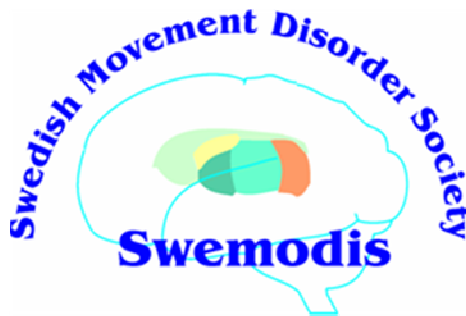


SWEMODIS

Swedish Movement Disorders Society

Svenska riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom



Reviderad version # 3

Oktober 2009

**Svenska riktlinjer för utredning och behandling av
Parkinsons sjukdom**

**Upprättade av SWEMODIS
Swedish Movement Disorder Society**

Reviderad version # 3

Oktober 2009

Innehållsförteckning	3-5
Nyheter och ändringar	6
Förkortningar	7
A. Inledning	8-9
I. Bakgrund, SWEMODIS	
1. Syfte med riktlinjer	
2. Målgrupp	
3. Ansvariga för riktlinjerna	
4. Restriktioner och begränsningar	
B. Definitioner, diagnostik och utredningsgång vid Parkinsons sjukdom	10-13
I. Definitioner	
1. Parkinsonism	
2. Parkinsons sjukdom	
3. Sekundär parkinsonism	
4. Atypisk parkinsonism	
II. Diagnostik och utredning	
1. Diagnoskriterier	
2. Utredningsgång	
C. Behandling av Parkinsons Sjukdom	14-38
I. Läkemedelsöversikt	14-20
1. Levodopa	
Terapi med pump: levodopa/karbidopa gel	
2. Dopaminagonister	
<i>Trötthet</i>	
<i>Fibros</i>	
Terapi med penna/pump: apomorfin	
3. COMT-inhibitorer	
4. MAO-B-inhibitorer	
5. NMDA-antagonister	
6. Antikolinergika	
7. Vanliga interaktioner	
8. Medicinering i samband med elektiv kirurgi	
II. Motoriska symtom	21-26
1. Terapi tidig fas	
<i>Bakgrund</i>	
<i>Terapiråd - Ung patient</i>	
<i>Terapiråd - Medelålders patient</i>	
<i>Terapiråd - Geriatrisk patient</i>	
2. Terapi vid begynnande symtomfluktuation	
3. Terapi vid snabb motorisk fluktuation (on-off syndrom)	
4. Terapi vid kvarvarande symtom	
<i>Tremor</i>	
<i>Hypokinesi/rigiditet</i>	
<i>Dystoni</i>	
<i>Gångsvårigheter, freezing of gait, och balansosäkerhet</i>	
5. Terapi vid komplicerad fluktuation	
6. Behandlingssvikt och palliativ vård	

III. Associerade icke motoriska symtom	26-29
1. Kognitiv svikt	
2. Konfusion	
3. Hallucinationer	
4. Demens	
5. Psykos	
6. Depression	
<i>Bakgrund</i>	
<i>Reaktiva symtom på diagnos och konsekvens av sjukdom</i>	
<i>Led i Parkinsons sjukdom och dess behandling</i>	
<i>Depression som är förenlig med DSM III-IVR</i>	
<i>Behandling, läkemedel</i>	
7. Ångest och panikattack	
<i>Bakgrund</i>	
<i>Led i Parkinsons sjukdom</i>	
<i>Del i kognitiv nedsättning</i>	
<i>Diagnostik/Gradering</i>	
<i>Behandling</i>	
IV. Neurokirurgisk behandling	30-33
1. Metoder, biverkningar	
<i>Kirurgisk komplikationsrisk</i>	
<i>Biverkningar</i>	
2. Indikationer – kontraindikationer	
3. Målpunkter för DBS	
4. Postoperativ medicinering och elektrostimulering	
<i>Lesionell kirurgi (pallidotomi, thalamotomi)</i>	
<i>DBS (VIM, STN, GPi)</i>	
5. Speciellt handhavande	
<i>Kontraindikationer och varningar (DBS)</i>	
V. Övrig terapi	33-38
1. Sömnrubbnings	
<i>Insomni</i>	
<i>REM-sleep behaviour disorder, RBD</i>	
<i>Restless legs syndrom, RLS vid Parkinsons sjukdom</i>	
2. Autonom dysfunktion	
<i>Ortostatisk hypotension</i>	
<i>Värmereglering/Svettningar</i>	
<i>Dregling, salivering</i>	
<i>Dysfagi</i>	
<i>Fyllnadskänsla i mag-tarmkanalen</i>	
<i>Obstipation</i>	
<i>Täta trängningar, ofullständig blåstömning, nykturi</i>	
<i>Sexuella störningar</i>	
3. ECT	
4. Diet	

D. Diagnostik och behandling av parkinsonliknande tillstånd	39-41
I. Sekundär parkinsonism	
1. Läkemedelsförsakad parkinsonism	
2. Läkemedelsförsakad tremor	
3. Läkemedelsförsakade demenssymtom	
4. Vaskulär parkinsonism	
II. Essentiell tremor	
III. Dystoni	
IV. Atypisk parkinsonism	
1. Multipel systematrofi (MSA)	
2. Progressiv supranukleär pares (PSP)	
3. Kortikobasal degeneration (CBD)	
4. Demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB)	
5. Normaltryckshydrocefalus (NPH)	
6. Övriga tillstånd – t.ex. Alzheimers sjukdom	
E. Organisatoriska aspekter	42-43
I. Övergripande behandlingsstrategi:	
Individuellt anpassad symtomprofilerad terapi	
II. Vårdsnivå – Vårdkedja	
III. Kvalitetsarbete	
F. Körkort	44-45
G. Socialstyrelsens försäkringsmedicinska beslutsstöd	46-47
H. Bilagor	48-61
I. Diagnoskriterier	
1. Parkinsons sjukdom, enligt NINDS	
2. Parkinsons sjukdom, enligt UK Brain bank kriterier	
3. Demens vid Parkinsons sjukdom	
4. Multipel systematrofi (MSA)	
5. Progressiv supranukleär pares (PSP)	
6. Demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB)	
7. Kortikobasal degeneration (CBD)	
8. Essentiell tremor (ET)	
II. Handlingsplan	58-59
1. Handlingsplan vid konfusion	
2. Handlingsplan vid psykos	
III. Referenser	
1. Andra riktlinjer, översikter, länkar	
2. Utvalda källreferenser	

Nyheter och ändringar 2009

- Revision av ”UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank diagnos-kriterier”.
- Revision av MSA-diagnoskriterier.

Ändringar 2008

- Tillägg av länkar till www.swemodis.se, och detaljerade rekommendationer kring Duodopa®, och Apo-Go PEN®, samt apomorfinpump, sida 13 och 15.
- Uppdatering av de nya rekommendationerna vad avser kabergolin och övriga ergotalkaloider, sid 15.
- Uppdatering av bakgrundsinformation för MAO-B-I, sid 16.
- Uppdatering av bakgrundsinformation för NMDA-I, sid 16.
- Understrykande av tidigt insatt behandling har ytterligare förstärkts, sid 19 och 20.
- Demenskategorierna för Parkinsons sjukdom införda i demensavsnittet, sid 25.
- Justerade detaljer vad avser indikation för DBS i sid 31.
- Utökning av texten kring dopaminerga dysregleringssyndromet och beteendestörningar, sid 36.
- Utdrag av de för Parkinsons sjukdom relevanta texterna från Vägverkets förordning rörande körkort, sektion **F**, sid 41-43.
- Utdrag av de för Parkinsons sjukdom relevanta texterna från Socialstyrelsens försäkringsmedicinska beslutsstöd, sektion **G**, sid 43-44.
- Bilaga **H. I. 3.**, med en icke validerad översättning av diagnoskriterier för demens vid Parkinsons sjukdom, sid 47-48.

Vi är medvetna om att flera avsnitt är kortfattade, men arbete pågår med bl a. terapiråd vid atypisk parkinsonism, konsensusdokument för DBS indikationer, och SWEMODIS söker samarbete för att få in material och underlag till följande avsnitt (intresserade kan vända sig till SWEMODIS styrelse för diskussion): tal och logopediska aspekter; tandvård; socialförsäkringsmässiga aspekter; kuratorsfunktioner, anhörigstöd, neuropsykologiska undersökningar och bedömningar samt övriga paramedicinska behandlingar.

Förkortningar

CBD	Kortikobasal degeneration
β-CIT	beta-CIT (2-β-karbometyoxy-3-β-4-jodofenyl-tropan)
COMT-I	katekolamin-oxidas-metyltransferas-inhibitor; (hämmare)
DATSCAN	FP-CIT SPECT, jodoflupan
DBS	Deep brain stimulation; (djup) elektrostimulering i hjärnan
DLB	Demens med Lewy-inklusionskroppar
EBM	Evidence-based Medicine; evidensbaserad medicin
ECT	Electroconvulsive therapy; elektrokonvulsiv terapi
ET	Essentiell tremor
GPI	Globus Pallidus interna
IPG	Implantable Pulse Generator; Impulsgivare
MAO-B-I	Monoaminoxidas-typ B-inhibitor, MAO-B hämmare
MR, MRT	Magnetresonans, Magnetresonans tomografi
MSA, MSA-c, MSA-p	Multipel systematrofi; -cerebellär typ, -parkinsonistisk typ
NMDA	N-metyl D-aspartat
PET	Positronemissionstomografi
PS	Parkinsons sjukdom
PSP	Progressiv supranukleär pares
RLS	Restless Legs Syndrome, rastlösa ben
RBD	REM-sleep behaviour disorder
SOREM	Sudden Onset of REM-sleep
S-O-S	Sudden onset of sleep, plötslig sömnattack
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
STN	Nucleus Subthalamicus
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VIM	Ventro-intermediala thalamus kärnan

A. Inledning

I. Bakgrund, SWEMODIS

1. Syfte med riktlinjer

Svenska riktlinjer för utredning och behandling vid Parkinsons sjukdom är rekommendationer som avser att underlätta handläggning vid utredning, remittering, behandling och uppföljning av individer med PS.

Riktlinjerna är framtagna av en expertgrupp inom Swedish Movement Disorder Society, SWEMODIS, en medicinsk förening med målsättningen att förbättra möjligheterna till behandling av rörelsesjukdomar liksom utbildning av läkare och vårdpersonal. SWEMODIS är affilierat med Movement Disorder Society, den internationella yrkesorganisationen för basalgangliesjukdomar. En skandinavisk samarbetsorganisation, ScandMODIS, har bildats för utökad samarbete mellan nationella "movement disorders" sällskap.

Riktlinjerna utgör bakgrundsdocumentation till LäkeMedelsverkets behandlingsrekommendationer: **Läkemedelsbehandling vid Parkinsons sjukdom**, som finns på www.lakemedelsverket.se och www.swemodis.se, samt är publicerade i **Information från LäkeMedelsverket 2: 2008** (april), som till skillnad från denna text också innehåller en evidensgradering för terapiråden.

