppar eller genredigeringsmaskiner framgångsrikt levererats till centrala nervsystemet med naturliga eller konstruerade virala kapsider via olika administreringsvägar. Inledande kliniska studier har visat god säkerhet vid neurodegenerativa sjukdomar.

Som åhörare blir man ödmjuk inför bilden av cellernas "häftigaste organeller" som föreläsaren uttryckte det. Ett schema som var mer täckt av enzymatiska reaktioner och molekylära transportmekanismer än jag någonsin tidigare sett, ger en sundare inställning till de utmaningar man står inför för att förstå mekanismerna då nya interaktioner med patologiska processer vid till exempel GBA-mutationer ska prövas.

Denna kongress visade sig ha ett nytt rekord i antalet deltagare. Kombinationen av kopplingar mellan fransk medicinhistoria (neurologi), vald plats och klimat spelar nog in men man måste konstatera att intresset för området är stort, att problematiken runt gåtornas lösning betydligt mer omfattande än någon kunnat förutspå för bara tio år sedan. För att avsluta med samma spaning som i inledningen: Förväntningarna på sjukdomsmodifierande behandlingar är stora, målet med BOT som förtecken låter vänta på sig, men aktiviteterna och framstegen är globalt eskalerande och kartan blir alltmer detaljerad. Har vi själva kontroll på våra drabbade patienter när dagen kommer för nytänkande?



ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD

