

The International Congress of **Parkinson's Disease and Movement Disorders MDS** 15–18 september 2022

En nedbantad kongress strax intill Madrids flygplats var positionen för senaste nytt och nyttig repetition inom området Movement Disorders. Drygt 3.000 delegater mot prepandemins drygt dubbelt så många speglar händelseutvecklingen i världen. Fysiskt närvarande på The Madrid Marriot Auditorium Hotel and Conference Center var **Örjan Skogar**, som här bidrar med en rapport.

Över 100 länder i världen finns representerade i MDS globala arbetsfält, berättade Francisco Cardoso, den nuvarande MDS-presidenten. Insikten om att pandemin inte helt upplevs besegrad ledde denna gång till beslutet att kombinera kongressen med en virtuell dito. Många hade nog ändå längtat efter det fysiska mötet, utbildning via skärm har trots allt sina begränsningar.

En uppskattad innovation var posterutställningen; man kan snart glömma alla dessa papptuber med stora otympliga pappersposters till förmån för läsarvänliga skärmar, där man lätt kan scrolla efter önskat ämne. 1.300 abstracts hade skickats in.

I klimatfokuserade tider väcks ändå hos författaren funderingar när flygplan i luften och mångfiliga hårt trafikerade motorvägar omger kongresslokalerna. Promenader i avkopplande miljö var absolut inget alternativ detta år. Vi har en bit kvar ...

INLEDNINGEN AV KONGRESSEN

Inledningen "Management of Parkinson's Disease Throughout the Life Cycle" med vår danska kollega Tove Henriksen och en nigeriansk dito, Nijdeka Okubadejo, som chairs lät

bland annat professor Susan Fox, Canada, ge en överblick av state-of-the-art vad gäller Parkinsons sjukdom under livscykeln.

Det hör inte till ett kongressreferat att ersätta läroboken – några intressanta nedslag och repetitiva element kan dock vara värda att nämna: Vad gäller farmakologisk behandling konstaterades ånyo att "Levodopa is the best treatment for PD", effektivast, kvarstående effekt, vältolererat och lång erfarenhet. För nybörjare inom neurologin repeterades att låga doser levodopa tar åtskilliga veckor innan de har effekt. Att senarelägga levodopaterapin fördröjer sannolikt inte uppkomsten av motoriska fluktuationer. Låga doser av levodopa minskar risken för motoriska komplikationer. Dopaminagonister har moderata effekter som monoterapi i tidig Parkinsons sjukdom, mellan –4 och –8 poäng i UPDRS bättre effekt än placebo, (normaldoser, dvs 2 mg ropinirol, rotigotin plåster 6 mg). Minskar risken för dyskinesier med dopaminagonister? Nja, detta gäller bara under de första åren av Parkinsons sjukdom. Lite kuriosa: Deep brain stimulation (DBS) har antiparkinsonistiska effekter som kvarstår både efter 8 och 15 års uppföljning.

