

5 # 20/10 - 2023 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

FÖRBÄTTRINGSMÖJLIGHETER

- **Hantera vårdgivarens depression**

Forskningen har visat, att vårdgivarbördan är korrelerad med omfattande motoriska symtom, kognitiv funktionsnedsättning och störd sömn bland personer med PD, men det finns sparsamt med information om hur vårdbördan påverkar prognosen för en patient med PD.

En ny studie visar att patienter med Parkinsons sjukdom (PD) ofta har sämre livskvalitet och fler akutmottagningsbesök när deras vårdgivare är påverkade av depression.

I den retrospektiva kohortstudien inkluderades 454 personer med PD som bodde hemma (medelålder, 67,3 år) och deras oavlönade familjemedlem eller vän som agerade som vårdgivare (medelålder, 65,9 år). Resultaten tyder på att screening för vårdgivares depression och mer stöd är viktigt för hälsan hos patienter med PD och deras vårdgivare, avslutar författarna och tillägger att tillvägagångssätt som hembesök från parkinsonsteam, kognitiv beteendeterapi och omfattande färdighetsträning kan minska vårdgivarnas påfrestning. **Källa: Rudmila Rashid et al., Association of Caregiver Depression Risk With Patient Outcomes in Parkinson Disease, JAMA Netw Open. 2023;6(8):e2327485.**

- **Doft och förebyggande av demens**



Vetenskapen har länge vetat att nedsatt luktsinne kan vara ett tidigt tecken på omkring 70 neurologiska psykiatriska sjukdomar

inklusive Alzheimers sjukdom och andra former av demens, Parkinsons sjukdom, schizofreni samt till och med alkoholism. Men att näsan kanske också kan användas som ingångsväg till förebyggande av minnesförlust, leder plötsligt till spännande nya möjligheter. Forskargruppen i USA genomförde ett projekt omfattande 43 frivilliga män och kvinnor i åldern 60–85 år, som samtliga hade helt normala kognitiva förmågor för sin ålder vid försökets inledning. Deltagarna delades upp i två grupper.

Den aktiva behandlingsgruppen fick elektronisk doftspridare samt patroner med sju olika varianter av eteriska oljor. Den andra gruppen, som fungerade som kontrollgrupp, fick också en doftspridare och eteriska oljor. Men till skillnad från de oljor som den aktiva behandlingsgruppen fick, innehöll kontrollgruppens sju oljevarianter en obetydlig koncentration av de olika dofterna. Försöket pågick i sex månader och när forskarna sedan jämförde de båda grupper möttes de av ett ganska överraskande resultat.

Hos deltagarna i den aktiva behandlingsgruppen hade den kognitiva kapaciteten ökat med inte mindre än 226 procent jämfört med kontrollgruppen. Dessutom berättade deltagarna i den aktiva behandlingsgruppen att de sov betydligt bättre. Forskarna tror själva att deras försök kan visa en enkel och icke-invasiv metod, som använder det sedan länge kända sambandet mellan luktsinne och minne. Forskarnas plan är att sammanställa en liknande studie av personer som redan har diagnostiserats med förlust av kognitiva förmågor.

Källa: Illustrerad Vetenskap och Cynthia C. Woo, Overnight olfactory enrichment using an odorant diffuser improves memory and modifies the uncinatus fasciculus in older adults, Front. Neurosci., 24 July 2023, Sec. Translational Neuroscience, Volume 17 - 2023.

