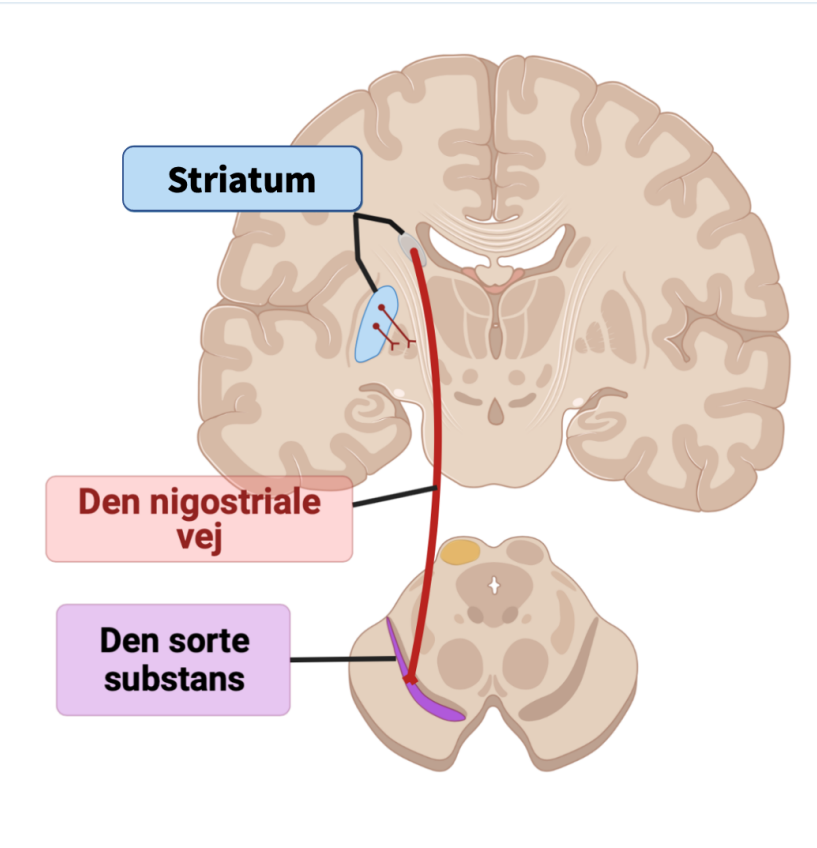


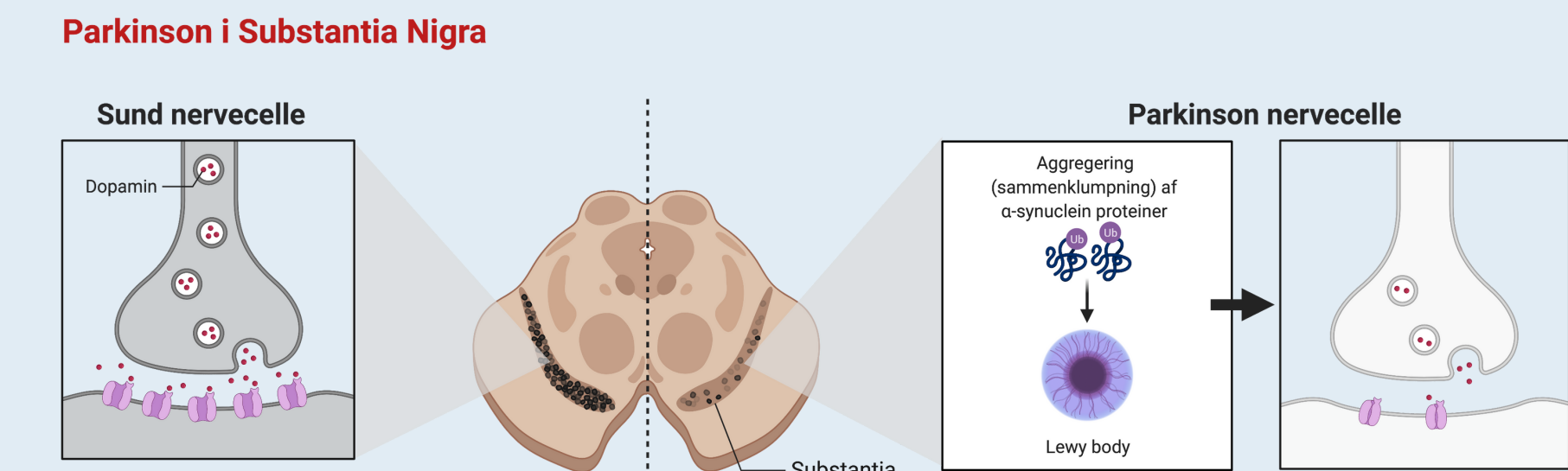
1. HVAD ER PARKINSON?