Anvisningarna utgår från aktuell forskning och gällande behandlingsinriktningar och skall ses som ett samlat dokument för den samstämmighet som råder inom landet kring vården av patienter med PS. Expertgruppen har bl a haft tillgång till de systematiska genomgångar som är publicerade; Cochrane-översikter, Movement Disorder Society EBM-genomgångar (publicerade 2002 och uppdaterade 2005), samt motsvarande genomgångar från American Academy of Neurology (april 2006) och NICE (nationella riktlinjer för England och Wales), september 2006, European Federation of Neurological Societies, EFNS 2006, samt de tidigare versioner av rekommendationer som funnits i Sverige (Läkemedelsverket 1996) och LäkeMedelsboken (2006-2007). Tillgängliga riktlinjer från Kompetenznetz-Parkinson i Tyskland, från DANMODIS i Danmark och material från Intressegruppen för Parkinson i Norge, se **H. III**, har också varit källmaterial.

Strävan är att förbättra omhändertagandet i hela vårdkedjan varför också vårdnivåer och vårdformer redovisas. Regionala eller lokala förutsättningar avgör ytterst hur de mest adekvata och effektiva vårdinsatserna utformas.

2. Målgrupp

Riktlinjerna vänder sig till vårdpersonal, på alla nivåer, som kommer i kontakt med individer med PS; från diagnostiska överväganden, under etablerad sjukdom till omhändertagande i sjukdomens komplikations- och palliationsfaser.

Primärvården ser ofta patienten initialt och sedan sker främst fortsatt kontakt inom *specialistområdena Neurologi och Geriatrik*. Tyngdpunkten i denna text är lagd på specialistvården. Mer högspecialiserad vård beskrivs översiktligt.

3. Ansvariga för riktlinjerna

Riktlinjerna är utarbetade av en arbetsgrupp inom SWEMODIS styrelse:

Nil Dizdar Segrell, Överläkare, Neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
Ann-Kathrine Granérus, Professor em, Avd. för Geriatrik, Hälsouniversitetet, Linköping
Björn Holmberg, Överläkare, Neurologiska kliniken, Sahlgrenska Akademin, Göteborg
Ann Marie Janson Lang, Docent, Karolinska Institutet, Stockholm
Bo Johnels, Universitetslektor, Neurologiska kliniken, Sahlgrenska Akademin, Göteborg
Jan Linder, Överläkare, Neurocentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Per Odin, Överläkare, Professor, Neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund

Sven Pålhagen, Överläkare, Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
Stig Rehncrona, Överläkare, docent, Neurokirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund
Håkan Widner, Överläkare, Professor, Neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund
Riktlinjerna är fastställda av SWEMODIS styrelse och revideras och uppdateras fortlöpande.

4. Restriktioner och begränsningar

I texten skrivs preparatnamn med substansnamn (gemener) respektive försäljningsnamn. Generika med substansnamn som försäljningsnamn anges med versaler och ®-markering (t.ex. mianserin, Mianserin®, Tolvon®). Preparat- och försäljningsnamn anges i bokstavsordning.

Vid eventuell rekommendation av ett visst preparat där liknande medel finns tillgängliga kommenteras detta separat.

Trots upprepade kontroller och granskningar kan felaktigheter förekomma. Vid alla tveksamheter gäller de rekommendationer som finns i respektive läkemedels FASS-text, respektive SPC-text.

Dosering och rekommendationer görs med reservation till att hänsyn alltid måste tas till den individuella patienten och att adekvata medicinska bedömningar alltid avgör.

Dessa riktlinjer är rekommendationer och inte juridiskt bindande.

Behandlingsansvaret ligger hos patientens läkare.

Deklaration av jävs och bindningsförhållanden – samtliga deltagare har lämnat jävsunderlag på samma blankett som för uppdrag till myndigheterna Socialstyrelsen, Läkemedelsverket, Läkemedelsförmånsnämnden och SBU.

Samtliga har haft flera arvorderade uppdrag med någon av de på den svenska marknaden verksamma läkemedels och medicinsktekniska företagen. Ingen av dessa uppdrag har bedömts utgöra ett jäv för att medverka i expertgruppen.

Riktlinjerna finns tillgängliga på hemsidan www.swemodis.se i nedladdningsbart format (pdf). På hemsidan finns också tillgängligt ScandMODIS konsensusdokument för detaljerade råd kring Duodopa® apomorfin och DBS. Denna version kan användas för personligt bruk, men kommersiellt användande eller annan spridning förutsätter avtal med SWEMODIS styrelse.

B. Definitioner, diagnostik och utredningsgång vid Parkinsons sjukdom

I. Definitioner

1. Parkinsonism

Skador och sjukdomar som påverkar dopaminnervcellernas funktion i de basala ganglierna ger upphov till karakteristiska symtom som bradykinesi (långsamma rörelser), muskulär rigiditet (stelhet), och tremor (skakningar). Varje lesion på dopaminsystemet, oavsett orsak eller mekanism, kan ge upphov till dessa och andra symtom – vilka med ett samlingsnamn ofta kallas *parkinsonism* (något som liknar PS). Ett 50-tal olika sjukdomar kan i någon fas av sjukdomen ge upphov till parkinsonism. Feldiagnostik är vanligt, mellan 5 och 20 % (för respektive specialist och allmänläkare).

2. Parkinsons sjukdom (G 20.9)

Är en benämning på en *progressiv neurodegenerativ sjukdomsprocess* som ger upphov till en relativt typisk sjukdomsbild. Patienter bör meddelas att det är på sannolika grunder som diagnosen ställs initialt och att det är ett förlopp som måste följas innan klar diagnos kan fastställas. Diagnosen kan senare komma att behöva revideras.

3. Sekundär parkinsonism (G 21)

Är benämning på symtom som ger upphov till parkinsonism med känd mekanism och som inte har en typisk sjukdomsbild eller förlopp som vid PS. Typexempel är neuroleptikaframkallad parkinsonism (G 21.1), post-global ischemisk parkinsonism, kolmonoxid- eller cyanidframkallad parkinsonism (G 21.2), vaskulär parkinsonism (G 21.8), cerebral infarkt orsakad av icke specificerad stenos eller ocklusion i cerebrala artärer (lakun) (I 63.5), progressiv vaskulär leukoencefalopati (I 67.3) eller boxningsframkallad parkinsonism (G 21.8).

4. Atypisk parkinsonism (tidigare benämning Parkinson plus)

Är en beteckning på andra sjukdomar som har parkinsonism **plus** andra neurologiska symtom och fynd där dessa inte är förenliga med diagnosen PS – därav beteckningen **atypisk** parkinsonism. Begreppet innefattar flera distinkta sjukdomar i basala ganglierna, progressiv supranukleär pares (ICD10 oftalmoplegi), PSP (G 23.1), multipel systematrofi – parkinsonistisk form, MSA-p med tidigare beteckning, striatonigral degeneration (G 23.2), multipel systematrofi - cerebellär form, MSA-c (G 23.2), annan specificerad sjukdom i basala ganglierna, t.ex. kortikobasal degeneration CBD (G 23.8), demens med Lewyinklusionskroppar, DLB (G 31.8), demens vid PS (F 02.3), och annan ospecificerad sjukdom i basala ganglierna (G 23.9). Att notera är att Multipel System Degeneration (G 90.3) avser multipla dysautonomier utan andra neurologiska symtom (tidigare Shy-Dragers syndrom).

II. Diagnostik och utredning

1. Diagnoskriterier

För de större sjukdomsgrupperna finns det definierade diagnoskriterier med inklusions- och exklusionskriterier och de senaste upplagorna finns i **H. I. För PS finns två mer eller mindre etablerade system, NINDS Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease och UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria**, som inte har jämförts med varandra.

I bägge diagnoskriterierna finns det aspekter på ”progress” och ”stegvis utvecklande”, ”symtomduration”, ”avsaknad av symtom under viss tidsperiod” och ”bestående dopaminerg medicinerings effekt”. Detta innebär att diagnosen PS först kan ställas efter kunskap om förlopp, utveckling över tid och efter observation av behandling, och inte kan ställas vid ett tillfälle. Det är också en vanlig missuppfattning att symtom som lindras av ett behandlingsförsök med dopaminerg medicinerings är liktydigt med att symtomen orsakas av PS. Ett stort antal patienter med atypiska

parkinsonistiska tillstånd får ibland betydande symtomlindring av medicinering men effekterna avtar vanligen mer eller mindre snabbt efterhand.

Omvärdering av diagnosen bör ske regelbundet och diagnosen kan komma att behöva revideras. Tidigt i förloppet är symtomen ofta intermittenta och kan aggraveras tillfälligt vid uttrötning, annan sjukdom eller infektion och därför kopplas ofta symtomdebuten till denna händelse eller episod. Emellertid finns det goda grunder att tro att sjukdomen redan pågått flera år innan klinisk symtomdebut.

Sammanfattning av typiska symtom/statusfynd	
Unilateral symtomdebut	
Hypokinesi/bradykinesi (förminskade och förlångsammade rörelser)	
Vilotremor (tremor som finns när handen vilar i knät eller hänger fritt vid gång och som försvinner då aktiva rörelser utförs med handen)	
Rigiditet (otillräcklig muskulär agonist/antagonistrelaxation vid passiv rörelse, lika i hela rörelseomfånget)	
Kliniskt status	Statusfynd, till en början enstaka unilaterala och intermittenta, efterhand mer generella och konstanta
Allmän rörelseförmåga: mimik, blinkfrekvens, tal, hållning, alternerande rörelser (pronation/supination, fingertapping, fotstamp), skrivtest.	Generellt få och långsamma rörelser, hypomimi, nedsatt blinkfrekvens, hypofont tal, flekterad hållning, successivt tilltagande förlångsamning och upphakningar vid alternerande rörelser, mikrografi.
Uppresning från stol, gång: hastighet, medrörelser, steglängd, hållning.	Svårigheter att resa sig, igångsättnings-svårigheter, långsam gång med korta hasande steg, nedsatta medrörelser, flexionshållning.
Tremoranalys i vila, med framsträckta armar och vid rörelse (finger-nästest).	Vilotremor frekvens 4-6 Hz (som minskar eller försvinner vid framsträckning av armar och vid finger-näs).
Muskeltonus.	Rigiditet med eller utan kugghjulsfenomen.
Balansfunktion: Romberg, ”pull-test” (balansprovokation).	Intakt Romberg och eventuellt nedsatta skyddsreflexer vid ”pull-test”.
”Red flags”, faktorer som talar emot diagnos Parkinsons sjukdom	
<ul style="list-style-type: none"> • Bristande svar på adekvat dopaminerg behandling • Snabb progress • Cerebellär påverkan • Tidig falltendens • Tidig ortostatism • Antecollis • Reflexstegring • Tidig inkontinens, impotens • Symmetrisk symtomdebut • Tidig demens • Kortikala bortfallssymtom: afasi, apraxi, neglekt, kortikal sensorisk defekt • Tidig hallucinos • Blandad dysartri (hypokinetisk, spastisk, cerebellär) • Dysfagi • Vertikal blickpares • Stridorös andning 	

2. Utredningsgång

Diagnostiken av basalgangliesjukdomar är till stor del klinisk – igenkännande och påvisande av symtom – **hypokinesi, rigiditet** eller **vilotremor** och bör leda till vidare undersökning med avseende på ytterligare symtom och orsaksfaktorer. Patienterna bör undersökas upprepade gånger, dels med avseende på progress om inte uppenbart från anamnes, dels efter behandlingsförsök, med uppföljning av effekter.

En patient bör komma till bedömning, av symtom och klinisk bild, av läkare med erfarenhet av PS och ett komplett neurologiskt status skall göras för att identifiera ev för PS inklusions- respektive exklusionskriteriefynd.

