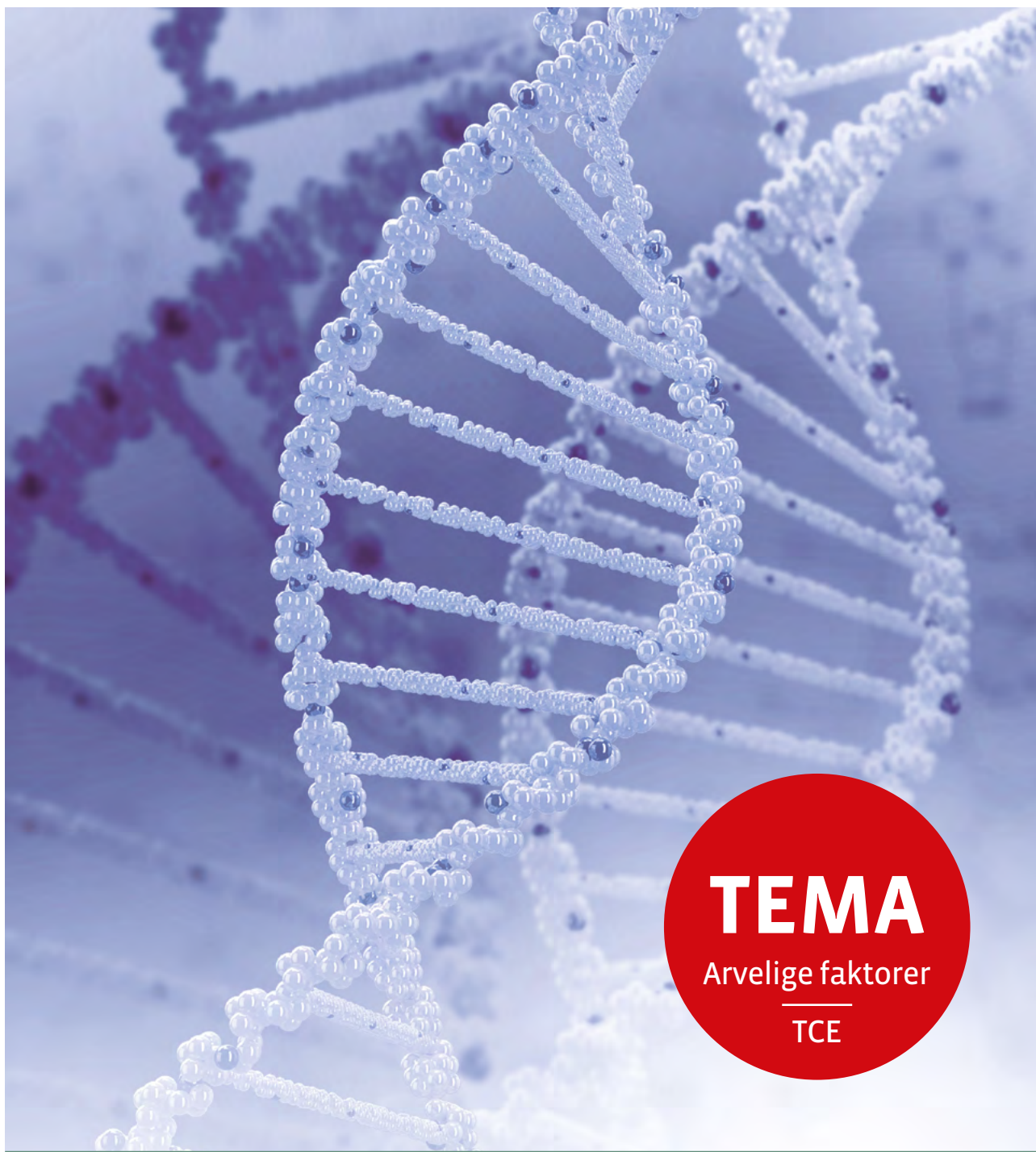




Nyt om **PARKINSON**forskning

Parkinsonforeningens E-avis  
nr. 10 · januar 2024



**TEMA**

Arvelige faktorer

TCE



<b>Forord</b>	<b>3</b>
<b>Arvelige faktorerers betydning for Parkinsons sygdom</b>	<b>4</b>
Monogenetiske former og genetiske risikovarianter	5
Monogenetisk form af Parkinsons sygdom	5
Genetiske risikovarianter	6
Ekspert-anbefalinger	7
Danske anbefalinger	7
Studier præsenteret ved den årlige World Parkinson Congress i Barcelona juli 2023	7
Parkinson gen-panel	8
Estimat af arvelige former for Parkinsons sygdom i Danmark	8
<b>Er trikloretylen (TCE) en risikofaktor for Parkinsons sygdom?</b>	<b>9</b>



## 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. 10, januar 2024

Temaer:

Arvelige faktorerers betydning for Parkinsons sygdom  
Er trikloretylen (TCE) en risikofaktor for Parkinsons sygdom?

Redaktion:

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

Grafisk design: hartzdesign.dk



- ARVELIGE FAKTORERS BETYDNING FOR PARKINSONS SYGDOM
- ER TCE EN RISIKOFAKTOR FOR PARKINSONS SYGDOM?

Godt Nytår!

Arvelige faktorerers betydning for Parkinsons sygdom har fået stigende opmærksomhed både blandt forskere og blandt patienter og pårørende. En af grundene er, at tidlig opsporing af sygdommen kan føre til tidlig indsættelse af effektiv forebyggende behandling, når en sådan bliver tilgængelig.

En anden årsag er, at den enkeltes kendskab til den specifikke arvelige type, personen med parkinson bærer i sin genetiske arvemasse, kan give mere specifikke informationer om symptomer og sygdomsudvikling.

Der er ikke lavet nyere genetiske undersøgelser af arvelige former for Parkinsons sygdom i Danmark, men på

