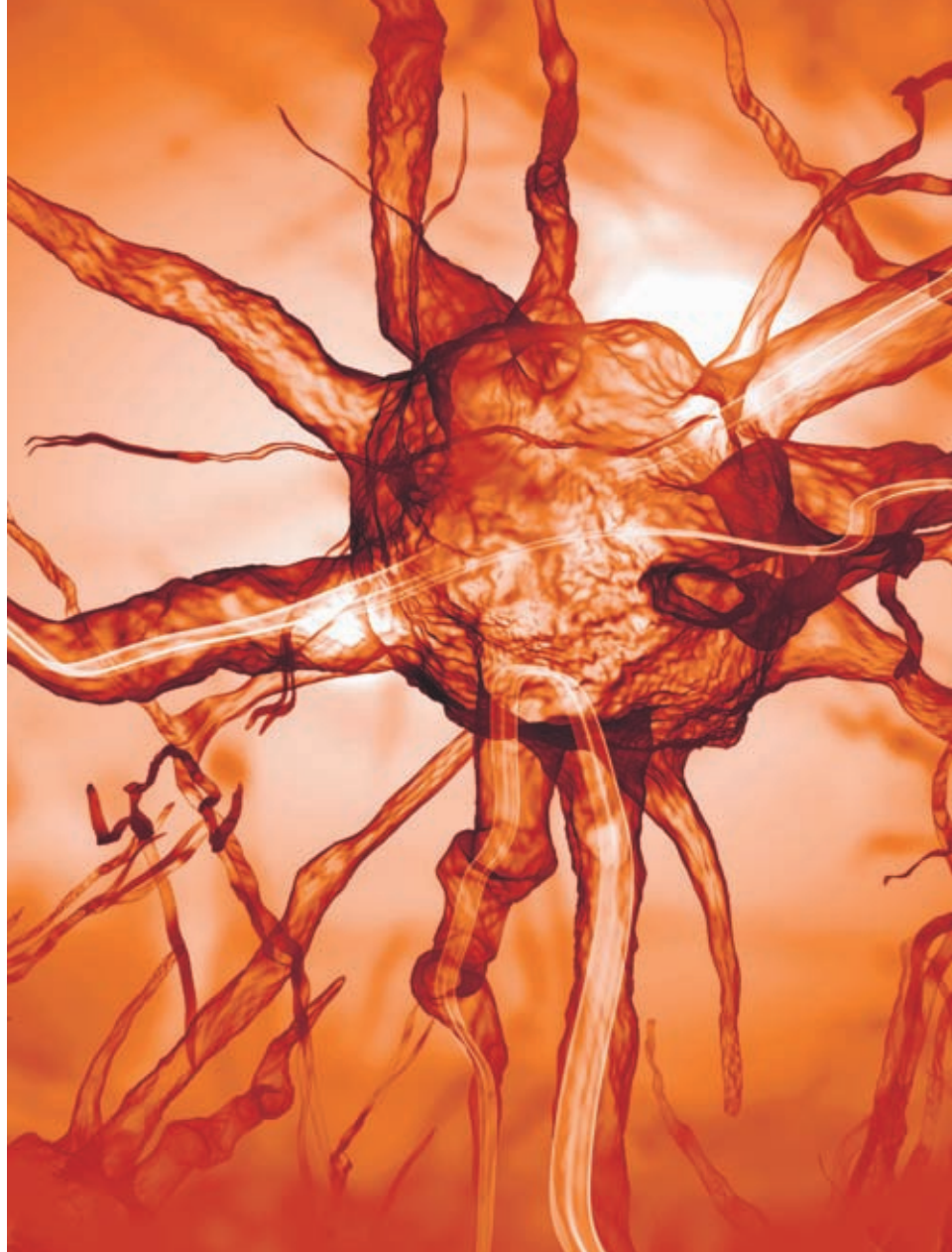


Resultat från såväl prekliniska som kliniska studier talar för att neuroinflammation kan vara en viktig patofysiologisk mekanism bakom Parkinsons sjukdom (PS)¹. De få studier som mätt inflammatoriska ämnen i likvor hos patienter med Parkinson har inkluderat små material och ofta inte haft en kontrollgrupp. Det finns även tidigare resultat som talar för att neuroinflammation är specifikt kopplat till icke-motoriska symtom, exempelvis depression, trötthet och kognitiv nedsättning¹.