Inga enskilda undersökningar eller laboratorieprover kan entydigt fastställa PS. Flertalet undersökningar avser att utesluta andra tillstånd. Atypiska eller osäkra fall bör utredas med endera eller flera av följande undersökningar:

- Datortomografi eller special-MR som undersökning för påvisande av strukturell lesion.
- Ett flertal MR-protokoll har föreslagits vara diagnostiskt mot andra parkinsonistiska tillstånd men inget möter idag upp till EBM-krav på att i tidigt förlopp kunna särskilja PS från andra tillstånd. Stödjande argument mot en typisk PS-diagnos föreligger om för MSA och PSP typiska fynd vid MR-undersökning fås fram. Den särskiljande förmågan av sådana fynd är oklar i tidig fas av sjukdomen.
- Ultraljudsbestämning av ekogenicitet i mellanhjärnan är en teknik under utveckling men som inte har validerats fullt ut.
- SPECT-bestämning av om störning av det presynaptiska dopaminsystemet och/eller det postsynaptiska systemet föreligger. Pre-synaptisk SPECT undersökning kan differentiera PS mot ET. Vid frågeställning DLB mot Alzheimers sjukdom är SPECT-analysen också diskriminativ. Analys av lateralitet och selektiv degeneration i putamen kan ge indikation på PS i kontrast till atypiska parkinsonism-tillstånd men sensitiviteten är relativt låg. Det prediktiva värdet av postsynaptisk undersökning med SPECT är lågt efter någon form av dopaminerg behandling.
- Likvordiagnostik för nervskademarkörer (tau, fosfo-tau, neurofilament, β -amyloid) samt monoaminmetaboliter före behandlingsstart kan ge indikation över vilken sjukdomsprocess som kan föreligga. Analys av alfa-synuklein i CSF är under utveckling, men validering, sensitivitet och specifitet är för närvarande inte klarlagda.
- Två-tre månaders behandling med dopaminerga medel har högre prediktivt värde jämfört med ett akut endos-test tidigt i förloppet.
- Ett akut levodopa- (150-250 mg fastande) eller apomorfintest (1.5-4.5 mg subkutant efter Motilium[®]-premedicinering) kan påvisa medicineringseffekt (förbättring med mer än 18 % i del III av UPDRS-skalan). Testet kan vara falskt negativt tidigt i förloppet av PS och bör antingen göras om eller föranleda medicinering i ca 2-3 månader om det är negativt. Ett flertal parkinsonliknande sjukdomstillstånd förbättras i akuta farmakologiska test och testet är i sig inte diagnostiskt. Ett levodopa test frånrådes därför i början av sjukdomsförloppet och bör undvikas hos yngre.
- Defekt luktsinne är överrepresenterat vid basalgangliesjukdomar men för närvarande är det inte prediktivt för specifik sjukdom inom gruppen.

- Påvisande av RBD, anamnestiskt eller via riktad undersökning är överrepresenterat vid basalgangliesjukdomar men för närvarande är det inte prediktivt för någon specifik sjukdom inom gruppen.

C. Behandling av Parkinsons sjukdom

I. Läkemedelsöversikt

1. Levodopa

Levodopa (idag alltid i fast kombination med en dekarboxylashämmare) är fortfarande den mest effektiva medicinen mot PS. Detta bekräftas av omfattande klinisk erfarenhet och ett antal jämförande studier med levodopa och andra preparatgrupper. Levodopa påverkar sannolikt inte sjukdomsprogressen men bidrar till utveckling av terapikomplikationer, särskilt dyskinesier. Det anses klart att behandling med levodopa ökar den förväntade livslängden hos patienter genom att följdillstånd till PS kan undvikas.

Förutom tabletter och kapslar med levodopa/dekarboxylashämmare finns det två depotvarianter (Madopark Depot[®], Sinemet Depot[®] samt generiska Levodopa/Carbidopa Depot[®]). Dessa används huvudsakligen för att åstadkomma längre effekt nattetid.

Därutöver finns det löslig levodopa (Madopark Quick[®]). De lösliga tabletterna har, när de intas upplösta i vätska, en kortare anslagstid men trots det en snarlik verkningstid. De används som vid behovsterapi och för att åstadkomma en snabb effekt på morgonen eller under natten. Upptaget av levodopa gynnas av sur, kolsyrad vätska.

Levodopabehandlingen påbörjas vanligen med 50 mg per dos och dosen höjs sedan långsamt till lägsta effektiva dos. I tidiga sjukdomsstadier ligger denna vanligen mellan 300 och 400 mg per dag och fördelas på 3-4 dagsdoser. I senare sjukdomsstadier kan det bli nödvändigt att ge 500 till 1000 mg levodopa per dag. Av okänd anledning är det ett fåtal patienter som kan behöva betydligt högre doser för att få effekt.

Längre tids terapi med levodopa i hög dos leder ofta till dyskinesier och fluktuationer. Efter 5 års terapi har 50-90 % av patienterna fluktuationer (yngre patienter 70-90 %; äldre patienter ungefär 50 %). Orsaken till dyskinesier är inte fullständigt klar men mycket talar för att pulsativ effekt av levodopa spelar en viktig roll. Fluktuationerna kan förklaras av den oförmånliga, kortverkande farmakokinetiken av levodopa i kombination med minskad lagringskapacitet för dopamin samt toleransutveckling på receptornivå. Hos yngre patienter rekommenderas ofta att vänta så länge som möjligt med insättning av levodopa och att försöka åstadkomma en så kontinuerlig dopaminerg stimulering som möjligt genom användning av enzymhämmare eller dopaminagonister.

Levodopas vanligaste biverkningar är illamående och ortostatisk hypotension. För att undvika detta kan man, särskilt vid terapistart, utnyttja den perifert verkande dopamin-receptorantagonisten domperidon, Motilium[®] 10-20 mg 3 ggr dagligen (licensmedel). En kort tids behandling (veckor till månad) är vanligen tillräckligt för att dessa obehag skall reduceras. Förutom dyskinesier och fluktuationer är psykiska biverkningar det största problemet vid behandling av avancerad sjukdom, framför allt hallucinationer och andra psykotiska reaktioner (se **H. II. 1-2**).

Terapi med pump: levodopa/karbidopa-gel

Ett annat alternativ vad gäller kontinuerlig dopaminerg stimulering är att infundera levodopa /karbidopa-gel (Duodopa[®]) intrajejunalt via PEG med bärbar pump. Duodopa kan övervägas hos patienter i komplikationsfas, som har motoriska fluktuationer med dyskinesier, trots optimerad peroral terapi. Därvid uppnås en mer konstant plasmakoncentration av levodopa jämfört med peroral terapi och en stabilisering av symtomen hos fluktuerande patienter. Ett konsensusdokument sammanställt av ScandMODIS för användning av Duodopa[®] finns tillgängligt på www.swemodis.se.

Intravenös levodopainfusion används experimentellt för att påverka fluktuationer och dyskinesier men är inte en rutinmetod.

2. Dopaminagonister

Dopaminagonister stimulerar direkt dopaminreceptorerna. Dessa preparat anses i allmänhet inte ha lika stark antiparkinsonseffekt som levodopa. Dopaminagonisterna har effekt i monoterapi. I ett antal stora kontrollerade studier har man visat att risken för dyskinesier är mindre om man börjar behandlingen med en dopaminagonist jämfört med att börja med levodopa. Hos yngre patienter sätts dopaminagonister idag oftast in före levodopa. Tidigare gavs dopaminagonisterna huvudsakligen som kombinationsterapi med levodopa vid fluktuationer med reducerad tid i ”off” som resultat. Förutsatt att levodopadoserna kan reduceras, uppnås en förbättring avseende fluktuationerna.

Resultat från studier med ¹⁸F-dopa-PET- och β-CIT-SPECT, avseende ropinirol och pramipexol, har tolkats så att dopaminagonister kan ha en neuroprotektiv effekt och bromsa sjukdomsprogressen. Det finns invändningar mot dessa data och det kan för närvarande inte anses bevisat att dopaminagonister har en signifikant neuroprotektiv effekt. Ytterligare studier pågår för att söka skapa klarhet.

Dopaminagonisterna har en relativt likartad antiparkinsonseffekt, men de kliniska effekterna och biverkningarna skiljer sig mellan olika preparat och individer. Viktiga skillnader mellan preparaten är galenisk frisättningssegenskap, biologisk halveringstid och olika effekter på dopaminreceptorerna, med potentiellt olika kliniska effekter. En annan skillnad gäller kemisk struktur – en del har ergotstruktur, andra s.k. non-ergotstruktur och detta har betydelse för biverkningsbilden. Rotigotin tillförs med plåster per kutant; apomorfin ges som subkutan injektion eller infusion; övriga agonister ges peroralt.

Preparat	Försäljningsnamn	t ½ (h)	Typ
apomorfin	Apo-go Pen [®]	0.5	non-ergot
	Apomorfin ATL [®]	Infusion	non-ergot
bromokriptin	Pravidel [®]	6	Ergot
kabergolin	Cabaser [®] m fl	68-112	Ergot
pramipexol	Sifrol [®]	8-12	non-ergot
ropinirol	Requip [®] m fl	6	non-ergot
ropinirol	Requip Depot [®]	6, men med fördröjd frisättning	non-ergot
rotigotin	Neupro [®]	6-8 (per kutan administration)	non-ergot

Alla dopaminagonister har liknande biverkningar: illamående, ortostatisk hypotension, yrsel, psykotiska symtom och perifera ödem. Vid insättandet kan licensmedlet Motilium[®] (domperidon) 10-20 mg x 3 vara effektivt för att lindra dessa besvär. Preparatet behövs vanligen under någon månads tid. Försiktighet tillråds med att använda Primperan[®] som kan försämra parkinsonsymtomen. Om uttalade biverkningar uppträder kan det trots allt vara meningsfullt att pröva en agonist med annan struktur (non-ergot/ergot). Under de senaste åren har två särskilda säkerhetsaspekter vid dopaminagonistterapi diskuterats: trötthet respektive fibros framför allt hjärtklafffibros.

Trötthet

Sömnstörningar är ofta förekommande vid PS (se avsnitt **C. V. 1.**). Behandling med antiparkinsonmediciner kan förstärka dessa problem. Om sömnstörningen korrigeras före behandling kan besvären lindras. Det finns ett samband mellan dopaminagonistterapi och trötthet under dagen. Hos en del patienter kan denna trötthet bli utpräglad. När dopaminagonisterna kombineras med annan parkinsonmedicin förstärks ibland tröttheten. När man startar dopaminagonistterapi och när doserna höjs ska patienterna därför informeras om denna risk, liksom att risken för att ofrivilligt somna under dagen är ökad. Detta är naturligtvis särskilt relevant för patienter som framför motorfordon. Risken är möjligen något högre med pramipexol och ropinirol men risken för trötthet finns vid behandling med alla dopaminagonister och även annan dopaminerg mediciner, inklusive levodopa. Patienter som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker skall informeras om att de bör avstå från

bilkörning och andra aktiviteter där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risker. När denna typ av trötthet uppträder kan det löna sig att sänka dosen eller att prova en dopaminagonist med annan kemisk struktur. Varningstriangelmärkning har tagits bort från alla läkemedel och det är läkarens ansvar att informera och patientens ansvar vid framförande av fordon att bedöma om sin lämplighet att framföra fordon vid varje tillfälle, se avsnitt **F. körkortsaspekter**.

Fibros

Ergotpreparat kan förorsaka fibroser, såväl pleurala, pulmonella, som retroperitoneala. Det är sannolikt affinitet till en serotoninreceptorsubtyp av ergotkomponenten, som leder till fibroblasttillväxt.

