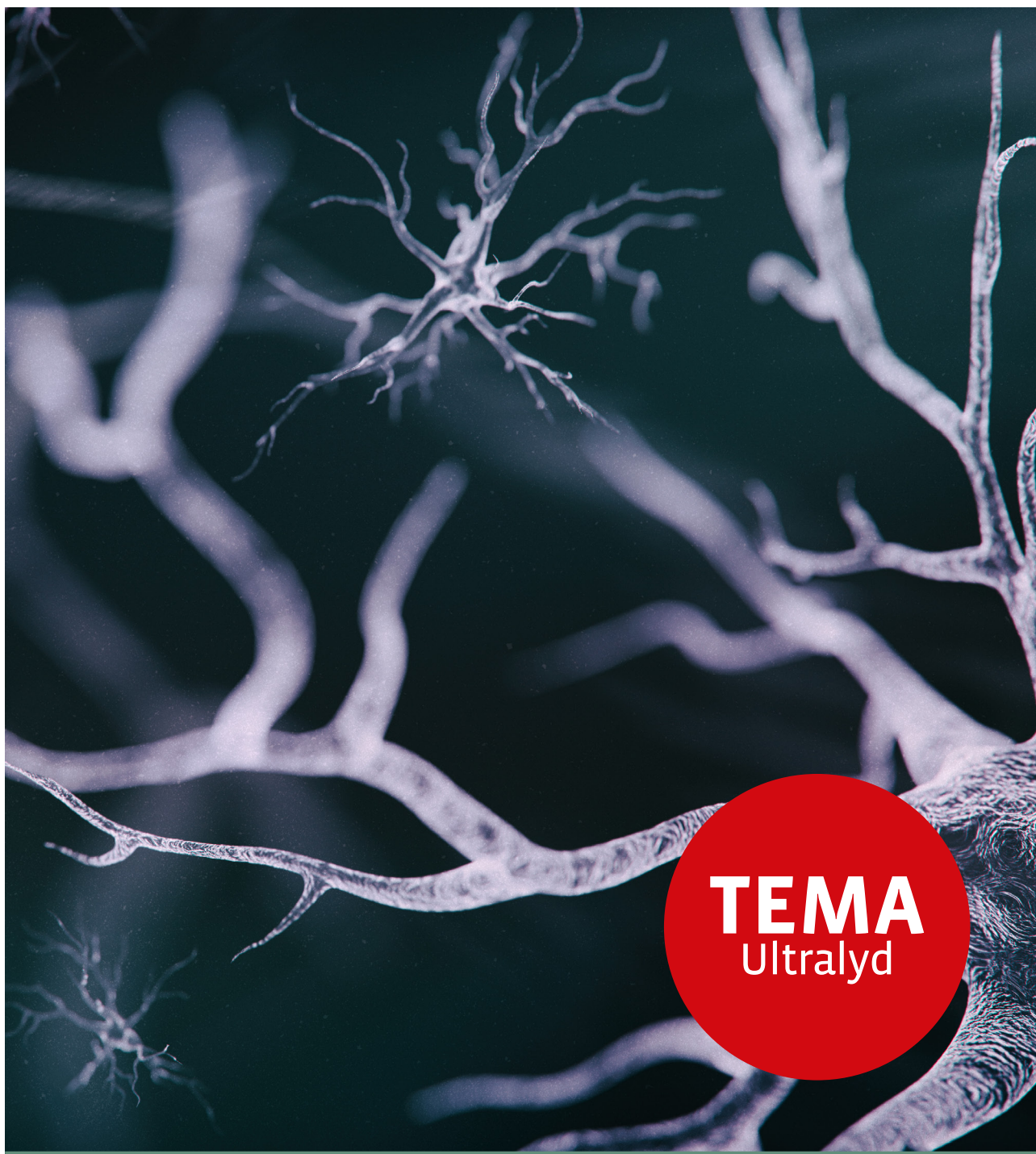




Nyt om **PARKINSON**forskning

Parkinsonforeningens E-avis
nr. 3 · oktober 2020



Redaktion:
Karen Østergaard
Astrid Blom

 **Parkinsonforeningen**



Forord	3
Nyt om Parkinsonforskning - Ultralyd	4
Fokuseret ultralydsbehandling af ryste-domineret Parkinsons sygdom	4
Behandling med læsion er ikke ny	5
MR-vejledt fokuseret ultralydsbehandling (MRgFUS) af ryste-domineret Parkinsons sygdom	6
Seneste nyt om stamcellebehandling til parkinsonpatienter	8