5 # 20/10 - 2023 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

- **Talterapi online via videosamtal**

Talterapi är en mycket effektiv metod för behandling av patienter med Parkinsons sjukdom (PD) med talsvårigheter. Tillgängligheten är dock begränsad. Online talterapi i form av videosamtal har undersökts som ett alternativ för PD-patienter. Målet var att i en prospektiv, jämförande studie utvärdera genomförbarheten och effektiviteten av metoden för PD-patienter. PD-patienter med talsvårigheter delades in i två grupper, talterapi online via videosamtal och personlig terapi på sjukhus, baserat på deras vilja att besöka sjukhuset ofta. Patienterna deltog i 12 sessioner med talterapi, med fokus på andning och fonation. Akustiska bedömningar, auditiv-perceptuell bedömning och rösthandikappindex (K-VHI10) utvärderades vid baslinjen, efter behandlingen och i uppföljningar. Elva patienter inkluderades i studien. En patient från onlinegruppen drog sig ur. Tio patienter avslutade behandlingen (fem i varje grupp) utan att missa en session. De akustiska baslinjemätningarna skilde sig inte mellan de två grupperna. Efter terapin visade båda grupperna en ökning i röstintensitet och förbättring av den totala ljudstyrkan. Förändringen efter behandlingen från baslinjen i de akustiska mätningarna var inte signifikant skild mellan de två grupperna.



Effekten av terapin bibehölls i den uppföljande utvärderingen i båda grupperna. K-VHI10 minskade signifikant från baslinjen till efterbehandlingen och vidare vid uppföljning i båda grupperna, utan signifikant skillnad mellan två grupper. Slutsatsen var att talterapi online via videosamtal är genomförbar hos PD-patienter med talsvårigheter och lika effektiv som personlig terapi. **Källa: Hee Jin Chang et al., Feasibility and efficacy of video-call speech therapy in patients with Parkinson's disease: A preliminary study, Parkinsonism & Related Disorders, Volume 114, September 2023, 105772.**

- **Könsskillnader hos PS patienter**

Av aktuell klinisk och experimentell forskning har framkommit att Parkinsons sjukdom (PS) uppvisar skillnader mellan män och kvinnor vad gäller den kliniska bilden, sjukdomens progress, terapier och terapeutiskt svar. Tidigare resultat inom området har varit splittrade och/eller kontroversiella och det finns en stor brist på kunskaper för att bättre förstå omfattningen och de underliggande mekanismerna bakom sådana könsskillnader. Tillgängliga studier inom området är otillräckliga både ur kliniskt och experimentellt perspektiv, men speciellt ur ett kvinnligt perspektiv. Det finns få longitudinella studier avseende könsskillnader i sjukdomsprogress men också avseende skillnader molekylärt, genetiskt eller terapeutiskt. Således bör det uppmuntras till såväl kliniska som experimentella studier med fokus på könsskarakteristika vid PS och dess könsvariationer för att bättre kunna fånga de olika behoven. Forskarna avser att multimodalt undersöka könsskillnader hos PS patienter med hänsyn till genetik, molekylärt, biomarkörer, kliniska fenotyper, terapival, terapivar, progress och långtidsprognos. De kommer att använda sig av longitudinella data från 421 PS patienter (145 kvinnor/276 män) från Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI). Dessa data från PPMI är en av de

5 # 20/10 - 2023 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

största, valida och mest omfattande internationella kohorterna som följt PS patienter sedan 2011. Man har använt standardiserade protokoll för datainsamling av både kliniska data och biomarkörer. Genom att på så sätt erhålla kunskap om könsvariationer vid PS, är deras övergripande mål att använda dessa fynd till att utveckla interventioner och nytänkande program i en nära framtid som direkt ska möta de specifika behov som män och kvinnor har. **Johan Lökk, Karolinska Institutet, har erhållit 350 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet "Male and Female Parkinson's Disease Patients: Differences in biomarkers, clinical subtypes, therapies, and progression"**

NYA METODER

- **Bättre analysering och dess orsak**
Bättre och tydligare data hjälper oss att förstå hur omfattande lokala nätverk i hjärnan påverkas hos patienter. 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-forskare i samarbete med kollegor från Karolinska Institutet och Köpenhamns universitetssjukhus. 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. Detta är förvånande med tanke på att Parkinsons sjukdom inte är känd för att påverka sinnen exempelvis synen. De fann även att fluktuationerna i hjärnaktiviteten var mycket långsammare hos patienter med Parkinsons

sjukdom än hos friska individer, vilket tyder på dålig kommunikation mellan nervcellerna. Detta är resultatet av en obalans i neurotransmittorer, som överför kemiska "meddelanden" från en nervcell till nästa målcell.

Källa: KTH och 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).

