

Vekstfaktorer kan bremse nevrontapet, men flere kontrollerte studier er nødvendig

## Bevaring av hjerneceller ved Parkinsons sykdom

Parkinsons sykdom er en neurodegenerativ lidelse som rammer ca. 1–2 % av mennesker over 65 år. Sykdommen fører til skjelvninger, stivhet og bevegelseshemming. Etiologien er i de fleste tilfeller ukjent, men i 2–4 % av tilfellene spiller genetiske årsaker en viktig rolle (1). Parkinsons sykdom fører ofte til betydelig invaliditet, og mer enn halvparten av pasientene har behov for hjelp fra det offentlige. De helseøkonomiske konsekvenser av sykdommen er derfor betydelige.

Medikamentell behandling gir ofte god symptomlindring de første årene etter sykdomsdebut, men effekten avtar etter hvert som den degenerative prosessen skrider frem. Mange utvikler invaliderende dyskinesier som gir et svingende funksjonsnivå. I en slik situasjon kan det være utfordrende å dosere levodopa og andre dopaminerge preparater. Man har derfor forsøkt å finne metoder som kan hindre celledød i basalgangliene og bibeholde effekten av medikamenter. Teoretisk burde substanser som fremmer vekst av nerveceller være egnet dersom man kunne applisere stoffet lokalt.

I dette nummer av Tidsskriftet redegjør Torp og medarbeidere for resultatene av stimulering med vekstfaktorene GDNF (gliacelle-derivert neurotrofisk faktor) og BDNF (hjernerderivert neurotrofisk faktor, «brain-derived neurotrophic factor») infusert med osmotiske pumper direkte inn i striatum på rotter som var gjort parkinsonistiske (2). Dyr som ble behandlet med en kombinasjon av GDNF og BDNF, viste stor forbedring i atferd og hadde betydelig flere resterende fibrer i striatum sammenliknet med kontrollgruppene. Kombinasjonen GDNF-BDNF gav større økning av proliferasjon av subventrikulære celler, som anses for å være den viktigste populasjon av endogene stamceller i den voksne hjernen, enn kun GDNF. Torp og medarbeidere mener funnene indikerer at infusjon av vekstfaktor ikke bare har symptomatisk, men også neuroprotektiv effekt i denne dyremodellen.

Denne studien sammenfaller med en rekke andre eksperimentelle forsøk som har vist at vekstfaktor er et potent neurotropt stoff som kan gi ny vekst av nerveceller i de deler av hjernen som rammes ved neurodegenerative lidelser. Det var derfor naturlig at man valgte å teste GDNF på pasienter med Parkinsons sykdom, for å forsøke å bremse celledøden eller øke antall celler i de affiserte områder. Et av problemene med å bruke et preparat som består av et polypeptid som skal nå frem til dyptliggende hjerneområder, er naturligvis administrasjonsmetoden. I en større dobbeltblind studie, publisert i 2003, ble GDNF gitt som månedlige infusjoner til ventrikelsystemet. Hos gruppen som fikk aktiv behandling, var det ikke bedring av sykdommen (3). Man antok at virkestoffet ikke nådde inn til målområdene (putamen og substantia nigra). Senere samme år kom en langt mer optimistisk rapport. Riktignok var dette en åpen studie med bare fem pasienter, men disse viste betydelig bedring etter infusjon av GDNF direkte i putamen (4). Senere viste det seg at effekten for denne gruppen vedvarte etter to års behandling. Som bildemessig korrelat brukte man beviselig økt opptak av 18F-dopa ved positronemisjonsstomografi etter 24 måneder (5).

En eventuell positiv effekt av GDNF hos pasienter med Parkinsons sykdom må undersøkes nærmere i kontrollerte, dobbeltblinde studier. Resultatene fra den første kontrollerte studien, hvor 34 pasienter ble randomisert til intraputamene infusjon med GDNF eller

placebo, er nå publisert. Man fant ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene etter seks måneders behandling (6). Pasientene tålte behandlingen godt, men hos ca. 10 % ble det funnet nøytraliserende antistoff mot det aktive peptid. I dyrestudier er det rapportert om cerebellære skader med tap av purkinjeceller. Betydningen av disse funn gjenstår fortsatt å utforske.

Man kan i studier av vekstfaktor se den samme optimisme som rådet innen behandlingen av Parkinsons sykdom den tiden det ble foretatt transplantasjon av hjernevev. En rekke kasuistiske meddelelser beskrev pasienter som opplevde eventyrlig bedring. Den første kontrollerte studien kom i 2001, og man kunne ikke vise at transplantasjon av føtal mesencefalvev hadde noen sikker positiv effekt. Hos enkelte var det sågar forverring – med terapieresistente dyskinesier når medikamentvirkningen var dårlig (i «off-perioder») (7). En tilsvarende studie et par år senere viste at det transplanterte vev overlevde og dannet nye forbindelser, men over halvparten av pasientene fikk dyskinesier. Denne form for behandling ble derfor frarådet.

De første, lovende resultater med GDNF lar seg ikke reproducere i en kontrollert studie (6). I Lang og medarbeideres undersøkelse ble det brukt et kateter til putamen med større diameter enn i de åpne studiene, og mange mener at dette førte til infusjonsproblemer. Likevel ble det vist økt opptak av 18F-dopa ved positronemisjonsstomografi. Man må da stille spørsmål ved bruk av dette som biomarkør.

Vekstfaktorer synes å ha betydning for bevaring av nevroner, men det gjenstår et betydelig forskningsarbeid før de kan tas inn i klinisk praksis. Dette vil gå parallelt med å finne andre metoder for å bremse nevrontapet og for å bevare hjernecellene ved de tilstander der man begynner å kjenne årsaken bak Parkinsons sykdom (8).

### Jan Olav Aasly

jan.aasly@ntnu.no

Jan Olav Aasly (f. 1950) er overlege ved Neurologisk avdeling, St. Olavs Hospital, og professor II ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Han har i de senere år arbeidet spesielt med arvelige mekanismer som årsak til Parkinsons sykdom.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

- Toft M, Aasly J. Genetikk ved Parkinsons sykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 922–4.
- Torp R, Singh P, Sørensen D et al. Vekstfaktorer som neuroprotektiv behandling ved Parkinsons sykdom? Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 899–901.
- Nutt JG, Burchiel KJ, Comella CL et al. Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. Neurology 2003; 60: 69–73.
- Gill SS, Patel NK, Hottot GR et al. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. Nat Med 2003; 9: 589–95.
- Patel NK, Bunnage M, Plaha P et al. Intraputamene infusjon av glial cell line-derived neurotrophic factor in PD: a two-year outcome study. Ann Neurol 2005; 57: 298–302.
- Lang AE, Gill S, Patel NK et al. Randomized controlled trial of intraputamene glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. Ann Neurol 2006; 59: 459–66.
- Freed CR, Greene PE, Breeze RE et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. N Engl J Med 2001; 344: 710–9.
- West AB, Moore DJ, Biskup S et al. Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 16842–7.