Priya Jagota, Thailand, gick förtjänstfullt igenom hela pa-

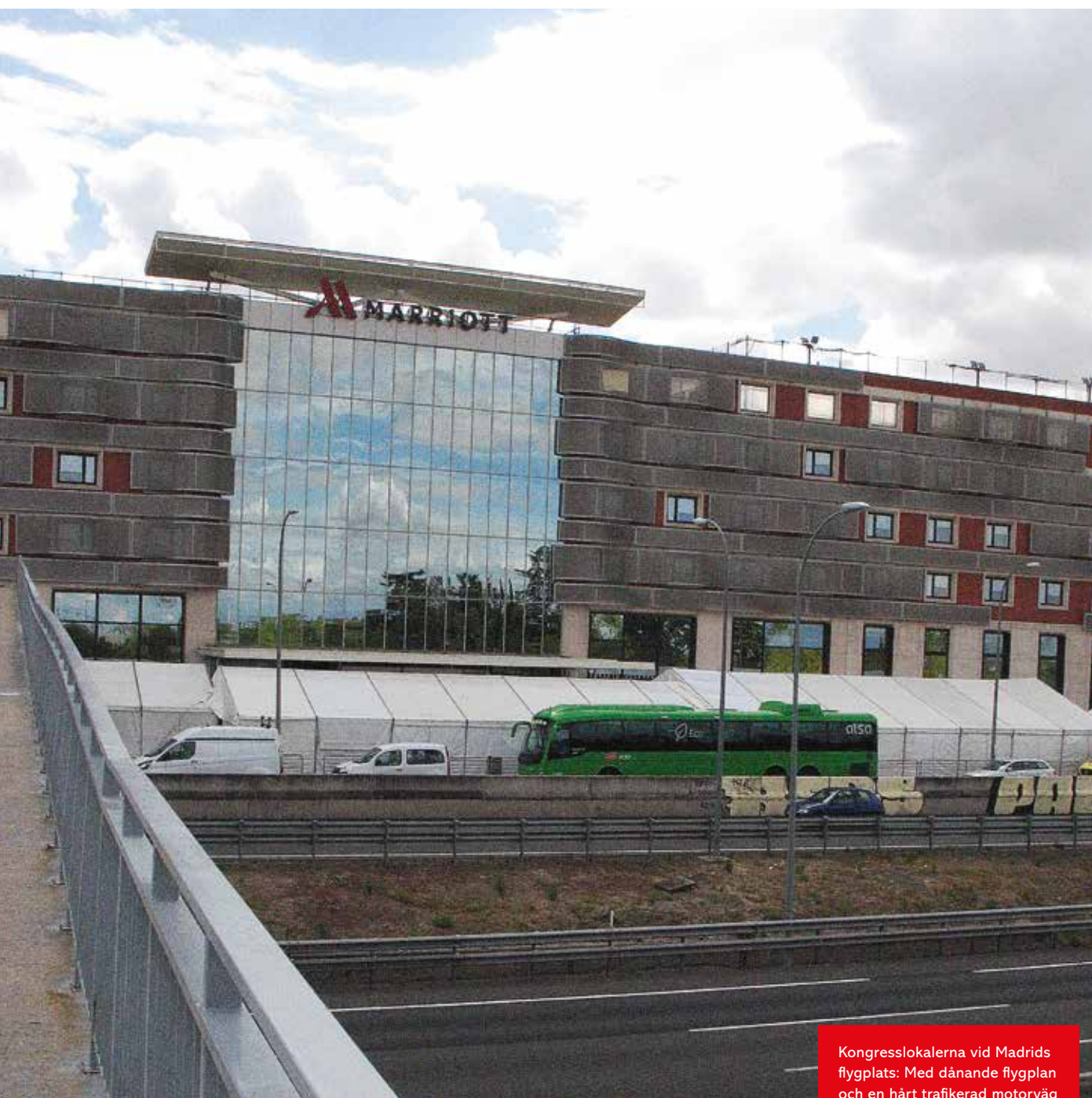


letten av icke-motoriska symtom och dess behandlingar. Det handlade om sömn, drooling, neuropsykiatriska symtom, autonom dysfunktion, smärta, fatigue, luktsinne och ögonsymtom. Intressant var att vid depression nämndes pramipexol och venlafaxin som effektiva farmakologiska behandlingar och KBT som effektiv icke-farmakologisk behandling. Dock ska man veta att ångest inte är ovanlig vid KBT i depressionsbehandling vid tidig Parkinsons sjukdom. Kanske väl kortfattat nämndes de anhörigas utmaningar och vårdtryck i sammanhangen. Vad gäller behandling av kognitiv svikt nämndes inte enbart rivastigmin utan också galantamin, memantin och donezepil. Det vetenskapliga underlaget som finns stödjer dock främst rivastigmin vid parkinsondemens.

Gastropares i senare delar av sjukdomen avhandlades; deposition av alfasynuklein i såväl sympatiska som parasympatiska nervterminaler har visats ha ett orsakssamband. Fysisk inaktivitet bidrar.

I egen poster hade föreläsaren presenterat resultaten av positioneringen nattetid i sängen med höjd huvudända respektive sidlägen som icke-farmakologisk behandling, resultaten dock obekanta.

Munvård är ett kapitel för sig. I en poster presenterades "OHQ" – The Oral Health Questionnaire med 16 frågor till parkinsonpatienter om salivering, tremor och rigiditet som utmaningar vid tandborstning, behov av support vid tandskötsel och så vidare. Så även tandläkaren är förstås en viktig



Kongresslokalerna vid Madrids flygplats: Med dånande flygplan och en hårt trafikerad motorväg erbjöds absolut inga fina promenader i avkopplande miljö.

del i parkinsonsteamet, något som det återigen betonades viken av att ha fungerande på sin parkinsonmottagning. Hur många i vårt land har det, egentligen? Kanske OHQ kunde skickas med patienten för vidare befordran till sin tandläkare?

