



Nyt om **PARKINSON**forskning

Parkinsonforeningens E-avis

nr. 9 · marts 2023



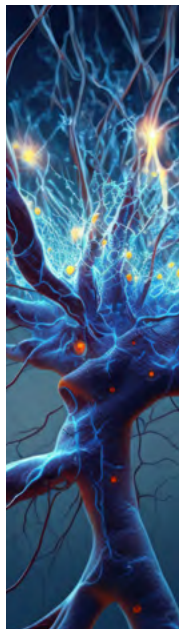
TEMA

Flere typer af
Parkinsons
sygdom?



INDHOLD

Forord	3
Flere typer af Parkinsons sygdom?	4
Kan en "vibrerende handske" blive en ny behandling af Parkinsons sygdom?	7
Diabetes-medicin mod Parkinsons sygdom	10



Nyt om **PARKINSON**forskning

Udgives af Parkinsonforeningen
Blekinge Boulevard 2
2630 Taastrup
info@parkinson.dk
E-avisen udgives 3-4 gange årligt

E-avis nr. 9, marts 2023

Tema:
Flere typer af Parkinsons sygdom
Vibrerende handske
Diabetes-medicin mod Parkinsons sygdom

Redaktion:
Forskningsformidler ved Parkinsonforeningen neurolog, dr.med. Karen Østergaard
Direktør for Parkinsonforeningen Astrid Blom

Grafisk design: hartzdesign.dk



BODY-FIRST ELLER BRAIN-FIRST - TO TYPER AF PARKINSON

Hovedemnet for den første E-avis i 2023 er ”Flere typer af Parkinsons sygdom?”. Mange parkinsonpatienter, især fra Østjylland, har deltaget i en videnskabelig undersøgelse ledet af professor Per Borghammer, Aarhus Universitetshospital, som netop belyser spørgsmålet om flere typer af Parkinsons sygdom. Den videnskabelige undersøgelse peger på to typer, en type som starter i tarmene, såkaldt *Body-first* parkinson og en anden type som begynder i hjernen, *Brain-first* parkinson.

I en mail fra en patient og dennes pårørende er Parkinsonforeningen blevet spurgt om, hvad foreningen mener om en ny behandling af Parkinsons sygdom med en så-

kaldt ”vibrerende handske”. Umiddelbart ser det ud til, at handsken måske ud i fremtiden kan erstatte behandling med Deep Brain Stimulation. Vi afventer nu resultater fra en videnskabelig undersøgelse, som belyser effekten i en større gruppe parkinsonpatienter.

Det er i de senere år blevet tydeliggjort, at diabetes type-2 og Parkinsons sygdom har en del fællestræk. Det giver derfor også mening undertiden at behandle parkinsonpatienter med visse typer af diabetes-medicin kaldet GLP1-receptoragonister.

Der kan læses mere om disse emner i E-avisen.

God læselyst!

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

Astrid Blom, direktør
ab@parkinson.dk



NYT OM PARKINSONFORSKNING - Flere typer af Parkinsons sygdom?

En aktuelt fremherskende forskningshypotese er, at der eksisterer to former for parkinson, en der begynder i hjernen, og en parkinson, der begynder i tarmen. At skelne mellem *brain-first* og *body-first* Parkinsons sygdom kan få betydning for behandling af Parkinsons sygdom i de tidlige faser.

I 2003 publicerede forskerne Heiko og Eva Braak en hypotese om, at Parkinsons sygdom startede i hjernestammen og herfra bredte sig til mellemhjernen og storhjernen. De baserede hypotesen på undersøgelser af hjerner fra afdøde personer med og uden Parkinsons sygdom. Hypotesen er siden udvidet med den antagelse, at Parkinsons sygdom begynder i tarmene og herfra breder sig til hjernestammen og videre til mellemhjernen og storhjernen.

Professor Per Borghammer og hans forskerteam ved Aarhus Universitet har i de senere år udbygget og undersøgt Braak-parrets hypotese med billeddiagnostiske undersøgelser af personer med og uden Parkinsons sygdom og personer med forstyrrelser i drømmesøvnen (RBD = REM sleep behavior disorder). REM-søvnforstyrrelser kan nemlig være første tegn på senere udvikling af Parkinsons sygdom.