Parkinson er en neurodegenerativ hjernesygdom, der primært forårsager motorisk besvær som rystelser, stivhed i musklerne og langsomme bevægelser. Det er en progressiv kronisk sygdom uden nogen kur.

Sygdommen er forårsaget af en tiltagende celledød af de dopaminproducerende nerveceller der findes i et område af hjernen kaldet den sorte substans. Når nervecellerne dør, medfører det et tab af dopamin i hjernen. Der bliver sendt signaler fra nervecellerne i den sorte substans til andre dele af hjernen, specifikt delen striatum i basalganglierne, det område af hjernen der har at gøre med bevægelse (1). Dopaminvejen der forbinder og styrer kommunikation mellem den sorte substans og basalganglierne kaldes den nigrostriale vej. I Parkinsons sygdom er dopaminsignalet genereret i den sorte substans meget svagere grundet celledøden af de dopaminproducerende neuroner. Dette resulterer i en dysfunktion i motornetværket i basalganglierne, og bevægelser bliver langsommere og mere besværlige (1).



Det er stadig delvist ukendt hvad præcist, der forårsager celledøden i hjernen, og om det er grundet genetiske eller miljømæssige faktorer. Man ved dog at celledøden har at gøre med aggregerede proteiner (2, 3). Ved Parkinson er det proteinet alfa-synuclein som fejlfolder og danner aggregater. Disse aggregater af fejlfoldede proteiner findes på flydende, gele og partikulær form. Den partikulære form kaldes Lewy bodies. Der findes høje koncentrationer af Lewy bodies i de døde neuroner, men det vides ikke, om det er Lewy bodies eller deres foregående gele og flydende form der forårsager selve celledøden (3, 4). Det vides derudover ikke hvad der



Der er altså meget vi endnu ikke ved om de fysiologiske processer bag Parkinson, og et stort behov for at finde nye teknikker og behandlingsmetoder til at studere Parkinson nøjere.

2. BEHANDLING I DAG

L-DOPA

Den mest udbredte behandlingsmetode for Parkinson er brugen af L-dopa, en aminosyre fundet i planten fløjlsbønner. Målet med denne behandlingsmetode er at lindre de symptomer Parkinson medfører. Man benytter derfor L-dopa som et prodrug for dopamin, ved at L-dopa er et inaktivt stof der bliver omdannet til det aktive stof dopamin efter det er trængt ind i kroppen. L-dopa bliver omdannet til dopamin i både det centrale og det perifere nervesystem via enzymet decarboxylase (5). L-dopas opgave er at kompensere for den manglende

dopamin i hjernen ved Parkinson. L-dopa bruges som prodrug da dopamin ikke er i stand til at passere blod-hjerne-barrieren.

UNMET NEEDS

Det primære problem med L-dopa som

behandlingsmetode for Parkinson er, at behandlingen bliver mindre og mindre effektiv. Da Parkinson er en progressiv sygdom skal dosen af L-dopa øges i takt med at sygdommen forværrer. Det er derfor svært at vurdere det terapeutiske vindue for L-dopa og dermed svært at præcist og kontinuert behandle Parkinson med den rigtige dose af L-dopa. Derudover vil der i de sene stadier af Parkinson være for mange dopaminproducerende neuroner der er døde, og behandlingen med L-dopa kan her ikke længere benyttes, da den ikke succesfuldt kan påvirke dopaminreceptorer i neuronerne (6). Dette ses f.eks. på PET-scanningen til højre, hvor Parkinson patientens evne til at optage L-dopa er ringere end kontrolpersonens (7).

I øjeblikket er der dermed kun symptomatiske behandlinger af Parkinson, og L-dopa har flere unmet needs og ulemper, der spiller en rolle for hvorfor der er et klinisk behov for en ny behandlingsmetode for Parkinson. For at udvikle nye lægemidler og studere patologien bag Parkinson, spiller ikke-invasive billeddannelsesteknikker en afgørende rolle.

