

1 # 25/1 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

BEHANDLINGSNYTT

- **Hjärnstimulering i avhandling**

Djup hjärnstimulering, på engelska Deep Brain Stimulation (DBS), innebär att en eller två elektroder permanent implanteras i olika målområden i hjärnan och till en neuro-pacemaker som läggs under huden på bröstkorgen. Med fortlöpande elektrisk stimulering går det att justera sjukdomsmässiga signalmönster i hjärnan och lindra symtom såsom skakningar. Det traditionella målet för skakningar, en struktur kallad talamus, är inte synlig på magnetkameraundersökning (MR). DBS-kirurgi för skakningar genomförs därför vanligen i vaket tillstånd, för att kunna bekräfta korrekt elektrodplacering med hjälp av bland annat teststimulering.



Flera mindre studier har visat att DBS mot ett nytt målområde, en struktur kallad caudala zona incerta (cZi), både lindrar skakningar och förbättrar finmotoriken hos patienter med Parkinsons sjukdom. Då cZi ligger i närheten av strukturer synliga på MR går det att bekräfta ett gott elektrodläge med hjälp av röntgen, vilket möjliggör kirurgi i narkos. Dessa studier har dock genomförts med icke blindade utvärderingar, utan kontrollgrupp och med relativt kort uppföljning, vilket begränsat den vetenskapliga styrkan av resultaten i dessa studier.

För första gången har den positiva effekten av cZi-DBS på motoriska symtom och livskvalitet hos patienter med Parkinsons sjukdom visats i en slumpad, blindad behandlingsstudie.– I två långtidsstudier såg vi att skakningarna påtagligt lindrades i åtminstone 5 år efter operationen för patienter med Parkinsons sjukdom, säger avhandlingens författare Rasmus Stenmark Persson.

De kunde även kartlägga vilka strukturer som blev påverkade av stimuleringen. Kartläggningen visade att stimuleringen var koncentrerad i ett område som omfattande både zona incerta och närliggande nervbanor från lillhjärnan till talamus. En mer objektivt bekräftad effekt av cZi-DBS vid Parkinsons sjukdom innebär att det nu finns ett ytterligare målområde att använda för DBS vid denna sjukdom. Tillsammans med liknande effekt mellan sövd och vaken kirurgi finns det nu flera fördelar med att använda cZi som mål för DBS i stället för det traditionella målet i talamus. Att operationen genomförs i narkos tror man ökar träffsäkerheten av operationen, potentiellt minskar komplikationer och förbättrar upplevelsen av kirurgin för patienterna. **Källa: Umeå universitet**

- **Pumpen för Produodopa är nu CE-godkänd**

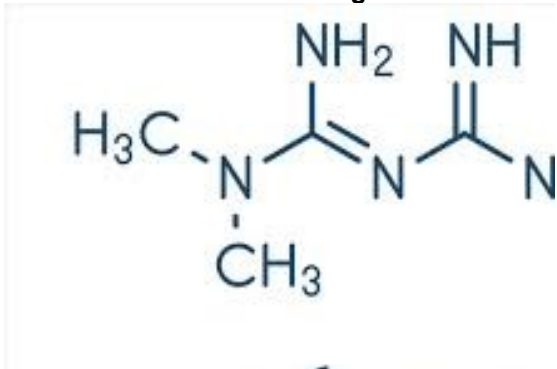
Produodopa (foslevodopa/foskarbidopa) är den första och enda subkutana levodopa-behandlingen, som är godkänd och ingår i läkemedelsförmånen. Nu meddelar AbbVie att läkemedelspumpen Vyafuser för Produodopa-behandling har blivit CE-godkänd, vilket innebär att Produodopa inom kort blir tillgängligt för personer med Parkinsons sjukdom. Produodopa ingår i den svenska läkemedelsförmånen för personer med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas med otillräcklig symtomkontroll dvs omväxlande ofrivillig stelhet eller överörlighet, med få stunder med normal rörlighet.

