

4 # 22/8 - 2023 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

DIAGNOS



- **Identifiering av Parkinsons.**

Hjärnabildningstekniken magnetencefalografi (MEG) tillsammans med beräkningsmodeller av hjärnan ger en mer omfattande förståelse av hur neurala nätverk i hjärnan påverkas av sjukdomar som Parkinsons sjukdom. Detta möjliggör bättre diagnostik av patienter och kan bana väg för effektivare behandlingar i framtiden. Det är slutsatsen i en studie som genomförts av KTH-forskarna Pascal Helson och Arvind Kumar i samarbete med kollegor från Karolinska Institutet, National MEG facility (NatMEG) och Köpenhamns universitets-sjukhus.

Dagens diagnostik och behandling av Parkinsons sjukdom omfattar inte bedömning av sensoriska symtom, utan stor vikt läggs istället vid de motoriska delarna av hjärnan. Men genom att använda MEG-tekniken lyckades Helson och hans kollegor studera delar av hjärnan som sällan undersöks för hjärnsjukdomar. Forskarna tittade på hela cortex (den grå substansen precis under vårt skallben) och fann att patienter som har utvecklat Parkinsons sjukdom har skador fördelade över hela hjärnan. De största sjukdomsrelaterade förändringarna sågs i hjärnans sensoriska regioner. De fann att fluktuationerna i hjärnaktiviteten var mycket långsammare hos patienter med Parkinsons

sjukdom än hos friska individer. Den långsammare fluktuationen tyder på dålig kommunikation mellan nervcellerna, vilket är resultatet av en obalans i neurotransmittorerna, som överför kemiska "meddelanden" från en nervcell till nästa målcell. Forskarnas nya hypoteser, om de bekräftas kan, om de bekräftas, bidra till en mer detaljerad bedömning av patienter med Parkinsons sjukdom. **Källa: Neurologi i Sverige respektive Helson, P., Lundqvist, D., Svenningsson, P. et al. Cortex-wide topography of 1/f-exponent in Parkinson's disease. npj Parkinsons Dis. 9, 109 (2023).**

- **Hastigheten på gång avslöjande**

Parkinsons sjukdom kan upptäckas via långsam gånghastighet sju år tidigare än vad som är normalt. Det visar en stor studie på över 100 000 briter som via UK biobank visat att av de med långsammast gånghastighet insjuknade omkring 200 i Parkinson efter sju år. "Såvitt vi vet är detta den första demonstrationen av det kliniska värdet av accelerometerbaserade biomarkörer för prodromal (period då de första känningarna märks) Parkinsons sjukdom i den allmänna befolkningen. Våra resultat visade att en minskning av accelerationen före diagnos var unik för Parkinsons sjukdom och observerades inte för någon annan störning som vi undersökte" säger Cynthia Sandor, en av författarna. **Källa: Nat Med. 2023 Jul 3. Wearable movement-tracking data identify Parkinson's disease years before clinical diagnosis. Ann-Kathrin Schalkamp , Kathryn J Peall , Neil A Harrison , Cynthia Sandor.**

- **Biomarkörer för tidigare diagnos.**

Parkinsons sjukdom (PS) börjar troligen 10-15 år före de första symptomen blir tydliga vilket öppnar ett fönster i tid för att diagnosticera och starta behandling betydligt tidigare än idag. De tidigaste symptomen liknar dock de som finns för andra sjukdomar vilket gör det svårt att idag ge en korrekt diagnos. Pågående kliniska försök