3. IKKE INVASIVE BILLEDDANNELSES-TEKNIKKER

For at undersøge virkningen af nye lægemidler i f.ks. hjernen, benytter man ikke-invasive billeddannelsesteknikker. Disse er måder, man kan danne sig et billede af en specifik del af kroppen på, uden at bryde huden. Tre forskellige ikke-invasive billeddannelsesteknikker er PET, SPECT og fMRI-scanninger.

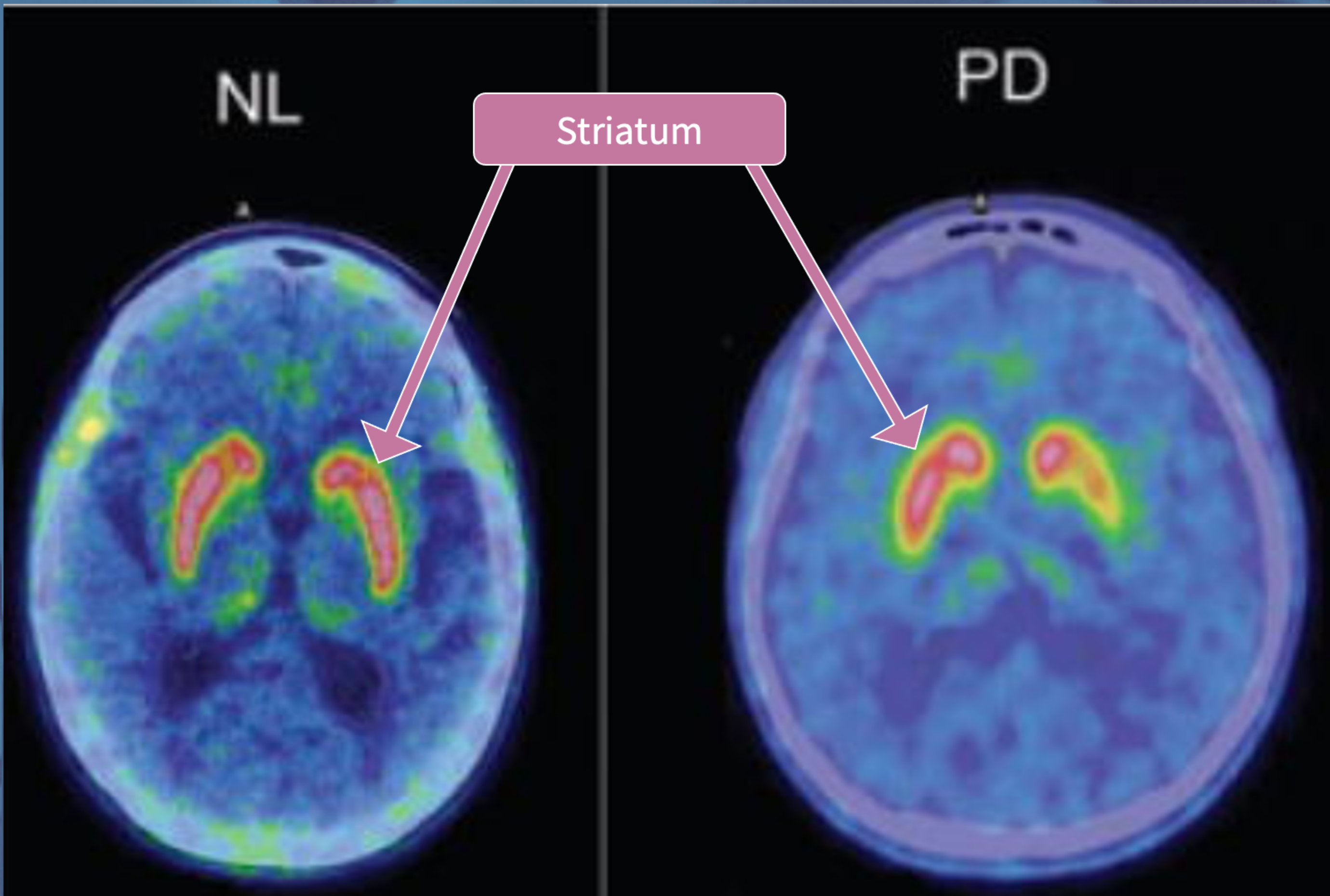
	fMRI	PET	SPECT
Hvad er det?	fMRI gør brug af magnetisk resonans til at tage billeder af hjernen i reel tid. fMRI bruger et magnetfelt og radiobølger til at måle blodgennemstrømningen i hjernen. Når iltrigt blod bliver udsat for et magnetfelt, opfører det sig anderledes sammenlignet med iltfattigt blod. Derfor kan man via fMRI se hvilke områder af hjernen der er iltrigt og dermed aktiveret (9).	En PET-scanning producerer billeder af kroppens indre virke ved at opfange radioaktiv stråling emitteret fra et injiceret sporstof. Sporstoffet henfalder ved beta+ henfald, hvor protoner annihilerer med elektroner i vævet. PET-scanneren består af scintillationskrystaller som udsender synligt lys/fotoner ved absorption af gammastråling (9).	Et radioaktivt sporstof der henfalder ved gammahenfald med en lav halveringstid injiceres i patienten. SPECT-scannerens gammakameraer vil måle den radioaktive stråling fra sporstoffet. Ved gentagen rotering af gammakamera-hovederne helt tæt på patientens krop vil man opnå den bedst mulige rumlige opløsning for hver projektion (9).

