

”Knowing the unknown – Parkinson’s hidden disease”

Morgonstund har guld i Lund skulle man kunna travestera det gamla ordspråket. Ett femtiotal morgonpigga deltagare hade valt att starta inte bara morgonen utan 2 dagar åt Parkinsonakademiens konferens om Parkinsons sjukdom. Det är 3:e gången som man arrangerar konferensen och denna gång med ett hybridmöte med färre fysiska deltagare än vanligt men många deltog i stället digitalt. Alltid med tematiserade ämnen och denna gång med fokus på ”Knowing the unknown – Parkinson’s hidden face”.

Maria Swanberg inledde med att belysa RBD (REM sleep behaviour disorder) vid PD genom genetiska studier. Själva definitionen av RBD är förlust av muskeltoni under sömn och en förekomst av utagerande drömmar med vokalisationer och rörelser. Det förekommer hos 0,5 % i populationen men hos personer äldre än 50 år förekommer det hos 1 % med dubbelt så många män som kvinnor. Föreligger det även synukleinopati så är det en stor korrelation med atypisk parkinsonism såsom DLB och MSA. Årligen tycks 6 % utveckla parkinsonism.

Störd sömn i allmänhet är vanligt förekommande vid PD och den progredierar över tid. Hos patienter med PD och RBD tycks dessa ofta ha typen PD rigid/akinesi med mer NMS (non-motor symptoms). Tråkigt nog är progressen hos dessa snabbare med utveckling demens, motoriska problem och fall. Ärftligheten vid RBD är 12 % och liknande siffror uppvisar även DLB.

Många personer med RBD är oroliga över om och när man kommer att utveckla PD. Genom att använda menade s.k. polygena riskscores, som använder en kumulativ genetisk risk, kan det hjälpa till att prediktera risken

för sjukdom. M.S. menade dock att det inte finns några starka ”verktyg” att predicera utfallet än så länge.

Anette Schrag, England, föreläste vidare om prodromal PD där åter igen påpekades att RBD är en stark riskfaktor att utveckla PD. Begreppet ”Neuronal alfa-synuclein disease” blir mer och mer etablerat som engagerat i utvecklingen av parkinsonism som ett övergripande begrepp inom området med en ackompanjerande kaskad av prodromala symtom. Depression, RBD, obstipation, urininkontinens, anxiety, ortostatisk hypotension, hyposmi, erektil dysfunktion är några riskfaktorer, om än oftast mycket generella, och kan ofta också hänga ihop med andra sjukdomar men också det naturliga åldrandet. PD med den genetiska LRRK2 varianten tycks uppvisa färre prodromala icke-motoriska symtom.

Ofta kan en kombination av prodroma symtom ge en bättre riskindikation än ett enstaka symtom till exempel kombinationen hyposmi och anxiety ökar sannolikheten för PD i analogi med att 1+1 ibland kan bli 3.

Om man jämför PD, AD och DLB avseende prodromer skiljer de sig åt i vissa avseenden men de överlappar också, exempelvis är förekomsten av hallucinationer mer typiskt för DLB.



Men vad gör man då med denna information, frågade A.S. retoriskt. Medvetenhet, forskning och försiktig användning av kända data vad gäller att predicera och förutsäga klinisk fenomenologi för patienten torde vara ett bra förhållningssätt.

Fördelar att predicera

- Tidig diagnos
- Starta terapi tidigare
- Delta i studier
- Framtida planering
- Preventiva åtgärder

Nackdelar

- Förödande diagnos
- Försäkringsfaktorer
- Stigma

Autonomi

- Rätten att veta
- Ekonomiskt
- Socialt
- Förstående av processen

Hur ska man då som vårdpersonal agera/informera med riskfaktorer inför en patient dvs "To disclose or not disclose? I resultat från studier tycks det förhålla sig så, att om en terapi finns, vill patienter generellt få besked medan patienten mer sällan vill veta något om ingen terapi finns. Det stämmer överens med erfarenheter och empiri från den kliniska verksamheten och det kan ju vara bra att notera att egna erfarenheter har stöd i forskningsresultat.

