



## Utveckling av biomarkörer för att kunna identifiera tidiga stadier av Parkinsons sjukdom

Du tillfrågas härmed om du vill delta i en forskningsstudie. Deltagandet är helt frivilligt och kan när som helst avbrytas.

### Syften

Syftet med studien är att undersöka om vi kan identifiera personer med Parkinsons sjukdom innan de klassiska symptomen – stelhet, skakningar och förlångsammade rörelser – visat sig. Sådan kunskap kommer att möjliggöra tidigare behandlingsstart – och därmed bättre chanser till goda behandlingsresultat – då den nya generationens läkemedel skall börja utprövas.

### Hur går studien till?

Om du vill delta i denna studie kommer du att få avlägga fyra besök på antingen Geriatriska eller Neurologiska Mottagningen vid Akademiska Sjukhuset. Vid det första besöket kommer du att genomgå en noggrann läkarundersökning med avseende på neurologiska och kognitiva (minnesmässiga) funktioner (se nedan för mer information). En forskningssköterska kommer även att ta ett blodprov och ett salivprov. Du kommer, vid ett separat besök hos neuropsykolog, att genomgå en testning av dina kognitiva (tankemässiga) förmågor. Avslutningsvis kommer du att träffa en fysioterapeut som gör några motoriska (rörelsemässiga) tester på dig (se nedan).

Vid det första besöket kommer du också att tillfrågas om att genomgå följande undersökningar:

- magnetkameraundersökning (MRT) av hjärnan.
- positronemissionstomografi (PET) undersökning av hjärnan
- lumbalpunktion för att utvinna ryggvätska
- vävnadsprovtagning från huden
- gastroskopi för att kunna ta ett vävnadsprov av magslemhinnan
- sigmoideoskopi för att kunna ta ett vävnadsprov av tarmslemhinnan
- vätgas/metan-utandningstest för att spåra avvikande tarmflora

Dessa undersökningar kommer att utföras vid separata tillfällen inom tre månader efter besöket. I samband med gastroskopin/sigmoideoskopin kommer du även att få göra ett utandningsprov samt få instruktioner om hur du kan lämna ett avföringsprov.

Vid årliga återbesök kommer du att åter genomgå läkarundersökningar och undersökning av din rörelseförmåga. Efter ett respektive tre år kommer du dessutom att genomgå nya tester hos

fysioterapeuten. I samband med det sista besöket, efter tre år, kommer du att ånyo genomgå de kognitiva testerna hos neuropsykolog samt också att frågas om att lämna nya vävnadsprover från huden samt att genomgå ytterligare en MR- och en PET-undersökning, samt en ny lumbalpunktion.

Om du tackar ja till att delta vill vi också inhämta information om ditt hälsotillstånd, läkemedelsanvändning och boende från journaler vid olika sjukvårdsinrättningar, som Akademiska sjukhuset, Enköpings lasarett och primärvården, samt Socialstyrelsens patientregister med information om diagnoser vid sjukhusinläggningar, cancerregistret, läkemedelsregistret och i framtiden dödsorsaksregistret.

### **Provtagning**

Vid besöket tas blodprov (volym cirka sju centiliter). Du behöver inte vara fastande. Största delen av blodprovet fryses ned för senare analys av olika proteiner/signalsubstanser som är relaterade till Parkinsons sjukdom. Vidare får du lämna ett salivprov i en liten burk.

Om du samtycker till att genomgå lumbalpunktion kommer provet (12 ml ryggvätska) tas av läkare, antingen på Geriatriska eller Neurologiska mottagningen, vid ett separat tillfälle. Provtagningen görs genom att en tunn nål förs in mellan två kotor i ländryggen. Ingreppet görs under sterila förhållanden i lokalbedövning. Vid samma besökstillfälle tas vävnadsprover med hjälp av ett instrument (stans) genom att två runda vävnadsbitar med 3 mm diameter avlägsnas från nedre delen av underbenens utsida, samt från båda sidor av medellinjen i nedre delen av nacken. Således tas sammanlagt åtta vävnadsprover. Det uppkommer därmed små sår, som självläker utan ärrbildning. Ingreppet görs under sterila förhållanden i lokalbedövning.