1 # 25/1 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

– Levodopa är standardbehandling vid Parkinsons sjukdom. Godkännandet är ett betydande framsteg då det finns ett stort behov av nya behandlingsalternativ för parkinson-patienter som inte får tillräcklig hjälp av sin tablettbehandling, säger Per Odin, professor och chef för Avdelningen för Neurologi vid Lunds universitet samt nationell koordinator för studien som ligger till grund för godkännandet. – När Parkinsons sjukdom fortskrider kan det medföra en betydande fysisk och känslomässig börda för såväl personen som närstående, vilka ofta har viktig roll i det dagliga livet, säger Josefa Domingos, ordförande för Parkinson's Europe. Det är viktigt att det kommer fler behandlingsalternativ som kan hjälpa de som lever med Parkinsons att hantera sina symtom.

Källa: Neurologi i Sverige

- **Lovande användning av metformin**



Neurologiska sjukdomar är en mångfald av tillstånd som påverkar nervsystemet och inkluderar neurodegenerativa sjukdomar (Alzheimers sjukdom, multipel skleros, Parkinsons sjukdom, Huntingtons sjukdom), cerebrovasculära tillstånd (stroke) och neuroutvecklingsstörningar (autismspektrumstörning). Även om de påverkar miljontals individer runt om i världen, finns endast ett begränsat antal effektiva

behandlingsalternativ tillgängliga idag. Eftersom de flesta neurologiska störningar är förbundna med mitokondrierrelaterade metaboliska störningar, har metformin, ett antidiabetiskt läkemedel, väckt stor uppmärksamhet som en möjlighet att behandla neurologiska störningar genom att korrigera den störda energimetabolismen. Emellertid förekommer också ifrågasättande forskning angående de fördelaktiga/skadliga effekterna av metformin på dessa neurologiska störningar. Med tanke på att de flesta neurologiska störningar har komplex etiologi i sin patofysiologi och påverkas av olika riskfaktorer som åldrande, livsstil, genetik och miljö, är det viktigt att identifiera vilka molekyllära funktioner som påverkas av metformin. I den här artikeln diskuteras mitokondrierrelaterade metabola störningar och hur ökad kunskap om dessa kan leda till nya biomarkörer som kan vägleda metformin-responsiv behandling vid neurologiska störningar. **Källa: Allison Loan et al., Promising use of metformin in treating neurological disorders: biomarker-guided therapies, Neural Regen Res, 2024 May;19(5):1045-1055.**

- **Hur fungerar DBS egentligen?**

Parkinsons sjukdom (PD) är en kronisk progressiv neurologisk sjukdom som drabbar miljontals personer över hela världen. I Sverige diagnostiseras 1% av befolkningen över 55 år med PD. Motoriska symptom hos PD patienter inkluderar tremor, stelhet och långsamma rörelser, vilka alla ger en kraftigt försämrad livskvalitet. Behandling av PD patienter utgörs av läkemedelsbehandling inklusive pumpbehandling, respektive djup hjärnstimulering (DBS). DBS är en högfrequenta elektrisk stimulering av framförallt den subthalamiska kärnan (STN). DBS ger en avsevärd förbättrad livskvalitet för PD patienter, men de bakomliggande faktorerna till varför det

1 # 25/1 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

fungerar är fortfarande okända. I det här projektet kommer gruppen att studera mekanismerna bakom elektrisk stimulering av STN genom att undersöka **aktiviteten hos enskilda celler** i STN och hjärnområden som har förbindelse med STN efter det att STN stimuleras. Förhoppningen är att förstå hur DBS påverkar STN och även hur stimuleringen indirekt påverkar de hjärnområden som är i förbindelse med STN. Förståelsen av hur DBS fungerar skulle kunna förbättra behandlingen och ge PD patienter bättre livskvalitet. **Maya Ketzef, Karolinska Institutet, har erhållit 200 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet ” How does DBS work? A whole cell in vivo recordings study”**