Ortostatisk hypotension och dess olika mekanismer diskuterades. I detta sammanhang är det också intressant att reflektera över postern från Brooklyn Methodist Hospital i New York där man studerat associationen mellan subcortical atrofi och just fallrisk hos parkinsonpatienter. Så kallade PIGD (postural instability-gait-disturbance predominant PD) hade i denna lilla pilotstudie på 17 patienter en signifikant subkortikal vävnad mätt med Evan's index jämfört med tremordominant Parkinsons sjukdom.

ATYPISK PARKINSONISM

Daniela Berg, Universitetssjukhuset i Schleswig-Holstein, fortsatte förmiddagen med "Differentiering av atypisk parkinsonism visavi Parkinsons sjukdom i tidiga stadier". Såsom skrevs i inledningen är ju ett referat knappast en grundläggande lärobok i synukleinopatier respektive tauopatier där den amyloida patologin förekommer både i tauopatin Alzheimers sjukdom och i synukleinopatin Lewy body demens.

Värt att påminna om är dock att entydiga cerebellära förändringar, anamnes på frontotemporal demens, selektiv vertikal ögonmuskelförlamning vid blickriktning nedåt eller parkinsonistiska symtom isolerade till nedre extremiteterna i mer än 3 år och en normal PETscan är exempel på absoluta exklusionskriterier.

Tidiga symtom på balansproblem, yrsel, urinträngningar, impotens, *neurogen ortostatism* (>20 mm/10) inom 10 minuter efter uppresning, förstoppning som redan efter 1–2 år har progredierat till svåra dito är alltid "red flags" för atypisk sjukdom. De kursiverade symtomen på autonom påverkan skall finnas för att diagnosen kliniskt misstänkt multipel systematrofi (MSA) ska föreligga.

Om man ökar osäkerheten, men också i sjukdomsförloppet kommer in ännu tidigare på tankarna om multipel systematrofi, så är det REM-sömnstörningar och ortostatismen nämnd ovan samt oförklarade blässymtom (trängningar) och till detta diskret parkinsonism eller cerebellära symtom som ska få den kompetente movement disorders-kollegan på tankar om möjlig multipel systematrofi.

För ytterligare information rekommenderar jag Movement Disorders, vol 37, No 6, 2022 där man presenterade helt uppdaterade MDS-kriterierna för MSA. I Parkinsonism and Related Disorders sep 22, 2020 presenterades "Video-tutorial for the Movement Disorder Society criteria for progressive supranuclear palsy" med hela 68 representativa videos och ledtrådar för diagnosen progressiv supranukleär pares (PSP).

Enkla frågor till patient kan vara: Har du tvingats sluta cykla? 94 procent av MSA-patienter respektive 83 procent av PSP-patienter svarade jakande på detta i en enkät, men endast varannan patient med Parkinsons sjukdom. REM-sömnstörningar är mycket vanligt vid Parkinsons sjukdom och multipel systematrofi men ovanligt vid progressiv supranukleär pares, där däremot kognitiv nedsättning eskalerar fort. Ortostatisk hypotension är vanligt vid multipel system-

atrofi, ovanligt vid progressiv supranukleär pares. Den knepiga diagnosen kortikobasal degeneration (CBD) brukar karakteriseras av akinetiska rigiditetssymtom, myoklonus, extremitetsapraxi – be till exempel patienten att skriva av korgen på en pet-flaska – avslöjar "alien limb". Språklig apraxi respektive non-fluent aphasia hör till bilden. Av skuggmärkörer kan säkerheten öka med hjälp av MRI, FDG-PET, förhöjda CSF-NfL och med RT-Quickmetod detekterade alfasynuklein-oligomerer i CSF.

Automatiserade algoritmer för avancerad MR-teknik (multimodal imaging approaches) beskrevs även i en artikel av Pellicchia, et al 2020 och kommer sannolikt att bli standard. Likaså mikrostrukturella analyser av putamen för att särskilja multipel systematrofi mot Parkinsons sjukdom är under utveckling. Tydligen tycks analys av neurofilament vid baseline vara en bättre prediktor på sjukdomens progressionshastighet/hjärnatrofi än att följa neurofilament under sjukdomsförloppet, intressant!



