

Ph.d.-projekt viser, at objektive mål af gastrointestinalfunktionen kan være af afgørende betydning for påvisning af tidlig subklinisk sygdom ved Parkinsons sygdom

MAVE-TARMFUNKTIONEN VED PARKINSONS SYGDOM



AF:
KAROLINE KNUDSEN
Klinisk bioanalytikerspecialist MMDI ph.d.
Nuklearmedicin og PET
Aarhus Universitetshospital

Parkinsons sygdom (PS) er den anden mest hyppige neurodegenerative sygdom med omkring 9.000 diagnosticerede patienter i Danmark i 2016. Sygdommen er karakteriseret ved de klassiske bevægelses symptomer eller motor symptomer som langsomhed, stivhed og tremor, der skyldes degeneration af de dopaminerge neuroner i hjernens basalganglier. En stor del af patienterne oplever dog også en lang række såkaldte non-motor symptomer (NMS) relateret til det autonome nervesystem såsom forstoppelse, vandladningsproblemer og søvnforstyrrelse. Nogle af disse symptomer er ofte til stede i det tidlige (prodromale) prædiagnostiske stadium, og de er ofte til større gene for patienterne end de motoriske symptomer.

Den sygdomsspecifikke patologi i form af aggregeret alfa-synuklein, der menes at være årsagen til neurodegenerationen, er blevet påvist i væv fra gastrointestinalkanalen (GI-kanalen) ved både prodromal og manifest PS, og en nyere hypotese postulerer, at PS patologien i nogle tilfælde muligvis starter i perifere autonome nerveterminaler i bl.a. GI-kanalen og derefter spredes igennem nervesystemet, herunder vagusnerven, til hjernestammen og videre til hjernen. Det er desuden blevet foreslået, at PS potentielt set kan inddeles i flere fænotypiske subgrupper med varierende involvering af GI-kanalen og de forskellige nervesystemer.

GI-transittid målt på tre forsøgsgrupper

Forstoppelse ved PS er ofte et af de tidligste prodromale symptomer og menes at være relateret til tiltagende dysfunktion af det autonome nervesystem. Prævalensen af forstoppelse hos PS patienter er indtil nu hovedsageligt estimeret på baggrund af subjektivt rapporterede symptomer. Disse data viser dog meget varierende resultater og usikkerheder i forhold til forskellige typer af anvendte spørgeskemaer. Dette understreger vigtigheden af at benytte standardiserede objektive mål for GI-funktionen ved både prodromal og manifest PS samt eventuelle subgrupper, hvis

man vil opnå specifik viden om involveringen af de enkelte nervesystemer og organer.

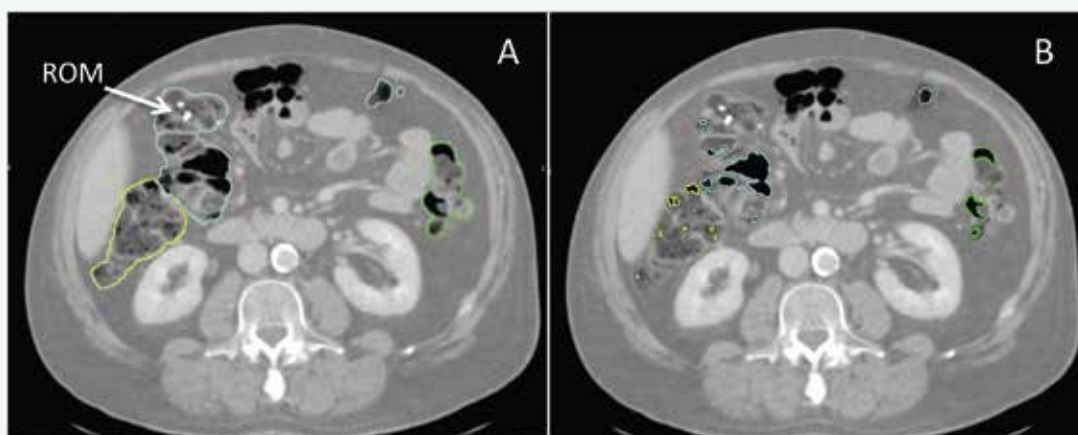
I ph.d.-projektet undersøgte vi den objektive GI-funktion hos raske kontrolpersoner, diagnosticerede PS patienter og patienter med idiopatisk Rapid Eye Movement (REM) søvnforstyrrelse (iRBD). Størstedelen af sidstnævnte gruppe vides at være prodromale patienter med PS eller den beslægtede sygdom Lewy body demens (DLB), der endnu ikke har udviklet motor og demenssymptomer og dermed ikke kan gives PS eller DLB diagnosen efter gældende kriterier. Cirka 50% af alle PS patienter oplever RBD enten før eller efter diagnositidspunktet, og symptomet menes at være karakteriserende for en specifik PS subtype.