Om du samtycker till att genomgå gastroskopi och sigmoideoskopi (undersökning av nedre delen av tjocktarmen) kommer dessa undersökningar att utföras vid separata besök på sjukhusets endoskopiavdelning. Vid dessa besök kommer du även att planeras in för att göra ett utandningstest (vätgas/metan-utandningstest) för att diagnostisera en avvikande tarmflora. Du kommer även att få instruktioner om hur du ska göra för att skicka in avföringsprov.

### **Undersökningar och tester**

De neurologiska testerna består av: undersökning av rörlighet enligt skalan UPDRS och lukttest.

De kognitiva testerna vid det första läkarbesöket består av: mini mental test (MMT; undersöker olika aspekter av tänkandet), 7-minuters testet (ett bildminnestest + ett visuellt test + ett test av ordflödet) samt TMT A och B (ett test av mental snabbhet). Vid ett separat besök hos neuropsykolog görs en mer utförlig testning där du kommer att få svara på frågor och pröva att lösa olika uppgifter som testar uppmärksamhet, minne, språkliga och rumsliga/spatiala förmågor samt exekutiva funktioner.

De motoriska testerna utförs av fysioterapeut och består av: ett balanstest (Brief-BESTest), ett test på handgreppsstyrka, en allmän funktionsbedömning (GMF) samt tre olika gångtester som dokumenteras med video.

Vi kommer även att, i studiens början, fråga dig om du vill delta i ett delprojekt som syftar till att undersöka finmotoriken genom att låta dina nedslag på tangentbordet till en dator analyseras. Du kan endast delta om du använder en Windows-dator med ett traditionellt

tangentbord och om du är den enda användaren på datorn. Om du väljer att delta i detta delprojekt kommer ett särskilt program att installeras på din hemmator vid början av studien, vilket medger att nedslagsmönstret analyseras via fjärravläsning. Det tar ca fem minuter att installera programvaran och du behöver under installationen godkänna NeuraMetrix Licensavtal för slutanvändare. Du ska därefter bara använda datorn som du normalt skulle göra och ju mer du skriver desto mer data kommer att göras tillgänglig. Programmet är framtaget av NeuraMetrix TC, ett amerikanskt företag som även svarar för analysen av ditt nedslagsmönster. Vid slutet av studien avinstalleras detta program.

### **Undersökning av hjärnan med PET och MRT-kamera**

Om du vill delta även i denna del av studien äger den rum vid ett separat besök på Akademiska sjukhuset. Båda undersökningarna kan genomföras under ett besök som tar cirka två timmar. Innan PET-undersökningen kommer du att få ett spårämne som är märkt med en svagt radioaktiv substans. Strålningen uppgår till 4 millisievert (4mSv), vilket motsvarar dosen från den naturliga bakgrundsstrålningen under 4 år. Spårämnet binder till ett visst protein, DAT, i hjärnan.

### **Risker och biverkningar**

- Vävnadsprovtagning från huden orsakar mindre ärr. Ingreppet görs med lokalbedövning och det kan upplevas smärtsamt när bedövningsmedlet injiceras. Området hålls sterilt och täcks av en steril kompress, varpå huden har läkt ihop efter några dygn. Det finns en liten risk för infektion om den sterila kompressen tas bort för tidigt.
- Vid blodprovstagning kan smärta eller obehag upplevas i samband med ingreppet.
- Vid lumbalpunktion finns en liten risk för huvudvärk i efterförloppet. Risken avtar dock med stigande ålder. Genom att vila och ta vanlig smärtmedicin (paracetamol) brukar värken gå över inom ett par dygn. I enstaka fall kan den kvardröja och du bör då ta kontakt med den ansvarige för studien. Dessutom föreligger en minimal risk för infektion i centrala nervsystemet, men denna motverkas med strikta hygieniska rutiner.
- PET-undersökningar är förenade med joniserande strålning, motsvarande den bakgrundsstrålning du annars får under 4 år (4 millisievert), men innebär annars vanligtvis inget obehag.
- Du kan, även om du inte i dag har någon sjukdomsdiagnos, under studiens gång komma att ha sjukligt avvikande resultat i någon eller några av våra undersökningar och/eller utveckla typiska Parkinsonsymptom. Detta kan du komma att uppleva som en negativ överraskning. Du kommer i sådana fall att erbjudas ytterligare undersökningar vid Neurologiska mottagningen och, i förekommande fall, gängse behandlingsinsatser.