Om man informerar:

- Etablera vad patienten vill veta
- Var empatisk
- Förklara tydligt och korrekt
- Kommunika tydligt
- Erbjud stöd och tid och uppföljning
- Diskutera ev. pågående studier

Sammanfattningsvis menade Anette Schrag att:

- Spektrumet av PD prodromer expanderar och biomarkörer börjar bli tillgängliga
- Prediktionsverktygen för PD risk finns men bör användas med eftertanke och bör uppdateras
- Prodromer kan hjälpa med bedömningen och terapi
- Prodromer är mycket individuella

Karolina Poplowska, Polen, pratade i en turbosnabb föreläsning om problem och möjligheter vid PD terapi i stegvisa steg. Som första steg var det kanske självklara att:

- Definiera PD
- Bedöma motor och non-motorsymtom
- Skatta med H&Y, NMSQ

Hon delade upp de non-motoriska typerna i kolinerg; sömn (serotonerg); noradrenerg typ med olika kliniska fenotyper och terapier.

Hon diskuterade ingående sömn och dess olika uttryck vid sömnstörning såsom bl. a insomningsproblem, uppvaknanden, svårighet att upprätthålla sömn. Hör finns det goda data för effekt med olika farmakologiska terapier utöver kognitiva metoder.

Bland flera icke-motoriska symtom tycks osteoporos vara ett dolt problem vid PD med tillhörande ökad risk för frakturer vid balansstörning och fall. Detta bör man vara uppmärksam och observant på och ta ställning till utredning och behandling. Icke-ovanligt är collumfrakturer som ofta är särskilt olyckliga vid samtidig PD och ökar mortalitetsrisken.

Biomarkörer vid neurodegenerativa sjukdomar uppdaterades av Ruben Smith, Sverige. SAA (alfa-synuklein seed amplification assay) tycks vara en god markör för PD och DLB. Det kan ses som en sorts förstärkningsanalys där man i blod, likvor eller saliv/biopsier försöker påvisa små "frön" av felvecklat alfa-synuklein. Biomarkörerna korrelerar neuropatologiskt väl. Och neuropatologin tycks korrelera med en snabbare progression vid DLB.

I hudbiopsier kan man finna alfa-nuklein som tycks korrelera väl med likvorfynd i likhet med att lukt-testet UPSIT korrelerar väl med SAA.

Det finns en positiv utveckling av biomarkörer vid neurodegenerativa sjukdomar såsom:

- CSF alfa-synuklein har en hög diagnostisk korrekthet
- Markörer för MSA börjar komma
- SAA förekommer i perifera vävnader
- Det pågår en utveckling av alfa-synuklein tracers vid PET

Terapier vid NMS

Arrangören Per Odin pratade om olika kontinuerliga terapier vid icke-motoriska symtom (NMS). Principen vid dessa terapier är att man vill efterlikna hjärnans fysiologiska, kontinuerliga process och undvika pulsativ terapi som blir resultatet vid vanlig oral terapi när buffertkapaciteten i neuronerna sviktar. Det anges nu att 2/3 av de icke-motoriska besvären tycks kunna reduceras vid kontinuerlig pumpterapi. Det gäller för intestinal pumpterapi med L-dopa men även vid subkutan Apomorfina pump föreligger en sådan gynnsam effekt. Det föreligger i sin tur en god korrelation mellan en förbättring av NMS och QoL (Quality of Life). Och denna positiva effekt på QoL torde ju rimligen vara den viktigaste effekten för patienten.

Man har också gjort pumpstudier nattetid med goda effekter på NMS och goda effekter på patienter med RLS. Den relativt nya metoden med subkutan pump med L-dopa (fosfolevodopa/foscarbidopa) nattetid har visat sig ha god effekt på sömn och även nocturi, som ofta är ett besvärande problem hos PD patienter. Generellt vid alla pumpterapierna erhålls den bästa NMS-effekt på sömn. L-dopa infusion tycks ha bäst effekt på sömn/fatigue, gastro-intestinala symtom, humör och 24 timmars terapi har bättre effekt på sömn än 16 timmars terapi. Men det tycks som att de flesta NMS får en gynnsam förbättring.

I en uppföljning på 150 patienter från det svenska PD registret med intestinal pumpterapi är det enbart 13 % som avbryter. Då tycks det oftast vara problem med själva tuben eller stomat. Sannolikt kan NMS, inte minst sömnproblem, vara en indikation på att starta pumpterapi.