AKTUELL HJÄRNFORSKNING

- **Obehagskänslans plats i hjärnan**



Forskare har identifierat en ny nervcellskrets i hjärnan som vid aktivering ger upphov till stark obehagskänsla. Genom upptäckten kan de också för första gången visa att subthalamus, en struktur i hjärnan som kontrollerar viljestyrda rörelser, även kan spela en roll i utvecklande av depression. Resultaten kan leda till bättre behandling vid Parkinsons sjukdom. – Vår studie visar att en viss hjärnregion är involverad i aversion och undvikandebeteende när den stimuleras. Vi har studerat hur möss beter sig när subthalamiska kärnan aktiveras med optogenetisk stimulering, säger Åsa

Mackenzie, professor i molekylär fysiologi vid Uppsala universitet och den som lett studien. Aversion är motsatsen till belöning och fyller en viktig funktion för att få oss att undvika sådant vi mår dåligt av. Hos människor är det känt att kraftig aktivering av hjärnans aversionssystem kan leda till depression. I den nya studien har forskarna inte bara upptäckt var i hjärnan aversionen uppstår utan också kunnat identifiera nervcellskretsar som utgår från subthalamus och kopplar direkt till hjärnans emotionella system som är aktivt vid starka obehagskänslor.

– Att subthalamus ger upphov till aversion och undvikandebeteende är ett viktigt fynd av två huvudsakliga anledningar. Dels ökar det vår förståelse för hjärnans emotionella system och hur hjärnaktivitet kan leda till psykiatriska symptom såsom depression och apati. Och dels kan det ge en förklaring till varför personer med Parkinsons sjukdom som behandlas med djup hjärnstimulering, så kallad DBS, kan få den här typen av biverkningar, förklarar Åsa Mackenzie. Vid Parkinsons sjukdom är subthalamus alltför aktiv, men genom att stimulera hjärnregionen hos svårt sjuka Parkinsonpatienter med DBS, det vill säga inopererade elektroder, ”rättas” detta till och patienterna blir av med skakningar och andra motoriska problem. Behandlingen fungerar ofta mycket bra. En del av patienterna får dock biverkningar som allvarlig depression. – I och med att vi nu kan visa att subthalamiska kärnan har ett direkt samband med aversion och kopplar upp mot hjärnans depressionscentrum kan vi neurobiologiskt förstå och förklara de här biverkningarna. Vår studie är grundforskning och öppnar upp för förbättrad klinisk precision i de här behandlingarna. Målet är att DBS ska kunna behandla sjukdomens symptom utan att orsaka svåra biverkningar, säger Åsa Mackenzie.

Projektet är ett samarbete mellan forskare vid Uppsala universitet och Bordeaux universitet. **Studien har finansierats av bland andra Parkinsonfonden. Källa: Uppsala universitet**

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

1 # 25/1 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

- **Placeboforskningen idag**



Hjärnan för en ständig dialog med olika system i kroppen och tankar och känslor går att studera genom att de blir budbärare. I dag vet man att hjärnan är sammanlänkad med de olika organen i ett nätverk som genom kommunikation av informationsbärare leder i olika riktningar. Att människans inneboende kraft verkar kunna mobiliseras via sådana fenomen som känslor, tankar och förväntan har således blivit något som man inom medicinsk verksamhet mer och mer har börjat ta på allvar. Forskningen om placebo i olika former är komplicerad och komplex, varför förståelsen av dessa förhållanden också har blivit en utmaning för forskare från skilda delar av världen. En injektion med koksaltlösning som beskrivs som ett läkemedel minskar inte bara symtomen vid Parkinsons sjukdom, utan hjälper också patienten att producera mer av det dopamin som sjukdomen förstör. Sådana resultat har försett forskare med kemiska bevis på något som de länge misstänkt: att blotta tilliten till en behandling kan vara lika effektiv som själva behandlingen vid vissa åkommor. Ted Kaptchuk, som är verksam vid Harvard medical school, är en erkänd placeboforskare. Kaptchuk menar att vi måste sluta låtsas att allt handlar om molekylär biologi. Allvarlig sjukdom påverkas också av estetik, konst och mycket annat som omger människor i deras liv, men även av moraliska frågor som förmedlas mellan läkare och patient. Placeboeffekten samspelar alltid med all slags medicinsk behandling där