Läkemedelsverket har 26/6 2008 utfärdat nya restriktioner om Cabaser®:

- Cabaser® är ett andrahandsmedel och skall endast ges när behandling med andra parkinsonläkemedel inte har effekt eller när patienten inte tolererar dessa.– Maximal daglig dos 3 mg.
- Kontraindikation vid tidigare fibrotiska förändringar, och när ekokardiografi före planerad behandlingsstart visat förändringar på någon hjärtklaff.
- Krav på regelbundna obligatoriska ekokardiografiska undersökningar, före respektive inom 3 månader efter behandlingstart och därefter var 6-12:e månad.
- Frekvensen av hjärtklaffpåverkan och relaterade skador anges i SPC/FASS som mycket vanlig.

Terapi med penna/pump: Apomorfin

Apomorfin är den dopaminagonist som har en antiparkinsonseffekt som är mest jämförbar med levodopa. Apomorfin ges som subkutana injektioner med injektionspena (Apo-go Pen[®], 10 mg/mL) eller subkutan infusion med infusionspump (apomorfin-hydroklorid 5 mg/mL infusionsvätska, ex tempore-beredning från ATL). Effekten kommer snabbt inom 5-10 minuter efter subkutan injektion. Subkutana injektioner används med fördel hos patienter som har snabbt påkomna dosglapp, se **C. II. 2**. Därvid förbättras patientens möjlighet att kontrollera sin symtomatologi och enligt placebokontrollerade studier reduceras den dagliga tiden i ”off” med cirka 50 %. Apomorfininfusion används framför allt hos patienter med mer komplicerade fluktuationer, till exempel ”on-off”-symtomatologi, bifasiska dyskinesier m fl Här ses förbättringar i tid avseende rörlighet i ”on”- och ”off”-faserna samt minskade dyskinesier. Vanligaste biverkan är lokal irritation (noduli) i huden där apomorfin injiceras/infunderas samt läkemedelsframkallade psykiska symtom.

Studier som jämför effekten mellan apomorfin- och Duodopa[®]-infusion är få, men kliniska erfarenheter talar för att effekterna är relativt likvärdiga. Det som skiljer metoderna är biverkningsbilden och de tekniska aspekterna, vilket ofta blir avgörande för vilken metod som blir aktuell för den enskilda patienten. Hos patienter där apomorfinpump inte ger en tillfredsställande effekt eller av olika skäl inte är användbar (biverkningar, kontraindikationer) kan Duodopaterapi övervägas.

Även vad gäller jämförelse mellan pumpterapi och neurokirurgisk terapi (DBS) saknas studier, men även här talar erfarenheter för en i stort jämförbar effekt och praktiska aspekter avgör ofta terapivalet.

ScandMODIS har upprättat detaljerade behandlingsråd för apomorfinanvändning, se www.swemodis.se.

3. COMT-inhibitorer

Det finns två COMT-inhibitorer på marknaden, entakapon (200 mg som tas tillsammans med varje levodopa-dos) och tolkapon (100 mg, doseras 3 gånger dagligen). Dessa bromsar metabolismen av levodopa och dopamin och förlänger därigenom effekten med 10-30 %. Fluktuationer minskar och tid i ”off” reduceras. En direkt jämförelse av entakapon och tolkapon visade ingen signifikant skillnad i effekt. Det är ännu oklart om man med COMT-hämning tidigt i förloppet, hos patienter som ännu inte

har fluktuationer, kan förebygga utvecklingen av dyskinesier och fluktuationer. Kliniska studier har dock inte kunnat visa någon förebyggande effekt.

En fast kombination av levodopa, karbidopa och entakapon (Stalevo[®]) finns på marknaden och kan ge en praktisk fördel genom färre tabletter.

Tolkapon (Tasmar[®]) drogs in från marknaden, på grund av hepatotoxicitet, men är sedan 2005 åter tillgängligt. En förutsättning för tolkaponanvändning är att patienten inte svarat på eller är intolerant mot entakapon. På grund av risken för leverpåverkan måste transaminaser regelbundet kontrolleras före start samt varannan vecka under de första 12 månaderna, därefter var 4:e vecka under 6 månader och därefter var 8:e vecka. Förskrivning av tolkapon och kontroller skall ske av läkare som har erfarenhet av behandling av avancerad PS.

Vanliga biverkningar av COMT-hämmare är diarré (något vanligare med tolkapon än entakapon), men även förstoppning förekommer, därtill illamående, trötthet, hallucinationer och ortostatisk hypotension. Entakapon färgar urin och svett gul.

4. MAO-B-inhibitorer

MAO-B-inhibitorer bromsar nedbrytningen av dopamin och har en viss egen symtomlindrande effekt. Selegilin (Selegilin[®]) finns sedan tidigt 90-tal på marknaden och 2006 introducerades rasagilin (Azilect[®]). Det senare medlet är registrerat för monoterapi och tilläggsterapi men läkemedels-subventionering utgår för närvarande endast vid tilläggsmedicinering. MAO-B-hämmare har, i motsats till COMT-hämmare, en mild egen effekt även som monoterapi och används av många som förstahandspreparat i tidig fas hos patienter med ringa symtom. Hos patienter med fluktuationer uppnås en stabilisering av symtomatologin med reducerad tid i ”off”. Denna reduktion är jämförbar med effekten hos COMT-hämmare (entakapon och rasagilin jämförda).

Vad gäller kombination av COMT- och MAO-B-hämning är data från kliniska studier begränsade men teoretiskt kan en additiv effekt förväntas och resultaten i en studie talar för detta.

Såväl rasagilin (1 mg/d) som selegilin (5-10 mg/d) kan ges en gång dagligen. Vanliga biverkningar av MAO-B hämning är illamående, ortostatisk hypotension och konfusion/hallucinos. Under metabolismen av selegilin uppstår amfetaminprodukter som kan ge upphov till en del av dessa biverkningar, framför allt avseende blodtryck, puls och psykiska biverkningar. Rasagilin har inte dessa nedbrytningsprodukter och därför inte dessa biverkningar, vilket kan tala för att rasagilin kan användas till patienter där selegilin inte är möjligt. En direkt jämförelse av effekten av selegilin och rasagilin är inte genomförd. Rasagilineffekten är i paritet med entakapon som tilläggsbehandling och för patienter som inte tolererat behandling med COMT-I kan rasagilin användas till att överbrygga dosglapp och fluktuationer.

Det finns såväl experimentella som kliniska data som talar för neuroprotektiva effekter av MAO-B-hämmare. För närvarande är neuroprotektion inte bevisad. Efter 5.5 år har tidigt insatt rasagilin visat bättre symtomlindring än om behandlingen initierats senare. Långtidsstudier med selegilin som tillägg till L-dopa har visat långsammare symtomutveckling, lägre L-dopa behov och mindre dyskinesi-utveckling, jämfört med placebotillägg.

5. NMDA-antagonister

Amantadin finns tillgängligt som licensförskrivning (Atarin[®] 100 mg, och Amantadin[®] STADA 100 mg). För amantadin finns evidens för en mild till måttlig symtomatisk antiparkinsonseffekt, både i monoterapi och i kombination med andra parkinsonläkemedel. Amantadin reducerar också levodopa-associerade dyskinesier och används idag framför allt som antidyskinetikum. Mekanismen för amantadins effekt är inte fullständigt klarlagd men antas vara en antagonism på den glutamnerga NMDA-receptorn. Doseringen varierar mellan 100 och 300 mg/d. Amantadin elimineras till 90 % renalt. Hos patienter med nedsatt njurfunktion finns risk för ackumulering och biverkningar. Vanliga biverkningar är konfusion och psykos hos äldre, bensvullnad och levido retikularis (vidgade, ibland ömmande ytliga kapillärer framför allt på benen).

På marknaden finns memantin (Ebixa[®]), en NMDA-receptor-antagonist, utan antikolinerg effekt, som är registrerat för mild-måttlig demens av Alzheimerstyp. Studier pågår för indikation vid PS med effekt på dyskinesier respektive demenssymtom.

6. Antikolinergika

Antikolinergika (Akineton[®], Pargitan[®], Pargitan Mite[®], Lysantin[®] (licenspreparat)) tillhör de äldsta parkinsonmedicinerna. Det saknas moderna kontrollerade studier rörande deras effekter. Klinisk erfarenhet talar för att de kan ha värdefulla sådana, framför allt hos patienter med tremordominant symtomatologi eller dystoni. På grund av risken för perifera och centrala biverkningar är användbarheten emellertid mycket begränsad och antikolinergika bör endast övervägas vid tremordominant symtomatologi respektive svåra dystona tillstånd där annan terapi inte givit godtagbar effekt. På grund av den ökade risken för psykiska biverkningar (framför allt konfusion), men även muntorrhet, ackommodationsstörning och urinretention skall man vara försiktig med antikolinergika till äldre patienter.

7. Vanliga interaktioner

Olämpliga kombinationer eller kombinationer som ofta kräver stora dosjusteringar:

Neuroleptika: Abilify[®], Buronil[®], Esucos[®], Fluanxol[®], Haldol[®], Hibernat[®], Nozinan[®], Risperdal[®], Siqualon[®], Stemetil[®], Trilafon[®], Truxal[®], Zeldox[®], Zyprexa[®].

Övriga medel med antidopaminerga effekter:

Aldomet[®], Primperan[®], Propavan[®].

Medel som ger sämre upptag eller annan minskad levodopa effekt:

Framförallt vid regelbundet bruk. Information till patienten är viktig men det finns inga generella kontraindikationer.

Antacida: Gaviscon[®], Novaluzid[®], taget under lång tid.

Pyridoxin: I hög dos men sannolikt av mindre betydelse vid levodopabehandling.

Järn: All peroral järnmedicinering ger sämre levodopa effekt. I låg dos kan ErcoFer[®], 60 mg ges till natten, alternativt injektion Venofer[®] 20 mg/mL, 5 mL intravenöst x 5-10 ges, eller Cosmofer 50 mg/mL, 2 mL iv eller im.

Kolinesterashämmare: Aricept[®], Exelon[®]. Kan ge parkinsonism hos patienter som inte har pågående antiparkinson-medicinering, men med pågående dopaminerg behandling ses vanligen ingen eller endast mindre-måttlig försämring.

Medel som ger förstärkta effekter:

Benign prostathyperplasi: Alfadil[®], Hytrinex[®], Sinalfa[®], Xatral[®]. Ger kraftig blodtryckssänkning.

Speciella interaktioner:

Requip[®]: Ger en liten ökad blödningsbenägenhet som vid hög dos kan påverka exempelvis operativa ingrepp och samtidig medicinering med ASA eller andra trombocythämmare.

Östrogen påverkar ropinirols metabolism och ger högre koncentration av ropinirol vilket kan ses under menstruationscykeln respektive vid substitution.

Ciprofloxacin och motsvarande kinoloner kan ge ökad effekt av ropinirol.

Pravidel[®], Cabaser[®]: Erytromycin ökar effekten av Pravidel[®] och eventuellt även av Cabaser[®].

Selegilin[®], Azilect[®]: Skall inte kombineras med opiater t ex Petidin[®], MAO-A-I (Aurorix[®]) och metyldopa (Aldomet[®]) då kraftigt ökade effekter ses.

Ciprofloxacin och motsvarande kinoler kan ge ökad effekt av rasagilin. Försiktighet vid samtidig förskrivning av alla MAO-B-I och antidepressiva av alla typer (tricykliska, SSRI, främst Fontex[®] och Fevarin[®] samt SNRI), men selegilin och citalopram är studerat och ger inte interaktioner. **Saroten[®]/Tryptizol[®] (amitryptilin):** Kan ge blodtrycksförhöjning tillsammans med levodopa, Madopark[®], Sinement[®], Stalevo[®] och Duodopa[®].