4 # 22/8 - 2023 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

med möjliga nya nervskyddande mediciner indikerar att de troligen är mest effektiva om de kan initieras tidigt, innan nervskadorna har blivit för allvarliga och inte kan repareras. Det är ett tydligt behov av biomarkörer som kan bidra till en tidigare och mer korrekt diagnos men sådana biomarkörer saknas idag. Det här projektet fokuserar därför på att hitta nya metoder för att kunna ge en tidig och korrekt diagnos av PS-relaterade sjukdomar, helst innan tydliga symptom har hunnit utvecklas, och som kan identifiera vilka som kan ha nytta av en viss behandling. Forskarna kommer att använda biomarkörer i ryggvätska och blod och nya metoder för så kallad MRI och PET skanning av hjärnan för att förbättra diagnostiken. I detta projekt kommer de under det kommande året fokusera sina krafter på nya PET-tekniker som kan detektera synapsförlust och tau patologi, men även på en lovande ligand för α -synuklein patologi. De fokuserar även på s.k. aggregations metoder (RT-QuIC) som kan mäta patologiskt α -synuklein i ryggvätska och hudbiopsier. På samma sätt vill de också hitta bättre metoder för att kunna identifiera vilka med PS som kommer att utveckla icke-typiska symptom som demens och metoder för att identifiera de med PS som skulle ha nytta av mer personspecifika terapier. Till sist söker de också att utveckla biomarkörer som kan användas för att se tidiga effekter av sjukdomsmodifierande behandling och som kan avgöra om en ny läkemedelskandidat når sitt mål och uppnår önskad effekt. **Oskar Hansson, Lunds universitet, har erhållit 500 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet "Biomarkörer för Parkinson-relaterade sjukdomar – fokus på PET och RT-QuIC för detektion av patologiskt alfa-synuklein".**

ORSAK OCH BEHANDLING

- **Parkinsons sjukdom och dess orsak**
Forskare vid Helsingfors universitet har visat att förekomst av vissa stammar av *Desulfovibrio*-

bakterier tarmen i de flesta fall är den troliga orsaken till Parkinsons sjukdom.. Dessa bakterier sprider sig till människor från omgivningen. De finns i marken, i vatten och i vanlig mat och är nästan omöjliga att undvika. Det tar många år innan förekomsten av bakterierna utvecklas till Parkinsons sjukdom.. De första symptomen kan dock uppträda redan tio år innan sjukdomen har utvecklats så man kan ställa en diagnos. Förhoppningen är att upptäckten ska göra det möjligt att identifiera personer som har en hög halt av bakterierna för att kunna sätta in tidig behandling. "Våra fynd gör det möjligt att screena för bärare av dessa skadliga *Desulfovibrio*-bakterier. Följaktligen kan de inriktas på åtgärder för att ta bort dessa stammar från tarmen, vilket potentiellt kan lindra och bromsa symptomen hos patienter med Parkinsons sjukdom. När *Desulfovibrio*-bakterierna väl har eliminerats från tarmen bildas inte längre α -synukleinaggregat i tarmcellerna, varifrån de färdas mot hjärnan via vagusnerven som prionproteiner", sammanfattar professor Per Saris från Helsingfors universitet. **Källa: Vy A. Huynh, Timo M. Takala, Kari E. Murros, Bidhi Diwend and Per E. J. Saris. *Desulfovibrio* bacteria enhance alpha-synuclein aggregation in a *Caenorhabditis elegans* model of Parkinson's disease. *Front.Cell.Infect. Microbiol.*, 01 May 2023, Sec. Molecular Bacterial Pathogenesis, Volume 13 – 2023**



PARKINSONFONDEN *

Hennes Majestät Drottning Silvia, beskyddare av ParkinsonFörbundets Forskningsfond.
Parkinsonfonden, Box 24217, 104 51 Stockholm, Tel: 010 - 332 2262, Pg: 90 07 94-9 Bg: 900-7949
www.parkinsonfonden.se

4 # 22/8 - 2023 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

- **Barndomstrauma och Parkinson.**

Barndomstrauma har visat sig vara associerat med negativa hälsoeffekter som kan vara livet ut. Effekterna av trauma har tidigare inte utvärderats i en population av Parkinsons sjukdom (PD). Målet med denna studie var att kartlägga individer med PD för att utvärdera om intensiteten av barndomstrauman är associerad med individuella symtom, sjukdomens övergripande svårighetsgrad eller livskvalitet. En internetbaserad observationsundersökning utformades för att utvärdera modifierbara variabler associerade med PD-progression. I denna tvärsnittsanalys användes negativa barndomsupplevelser (ACEs) som ett mått på barndomstrauma, patientrapporterade utfall i PD för det primära måttet på PD-allvarlighet och Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Global för livskvalitet (QoL). Sjuhundratolv av 900 deltagare (79%) svarade på frågorna relaterade till barndomstrauman. Bland de tillfrågade minskade livskvaliteten när incidensen av barndomstrauman ökade. Individer med ACE-poäng 4 eller högre rapporterade större symtomsvårighet för 45 % av de testade variablerna, inklusive apati, muskelsmärta, sömnlighet under dagtid, restless leg syndrom, depression, trötthet, förståelse och ångest ($p < 0,05$) jämfört med individer med trauma poäng på noll. Dessa data tyder på att barndomstrauma är associerat med en mild ökning av den totala patientrapporterade PD-allvarligheten, särskilt humör och andra icke-motoriska och motoriska symtom. Även om sambanden var statistiskt signifikanta, var effekten av trauma mindre robust än tidigare beskrivna prediktorer för svårighetsgrad, såsom kost, träning och social anknytning. Framtida forskning bör försöka inkludera fler olika populationer, försöka förbättra svarsfrekvensen för dessa känsliga frågor, och, viktigast av allt, avgöra om de negativa utfallen i samband med barndomstrauma kan mildras med