interaktion pågår mellan vårdare och patient. De sägs bero på komplexa neurobiologiska mekanismer och aktivering av specifika, mätbara områden i hjärnan, något som gör att man kan studera känslan som objektiv. Just i denna tid pågår för första gången en utomordentligt viktig och nydanande forskning som eventuellt kan komma att revolutionera hur man ser på sjukdomars uppkomst och läkande. Accepterar man att människans reaktioner på placebo har med känslor att göra, skulle all medicinsk verksamhet inkludera en sådan ingrediens. Men bilden är komplex inte minst när man betänker hur man ska kunna mäta effekter i sin forskning för att den ska bli användbar inom all medicinsk verksamhet. **Källa: Dagens Nyheter**

- **Genbank med forntida mänskligt DNA ger nya upptäckter**

Genom att analysera data från forntida DNA i världens hittills största genbank med 5 000 förhistoriska mänskliga genom från Europa och västra Asien, har ny forskning kunnat avslöja de förhistoriska mänskliga genpoolerna i västra Eurasien. Resultaten presenterades i fyra artiklar som publicerats i den vetenskapliga tidskriften *Nature*.

Forskarteamet har letts av experter från Köpenhamns universitet och den internationella forskargruppen består av omkring 175 experter från universitet och museer i Sverige och fjorton andra länder. Forskarna representerar ett brett spektrum av vetenskapliga discipliner, inklusive arkeologi, evolutionsbiologi, medicin, forntida DNA-forskning, forskning om infektionssjukdomar och epidemiologi. Kristian Kristiansen, professor i arkeologi vid Göteborgs universitet har medverkat i samtliga fyra studier och lett en av dem.

De nya forskningsfynden inkluderar bl a:

- Kartläggning av hur riskgener för flera sjukdomar, bland annat diabetes typ 2 och Alzheimers, spreds i Eurasien i spåren av stora migrationshändelser för över 5000 år sedan.

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

1 # 25/1 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

• Nya vetenskapliga bevis på forntida migrationer som förklarar varför förekomsten av multipel skleros är dubbelt så hög i Skandinavien som i Sydeuropa. De arkeologiska fragmenten sträcker sig åldersmässigt från stenåldern till medeltiden. Den äldsta arvsmassan i datamängden är från en individ som levde för ungefär 34 000 år sedan. Genom att jämföra forntida DNA-profiler med nu levande individers DNA och kombinera med forskning inom en lång rad olika vetenskapliga discipliner var tanken att kunna utveckla ett vetenskapligt precisionsverktyg som skulle göra det möjligt att följa olika hjärnsjukdomars geografiska spår och deras genetiska utveckling så långt tillbaka i tiden som möjligt för att få ny medicinsk och biologisk förståelse för dessa sjukdomar – genom att jämföra information från de gamla DNA-profilerna med data från flera andra vetenskapliga discipliner. Sjukdomarna som bedömdes som möjliga kandidater att börja med att undersöka var neurologiska hjärnsjukdomar som Parkinsons, Alzheimers och multipel skleros (MS) samt exempelvis ADHD och schizofreni. **Källa: Nättidningen Svensk Historia**