Nyt om **PARKINSON**forskning

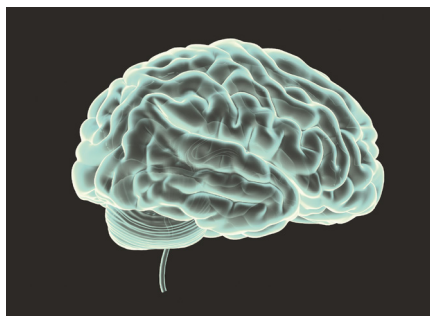
Udgives af Parkinsonforeningen
Blekinge Boulevard 2
2630 Taastrup
info@parkinson.dk
E-avisen udgives 2-3 gange årligt

E-avis nr. 3, oktober 2020

Tema: Fokuseret ultralydsbehandling af ryste-domineret Parkinsons sygdom

Redaktion: Karen Østergaard og Astrid Blom (ansvarshavende)

Grafisk design: hartzdesign.dk



Parkinsonforeningen udgiver tredje nummer af den elektroniske avis om forskning i Parkinsons sygdom.

Temaet i dette nummer er fokuseret ultralydsbehandling af parkinson-rysten (MRgFUS), en behandling som har skabt megen opmærksomhed blandt parkinsonpatienter og pårørende. Behandlingen er endnu ikke tilgængelig i Danmark, se også konklusionen nederst i artiklen.

Vi har i dette nummer fulgt op på behandling af Parkinsons sygdom med stamceller. Der er nu behandlet to parkinsonpatienter med stamceller, tidligere en japansk og nu også en amerikansk patient med stamceller udviklet fra patientens egne hudceller.

Forfatter er Karen Østergaard, tidligere overlæge og klinisk professor på neurologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital. Karen er ansat af Parkinsonforeningen som forskningsformidler primært med henblik på at skrive i E-avisen.

Redaktionen modtager gerne respons på indlæggene og forslag til E-avisen.

God læselyst!

Med venlig hilsen

Karen Østergaard, neurolog dr.med., speciallægekonsulent, forskningsformidler
kao@parkinson.dk

Astrid Blom, direktør ab@parkinson.dk

FOKUSERET ULTRALYDSBEHANDLING AF RYSTE-DOMINERET PARKINSONS SYGDOM

MR-vejledt fokuseret ultralydsbehandling (MRgFUS) kan være en ny behandlingsmulighed for personer med ryste-domineret Parkinsons sygdom, når medicinsk behandling ikke slår til og behandling med deep brain stimulation (DBS) fravælges. Behandlingen er især blevet tilbudt patienter med essentiel tremor, også kaldet familiær rysten.

Personer med parkinson-rysten kan opleve, at medicinsk behandling ikke er tilstrækkelig effektiv til at dæmpe rysten og operativ behandling kan komme på tale. I så fald er DBS (deep brain stimulation) første-valgs behandling af parkinson-rysten. Ved DBS-behandling indføres elektroder i hjernen igennem borehuller i kraniet. Behandlingen er reversibel, dvs. behandlingen kan gøres om, ved at elektroderne fjernes igen.

Der er nu kommet en ny også kirurgisk behandlingsmulighed med fokuseret ultralyd. MR-vejledt fokuseret ultralydsbehandling (MRgFUS) er en irreversibel læsionsbehandling, som ikke kan gøres om og indtil videre anden-valgs behandling efter DBS. En umiddelbar fordel ved MRgFUS er dog, at det ikke er nødvendigt at åbne kraniet til forskel fra DBS-behandling. Af samme grund er der ved MRgFUS også betydelig mindre risiko for infektion og blødning, men der kan være andre bivirkninger og komplikationer, som nævnt

nedenfor. Om behandling af parkinson-rysten med DBS eller MRgFUS er at foretrække, ved vi reelt først, når der er lavet store sammenlignende undersøgelser af de to behandlinger mht. virkning, bivirkninger og komplikationer ved behandlingen.