livsstilsförändringar, psykosocialt stöd och intervention i vuxen ålder. **Källa:Indu Subramanian et al., Childhood Trauma and Parkinson Disease: Associations of Adverse Childhood Experiences, Disease Severity, and Quality of Life, Neurol Clin Pract, 2023 Apr;13(2):e200124.**

- **Utvärdering av tremorbehandling**



Talamotomi är ett neurokirurgiskt ingrepp mot svårbehandlade skakningar, tremor. Metoden, som utvecklades på 1950-talet, innebär att delar av talamus (en del av hjärnan) förstörs. Den har nackdelen att den har vissa risker t ex infektionsrisk och risk att förstöra annan vävnad. Magnetresonanstomografi-styrt fokuserat ultraljud (FUS) har tidigare visat sig ha korttidseffekt vid tremorlindring och utgör låg risk. Långtidsutvärdering har däremot saknats.

En forskargrupp från Haifa, Israel med lång erfarenhet av att behandla tremor med unilateral (ensidig), FUS talamotomi hos patienter med tremordominant Parkinsons sjukdom (TDPD) rapporterar resultatet av FUS-talamotomi hos TDPD-patienter efter 1-5 års uppföljning. Man studerade tremor-reduktion utvärderad med Clinical Rating Scale for Tremor (CRST) och Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS del III) totalt i den av tremor påverkade kroppsdelen samt uppgifter om säkerhet.

4 # 22/8 - 2023 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

Tjugosex TDPD-patienter fullföljde 1-5 års uppföljning (medianuppföljning 36 månader) Medianåldern var 60 år (intervall 46-79) och medianmedianvärdet för sjukdomsduration 6 år (intervall 2-16). Initialt resulterade behandlingen i en 100 % förbättring av tremor i den behandlade armen hos 23 patienter och i en 90 % förbättring hos 3 patienter. Hos 15 patienter med benskakningar, 2 patienter med hakskakningar och 1 patient med huvudskakningar förbättrades tremor signifikant. Upp till 5 år minskade median CRST-poäng, median UPDRS-poäng, totalt och i behandlad hemikropp, signifikant jämfört med baslinjen ($p < 0,0001$). Hos 2 patienter återkom tremor helt och hos 8 patienter återkom tremorn delvis. Biverkningarna var milda och försvann inom 3 månader. Vid baslinjen fick 4 patienter ingen medicin mot 3 vid den sista uppföljningen och 15 tog inte levodopa mot 9 vid den sista uppföljningen.

Sammanfattningsvis var Unilateral FUS VIM-talamotomi hos TDPD-patienter effektiv och säker och gav långvarig tremorlindring hos de flesta patienter. FUS-talamotomi för tremor kan fördröja initiering av levodopabehandling.

Källa: Alon Sinai et al., Focused Ultrasound Thalamotomy in Tremor Dominant Parkinson's Disease: Long-Term Results, J Parkinsons Dis. 2022;12(1):199-206.