8. Medicinering i samband med elektiv kirurgi

Några helt generella råd kan inte ges och hänsyn behöver tas till såväl operationsindikation som typ av narkos och förväntat tillstånd efter operation.

Diskussion med narkosläkare, operatör, respektive behandlande läkare kan vara av värde. Nedan följer råd som oftast är tillämpliga i syfte att undvika per- och postoperativa komplikationer, däribland uttalad stelhet inför operation, som dels kan försvåra sövning och intubering, dels medföra ökad risk för aspiration. Postoperativa risker som stelhet med pneumoni på grund av atelektasbildning, hallucinos och svår överörlighet som skulle kunna äventyra sårhäkning och ev. protesers hållfasthet.

De flesta inhalationsnarkosmedel potentierar antiparkinsonmedel med risk för kraftigare effekter postoperativt. Neuroleptanalgesi kan framkalla akinesi samt konfusion eller hallucinos i samverkan med dopaminerga medel.

Var uppmärksam på interaktioner, bland annat MAO-B-I och Petidin[®] samt vissa antibiotika, se **C. I. 7.**

Vid speciella operationer (total gastrektomi eller omfattande tarmoperationer) kan subkutan apomorfin-infusionsbehandling övervägas men bör sättas före operation. Eventuellt kan rotigotin vara ett alternativ.

Vid neurokirurgiska ingrepp för behandling av PS gäller andra förhållanden då effekten av behandling nödvändiggör stora medicinreduktioner. Detta sker i samråd mellan neurokirurg och neurolog i motorikteam i samband med operationerna, se avsnitt **C. IV. 4.**

Operationsdagen, preoperativt

Om det tar tid, innan operationen kommer till stånd, kan man ge T. Madopark Quick Mite[®] 50 mg, 1-2 st upplöst i liten mängd vätska och ge under tungan i 5 mL spruta. Om man kan förvänta sig att ventrikel/tarmar påverkas och det tar tid innan dessa kommer i gång kan man med fördel sätta en V-sond peroperativt och ge medicineringen postoperativt i liten mängd vätska.

Operationsdagen, postoperativt

Ge endast levodopa-medicineringen och första dosen efter uppvaknandet i form av Madopark Quick[®], 50-100 mg eventuellt i sond eller under tungan om sväljning inte är möjlig. Kan ges så snart patienten kan ta emot medlet. Följ i övrigt ordinarie levodopadosering som från motsvarande doseringstillfälle före operationsdagen. Gör uppehåll med alla övriga medel.

Första post-operativa dygnet

Ge ordinarie levodopa från morgonen men inte övriga typer antiparkinsonmedicinering.

Andra post-operativa dygnet

Ge ordinarie doser från morgonen av alla typer antiparkinsonmedicinering.

Vid hallucinos eller oro

Undvik att ge mer levodopa. Cave alla former av neuroleptika! Vid behov av sedering, ge bensodiazepiner eller Heminevrin[®] 300-600 mg.

För medicinering i samband med DBS-operationer samt för praktiskt handhavande av DBS-impulsgivare (IPG) vid EKG, MR undersökning och andra situationer se avsnitt **C. IV. 4.**

II. Motoriska symtom

1. Terapi i tidig fas

Bakgrund

All behandling vid PS är symtomlindrande. Det finns ännu ingen kausal behandling som övertygande visats upphäva eller dämpa nervcellsbortfallet. En omsvängning om när det är lämpligt att initiera behandling sker för närvarande. Den tidigare uppfattningen om att det var en fördel att avvakta så länge som möjligt med all form av behandling är sannolikt inte biologiskt relevant pga de delvis negativa kompensatoriska mekanismer som utvecklas under den tidiga sjukdomsfasen. Tidig terapi, som ökar tillgängligheten av dopamin oavsett farmakologisk mekanism, minskar den negativa kompensationen och är sannolikt gynnsam. Ytterligare studier som stärkt detta synsätt har tillkommit.

Det är en mycket utbredd och vanlig missuppfattning bland patienter och vårdpersonal att antiparkinsonmedel endast har en behandlingseffekt under några år. Detta är inte korrekt och patienterna har även efter många år en gynnsam antiparkinson effekt. Den enskilda dosens effekt blir vanligen kortare och marginalen till biverkningar minskar, med fortsatt sjukdom. Det terapeutiska fönstret blir smalare med tiden, men stängs inte vid PS, till skillnad från vad som är fallet vid vissa atypiska parkinsontillstånd.

Levodopa är det läkemedel som är mest effektivt mot de motoriska symtomen men tidig behandling med dopaminagonist kan sannolikt fördröja utvecklingen av hyperkinesier (överrörlighet). Tre till fyra doser levodopa är oftast lämpliga med ett depot-preparat till natten i syfte att undvika underdosering nattetid.

Man brukar anbefalla en viss försiktighet med levodopadoserna, särskilt som en alltför snabb upptrappning av dosen och höga dosnivåer kan inducera överrörlighet. Har en gång överrörlighet uppkommit genom för kraftig dopaminstimulering, brukar patientens behandlingseffekt inte längre förbli stabil, parkinsonism uppträder allt oftare under dagen med varierande svar på de successiva läkemedelsdoserna, s k fluktuationer. Ett i diagnostiskt syfte genomfört levodopatest kan hos unga patienter innebära en s k priming-effekt för dyskinesier och bör undvikas.

Efter några år kan patienten under dagen komma att kastas mellan perioder av överrörlighet och perioder med akinesi, tremor, dystonibesvär, gångstörning och balansosäkerhet, det s.k. ”on-off”-syndromet.

Behandlingen bör inriktas mot att åstadkomma besvärsfrihet och samtidigt förhindra eller fördröja utvecklingen av överrörlighet och ”on-off”-syndrom.

Notera tidigt förekommande symtom som kan indikera annan sjukdom. Riskfaktorer som indikerar annan diagnos: depression, ortostatism, inkontinens, impotens, demens, falltendens, vertikal blickpares, cerebrovaskulär sjukdom, pyramidbanepåverkan, Babinskis tecken, cerebellär dystaxi, dysartri, dysfagi, antecollis.

Terapiråd – ung patient

Diagnostik och terapistart av mycket unga patienter med misstänkt PS bör ske av läkare med speciell förtrogenhet med denna grupp av patienter.

Viktigt att framhålla tidig behandlingsstart – oavsett farmakologisk klass kan det vara värdefullt för symtomutveckling på längre sikt.

Är symtomen lindriga kan förstahandsmedlet vara en dopaminagonist, MAO-B-hämmare eller alternativt levodopa i låg dos, eventuellt i kombination med COMT- eller MAO-B-hämmare (entakapon, selegilin), för att undvika pulsativ dopaminreceptorstimulering. Rasagilin kan också användas men berättigar då inte till läkemedelsrabatt.

Valet av behandling styrs av dagens föreställning om eventuell fördröjd uppkomst av hyperkinesier (dopaminagonister, MAO-B-hämmare), biverkningspanorama, tolerans och graden av symtomlindrande effekt och behov därav (levodopa är effektivast), samt förskrivningsmöjligheter (subventionering).

En strategi är att sträva efter en tidig kombinationsbehandling med dopaminagonist, levodopa med COMT-I och MAO-B-I, med var för sig relativt låga doser, men med farmakologiskt överlappande halveringstider och behandlingseffekter. Någon EBM-information om att denna strategi är framgångsrik i att minska riskerna för utvecklandet av komplikationer respektive i att bevara funktionen finns inte.

Hypokinesi är vanligen det mest handikappgivande symtomet. När symtom som förorsakas av hypokinesi (till exempel nedsatt finmotorik i handen, bristande medrörelser av armen, korta steg) går i regress, indikerar detta en lämplig första medicineringsnivå för levodopa. Tremor kan då fortfarande kvarstå i viss mån, men dessa besvär minskar erfarenhetsmässigt med tiden även om behandlingen inte ändras. Är tremor mycket besvärande kan tillägg av dopaminagonist eller någon gång antikolinerga preparat (t ex T. Pargitan Mite® 1-2 x 3) vara av värde.

Dopaminagonist kan vara att föredra vid kvarstående dystoni.

Förslag till behandlingsstart ung patient		
Vid föga funktionshämmande symtom	Vid funktionshämmande symtom	Vid funktionshämmande symtom
Alternativ	Alternativ	Alternativ
Start med MAO-B-I:	Start med dopaminagonist:	Start med levodopa:
selegilin, 5-10 mg/dag, med tillägg av levodopa eller dopaminagonist när så krävs för mer effektiv symtom-lindring. Rasagilin, 1 mg/dag är registrerat för monoterapi, men läkemedels-subventionering utgår f n inte.	Tillrådligt att börja med non-ergot preparat: t ex pramipexol, 1-2 mg/dag eller ropinirol, 3-12 mg/dag, upptrappning enligt FASS. Kan fördröja uppkomsten av hyperkinesier men har lägre symtomlindrande effekt och större risk för biverkningar (illamående, trötthet, benödem, psykisk påverkan) än levodopa. Flera preparat kan behöva provas. Dostitrera försiktigt. Utvärdera effekten – tillräcklig symtomlindring för patienten?	Starta med 50 mg på morgonen och öka var tredje dag med tillägg av 50 mg tills dosen 100 mg x 3-4 har uppnåtts. Utvärdera effekten efter 2-3 månader. Fortsatt upptitrering av doserna bör ske med försiktighet med hänvisning till risk för dyskinesier. Överväg snar komplettering med COMT-I.

Var uppmärksam på förekomst av kognitiva problem (depression, oföretagsamhet) som kan kräva annan behandling.

Förekommer symtomfluktuationer bör dygnsdosen levodopa fördelas på fler doserings-tillfällen, se nedan avsnitt 2. Tillägg av COMT- eller MAO-B hämmare (entakapon, tolkapon, selegilin, rasagilin) eller dopaminagonist i låg dos (pramipexol, 1-2 mg/dag, ropinirol, 3-12 mg/d eller ropinirol depot 2-8 mg/d) kan provas. Uppmuntra till fysisk träning och till anti-stressteknik.

Om otillräcklig symtomlindring vad avser parkinsonismen, prova högre levodopa-/dopaminagonistdos. Tillägg av NMDA-I, amantadin kan minska behovet av dopaminerg mediciner och minskar redan etablerade fluktuationer.

Om fortsatt otillräckligt svar ökar sannolikheten för annan diagnos till exempel atypisk parkinsonism (Parkinson-plus), se **D** och **H. I**. Tag ställning till ytterligare diagnostisk utredning.

Terapiråd – medelålders patient

Diagnostik och terapistart av medelålders patienter med misstänkt PS sker med fördel hos läkare med erfarenhet av detta tillstånd, men är inte specialitetbundet. Viktigt att framhålla tidig behandlingsstart – oavsett farmakologisk klass kan det vara av värde för symtomutveckling på längre sikt.

Är symtomen föga uttalade kan en kortare tids avvaktan ske men redan lindriga symtom är motiverade att behandla. Förstahandsmedlet kan vara en dopaminagonist, MAO-B-hämmare eller alternativt levodopa i låg dos, med 3-4 doser. Hypokinesi är vanligen det mest handikappgivande symtomet, medan patienter och anhöriga ofta störs mer av vilotremor.