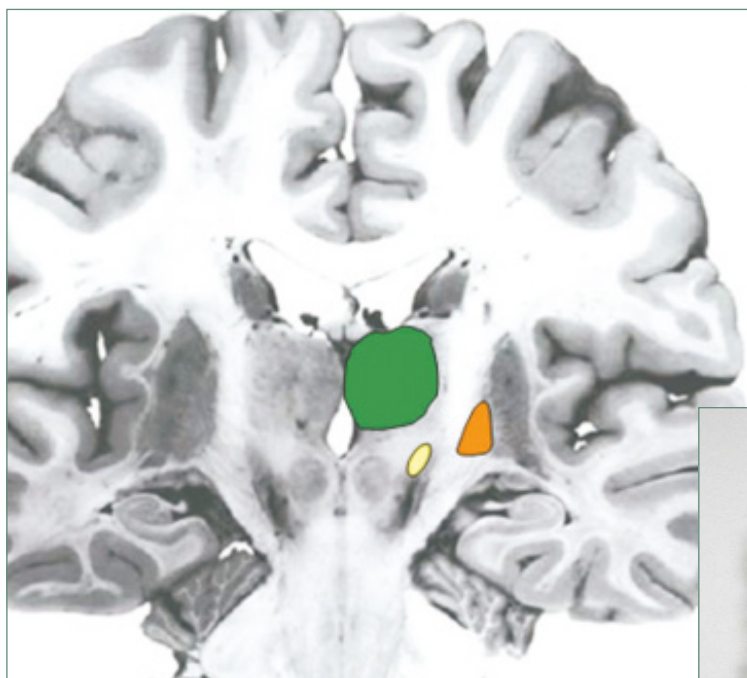


En umiddelbar fordel ved MRgFUS er, at det ikke er nødvendigt at åbne kraniet til forskel fra DBS-behandling.

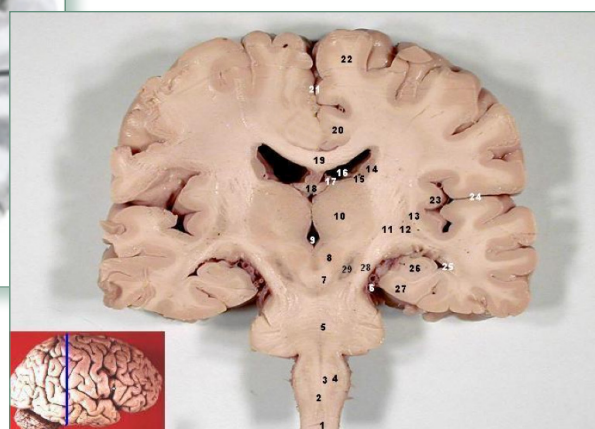
BEHANDLING MED LÆSION ER IKKE NY

Princippet med læsionsbehandling er ikke nyt. Før indførelse af den medicinske effektive levodopa behandling af Parkinsons sygdom i 1970'erne havde man kun mulighed for at behandle parkinson-rysten med enten medicin i form af belladonna-alkaloider, som kan give en del bivirkninger, eller kirurgisk i form af lokaliseret læsionsbehandling. Den lokaliserede læsionsbehandling blev udført ved at opvarme det område, man ønskede at ramme. Det kunne være et mindre område i den dybtliggende kerne thalamus (thalamotomi) (se figur 1) for at behandle parkinson-rysten eller i en endnu dybere liggende kerne globus pallidus interna (pallidotomi) (se figur 1) mhp. at behandle både rysten, stivhed og ufrivillige bevægelser ved Parkinsons sygdom.

Læsonsbehandlinger udføres stort set altid kun i den ene side pga. for stor risiko for uacceptable bivirkninger ved behandling i begge sider. Ved thalamotomi i den ene side af hjernen behandles således udelukkende rysten af arm og ben i den modsatte side. Behandling i begge sider giver for stor risiko for permanente bivirkninger i form af utydelig tale og usikker balance. Pallidotomi udføres også kun på den ene side i hjernen. Ved behandling i begge sider er der stor risiko for bivirkninger, der bl.a. rammer det intellektuelle funktionsniveau.



Fra Neurotherapeutics, Vol. 5, No 2, 2008



Figur 1: Målområder for DBS og MRgFUS ved behandling af Parkinsons sygdom. Frontalt snit* af de tre målområder: thalamus er farvet grøn, globus pallidus interna (GPI) orange og nucleus subthalamicus (STN) gul. Thalamotomi, pallidotomi og subthalamotomi, ensidige læsionsbehandlinger.

* Til højre er vist, hvordan et frontalt snit igennem hjernen er lagt

Fra John A Beal, PhD Dep't. of Cellular Biology & Anatomy, Louisiana State University Health Sciences Center Shreveport - www.healcentral.org/healapp/showMetadata?metadataId=40566

MR-VEJLEDT FOKUSERET ULTRALYDSBEHANDLING (MRgFUS) AF RYSTE-DOMINERET PARKINSONS SYGDOM

Selvom læsionsbehandling i princippet ikke er en ny behandling, er fremgangsmåden ved MRgFUS ny. Behandlingen kan udføres meget mere præcist end tidligere læsionsbehandlinger og uden at åbne kraniet, idet mål-området kan fremstilles med MR-skanning. Under selve proceduren får patienterne en lettere bedøvelse, og ligesom ved DBS-behandling kan man ved MRgFUS foretage en reversibel teststimulation inden den endelige elektrodeplacering eller læsion.

