

Tidig diagnos av Parkinsons sjukdom – är det möjligt eller önskvärt?

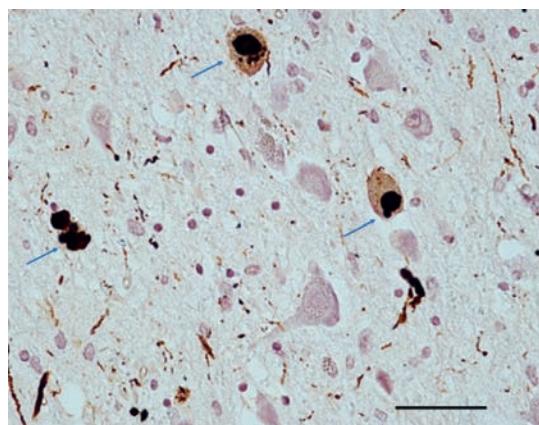
DAG NYHOLM OCH MARTIN INGELSSON

Parkinsons sjukdom är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen. Diagnosen baseras på anamnes och status, ofta månader till år efter symtomdebuten. Tidig diagnos av Parkinsons sjukdom är idag inte möjlig, då det saknas adekvata biomarkörer. I klinisk praxis används dock redan avbildande tekniker, lumbalpunktion och rörelsemätning som stöd för diagnosen, men främst för att differentiera mot andra parkinsonismsjukdomar.

I den här artikeln presenterar vi det aktuella kunskapsläget om patofysiologin samt dagens metoder för diagnostik och behandling av Parkinsons sjukdom och blickar in i framtidens potentiellt förbättrade diagnostik och hopp om sjukdomsmodifierande och neuroprotektiva behandlingar. Det pågår flera studier som troligen kommer att kunna flytta diagnostiken allt tidigare i sjukdomsförloppet, exempelvis genom utveckling av rörelseanalys, hjärnavbildning och analys av markörer i lättillgängliga vävnader som blod och hud. Parallellt pågår utveckling av nya strategier för att antingen stimulera tillväxten eller kompensera bortfallet av celler i substantia nigra eller striatum eller för att motverka den neurotoxiska patologin kring proteinet alfa-synuklein, som är centralt i patogenesen. Med fortsatt utveckling av vård och sjukdomsmodifierande behandlingar kommer tidig diagnos att kunna bli önskvärd. Det ser ut att ljusna vid den komplexa parkinsonshorisonten.

Patofysiologi vid Parkinsons sjukdom

I "An Essay on the Shaking Palsy" från 1817 beskrev den brittiske kirurgen James Parkin-



Figur 1. Lewykroppar (blå pilar) i ett hjärnvävnadssnitt från en patient med Parkinsons sjukdom. Bild: Anish Behere.

son de rörelsestörningar som sedermera kommit att bli kända som kardinalsymtom vid sjukdomen. Knappt hundra år senare, 1912, kunde den tyske neurologen Friedrich Lewy beskriva de förändringar i Parkinsonhjärnan som kommit att kallas "lewykroppar" (figur 1). Det dröjde sedan till 1950-talet innan Arvid Carlsson gjorde sin Nobelprisbelönade upptäckt av att hjärnans dopaminsystem är involverat i rörelsekontroll och därmed vid sjukdomen [1]. Dessa fynd banade väg för den behandling av Parkinsons sjukdom som erbjuder effektiv symtomlindring i tidiga sjukdomsstadier. Mot slutet av 1990-talet kunde brittiska forskare identifiera alfa-synuklein som den centrala komponenten i lewykroppar. Fortsatt forskning under 00-talet har tydligt visat att patologin vid Parkinsons sjukdom är betydligt mer spridd än att bara

SKRIBENTERNA

Dag Nyholm är specialistläkare och docent i neurologi vid Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet, Sverige

Martin Ingelsson är överläkare och professor i geriatrik vid Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet, Sverige.

involvera hjärnans basala ganglier och påverkar, förutom olika delar av hjärnan, även det perifera nervsystemet. Neuropatologen Braak kunde påvisa inlagringar av alfa-synuklein i ventrikelns nervplexa [2], och därefter har olika forskargrupper även kunnat detektera sjukligt förändrade former av proteinet i perifera nerver i kolon [3], submandibularkörtlar [4] och hud [5].