Man bruger forskellige billeddannelsesteknikker i forskellige sammenhæng og til forskellige formål.

- Ved fMRI-scanning kan man se hjernens reaktioner i realtid, og det kan bruges til at undersøge f.ks. hvilke steder i hjernen der er aktiverede ved en specifik handling eller bevægelse. De områder i hjernen man registrerer aktivitet i kan dog repræsentere en række forskellige funktioner (9).

- Hvis man skulle undersøge en præcis funktion eller fysiologisk proces ville en PET-scanning dermed være mere effektiv, da man med en PET-scanning kan undersøge en specifik del eller fysiologisk proces af kroppen ved at specificere, hvad sporstoffet binder sig til.

- PET-scanninger bruger dog ofte sporstoffer med en kort halveringstid og der er dermed et kort vindue for dannelse af billeder. For at observere hjernen over en længere periode, ville en SPECT-scanning dermed være mere fordelagtig, da det bruger sporstoffer med højere halveringstid (9).



Billedet viser PET-scanninger af et normalt individ (NL) og en patient med Parkinsons sygdom (PD). Sporstoffet (F-DOPA) der er injiceret i forsøgspersonerne måler optagelsen af L-dopa. PET-scanningerne viser en reduceret gennemsnitlig optagelse af L-dopa i striatum hos Parkinsons patienten (13).