Ved MRgFUS kan man, modsat ved DBS, undgå anlægelse af borehuller og fuld bedøvelse. Komplikationer som blødning og infektion kan derfor minimeres med MRgFUS. Også efterfølgende hyppige ambulante kontroller, som er nødvendige ved DBS-behandling, kan reduceres.

MRgFUS kan være en alternativ behandling af ryste-domineret Parkinsons sygdom

Ryste-domineret Parkinsons sygdom kan, som allerede nævnt, være særdeles vanskelig at behandle tilstrækkeligt effektivt med medicin. Til patienter under 65-70 år kan rysten dæmpes effektivt med DBS i begge sider af hjernekernen i kernen nucleus subthalamicus (STN) (se figur 1). Tilsvarende behandling til ældre patienter har ofte dårligere effekt og flere bivirkninger. Derimod kan ældre patienter tilbydes ensidig DBS-behandling i thalamus (se figur 1), behandling i begge sider giver alt for stor risiko for bivirkninger i form af utydelig tale og usikker balance. Har patienten også andre sygdomme som fx KOL og hjertesygdom, kan den generelle helbredstilstand desuden tale imod den bedøvelse, som er nødvendig ved DBS-behandling. I disse tilfælde kan MRgFUS i thalamus være en alternativ behandling. Der foreligger da også allerede studier af effekt og bivirkninger.

Kliniske studier af MRgFUS af ryste-domineret Parkinsons sygdom

I en videnskabelig oversigt fra 2019 beskrives et studie af 12 parkinsonpatienter med svær rysten, som ikke kunne dæmpes tilstrækkeligt med medicin. Studiet var ikke blindet, og både patient og læge var således klar over, hvilken behandling patienten fik. Ved behandling med MRgFUS i thalamus oplevede patienterne forbedring af det motoriske funktionsniveau på 46,2 % efter seks måneder, når patienten samtidig modtog medicinsk behandling og en bedring i livskvalitet (PDQ 39 score) på 46,6 %. Fire af de 12 patienter fik tilbagefald af rysten inden for de seks måneder, men bortset fra en enkelt patient, rystede de mindre end tidligere. Den hyppigste bivirkning var usikker gang, som forsvandt inden for tre måneder efter behandlingen.

I et andet studie blev seks patienter med rysten, heraf tre parkinsonpatienter, behandlet med ensidig MRgFUS i thalamus og fulgt i seks måneder. Fem patienter opnåede 52,9 % reduktion af rysten. Desværre fik en af parkinson-patienterne komplikationer i form af vedvarende halvsidig lammelse og føleforstyrrelser og døde efter fire måneder pga. fejslynkning og efterfølgende lungebetændelse.

I et blindet studie af 27 patienter med ryste-domineret Parkinsons sygdom blev patienterne tilfældigt fordelt med 20 patienter i den gruppe, som blev behandlet med MRgFUS i thalamus og syv patienter i kontrolgruppen. Efter tre måneder fandt man en forbedring af rysten på 62 % (Clinical Rating Scale for Tremor) i den behandlede gruppe sammenlignet med 22 % i kontrolgruppen. Vedvarende bivirkninger inkluderede prikkende og stikkende føleforstyrrelser hos 19 % af patienterne og koordinationsvanskeligheder hos 4 %. To patienter fik let halvsidig lammelse med gradvis forbedring til niveauet før operationen. Livskvalitet og dagligdagsfunktioner i medicinsk behandlet tilstand var væsentlig bedre i gruppen behandlet med MRgFUS.



Konklusion

Ensidig MRgFUS i thalamus til behandling af parkinson-rysten synes således at være effektiv og at forbedre livskvaliteten. Behandlingen bør derfor være et tilbud til parkinson-patienter, som ikke kan komme i betragtning til DBS-behandling. MRg-FUS indgrebet er dog ikke helt uden komplikationer og bivirkninger i form af risici for tilbagefald af rysten, halvsidig lammelse, føleforstyrrelser, gangusikkerhed og koordinations vanskeligheder. Fremtidige studier må belyse langtidseffekt og bivirkninger og sammenlignende studier med DBS er ønskelige.

U.S. Food and Drug Administration (FDA) har godkendt anvendelsen af MRgFUS i thalamus til behandling af familiær rysten i 2016 og til behandling af ryste-domineret Parkinsons sygdom i 2018.

Det er endnu ikke muligt at få behandlingen MRgFUS i Danmark. En ansøgning om indførelse af behandlingen i Danmark ligger pt. til behandling i Sundhedsstyrelsen. Man kan dog tale med sin neurolog om muligheden for at få behandlingen i udlandet.