Totalt 13 olika tauopatier omnämndes med namn, varav Alzheimers sjukdom, progressiv supranukleär pares, Picks sjukdom, adult form av Downs syndrom, kronisk traumatisk encefalopati tillhör de mest namnkunniga.

Atomoxetin 10–36 mg/dag – ett ADHD preparat – nämndes med fet stil som bra läkemedel mot neurogen ortostatism; det ökar perifer resistens. Midodrin och droxidopa (100–600 mg) likaså.

Även diabetespreparatet Acarbose (licens) 50–150 mg före måltid.

Hypertension i ryggläge – >140/90 efter 5 minuter i ryggposition – föreslogs behandlas med kolhydratrik föda före sänggående, upphöjd huvudände i sängen, lokal värmebehandling, kortverkande antihypertensiva.

Totalt 13 olika tauopatier omnämndes med namn, varav Alzheimers sjukdom, progressiv supranukleär pares, Picks sjukdom, adult form av Downs syndrom, kronisk traumatisk encefalopati tillhör de mest namnkunniga. Fyra repetitiva mikrotubulibindande domäner är den molekylära beskrivningen. Premotor cortex och hjärnstam är främsta målorgan i hjärnan. Den raspiga rösten, nackstelheten, dubbelseendet, fallbenägenheten som är oförutsägbar i tid och rum, apatin och impulsiviteten, långsamheten är några kliniska uttryck. I status ses den axiala rigiditeten, ej i extremiteter, ögonrörelserna som är påverkade, dysartrin. Någon idealisk biomarkör finns ej, midbrain ratio på MRI, FDG-PET, men viktigast är de kliniska fynden.

**UPPDATERING AV AKTUELLA STUDIER INOM OMRÅDET
MOVEMENT DISORDERS**

Margeriat Fabbri, Frankrike delgav oss detta tillsammans med Deborah Hall, USA och tidsspannet 2021–aktuellt datum 2022. Antalet studier har under pandemin inte minskat; 2022 pågår 147 studier totalt på området. Detta får ändå sägas vara häpnadsväckande många med tanke på hur denna världsomspännande virus har lamslagit hela kontinenter ...

Det konstateras att miljontals dollar läggs på utveckling av nya diagnostiska test och behandlingar, att det är ett brådskande behov av bättre biomarkörer som på ett känsligare sätt kan utvärdera sjukdomsprogression (de-risking). *Högsta kliniska kvalitet på anamnes och status är helt avgörande för framgång i klinisk forskning.*



När man så här efteråt studerar inflammatoriska proteiner i plasma på individnivåer så ser man signifikanta skillnader i responders respektive nonresponders på levodopa.

Studier på monoklonala alfasynuklein-antikroppar:

- SPARK-studien (cinpanemab) 52 veckor, randomiserad, med passiv immunisering via anti-alfasynuklein-antikroppar har utfallit negativt, dvs ingen effekt på progressionshastighet av sjukdomen. Primary endpoint var MDS-UPDRS resp. DaT-SPECT. (fas 2)

- Likaså PASADENA-studien med samma målsättning och ämnet prazinesumab; där sågs dock mer bieffekter än i SPARK. (fas 2)

- Prekliniska studier på apa och också fas 1a- och fas 1b-studier på människa med LRRK2-hämmaren DNL201 har visat lovande resultat och kommer att jobbas vidare med.

- PRESENCE-studien av Mevidalen, en så kallad PAM-modulator, som påverkar receptor D1-subtyp vid Lewy bodydemens har visat bra resultat på motorisk funktion mätt med MDS-UPDRS i en 12 veckors studie, detta utan de traditionella dopaminstimulerande bieffekterna på icke-motoriska symtom som man normalt ser.

- Hur är det med multipel systematrofi, detta så elaktade tillstånd. Ja, studier genomförs, men hittills utan positiva utfall. Sirolimus (Rapamycin) är ett ämne som katalyserar autofagi av alfasynuklein. En så kallad mTOR-hämmare. Studien stoppades vid den planerade interimanalysen då den inte visade positiva resultat avseende UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale) score visavi placebo.