De bakomliggande orsakerna till Parkinsons sjukdom är för majoriteten av patienter okända [6]. För dessa sporadiska fall krävs troligen ett samband mellan genetiska förutsättningar och miljöfaktorer för att sjukdomen ska utvecklas. Ett antal riskgener har beskrivits och man har påvisat att vissa lösningsmedel och bekämpningsmedel är associerade med sjukdomen, medan nikotin och koffein tycks vara skyddande faktorer [7]. Därutöver finns det ett antal gener som i muterade former leder till antingen recessivt eller dominant nedärvda sjukdomsformer, men i dagsläget förklarar sådana genetiska förändringar bara enstaka procent av alla fall (för en översikt, se [8]).

Intressant nog kan även mutationer i SNCA, genen som kodar för alfa-synuklein, leda till dominant nedärvd Parkinsons sjukdom. Denna genetiska bakgrund är dock sällsynt och i dagsläget finns endast sex olika sådana mutationer beskrivna. Vissa av dem har visat sig leda till en formförändrad molekyll, som har en större benägenhet att bilda toxiska oligomera och protofibrillära former av proteinet [9].

Diagnostik av Parkinsons sjukdom i dagsläget

Parkinsons sjukdom är en klinisk diagnos. Ofta räcker det med en kort anamnes och observationer från väntrummet till mottagningsrummet för att upptäcka begynnande parkinsonism. Men detta gäller först när patienten redan haft sina motoriska symtom under några månader, eller till och med år, eftersom symptomen i början av sjukdomen kan vara subtila. Det dröjer ofta upp till ett par år från att patienten söker tills diagnosen ställs [10]. Och när diagnosen väl är ställd är den ganska osäker. Flera studier, bland annat i Finland, har visat att träffsäkerheten inte är bättre än cirka 75 procent hos allmänneurologer [11]. Den vanligaste feldiagnosen är atypisk parkinsonism, särskilt multipel systematrofi (MSA) som kan vara mycket lik idiopatisk Parkinsons sjukdom i början av förloppet. Exempel på andra former av atypisk

parkinsonism är kortikobasalt syndrom (CBS) och progressiv supranukleär paralys (PSP).

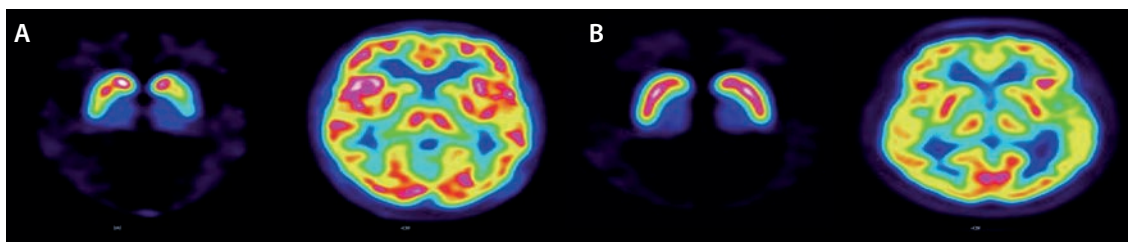
Det finns diagnoskriterier där man kan kontrollera vilka symtom som talar för Parkinsons sjukdom och vilka symtom eller fynd som är ”röda flaggor”, det vill säga talar emot att patienten har idiopatisk Parkinson [12]. Det viktigaste symtomet är bradykinesi. Definitionen är långsam rörlighet och minskning av amplitud eller snabbhet vid upprepade rörelser (t.ex. vid diadokokinesi, handknytningar eller fotledsrörelser) [13].

Vilotremor i en extremitet är ett symtom som avsevärt ökar chansen för korrekt diagnos, men det är viktigt att veta att många patienter med Parkinsons sjukdom aldrig har haft, eller kommer att få, tremor. Den klassiska vilotremorn, som försvinner vid aktivering, är inte specifik för Parkinsons sjukdom och postural tremor kan också förekomma.

När diagnosen ställs är det inte ovanligt att patienten kan berätta att det funnits vissa icke-motoriska sjukdomstecken under en längre tid, ofta många år. Sådana tecken är till exempel nedsatt luktsinne, förstoppning och REM-sömnstörning (att man ropar och slår eller sparkar under drömsömnen) och ingår i den så kallade prodromalfasen av Parkinsons sjukdom. Prodromala symtom kan finnas i upp till flera decennier innan de motoriska symptomen visar sig. De första diagnoskriterierna för prodromal Parkinsons sjukdom har nyligen publicerats [14].

Anamnes och status är alltså i princip tillräckligt för att ställa diagnos, men det rekommenderas att man i vissa sammanhang även utreder med magnetkamera (MR) av hjärnan, främst för att utesluta andra orsaker till patientens symtom, som utbredda lakunära infarkter i basala ganglier eller normaltryckshydrocefalus. Vid osäkerhet om diagnosen används ibland de bildgivande teknikerna SPECT (singelfotonemissionstomografi) eller PET (positronemissionstomografi). Man kan då undersöka förekomst av dopamintransportör (DaT) och få svar på om dopaminsystemet är friskt, som vid essentiell tremor eller neuroleptikainducerad parkinsonism, eller sjukt, som vid Parkinsons sjukdom eller atypisk parkinsonism [15].