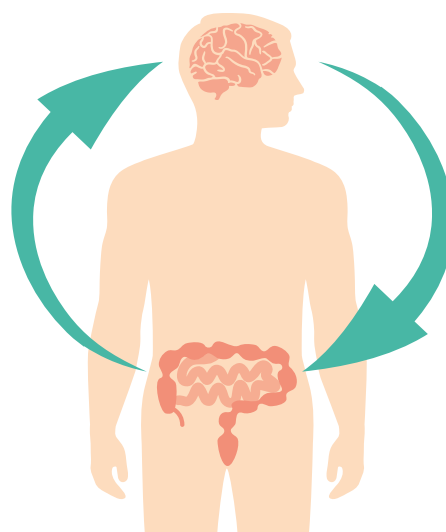
INDELING AF PARKINSONS SYGDOM I STADIER

Karakteristisk for de patologiske (sygdomsfremkaldende) forandringer ved Parkinsons sygdom er Lewy bodies inde i nerveceller samt tab af dopamin-nerveceller. Lewy bodies indeholder bl.a. klumper af alfa-synuklein, som er giftig for nervecellerne.

Antagelsen er, at dannelsen af Lewy bodies begynder i nerveender i tarmene og breder sig opad til hjernestammen, og dernæst til mellemhjernen og senere til hjernebarken i storhjernen (*body-first hypotese*).

Det skal understreges, at Braak-parrets antagelser om, at Parkinsons sygdom breder sig opad fra hjernestammen ikke blev sammenholdt med de kliniske symptomer, de enkelte personer havde i live. Men den velkendte udvikling af de kliniske parkinsonsymptomer kan i mange tilfælde godt stemme overens med spredning af sygdommen fra stadium 1 til 6, som beskrevet af Heiko og Eva Braak i 2003, se Tabel 1.

At skelne mellem *brain-first* og *body-first* Parkinsons sygdom kan få betydning for behandling af Parkinsons sygdom i de tidlige faser.



NYT OM PARKINSONFORSKNING - Flere typer af Parkinsons sygdom?

Tabel 1
Braaks stadielinndeling 1-6 af udviklingen af Parkinsons sygdom.

Det er senere antaget, at sygdommen begynder i tarmene og breder sig herfra til hjernestammen og videre (body-first).

Ikke alle patienter følger dog dette forløb fra stadie 1-6. Nogle debuterer med parkinson motoriske symptomer svarende til stadie 3 og udvikler først senere symptomer fra stadie 2 og 1 (brain-first).

Stadium 1 viser Lewy bodies i vaguskernen nederst i hjernestammen samt ofte desuden i lugtenerven og lugtekernen. Vaguskernen samler nervetråde fra tarmene og vores indre organer.

Stadium 2 som stadium 1 plus Lewy bodies i hjernestammekerner højere oppe i hjernestamme. Det er bl.a. kerner af betydning for vores søvn i drømmestadiet (locus coeruleus).

Stadium 3 som stadium 2 plus Lewy bodies i dopamin-nerveceller i mellemhjernen.

Stadium 4 som stadium 3 plus Lewy bodies i en del af tindingelappen i det limbiske system. Herfra styres bl.a. vores følelsesliv.

Stadium 5 som stadium 4 plus Lewy bodies i isselappen og forreste del af pandelapperne, som er forbundet med tænkning.

Stadium 6 som stadium 5 plus Lewy bodies i pandelapperne, som har med motorisk planlægning at gøre. Desuden ses Lewy bodies i størstedelen af hjernebarken.

BEGYNDER PARKINSONS SYGDOM I TARMENE ELLER I HJERNEN?

Patienternes og de pårørendes interesse for forskning er en stor fordel for parkinsonforskningen i Danmark. Mange af Parkinsonforeningens medlemmer, især fra Østjylland, deltog i professor Per Borghammers billeddiagnostiske undersøgelser på Aarhus Universitetshospital, som havde til hensigt at undersøge Braak-parrets hypotese om udbredning af Parkinsons sygdom, se Tabel 1.

Borghammers forskerteam har formuleret en hypotese om to typer af Parkinsons sygdom: *Brain-first* og *Body-first* Parkinsons sygdom. Altså to typer af parkinson: en type som begynder i hjernen (brain-first) og en anden type, som begynder i tarmene (body-first).

Personer, der har forstyrrelser i drømmesøvn (RBD), men ikke andre parkinsonsymptomer, deltog også i undersøgelsen, fordi det antages, at de tilhører gruppen med body-first Parkinsons sygdom.