Desuden foregår en række eksperimentelle behandlinger med MRgFUS, som følges med interesse af Nyt om Parkinson-forskning.

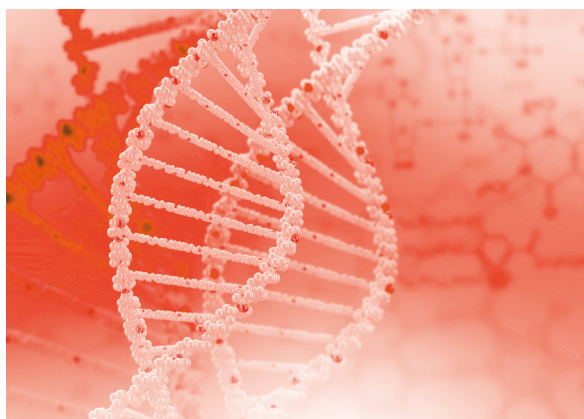
Behandling med MRgFUS udvikles og udvides internationalt også med andre målområder i hjernen som nucleus subthalamicus (STN) og globus pallidus interna (GPI). Begge målområder bliver anvendt i DBS-behandling af parkinson-patienter under 70 år med svingninger i den motoriske tilstand, som ikke kan kontrolleres ved justering af medicin.



KORTE NYHEDER FRA FORSKNINGENS VERDEN

SENESTE NYT OM STAMCELLEBEHANDLING TIL PARKINSONPATIENTER

Den første parkinsonpatient i verden er nu transplanteret med dopaminproducerende nerveceller udviklet fra patientens egne hudceller. Det fandt sted i Boston i USA for godt 2 år siden og resultaterne er nu publiceret i det anerkendte medicinske tidsskrift NEJM (New England Journal of Medicine) 14. maj 2020.



Se også Parkinsonforeningens E-avis nr. 1 om Stamceller, hvor vi beskrev, at en japansk patient blev transplanteret med nerveceller udviklet fra samme type stamceller (iPSC, inducerede pluripotente stamceller) i 2018, men fra en anden person.

Livskvalitet blev af patienten rapporteret som væsentlig bedret og "off"-perioden oplyst til at være mindre end 1 time per dag

For Boston-patienten blev celler af stamceller (iPSC) udviklet fra patientens egne hudceller. Disse patient-specifikke stamceller blev præget til at udvikle sig til nerveceller med samme egenskaber som de dopaminproducerende nervecel-

ler, der går tabt ved Parkinsons sygdom. De patient-specifikke nerveceller var i stand til at reducere motoriske parkinsonsymptomer ved transplantation til dyremodeller af Parkinsons sygdom. Genetiske undersøgelser frikendte de patient-specifikke nerveceller for cancer-associerede og parkinson-associerede gendefekter (mutationer). Da der er tale om patient-specifikke stamceller, forventes det ikke, at cellerne vil fremkalde uønsket immunrespons og immun-supprimerende behandling skønnes ikke at være nødvendigt. Immun-supprimerende behandling kan være behæftet med en del bivirkninger.

Boston-patienten, en 69-årig mand som igennem 10 år har haft Parkinsons sygdom, rapporterede 3 timer med "off" symptomer

daglig med forværring af finmotorik, rysten og holdning. Ved stigning i levodopa dosis optrådte bivirkninger i form af lavt blodtryk. Patienten blev transplanteret i begge sider af hjernen med 6 måneders mellemrum. Der var ikke væsentlige komplikationer eller bivirkninger. PET-skanning viste overlevelse af transplantatet i begge sider henholdsvis 18

og 24 måneder efter transplantationen og moderat forbedring af cellernes levodopaoptagelse. Livskvalitet blev af patienten rapporteret som væsentlig bedret og "off"-perioden oplyst til at være mindre end 1 time per dag på trods af beskeden forbedring af de motoriske symptomer bedømt ved parkinsonsneurologens undersøgelse og tilsvarende beskeden reduktion på 6 % af den medicinske behandling.

Kommentar til studiet: Effekten af transplantationerne synes alt i alt på nuværende tidspunkt at være beskedne. Men vi ved fra transplantationer med dopaminproducerende nerveceller fra human fostervæv, at der kan gå både tre og fire år, før den maksimale effekt på de motoriske symptomer sætter ind. Det er derfor for tidligt at konkludere noget endeligt vedr. effekten af denne patient-specifikke stamcelle-transplantation. Det bliver interessant at følge udviklingen i patientens parkinsonsymptomer de kommende år.