Forsøgsdeltagerne fik målt GI-transittid med røntgenmarkører, CT-baseret colonvolumen og 3D-endokapselbaseret transittid og motilitet. Transittid målt med røntgenmarkører eller Radio Opaque Markers (ROM) er en udbredt klinisk undersøgelse til evaluering af GI-transittid. Deltageren indtager én kapsel indeholdende 10 små røntgenfaste markører i 6 på hinanden følgende dage. På dag 7 udføres et røntgenbillede eller en CT-skanning af abdomen, hvorpå antallet af tilbageværende ROM bestemmes og omregnes til en transittid (figur 1). Metoden er benyttet i enkelte tidligere studier af PS patienter.

Nye metoder til undersøgelse af tarmen ved PS

Volumen af colon er en metode, der ikke er benyttet i andre studier inden for PS. Metoden er baseret på indtegning af de enkelte colonsegmenter på en diagnostisk CT-skanning med efterfølgende segmentering af luft. Herved opnås et mål for det absolutte segmentale og totale volumen som et udtryk for tarmfunktionen i colon (figur 1). 3D-transit metoden er baseret på indtagelse af en elektromagnetisk kapsel, der følges igennem hele GI-kanalen via en ekstern detektor placeret på maven. Med dette system kan både transittid i de enkelte GI-segmenter fra mavesæk til colon

FIGUR 1. Abdominal CT-skanning, transversalt snit. **A.** Total outline af colon ascendens (gul), colon transversum (blå) og colon descendens (grøn). Pilen markerer tilstedeværelse af røntgenmarkører (ROM) i colon transversum. **B.** Segmenteret volumen af luft i colon.



FIGUR 2. 3D-Transit system. Elektromagnetisk kapsel ses i nederste venstre hjørne. Sensorer i detektorpladen registrerer elektromagnetiske signaler fra den indtagne kapsel. Respirationsbælte omkring brystet registrerer artefakter relateret til respiration.

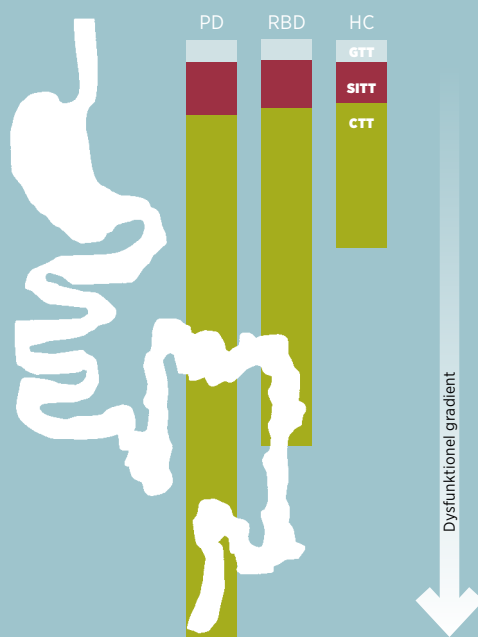


og motilitetsmønstre i colon bestemmes (figur 2). Systemet er benyttet i forskningssammenhæng ved andre sygdomme, men ikke til undersøgelse af PS patienter, og specielt transittiden i tyndtarmen er interessant, da den aldrig tidligere er undersøgt ved PS.

Studierne viste en betydelig grad af intestinal dysfunktion hos både de tidlige prodromale iRBD patienter og diagnosticerede PS patienter sammenlignet med kontrolpersoner. Dysfunktionen var mest udtalt i colon. Tyndtarmstransittiden var desuden forlænget i begge grupper, dog kun signifikant ved manifest PS. Der var ingen forskel i ventrikeltømmningstiden imellem patienter og kontroller (figur 3). 33% af iRBD patienterne og 79% af PS patienterne havde forlænget transittid sammenlignet med raske kontrolpersoner, og 48% iRBD og 66% PS patienter havde forøget cololvolumen. Begge patientgrupper havde ligeledes signifikant færre propulsive peristaltiske bevægelser i colon, dvs. kraftige muskelkontraktioner i tarmvæggen, der fører tarmindeholdet fremad, igen mere udtalt ved manifest PS.

