

Unmet needs in Parkinson's disease and Atypical Parkinsonism: Knowing the Unknown

Lund 1–2 september

I anslutning till den internationella MDS-kongressen i Köpenhamn arrangerades ett efterföljande möte i Lund. Här bidrar **Johan Lökk**, professor och överläkare Karolinska Institutet/Karolinska Universitetssjukhuset, med ett kompilat och kommentarer från konferensen.



CAROLI

Efter den stora, internationella MDS-kongressen i Köpenhamn 27–31 augusti utgjorde detta efterföljande möte i Lund ett utmärkt och naturligt komplement. Stora auditoriet i Lunds universitet var en generös och spaciös lokal för mötet, som var en hybrid med såväl fysiska deltagare som deltagare på distans. Det orkestrerades vant och väl av **Per Odin** och **Ulrika Mundt-Petersen** som sekonderades av ett antal moderatorer.

Oskar Hansson, Lund, inledde föreläsningarna med en genomgång av biomarkörer både vid Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom och de framsteg man gjort, och ständigt gör, inom områdena med biomarkörer för tau, fosforilerat tau, amyloid och synuklein – de markörer som i många år varit föremål för såväl studier om bland annat patofysiologi, diagnostik och förlopp. Det kommer framöver inte alltid att behöva tas likvorprover för att detektera dessa, utan möjligheterna ökar att fånga dessa utanför CNS. Viss pågående forskning handlar om att fånga in tidiga stadier av sjukdomen genom att finna ”seeds” som man amplifierar – behandlar – på laboratoriet för att därmed statistiskt kan finna risker/sannolikhet att framöver drabbas av sjukdom. Oskar Hansson har funnit att förekomst av Lewy bodies, men inte alzheimerpatologi, är associerat med luktstörning. Men också att förekomsten av både Lewy body- och alzheimerpatologi medför en snabbare kognitiv försämring än förekomsten enbart av Lewy bodies eller alzheimerpatologi.

Per Borghammer, Danmark, menade i en följande föreläsning, att patologin vid Parkinsons sjukdom påverkar stora delar av hjärnan men också perifert i autonoma nervsystemet, som uttrycks i icke-motoriska symtom, illusoriskt beskrivet som det så kallade ”isberget” med den synliga, lilla delen med objektiva symtom såsom tremor och hypokinesi, medan den större delen av isberget är osynligt under ytan såsom många icke-motoriska symtom.

Lukt-test angavs sensitivt identifikativt för CNS-störning men ej specifikt för olfaktorisk störning. Det har visats, att klinisk luktstörning vid efterföljande postmortem undersökning av luktdrabbade patienter, ej visar någon specifik patologi i olfaktoriska bulben. Det tolkar man som att luktstörningen mer är ett tecken på en generell CNS-påverkan.

Obstipation vid Parkinsons sjukdom är ett omfattande problem/bekymmer, vars orsak kan bero dels på sjukdomens patologi, dels på faktumet att patienten rör sig mindre, dels på grund av känd medicinbiverkan. Det anges förekomma hos 30–70 procent av personer med Parkinsons sjukdom och definieras som färre än 3 avföringstillfällen/vecka.

Olivier Rascol, Frankrike, tog upp det komplexa och omfattande området smärta vid Parkinsons sjukdom. Detta område genomströmdes också hela konferensen med ett flertal aspekter från flera forskare. Parkinsonsmärta är en stor heterogenitet inom smärtområdet med olika patofysiologier och symtom där samma patient kan ha olika smärtyper. Han delade in, som flera efterkommande föreläsare, parkinsonsmärtan i nociceptiv, neuropatisk och nociplastisk och ansåg att Parkinsons sjukdom uppvisar en förändrad smärtröskel. Hans grupp har undersökt ett flertal läkemedel mot parkinsonsmärta där L-dopa uppvisat en viss effekt, men ej apomorfin eller duloxetin jämfört med placebo. Dock reserve-

rade han sina resultat med att bristen på effekt kan bero på dos, duration, patient eller mätmetod. Detta motsades till viss del senare av **Anna Sauerbier**, Tyskland, som menade att såväl L-dopa, rotigotin-plåster, safinamid som COMT-hämmare uppvisat smärtlindrande effekt. Om patienten uppvisar smärtsamma dyskinesier kan amantadin ha effekt precis som att botox kan ha effekt vid dystoni. Handlar sensationen om neuropatisk smärta kan man använda anti-epileptika, duloxetin, NSAID och/eller oxykodon.