- **Ny spatial omiks-metod skapad**
"Omik" är ett samlingsnamn på en stor grupp metoder som på senare tid börjat användas för att mäta till exempel hur mycket alla gener är påslagna i en viss cell under vissa förhållanden (transkriptomik) eller studera förändringar i cellens innehåll av proteiner (proteomik). Forskare vid Uppsala universitet, Stockholms universitet och KTH, har lyckats skapa en ny spatial omiks-metod. Genom att kombinera två komplexa tekniker som vanligtvis används separat – avbildande masspektrometri, MSI, och spatial transkriptomik, SRT – har man tagit ett viktigt steg inom forskningen om biologiska vävnader.



– Vår metod kan avbilda både lågmolekylära metaboliter, till exempel hjärnans signalsubstanser och RNA-transkript – i samma biologiska vävnadssnitt – utan att kompromissa med kvaliteten eller noggrannheten i resultaten. Resultaten av studien har potential att förändra fältet för spatial biologi och sjukdomsforskning, säger Per Andrén, professor i avbildande

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

5 # 20/10 - 2023 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

masspektrometri vid Uppsala universitet och en av studiens författare.

Metoden, framgångsrikt exemplifierad med vävnadssnitt från både möss och människors hjärnor, inriktades på signalsubstanser och deras roll i Parkinsons sjukdom.

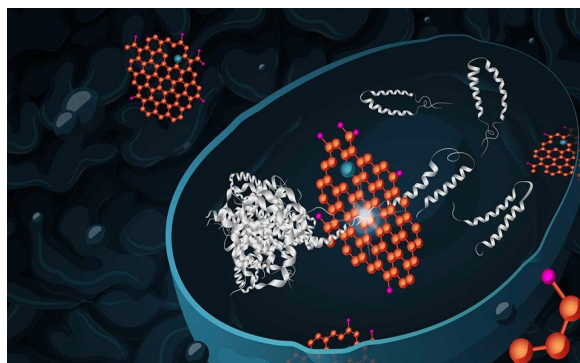
En viktig del av metoden är att den inte bara gör det möjligt att avbilda molekyler och deras distribution i vävnaden, utan att man också samtidigt kan analysera genernas aktivitet. Det här tillvägagångssättet ger forskarna möjligheter att undersöka sambandet mellan genuttryck och molekylär aktivitet på en högre nivå och i förlängningen kan vara en inkörsport till att förstå komplexa sjukdomar och optimera behandlingsstrategier. **Källa: Uppsala universitet och Marco Vicari et al., 'Spatial multimodal analysis of transcriptomes and metabolomes in tissues' has been scheduled for publication in Nature Biotechnology, 10.1038/s41587-023-01937-y, <https://www.nature.com/articles/s41587-023-01937-y>**

- **Nya reglerande proteiner**

För närvarande diagnostiseras Parkinsons sjukdom genom klinisk bedömning av symtom och rörelsetester över tid, och det finns ännu ingen behandling som kan bromsa utvecklingen av Parkinson. I viss utsträckning har de kliniska prövningarna av neuroprotektiva läkemedel hämmats av bristen på lämpliga biomarkörer för validering. Även om många kandidater till biomarkörer har studerats i olika biologiska prover från Parkinsonpatienter är det mycket få som korrelerar med sjukdomens progression på ett konsekvent sätt och färre som indikerar tidiga tecken. Dessutom har många av dessa biomarkörer inte kopplats till sjukdomens patofysiologi. Forskarna har därför för avsikt att upptäcka nya reglerande proteiner involverade vid Parkinsons sjukdom, och specifikt leta efter så kallade "mikroproteiner". Dessa "mikroproteiner" upptäcktes först i jäst och

studerades till stor del i växter. Helt nyligen har forskare upptäckt dessa "regulatoriska mikroproteiner" i en rad olika cancerformer. Det här föreslagna projektet har till syfte att undersöka mikroproteiner och deras roll i Parkinsons sjukdom, vilket potentiellt skulle kunna bidra till att utveckla nya koncept för att bättre förstå sjukdomsutvecklingen och mekanismen för Parkinsons sjukdom. Man bedömer att resultaten från deras forskning skulle kunna komma till nytta för Parkinsonpatienter inom en tidsram av 5-10 år. **Fredrik Nikolajeff, Luleå tekniska universitet, har erhållit 200 000 kronor från Parkinsonfonden för projektet "En färdplan för att upptäcka nya mikroproteiner och regleringsvägar vid Parkinsons sjukdom"**

