

Till Teggers stiftelse

Jag är mycket tacksam för stipendiet från Teggers stiftelse då det kommer väl tillhands med tanke på alla extra utgifter som uppstår när en hel familj ska flytta utomlands.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Neuropsykiatriska symptom i en djurmodell för Parkinsons sjukdom – inverkan av dopamin, noradrenalin och L-DOPA behandling

De mest framträdande motoriska symptomen vid Parkinsons sjukdom är muskelstelhet och långsamma rörelser. Symptomen uppkommer då vissa nervceller som producerar signalsubstansen dopamin i hjärnan dör, och bristen på dopamin gör att kroppens förmåga att kontrollera rörelser försämras. Parkinsons sjukdom har länge betraktats som en ren motorisk sjukdom men det har på senare tid blivit mer tydligt att även andra icke-motoriska symptom som t.ex. depression och kognitiva problem, utgör en stor del av sjukdomsbilden. De här symptomen är relativt vanliga och kommer ofta tidigare än de motoriska besvären. Det har också framkommit att de neuropsykiatriska symptomen påverkar patienternas dagliga liv i större grad än de motoriska problemen. Man har tidigare trott att de neuropsykiatriska problemen berott på brist på dopamin i delar av hjärnbarken men nya studier har visat att även en annan transmittorsubstans, noradrenalin, kan vara viktig. Det är väl känt att brist på noradrenalin är en bidragande orsak till kognitiva problem och depression hos patienter som inte har Parkinsons sjukdom. Noradrenerga nervceller börjar dö nästan samtidigt som de dopaminerga hos patienter med Parkinson vilket gör att de, förutom brist på dopamin, också får en brist av noradrenalin. Det kan vara en bidragande orsak till de neuropsykiatriska besvären hos Parkinson-patienter.

Trots att de neuropsykiatriska problemen är relativt vanliga bland patienter är det ett ganska oexploaterat forskningsområde. Den tidigare forskning som gjorts har främst varit klinisk och det har gett en utmärkt överblick över problemen och hur vanligt förekommande de är. Det som har saknats i det här forskningsområdet är relevanta djurmodeller där man kan mer mekanistiskt undersöka de bakomliggande orsakerna till de neuropsykiatriska problemen. Det här forskningsprojektet syftar till att utveckla två råttmodeller för de neuropsykiatriska problem som är vanliga i Parkinsons sjukdom. Den ena råttmodellen utgör ett tidigt stadium i sjukdomsutvecklingen och det andra i slutstadiet av sjukdomen eftersom vissa kognitiva problem är mer vanliga tidigt i sjukdomsbilden medan t.ex. demens är mer förekommande i slutskedet.

Råttor kommer att utsättas för en skada av både de dopamin- och noradrenalinproducerande cellerna i hjärnan vilket liknar den patologiska processen vid Parkinsons sjukdom. Skadan kommer att vara mild för att modellen ska kunna representera ett tidigt stadium i sjukdomsbilden. De kommer sedan prövas i en rad olika beteendetester för kognitiva problem och depression, och betydelsen i testerna av hur mycket dopamin och noradrenalin som finns i hjärnan hos djuren utvärderas. Vi kommer även att behandla djuren med L-DOPA, ett förstadium till dopamin, för att se hur behandlingen kan påverka resultatet i beteendetesterna.

För att modellera ett sent stadium av sjukdomen och en sjukdomsbild som ofta karaktäriseras av demens, kommer muterat alpha-synuclein som är en av de sjukdomsframkallande generna vid Parkinsons sjukdom att överuttryckas i råttornas hjärna. Det har i tidigare försök visat sig att överuttryck av alpha-synuclein orsakar att de dopaminproducerande cellerna dör och att proteinet ansamlas i aggregationer i hjärnbarken. Proteinaggregationer av alpha-synuclein i hjärnbarken har direkt sammankopplats till uppkomsten av demens. Råttorna kommer sedan att prövas i en rad olika beteendetester för kognitiva problem och hur alpha-synuclein aggregationer påverkar resultatet i testerna kommer utvärderas.

Det här forskningsprojektet är det första som modellerar neuropsykiatriska symptom i två olika råttmodeller för Parkinsons sjukdom som representerar tidpunkter både tidigt och sent i sjukdomsförloppet. Det är också första gången någon utvärderar hur noradrenalin och dopamin samverkar i dessa icke-motoriska problem och hur L-DOPA behandling påverkar råttors kognitiva förmåga. Resultaten från studien kommer att besvara frågor som tidigare varit obesvarade och kommer med största sannolikhet förbättra livssituationen för patienter med Parkinsons sjukdom.

Hanna S Lindgren