• Diabetes och Parkinson



Mycket tyder på att förhöjda blodsockervärden bidrar till snabbare sjukdomsförlopp vid Parkinsons sjukdom. Numera är diabetes erkänt som en riskfaktor för Parkinsons

sjukdom. Hur exakt förhöjt blodsocker försämrar sjukdomen är oklart. Intressant nog så finns det blodkärlsförändringar i hjärnan både vid Parkinsons sjukdom och även vid diabetes. 644 km blodkärl försörjer hjärnan med blod och förser nervcellerna med syre och näring, samtidigt som skadliga produkter forslas bort. En skada på dessa blodkärl förändrar hjärnans mikromiljö och leder till nervcellsskada och inflammation. Vi har nu demonstrerat att förhöjt blodsocker i djurmodeller av Parkinsons sjukdom leder till förvärrade symtom, säger Gesine Paul, Biomedicinskt centrum, Lund . Vi har också nyligen visat blodkärlsförändringar och en ökad genomsläpplighet av hjärnans blodkärl i djurmodeller av Parkinsons sjukdom. Vi ser att dessa förändringar sker redan tidigt i sjukdomsförloppet och medför en aktivering av pericyter. Pericyter är en celltyp som finns kring dem minsta blodkärl i hjärnan och som förmedlar viktiga signaler mellan blod och hjärnan. Vi har nyligen gjort intressanta observationer kring hur förhöjt blodsocker påverkar Parkinsons sjukdom. Allt tyder på typiska förändringar i hjärnan där framförallt pericyter blir påverkade, men även typ och grad av inflammation i hjärnan är förändrat. Vi undersöker nu dessa blodkärlsförändringar vidare genom att kombinera kliniskt relevanta modeller av Parkinsons sjukdom och diabetes typ 2 och undersöker, om ett antidiabetisk läkemedel, Exendin-4, som redan används vid Parkinsons sjukdom, kan återställa blodkärlens funktion. Vi undersöker även om dessa förändringar kan detekteras med hjälp av olika biomarkörer i ryggmärgsvätskan i djurmodeller med/utan diabetes och diabetesbehandling. Vår forskning belyser viktiga frågor för patienter med Parkinsons sjukdom och vi hoppas att utökad kunskap om sammanhanget mellan metabola sjukdomar och neurodegeneration kan öppna för att satsa på nya strategier hur man kan behandla eller förebygga dessa sjukdomar. Denna forskning ger förhoppningsvis patientnytta inom 5 år, inte minst genom att

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

1 # 25/1 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

kartlägga sambandet mellan diabetes och Parkinsons sjukdom som kan leda till tydliga kostrekommendationer. Projektet kan också leda till att vissa läkemedel som idag används för diabetes tydligt omprioriteras i sin användning till t.ex. att användas vid Parkinsons sjukdom eller t o m andra neurodegenerativa sjukdomar.

Gesine Paul, BMC, Lund, har erhållit 350 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet ”Modulation of disease progression in Parkinson’s disease: The impact of diabetes and drug interventions targeting the brain vascular niche”

FORSKNING I STORA POPULATIONER

- **Paradigmskifte på gång**

Den tekniska utvecklingen leder till ständig förbättring av övervakningssystem och registrering av symtom gällande olika störningar.

För Parkinsons sjukdom är bärbara enheter utrustade med maskininlärningsanalys, huvudmodulerna för objektiva mätningar. Förbättringar av mjukvara och hårdvara har lett till utvecklingen av tillförlitliga system som kan upptäcka symtom exakt och vara inblandade i uppföljnings- och behandlingsbeslut. Bland många olika enheter som har utvecklats hittills är de mest lovande de som kan registrera symtom från alla extremiteter och bålen, i hemmiljön under dagliga aktiviteter, bedöma gångsättning exakt och vara lämpliga under långtidsuppföljning av patienterna. Sådana bärbara system banar väg för ett paradigmskifte i behandlingen av patienter med Parkinsons sjukdom. Källa: **Per Odin et al., A Paradigm Shift in the Management of Patients with Parkinson’s Disease, Neurodegener Dis. 2023;23(1-2):13-19.**

- **Den ekonomiska bördan av PD**

Parkinsons sjukdom (PD) är nu en av de snabbast växande neurodegenerativa sjukdomarna i den utvecklade världen, med en ökande prevalens och tillhörande socioekonomiska kostnader. Progression av sjukdomen leder till en gradvis försämring av patienternas livskvalitet, trots optimal behandling, och både medicinska och samhälleliga behov ökar, ofta med hjälp av betalda och/eller obetalda vårdgivare. Målet med arbetet var att kvantifiera den inkrementella ekonomiska bördan av PD, efter sjukdomens svårighetsgrad, i en verklig värld över olika geografiska regioner.