I Borghammers undersøgelse indgik en gruppe på 22 personer med RBD alene, personer med både Parkinsons sygdom og RBD (13 i alt) samt personer med Parkinsons sygdom uden RBD (24 i alt). Alle blev undersøgt med PET-skanning for dopamin-nerveceller, skanninger af nerveforsyning til tarmene og til hjertet samt MR-skanning af pigmenterede nerveceller i hjernestammen (locus coeruleus), se Tabel 2.

Nerveforsyningen til hjertet og til tarmene var nedsat for patienter med Parkinsons sygdom og RBD samt for patienter med RBD alene, men ikke for patienter med Parkinsons sygdom uden RBD.

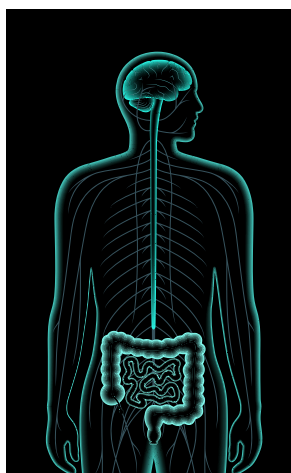
Gruppen med parkinson og RBD viste reduceret locus coeruleus ved MR-skanning sammenlignet med parkinson uden RBD (tab af celler i locus coeruleus er ansvarlig for forstyrrelser i drømmesøvn = RBD). Forskellen var dog ikke signifikant og personer med RBD alene fik desværre ikke MR-skannet locus coeruleus området.

Forskerteamet konkluderede, at ovennævnte skanningsfund stemmer overens med hypotesen om, at patienter med RBD alene og patienter med Parkinsons sygdom plus RBD havde den type af Parkinsons sygdom, som benævnes *body-first* med start i de perifere nerver til tarmene og til hjertet, efterfulgt af udbredning af sygdommen til locus coeruleus (af betydning for RBD) i hjernestammen og senere til substantia nigra med tab af dopamin-nerveceller i mellemhjernen.

NYT OM PARKINSONFORSKNING - Flere typer af Parkinsons sygdom?

● Tabel 2 - Billediagnostiske undersøgelser

	Parkinson plus RBD (antal 13)	Parkinson uden RBD (antal 24)	RBD alene (antal 22)
PET-skanning af dopamin- nerveceller	Tab af dopamin- nerveceller	Tab af dopamin- nerveceller	1/3 havde tab af dopamin-nerveceller
MR-skanning af locus coeruleus (af betydning for RBD)	Reduceret	Ikke reduceret	Ikke undersøgt (men forventelig reduceret)
Skanning af nerveforsyning til tarmene og hjertet	Nedsat nerveforsyning	Normal nerveforsyning	Nedsat nerveforsyning



Parkinsonpatienter uden RBD havde derimod debut af sygdommen i hjernen, idet man hos disse patienter udelukkende fandt tab af dopamin-nerveceller i mellemhjern. Derimod var det perifere nervesystem til tarmene og hjertet og ej heller locus coeruleus påvirket. Med andre ord svarede de fundne forandringer til *brain-first* hypotesen. Først senere antages

locus coeruleus (af betydning for drømmesøvnen) og det perifere nervesystem at blive inddraget.

Studiet giver dog kun det, man kan kalde et øjebliksbillede af sygdommen for de undersøgte patienter. Et mere endeligt bevis for de to typer af parkinson kræver, at patienterne følges gennem en årrække, så man kan få større sikkerhed for, at sygdommen udvikler sig som anført i hypotesen.

For patienter med Parkinsons sygdom og RBD vil man forvente, at sygdommen senere i forløbet også når storhjern. For parkinsonpatienter uden RBD forventes derimod, at sygdommen senere når fra hjernen til hjerne-stammen og det perifere nervesystem i hjerte og tarme. I sygdommens slutstadier forventes de to typer at være sammenfaldende uden væsentlige forskelle.

HAR DET VÆSENTLIG BETYDNING AT SKELNE MELLEM BRAIN-FIRST OG BODY-FIRST PARKINSONS SYGDOM?

At skelne mellem brain-first og body-first Parkinsons sygdom kan få betydning for behandlingen af Parkinsons sygdom i de tidligere faser.