Förslag till behandlingsstart - medelålders patient		
Vid föga funktionshämmande symtom	Vid funktionshämmande symtom	Vid funktionshämmande symtom
Alternativ	Alternativ	Alternativ
	Start med levodopa:	Start med dopaminagonist:
Uppmuntra till fysisk träning och anti-stressteknik. Eventuellt hjälpmedelsbehov. Selegilin, 5-10 mg/dag, Rasagilin, 1 mg/dag är registrerat för monoterapi, men läkemedels-subventionering utgår f n inte.	Fördela dygnsdosen levodopa på 3-5 tillfällen. Undvik doser högre än 500 mg levodopa/dag; risk för hyperkinesier och psykisk påverkan. Vid intolerans (illamående, ortostatism), sänk takten i dosupptrappingen. Vid illamående trots försiktig dosering, pröva tillägg av domperidon 10 mg 2 x 3 i 1 mån, licenspreparat.	Pramipexol, 1-2 mg/dag, ropinirol 3-12 mg/dag, eller ropinirol depot, upptrappning enligt FASS. Vid intolerans (illamående, ortostatism), sänk takten i dosupptrappingen eller byt preparat. Vid illamående trots försiktig dosering, prova tillägg av domperidon, 10 mg 2 x 3 under någon tid, licenspreparat.
	Tillägg av dopaminagonist kan prövas om man inte uppnår tillräcklig symtom-reduktion med levodopa enligt ovan. Levodopadosen kan då ofta sänkas något.	Tillägg av levodopa prövas vid otillräcklig symtomreduktion med dopaminagonist.

Uppmuntra till fysisk träning och anti-stressteknik. Undersök eventuellt hjälpmedelsbehov. Om svag eller utebliven effekt - omvärdera diagnosen.

Terapiråd - geriatrisk patient

Risk för sjukdom, PS såväl som många andra tillstånd, ökar med stigande ålder. Speciella problem uppstår därför som måste beaktas både vid diagnostik och vid behandling av en äldre patient som misstänks ha PS. De differentialdiagnostiska problemen beskrivs nedan (se **D** och **H I**), men diagnostiska problem kan också uppstå hos en äldre person med stela leder, ospecifik tremor, avtagande minnesfunktioner mm.

För äldre patienter har läkemedel mot PS också god effekt, under förutsättning att man beaktar de ökade riskerna för biverkningar. Hypokinesirelaterade symtom är de mest funktionshinderande hos äldre liksom hos yngre, även om tremor kan vara mer iögonfallande. God rörelseförmåga kan vara helt avgörande för möjligheten till en oberoende livsföring, särskilt påtagligt för den äldre patienten. Av alla tillgängliga läkemedel mot PS har levodopa störst möjlighet att reducera hypokinesi, utan större risk för biverkningar än övriga farmaka.

Behandlingen i tidig fas hos en äldre parkinsonsjuk patient med hypokinesi bör därför vara monoterapi med levodopa.

Man bör starta med en låg dos levodopa, 50 mg x 1, en dos som sedan successivt ökas till 3-4 gånger, varefter de enskilda doserna ökas till cirka 100 mg. Dosökningen får inte vara vare sig för snabb eller för långsam – är den för snabb ökar risken för biverkningar och är den för långsam kan det vara svårt att se en eventuell positiv effekt. På en dygnsdos av cirka 300 mg efter ca 2 månaders

upptrappning ses ofta en god effekt på parkinsonsymtomen. Beroende på effekt respektive biverkningar får man därefter ta ställning till den fortsatta behandlingen och vid otillräcklig effekt på hypokinesisyntom utan besvärande biverkningar kan levodopadosen ökas, hos den äldre patienten, dock sällan över 600 mg/dygn. I ett senare stadium med fluktuationer får ställning tas till kombination med andra antiparkinsonmedel.

Den största risken för biverkningar hos äldre är konfusion, även om risken är mindre för levodopa än för andra antiparkinsonmedel. Hos en vulnerabel patient kan konfusion uppträda redan vid en låg dos. Risken är framför allt relaterad till patientens kognitiva funktionsnivå – en patient med avtagande minnesfunktioner är i riskzonen. Hallucinationer kan vara biverkan till levodopa men då måste man också beakta möjligheten av DLB med spontant uppkomna hallucinationer, som kan svara på behandling med kolinesterashämmare, se **D** och **H I. 5**. Patient och anhöriga bör vara uppmärksamma på uppträdande av nyttillkomna psykiska symtom och informeras om att dessa är reversibla efter dosjusteringar.

Levodopa kan orsaka eller accentuera en befintlig benägenhet för blodtryckssänkning i stående. Risken är dock mindre för levodopa än för dopaminagonister och för MAO-B-hämmare (främst selegilin). Blodtrycksmätning i liggande och i stående (direkt och efter 2-5 minuter) bör utföras före och regelbundet under behandling med levodopa. En postural hypotension har störst konsekvenser för en patient med kardiovaskulär sjukdom, där behandling av PS bör ske med viss försiktighet.

2. Terapi vid begynnande symtomfluktuation

Symtomfluktuationer innebär att parkinsonsymtomen återkommer periodvis under dygnet i form av s k dosglapp (engelsk terminologi ”wearing off”). Överdoseringsymtom t ex hyperkinesier kan förekomma en stund efter läkemedelsintaget. Fenomenet kan förklaras delvis av otillräcklig lagringsförmåga (buffring) av levodopa och dopamin i nervsystemet, men också av hur länge och med vilken dos levodopabehandling pågått, då denna leder till postsynaptiska förändringar i second messengers. Med successivt bortfall av allt fler nervceller blir den aktiverande effekten av dopamin (postsynaptiskt) allt mer beroende av den tillfälliga koncentrationsnivån av levodopa i vävnaden och snabbare nedbrytning.

Tillfälliga extradoser av snabbblösligt levodopapreparat (T. Madopark Quick Mite[®], 25-50 mg) kan provas för att motverka underdoseringsymtomen när dessa uppträder. Patienten bör dock uppmanas vara restriktiv med extradoser för att undvika motoriska eller psykiska överdoseringsymtom.

Insatser av sjukgymnastik eller arbetsterapi bör ske vid ergonomiska problem på arbetsplatsen eller i hemmet.

Behandlingsförslag: Dosglapp			
Alternativ	Alternativ	Alternativ	Alternativ
Fördela dygnsdosen levodopa över fler mediceringstillfällen (dosfraktionering)	Lägg till enzymhämmare (COMT-I, MAO-B-I). Risk för ortostatism och psykisk påverkan. Vid ca 400 mg levodopa/dygn sällan behov för dosreduktion, men vid 600-800 mg/dygn ofta behov av sänkning för att undvika hyperkinesier/överdoseringsymtom.	Tillägg eller dosökning av dopaminagonist kan prövas, levodopa-dosen bör då samtidigt sänkas för att undvika hyperkinesier och andra överdoseringsymtom. Intermittent apomorfininjektion vid behov.	Vid återkomst av Parkinsonism (underdoseringsymtom) nattetid. Prova depot-levodopapreparat till natten, 100-200 mg, eller lägg till COMT-I till natten enbart. En långverkande enskild dos av dopaminagonist kan också vara effektivt.

3. Terapi vid snabb motorisk fluktuation ("On-off"-syndrom):

Vid mer uttalad parkinsonism krävs vanligen behandling med levodopa. Vissa patienter (ca 50 % av dessa) utvecklar efter ett antal år snabba fluktuationer avseende läkemedelseffekterna under dagen. Samtidigt ökar risken för överdoseringsproblem som t ex kraftiga hyperkinesier, psykisk påverkan, sömnstörning och problem från autonoma nervsystemet (ortostatism, överaktiv blåsa). Följande åtgärder kan motverka problemen:

Behandlingsförslag: "On-off"-syndrom			
Alternativ	Alternativ	Alternativ	Alternativ
		Vid uttalade motoriska "on-off" problem	Vid mer betydande förekomst av hyperkinesier
Fördela levodopa-doserna till varannan timme under dagen ("hyperfraktionerad dosering"). Kortare intervall är sällan meningsfullt, specialistkontakt bör tas. Ge stöd-medicinering till eller under natten vid behov.	Ge tillägg av nedbrytningshämmare (entakapon, tolkapon, rasagilin). Selegilin har ökad biverkningsrisk vid avancerad sjukdom och är svårt att använda/ tolerera.	Prova vattenlöslig levodopa eller apomorfinpenna som "räddningsmedicinering"	Uteslut överdosering. Tillägg av amantadin kan övervägas om ordinarie medicinering inte kan sänkas. Amantadin ökar risken för hallucinos.
Vid frånvaro av kognitiva problem:		Vid kognitiva problem:	
Prova att minska levodopadosen och öka dopaminagonistdoserna. Agonistdoserna kan behöva fördelas över dygnet.		Minska medicinering (agonister, nedbrytningshämmare). Sätt ut preparat med antikolinerg effekt.	

4. Terapi vid kvarvarande symtom

Tremor

Behandlingen av tremor bör inrikta sig på faktiska funktionshinder för arbete, störningar i ADL-funktioner eller sömn. Man bör diskutera med patient och anhöriga vad som utgör problemet. Tremor som generande symtom utan funktionshinder, bör man vara sparsam med insatser emot, då detta kan leda till överbehandling i förhållande till andra funktioner med risk för snabbare utveckling av komplikationer. Tillfälliga belastningar och stressframkallande episoder med tremor kan eventuellt behandlas med tillfälliga, icke-dopaminerga medel.

Intermittent tremor	Permanent tremor men intermittent funktionsstörning	Svår funktionsstörning
β-blockad (propranolol/atenolol), bensodiazepin	dopaminagonist, ev intermittent apomorfininjektion, antikolinergika	intermittent apomorfininjektion, DBS

Hypokinesi/rigiditet

Behandlingen bör inrikta sig på faktiska funktionshinder för arbete, störningar i ADL-funktioner eller sömn. Man bör diskutera med patient och anhöriga vad som utgör problemet. Tillfälliga belastningar och stressframkallande symtom bör särskiljas.

Intermittenta symtom	Frekventa symtom med intermittent funktionsstörning	Svår funktionsstörning
Prova vattenlöslig levodopa eller apomorfinpenna som ”räddningsmedicin”.	Prova vattenlöslig levodopa eller apomorfinpenna som ”räddningsmedicin”. Ge tillägg av nedbrytningshämmare (entakapon, tolkapon, rasagilin). Lägg till dopaminagonist.	Öka respektive medel. Överväg andra tillstånd. Överväg annan behandlingsstrategi, t ex apomorfininfusion, DBS i GPi/STN eller levodopagel parenteralt om annan behandling inte är framgångsrik.

Dystoni

Med dystoni menas en ihållande kontraktion av en eller flera muskelgrupper. Dystonin är ofta smärtsam och kan vara ett tidigt symtom vid PS eller förekomma under medicinvilan nattetid. Den svarar oftast väl på dopaminerg behandling. I senare faser av sjukdomen kan dystoni komma att provoceras av levodopabehandling. Fenomenet ”on-dystoni” är mer ovanligt vid behandling med dopaminagonist. Om smärtsamma dystonier förekommer kan 1-4 injektioner per år, av botulinumtoxin fokalt i de dystona musklerna vara effektivt.

Gångsvårigheter, ”freezing of gait” och balansosäkerhet

Fenomenet är vanligt i senare fas av sjukdomen och då oftast som ”off-fenomen” under dosglapp, inte sällan under en period strax efter det patienten tagit nästa medicindos. Symtomet är ofta kopplat till vissa situationer, t ex passage genom dörröppningar. Här kan fraktionering eller övergång till mer snabbverkande, vattenlöslig levodopa eller tillägg av apomorfinpenna övervägas. Det finns rapporter om att MAO-B-I har en speciellt gynnsam effekt på ”freezing of gait”. NMDA-I har också i enskilda fall varit framgångsrik.