Att gamla studier innehåller dolda sanningar exemplifierades av en retrospektiv analys av den nu så gamla DATA top-studien på levodoparesponders. När man så här efteråt

studerar inflammatoriska proteiner i plasma på individnivåer så ser man signifikanta skillnader i responders respektive nonresponders på levodopa. Intressant, må man säga ... Biomarkörer skulle alltså kunna vara prediktiva i avseenden som levodopa-responsivens. Studien finns i tidskriften Parkinsonism and related disorders.

Likaså testas gamla beprövade preparat i nya formuleringar; en studie tittar exempelvis på om en fast kombination av långverkande pramipexol och rasagilin har fördelar mot att ge dessa preparat var för sig – det rör sig om dosen rasagilin/pramipexol på 0,6/0,75 mg. Säkra resultat så här långt. Måne kommer det i sinom tid nya kombinationspiller på beprövade recept.

- SURE-PD3, inosin – en uratprekursor avslutades i förtid, tyvärr blev det en ökning av antal njurstenar som biverkan. (fas 3)

Exempel på studier som visat positiva utfall:

- Fas 2-studien ORCHESTRA – ongoing fas 1B har målet att förhindra felveckning av alfasynuklein.

- Glucosylceramidsyntashämmare (Venglustat) med sikte på att stimulera clearance av intracellulärt alfasynuklein via lysosomal och proteosomal enzymaktivitet, MOVES-PD-studien har i sin fas 2 studie nått end-point med positivt utfall.

- PREMANDSKY-studien med amantadin – en fas 4-studie för att senarelägga uppkomst av dyskinesier har utfallit positivt. 400 mg amantadin jämfört med placebo. Ingen patient upplevde peak-dose-dyskinesier efter 18 månaders behandling; xerostomi 10 % och hallucinationer 8 % dock att notera.

Icke-farmakologiska studier med positivt utfall:

- PARK-in-SHAPE där fysisk träning jämfördes med stretching gav en förbättring på 4,2 poäng i UPDRS vid end-point jämfört med kontroll. Studien pågick i 6 månader med träning 3 ggr/vecka i 30–45 minuter/session.

- Likaså BRISK WALKING med sina 70 parkinsonpatienter som även tränade balans hade signifikanta förbättringar i outcome measures (–6 vs –1,4 poäng i UPDRS 3).

- Även LONG TIME TAI-CHI över 12 månader med 95 tidiga parkinsonpatienter visade med hög signifikans förbättringar jämfört med kontrollgrupp avseende balans och timed-up and go.

I avancerad Parkinsons sjukdom har man visat positiva resultat på subkutant administrerad foslevodopa/foscarbido-pa 24 h/dygn. "Good on" ökade med 1,75 timmar/dygn.

APOMOPHEE-studien på sömnkvalitet. Dubbelblind, kontrollerad, cross-over-studie. Natlig administrering av apomorfin subkutant upp till 5 mg/timme gav signifikanta förbättringar i PDSS (sömnskala). Vackert illustrerat i ett fjärrilsdiagram där "all-over-quality of sleep" visade störst förbättring, mer marginellt på nattliga motoriska symtom.

I avancerad fas kunde inte "Home based transcranial static magnetic field stimulation" (tSMS) över motor cortex på patienter med peak-dose-dyskinesia visa några förbättringar (negativt utfall).

Däremot kunde man visa positiva resultat i studien THN



102 (fas 2) där modafinil och låg dos flecainid gavs till patienter med excessiv dagtrötthet mätt med EDSS, n=75 patienter, kontrollerat mot placebo.

Pimavanserin har konkluderats positivt utfall som läkemedel vid hallucinos hos parkinsonpatienter med kognitiv svikt. Virtual reality (VR) och repetitive transkraniell magnetisk stimulering vid mild cognitive impairment likaså.

Det för patienterna och vårdgivarna så ytterst besvärliga tillståndet freezing-of gait-studie med multitarget transkraniell elektrisk stimulering hos 77 parkinsonpatienter med freezing-of-gait har dock utfallit negativt.

Sjukdomsmodifierande behandlingar med alfasynuklein, GBA, insulinresistens har alltså så här långt utfallit negativt men också positivt sett till att man nu vet att *man får ett immunologiskt svar och att substanserna når cerebrospinalvätskan*.