Brain-first hypotesen: Patienter med debut af parkinson i hjernen udvikler først motoriske parkinsonsymptomer, dernæst RBD og autonome forstyrrelser som forstoppelse. Diagnosen bør ideelt stilles, før de motoriske og andre symptomer bliver for udtalte. En markør for sygdommen, dvs. et tegn på at dopamin-nervecelletabet er begyndt, er klumper af alfa-synuklein i rygmarvsvæsken, en markør, der forskes ihærdigt i. Påvisning af en tidlig parkinsonmarkør får større betydning, når der i fremtiden bliver mulighed for en neuroprotektiv behandling, dvs. en behandling, som beskytter dopamin-nervecellerne mod at gå til grunde.

Body-first hypotesen: Patienter med debut af parkinson i tarmen skal også behandles i tarmen. Aktuelt eksperimenteres med at behandle Parkinsons sygdom med fæces-transplantation. Det vil sige, at parkinsonpatientens tarm tilføres fæces med mikrobiom-sammensætning fra en rask person. Der er en stigende forståelse af, at tarmenes mikrobiom af bakterier, svampe, virus og andre mikroorganismer spiller en stor rolle for et velfungerende immunsystem og for beskyttelse mod sygdomsfremkaldende mikroorganismer.



NYT OM PARKINSONFORSKNING - Vibrerende handske

KAN EN "VIBRERENDE HANDSKE" BLIVE EN NY BEHANDLING AF PARKINSONS SYGDOM?

Stanford-professor afprøver ny behandling som mulig fremtidig erstatning af behandling med Deep Brain Stimulation (DBS).

Parkinsonforeningen har fået en mailforespørgsel om, hvad foreningen mener om en ny behandling af Parkinsons sygdom med en såkaldt "vibrerende handske". Mailen henviser til nedenstående link:

<https://www.today.com/health/news/parkinsons-glove-treatment-stanford-rcna61474>

Den nye teknik er udviklet af forskere ved det amerikanske Stanford Universitet og består af en handske, som leverer vibrationer i et bestemt mønster. Disse vibrationer antages at normalisere fyringsmønstret i de projektionssystemer (kommunikationssystemer) i hjernen, som er påvirket ved Parkinsons sygdom. Normalisering af fyringsmønstret i hjernen gør, at patienten kan genlære at udføre normale bevægelser.

"These vibrations may help reset nerves that misfire in Parkinson's disease, thereby allowing the patient to relearn normal movements, Stanford Medicine Magazine explained."

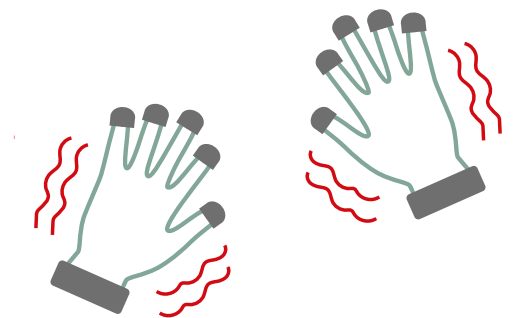
Nerveceller kommunikerer ved hjælp af kemiske signalsubstanser fx dopamin og elektriske nerveimpulser.

Elektriske nerveimpulser fyrer (svinger) med en vis frekvens. Dette fyringsmønster/ fyringsfrekvens er ikke normalt ved Parkinsons sygdom, men kan normaliseres ved DBS eller måske den "vibrerende handske".

At vibrationer kan reducere parkinsonsymptomer, er en overraskende gammel teori, forklarer forskeren bag udviklingen af en "vibrerende handske", Peter Tass, der er professor i neurokirurgi ved Stanford Universitet i USA. Allerede Sigmund Freuds læremester, neurologiens grundlægger, franskmænden Charcot (1825-93) designede fx en vibrerende stol, baseret på den iagttagelse, at mennesker med parkinson ofte følte sig bedre tilpas efter en rystetur i et skumpende tog eller en hestevogn.

Hvordan kan en vibrerende handske behandle Parkinsons sygdom?

Parkinsonsymptomer opstår, når en stor gruppe nerveceller fyrer samtidigt (synkront) med en abnorm frekvens. Vha. computersimulation opdagede Tass og hans forskerhold, at stimuli som vibrerede med en frekvens på mellem 100 og 300 Hz (1 Hz = 1 svingning/sek.) kan normalisere det unormale fyringsmønster.





det med en enhed, som leverer stimulationer med en frekvens på 250 Hz gennem knappenålsstore åbninger på fingrene, undtagen tommelfingeren.