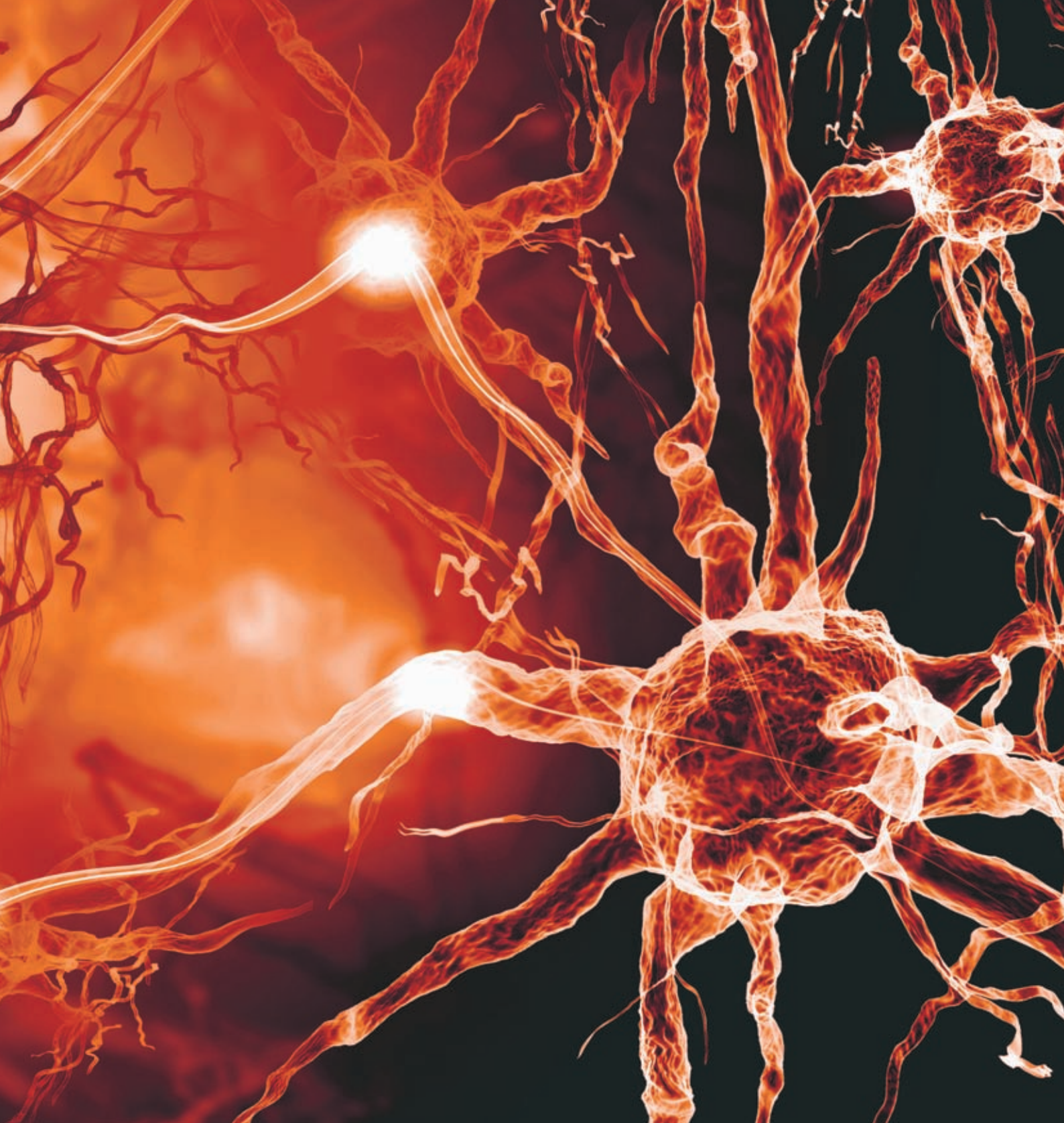


Neuroinflammation kopplad till symtom vid Parkinson

Sådana symtom är vanligt förekommande vid Parkinsons sjukdom och associerade med lägre livskvalitet och sämre generell hälsostatus. De farmakologiska behandlingsalternativ som i dag finns tillgängliga är i många fall otillräckliga, varför det är viktigt att undersöka nya patofysiologiska mekanismer bakom dessa icke-motoriska symtom.