baggrund af de videnskabelige undersøgelser, der er lavet i vores nabolande, antages, at under ti pct. af danske parkinsonpatienter har en arvelig form for Parkinsons sygdom.

Et andet forhold som optager mange personer med parkinson, pårørende og forskere er brugen af pesticider og andre miljøgifte, som kan øge risikoen for Parkinsons sygdom. Emnet er tidligere berørt i E-avis nr. otte. I aktuelle E-avis gøres opmærksom på en ny risikofaktor, brugen af opløsningsmidlet trikloretylen (TCE).

God læselyst!

Med venlig hilsen

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

*Astrid Blom*, direktør  
ab@parkinson.dk



## NYT OM PARKINSONFORSKNING

### Arvelige faktorerers betydning for Parkinsons sygdom

Ved to store internationale parkinsonkongresser i 2023 fremgik det tydeligt, at arvelige faktorerers betydning for Parkinsons sygdom har fået stigende opmærksomhed både blandt forskere og blandt patienter og pårørende.



Forståeligt nok er patienter og pårørende meget interesserede i at opnå viden om arvelige forholds betydning for Parkinsons sygdom. De fleste bekymrer sig især om risikoen for kommende generationer, men også muligheden for information om egen prognose spiller ind.

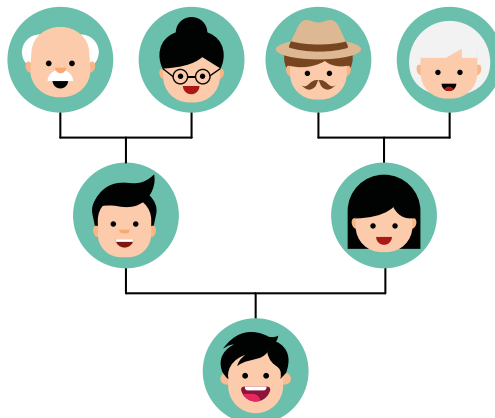
Fra lægefaglig side er interessen også stigende i takt med tiltagende forskning og viden indenfor området. Udvikling og forbedring af genteknologi har medført, at man nu kan screene den enkelte persons arvmasse, såkaldt *helgenom sekventering*, på engelsk *whole genome sequencing* = WGS. Det gælder også Parkinsons sygdom, hvor man kan påvise dels *monogenetiske* former, dels genetiske *risikovarianter* for sygdommen.