Hvad er det næste trin?

I april 2021 publicerede Tass og forskerteamet på Stanford i tidskriftet [Frontiers in Physiology](#) resultaterne fra et mindre pilotstudie med patienter med mild til moderat Parkinsons sygdom.

Tass undersøgte de terapeutiske virkninger af behandlingen i et studie på aber ved at stimulere med de nævnte frekvenser via en elektrode placeret dybt i hjernen (DBS = Deep Brain Stimulation) ([Annals of Neurology](#), 2012) og senere i et studie med seks parkinsonpatienter (Adamchic I et al. [Movement Disorders](#), 2014;Nov;29(13):1679-84).

Forskerne opdagede, at stimulationen reducerede det synkrone fyringsmønster associeret med Parkinsons sygdom, og at effekten stemte overens med forbedringer af parkinsonpatienternes motoriske funktioner.

Den næste opgave for Tass og hans forskerteam var at finde en måde at stimulere på uden at implantere elektroder i hjernen.

Resultatet blev ”en vibrerende handske”, som er let og kan bæres, mens personen udfører almindelige daglige aktiviteter. Handsken er foribun-

I pilotstudiet fik otte personer med parkinson i mindst tre måneder daglig stimulation via fingrene (eng.: *vibrotactil reset stimulation*). Resultaterne var positive. Patienterne tålte stimulationerne godt uden bivirkninger, og både deres motoriske parkinsonsymptomer og den parkinson-relaterede synkrone aktivitet i hjernen blev reduceret.

Hvis det holder i større undersøgelser, at ”en vibrerende handske” kan reducere det parkinson-relaterede unormale fyringsmønster i hjernen, giver det håb om, at handsken kan erstatte DBS-behandling. Man kan derved undgå indoperation af elektroder i hjernen. Resultaterne bør dog tolkes forsigtigt. Studiet omfattede ret få patienter og ingen kontrolgruppe. (Se nedenfor Dr. Okuns spørgsmål til behandlingen.)

Mere forskning er nødvendig for at identificere de parkinsonpatienter, som kan få gavn af behandlingen, mener Peter Tass.

Aktuelt er handske-behandlingen kun tilgængelig for parkinsonpatienter, som deltager i en videnskabelig klinisk undersøgelse, som startede 1. august 2022. Tass samarbejder også med en firma-partner for at opnå de amerikanske sundhedsmyndigheders (U.S. Food and Drug Administration = US FDA) accept af behandlingen, som han håber foreligger sommeren 2023.

NYT OM PARKINSONFORSKNING - Vibrerende handske



På den amerikanske hjemmeside www.parkinsonsecrets.com kan man læse en interessant kommentar til behandling med "en vibrerende handske" fra den anerkendte amerikanske parkinsonneurolog og professor ved Florida Universitet, Michael S. Okun.

Okun stiller blandt andet en række afgørende spørgsmål til behandling med *en vibrerende handske*:

1. Varighed:

Holder handskens virkning ud over den akutte (nu og her) behandling, dvs. i fx måneder (kronisk effekt)?

2. Symptomreduktion:

Hvilke symptomer kan reduceres og hos hvilke parkinsonpatienter?

3. Placebo:

Er der tale om placebo-effekt?

4. Hvad virker:

Påvirker vibrationerne de grupper af nerveceller i hjernen, som er forbundet med Parkinsons sygdom? Foranstalter vibrationerne ændringer i hjernens beta-oscillationer, svarende til effekten af DBS på hjernens projektionssystemer?

5. Kontrolgruppe:

Holder effekten, når den undersøges i en større patientgruppe med en kontrolgruppe?



KONKLUSION VED KAREN ØSTERGAARD

Det afgørende ved 'en vibrerende handske' som behandlingsmetode er, om effekten også kan påvises i en større videnskabelig undersøgelse med en kontrolgruppe. Patienterne deles i to grupper ved lodtrækning, en gruppe som får aktiv behandling, og en gruppe som får ikke-aktiv behandling. Forskere og patienter skal være blindet i forhold til hvilken behandling, der gives.

Et sådant studie er nu sat i gang efter en fastlagt protokol (Reference til det aktuelle kliniske forsøg med en kontrolgruppe: Pfeifer KJ et al. incl. Tass P. [Clinical Efficacy and Dosing of Vibrotactile Coordinated Reset Stimulation in Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease: A Study Protocol. Front Neurol 2021 Nov 18;12:758481](#)).