Vår forskargrupp och andra har tidigare funnit kopplingar mellan höga nivåer av proinflammatoriska cytokiner i blod och svårighetsgrad av depression, trötthet och kognitiv nedsättning vid Parkinsons sjukdom^{2,3}. Den aktuella studien syftade till att jämföra nivåer av

Neuroinflammation kan vara involverat i utvecklingen av Parkinsons sjukdom, framförallt vid symtom på depression, trötthet och kognitiva svårigheter. Här presenterar ST-läkare **Daniel Lindqvist** och kollegor en studie där man mätt inflammatoriska ämnen i likvor som ett mått på neuroinflammation. Ökade nivåer av vissa inflammatoriska ämnen var kopplade till svårighetsgrad av depression, trötthet och kognitiv nedsättning. Resultaten talar för att neuroinflammation är kopplat till dessa symtom vid Parkinsons sjukdom.



inflammatoriska ämnen i likvor från patienter med Parkinsons sjukdom och en kontrollgrupp, samt undersöka huruvida ökad neuroinflammation är kopplat till mer uttalade icke-motoriska symptom.

MATERIAL OCH METODER

Åttiosju patienter med Parkinsons sjukdom och 33 kontrollpersoner rekrytera-

des till studien mellan 2008–2012. Sexton av patienterna med Parkinsons sjukdom uppfyllde de diagnostiska kriterierna för demens vid Parkinson (PDD). Patienterna rekryterades till Skånes universitetssjukhus i Lund från neurologiska kliniker i södra Sverige.

Ingen i kontrollgruppen hade neurologisk sjukdom, demens eller depression. Ingen av studiedeltagarna tog antiin-

flammatoriska mediciner eller hade inflammatoriska sjukdomar som kunde påverka inflammatoriska ämnen i likvor.

De vanligaste somatiska sjukdomarna var kardiovaskulär sjukdom (Parkinsonpatienter N=18, 21 procent; kontroller N=12, 36 procent), astma/allergier (Parkinsonpatienter N=10, 12 procent; kontroller N=2, 6 procent), osteoartrit (Parkinsonpatienter N=8, 9 procent;

DEMOGRAFISKA DATA OCH INFLAMMATORISKA MARKÖRER HOS PATIENTER OCH KONTROLLER

	Kontroller (n=33)	Icke-dementa PS (n=71)	Dementa PS (n=16)	P-värde
Kön	f=19 (58%) m=14	f=27 (39%) m=44	f=4 (22%) m=12	0,059
Ålder (år, medel ± SD)	65,8 ± 8,8	64,1 ± 10,5	72,0 ± 5,8 ^a	0,014
Sjukdomsduration (år, medel ± SD)	N/A	6,4 ± 5,6	15,8 ± 6,5	0,00
Hoehn & Yahr (medel ± SD)	N/A	1,9 ± 0,8	3,1 ± 0,9	0,00
Schwab & England (median, IQL)	100; 100-100	90; 90-100 ^b	70; 63-80 ^a	0,00
UPDRS motorsymtom (median, IQL)	0; 0-2	18; 10-25 ^a	32; 23-50 ^a	0,00
FACIT-Fatigue poäng (median, IQL)	51; 50-52	43; 34-47 ^b	29; 14-40 ^a	0,00
HADS depression poäng (median, IQL)	0; 0-1	3; 1-5 ^b	8; 5-10 ^a	0,00
HADS ångest poäng (median, IQL)	1; 0-3	4; 2-7 ^b	6; 4-8 ^a	0,00
MMSE poäng (median, IQL)	29; 28-30	29; 27-29	25; 21-27 ^a	0,00
Eotaxin (median, IQR)	22,0; 18,5-27,5	23,8; 20,3-30,4	23,0; 19,6-28,8	0,50
MIP-1β (median, IQR)	9,6; 5,4-17,5	7,9; 5,0-12,8	8,4; 5,0-12,7	0,56
IP-10 (median, IQR)	295; 204-412	302; 221-453	381; 234-488	0,54
MCP-1 (median, IQR)	585; 488-673	583; 509-687	637; 531-864	0,29
IL-6 (median, IQR)	0,8; 0,6-1,1	0,7; 0,5-1,1	1,0; 0,7-1,1	0,22
TNF-alfa (median, IQR)	0,07; 0,04-0,08	0,07; 0,03-0,10	0,06; 0,04-0,10	0,94
CRP (median, IQR)	19,7; 8,6-53,9	22,8; 8,2-51,7	57,1; 18,3-246,1 ^a	0,038

Tabell 1. Tabellen visar signifikanta gruppskillnader i motoriska och psykiatriska symptom såväl som inflammatoriska markörer.

