Undersökning av dopaminsystemet
HJÄRNAVBILDNING

Forskare vid Karolinska Institutet har utvecklat en ny metod för att med PET-kamera undersöka dopaminsystemet hos patienter med Parkinsons sjukdom. Metoden, som mäter nivåerna av proteinet dopamintransportören, skulle kunna förbättra diagnostiseringen av Parkinsons sjukdom. Läs mer om metoden i denna artikel av **Andrea Varrone**, universitetslektor, och **Per Svenningsson**, professor, båda vid Karolinska Institutet.

Parkinsons sjukdom är en neurologisk sjukdom som är karakteriserad av degenerationen av cellerna som producerar dopamin i hjärnan. Bristen av nervsubstansen dopamin leder till de typiska rörelseproblemen som är kopplade till sjukdomen, såsom långsamhet, skakningar, stelhet och svårigheter att sätta igång rörelser. Behandlingen av Parkinsons sjukdom innebär stimulering av dopaminsystemet med olika farmaka. Dopamincellerna sitter i ett litet område av hjärnstammen, substantia nigra, och sänder långa nervbanor till striatum. Hitintills har forskare kunnat undersöka dopamincellerna i substantia nigra bara i avlidna patienter.[1] Sådana studier talar för att sjukdomen börjar med att nervändssluten i striatum tar skada och att cellförlusten i substantia nigra kommer senare.[1,2]

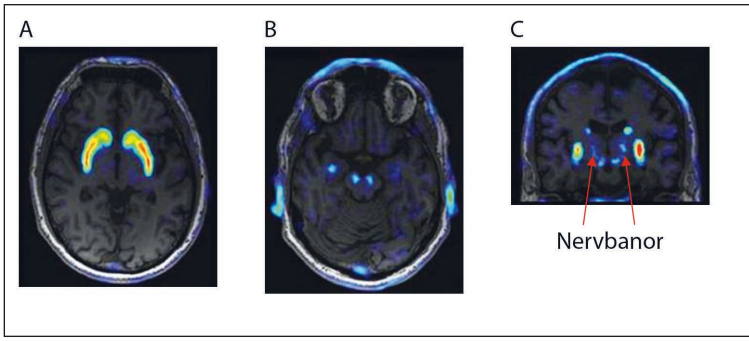

Bild 1. PET-bilder av [^{18}F]FE-PE2I i en frisk försöksperson som visar DAT-proteinet i A) striatum, B) substantia nigra och C) längs nervbanorna.

> ”Dopamincellerna sitter i ett litet område av hjärnstammen, substantia nigra, och sänder långa nervbanor till striatum.”

Under de senaste decennierna har flera markörer utvecklats för att med PET undersöka dopaminsystemet i striatum. PET-forskargruppen vid Karolinska Institutet har utvecklat ett nytt spårämne, [^{18}F]FE-PE2I, som med hög kontrast visualiserar bindning till DAT.[4,5] Detta spårämne, tillsammans med högupplösande PET-teknik, ger oss nu möjlighet att kvantifiera DAT-proteinet i hela det nigrostriatala systemet.[6] Relationen mellan degenerationen av dopaminceller i substantia nigra och nervändssluten i striatum kan vara viktig

i Parkinsons sjukdom med hjälp av

DOPAMINTRANSPORTÖREN OCH POSITRON-EMISSIONSTOMOGRAFI

Dopamintransportören (DAT) är ett protein som reglerar nivån av dopamin i hjärnan och fungerar som biomarkör för antalet dopaminceller.[3] DAT finns på ytan av dopaminerga celler i substantia nigra, längs nervbanor som går från substantia nigra till striatum samt vid nervändssluten. Genom att mäta lokalisationen av DAT-proteinet är det dessutom möjligt att kartlägga utbredningen av dopamincellerna, dess nervbanor och nervändsslut. Positronemissionstomografi (PET) är en nukleärmedicinisk teknik som möjliggör avbildning av DAT i hjärnan.

för att bedöma om funktionen av nervcellerna kan återställas med rätt behandling.