DLB förekommer i studier hos 10-20 % men epidemiologiskt hos 5 % och kliniskt mellan 0-24 %, vilket tyder på att DLB är underdiagnostiserat menade Elisabeth Londos. De typiska PD symtomen uppkommer först vid genuin PD i motsatt till debuten vid DLB som uppvisar parkinsonism och kognitiv nedsättning först. Neuropatologiskt förekommer alfa-synuklein i multipla organ vid DLB.

Minnesproblem är inte det stora problemet vid DLB utan visuospatiala störningar i den kognitiva profilen. En långsam mental förmåga och svårigheter med siffror och kalkyleringar är framträdande. Ofta döljs den kognitiva nedsättningen bakom de typiska Parkinson-symtomen.

En vanligt förekommande ortostatiskt hypotoni vid DLB kan påverka den cerebrala perfusionen och därmed påverka CNS förmågan. Ett ofta dolt symptom är en faryngeal dysfagi som ibland yttrar sig som nattlig hosta och kan leda till aspiration och pneumoni och i förlängningen död. Även variationer i vakenhet med episodisk

konfusion är vanliga och bör observeras som varningstecken på diagnosen DLB.

ICD (impulse control disorder) är inte ovanligt förekommande hos PD patienter med dopaminerg terapi särskilt med dopaminagonister såsom ropinirol och pramipexol. Det kan handla om bla patologiskt spelande, överdriven sexualism, köpande, ätande, hoarding, hobbyism, pundande och förelästes om av nydisputerade Mirjam Wolfschlag, Lund.

Terapeutiskt bör man minska doser av PD mediciner o/e seponera om möjligt från dopaminagonister och i nästa steg levodopa. Viss effekt har påvisats av quetiapin och klopazepam men även av intestinal L-dopa pumpterapi och DBS. Den uttalade och obesvarade frågan under föreläsningen var varför hon hade med sig en våldresserad och tyst hund vid podiet. Ingen scenskräck där inte!

En mer biologisk definition av PD kan komma framöver menade Irena Rektorowa, Tjeckien genom att visualisera den cerebrala neurodegenerationen. Specifika MR undersökningar kan få en större betydelse framöver. Man kan mäta järninnehållet i specifika delar av CNS, vilka tycks ha en ökad järn deposition vid parkinsonism från i substantia nigra (SN) och därmed ge möjlighet till att erhålla en kvantitativ bedömning. Neuromelanin är engagerad i dopamin- och järnmetabolismen och är möjligt att mäta och minskar vid PD. Men då det är olika innehåll av neuromelanin i olika delar av SN och vid olika parkinsonismer kan man experimentellt differentiera mellan dessa.

Vid DLB har man noterat en atrofi i cerebellum men även en mer generell CNS atrofi som är mer uttalad hos män än hos kvinnor.

I.R. menade att det framöver är viktigt att bedöma kolinerga, noradrenerga och dopaminerga cellförluster i relevanta hjärnstrukturer och också mikrostrukturer av SN och andra regioner för diagnos, differentiering och för att följa en process.

Inget nytt

Nestor inom NMS Ray Chaudhuri, London, började sin föreläsning med att säga att det inte blir några nyheter utan "the same old" i hans föreläsning. Färgförändringar i synen, muskulo-skeletal värk och urinbesvär är områden som förtjänar mer uppmärksamhet. Pesticider används ofta mot ogräs vid golfbanor och utövar en antidopaminerg effekt och visar sig epidemiologiskt öka risken för att utveckla PD om man bor inom 5 km från en golfbana. Epidemiologiskt finns även vissa data att rött vin i större mängder ökar PD risken. Vill man veta och vad detta i så fall kommer att betyda för Frankrike och Kalifornien med sina vingårdar får framtiden visa.

På samma epidemiologiska sätt har man också kunnat notera att det metabola syndromet medför en ökad PD risk utöver risken att utveckla hjärt-kärlsjukdomar.

Ett enkelt blodprov vore naturligtvis önskvärt att ha tillgång till för att diagnostisera o/e följa ett förlopp av PD. Ett steg på vägen är att analysera ämnet fibronektin som i studier visat sig predicera utvecklingen av PD. Det finns i blodet och kroppens vävnader och har bl. a. en vidhäftande och cellmigrerande funktion men utövar även en viktig funktion vid sårsläkning.