Det är svårt att differentiera mellan Parkinsons sjukdom och atypisk parkinsonism, men vid de sistnämnda tillstånden (CBS, MSA, PSP) kan MR och PET ibland påvisa typiska tecken medan lumbalpunktion kan påvisa förhöjda nivåer i cerebrospinalvätska (csf) av neurofilament light (NFL).



Figur 2. PE2I-PET (DAT) och regionalt blodflöde (rCBF) från a) patient med Parkinsons sjukdom och b) frisk individ. Tydligt sänkta DAT-nivåer i parkinsonshjärnan, med mest uttalad förändring på vänster sida. Bild: Torsten Danfors.

Utveckling av diagnostik

Avbildningstekniker

Utvecklingen av avbildande tekniker går snabbt [16]. Bland nya MR-protokoll kan diffusionsviktad MR, funktionell MR och analys av järninlagring nämnas [17]. Studier av maskininläring pågår för analys av stora bildmaterial [18].

Transkranieellt ultraljud kan påvisa hypereogenicitet i substantia nigra vid Parkinsons sjukdom med sensitivitet och specificitet på cirka 0,85 [19].

Scintigrafi av hjärtat, med markören MIBG, används i vissa länder för differentialdiagnostik mellan parkinsonismsjukdomar med ganska god träffsäkerhet, men är troligen något sämre än PET av hjärnan [20].

PET har hittills mest använts för analys av DaT eller andra presynaptiska markörer [21] (figur 2), men utveckling pågår för att mer direkt kunna avbilda patologin. Genom radioaktiv inmärkning av substanser snarlika de som används för att avbilda amyloidinlagring i hjärnan vid Alzheimers sjukdom [22] eller av alfa-synuklein-antikroppar hoppas forskare på att möjliggöra PET-avbildning av lewy-kropparna (för en översikt, se [23]). Denna uppgift innebär dock en särskild utmaning eftersom patologin är intracellulär, men nya tekniska landvinningar kan så småningom göra dessa metoder tillämpbara.

Rörelsemätning

Tack vare det senaste decenniets enorma tekniska utveckling av smarta mobiltelefoner och klockor har rörelsemätning blivit allmänt utbredd. Åtminstone när det gäller stegräkare. Samma teknik, med accelerometer och gyroskop, kan utnyttjas för mer avancerad rörelseanalys. Det hittills mest använda systemet i Europa för Parkinsons sjukdom är PKG-klockan (Parkinson KinetiGraph, Global Kinetics), som kan rapportera långsamma och snabba rörelser samt tremor under en veckas

registrering [24]. PKG-klockan används mer för kontroll av motoriska fluktuationer än för diagnostik och flera liknande system är under utveckling. Rent diagnostisk rörelsemätning kan också bli aktuell framöver, med analys av rörelsemönster antingen vid vardaglig användning av exempelvis mobiltelefoner eller tangentbord [25]. Sensorer i kläder är också under utveckling [26].

Vävnadsmarkörer i cerebrospinalvätska och blod

Intensiv forskning pågår för att utveckla markörer som kan nyttjas för att särskilja Parkinsons sjukdom från essentiell tremor och andra neurodegenerativa tillstånd. Framför allt har ansträngningar gjorts för att med ELISA mäta alfa-synuklein i cerebrospinalvätska och blodplasma. Ett stort antal studier har visat att de totala nivåerna av alfa-synuklein i cerebrospinalvätska är lätt sänkta vid sjukdomen jämfört med hos friska kontrollpersoner, men skillnaderna är inte tillräckligt stora för att kunna utnyttjas diagnostiskt [27]. På samma sätt har inte heller mätningar i blodplasma kunnat påvisa några diagnostiskt meningsfulla nivåskillnader av alfa-synuklein mellan sjuka och friska [27].

I stället har nya system för att mäta särskilda former av alfa-synuklein börjat utvecklas. Genom att, fortfarande med ELISA, selektivt mäta oligomerer och protofibriller av proteinet har man kunnat påvisa förhöjda nivåer i cerebrospinalvätska hos parkinsonspatienter [28] och med ny teknik har man nu i flera studier kunnat påvisa förekomst av så kallade seedningskompetenta former av alfa-synuklein i Parkinson-cerebrospinalvätska [29]. Vidare utveckling och uppföljningsstudier behövs innan dessa tekniker kan börja nyttjas för klinisk rutindiagnostik.