Både *World Parkinson Congress (WPC-23)* Barcelona 2023 og *International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders (MDS-23)* København 2023 rummede mange foredrag om netop arvelige faktorerers betydning for udvikling af Parkinsons sygdom.

Flere oplæg fremhævede, at arvelige faktorerers betydning for Parkinsons sygdom er meget forskellig i forskellige dele af verden og meget afhængig af etnicitet dvs. den genetiske bagage, man bærer med sig, ligesom familiær forekomst og alder spiller en væsentlig rolle. Arv spiller fx ikke nær så stor en rolle for hyppigheden af Parkinsons sygdom i Norden som i Afrika eller blandt ashkenazi-jøder.



Flere oplæg fremhævede, at arvelige faktorerers betydning for Parkinsons sygdom er meget forskellig i forskellige dele af verden og meget afhængig af etnicitet



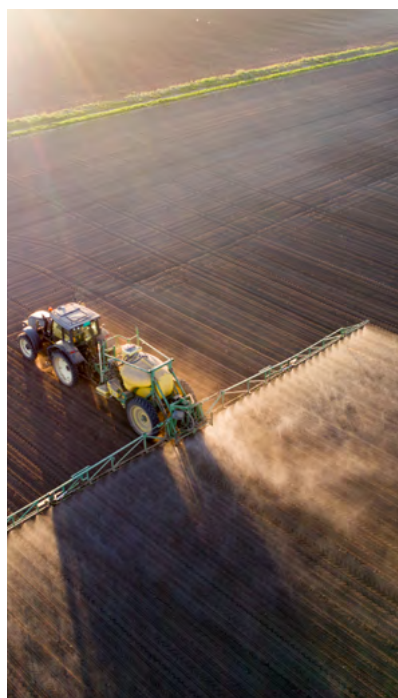
## NYT OM PARKINSONFORSKNING - Arvelige faktorerens betydning for Parkinsons sygdom

### MONOGENETISKE FORMER OG GENETISKE RISIKOVARIANTER

To typer af genetisk disposition afgør den arvelige risiko for at få Parkinsons sygdom: Såkaldt **monogenetiske former** og **genetiske risikovarianter**.

**Monogenetiske former.** Der findes mere end 20 forskellige kendte monogenetiske former, som før eller siden hos langt de fleste, som er bærer af en af disse, vil medføre Parkinsons sygdom. I de lande, vi sammenligner os med, har ca. tre-fem pct. af parkinsonpatienter en monogenetisk form, som kan videreføres til næste generationer. Der er ikke udført nyere genetiske undersøgelser i Danmark, men forskerne antager, det samme gør sig gældende i Danmark.

**Genetiske risikovarianter,** både hyppige og sjældne, øger risikoen for Parkinsons sygdom, men er ikke i sig selv tilstrækkelige til at fremkalde sygdommen. Bæreren skal også udsættes for en udefrakommende miljøfaktor for at få sygdommen. En sådan miljøfaktor kan fx være de pesticider, der bruges i landbruget, hvoraf en del, men desværre ikke alle, heldigvis er forbudt i EU og Danmark. [parkinson.dk/wp-content/uploads/2022/04/Eavis.pdf](https://parkinson.dk/wp-content/uploads/2022/04/Eavis.pdf)



### MONOGENETISK FORM AF PARKINSONS SYGDOM

#### **Personer med diagnosen Parkinsons sygdom:**

Hvis det påvises, at personen med Parkinsons sygdom har en given monogenetisk form for Parkinsons sygdom, vil det ofte være muligt at give en mere præcis prognose med beskrivelse af symptombilledet, herunder risiko for motoriske svingninger og non-motoriske kognitive og psykiatriske symptomer samt respons på medicinsk behandling og hastigheden hvormed, sygdommen skrider frem, se link nedenfor under Parkinson gen-panel.