Det pratades också om olika mätmetoder för icke-motoriska symtom såsom ”PD NMS Questionnaire” med 30 item med ”yes/no”-alternativ man upplevt under den senaste månaden. Och mer specifik smärtskattning genom smärtskalor såsom ”King’s PD Pain Questionnaire” och den mer kvantitativa skalan för smärtefrekvens och svårighet ”King’s PD Pain Scale”, som dock mest används i studier.

Nestorn inom icke-motoriska symtom, **Ray Chaudhuri**, London, har ju beskrivit en annan taxonomi vid parkinsonsmärta:

- Muskuloskeletal
- Kronisk
- Fluktueringsrelaterad
- Natlig
- Oro-facial vid tuggande
- Ödem/svullnad
- Radikulär

Så många som 92 procent av fluktuerande parkinsonpatienter upplever smärta och 20–40 procent upplever icke-motoriska symtom efter 8–10 år. Det verkar som att smärtperioder samverkar med icke-motoriska symtom i övrigt. Han exponerade också sin ”Dashboard Vitals of PD” – det vill säga en sorts check-lista med antal symtomområden som ska inventeras och som man inte får missa:

Vital 1: Motor symptoms

Vital 2: NMS

Vital 3: Visual, gut & oral health


Vital 4: Bone health & falls

Vital 5: Co-morbidities, co-medication, dopamine side effects

STIMULERING MED HEADSET

Under ett industrisymposium med NeuroStim pratade **Kristen Ade**, Danmark, om icke-invasiv hjärnstamsstimulering för icke-motoriska symtom – CVS (caloric vestibular stimulation). Det är en typ av huvudburet headset som patienter bär på sig och genom denna får en temporär stimulering, som modulerar ”firing” i vestibulära systemet. Den projicerar i sin tur mot hjärnstammen och kan därmed utöva effekt på icke-motoriska symtom. Och en sådan stimulering tycks inte uppvisa några sidoeffekter. Effekten tycks också kvarstå efter det att den direkta stimuleringen upphört, kanske på grund av någon form av plasticitet. Studier pågår med 218 stabila parkinsonpatienter under 12 veckor avseende bland annat smärta, kognition och vaskulära effekter.

När det handlade om att mäta icke-motoriska symtom menade **Alexander Storch**, Tyskland, att ”home diary” ger en suboptimal bild av motoriska symtom jämfört med direkt



God, kontinuerlig dopaminerg stimulering bör vara den bästa förutsättningen för smärtlindring kompletterad med specifika terapier.

klinisk observation. Daglig "off-time" tycks vara det problem som är lämpligast att fånga med "home diary" medan "on-time" med eller utan dyskinesier inte säkert kan dokumenteras med "home diary". Han angav att parkinsonsmärta är vanligt i alla stadier (40–92 procent) och tycks öka med progression av sjukdomen och förekomsten av komplikationer. Vid fluktuerande Parkinsons sjukdom tycks även smärtan fluktuera och vara mer frekvent i "off", framför allt vid "early morning off", utom vid visceral smärta som förekommer mer vid dyskinesier. God, kontinuerlig dopaminerg stimulering bör vara den bästa förutsättningen för smärtlindring kompletterad med specifika terapier. En utmaning är här den förekommande "on"-smärtan.

Ett förödande icke-motoriskt symtom är den kognitiva påverkan och **Daniel Weintraub**, USA, angav ett flertal pågående och planerade studier inom området med olika farmakologiska ämnen:

- Blarcamesine (kalciumpåverkan)
- GRF6021 (plasmafraktioner)
- Ceftriaxone (glutamatpåverkan)
- Ambroxol (glucocerebrosid)
- TAK-071 (muskarinpåverkan)
- Sage (NMDA-modulator)
- CST-103 (beta-2-agonist)
- Neflamapimod (kinasmodulator)

Angelo Antonini, Italien, föreläste på distans och menade, att det finns ett antal icke-motoriska symtom som inte svarar på dopaminerg terapi. Här framstod kognition, hallucinationer, insomning, drömmar, ortostatism, dysfagi, illamående, lukt, svettning som "non-responsive". Många kognitivt påverkade parkinsonpatienter uppvisar också alzheimerpatologi och det finns sannolikt en länk mellan liknande patologier och L-doparesistens.