Vävnadsmarkörer i tarm och hud

Tyska forskare kunde 2006 med hjälp av immunfärgning påvisa förekomst av alfa-

synuklein i Meissners och Auerbachs plexa i tarmvävnad från parkinsonpatienter [2]. Ett flertal studier har sedan dess visat att en majoritet av patienter har inlagring av patologiskt alfa-synuklein i nervceller från både tarm- och ventrikelepitel, medan sådana fynd endast sällan görs hos friska kontrollpersoner [30, 31]. Ytterligare studier har visat att parkinsonpatienter ofta även uppvisar nervceller i submandibulariskörtlar [4, 32].

En italiensk forskargrupp kunde 2014 beskriva förekomst av alfa-synuklein i hudens fria nervändar. Genom att använda antikroppar mot särskilda fosforylerade former av alfa-synuklein på tunna snitt från hudbiopsier kunde man påvisa patologiskt protein i samtliga 20 biopsier från parkinsonpatienter, medan ingen av 30 friska kontrollindivider uppvisade sådan reaktivitet [33]. Ytterligare studier från olika forskningslaboratorier har bekräftat att metoden har hög sensitivitet, det vill säga att den är träffsäker för att upptäcka fall med sjukdom [34, 35]. I ytterligare

en studie kunde man dessutom visa att metoden är effektiv för att identifiera sjukdom hos individer med REM-sömnstörning [36]. Utveckling av metoden pågår för att den även på ett effektivt sätt ska kunna särskilja Parkinsons sjukdom från andra alfa-synukleopatier [37].

Se tabell 1 för en sammanfattning av för- och nackdelar med de olika etablerade metoderna och teknikerna under utveckling.

Behandlingsstrategier i dagsläget

Behandlingen av Parkinsons sjukdom är i dagsläget endast symtomlindrande. Dopaminbristen i hjärnans basala ganglier behandlas med dopaminerga läkemedel, oftast med mycket god effekt under de första åren – särskilt mot de motoriska symtomen, men också mot flera icke-motoriska symtom. Levodopa är bäst tolererat och mest effektivt och kan kombineras med enzymhämmande läkemedel och dopaminagonister [38].

Tabell 1.

Metod	Fördelar	Nackdelar
Etablerade metoder		
<i>Hjärnabbildning</i>		
SPECT (DaTscan)	Relativt lättillgängligt	Begränsad sensitivitet/specifitet, sämre upplösning än PET (PE2I)
PET (PE2I)	Högre resolution än SPECT (DaTscan)	Begränsad sensitivitet/specifitet och tillgänglighet
MR	Relativt billigt och lättillgängligt Kan ibland identifiera atypiska former av parkinsonism.	Inga tydliga kännetecken vid Parkinsons sjukdom
Metoder under utveckling		
<i>Rörelsemätning</i>		
PKG-klocka	Icke-invasivt Medger monitorering av förändringar över tid.	Oklar sensitivitet/specifitet för tidiga förändringar Begränsad tillgänglighet
Biomarkörer		
Cerebrospinalvätska	Kan reflektera tidiga biokemiska förändringar i CNS.	Invasivt Hittills ingen markör med tillräcklig sensitivitet/specifitet
Blod/plasma	Mindre invasivt och lättillgängligt	Hittills ingen markör med tillräcklig sensitivitet/specifitet
Vävnadsbiopsier	Hudbiopsi relativt enkel, mindre invasiv och lättillgänglig Hög sensitivitet och specifitet (för α -syn) i gjorda studier	Analys (av α -syn) i hudbiopsi ännu ej standardiserad och etablerad. GI-biopsi invasivt

Behandlingseffekten är bevarad genom hela sjukdomsförloppet, men blir allt kortare med tiden, så att levodopa behöver doseras allt tätare. Dessutom tillstöter med tiden symptom som inte svarar så bra på dopaminerga läkemedel, exempelvis balansrubbningar, led-deformiteter och sväljningssvårigheter.

För patienter med ett smalt terapeutiskt fönster, och därmed behov av tät dosering, uppstår stora svängningar i motoriken (s.k. on-off-fluktuationer). För dessa patienter kan man överväga olika avancerade behandlingsalternativ, som pumpbehandlingar med levodopa [39, 40] eller apomorfin [41] och djup hjärnstimulering (DBS) [42].

Flera icke-motoriska symtom och dopaminerga biverkningar kan behandlas med andra typer av läkemedel, till exempel amantadin mot överörlighet (dyskinesier), klozapin eller kvetiapin mot hallucinationer blodtryckshöjande läkemedel mot ortostatism samt antidepressiva och antidemensläkemedel.