Förklaringar: a/ Dementa PS patienter skiljer sig signifikant från både icke-dementa PS patienter och kontroller (p<0,05); b/ Dementa PS patienter skiljer sig signifikant från kontroller (Mann-Whitney U-tests, p<0,05); UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; MMSE = Mini Mental State Examinations; MCP = monocyte chemotactic protein; CRP = C-reactive protein; IL = interleukin; TNF = tumor necrosis factor; IP = interferon gamma-induced protein; MIP = macrophage inflammatory protein.

kontroller N=4, 12 procent), och diabetes mellitus (Parkinsonpatienter N=3, 3 procent; kontroller N=1, 3 procent). Demografiska karakteristika för studiedeltagarna redovisas i tabell 1. Medelåldern var signifikant högre i PDD-gruppen jämfört med de icke-dementa Parkinsonpatienterna och kontrollerna (PDD jämfört med icke-dementa PS p=0,005; PDD jämfört med kontroller p=0,013). Gruppen Parkinsonpatienter bestod av en större andel män, även om denna skillnad inte nådde statistisk signifikans (Pearson's $X^2 = 5,7$; p=0,059).

Alla studiedeltagare genomgick somatisk undersökning, blodprovstagning och lumbalpunktion. Svårighetsgrad av Parkinsons sjukdom utvärderades med hjälp av UPDRS-skalan (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), Hoehn & Yahr-skalan och Schwab & England-skalan.

För att skatta svårighetsgrad av icke-motoriska symtom användes skattningsskalorna FACIT-fatigue (Functional

“Våra fynd talar för att neuroinflammation kan vara en viktig patofysiologisk mekanism bakom depression, trötthet och kognitiv försämring oavsett grunddiagnos.”

Assessment of Chronic Illness Therapy), HADS (the Hospital Anxiety and Depression Scale) och MMSE (Mini Mental State Examinations).

Följande inflammatoriska substanser analyserades i likvorprover med multiplex elektrokemiluminiscensbaserad teknik: CRP (C-reaktivt protein), IL-6 (interleukin-6), eotaxin, TNF-alfa (tumor necrosis factor), IP-10 (interferon gamma-induced protein-10), MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) och MIP-1 β (macrophage inflammatory protein-1 β).

RESULTAT

Vi fann inga statistiskt signifikanta gruppskillnader i nivåer av inflammatoriska ämnen i likvor mellan samtliga Parkinsonpatienter och kontroller. CRP-nivåer var signifikant högre hos Parkinsonpatienter med demensdiagnos jämfört med såväl icke dementa Parkinsonpatienter (p=0,018) som kontroller (p=0,017). Dessa gruppskillnader var fortsatt statistiskt signifikanta även efter justering för ålder, kön, och somatisk sjukdom.



Med BOTOX® kan du få möjligheten att hjälpa dem att ändra sina planer
BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) för symtomlindring av kronisk migrän hos vuxna*

*Huvudvärk under minst 15 dagar per månad varav minst 8 dagar är migrän hos patienter som svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) Pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (EF), 100 E (F), 200E (F). Neurologiska Indikationer: Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier. Cervikal dystoni (spastisk torticollis). Fokal spasticitet i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulanta patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares. Fokal spasticitet i handled och hand hos vuxna patienter efter stroke. Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokalbehandling. Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän (huvudvärk ≥ 15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. Kontraindikationer: Känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller något hjälpämne eller infektion vid det planerade injektionsstället. Rx. ATC: M03AX01. För vidare information om produkten och senaste prisuppgifter se www.fass.se. Datum för senast godkänt produktresumé 2013-02-21.

KORRELATIONER MELLAN INFLAMMATORISKA MARKÖRER OCH PSYKIATRISKA SYMPTOM HOS PATIENTER MED PARKINSON

	HADS-depression	HADS-ångest	FACIT-trötthet	MMSE
CRP	0,33**	0,12	-0,32**	-0,09
IL-6	0,03	-0,03	-0,11	-0,27*
TNF-alfa	-0,01	0,06	0,04	-0,01
Eotaxin	-0,02	-0,10	0,00	-0,05
MCP-1	0,34**	0,09	-0,30**	-0,13
MIP-1beta	0,05	-0,07	0,06	-0,04
IP-10	0,12	0,22*	-0,32**	-0,03

Tabell 2. Förklaringar: *p<0,05; **p<0,01.

I tabell 2 visas samtliga univariata korrelationer mellan inflammatoriska ämnen i likvor och icke-motoriska symptom.