För att optimera PD patienterna visade R.C. upp en publicerad "göra-lista" för PD med "Lifestyle vitals":

- Vitamins D,C, B12
- Dairy advice with L-dopa
- H. Pylori testing
- 150 min bespoke physical activity/week
- 2-liter water a day
- Sleep x 7-8 hrs/day
- Cognitive exercise

Lars Timmermann, Tyskland, uppträdde livfullt och engagerat, snarare än föreläste, om DBS och dess funktion vid NMS. STN-DBS har effekt på NMS med olika effekt på olika symtom. Om det samtidigt föreligger "white matter lesions" tycks effekten vara mindre, menade hans kollega Haidar Dasfari. Med nya visualiseringar i samband med DBS kan man på ett individuellt sätt justera elektroderna och stimuleringen så att vissa NMS kan moduleras och optimeras. All DBS måste föregås av omfattande genomgångar med CT-hjärna, L-dopa test, ordentlig fysisk undersökning, inventering av ev. förekomst av ICD, psykiatrisk bedömning innan man överväger operation.

Även transkutan stimulering av n. vagus kan ha effekt på NMS föreläste tyskan Stephanie Jost om. Det handlar om en aurikulär vagal nervstimulering med en extern stimulering via en liten dosa där stimuleringen löper både kranialt och kaudalt. En moderat effekt på depressiva symtom har noterats i en studie och en additiv effekt om det kombineras med farmakologisk terapi. En förbättring i gångförmågan mätt med testet "Timed Up and Go" har också noterats i en studie. Dock har man generellt angett att metoden inte har några tydliga kliniska effekter men metoden är säker och väl tolererad.

Botulinum toxin (BTX) terapi vid NMS var ämnet för Jaroslaw Slowek, Polen, som belyste dregling vid PD där man bör vara försiktig med antikolinerg terapi pga sideoffekter. Det förekommer vid PD hos 10-85 % och ofta tillsammans med dysfagi och dysfoni. Om man använder injektioner av BTX tycks det inte vara någon skillnad i effekt om man använder orienterande ultraljud eller enbart orienterar kliniskt efter anatomiska strukturer. BTX har också god effekt vid neurogen blåsa och vid gastrointestinala problem såsom obstruktion. Vid dystoni har BTX god effekt i 80 % av PD patienter

Screena patienter

Kit Wu, England, hade en översiktlig genomgång av terapier vid autonoma symtom. Besvären finns hos nästan alla PD patienter men är mest uttalad i den noradrenerga PD varianten. K.W. framhöll vikten av att screena alla patienter och gärna använda någon av de skalor som finns bland annat MDS-NMS (Movement Disorder Society – Non-Motor Rating Scale). Ur den stora floran av besvär belystes gastrointestinala symtom med förstoppning där mer vätska, fiberrik mat, träning, farmaka rekommenderades. Vid gastropares rekommenderades små och tätare måltider, lågt fettinnehåll i maten och ev. domperidon.

Även urogenitala besvär förekommer ofta med en överaktiv blåsa, urgency, nokturi där det i första hand rekommenderas blåsträning, bestämda tömningstider.

I andra hand farmakologi med en försiktighet med anti-muskarina medel och hellre använda Betmiga.

Termoregulation hänger ofta ihop med andra autonoma besvär såsom hyperhidros som kan behandlas med BTX eller försiktighetsvis med antikolinergika. I extremfallen kan DBS mot n. subthalamicus användas.

Den ortostatisk hypotensionen (OH) kan vara mycket besvärande där man skiljer på 4 varianter:

- Klassisk OH uppträder inom 3 min av stående
- Fördröjd OH: uppträder efter 3 min av stående
- Initial OH: med duration mindre än 15 sek efter stående
- Fördröjd blodtrycks(BT) återhämtning: avser ett BT fall som återgår till utgångsvärdet mer än 15 sek

Terapeutiskt föreslog hon en stegvis hantering:

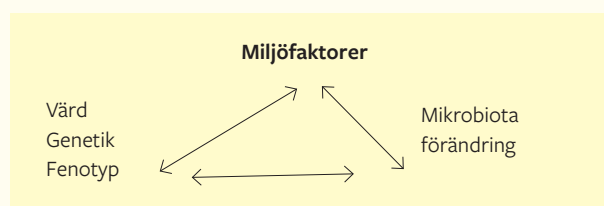
1. Uteslut/ta bort försvärande faktorer ss vätskeförluster, vissa farmaka, inaktivitet, alkoholförbrukning
 2. Icke-farmakologisk terapi med ökat saltintag, högre huvudända under natten, stödstrumpor, träning,
 3. Farmakologisk terapi med NaCl 1 g vid måltid; 0,1-0,2 mg/d ; Midrofin 5-10 mg/d; Droxidopa 300-1200 mg/d; vid postprandial hypotension; Erythropoietin
- Beträffande de sexuella besvären menade K.W. lakoniskt att de kan komprimeras i 3 ord: de är komplikerade.