Fysioterapeutiska behandlingsstrategier är viktiga komplement till läkemedelsbehandlingen. Allt fler metoder blir evidensbaserade [43]. Multidisciplinär teambaserad behandling är en fördel för att täcka in så många aspekter av sjukdomen som möjligt. Balans träning, hjälpmedelsutprovning och sväljningsbedömning är potentiellt förebyggande mot till exempel falltrauma.

Utveckling av nya behandlingsstrategier

Även om Parkinsons sjukdom är det neurodegenerativa tillstånd för vilket den bästa terapeutiska arsenalen finns tillgänglig är behandlingarna inte riktade mot underliggande molekylära processer och har därmed troligen heller ingen effekt mot den progressiva nervcellsdöden. Av detta skäl har det alltsedan 1980-talet pågått en utveckling av nya strategier antingen för att stimulera tillväxten och kompensera bortfallet av celler i substantia nigra och striatum eller för att motverka den neurotoxiska proteinpatologi som är central i patogenesen.

Nervcellstransplantation

Redan 1987 utfördes den första transplantationen av fetala mesencefala dopaminproducerande celler till striatum på en parkinsonspatient. Under de nästföljande drygt tio åren utfördes en rad transplantationer av detta slag, men efter att två kontrollerade studier

ej kunnat visa några behandlingsfördelar hos patienter som erhållit transplanterat upphörde dessa försök [44]. Därefter har det skett en preklinisk utveckling av celler baserade på antingen embryonala stamceller eller inducerade pluripotenta stamceller. Den sistnämnda celltypen kan framställas från fibroblaster och skulle därmed kunna medge att patienterna behandlas med nervceller som är baserade på kroppsegna celler, vilket kan tänkas ge immunogena fördelar. Den första transplantationen av kroppsegna stamceller har nyligen beskrivits, men det är ännu för tidigt att säga om patienten haft någon klinisk nytta av behandlingen [45].

Immunterapi

Immunterapi baserad på monoklonala antikroppar har revolutionerat behandlingen av framför allt ett flertal reumatiska och maligna sjukdomar. För sjukdomar i centrala nervsystemet är denna typ av terapi hittills tillgänglig för exempelvis multipel skleros och migrän. Angående neurodegenerativa sjukdomar har utvecklingen hunnit längst för Alzheimers sjukdom, där intravenös behandling med ett par olika antikroppar mot amyloid-beta har visat sig leda till en dramatisk minskning av plackpatologin i hjärnan vid denna sjukdom. En stor pågående fas III-studie kommer att visa om en av dessa antikroppar, lecanemab, även har tillräckligt stor effekt på de kognitiva symtomen för att godkännas som den första behandlingen riktad mot patogenesen vid Alzheimers sjukdom.

En liknande utveckling sker nu för Parkinsons sjukdom. Immunterapi baserad på monoklonala antikroppar mot alfa-synuklein utvärderas för närvarande i kliniska prövningar av AbbVie (ABBV-0805), Astra Zeneca (MEDI1341) och Lundbeck (LU-AF82422) (fas I) samt Roche (prasinezumab). En interimsanalys visade nyligen att prasinezumab efter ett års behandling i PASADENA-studien hade bromsat försämringen av motoriska symptom, mätt med UPDRS-skalan [46]. Ytterligare en antikropp (cinpanemab) har utvärderats i klinisk prövning. Biogen tillkännagav dock nyligen att deras fas II-studie, SPARK, på över 350 parkinsonspatienter misslyckades att påvisa effekt och man avbryter nu därför sin utveckling av immunterapi mot alfa-synuklein. De pågående och avslutade prövningarna kommer att behöva följas av ytterligare fas II- och III-studier innan vi kan ha en bättre uppfattning om huruvida denna typ av behandling effektivt kan motverka

utveckling av symtom och patologi vid Parkinsons sjukdom.

Genterapi

En ytterligare framtida behandlingsstrategi utgörs av genterapi, som hittills framför allt har varit inriktad mot att öka halterna av dopamin eller cellulära tillväxtfaktorer i kritiska hjärnområden.

De första fas I-studierna, som syftade till att öka omvandlingen av dopamin från L-dopa, initierades för drygt tio år sedan och visade att striatala injektioner med adenoassocierat virus (AAV) som är modifierat att uttrycka enzymet aromatiskt aminosyradekarboxylas (AADC-2) inte gav några biverkningar och visade på lovande kliniska effekter [47, 48]. Dessa studier har dock haft open label-karakteristik, det vill säga både patient och behandlade läkare har vetat att aktivt preparat givits, men pågående randomiserade dubbelblindade fas II-studier av Voyager Therapeutics kommer att bättre illustrera den kliniska effekten av denna behandling.