FORSKNING I PIPELINEN



- **Grafenoxid ger hopp**

Den troliga orsaken till Alzheimers sjukdom är ansamling av molekyler som kallas för amyloidpeptider. De leder till celledöd, och är vanligt förekommande i hjärnan hos patienter med sjukdomen. Forskare på Chalmers har nu visat att jästceller som ansamlar dessa

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

5 # 20/10 - 2023 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

felveckade amyloidpeptider kan tillfriskna när de behandlas med nanoflagor av grafenoxid.

– Denna effekt av grafenoxid har nyligen visats även av andra forskare, men inte i jästceller, säger Xin Chen, forskare i systembiologi på Chalmers och förstaförfattare till studien. Vår studie förklarar också mekanismen bakom effekten. Grafenoxid påverkar cellernas metabolism, på ett sätt som ökar deras motståndskraft mot felveckade proteiner och oxidativ stress. Detta har inte visats tidigare. Chalmersforskarna har utfört studien genom en kombination av proteinanalys (proteomik) och kompletterande experiment. De har använt bagerijäst, *Saccharomyces cerevisiae*, som in vivo-modell för mänskliga celler då deras cellulära system och mekanismer är jämförbara. Denna jästmodell har forskargruppen tidigare utvecklat för att efterlikna mänskliga hjärnceller som påverkas av Alzheimers sjukdom.

Grafenoxid-nanoflagor används flitigt i olika forskningsprojekt för att utveckla exempelvis cancerbehandlingar, läkemedelsleverans och biosensorer. De utgör ett tvådimensionellt material av kol, med enastående ledningsförmåga och hög biokompabilitet. Nanoflagorna är hydrofila (vattenlösliga) och interagerar gärna med biomolekyler som till exempel proteiner. När grafenoxid kommer in i levande celler har det förmågan att påverka veckningen av proteiner.

– Nanoflagorna kan därför störa ansamlingen av proteiner. De kan även främja nedbrytning av aggregat som redan har bildats.

– Nästa steg är att testa om det finns möjlighet att utveckla system baserade på grafenoxid för leverans av läkemedel in i celler vid Alzheimers sjukdom, säger Xin Chen. Vi vill också undersöka om grafenoxid har gynnsamma effekter i ytterligare modeller för neurodegenerativa sjukdomar, såsom Parkinsons sjukdom.

Källa: Chalmers. Xin Chen et al., Graphene Oxide Attenuates Toxicity of Amyloid- β

Aggregates in Yeast by Promoting Disassembly and Boosting Cellular Stress Response, Advanced Functional Materials, 7 July 2023

- **Kolinesterashämmare mot psykotiska symptom**

Kolinesterashämmare kan lindra psykotiska symptom hos patienter med Alzheimers och Parkinsons sjukdom, enligt en nyligen publicerad studie. Psykotiska symptom är vanligt förekommande vid många neurodegenerativa sjukdomar. Tidigare studier har visat att hallucinationer förekommer hos 23,0 procent (median) och vanföreställningar hos 36,5 procent (median) av patienter med Alzheimers sjukdom. Hos dem med Parkinsons sjukdom är prevalensen av psykotiska symptom 60,0 procent.