### **Endoskopiska undersökningar (gastroskopi och sigmoideoskopi)**

Undersökning med gastroskopi kräver sex timmars fasta före undersökning (du kan ta dina läkemedel som vanligt). Efter lokalbedövning av svalget för att dämpa kräkreflexen får du svälja en slang (diameter 8 mm) med en kamera i toppen. Undersökningen kan påvisa olika sjukdomstillstånd i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm. Vid undersökningen tas vävnadsprov som ska kunna påvisa mikroskopiskt avvikande vävnadsförändringar som inte är synliga med blotta ögat.

Undersökning med sigmoideoskopi kräver ingen särskild förberedelse, annat än att du tar ett litet ”mikrolax” och tömmer tarmen före undersökning. Sigmoidoskopi genomförs genom att

en slang (diameter 12 mm) med kamera i toppen förs upp i stolgången. Undersökningen kan påvisa olika sjukdomstillstånd i nedre delen av grovtarmen och stolgången. Vid undersökningen tas vävnadsprov som ska kunna påvisa mikroskopiskt avvikande vävnadsförändringar som inte är synliga med blotta ögat.

### **Risker och biverkningar**

- Vävnadsprov från mag-tarmkanalen är ett rutiningrepp vid endoskopi. Det kan kännas som ett litet nyp/ryck i slemhinnan, men upplevs inte som smärtsamt.
- Vid alla provtagningar med vävnadsprov finns risk för blödning eller perforation. Denna risk är mycket liten och har beräknats till ca 0,1% av alla provtagningar.

### **Vätgas/metan-utandningstest**

Undersökningen avser att påvisa en avvikande tarmflora genom att fånga mängden av vätgas och metan som produceras av bakteriefloran i tunntarmen, genom utandningsprov före och efter intag av en druvsocker (glukos)-lösning. Efter två basvärden får du dricka en lösning med 75 gram glukos. Därefter får du lämna utandningsprov var 20:e minut under två timmar. Bildning av vätgas och metan i mag-tarmkanalen fångas på det viset och kan visa om du har en avvikande tarmflora i tunntarmen.

### **Risker och biverkningar**

- Intag av en glukoslösning kan smaka starkt sött, men är ett rutintest i sjukvården vid misstanke om avvikande tarmflora, eller vid misstanke om ålderdiabetes.
- Intag av en stor mängd glukos kan ge en naturlig reflektorisk hormonfrisättning (av adrenalin) där du kan märka av hjärtklappning som ett övergående symtom.
- Du kan, även om du inte i dag har någon sjukdomsdiagnos, under studiens gång komma att ha sjukligt avvikande resultat i någon eller några av våra undersökningar av mag-tarmkanalen. Du kommer i sådana fall att erbjudas ytterligare undersökningar och behandling vid Mag-tarmmottagningen, Akademiska sjukhuset.

### **Försäkringar och kompensation**

Du omfattas av patientskadlagen/patientskadeförsäkringen när du deltar i en forskningsstudie. Du får ersättning för dina utlägg i samband med resor. Du kommer att få svar på vad våra undersökningar visar och, om någon av dessa påvisar förändringar som behöver följas upp kommer vi att antingen genomföra uppföljning vid någon av våra mottagningar, eller remittera dig till husläkare eller annan specialist, beroende på problemets natur.

### **Behandling av personuppgifter**

Minnes- och geriatrikmottagningen kommer att databehandla de personuppgifter som lämnas av Dig, samt resultaten av de provtagningar som ingår i studien.

Namn och personnummer kommer att lagras i en eller flera forskningsdatabaser där personnummer ersätts med en kod, detta i enlighet med Dataskyddsförordningen, GDPR, EU 2016/679. Det finns en kodnyckel i eller utanför forskningsdatabasen som låter behöriga individer förstå vilken kod som motsvaras av vilket personnummer.

För dig som deltar i delstudien kring finmotorik, där nedslagsmönstret på sitt tangentbord analyseras, kommer personuppgifter och patientjournal inte att bli tillgängliga för det deltagande företaget (NeuraMetrix), som endast kommer att ha tillgång till deltagarens löpnummer i forskningsprojektet. Den använda programvaran är utformad för att skydda din

integritet; den verkliga ordningen av vad du skrev skalas bort innan data skickas till servern - vilket gör det omöjligt att återskapa den ursprungliga texten. Servern som hanterar dessa data är belägen inom Europeiska Unionen. Du beviljar NeuraMetrix äganderätten av dessa data.