DAT-PET STUDIEN PÅ KAROLINSKA INSTITUTET

Forskargruppen, ledd av Andrea Varrone, universitetslektor vid Karolinska Institutet, i samarbete med professor Per Svenningsson, har nyligen publicerat en artikel i tidskriften Movement Disorders som beskriver en studie med denna metod för kvantifiering av DAT i dopaminsystemet hos parkinsonpatienter.[6] I studien ingick 20 patienter med lindrig Parkinsons sjukdom och lika många ålders- och könsmatchade friska personer. Med avancerad bildanalys har halterna av

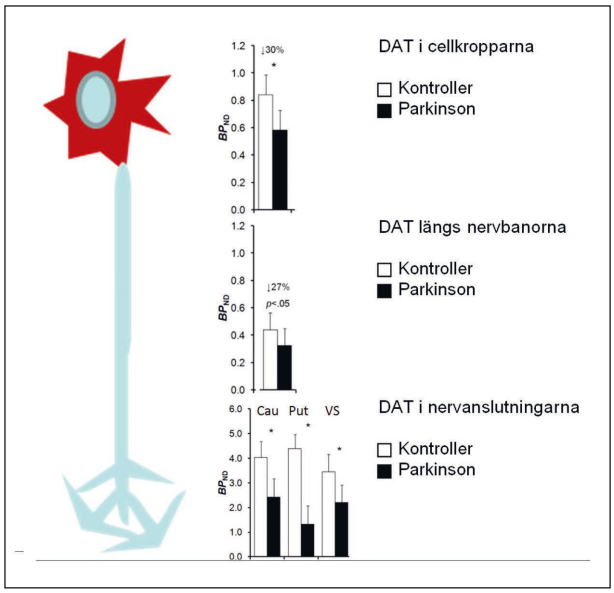

Bild 2. Halterna av DAT-proteinet i olika delar av dopaminceller. BPND: kvantitativ mått av DAT. *=p<0,0125.

DAT mätts i nucleus caudatus, putamen, ventrala striatum, substantia nigra och längs nervbanorna från substantia nigra till striatum [Bild 1]. I striatum var halterna av DAT hos patienter lägre än hos friska individer (p<0,05), med lägsta nivåerna i putamen (70 procent) medan nucleus caudatus och ventrala striatum påverkades mindre [Bild 2]. I substantia nigra var halterna av DAT cirka 30 procent lägre hos patienter jämfört med friska individer (p<0,05) [Bild 2]. Ingen signifikant skillnad av DAT mellan patienter och kontroller upptäcktes i de två nigro-thalamo-striatala banorna, medan DAT i det nigro-pallido-striatala bansystemet var 27 procent lägre hos patienter jämfört med kontroller [Bild 2].

> ”Dessutom antyder studiens resultat att i en tidig fas av Parkinsons sjukdom är ett stort antal dopaminceller fortfarande livskraftiga och deras funktion kan i princip återställas med rätt behandling”

DAT-PET, EN VIKTIG MARKÖR FÖR PARKINSONS SJUKDOM

Med PET-tekniken har studien visat att DAT på cellkroppsnivå och längs nervbanor är relativt intakta hos patienter med Parkinsons sjukdom i en tidig fas av sjukdomen. Resultaten stämmer överens med data från avlidna patienter som har visat att i en tidig fas av Parkinsons sjukdom har minst 50 procent av nervändssluten i striatum degenererats,[2] medan dopamincellerna i substantia nigra är relativt välbevarade[1]. Dessutom antyder studiens resultat att i en tidig fas av Parkinsons sjukdom är ett stort antal dopaminceller fortfarande livskraftiga och deras funktion kan i princip återställas med rätt behandling [Bild 3]. DAT-PET-metoden kan således förbättra diagnostiken av Parkinsons sjukdom då den fungerar som en markör för tidig parkinsonism. DAT-PET kan också användas i läkemedelsutveckling för bedömningen av effekter av nya behandlingsstrategier, till exempel behandling