Goda effekter på icke-motoriska symtom vad gäller livskvalitet (quality of life) med djup hjärnstimulering (DBS) visade **Hadar Dafsari**, Tyskland. Dock upplevde 1/3 bättre effekt med bästa farmakologiska terapi och 50 procent upplever inte någon klinisk förbättring av livskvalitet med DBS. Givet dessa data synes det viktigt med en noggrann selektion av patienter inför eventuell DBS. Preoperativ L-dopa-test prognosticerar ej vilka patienter som får god effekt på livskvalitet. Däremot tycks vikten öka efter DBS hos parkinsonpatienter. Dessa patienter tenderar annars att gå ned i vikt enligt en nyligen publicerad studie av Almeida et al. i Parkinsonism & Related Disorders. Överlevnaden tycktes också öka vid högre postoperativ vikt.

Viktförändringar belystes av **Daniele Urso**, England, där viktförändringar startar redan under prodromalfasen med komplexa, oklara biologiska mekanismer, vilka kan ha en stor påverkan på såväl motoriska som icke-motoriska symtom. Det handlar om intrikata förändringar i orexin, leptin



Det rör sig
många gånger
om att lyssna,
informera och i samråd
med patienten föreslå
behandling.

och ghrelin som reglerar hunger och aptit, men också om minskad lukt/smak, depression och apati. Men också dysfunktion i ventrikeln med pyloruspåverkan och ibland gastropares. Större viktnedgång tycks finnas vid "early" Parkinsons sjukdom.

Synförändringar tycks vara underdiagnostiserat vid Parkinsons sjukdom, vilket belystes av **Larisa Ungureanu**, Rumänien. Synfältsförändringar, nyctalopia, torra ögon, glaucom och visuella hallucinationer är inte ovanligt förekommande.

Håkan Widner, Lund, hade en genomgång av regenerativa terapier där det finns ett viktigt terapeutiskt fönster för både stamcellsterapier och tillväxtfaktorer. Experimentella djurförsök gör att man kan vara försiktigt positiv. Både ersättning av dopaminceller och sjukdomsmodifiering med tillväxtfaktorer tycks kunna ha effekt på icke-motoriska symtom.

Per Odin, Lund, relaterade till en stor engelsk studie på ett större antal parkinsonpatienter om vad man upplevde som de mest störande symtomen det senaste halvåret. Här framstod långsamhet, tremor och stelhet hos de med sjukdomsduration mindre än 6 år. De med längre duration upplevde fluktuationer, humör och dregling som mest besvärande. Terapi med Duodopa (LCIG) har sedan tidigare visat sig ha god effekt på såväl icke-motoriska symtom som livskvalitet i en artikel av bland annat Per Odin i tidskriften *Movement Disorders*. Humör och sömn tycks påverkas särskilt gynnsamt vid nattligt tillägg av COMT till LCIG.

Vid ett industrisymposium pratades om sialorre, som förekommer hos 27 procent av personer med Parkinsons sjukdom, där störningen ökar med tilltagande svårighet av sjukdomen. Saliven har ju funktioner som mjukgörande, enzymatisk och viss anti-infektiös och produceras från spottkörtlar submandibulärt, sublinguallt och i parotis, där den sistnämnda kräver stimulering för sekretion. Konsekvenserna

av sialorre handlar om sväljnings-/språksvårigheter, maceration, dehydrering och sociala problem. Terapin består av antikolinergika, där man måste beakta riskerna för kognitiv påverkan, blodtryck, tandstatus. Skarp terapi utgörs av ultraljudsledd botox-injektion lokalt i körtlarna, som torde inledas då patienten är besvärad av sialorren.

Ray Chaudhuri, England, menade, som så många andra, att Parkinsons sjukdom inte är en "single disease" utan en uppsättning av symtom associerade med icke-motoriska symtom och stelhet. Det finns ett antal kliniska subtyper som är viktiga att identifiera för att individualisera behandlingen. Det innebär bland annat försiktighet med antikolinergika vid den kolinerga subtypen, dopaminagonister vid den serotonerga subtypen och fokus på "the gut" vid den noradrenerga subtypen.

Stort fokus vid dessa två konferensdagar, som handlade om icke-motoriska symtom, lades vid smärta vid Parkinsons sjukdom, dess förekomst, fenotyp, komplexitet, olika patofysiologier och terapier. Men också att som vårdgivare lyssna, lyfta fram problemen, låta patient och anhöriga berätta om sina upplevda problem där icke-motoriska symtom ofta framstår som större, besvärligare och okändare än de motoriska – "to know the unknown" eller snarare "to recognise the unrecognised". Det rör sig många gånger om att lyssna, förklara, informera och i samråd med patienten föreslå behandling. Och inte alltid försöka hitta nålen i höstacken utan snarare hitta höstacken.



JOHAN LÖKK
Professor, överläkare
Karolinska Universitetssjukhuset/
Karolinska Institutet
johan.lokk@regionstockholm.se