#### **Bærere af en monogenetisk form for Parkinsons sygdom, som endnu ikke har tegn på sygdommen:**

Langt de fleste, men ikke alle bærere af en given monogenetisk form, vil før eller siden få Parkinsons sygdom, det benævnes penetrans. Hos nogle bærere slår sygdommen ikke igennem, det kaldes nedsat penetrans.

Alder er en anden vigtig faktor. Nogle arvelige former viser sig så sent i livet, at der er en vis risiko for, at man dør af anden sygdom fx cancer eller hjerte-kar-sygdom, inden parkinson kommer til udtryk.

Via familieanamnesen og gentest er det muligt at finde bærere af monogenetiske former, før der er tegn på Parkinsons sygdom. Tidlig opsporing gør forebyggende behandling mulig, før der er et større tab af dopaminneveceller.

Indtil videre eksisterer ikke effektive forebyggende behandlinger, men effekten af sådanne undersøges allerede i flere forskningsprojekter, og forventningen er, at flere vil komme til i nærmeste fremtid.



### GENETISKE RISIKOVARIANTER

Genetiske risikovarianter er mange og af meget forskellig betydning for udvikling af Parkinsons sygdom. Som nævnt ovenfor er disse risikovarianter ikke i sig selv tilstrækkelige til at fremkalde Parkinsons sygdom. Først når individet udsættes for en udefra kommende miljøfaktor som fx pesticider, opstår Parkinsons sygdom.

Langt hyppigst er varianter af genet GBA1, som koder for enzymet glucocerebrosidase (GCase). Blot ca. ni pct. af bærere af GBA1 varianter vil udvikle Parkinsons sygdom.

Genetiske varianter af GBA1 er ansvarlige for en sjælden aflejrings sygdom Gauchers sygdom, som medfører et meget varieret symptombillede grundet aflejring af fedt i milt, lever, knoglemarv og lunger med symptomer fra de respektive organer.

Da forskerne opdagede, at patienter med Gauchers sygdom i sjældne tilfælde også udviklede Parkinsons sygdom, blev en større gruppe af parkinsonpatienter undersøgt for genetiske risikovarianter af GBA1. Internationale multicenter studier har vist, at mellem syv-tolv pct. af alle parkinsonpatienter har genetiske risikovarianter af GBA1 afhængig af den undersøgte population. Der er ikke lavet tilsvarende undersøgelser i Danmark, men forekomsten er næppe helt så stor, idet i en norsk undersøgelse havde kun ca. 2,3 pct. af parkinsonpatienter varianter i GBA1 genet.



**Genetiske risikovarianter er ikke i sig selv tilstrækkelige til at fremkalde Parkinsons sygdom. Først når individet udsættes for en udefra kommende miljøfaktor som fx pesticider, opstår Parkinsons sygdom**

En enkelt undersøgelse har desuden peget på, at det kan være relevant at teste kandidater til behandling med DBS (Deep Brain Stimulation) for genetiske varianter af GBA1. Parkinsonpatienter med genetiske varianter af GBA1, som blev behandlet med DBS, havde god effekt på motoriske symptomer, men større risiko for udvikling af kognitive symptomer og andre non-motoriske symptomer.

#### KRITERIER FOR GENETISK TEST FOR PARKINSONS SYGDOM

Det anbefales under alle omstændigheder, at man modtager klinisk genetisk rådgivning, før man lader sig teste.

## NYT OM PARKINSONFORSKNING - Arvelige faktorerers betydning for Parkinsons sygdom



### EKSPERT-ANBEFALINGER

Aktuelt findes ikke internationale guidelines vedr. genetisk test for Parkinsons sygdom. Vi må derfor indtil videre nøjes med ekspert-anbefalinger hentet fra den internationale litteratur:

- Tidlig debut af Parkinsons sygdom (under 50 år)
- Familiær forekomst af Parkinsons sygdom
- Etniske grupper med høj risiko som fx ashkenazi-jøder og nordafrikanske berbere.