Regressionsanalyser, justerade för somatisk sjukdom, PS duration, ålder, kön, och demensdiagnos, visade att höga nivåer av CRP var kopplade till mer uttalade trötthetssymtom ($\beta = -0,29$; $p = 0,008$). Höga nivåer av CRP ($\beta = 0,28$; $p = 0,010$) och MCP-1 ($\beta = 0,26$; $p = 0,032$) var kopplat till mer uttalade depressionssymtom.

I en tidigare studie³ mätte vi inflammatoriska ämnen i serum hos vissa av deltagarna i den aktuella studien. CRP-nivåer i likvor korrelerade signifikant med CRP-nivåer i serum hos samtliga studiedeltagare (Spearman's Rho = 0,57; $p < 0,001$; N = 115).

DISKUSSION

Vi kan nu, för första gången, visa att höga nivåer av proinflammatoriska ämnen i likvor är kopplade till svårare symptom på depression, trötthet och kognitiv nedsättning hos patienter med Parkinsons sjukdom. Dessa kopplingar var statistiskt signifikanta även efter justering för ålder, kön, somatisk sjukdom, och när tillämpligt, demensdiagnos.

Vi har tidigare visat att perifer inflammation är kopplat till svårighetsgrad av icke-motoriska symptom vid Parkinsons sjukdom, vi kan alltså nu visa detta även i likvorprover. Sammantaget talar detta för att inflammation i hjärnan är involverat i patofysiologin bakom

depression, trötthet, och kognitiv nedsättning vid Parkinsons sjukdom.

Vi fann inga signifikanta nivåskillnader i inflammatoriska substanser mellan hela gruppen av Parkinsonpatienter och kontroller. Ett litet antal tidigare studier har rapporterat högre nivåer av proinflammatoriska substanser i likvor hos Parkinsonpatienter jämfört med neurologiskt friska individer⁴, samt individer med andra neurologiska sjukdomar⁵. Dessa studier var avsevärt mindre än vår och i den senaste större studien av Shi och kollegor fann man, i linje med vår studie, inga signifikanta gruppskillnader i inflammatoriska markörer i likvor mellan Parkinsonpatienter och friska kontroller⁶.

Flera tidigare kliniska och populationsbaserade studier på andra neurodegenerativa tillstånd än Parkinsons sjukdom har påvisat korrelationer mellan inflammation och depression, trötthet och kognitiv nedsättning. Högre nivåer av inflammatoriska substanser i likvor har kopplats samman med sämre kognitiv förmåga vid vaskulär demens⁷ och Alzheimers sjukdom⁸.

I linje med dessa resultat fann vi att Parkinsonpatienter med demensdiagnos hade signifikant högre CRP-nivåer i likvor jämfört med kontrollgruppen såväl som icke-dementa Parkinsonpatienter. Dessa gruppskillnader var fortsatt statistiskt signifikanta även efter justering för ålder, kön och somatisk sjukdom.

Vidare har tidigare studier rapporterat kopplingar mellan neuroinflamma-

tion och psykiatriska symptom i andra diagnosgrupper, som suicidal depression och multipel skleros^{9,10}. Våra fynd, tillsammans med resultat från tidigare studier, talar för att neuroinflammation är en viktig patofysiologisk mekanism bakom depression, trötthet, och kognitiv försämring oavsett grunddiagnos.

Psykiatriska symptom vid Parkinsons sjukdom är mycket vanliga och man har tidigare spekulerat i att dessa antingen är resultatet av en biologisk mekanism kopplat till den neurodegenerativa processen och/eller en känslomässig reaktion på den nedsatta funktionsförmågan associerat till Parkinsons sjukdom. Utifrån de aktuella resultaten går det inte att dra några säkra slutsatser huruvida inflammation är kausalt kopplat till icke-motoriska symptom eller om det är ett slags "epifenomen".

Resultat från tidigare prekliniska och kliniska studier på icke PS-populationer talar dock för att inflammation kan vara kausalt kopplat till depression^{11,12}. I regressionsmodellerna har vi justerat för potentiella konfounders som duration i Parkinsons sjukdom och somatisk sjukdom, två indikationer för "allmän sjukdomsbyrå". Kopplingen mellan inflammation och svårighetsgrad av icke-motoriska symptom var statistiskt signifikant även efter att ha justerat för "allmän sjukdomsbyrå" vilket möjligen talar för att kopplingen mellan inflammation och icke-motoriska symptom är oberoende av denna faktor.