Objektive metoder viser signifikant dysfunktion

Den intestinale dysfunktion synes at tiltage fra det prodromale til det manifeste sygdomsstad-



FIGUR 3. Skematisk illustration af den dysfunktionelle GI-gradient i PS, iRBD og kontrolpersoner. PD = patienter med Parkinsons sygdom. RBD = patienter med idiopatisk REM-søvnforstyrrelse. HC = raske kontrolpersoner. GTT = transittid i mavesæk. SITT = tyndtarmstransittid. CTT = colontansittid.

um. Ligeledes viste data en gradient af dysfunktion fra mavesækken til den distale del af colon i begge patientgrupper, der formentlig afspejler den parasymatiske innervation af tarmen. 32-38% af PS patienterne og 18-41% af iRBD patienterne oplevede subjektive symptomer på forstoppelse afhængigt af typen af spørgeskema og forstoppelseskriterium. Altså var frekvensen af forstoppelsessymptomer generelt mindre sammenlignet med de objektive mål. Objektive og subjektive mål korrelerede kun i moderat grad. Desuden viste PS patienterne signifikant nedsat udskillelse af hormonet pankreatisk polypeptid (PP) sammenlignet med raske kontrolpersoner. PP er et hormon, der udskilles fra bugspytkirtlen i forbindelse med fødeindtag. Den tidlige udskillelse er næsten udelukkende styret af den parasymatiske del af det autonome nervesystem, og nedsat udskillelse er derfor et udtryk for nedsat perifer parasymatisk innervation. Disse resultater understøtter, at funktionen af det perifere parasymatiske nervesystem er nedsat hos PS patienter, formentlig forårsaget af neurodegeneration.

Generelt viste resultaterne, at forstoppelsessymptomer og objektivt målbar intestinal dysfunktion ikke er sammenlignelige parametre, og at objektive parametre sandsynligvis er mere sensitive samt giver mulighed for at påvise subklinisk sygdom ved PS. Derfor er det vigtigt at benytte standardiserede objektive metoder til prævalensestimering af GI-dysfunktion ved PS. Simple metoder som ROM transittid er en nem, tilgængelig og lovende undersøgelse, der med fordel kan benyttes i fremtidig PS forskning.

Fremtidige studier er nødvendige for at afklare evt. forskelle i GI-dysfunktionen ved forskellige PS subtyper, bl.a. PS med og uden RBD. PS patologien menes sandsynligvis at starte i nerveterminalerne i GI-kanalen og derefter sprede sig til hjernen hos nogle patienter og muligvis at starte i hjernen og sprede sig til periferien hos andre patienter. Resultaterne af vores studier viser, at objektive mål af GI-funktionen kan være af afgørende betydning inden for dette specifikke forskningsfelt og med fordel kan indgå som referenceundersøgelser i fremtidig PS forskning. ■

Artiklen er baseret på nedenstående publikationer, der ligeledes er grundlaget for afhandlingen.

Figurer er adapteret fra afhandlingen "Measures of Gastrointestinal Function in Parkinson's Disease" indleveret til Health Aarhus Universitet i 2018 og fra nedenstående publikationer.

Knudsen K, Szeubs M,

Hansen AK, Borghammer P. Gastric emptying in Parkinson's disease – a mini-review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Oct; 55: 18-25

Knudsen K, Krogh K, Østergaard K, Borghammer P. Constipation in Parkinson's Disease: Subjective Symptoms, Objective Markers, and New Perspectives. *Review. Mov. Disord.* 2017 Jan; 32(1): 94-105

Knudsen K, Fedorova TD, Bekker AC, Iversen P, Østergaard K, Krogh K, Borghammer P. Objective Colonic Dysfunction is Far more