- **Bättre förståelse av orsakerna**

Det övergripande syftet med projektet är att öka förståelsen för orsakerna till Parkinsons sjukdom (PS). Frågeställningarna är huruvida det finns samband mellan: 1. Tillstånd i mag-tarmkanalen som är kopplade till inflammation, förändrad bakterieflora och tarmoperationer och risk för PS. 2. Kostvanor (medelhavskost och antiinflammatorisk kost) och antibiotika och risk för PS. 3. Bakteriefloras sammansättning i tarmen och risk eller debutålder för PS. Forskarna använder konventionella, genetiska och molekylärgenetiska epidemiologiska

metoder såsom familjebaserad studiedesign och s k mendelsk randomiseringsanalys, som ger information om orsakssamband mellan exponering och sjukdom. Data inkluderar 1) den unika befolkningsbaserade databasen ESPRESSO (Epidemiology Strengthened by histoPathology Reports in Sweden) med 6.1 miljoner histopatologiska rapporter från mag-tarmbiopsier från individer i hela Sverige; 2) ett flertal nationella register, t ex patientregistret och läkemedelsregistret; 3) SIMPLER-kohorten (Swedish Infrastructure for Medical Population-Based Life-course and Environmental Research), där ca 39 000 kvinnor och 46 000 män svarade på frågeformulär om kostvanor 1997 och det finns genotypdata för ca 38 000 individer, gensekvensdata från bakteriefloran i tarmen och metabolikdata från tarmen för ca 7 300 individer; 4) Tre stora fall-kontrollmaterial av PS: GEO-PD (Genetic Epidemiology of PD) internationella konsortium. International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC) och 23andMe (med ca 50 000 Parkinsonpatienter och nästan 1 miljon kontrollpersoner).

Sammanfattningsvis kan bättre förståelse av orsakerna till PS ge möjligheter att utveckla nya läkemedel som kan bromsa sjukdomsförloppet, ge en mer individualiserad behandling och hitta åtgärder för att förebygga sjukdomen. **Karin Wirdefeldt, Karolinska Institutet, har erhållit 200 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet "Betydelsen av kopplingen mellan hjärnan och tarmen för Parkinsons sjukdom – epidemiologiska och genetiska studier".**



PARKINSONFONDEN *

Hennes Majestät Drottning Silvia, beskyddare av ParkinsonFörbundets Forskningsfond.
Parkinsonfonden, Box 24217, 104 51 Stockholm, Tel: 010 - 332 2262, Pg: 90 07 94-9 Bg: 900-7949
www.parkinsonfonden.se

4 # 22/8 - 2023 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

FORSKNING I PIPELINEN



- **En metod för att rensa celler från skadliga proteinplack.**

Metoden har tagits fram och prövats i en studie vid Göteborgs universitet. Den sinnrika tekniken skulle i förlängningen kunna öka förståelsen för, och kanske även påverka, neurodegenerativa sjukdomar. Ansamlingar av proteiner, så kallad plack, ackumuleras naturligt i cellerna under åldrandet och är även kopplade till neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers, Parkinsons och Huntingtons sjukdom. Det är dock oklart om placken i sig orsakar sjukdomarna eller inte. I en aktuell studie, publicerad i tidskriften *Nature Communications*, beskrivs en ny experimentell metod som gör placken mottagliga för påverkan på ett sådant sätt att de i praktiken forslas bort från de celler där de kan göra skada. Bakom resultaten står forskare på Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet, under ledning av professor Thomas Nyström, i samarbete med kollegor inom biologiskt åldrande på Max Planckinstitutet i Köln, Tyskland. Enkelt uttryckt tillät tekniken att placken från en cell dirigerades till en annan med hjälp av ett plackbindande protein, vilket gjorde att en cell var fri från plack efter celledelning. Vad man vet är detta första

gången man kunnat visa att plack rent tekniskt kan exporteras från celler på ett kontrollerat sätt.

Efterfrågan på sjukdomsmodifierande behandlingar vid exempelvis Alzheimer och Parkinson ökar, i takt med att befolkningen blir allt äldre och fler individer drabbas. Den aktuella studien öppnar för fortsatt forskning kring den nya metoden. Det kan finnas en möjlighet att konceptet kan användas i framtiden som ett potentiellt nytt terapeutiskt tillvägagångssätt för neurodegenerativa sjukdomar, eller åtminstone för att få en bättre förståelse av dem. Med tanke på brådskan finns det en stark efterfrågan på innovativa behandlingar inom detta område. **Källa: Neurologi i Sverige samt Fischbach, A., Johns, A., Schneider, K.L. et al. Artificial Hsp104-mediated systems for re-localizing protein aggregates. *Nat Commun* 14, 2663 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37706-3>**

- **Fysisk aktivitet minskar risk för kvinnor att utveckla Parkinson.**

Fysisk aktivitet har kopplats till en avsevärt minskad risk för Parkinsons sjukdom (PD) hos kvinnor, visar resultat från en stor, långtidsstudie.