### DANSKE ANBEFALINGER

I Danmark er udarbejdet nationale danske kriterier for genetisk udredning af patienter med arvelige neurologiske sygdomme, herunder arvelige former af Parkinsons sygdom.

- Diagnosen Parkinsons sygdom bør være stillet i en klinik med specialiseret funktion
- Der skal være mistanke om arvelig Parkinsons sygdom
- Familiær forekomst er ikke et krav, men styrker mistanken

- Familiehistorik er væsentlig
- Der er ikke noget alderskriterium
- Afdelingen, der udfører den genetiske test, skal have højt specialiseret funktion indenfor neurogenetik (Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital).

[ngc.dk/Media/637932988313910818/Neurogenetiske%20patienter%20-%20indikationer%20og%20kriterier.pdf](https://ngc.dk/Media/637932988313910818/Neurogenetiske%20patienter%20-%20indikationer%20og%20kriterier.pdf) (Se side 8 Basalganglie sygdomme)

## STUDIER PRÆSENTERET VED DEN ÅRLIGE WORLD PARKINSON CONGRESS I BARCELONA JULI 2023

### Rostock undersøgelsen (Tyskland):

Rostock-undersøgelsen omfattede 1.864 personer tilhørende en af tre nævnte grupper:

1. Personer med diagnosen Parkinsons sygdom (95 pct.)
2. Første eller anden grads slægtning til en person med den hyppigste monogene form for Parkinsons sygdom, en såkaldt LRRK2 variant
3. Nordafrikansk berber eller ashkenazi-jøde (begge grupper har meget høj forekomst af GBA1 risikovarianter).

62 pct. mænd og 38 pct. kvinder deltog, og undersøgelsen viste, at

- 25 pct. havde Parkinsons sygdom i familien.
- 15 pct. testede positiv for en arvelig form for Parkinsons sygdom: 10,42 pct. havde GBA1 risikovarianter og 2,93 pct. LRRK2.
- Debutalderen var i gennemsnit 55 år blandt personer med positiv gentest for Parkinsons sygdom. Jo yngre debutalder desto flere med positiv gentest især for andre monogene former fx PRKN.

## NYT OM PARKINSONFORSKNING - Arvelige faktorerers betydning for Parkinsons sygdom

### PARKINSON GEN-PANEL

En forsker fra Columbia University i New York, Roy Alcalay, gennemgik de hyppigste monogene former og den hyppigste risikovariant for Parkinsons sygdom.

Parkinson gen-panelet:

De hyppigste *monogene* former er LRRK2, SNCA, VPS35, PRKN, PINK1, PARK7. Af dem er LRRK2 langt den hyppigste.

Den hyppigste *risikovariant* er GBA1.

Roy Alcalay præsenterede desuden en parkinson-population, hvor 12,7 pct. testede positiv for ovenstående

genpanel. Blandt jøder og berbere testede 22 pct. positiv, blandt personer med positiv familiehistorie og debut før 50-års alderen testede 30 pct. positiv.

Det typiske symptombillede (fænotypen) for de respektive monogene former nævnt ovenfor og risikovarianten GBA1 er beskrevet i en artikel skrevet af forskerne Kim og Alcalay fra Columbia Universitet i New York: [thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1601567](https://thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1601567)

### ESTIMAT AF ARVELIGE FORMER FOR PARKINSONS SYGDOM I DANMARK

Videnskabelige undersøgelser afspejler, at hyppigheden af arvelig Parkinsons sygdom afhænger af etnisk herkomst.

I Rostock undersøgelsen havde 95 pct. af de inkluderede Parkinsons sygdom og af disse testede knapt fem pct. positiv for en monogenetisk form for Parkinsons sygdom. Det svarer til det, vi vil forvente blandt danske parkinsonpatienter.

Vedr. GBA1 risikovarianter vil det formentlig være mere relevant at sammenligne danske parkinsonpatienter med norske, blandt hvilke blot 2,3 pct. havde GBA1 varianter, mens 10,42 pct. havde GBA1 risikovarianter i Rostock undersøgelsen, se ovenfor.