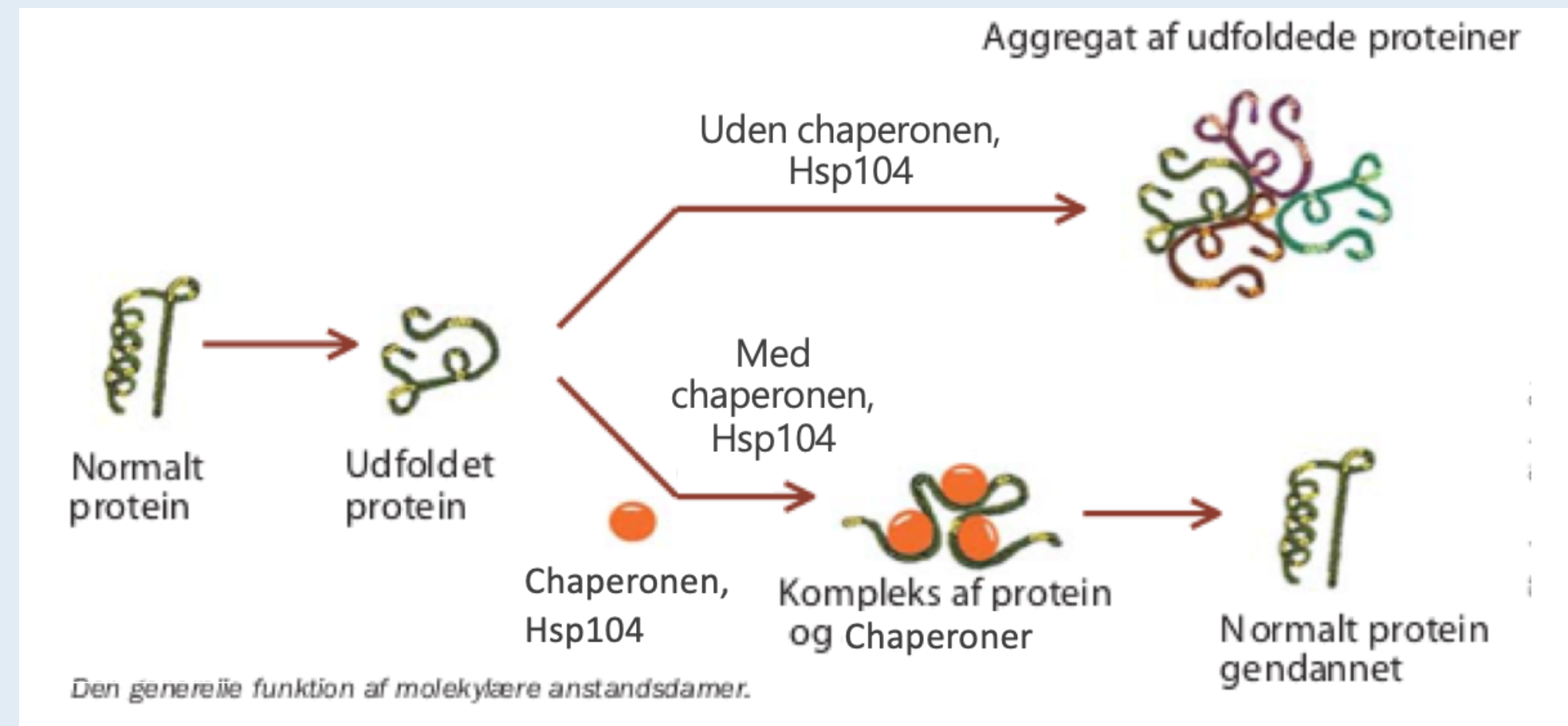
4.1 LØSNINGSFORSLAG: LÆGEMIDDEL

For at komme tættere på at kunne forebygge, bremse eller stoppe sygdomsprogressionen af Parkinson er der en række problemer der skal takles. Der skal både fremstilles nye molekyler og lægemidler, og der skal derudover udvikles nye og forbedrede metoder til at studere lægemidlernes effekt ved ikke-invasive billeddannelsesteknikker.

HSP104

Et eventuelt nyt lægemiddel man kunne tage udgangspunkt i til at undersøge behandlingen af Parkinson er proteinet Hsp104. Proteinet er fundet i gær og er en disagregase, som kan opføre sig som chaperone ved at assistere den konformationelle foldning og forhindre dannelsen af protein aggregater (4). En modificeret variant af Hsp104 kan refolde proteinet alfa-synuclein (4). Hvis Hsp104 kunne korrigere fejlfoldningen af alfa-synuclein i den sorte substans i hjernen hos Parkinson patienter, kunne det være en mulig behandlingsmetode, der kunne standse akkumuleringen af Lewy bodies og dermed funktionsnedsættelsen af det centrale nervesystem i Parkinson.

En risici ved dette kunne dog være fare for off-target effekt – at chaperonen refolder de forkerte proteiner. Derfor er det vigtigt at teste lægemidlets effekt gennem billedannelses-teknikker.



4.2 LØSNINGSFORSLAG: BILLEDDANNELSE

For at teste virkningen af eventuelle lægemidler til behandling af Parkinson, som Hsp104, er der dermed behov for nye billeddannelsesteknikker til at undersøge molekylets effekt i hjernen.

PET-SCANNING

Dopamintransporteren DAT er et protein fundet i dopaminproducerende neuroner, som er ansvarlig for genoptagelsen af dopamin fra synapsekløften til den præsynaptiske neuron (10). Der er fundet flere radioligander der binder sig til DAT proteinet, som ville kunne bruges som radioaktiv kilde, altså sporstof, i en PET-scanning. Specifikt radioliganden [18F]LBT-999 er egnet til dette formål (10). Ved en PET-scanning kunne man dermed registrere hvor sporstoffet har bundet sig til DAT, hvilket vil vise hvor dopaminergiske neuroner er til stede.