Tyvär har alltså så här långt ej heller studier på atypisk parkinsonism redovisats med positiva utfall. Dock reflekterades över att de studier som pågår håller hög kvalitet metodologiskt.

Vad gäller studier inom det hyperkinetiska området finns följande att rapportera:

- Posterior subthalamisk area-stimulering (PSA) med DBS är bättre än VIM-stimulering i reduktion av extremitetstremor (N=45, ålder 62,7 år, 44% kvinnor).

- Så kallad Staged bilateral VIM-stimulering är bättre jämfört med unilateral stimulering räknat på total reduktion i motor tremor scores.

- I prospektiv fas 2-studie har visats att MR guided FUS – transkraniell fokuserad ultraljudsbehandling – i VIM-kärnor gav goda säkra resultat på 10 patienter (thalamotomi har 60% sidoeffekter)

- Hela 90 procent tremorreduktion och kraftigt förbättrad livskvalitet mätt med QUEST och CRST visades i en annan studie med samma metodik.

Även i Huntingtons sjukdom har man visat positiva resultat i en studie som avser fysisk aktivitet och träning (PACE-HD) i en 12 månaders uppföljning.

Valbenazine har i studien KINECT-HD visat klara förbättringar i UHDRS TMC-score, 12 veckors fas 3 dubbelblind studie.

Vad gäller Restless Legs Syndrome (RLS) har visats positiva resultat med dipyramidol 100–300 mg/dag i en placebo-kontrollerad, cross-over-studie (n=28) avseende International RLS Rating scale och Medical Outcomes Sleep scale.

PRESENTERADE POSTERS

Med tanke på hela den nya IT-revolutionen som fortsätter att skölja över oss med virtuella teknikuttryck måste också nämnas att även denna utveckling för med sig neurologiska biverkningar. Många kanske har läst om epidemin av axelsmärta som spreds i Australien då telefonin gjorde sitt intrång och växeltelefonister likt en smittsam sjukdom drabbades av mystiska smärtor i armar och axlar. År 2022 presenteras "Functional Tic-Like Behaviors" med underrubriken "What do the COVID-19 Pandemic and Social Media Have to Do With it?" I en review speglas det snabba insättandet av ticsliknande beteenden hos unga kvinnor. Bisarra ticsbeteenden som spridits medialt och därför också kallats "Tic-Like Behaviour in TikTok" ... Inget nytt under solen. Åkomman är att betrakta som funktionell och benign till sin natur.

Lite intressant sammanställning i posterhallen var också "de genom åren mest lästa postrarna":

"Estimation of the 2020 Global Population of PD" från 2020. Hur många läsningar? Jo, 9,4 miljoner globalt, 930.000 i USA, 2,7 miljoner i Kina, och 266.000 i Tyskland som exempel...

Hur många drabbade uppskattades det vara år 2020, då? Cirka 7 miljoner människor i världen!

En annan mycket studerad poster har varit: "Increased risk of Botulinum Toxin injection in patients with hypermobility Ehler Danlos syndrome" från 2018, det kan vara viktigt att känna till.



Grundläggande för ögats motorik är att behålla den retinala bilden stabil och i lägen där den inte är det, utan i konstant rörelse, uppstår oscillopsi.

HOW DO I EXAMINE AND INTERPRET EYE MOVEMENTS IN THE CLINIC?

Detta var temat för en "Applied Skills Session", som liksom övriga föredrag höll en mycket hög nivå. Förmågan hos de två föreläsarna Adolfo Bronstein, UK och Janet Rucker, USA, som växelvis föreläste framför sina videoupptagningar var av hög pedagogisk nivå. Ärligt talat tvingades man själv att fixera blicken på framförande stol för att inte hamna i en åksjuekänsla. Grundläggande för ögats motorik är att behålla den retinala bilden stabil och i lägen där den inte är det, utan i konstant rörelse, uppstår oscillopsi. Att upptäcka sackader i ögonrörelserna kan genomföras på i princip tre sätt.

Patienten rör ögonen på kommando eller genom att själv styra från sida till sida viljemässigt eller att med visuella stimuli (undersökaren viftar med ömsom ena eller andra handen). Dessa tre sätt föreslogs att alla och envar genomförs hos samtliga patienter med frågeställningar där ögonsymtom kan ingå. Därefter avgörs hastighet (velocity), träffsäkerhet (hypo-/hypermetric) och latens till rörelsens initiering.