Sjukgymnaster kan ofta identifiera visuella och ibland auditiva ”trick” som kan vara effektiva för att komma ur ”freezing” och som kan reducera medicinbehovet. Arbetsterapeuter kan i hemmet och på arbetet också identifiera situationer som ibland ger upphov till ”freezing” och som kan åtgärdas med enkla medel, t ex handtag och markering med linjer på golvet.

5. Terapi vid komplicerade motoriska fluktuationer

Fluktuationer kan anta många olika former och kan behöva analyseras noggrant med skattningsschema som ifylls varje timme för att mönster skall kunna identifieras. De vanligaste formerna som bör efterhöras anamnestiskt och vid riktade undersökningar är ”off”-relaterade dystona tillstånd (framför allt med smärta), ”end-of-dose hyperkinesias”, ”bifasiska hyperkinesier”, ”jo-jo-fenomen”, ”lågdos-dyskinesier”.

Ett flertal ovanliga symtom kan förekomma och är ibland uttryck för andra sjukdomar, blandformer av olika tillstånd, och i vissa fall konsekvens av en kombination av olika faktorer och olämplig medicinering. Det är inte helt sällan förekommande samsjukdom av essentiell tremor och PD, dystonisjukdom och PD, samt demenser och myoklonier. Därtill kommer olika farmakologiska effekter som t ex ”on-dystonier” samt olika former av hyperkinesier. Rena biverkningar bör också beaktas, t ex centralt antikolinergt syndrom, serotonin syndrom, m fl.

Remiss bör avgå till specialiserade motorikteam, vanligen på universitetssjukhusen, för bedömning och ställningstagande till justering/optimering av peroral terapi, omläggning till mer avancerade behandlingar med intrajejunal infusionsbehandling med levodopa-karbidopagel (Duodopa®) alternativt subkutan infusion av apomorfin med Apo-go pump, eller kontinuerlig högfrekvent elektrostimulering i hjärnan (DBS).

6. Behandlingssvikt och palliativ vård

Vid avancerad sjukdom kan en del patienter förefalla att inte längre ha någon effekt av antiparkinson-behandlingen, utan är gravt hypokinetiska, med en viss fluktuation i symtomatologin och med psykiska symtom som oro och konfusion. För denna grupp patienter kan det trots allt finnas ett visst utrymme för levodopa att reducera symtomen om man utsätter eller minskar dosen av andra antiparkinsonläkemedel och andra läkemedel, som kan bidra till de psykiska symtomen. Vanligtvis bör levodopa inte helt utsättas då risken för successiv utveckling av komplett akinesi är stor.

En strategi som används ibland är att koncentrera medicineringsen under ett antal timmar under dagen/dygnet med tillfredställande symtomlindring under denna period och avstå från att försöka ge behandling under ett helt dygn vilket ofta leder till besvärande bieffekter. Lågdos apomorfininjektion inför måltid och förflyttning förespråkas också av en del och kan ibland ges utan kognitiva bieffekter. Detta förutsätter att patienten finns i någon vårdinstans som kan bedöma behandlingseffekt och när injektion kan ges.

Inte minst för denna grupp patienter är det viktigt att beakta att tillstötande annan sjukdom, inte sällan en infektion, temporärt kan accentuera parkinsonsymtomen. En gravt sjuk parkinsonpatient har begränsad möjlighet att själv påverka sitt tillstånd och är därför i det närmaste helt beroende av den vård och anpassade stimulans omgivningen ger.

III. Associerade icke-motoriska symtom

1. Kognitiv svikt

Nedsättning av kognitiva funktioner vid PS är inte ovanligt. Efter 10 års sjukdom har kognitionen visats försämrad hos två tredjedelar av patienterna, mestadels av relativt lindrig grad, medan cirka en tredjedel av dem kan ha utvecklat demens. I studier av personer med "Mild Cognitive Impairment" (MCI), mild kognitiv svikt, ses att en viss andel utvecklar demens inom några år och sannolikt kan nedsatta kognitiva funktioner ses som ett varningstecken för senare demensutveckling även vid PS. Å andra sidan skall man vid nedsatt kognition hos en patient med PS tänka på möjligheten att tillståndet är en konsekvens av gravt rubbad sömnfunktion, samtidig depression eller dopaminerg underbehandling.

2. Konfusion

Vid PS, och med stigande ålder, föreligger reduktion av ett flertal neurotransmittorer, inklusive acetylcholin. Kolinerg dysfunktion har sannolikt stor betydelse för uppkomsten av konfusion. Risken för konfusion är mycket stor vid behandling med antikolinerga läkemedel givna till patienter med försämrad kognition, särskilt om demens utvecklats. Risk för konfusion finns emellertid med alla antiparkinsonmedel, där både läkemedelsdos och grad av kognitionsnedsättning är av betydelse. En utlösande faktor för konfusion kan också vara nytillkommen annan sjukdom, t ex infektion.

Antikolinergika skall inte ges till äldre med PS, bland annat pga att de har flera riskfaktorer för konfusion och då antikolinergika har mindre antiparkinsonseffekt än andra medel.

Konfusion är i princip ett reversibelt tillstånd om behandlingen riktas mot den orsakande faktorn. En lugn miljö är viktig vid konfusionsbehandling, se **H. II. 1.**

3. Illusioner

Omtolkningar av synintryck som ändrar karaktär. Illusioner vid sömn/vakenhetsändringar är benigna och kan minskas med medicinjusteringar. Synfenomen i perifera synfältet är ofta off-symptom. Neuroleptikabehandling är olämplig.

4. Hallucinationer

Syn- och hörselhallucinationer kan förekomma som biverkan vid behandling med samtliga antiparkinsonfarmaka. Hörselhallucinationer förekommer dock framför allt vid depression eller psykos.

Förekomsten av hallucinationer kan vara dosberoende och är i princip reversibla. Vid behandlingsrefraktära eller spontana synhallucinationer hos en patient med parkinsonism skall DLB misstänkas (se nedan).

Behandlingen vid hallucinationer består i första hand i att avlägsna den utlösande faktorn, d v s reducera dosen eller avbryta behandlingen med det misstänkta läkemedlet. Om ökningen av de motoriska symtomen då blir besvärande kan återgång till det aktuella antiparkinsonmedlet övervägas men med tillägg av ett atypiskt neuroleptikum, dock med viss risk att parkinsonsymtomen då åter accentueras. Till patienter med DLB skall klassiska neuroleptika inte ges då de har en särskild risk för livshotande hypokinesirelaterade symtom, se **H. I. 5**.

5. Demens

Kombinationen parkinsonism och demens leder till differentialdiagnostiska problem, såsom Parkinsons sjukdom med demens (PSD), Alzheimers sjukdom (AD), progressiv supranukleär pares (PSP) och demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB) (se **D. IV.** och **H. I. 3, 5 och 6.**). Vidare finns risk för förväxling av konfusion med demens och behandling med antikolinergika kan ge psykiska biverkningar med symtom som liknar demens. Den generella demensdefinitionen med varaktighet över 6 månader och en nedsättning av den kognitiva funktionen som leder till störning i den dagliga livsföringen är viktig att ha i åtanke i differentialdiagnostiskt hänseende. Under 2007 har det publicerats diagnoskriterier för Parkinsons sjukdom med demens, och en icke validerad översättning finns i bilaga **H.I.3**.

Prevalensen demens vid PS varierar mycket i olika studier, bland annat beroende på ålder och sjukdomsfas hos patientpopulationen. Efter långvarig PS och vid hög ålder har 30-40 % befunnits vara dementa. En kumulativ prevalens på upp till 80 % har också rapporterats, variationen beror på bl a vilka definitioner som använts för demens.

Orsaken till demens vid PS diskuteras. Liknande neurokemiska förändringar som vid AD har rapporterats, med amyloida plack och neurofibrillära nystan. Lewy-inklusionskroppar har visats förekomma i riklig mängd vid PS, särskilt kortikalt, och frågan är om lokalisation och kvantitet av Lewy-inklusionskroppar är avgörande för om demens utvecklas eller om PS och DLB är olika tillstånd. Vid demens är reduktion av den kolinerga funktionen framträdande och också dopaminerg dysfunktion skulle kunna vara en komponent i demens vid PS.

Den viktigaste behandlingen av demenssymtom vid PS är justering av antiparkinsonterapi så att konfusion undviks, men med bibehållande av åtminstone någon effekt på parkinsonsymtomen. Viss förbättring av minnesfunktioner och hallucinationer har rapporterats med tillägg av kolinesterashämmare och rivastigmin, Exelon[®] har indikationen demens vid PS. Hos en del patienter kan parkinsonsymtomen öka och en avvägning mellan de olika effekterna får göras. Studier pågår vid PS med demens och DLB med memantin, Ebixa[®], som är registrerat för måttlig till svår demens vid Alzheimers sjukdom.

5. Psykos

Psykos hos en patient med PS är nästan alltid läkemedelsframkallad, varför den rationella behandlingen i första hand utgörs av utsättande av det misstänkta läkemedlet (se **H. II. 2.**). Skulle detta inte vara tillräckligt får ytterligare åtgärder övervägas. Om neuroleptika bedöms nödvändigt skall i första hand atypiska neuroleptika (klozapin, Clozapine[®], Leponex[®], quetiapin, Seroquel[®]) väljas. Vid livshotande depression med suicidbenägenhet är ECT indicerad, vilket också har den fördelen att gynnsam effekt på parkinsonsymtomen kan ses (se **C. V. 3.**).

6. Depression

Bakgrund

Depressiv symtomatologi förekommer under sjukdomsförloppet hos 70-90 % av patienter med PS där minst 40-50 % kräver någon form av specifik behandlingsåtgärd.

Depressiva besvär kan uppträda 2-3 år innan de motoriska störningarna vid PS noteras och missförstås sedan ofta av såväl patient som läkare med underbehandling som följd.

Riskfaktorer är yngre ålder, akinetisk-rigid symtombild, tidiga fluktuationer och familjär förekomst av depression. Endast ca 10 % har en klinisk bild förenlig med djup depression, enligt DSM III-IV, utan mycket av den depressiva symtomatologi som uppträder vid PS är associerad med grundsjukdomen och kan förenklat indelas i några huvudgrupper:

Reaktiva symtom på diagnos och konsekvens av sjukdomen

Åtgärd: Insikts- och stödsamtal med patient och anhöriga.

Led i PS och dess behandling

Uttryck för fluktuationer inom såväl motoriska, limbiska som fronto-temporala nätverk: återkommande korta (minuter-timmar) episoder av depressivt tankeinnehåll under dygnet som korrelerar i stort med tidpunkter då patienten är i ”off”-tillstånd. Vid dessa tillfällen då patienten är motoriskt hämmad och även den psykomotoriska förlångsamningen är påtaglig uppträder ofta en depressiv symtomatologi med påtaglig styrka, patienten gråter, är ångestfylld och upplever ”fullständig hopplöshet”. Detta viker sedan när patienten kommer i ”on”-fas.

Åtgärd: Registrering av fluktuationer samt optimering av dopaminerga läkemedel, överväg direktverkande dopaminagonist med D3-receptor selektivitet (pramipexol, Sifrol[®]) som kan ha en god antidepressiv effekt.