Denne teknik ville kunne bruges til at undersøge et givent lægemiddels effektivitet hos Parkinson patienter. Man ville nemlig ud fra PET-scanninger foretaget før og efter lægemidlets indtagelse kunne monitorere mængden af aktive dopaminproducerende neuroner indeholdende DAT før og efter behandling. En PET-scanning foretaget efter indtagelse af Hsp104 ville dermed vise at lægemidlet virker, hvis der i scanningerne kan registreres et bremset tab af antallet af DAT proteiner i den sorte substans.

fMRI-SCANNING

Man kunne udover dette udføre en fMRI-scanning. Ved denne scanning kan man studere ændringer i blodets iltniveau i forskellige dele af hjernen når patienten f.ks. udfører villige legeme-bevægelser. Tidligere fMRI-scanninger har vist, at Parkinson patienter har en svækket aktivering i det rostrale supplerende motoriske område (RSM), og en øget aktivitet i det primære motoriske cortex (M1) og den laterale præmotoriske cortex (LPC) (11). Ved hændelsesrelaterede fMRI-scanninger af raske mennesker, mennesker med Parkinson og mennesker med Parkinson der har fået lægemidlet, vil man kunne observere, om lægemidlet påvirker aktiviteten i de forskellige områder i hjernen. Hvis fMRI-scanninger hos Parkinson patienter der har modtaget lægemidlet viser en hæmmet progression af Parkinsons påvirkning af de forrige nævnte områder af hjernen, vil dette altså betyde, at lægemidlet virker.



Billedet viser fMRI-scanninger af et normal individ der bevæger sin højre tommelfinger. Farven indikerer de aktiverede centre i hjernen i det moment billedet blev taget (12).

5. BILLEDDANNELSES-TEKNIKKER I FORHOLD TIL DYR

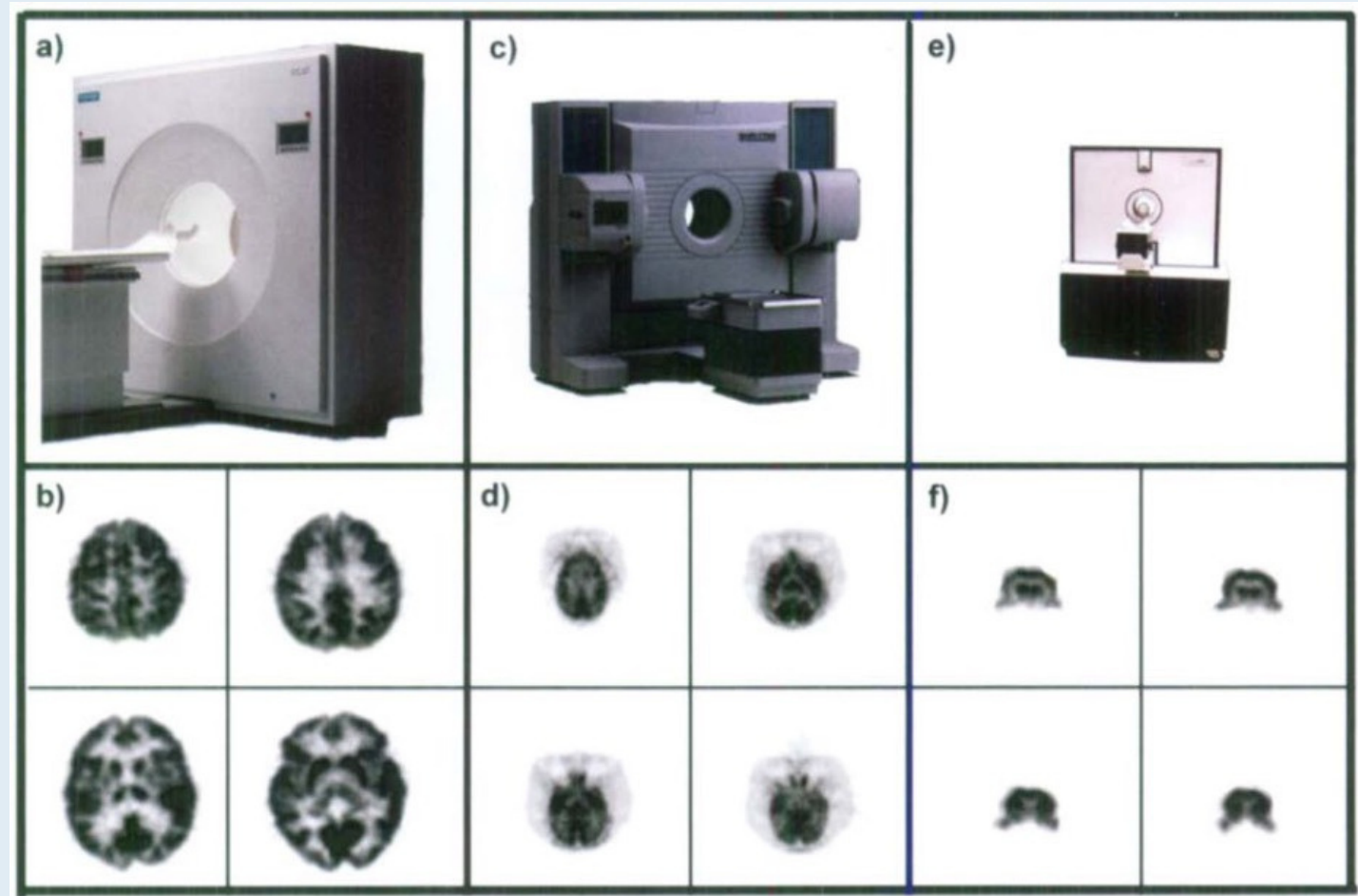
I tidlige faser af udviklingen af et lægemiddel er det risikabelt at undersøge lægemidlet i mennesker, og der bruges derfor ofte dyr til at teste lægemidlets virkning. Det er derfor relevant at overveje, i hvilke omfang vores forslag til billeddannelsesteknikker kan bruges i dyr, og hvilke forskelle der ville være mellem behandlingen og scanningens effekt på dyr og mennesker.