Demografi, kliniska egenskaper, hälsotillstånd, patientlivskvalitet, vårdgivares börda och sjukvårdresursutnyttjande data hämtades från Adelphi Parkinsons Disease Specific Program™, genomfört i USA, samt från fem europeiska länder och Japan. Totalt 563 neurologer bidrog med data för 5299 personer med PD; 61 % var män, med ett medelvärde på 64 år. Ungefär 15 % av individerna ansågs ha framskriden sjukdom, med betydligt fler samsjukligheter och sämre livskvalitet än de med icke-framskriden sjukdom. Sammantaget ökade den

1 # 25/1 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

genomsnittliga årliga sjukvårdsresurs-användningen markant med framskridande sjukdom och resulterade i en trefaldig skillnad i USA och Europa. De främsta drivkrafterna bakom den höga ekonomiska bördan var sjukhusvistelser, receptbelagda mediciner och indirekta kostnader.

Slutsatser man kunde dra av studien var att människor med Parkinsons sjukdom, och deras vårdgivare, utsätts för en högre ekonomisk börda när deras sjukdom fortskrider. Framtida insatser som kan kontrollera symptom eller bromsa sjukdomsprogression kan minska bördan för personer med PD och deras vårdgivare, samtidigt som de påverkar samhällets kostnader avsevärt i positiv riktning.

Källa: K Ray Chaudhuri, Economic Burden of Parkinson's Disease: A Multi-national, Real-World, Cost-of-Illness Study, Drugs Real World Outcomes. 2024 Jan 9. doi: 10.1007/s40801-023-00410-1.

• Differentialdiagnostik av parkinsonism



Parkinsons sjukdom och andra parkinson-liknande tillstånd har likartade symptom men olika underliggande orsaker och hjärnans dopaminsystem och övergripande funktion är förändrade i olika grad. Detta gör det svårt att ställa en entydig diagnos baserat på enbart

kliniska symptom. En osäker diagnos kan leda till flera utredningar och svårighet att hitta rätt behandling. Som följd kan patientens hälsa och livskvalitet påverkas avsevärt och dessutom kan det uppstå relativt höga vårdkostnader. Utveckling av nya läkemedel kommer att göra det ännu viktigare att ställa en korrekt diagnos så rätt läkemedel ges till rätt patient. Med positronemissionstomografi (PET) och spårsubstansen PE2I kan man avbilda både dopaminsystemet och blodflödet i hjärnan med en enda undersökning. Dessa båda mått kan tillsammans användas vid differential-diagnostik av parkinsonism. Forskargruppen vid Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet har, som första sjukhus i världen, utvecklat och implementerat den här metoden i klinisk rutinverksamhet och de har hittills undersökt fler än 1200 patienter. Syftet med projektet är att vidareutveckla dessa metoder så de kan spridas till andra sjukhus och komma många fler patienter till nytta. I samarbete med flera svenska sjukhus kommer de att inkludera 2500 patienter med parkinsonism. Utöver en PE2I PET-undersökning kommer de få en utförlig undersökning av kliniska symptom och en långtidsuppföljning vilket kommer öka kunskapen om hur dopaminsystemet och den övergripande hjärnfunktionen är påverkade vid olika parkinsonismer. Gruppens mål är att utveckla en maskininlärningsmetod, baserat på PET-undersökningen och kliniska symptom, som kan klassificera patienterna och förutse behandlingsrespons, och därmed förbättra diagnostiken. Forskningen beräknas ge patientnytta om mindre än 5 år. **Mark Lubberink, Uppsala universitet och Akademiska sjukhuset, har erhållit 490 836 kronor från Parkinsonfonden, för projektet ”Perfusion and dopamine transporter availability in parkinsonian disorders – machine-learning-based differential diagnosis using positron emission tomography”**

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