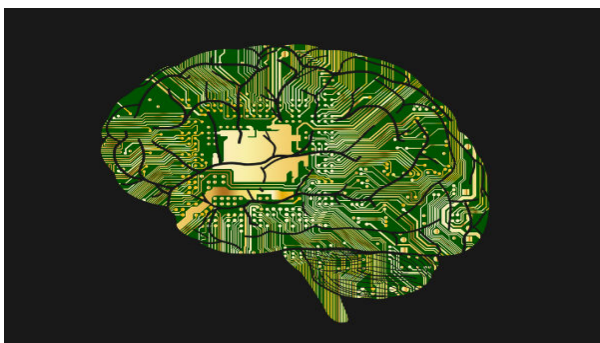


Tidigare studier som har undersökt kolinesterashämmare och neuropsykiatriska symptom har inte primärt fokuserat på dessa utfallsmått, vilket kan ha lett till en underskattning av effekterna av kolinesterashämmare som behandling för specifika psykotiska symptom. För att undersöka detta genomfördes en systematisk sökning på Pubmed (Medline), Embase och APA Psycinfo fram till 21 april 2022. Totalt inkluderades 17 randomiserade kontrollerade studier (12 om

5 # 20/10 - 2023 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

Alzheimer och 5 om Parkinson) med 6 649 patienter för att utvärdera behandlingseffekten. Hallucinationer och vanföreställningar var primära utfallsmått, och olika välkända poängskalor användes för att bedöma variablerna. Resultaten visade signifikanta minskningar av både hallucinationer och vanföreställningar hos patienter med Alzheimers sjukdom. En signifikant minskning av dessa symtom observerades också hos patienter med Parkinsons sjukdom. Inga signifikanta skillnader mellan olika typer av kolinesterashämmare hittades, men rivastigmin visade den största effekten på både hallucinationer och vanföreställningar. Sammantaget indikerar denna metaanalys att behandling med kolinesterashämmare minskar vanföreställningar och hallucinationer vid Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Alternativa behandlingar av psykotiska symtom, såsom antipsykotika, har i litteraturen associerats med allvarliga biverkningar. Resultaten indikerar att dessa fynd kan ge anledning att överväga kolinesterashämmare som första linjens farmakoterapi för behandling av specifika psykotiska symtom i dessa patientgrupper. **Källa: Läkartidningen**

• Prodromal PD-studien



Vid obduktion av hjärnor från personer med Parkinsons sjukdom (PD) påvisas förlust av nervceller i ett specifikt område i hjärnstammen.

I samma område förekommer s.k. Lewykroppar, rundade inlagringar av proteinet alfasynuklein (α syn). Forskarna vill undersöka om det är möjligt att detektera α syn i hudbiopsier och/eller ökade nivåer av α syn i blodplasma eller ryggvätska från personer med tidiga (prodromala) tecken på Parkinsons sjukdom. Hos några av studiedeltagarna kommer biopsier också att tas från slemhinna i magsäck och tjocktarm. Genom att sedan följa dessa personer under tre år kommer de att kunna bedöma det förutsägande värdet av denna potentiella biomarkör. Det har aldrig tidigare gjorts någon forskningsstudie inom området med så här många olika undersökningsmetoder inom samma individer. Forskarna planerar att samla hudbiopsier från 50 patienter med tidiga tecken på PD, 30 patienter med redan diagnostiserad PD, 30 patienter med MSA och 30 friska kontrollpersoner. De följer samtliga dessa individer med regelbundna neurologiska undersökningar, inklusive balanstester och lukttester, under tre års tid. Projektet har redan startat, i februari 2019, men är resurskrävande. Hittills har de inkluderat 35 personer med prodromalsymtom, 30 personer med PD och 19 friska kontrollpersoner. Om projektet kan genomföras som planerat hoppas de kunna presentera en eller flera biomarkörer för prodromalfas eller tidig fas av Parkinsons sjukdom. Detta skulle innebära avsevärt bättre möjligheter att tidigt sätta in sjukdomsmodifierande behandlingar. Flera sådana läkemedelsbehandlingar är under utveckling, men behöver troligen sättas in tidigt för att ha effekt. Denna forskning kan förhoppningsvis ge patientnytta i form av säkrare diagnostik inom 5-10 år, men det är svårare att gissa när resultaten kan bli ett led i utvärdering av sjukdomsmodifierande behandlingar. **Dag Nyholm, Uppsala universitet, har erhållit 500 000 kronor från Parkinsonfonden för projektet "Prodromal PD-studien: multipla biomarkörer för tidig diagnostik och behandling av Parkinsons sjukdom"**