Utredarna fann att bland nästan 99 000 kvinnor som deltog i den pågående E3N-studien hade de som tränade mest upp till 25 % lägre risk för att utveckla PD än de som var mindre aktiva. Resultaten belyser vikten av att träna tidigt i mitten av livet för att förebygga PD senare, sa studieutredaren Alexis Elbaz, MD, PhD, forskningschef på French Institute of Health and Medical Research (Inserm), Paris, Frankrike, till *Medscape Medical News*.

Detta är särskilt viktigt eftersom det inte finns något botemedel eller sjukdomsmodifierande behandlingar. De mediciner som finns syftar till symtomlindring.

PARKINSONFONDEN *

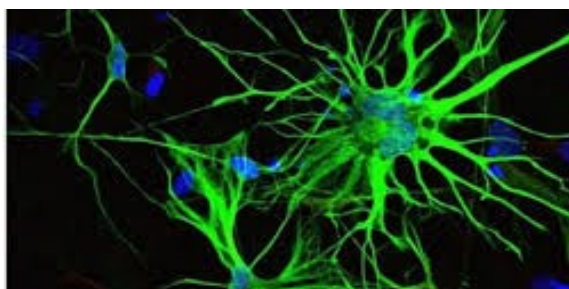
Hennes Majestät Drottning Silvia, beskyddare av ParkinsonFörbundets Forskningsfond.
Parkinsonfonden, Box 24217, 104 51 Stockholm, Tel: 010 - 332 2262, Pg: 90 07 94-9 Bg: 900-7949
www.parkinsonfonden.se

4 # 22/8 - 2023 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

"Att hitta sätt att förhindra eller fördröja uppkomsten av Parkinsons är verkligen viktigt och fysisk aktivitet verkar vara en av de möjliga strategierna för att minska risken," sa Elbaz.

Källa: Medscape Medical News samt Portugal B et al., Association of Physical Activity and Parkinson Disease in Women: Long-term Follow-up of the E3N Cohort Study, 2023 Jul 25;101(4):e386-e398.

- **Hur olika celltyper bidrar till utveckling av Parkinsons sjukdom**



Målet med gruppens forskning är att förstå hur olika celltyper bidrar till Parkinsons sjukdom. Forskarna är främst intresserade av hur hjärnans vanligaste stödjeceller, astrocyterna, påverkar sjukdomsförloppet, men de studerar även astrocyternas samspel med nervceller och mikroglia. Intressanta resultat från deras forskningsgrupp visar att astrocyterna påverkar processer som kan leda till spridning av sjukdomen i hjärnan. Genom denna nya infallsvinkel hoppas man kunna identifiera framtida behandlingsstrategier för Parkinsons sjukdom. Deras resultat visar att astrocyter tar upp stora mängder ihop klumpat alfasynuklein, men att de är mycket långsamma när det gäller att bryta ner det intagna materialet, som i stället

ackumuleras inuti astrocyterna. Detta orsakar fel i astrocyternas nedbrytningsstationer och leder till att det intagna proteinet sprids till närliggande celler med olika spridningsmekanismer. Till exempel kontakter astrocyterna varandra med tunna trådlika utskott (nanorör) och skickar ut vesiklar med delvis nedbrutet material. För att studera astrocyternas roll för spridning av patologin vid Parkinsons sjukdom använder de i första hand cellkulturer som består av humana astrocyter, mikroglia och nervceller.

En viktig metod för att studera olika spridningsmekanismer mellan cellerna är att filma kulturerna med ett s.k. time-lapse mikroskop. Forskargruppens befintliga time-lapse mikroskop är mycket gammalt och fungerar inte längre så bra. För att kunna fortsätta sina studier var det nödvändigt att skaffa ett nytt mikroskop med film-funktion. Med detta kommer de lätt att kunna följa och dokumentera spridning av alfa-synuklein mellan cellerna under försökets gång.

De är också intresserade av att studera hur olika behandlingar påverkar spridningen av skadligt alfasynuklein över tid.

Anna Erlandsson, Uppsala universitet, har erhållit 200 000 kronor samt 300 000 kronor i apparaturanslag från Parkinsonfonden för projektet "Astrocytes- a possible treatment target to halt Parkinson's disease progression" som ingår i en europeisk multicenterstudie.