SUMMERING

Detta är den första studien som kan visa en direkt koppling mellan grad av neuroinflammation och mer uttalade icke-motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom. Även om vägen dit är lång är vår förhoppning att våra resultat på sikt ska ligga till grund för nya och bättre behandlingsalternativ för patienter med Parkinsons sjukdom, möjligen baserade på antiinflammatoriska mekanismer.



DANIEL LINDQVIST

MD, PhD, avdelningen för psykiatri, Institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds universitet
verksamhetsområde vuxenpsykiatri Lund, Psykiatri Skåne, Lund
daniel.lindqvist@med.lu.se

SARA HALL

MD, Institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds universitet
avdelningen för neurologi, Skånes universitetssjukhus, Lund

YULIA SUROVA

MD, Institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds universitet
avdelningen för neurologi, Skånes universitetssjukhus, Lund

HENRIETTA M NIELSEN

PhD, enheten för molekylär minnesforskning, Institutionen för kliniska vetenskaper Malmö, Lunds universitet
Mayo Clinic College of Medicine, Department of Neuroscience, Jacksonville FL, USA

SHORENA JANELIDZE

PhD, avdelningen för psykiatri, Institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds Universitet

LENA BRUNDIN

MD, PhD, avdelningen för psykiatri, Institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds Universitet
Department of Translational Science and Molecular Medicine, Michigan State University, Grand Rapids, Michigan, USA

OSKAR HANSSON

MD, PhD, avdelningen för neurologi, Skånes universitetssjukhus, Lund
enheten för klinisk minnesforskning, Institutionen för kliniska vetenskaper Malmö, Lunds Universitet

REFERENSER

1. Barnum, C.J., Tansey, M.G., 2012. Neuroinflammation and Non-motor Symptoms: The Dark Passenger of Parkinson's Disease? *Curr Neurol Neurosci Rep* 12, 350-358.
2. Lindqvist, D., Kaufman, E., Brundin, L., Hall, S., Surova, Y., Hansson, O., 2012. Non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease - correlations with inflammatory cytokines in serum. *PLoS One* 7, e47387.
3. Menza, M., Dobkin, R.D., Marin, H., Mark, M.H., Gara, M., Bienfait, K., Dicke, A., Kusnekov, A., 2010. The role of inflammatory cytokines in cognition and other non-motor symptoms of parkinsons disease. *Psychosomatics* 51, 474-479.
4. Mogi, M., Harada, M., Riederer, P., Narabayashi, H., Fujita, K., Nagatsu, T., 1994. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett* 165, 208-210.
5. Blum-Degen, D., Müller, T., Kuhn, W., Gerlach, M., Przuntek, H., Riederer, P., 1995. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 202, 17-20.
6. Shi, M., Bradner, J., Hancock, A.M., Chung, K.A., Quinn, J.F., Peskind, E.R., Galasko, D., Jankovic, J., Zabetian, C.P., Kim, H.M., Leverenz, J.B., Montine, T.J., Ginhina, C., Kang, U.J., Cain, K.C., Wang, Y., Aasly, J., Goldstein, D., Zhang, J., 2011. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression. *Ann Neurol* 69, 570-580.
7. Wada-Isoe, K., Wakutani, Y., Urakami, K., Nakashima, K., 2004. Elevated interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid of vascular dementia patients. *Acta Neurol Scand* 110, 124-127.
8. Holmes, C., El-Okl, M., Williams, A.L., Cunningham, C., Wilcockson, D., Perry, V.H., 2003. Systemic infection, interleukin 1beta, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 788-789.
9. Heesen, C., Nawrath, L., Reich, C., Bauer, N., Schulz, K.H., Gold, S.M., 2006. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 34-39.
10. Lindqvist, D., Janelidze, S., Hagell, P., Erhardt, S., Samuelsson, M., Minthon, L., Hansson, O., Björkqvist, M., Traskman-Bendz, L., Brundin, L., 2009. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol Psychiatry* 66, 287-292.
11. Capuron, L., Miller, A.H., 2004. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 56, 819-824.
12. Frenois, F., Moreau, M., O'Connor, J., Lawson, M., Micon, C., Lestage, J., Kelley, K.W., Dantzer, R., Castanon, N., 2007. Lipopolysaccharide induces delayed FosB/DeltaFosB immunostaining within the mouse extended amygdala, hippocampus and hypothalamus, that parallel the expression of depressive-like behavior. *Psychoneuroendocrinology* 32, 516-531.