En annan genterapeutisk strategi, också inriktad på att öka halten av dopamin i de basala ganglierna, utnyttjar i stället injektion av lentivirus som, förutom AADC-2, även uttrycker två andra centrala enzym i dopaminsyntesen-tyrosinhydroxylas (TH) och GTP-cyklohydrolas I (GCH1). Denna behandling, som går under namnet Prosavin och har utvecklats av Oxford BioMedica, har genomgått en fas I- och fas II-studie [49] med lovande kliniska effekter vid uppföljning upp till åtta år efter behandling [50]. Dock har inte heller denna studie innehållit en placeboarm och man strävar nu efter att utvärdera en optimerad form av virusvektor i en framtida placebokontrollerad fas IIb-studie.

Virus-(AAV)-medierat uttryck av genen för tillväxtfaktorn neurturin (NTN) i putamen och substantia nigra har också utvärderats i fas I- och II-studier, men inte visat sig leda till någon tydlig klinisk nytta [51]. I flera studier har i stället en annan tillväxtfaktor, glial-derived neurotrophic factor (GDNF), uttryckts – också genom intrakraniella injektioner i putamen med AAV som bärarvirus (för en översikt, se [52]).

I ytterligare genterapistudier har glutaminsyradekarboxylas (GAD) tillförts den subtalamiska kärnan med hjälp av AAV, och även då dessa placebokontrollerade studier visat lovande resultat har metoden inte kommit att följas upp med ytterligare kliniska prövningar [53].

Effektiv terapi kräver tidig behandlingsstart

Insikten om att 30–70 procent av de dopaminproducerande cellerna i mellanhjärnan har förlorats redan vid diagnostillfället [54–56] ställer krav på nya metoder för att identifiera Parkinsons sjukdom på ett så tidigt stadium som möjligt. En möjlighet erbjuds genom att många av våra patienter under en lång tid, ofta flera år, före diagnos upplevt ett eller flera så kallade prodromalsymtom. Ofta förekommer nedsättning eller bortfall av luktsinnet, förstoppning eller depressiva besvär. Anhöriga kan även beskriva att patienterna under lång tid varit motoriskt oroliga under sömn och då även uppvisat ett ropbeteende, REM-sömnstörning.

För att i framtiden möjliggöra insättning av neuroprotektiv behandling på ett prodromalstadium av sjukdomen kommer det vara centralt att ha pålitliga biomarkörer. Av de markörer som vi redogjort för ovan är i nuläget analys av seedningskompetent alfa-synuklein i cerebrospinalvätska och fosforilerat alfa-synuklein i hud de mest lovande metoderna. Vi tror att man så småningom kommer att kunna utnyttja någon, eller båda, av dessa metoder för att tillsammans med vissa kliniska parametrar definiera deltagare till kliniska prövningar för att redan på ett prodromalstadium av Parkinsons sjukdom kunna initiera potentiellt neuroprotektiva strategier.

Etiska aspekter

För att nu återknyta till rubrikens fråga kring tidig diagnos av Parkinsons sjukdom – är det möjligt eller önskvärt? – så kan den första delen besvaras med: nej, inte i dagsläget. Och så länge det inte finns någon sjukdomsmodifierande behandling att sätta in kanske det inte heller är önskvärt. Etiska aspekter är inte särskilt väl studerade än, men med tanke på ovan beskrivna framsteg börjar det bli dags att undersöka dessa närmare. Enligt tyska kollegor är majoriteten av patienterna skeptiska till att tidigt få reda på eventuell sjukdomsrisk [57]. Tidig diagnos skulle dock uppskattas av patienterna under förutsättning att sjukvården kan erbjuda livsstilsråd och stöd, i väntan på farmakologiska sjukdomsmodifierande behandlingar.

Konklusion

Tidig diagnos av Parkinsons sjukdom är idag inte möjlig i brist på adekvata biomarkörer.

Men det pågår flera studier som troligen kommer att kunna flytta diagnostiken allt tidigare i sjukdomsförloppet. Och med utveckling av vård och sjukdomsmodifierande behandlingar finns det hopp om att tidig diagnos kan bli önskvärt. Vi är inte där ännu, men det ser ut att ljusna vid den komplexa parkinsonhorisonten.

Dag Nyholm

dag.nyholm@neuro.uu.se

Bindningar: Konsultarvoden från Britannia Pharmaceuticals, NeuroDerm, NordicInfu Care samt föreläsarvoden från AbbVie.