### KONKLUSION

På ovennævnte baggrund antages, at under ti pct. af danske parkinsonpatienter har en arvelig form for Parkinsons sygdom. Der mangler dog en aktuel genetisk undersøgelse af arvelige former for Parkinsons sygdom i Danmark.

Manglen bliver endnu mere påtrængende, når et stigende antal videnskabelige undersøgelser af forebyggende behandlinger vil blive tilbudt patienter med arvelig Parkinsons sygdom.





## NYT OM PARKINSONFORSKNING

### Er trikloretylen (TCE) en risikofaktor for Parkinsons sygdom?

I Danmark har trikloretylen (TCE) været udbredt, blandt andet til rensning af tøj og i industrien som maling- og lakfjerner og til at affedte metal. Forbruget er faldende, da stoffet er sundheds- og miljøfarligt – og måske også forøger risikoen for Parkinsons sygdom.

En gruppe parkinsonforskere har for ganske nylig publiceret en artikel, hvor de advarer mod brugen af opløsningsmidlet trikloretylen (TCE) og tilråder et forbud mod stoffet:

[interestingengineering.com/health/dry-cleaning-chemical-parkinsons-disease](https://interestingengineering.com/health/dry-cleaning-chemical-parkinsons-disease)

[content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd225047](https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd225047)

Forskerne skriver, at dette kemikalie bidrager til den globale risiko for Parkinsons sygdom og anbefaler mere forskning på området. De fremfører også, at det er veldokumenteret, at TCE øger risikoen for cancer, men en mulig øget risiko for Parkinsons sygdom er først for nylig kommet frem i lyset, og evidensen er indtil videre begrænset.

TCE er et meget udbredt opløsningsmiddel og påvirker ikke blot dem, som arbejder med midlet, men TCE forurener også jorden, luften og drikkevandet.

Evidensen for, at TCE er en betydelig risikofaktor for Parkinsons sygdom, er baseret på en håndfuld sygehistorier (case stories) og en enkelt mindre tvillingundersøgelse:

[pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22083847/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22083847/)

Tvillingundersøgelsen fra 2012 viste en association (sammenhæng men ikke nødvendigvis en direkte årsagssammenhæng) mellem udsættelse for TCE og Parkinsons sygdom med en fem gange (500 pct.)



**Forskerne skriver, at dette kemikalie bidrager til den globale risiko for Parkinsons sygdom og anbefaler mere forskning på området**

## NYT OM PARKINSONFORSKNING - Er trikloretylen (TCE) en risikofaktor for Parkinsons sygdom?

øget risiko for Parkinsons sygdom. Risikoen for Parkinsons sygdom er for befolkningen som helhed ca. to promille, dvs. hypotesen er, at TCE øger risikoen til 10 promille (= en pct.). Forskerne gjorde også opmærksom på, at det er af stor betydning for den offentlige sundhed at efterprøve dvs. gentage undersøgelserne i andre befolkningsgrupper udsat for TCE for at sikre, resultatet er korrekt.



TCE er et meget udbredt opløsningsmiddel og påvirker ikke blot dem, som arbejder med midlet, men TCE forurener også jorden, luften og drikkevandet

### NYT OM PARKINSONFORSKNING MENER

Det er af stor vigtighed, at offentligheden og myndigheder bliver bekendt med risikoen for anvendelse af kemikalier som TCE og andre miljøgifte, herunder pesticider.

[parkinson.dk/wp-content/uploads/2022/04/Eavis.pdf](https://parkinson.dk/wp-content/uploads/2022/04/Eavis.pdf)

Men det er også vigtigt at bemærke sig, når vi taler om TCE og Parkinsons sygdom, så er der indtil videre varierende dvs. svag eller ingen association i andre befolkningsundersøgelser med ovennævnte tvillingeundersøgelse som undtagelse.

[pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23220449/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23220449/)

[pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996877/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996877/)

Derfor er ovenfor omtale af TCE som en mulig risikofaktor for Parkinsons sygdom en hypotese, som det er udtrykt af forskerne selv, der bør undersøges nærmere i større videnskabelige undersøgelser.