Den cerebellära dysmetrin vid multipel systematrofi kan identifieras genom att patienten från sittande på brits förs bakåt i rygggläge och därefter snabbt upp i sittande igen. Nystagmus "round the corner" vertikalt nedåt talar för multipel systematrofi. Observera att vertikal blickpares ej alls behöver förekomma vid progressiv supranukleär pares, fullt rörelseomfång men med förlängsamning av sackaderna har samma diagnostiska prediktion. Exempel gavs flitigt med videoupptagningar, Painaud's syndrome, skador i dorsala mellanhjärnan med supranukleär blickpares, ett annat exempel.

Även viljemässigt utlöst "voluntär nystagmus" (psycho-genic flutter) och opsoklonus samt den efter stroke förekommande "oculopalatal tremor" som debuterar veckor till månader efter stroke – och är svårbehandlad – förevisades i en dragning som vore önskvärd på varje neurologisk enhet, i synnerhet utbildningskliniker.

Man finner sig lätt vilsen i sin många gånger nedsatta förmåga till noggrann observation när man reflekterar över all klinisk exponering som våra patienter bokstavligen framför ögonen visar upp för oss. Det handlar om att se och reflektera över vad man egentligen ser.

"In this new era the clinician will have to adapt to the new realities – An Evolved Clinician". Ja, så inledde Kailash Batia årets "Presidential Lecture".

En panel av genetiska aberrationer fyllde väggen för att åskådliggöra kända genetiska avvikelser vid dystoni, ataxi respektive hereditär spastisk parapares. Den evolutionärt utvecklade klinikern kommer alltmer att lära sig känna igen kärnsymtomen (core phenotypes) när de utkristalliseras ur de olika genetiska varianterna.

Från fenotypning via molekylära pathways till precisionsmedicin. Trots att en gen kan orsaka olika fenotyper är kärnan i symtombeskrivningen ändå definierad av klinikern. Det nämndes också att etnicitet spelar roll och att i en mer komplex värld med rörlighet över kontinenter är detta en utmaning.

Att nå en slags produktivitetssplatå efter ett decennium av "peak of inflated expectations" drivet av teknologiska framsteg när väl den första tiden av desillusionering efter förväntanspeaken – på genombrott i behandlingen av dessa sjukdomar – har lagt sig, illustrerades i en mycket enkel graf.

För att knyta denna föreläsning till de mer "hard-core"-dragningarna i ämnet är det av värde för läsaren att förstå hur denna genteknologiska revolution håller på att förändra vår syn på både vanliga och inte minst ovanliga kliniska tillstånd.

"How will Genetics Impact Movement Disorders Management in the Clinic" var rubriken på den avslutande dagens föreläsningar. Den gav en försmak av vad som komma skall ... Från mer enkla sekventieringstekniker av vårt genom kom 2010 "next generation sequencing", följt av exome-sek-



Sammanfattningsvis kan man konstatera att jakten på de gåtor som är olösta inom området Movement Disorders till stora delar fortfarande är olösta.

ventiering, genom-sekventiering fram till det som kallas Multi-Omics Episignatures och proteomics.

Juliane Winkelmann, Tyskland, en av föreläsarna gick så långt i den efterföljande diskussionen, att hon gärna såg genom-sekventiering på alla nyfödda, sic! Så mycket information på så många ... hur hantera alla data? Och till vilken nytta? Man menar att nästa generation sequencing-teknologier ökar våra möjligheter att diagnostisera ovanliga genetiska sjukdomar, att tolkningen av alla genetiska varianter fortfarande är en utmaning. Med de nya teknikerna ökas förmågan att göra så kallade "polygena risk scores" (PGS) för komplexa genetiska sjukdomar.

En öppen databas, PGS-katalog från 559 studier och med 357 publikationer som bygger på 2.676 scores kan användas i detta pussel. Till dessa databaser adderas ständigt ny information. Epigenic analysis kan användas för att stödja tolkningen av olika genetiska varianter, till exempel nämndes KMT2B-relaterad dystoni där just episignaturen gett stöd i detta. Episignaturer är biomarkörer för sällsynta sjukdomar, mätbart i perifert blod och nu etablerat för mer än 40 ovanliga monogena sjukdomar.

Generellt kan sägas att vanliga genetiska varianter kan iakttas i vanliga sjukdomar/diagnoser.