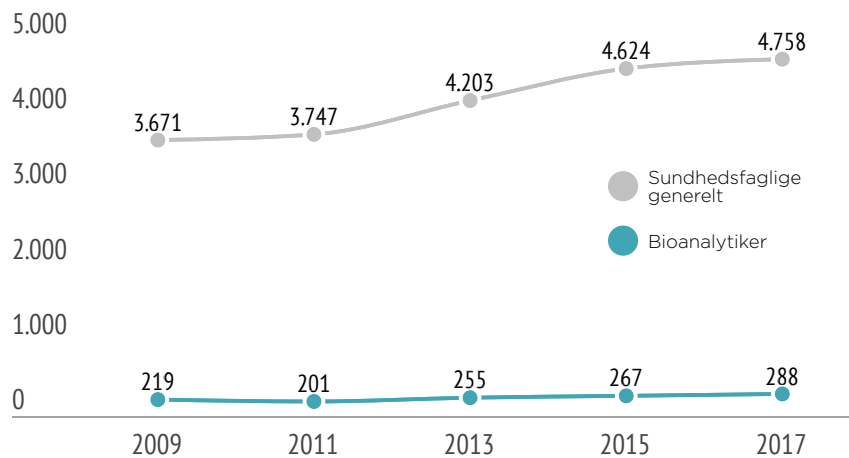
Prevalent than Subjective Constipation in Parkinson's Disease: A Colon Transit and Volume Study. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7(2): 359-367

Knudsen K, Haase AM, Fedorova TD, Bekker AC, Østergaard K, Krogh K, Borghammer P. Gastrointestinal Transit Time in Parkinson's Disease Using a Magnetic Tracking System. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7(3): 471-479

Knudsen K, Fedorova TD, Hansen AK, Sommerauer M, Haase AM, Svendsen KB, Otto M, Østergaard K, Krogh K, Borghammer P. Objective Intestinal Function in REM Sleep Behavior Disorder. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018. doi:10.1016/j.parkrel-dis.2018.08.011

Knudsen K, Hartmann B, Fedorova TD, Østergaard K, Krogh K, Møller N, Holst JJ, Borghammer P. Pancreatic polypeptide in Parkinson's disease – a marker of parasymphathetic denervation. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7(4): 645-652

288 nye bioanalytikere i 2017

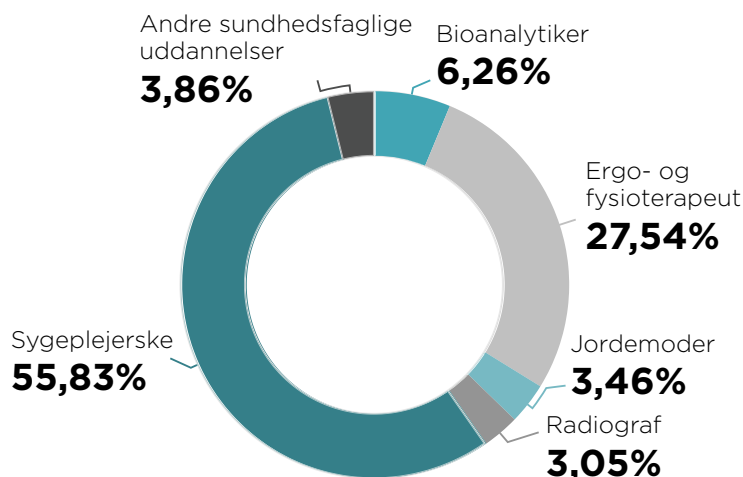


”Vil du finde svarene, når sygdom skal forebygges og behandles? Og elsker du kemi og biologi? Så er bioanalytikeruddannelsen noget for dig.”
UCL Erhvervsakademi og Professionshøjskole

Professionshøjskole	kvote 1 kvotient
Københavns Professionshøjskole, sommerstart	8,3
Københavns Professionshøjskole, vinterstart	6,7
Professionshøjskolen Absalon, Næstved	6,6
UC SYD, Esbjerg	6,8
UCL Erhvervsakademi og Professionshøjskole, Odense	9,6
VIA University, sommer- og vinterstart	7,0

”Bioanalytikeruddannelsen passer til dig, der er interesseret i sundhedsområdet, teknologi og naturvidenskab og kan lide fag som kemi, biologi og sygdomslære.”
Københavns Professionshøjskole

Sundhedsfaglige studerende pr. 1. oktober 2017



”Eksperimenter og analyser, den nyeste laboratorietechnologi samt sundhed og diagnostik bliver en væsentlig del af din studietid. Du bliver desuden introduceret til fagområder som kommunikation og etik, da du som bioanalytiker også skal kunne mestre det direkte møde med patienter og borgere og samarbejdet med andre sundhedsprofessionelle.”
Professionshøjskolen Absalon