Om du har synpunkter angående behandlingen av personuppgifter så kan du vända dig till Datainspektionen som är tillsynsmyndighet för dataskyddsförordningen. Dina personuppgifter kommer endast att användas för de ändamål som angivits ovan. De kan endast komma att behandlas för andra syften om du lämnat ett nytt samtycke och/eller nytt godkännande erhållits av Etikprövningsmyndigheten.

### **Provhantering**

Proverna kommer att sparas, i kodad form i en Biobank vid verksamhetsområde Geriatrik, Akademiska sjukhuset. Du har när som helst rätt att återta ditt samtycke om att delta i studien utan att lämna någon förklaring till din handling. Vid en sådan begäran aidentifieras eller förstörs det biologiska materialet. Om ytterligare undersökningar kommer att utföras på proverna ska sådan undersökning godkännas av Etikprövningsmyndigheten.

### **Vem har ansvar för de insamlade uppgifterna?**

Dataskyddsombudet är den person som ansvarar för att dina personuppgifter behandlas på ett lagligt och korrekt sätt. Vid behov kan dataskyddsombudet hjälpa till så att du kan få information om vad som registrerats och få eventuella rättelser genomförda. Du har också rätt att begära begränsning av behandling av dina personuppgifter eller att invända mot behandlingen. Hit kan du vända dig för att nå dataskyddsombudet: Mats Holmberg, Box 602, 751 25 Uppsala, Tel: 018-611 61 77.

Denna studie har blivit godkänd av Etikprövningsmyndigheten. Vi vill understryka att deltagandet i studien är helt frivilligt. Du kan också när som helst under studiens gång avbryta ditt deltagande utan att det på något sätt påverkar ditt fortsatta omhändertagande inom sjukvården. Du har också rätt att i framtiden begära att dina resultat inte längre ska lagras utan förstöras.

Forskningssjuksköterska Malin Edén kommer att ringa dig inom de närmaste veckorna. Du är också välkommen att ringa till henne eller till någon av studieläkarna.

Uppsala 2 maj 2020

Med vänliga hälsningar

Martin Ingelsson  
professor, överläkare  
018-471 41 07

Dag Nyholm  
docent, specialistläkare  
018-611 50 03

Malin Edén  
forskningssjuksköterska  
018-611 71 65

### **Informerat samtycke**

Jag har tagit del av muntlig och skriftlig information om forskningsprojektet ”Utveckling av biomarkörer för att kunna identifiera tidiga stadier av Parkinsons sjukdom”

Samtycket gäller:

- Att jag vill delta i detta forskningsprojekt. Jag väljer själv ifall jag vill delta i alla de beskrivna undersökningarna eller bara en del av dem. Jag kan när som helst och utan närmare förklaring avbryta mitt deltagande.
- Att databehandling av personuppgifter får ske såsom det beskrivits i informationen
- Att analyser av arvsmassan (DNA) får göras på de prover som jag lämnar i undersökningen, och att uppgifter om mina genetiska anlag får lagras i databas och datorbehandlas.
- Att de prover som jag lämnat får sparas i en biobank vid Geriatriken, Akademiska sjukhuset.
- Att forskargruppen som arbetar med detta projekt får lov att läsa mina journaler från Akademiska sjukhuset, Enköpings lasarett, primärvården och andra sjukvårdsinrättningar, samt ta del av uppgifter lagrade i Socialstyrelsens patientregister, cancerregister, läkemedelsregister och dödsorsaksregister. Detta för att spåra relevant information om de sjukdomstillstånd som studien avser att undersöka.

Huvudansvarig läkare är professor Martin Ingelsson, Geriatriska mottagningen, Akademiska sjukhuset, 018-471 41 07

Namn: .....

Personnummer (10 siffror): .....

.....  
datum, underskrift

**Jag är anhörig till** \_\_\_\_\_  
(patientens namn, textat)

och har muntligen informerats om studien samt tagit del av den skriftliga informationen.

**Jag samtycker till att** \_\_\_\_\_ ska delta i studien.

\_\_\_\_\_  
Anhörigs underskrift

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Anhörigs namnförtydligande (släktskap / god man)

Jag som forskningssjuksköterska

.....  
namn

har förklarat studiens uppläggning och syfte för ovannämnde deltagare.

.....  
datum, underskrift