I en population fördelas risk för sjukdom enligt den klassiska Gauss-kurvan en random distribution. Ju fler risk-alleler som identifieras hos en individ, desto större är risken för utveckling av sjukdom, signifikant riskökning blir det i den lilla procent som ligger längst till höger på de överlappande kurvorna mellan populationens spridning och den undersökta individens – jämför statistisk grundkunskap.

Självklart kommer AI och förmåga att bearbeta oerhört stora datamängder snabbt att leda kunskaperna framåt. För att bara nämna ett av problemen på området är att de tillgängliga öppna databaserna för att pussla ihop genetiska aberrationsmönster till 80 procent omfattar människor av europeiskt ursprung. Med en ökad global rörlighet kommer olika rasers genom att blandas och faktum är ju att rastillhörighet har betydelse i dessa sammanhang – jämför Parkinsons sjukdom hos nordafrikanska araber, judiska släkter etc.

Jose Obeso, Spanien, får avsluta denna kongressrapport. Förtjänstfullt beskrevs fynden i en artikel "Single cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson-specific neuronal state" publicerad i Brain 2022. 6 typiska parkinsonpatienter jämfördes med 6 matchade kontroller. Man såg en ökad mängd mikrogliala celler i parkinsongruppen. Dessa celler var också förändrade i sitt utseende, amöboida, vilket speglar en ökad aktivitet. Antalet oligo-

dendrocyter var dock minskat och de kvarvarande var stress-inducerat uppregerade (S100B). Även andra förändringar i cytokinmönster och astroglia kunde iakttas. Den inflammatoriska hypotesen stämmer så långt!

För några år sedan och alltjämt är den så kallade Braak-teorin förhärskande avseende propagationen av Parkinsons sjukdom caudalt -> rostralt. I en äldre artikel från 2007 påvisades dock en annan patologisk process hos unga parkinsonpatienter med en initial cellförlust i PRE-SMA cortex tillsammans med ventrolaterala nigra medan äldre parkinsonpatienter tycks ha inlagringen av alfasynuklein enligt Braak-teorin. På ett teoretiskt plan diskuterades också hur hämning av dopaminsignaler är beroende av hämning via striato-nigrostriatala bansystem. Dessa interna looper kan reglera dopaminaktiviteten.

Att transmembran eller membran-associerade proteindysfunktioner är viktiga komponenter vid studierna av patogenesen vid Parkinsons sjukdom är välkänt. Här finns flera proteiner att studera och en av dem GPNMB omnämndes av Obeso, som refererade till artikel i tidskriften Parkinson's Disease, 2022. I denna föreslås GPNMB transkripterat från "parkinsonrisk-alleler" binda till alfasynuklein och vara transportör över neuronmembranen som del i propagationen av celldöd.

Kan dock nämnas att motsvarande resultat inte redovisas i en artikel i Neurobiology of aging 2018 (min anmärkning).

Sammanfattningsvis kan man konstatera att jakten på de gåtor som är olösta inom området Movement Disorders till stora delar fortfarande är olösta. Dock blir kartan för varje år alltmer detaljerad; kompassriktningen kommer tveklöst att påverkas av de första med positiva endpoints-resultat genomförda fas 3-studierna. Imponerande att, trots en pandemi som på absolut rekordtid identifierade, karakteriserade och angrep ett för människan tidigare oviktigt virus, covid-19, trots detta orkat mata på med det ständigt pågående arbete i jakten på modulering av dessa för mänskligheten allt vanligare sjukdomstillstånd som parkinsonism utgör.

Som ett absolut PS måste jag nämna, Andrew Lees otroligt intressanta dragning om encephalitis lethargica, spanska sjukkan och covid-19. Men det får vi ta en annan gång.



ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD, överläkare

Levetiracetam Orion

levetiracetam

Vid behandling av epilepsi.

Hög leveranssäkerhet¹ och lågt pris²

Leveranssäkerhet till apotek:
snitt 99,8 %¹



LÄS MER &
BESTÄLL MATERIAL



Välj
ett billigt
alternativ!

1) Leveranskapacitet antal orderrader av Levetiracetam Orion levererade från Tamro till öppenvårdsapotek inom 24 tim. från beställning.

2) Priser AUP september 2022, 2 x 500 mg 100 st.