Martin Ingelsson

martin.ingelsson@pubcare.uu.se

Bindningar: Konsultarvoden från BioArctic AB.

Referenser

1. Carlsson, A, et al., On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science*, 1958. 127(3296): p. 471.
2. Braak, H, et al., Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett*, 2006. 396(1): p. 67-72.
3. Leboviev, T, et al., Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease. *Gut*, 2008. 57(12): p. 1741-43.
4. Beach, T.G, et al., Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013. 72(2): p. 130-136.
5. Donadio, V, et al., Skin sympathetic fiber alpha-synuclein deposits: a potential biomarker for pure autonomic failure. *Neurology*, 2013. 80(8): p. 725-732.
6. Kalia, L.V. and A.E. Lang, Parkinson's disease. *Lancet*, 2015. 386(9996): p. 896-912.
7. Ascherio, A. and M.A. Schwarzschild, The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*, 2016. 15(12): p. 1257-72.
8. Bandres-Ciga, S, et al., Genetics of Parkinson's disease: An introspection of its journey towards precision medicine. *Neurobiol Dis*, 2020. 137: p. 104782.
9. Conway, K, et al., Acceleration of oligomerization, not fibrilization, is a shared property of both a-synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: Implications for pathogenesis and therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000. 97: p. 571-576.
10. Plouvier, A.O.A, et al., The diagnostic pathway of Parkinson's disease: a cross-sectional survey study of factors influencing patient dissatisfaction. *BMC Fam Pract*, 2017. 18(1): p. 83.
11. Joutsa, J, et al., Diagnostic accuracy of parkinsonism syndromes by general neurologists. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. 20(8): p. 840-844.
12. Postuma, R.B, et al., MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015. 30(12): p. 1591-601.
13. Bergquist F, N.D, Rörelsestörningar, in *Neurologi*, B.J. Nyholm D, Editor. 2020, Liber p. 405-427.
14. Heinzel, S, et al., Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2019. 34(10): p. 1464-70.
15. Appel, L, et al., Use of 11C-PE2I PET in differential diagnosis of parkinsonian disorders. *J Nucl Med*, 2015. 56(2): p. 234-242.
16. Saeed, U, A.E. Lang, and M. Masellis, Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Front Neurol*, 2020. 11: p. 572976.
17. Fedeli, M.P, et al., Iron deposition in Parkinsonisms: A Quantitative Susceptibility Mapping study in the deep grey matter. *Eur J Radiol*, 2020. 133: p. 109394.
18. Solana-Lavalle, G. and R. Rosas-Romero, Classification of PPMI MRI scans with voxel-based morphometry and machine learning to assist in the diagnosis of Parkinson's disease. *Comput Methods Programs Biomed*, 2021. 198: p. 105793.
19. Tao, A, et al., Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for Detection of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound Med Biol*, 2019. 45(3): p. 628-641.
20. Brumberg, J, et al., Differential diagnosis of parkinsonism: a head-to-head comparison of FDG PET and MIBG scintigraphy. *NPJ Parkinsons Dis*, 2020. 6(1): p. 39.
21. Kaasinen, V, et al., Presynaptic Striatal Dopaminergic Function in Atypical Parkinsonism: A Metaanalysis of Imaging Studies. *J Nucl Med*, 2019. 60(12): p. 1757-63.
22. Klunk, W.E, et al., Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 2004. 55(3): p. 306-319.
23. Sehlin, D., S. Syvanen, and M. faculty, Engineered antibodies: new possibilities for brain PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46(13): p. 2848-58.
24. Woodrow, H, et al., A blinded, controlled trial of objective measurement in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 2020. 6(1): p. 35.
25. Ancona, S, et al., Wearables in the home-based assessment of abnormal movements in Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *J Neurol*, 2021.
26. Alt Murphy, M, et al., An upper body garment with integrated sensors for people with neurological disorders - early development and evaluation. *BMC Biomed Eng*, 2019. 1: p. 3.
27. Parnetti, L, et al., CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2019. 18(6): p. 573-586.
28. Hansson, O, et al., Levels of cerebrospinal fluid alpha-synuclein oligomers are increased in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2014. 6(3): p. 25.
29. Shahnawaz, M, et al., Development of a Biochemical Diagnosis of Parkinson Disease by Detection of alpha-Synuclein Misfolded Aggregates in Cerebrospinal Fluid. *JAMA Neurol*, 2017. 74(2): p. 163-172.
30. Leboviev, T, et al., Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PLoS One*, 2010. 5(9): p. e12728.
31. Sanchez-Ferro, A., et al., In vivo gastric detection of alpha-synuclein inclusions in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015. 30(4): p. 517-524.
32. Adler, C.H., et al., Submandibular gland needle biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *Neurology*, 2014. 82(10): p. 858-864.
33. Donadio, V, et al., Skin nerve alpha-synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology*, 2014. 82(15): p. 1362-69.
34. Donadio, V, et al., Skin nerve misfolded alpha-synuclein in pure autonomic failure and Parkinson disease. *Ann Neurol*, 2016. 79(2): p. 306-316.
35. Rodriguez-Leyva, I, et al., alpha-Synuclein inclusions in the skin of Parkinson's disease and parkinsonism. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014. 1(7): p. 471-478.
36. Gibbons, C.H, et al., The diagnostic discrimination of cutaneous alpha-synuclein deposition in Parkinson disease. *Neurology*, 2016. 87(5): p. 505-512.
37. Zange, L., et al., Phosphorylated alpha-synuclein in skin nerve fibres differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Brain*, 2015. 138(Pt 8): p. 2310-21.
38. Group, P.D.M.C., et al., Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*, 2014. 384(9949): p. 1196-205.
39. Wirdefeldt, K, P. Odin, and D. Nyholm, Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *CNS Drugs*, 2016. 30(5): p. 381-404.
40. Senek, M., E.I. Nielsen, and D. Nyholm, Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. *Mov Disord*, 2017. 32(2): p. 283-286.
41. Katzenschlager, R, et al., Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021. 83: p. 79-85.