PROBLEMER IFT. PATOLOGI AF PARKINSON

I dyreforsøg med Parkinson er det nødvendigt at bruge dyr med en sygdom, hvor patologien af sygdommen efterligner Parkinsons. Det er f.eks. fordelagtigt at benytte gnavere i dyreeksperimenter ifm. Parkinson, da det er observeret, at en degeneration af den nigrostriale vej hos gnavere resulterer i motorisk besvær ligesom ved Parkinson (13).

PROBLEMER IFT. BILLEDDANNELSESTEKNIKKER

En udfordring ift. at udføre PET-scanninger på dyr er, at billederne der dannes fra scanninger, har en begrænset opløsning. Det er dermed mere upræcist at undersøge mindre dyr med mindre hjerner. I billedet nedenunder ses PET-scannere designet til undersøgelse af hhv. mennesker, aber og smådyr. Man kan her se, at scanningen bliver gradvist mere upræcis. For PET-scanningerne i dyreforsøg af Parkinson ville det derfor være mest optimalt at bruge større dyr som testdyr (14).



Det vil dog være vanskeligt at udføre en fMRI-scanning på dyr, da fMRI-scanninger kræver at patientens hoved ligger helt stille. Den undersøgelse vi ønsker at udføre, kræver derudover, at patienten samtidigt villigt udføre en bevægelse, som fx at bevæge et joystick. Da det ikke er muligt at få dyr til at udføre denne bevægelse konsekvent, vil vi altså først kunne udføre en fMRI-scanning i senere stadier i udviklingen af lægemidlet, hvor scanningen kan foretages på mennesker.

REFERENCER

- Bridges, N. (2016). Dopamine Pathways
- Lindorff-Larsen, K. (2006). Kampen mod proteinklumperne
- Schulz-Schaeffer, W. (2015). Is Cell Death Primary or Secondary in the Pathophysiology of IPD?
- Fare, C.M., Shorter, J. (2021). (Dis)Solving the problem of aberrant protein states
- Gandhi, K.R., Saadabadi, A. (2021). Levodopa (L-Dopa)
- Davies, N. (2018). Addressing Levodopa-Resistant Parkinson Disease
- Boelens Ken, J.T., Arnoldussen, I.A., Vriend, C.(2021). Dietary Approaches to Improve Efficacy and Control Side Effects of Levodopa Therapy in Parkinson's Disease: A Systematic Review
- Berti, V., Pupi, A., Mosconi, L. (2013). PET/CT in diagnosis of movement disorders
- Nyvang, L., Petersen, E.L. (2018). Hospitalsfysik, stråleterapi og nuklearmedicin
- Ribeiro, M., Vercoillie, J., Arlico, N. (2020). Usefulness of PET With [18F]LBT-999 for the Evaluation of Presynaptic Dopaminergic Neuronal Loss in a Clinical Environment
- Haslinger, B., Erhard, P., Kämpfe, N. (2001). Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa
- Masiran, Dr R. (2018). An Incidental Finding Through Functional MRI (fMRI).
- Konnova, E.A., Swanberg, M. (2018). Animal Models of Parkinson's Disease
- Cherry, R.S., Gambhir, S.S. (2001). Use of Positron Emission Tomography in Animal Research