Begreppet "Repurposing of drugs" med användning av en känd, godkänd medicin på en icke-godkänd indikation är ett hett ämne och Daniele Urso, Italien, beskrev användningen av anti-diabetes medicinen GLP-1, exenatid. Detta ämne upptäcktes hos ökenödlan Gila Monster för länge sedan. Den äter enbart 2-3 ggr/år och har exenatid i sin saliv, som har effekten hos djuret att sakta ned magsäckstömningen. Ett flertal humanstudier har gjorts med exenatid mot AD, PD, DM, KOL, hjärtsvikt där D.U. specifikt belyste studier mot PD. Exenatid passerar BBB (blood-brain-barrier), agerar på astrocyter/mikroglia och förlänger halveringstiden av kroppseget GLP-1 från några minuter till flera dagar. Tyvärr visar humanstudier inga signifikanta effekter på PD av långverkande exenatid men en viss effekt av kortverkande exenatid, dock uppkommer ofta en del GI-besvär. Det förekommer ofta viktreduktion, som sekundärt i sin tur kan ge positiva effekter på fatigue, sömnapné och smärta. Dock kan sköra PD patienter vara olämpliga för exenatid pga en önskad viktnedgång.

Den individuella och betydelsefulla mikrobiotan i GI förelästes av Valentina Leta, Italien. Det har mer och mer framkommit dess betydelse för processen av sjukdomar i allmänhet och PD i synnerhet. Indikationer och studier tyder på en korrelation gut-brain med uppbyggande process av patologi från tarmen, där sannolikt mikrobiotan har en betydelse. Återigen – inget är nytt under solen: "Vi är vad vi äter" sade ju redan filosofen Ludwig Feuerbach på 1850-talet och har även sagts i modern tid av näringsexperten Gillian Mc Keith – "You are what you eat".

Probiotika används ofta för att hjälpa tarmfunktionen och rekommenderas ofta generellt och det handlar också om att tarmbakterierna ska överleva och utöva sin funktion. PD patienter tycks ha pro-inflammatorisk mikrobiota i tarmen. Interventionsstudier med pro-

biotika har enbart funnit goda effekter på obstipation och ej på PD symtom. Framtida studier bör leta efter biomarkörer för mikrobiota för att kunna individualisera studier med mikrobiomer.



Minska stigmat

Att ha sjukdomen PD innebär ofta en stigmatisering, menade Anna Sauerbier, Tyskland. Det handlar om strukturella och sociala orsaker från media, sjukvården, arbetsplatser, sociala normer, familj och vänner. Men också rent biologiskt pga symtomen, psykologiskt och socialt. Allt sammantaget kan dessa faktorer bidra till stigma med känslan av att skämmas, social exkludering, diskriminering o/e en negativ bild i media. Genom utbildning, medvetandegörande av omgivningen, stöd, acceptans, positiv inställning och coping strategier kan patienten hjälpa patienten.