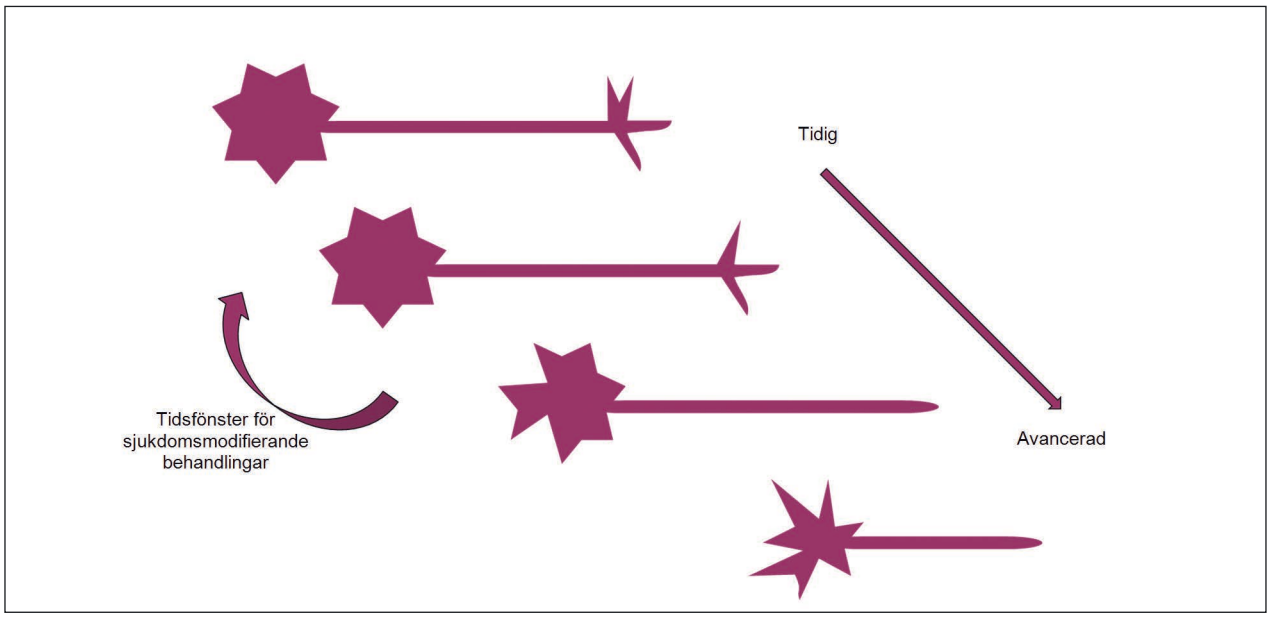

Bild 3. Schematisk representation av tidsförloppet för neurodegenerationen vid Parkinsons sjukdom där nervändssluten degenererar först, följt av nervbanorna och cellkropparna i mer avancerade faser av sjukdomen. Syftet med sjukdomsmodifierande behandlingar är att återställa funktionen av de dopaminceller som fortfarande är livskraftiga.

med tillväxtfaktorer för dopaminceller[7] eller med biologiska substanser (till exempel antikroppar) som ämnar att bromsa sjukdomsförloppet. För närvarande genomförs en studie i Stockholm, Lund och Helsingfors av intracerebral tillförsel med tillväxtfaktorn CDNF där DAT-PET används för att mäta effekten av läkemedelsbehandlingen. Det vore vidare önskvärt om DAT-PET-undersökningen kunde introduceras i reguljär klinisk verksamhet.

REFERENSER

1. Cheng HC, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. Ann Neurol 2010; 67(6):715–725.

2. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya H, et al. Nigrostriatal degeneration as a function of disease duration. Brain 2013; 136:2419–2431.

3. Varrone A, Halldin C. Molecular imaging of the dopamine transporter. J Nucl Med 2010; 51(9):1331-4.

4. Varrone A, Steiger C, Schou M, Takano A, Finnema SJ, Guilloteau D, Gulyás B, Halldin C. In vitro autoradiography and in vivo evaluation in cynomolgus monkey of [^{18}F]FE-PE2I, a new dopamine transporter PET radioligand. Synapse 2009; 63(10):871-80.

5. Fazio P, Svenningsson P, Forsberg A, Jönsson EG, Amini N, Nakao R, Nag S, Halldin C, Farde L, Varrone A. Quantitative Analysis of ^{18}F-(E)-N-(3-Iodoprop-2-Enyl)-2β-Carbofluoroethoxy-3β-(4'-Methyl-Phenyl) Nortropane Binding to the Dopamine Transporter in Parkinson Disease. J Nucl Med 2015; 56(5):714-20.

6. Fazio P, Svenningsson P, Cselényi Z, Halldin C, Farde L, Varrone A. Nigrostriatal dopamine transporter availability in early Parkinson's disease. Mov Disord 2018; 33(4):592-599.

7. Kordower JH, Burke RE. Disease Modification for Parkinson's Disease: Axonal Regeneration and Trophic Factors. Mov Disord 2018; 33(5):678-683.

ANDREA VARRONE
Universitetslektor, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Centrum för Psykiatriforskning, Karolinska Institutet och Stockholm läns landsting
andrea.varrone@ki.se

PER SVENNINGSSON
Professor, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet och Neurologikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset
per.svenningsson@ki.se

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

Medicininstruktioner Sverige AB
031-779 99 87 · info@medicininstruktioner.se

medicin instruktioner.se