Resultatet foreligger sandsynligvis tidligst i 2025.



NYT OM PARKINSONFORSKNING - Diabetes-medicin

DIABETES-MEDICIN VIRKER MÅSKE OGSÅ MOD PARKINSONS SYGDOM

E-avis nr. 1 forår 2020 beskrev en medicin mod sukkersyge med mulig neuroprotektiv effekt. Dyreforsøg tyder nemlig på, at sukkersyge-midlet *exenatid* kan bremse tabet af dopamin-nerveceller, altså har neuroprotektiv effekt.



Flere kliniske studier har undersøgt, om midlet også kan bremse tabet af dopamin-nerveceller hos mennesker med Parkinsons sygdom, dvs. om udviklingen af Parkinsons sygdom kan bremses.

I 2017 undersøgte det mest kendte studie af denne art en såkaldt GLP-1 receptoragonist, *exenatid*. Det viste sig, at *exenatid* (salgsnavn Byetta®, Bydureon®) dæmpede motoriske parkinson-symptomer. Studiet, der blev publiceret i det ansete medicinske tidsskrift The Lancet, gjorde det dog ikke klart, om effekten var neuroprotektiv, eller 'kun' dæmpede symptomerne.

I 2021 indledtes et nyt toårigt studie af *exenatid*, denne gang et multicenter, dobbelt-blind, randomiseret og placebo-kontrolleret studie. I studiet får halvdelen af de 200 deltagere *exenatid*, den anden halvdel placebo. Der trækkes lod om, hvem der får det aktive stof *exenatid* og hvem, der får placebo. Hverken patient eller forsker får at vide, hvilken behandling, den enkelte får. Resultater foreligger lidt ud i fremtiden.

I 2022 valgte den danske Innovationsfond at støtte medicinalfirmaet Kariya Pharmaceuticals med 4,9 mill. kr. til et fase 1-forsøg med en lignende behandling, der muligvis kan bremse udviklingen af Parkinsons sygdom og Alzheimers sygdom.

Et fase 1-forsøg undersøger lægemidlets sikkerhed og tolerance og stoffets omsætning i kroppen på mennesker, og det gøres typisk på en lille gruppe raske personer (antal 20-80). Først i et fase 2-forsøg inddrages parkinson-patienter i undersøgelsen.

Det nye middel kaldes *KP 405*. Det er en såkaldt dual GLP-1/GIP-receptoragonist, der foruden et stof, der minder om *exenatid*, rummer et søster-incretin-hormon benævnt GIP-receptoragonist. Dyreforsøg viser, at *KP 405* hurtigt trænger ind i hjernen og desuden har bedre neuroprotektiv effekt end GLP-1-receptoragonisten alene.

Går forsøget godt, bliver næste skridt et fase 2-forsøg, som parkinsonpatienter deltager i.

Hvordan kan midler mod diabetes muligvis bremse udviklingen af Parkinsons sygdom?

Kliniske og epidemiologiske studier har vist, at type-2 diabetes, også kaldet gammelmands-sukkersyge, er en risikofaktor for Parkinsons sygdom og kan også forværre sygdommens udvikling.

Både type-2 diabetes og Parkinsons sygdom er aldersrelaterede sygdomme, der på grund af en stigende ældrebe-folkning er ved at udvikle sig til epidemier i det meste af verden. Forskningen er derfor blevet mere opmærksom på mulige sammenhænge mellem nedsat insulinfølsomhed (diabetes) og neurodegenerative sygdomme (Parkinsons sygdom og Alzheimers sygdom).

Det større forskningsfokus har ført til en bedre forståelse af de bagved liggende fælles cellulære mekanismer. Insulin har bl.a. betydning for nervecellernes overlevelse, deres plasticitet (tilpasningsevne) og for reduktion af oxidativ stress (en skadelig kemisk reaktion i kroppen) samt neuroinflammation. Alle mekanismer, der har indflydelse på dopamin-nervocellers overlevelse.

Resultaterne kan få betydning for mennesker med Parkinsons- og Alzheimers sygdom.

Går fase 1-forsøget med *KP405* på raske personer godt, bliver næste projekt som nævnt at teste det nye lægemiddel på parkinsonpatienter.

Nyt om Parkinsonforskning følger udviklingen.