En av de senaste terapierna vid PD symtom är MRgFUS (MR guided focused ultrasound), som är en icke-invasiv, lesionell behandling med en elegant, specifik terapi med ultraljud. Efter terapin blir det initialt ett cm-stort ödem på lesionsplatsen, som över tid minskar till några mm. Patienten är vaken och avrakad på huvudet där neurokirurgen med fokuserat ultraljud koagulerar ett specifikt område i CNS. Kontraindikation är förekomst av aneurysm och om skallbenet är för massivt då det är svårt för ultraljudet att penetrera. Hela proceduren tar 3-4 timmar. Man använder hittills enbart unilateral terapi och främst indikationen essentiell tremor och PD tremor/dyskinesi men har även använts vid neuropatisk smärta i Europa, angav Valtteri Kaasinen, Finland. Vid valet av mål-fokus vid MRgFUS väljer man mellan unilateral VIM eller STN där resultaten på tremor är bättre med STN-fokus. Av alla tremortyperna som åtgärdas så förbättras även såväl QoL som mood. Ingen förändring på kognitionen har påvisats och V.K. ansåg att det snarast vore märkligt om kognitionen förbättrades när man lesionerar ett antal neuron genom terapin. Man har noterat 50% positiva effekter på patienter med OCD, vilket sannolikt är samma effekt man tidigare haft med invasiva lesioner. Hittills har man enbart 5 års uppföljning så långtidseffekter känner man ännu ej till. Framöver bör man studera bilaterala terapier, olika målfokus. Men inget är nytt under solen menade V.K kargt då lesionell terapi är en gammal principiell terapi vid PD och andra åkommor. Jag antar att han avser portugisen Egas Moniz som 1949 fick Nobelpris i medicin för utvecklingen av prefrontal leukotomi/lobotomi vid svåra psykiska sjukdomar.

Hett ämne idag är AI (artificiell intelligens), som är inspirerat av den mänskliga hjärnan menade Abdul Kareem, Förenade Emiraten. AI kan hjälpa oss förstå och skydda de neuron som har inspirerat dem. AI kan bidra till en tidig upptäckt av PD genom att detektera subtila

förändringar i röst, gång, ansiktsuttryck, biomarkörer. Det kan också användas till kontinuerlig monitorering genom bärbara sensorer och smartphones. Det kan innebära en snabbare process vid utveckling av mediciner och identifiera rätt patient vid studier och i kliniken. En försmak av denna science fiction som ju redan är här och igång.

Fatigue är ett förödande symtom som förekommer hos 58-77 % av PD patienter och har 2 komponenter menade Cristian Falup Pecurario, Rumänien:

- Perceptionell med trötthet, utmattning
- Objektiv med nedsatt kapacitet att utföra en kontinuerlig, upprepade aktiviteter

Fatigue är oförutsägbar, svarar dåligt på vila, försämrar dagliga aktiviteter och uppvisar en avsevärd fysisk och mental svaghet med en abnorm, överväldigande energiförlust. Patofysiologiskt har man funnit att störningen i sympatiska nervsystemet vid PD bidrar till fatigue.

Prevalensen ökar med sjukdomsdurationen och kan förekomma hos 50% vid PD debut och bli nästa 70% efter 10 år. Terapeutiskt har man sett viss effekt av rasagilin men osäker effekt kan se vid stimulantia såsom metylfenidat och modafinil. Man rekommenderas dock att pröva dopaminerg terapi med dopaminagonister såsom pramipexol och rotigotin. Trots att akupunktur ofta provas som terapi mot fatigue har man i studier ej funnit någon effekt. Man kan undra om koffein från det så populära högoktaniga RedBull skulle ha effekt? Eller är det enbart vanligt morgontrötta konferensdeltagare som kan få vingar av RedBull?

Betydelsen av 5-2-1 modellen för att konstatera avancerad PD (APD) dvs 5 doser av L-dopa/dag, 2 timmar OFF/dag, 1 timme dyskinesier/dag diskuterades av Filip Bergkvist. Inte alla APD är dock lämpliga för avancerad terapi. Definitionen av APD myntades 2018 med en Delphi konsensus där dock 5-2-1 enbart bedömer motoriska symtom, ej NMS.

Internationell nivå

Denna konferens av ParkinsonAkademin hade en hög vetenskaplig och klinisk profil som mycket väl skulle kunna graderas upp från nationellt till ett internationellt symposium och kunna fungera som ett gott alternativ. Inte minst då de flesta föreläsningarna hölls av engelsktalande föreläsare. Och genomtänkt eller inte – med ett gott genusperspektiv och övervikt av goda kvinnliga föreläsare. Och ett mixat innehåll lite grand som en godispåse med Gott & Blandat – lite surt och lite sött, lite hårt och lite segt, lite experimentellt och lite kliniskt i en balanserad blandning. Och redan vid sittande bord signalerades om en ny godispåse nästa år.



Text JOHAN LÖKK
Överläkare, Professor, Geriatriska Kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset,
Huddinge/Karolinska Institutet
johan.lokk@ki.se