-
42. Marsili, L, et al., Parkinson's disease advanced therapies - A systematic review: More unanswered questions than guidance. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020.
 43. Qing, H, et al., Lrrk2 phosphorylates alpha synuclein at serine 129: Parkinson disease implications. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009. 387(1): p. 149-152.
 44. Lindvall, O, Treatment of Parkinson's disease using cell transplantation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2015. 370(1680): p. 20140370.
 45. Schweitzer, J.S, et al., Personalized iPSC-Derived Dopamine Progenitor Cells for Parkinson's Disease. *N Engl J Med*, 2020. 382(20): p. 1926-32.
 46. Pagano, G, PASADENA: A Phase II study to evaluate the safety and efficacy of prasinezumab in early Parkinson's disease: Part I Week-52 results, in 24th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2020: Virtual Conference.
 47. Christine, C.W, et al., Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology*, 2009. 73(20): p. 1662-69.
 48. Mittermeyer, G, et al., Long-term evaluation of a phase I study of AADC gene therapy for Parkinson's disease. *Hum Gene Ther*, 2012. 23(4): p. 377-381.
 49. Palfi, S, et al., Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*, 2014. 383(9923): p. 1138-46.
 50. Palfi, S, et al., Long-Term Follow-Up of a Phase I/II Study of ProSavin, a Lentiviral Vector Gene Therapy for Parkinson's Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev*, 2018. 29(3): p. 148-155.
 51. Bartus, R.T, et al., Advancing neurotrophic factors as treatments for age-related neurodegenerative diseases: developing and demonstrating "clinical proof-of-concept" for AAV-neurturin (CERE-120) in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2013. 34(1): p. 35-61.
 52. Kirik, D, et al., Gene therapy for Parkinson's disease: Disease modification by GDNF family of ligands. *Neurobiol Dis*, 2017. 97(Pt B): p. 179-188.
 53. LeWitt, P.A., et al., AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol*, 2011. 10(4): p. 309-319.
 54. Lang, A.E. and A.M. Lozano, Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*, 1998. 339(15): p. 1044-53.
 55. Dauer, W. and S. Przedborski, Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 2003. 39(6): p. 889-909.
 56. Fearnley, J.M. and A.J. Lees, Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 1991. 114 (Pt 5): p. 2283-301.
 57. Schaeffer, E, et al., Patients' views on the ethical challenges of early Parkinson disease detection. *Neurology*, 2020. 94(19): p. e2037-e2044.

Summary

Early diagnosis of Parkinson's disease – is it possible or desirable?

Here we present the current state of knowledge regarding pathophysiology, diagnostics and therapies for Parkinson's disease. Ongoing efforts to develop improved diagnostic tools and treatments for neuroprotection and disease modification are also discussed. For example, movement analysis, brain imaging and assessment of markers in cerebrospinal fluid or skin biopsies have shown promise for early disease detection. In parallel, strategies to restore the cell loss in substantia nigra / striatum or to counteract the neurotoxicity induced by α -synuclein, a protein central to the pathogenesis, are being evaluated. As novel efficacious therapies become available the need for better diagnostic biomarkers will increase.