Depression som är förenlig med kriterierna för DSM – III-IVR

Det finns inget klart samband mellan parkinsonsjukdomens svårighetsgrad och depressionens vanlighet eller djup.

Åtgärd: Känna igen symtomen – ta hjälp av depressionsskala (MADRS, MADRS-S (självsfattning) eller Geriatric depression scale (GDS).

Behandling, läkemedel

Interaktioner mellan läkemedel för behandling av PS (MAO-B hämmare) och depression kan föreligga och komplicerar valet. Likaså har den äldre patienten ofta en etablerad polyfarmaci som man måste ta hänsyn till. Här är det den enskilde läkarens kunskap och erfarenhet av depressionsbehandling, samt inte minst vilka möjligheter det finns att följa upp patienten, som är avgörande.

Oavsett val av preparat är det viktigt att starta med låga doser och öka gradvis. Då individer med depressionsinsjuknande i hög ålder har en ökad risk för återinsjuknande, bör behandlingen vara minst 6 månader och ofta livslångt.

Vid svår depression och där långvarig läkemedelsbehandling är ett tveksamt alternativ samt där det är angeläget med tidigt svar, kan ECT-behandling övervägas.

TCA, tricykliskt antidepressiva farmaka har visat sig effektiva men förenat med begränsande, främst antikolinerga, effekter och biverkningar. Exempel: amitriptylin (Saroten[®], Tryptizol[®]) med start 10 mg upp till 75-100 mg, eller klomipramin (Anafranil[®], Klomipramin[®]) 10-150 mg.

SSRI, selektiva serotonin-återupptagshämmare är bättre tolererade av patienter med PS men behandlingseffekten kommer senare, oftast först efter 4-6 veckor med övergående försämring initialt. Ibland kan ogynnsamma bieffekter med ökad tremor ses. I dubbelblinda studier har osäker behandlingseffekt erhållits. Exempel: citalopram (Cipramil[®], Citalopram[®]) 10-30 mg, sertralin (Sertralin[®], Zoloft[®]) 50-100 mg dagligen.

SNRI, selektiva såväl serotonin- som noradrenalin-återupptagshämmare har kliniskt visat sig vara mer verksamma hos parkinsonsjuka patienter. Exempel: venlafaxin (Efexor[®]) med långsam

upptitrering till 75 mg x 2 eller mirtazapin (Mirtazapin[®], Remeron[®]), 15-30 mg som även har god effekt mot sömnstörningar.

7. Ångest och panikattacker

Bakgrund

Ångestsymtom är vanliga vid PS. Uppträder hos minst 25-40 % av patienterna d v s i högre frekvens än vid andra kroniska sjukdomar som diabetes eller reumatoid artrit. Ångest kan vara alltifrån ångslan och oro till fruktan och panik. Vanligen ses tecken på autonom överaktivitet (t ex andnöd, hjärtklappning, svettning, yrsel och illamående) samt också muskulär anspänning (t ex tremor, rastlöshet, värk och trötthet).

Mycket talar för att ångesten hos patienter med PS inte enbart är en psykologisk reaktion på sjukdomstillståndet utan mera en följd av den underliggande sjukdomen. Många gånger ses framträdande ångestsymtom, ofta i förening med depression, långt innan den motoriska störningen kan konstateras.

Led i Parkinsons sjukdom och dess behandling

Ångestsymtom kan vara en följd av svängningar i motoriska och limbiska nätverk som förstärks via läkemedelseffekter och uppträder såväl under "peak-dose"-fas som under "off"-period. Man kan se en uttalad rastlöshet under "peak-dose"-toppen som tar sig uttryck i mental överaktivitet, t.o.m. mani. Detta är sannolikt ett rent dopaminergt fenomen då man sett att dopaminagonister kunnat ge mani även i frånvaro av PS. Under "off"-fas uppträder ofta en ångestbild, liknande den vid panikattacker, ofta förenad med depressiv symtomatologi. Det biologiska underlaget är förutom förlust av dopaminerga bansystem även en pågående degeneration av noradrenerga kärnor med, som följd, en brist på noradrenalin. Dessutom ses en farmakologisk effekt av att levodopa blockerar noradrenalinfrisättning.

Åtgärd: Registrering av fluktuationer samt optimering av dopaminerga läkemedelsbehandlingen. Insikts- och stödsamtal med patient och anhöriga.

Del i kognitiv nedsättning

Ångest kan också vara en följd av tilltagande kognitiva svårigheter som gör att man får svårare att klara tidigare inlärd situationer. Detta förstärks av en minskad psykomotorisk flexibilitet. Allt medverkar till nedsatt kontroll av känslouttryck med, som följd, oro, ångest eller apati.

Åtgärd: Screeningtest av typ MMSE eller Cognistat. Vid tveksamhet remitteras patienten till specifik "minnesmottagning" för utvidgad bedömning.

Diagnostik/Gradering

Det är viktigt med en utförlig anamnes, gärna kompletterad med uppgifter från anhöriga, personal m fl. Det är värdefullt att komplettera med så kallade "ångestskalor" för diagnostik, svårighetsgrad eller behandlingseffekt, t ex HAM-A (Hamilton-Anxiety scale). Det finns också kombinationsskalor för ångest och depression (t ex Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD).

Behandling

SNRI, eventuellt SSRI, sedativa tricykliska antidepressiva medel, låga doser av bensodiazepiner.

Nyligen har pregabalin, Lyrica[®], 150-600 mg/dag, registrerats för indikation generell ångest men litteraturen på detta medel vid ångest, i samband med PS, är mycket begränsad. Interaktionerna är dock få och ur farmakologisk synpunkt kan medlet kombineras med de flesta medel vid PS.

Det finns nyligen publicerade studier som rapporterar specifik ångestdämpande effekt av natriumvalproat men allvarliga biverkningar i form av tremor och kognitiv nedsättning begränsar användningen.

IV. Neurokirurgisk behandling

1. Metoder, biverkningar

Neurokirurgisk stereotaktisk behandling av rörelserubbningar har lång tradition i Sverige. Pallidotomi och thalamotomi föregick effektiv farmakologisk behandling vid sjukdomar med rörelserubbning. Den lesionella neurokirurgin var till en början empirisk och innebar att centrala kärnor lederades genom upphettning av spetsen av en i hjärnan införd elektrod. Sedan mitten av 1990-talet har tidigare lesionella neurokirurgiska tekniker i stort sett helt ersatts av högfrekvent elektrostimulering i hjärnan (Deep Brain Stimulation, DBS). DBS har fördelar genom att endast orsaka obetydlig hjärnparenkymskada och genom att vara justerbar i relation till individuell symtomatologi och symtomutveckling. Sedan början av 2000-talet är DBS en neurokirurgisk rutinmetod för behandling av PS, men lovande erfarenheter samlas efter hand även vid sjukdomar med dyskinesi/dystoni-symtom. Rekonstruktiv kirurgi med dopaminerg celltransplantation är experimentell och inte rutinmetod.

DBS-tekniken innebär att permanenta elektroder (1.27 mm i diameter) implanteras med hög precision i basalganglieområdet och ansluts till impulsgivare (pacemaker). Impulsgivaren är programmerbar för variation av det elektriska fältets konfiguration. Elektrostimuleringens styrka, impulsfrekvens och impulsvidd kan varieras efter behov genom extern programmerare. Mekanismen för effekten är inte helt klarlagd, men i huvudsak utnyttjas en blockerande effekt på sekundär neuronal överaktivitet antingen direkt genom depolarisationsblockad eller indirekt genom stimulering av inhibitoriska neuron. På så sätt uppnås liknande effekter som vid den äldre lesionskirurgin. De anatomiska målpunkterna (targets) i hjärnan är i princip de samma. I likhet med farmakologisk behandling är den neurokirurgiska behandlingen symtomatisk och målet är att förbättra patientens funktionstillstånd till en högre grad av oberoende.

Kirurgisk komplikationsrisk vid DBS-kirurgi är låg: symtomgivande blödning <1 %; infektion <3 %. Elektroniska fel i utrustningen är sällsynt men kan förekomma, med behov av reoperation, exempelvis genom elektrodfraktur eller brott på förlängningskabel. Batteriet varar, som regel, i 3-5 år beroende på använda stimulatorinställningar och laddningsbara enheter är nu tillgängliga. DBS-biverkningar är till stora delar beroende på hur patienter selekteras och hur väl placerad elektroden är, optimering av inprogrammeringen samt den postoperativa medicineringsinjustering. I stora serier från erfarna centra är biverkningsfrekvensen låg.

Biverkningar i olika former har beskrivits i litteraturen. Det är svårt att säkerställa om dessa verkligen är biverkningar till DBS eller i första hand uttryck för en naturlig progress av sjukdomen över tid. En direkt stimuleringsbiverkan karaktäriseras av att den försvinner om DBS stängs av och återkommer vid aktivering av DBS.

Generellt är biverkningsrisken störst vid DBS i den subthalamiska kärnan och hos äldre patienter. Vanliga stimuleringsutlösta biverkningar är: 1. Capsula interna-effekter med sensoriska fenomen (parestesier) men också motorisk rubbning med fokal dystoni (sannolikt p.g.a. aktivering av närliggande banor) alternativt kontralateral muskelsvaghet (sannolikt p.g.a. inhibition av närliggande banor); 2. Talrubbning (dysartri); 3. Sväljningssvårigheter; 4. Kognitiv försämring kan förekomma (ökad risk vid preoperativ kognitiv svikt). Som regel är dessa biverkningar accentuerade av preoperativt förekommande symptom.

Direkta stimuleringsberoende och justerbara biverkningar	Behandlingsberoende biverkningar i kombination med medicinering	Symtom i samband med medicinreduktion	Oförutsägbara biverkningar
VIM Domningar/parestesier Talpåverkan Capsula interna-effekter Balanspåverkan STN Capsula interna-effekter Talpåverkan Balanspåverkan Kognitiv försämring Påverkad ögonmotorik GPI Synfältpåverkan Capsula interna-effekter	Överrörlighet Dystoni Paradoxala ”on/off”-reaktioner	Tillfällig nedstämdhet Dystymi Ökad ”off”-tid Nedsatt kognitiv funktion RLS	Viktuppgång Ökad libido Mani

2. Indikationer – kontraindikationer

Generellt är neurokirurgisk behandling vid PS indicerad när medicinsk behandling inte längre ger tillfredsställande funktionellt resultat i det individuella fallet. Ur operationsteknisk synpunkt kan anatomiska varianter inom intrakraniella rummet eventuellt utgöra hinder för okomplicerad kirurgi och förutom noggrann neurologisk diagnostisk utredning (se ovan) fordras därför preoperativ neuro-radiologisk utredning med DT/MRT.

För att komma ifråga för kirurgisk behandling skall patienten remitteras till de multidisciplinära Parkinson-team, som finns vid universitetssjukhusen.

Absoluta kontraindikationer för operation är få, men kroniska infektioner som osteit och andra infektioner, som kan leda till infektion av elektrod och impulsgivare utgör ett absolut hinder, liksom vissa typer av förmaksstyrda hjärtpacemakerar.

Relativa kontraindikationer är pågående behandling med warfarin (Waran[®]) och pågående behandling med icke-förmaksstyrd pacemakerbehandling. Speciella överväganden och åtgärder behövs och i vissa fall utgör det hinder för operation.

I övrigt utgör kognitiv svikt den vanligaste kontraindikationen och med anledning av associerade sjukdomar och risk för kognitiv påverkan, hög ålder. För vissa målpunkter utgörs de av talrubbing (måttlig-uttalad), uttalade autonoma symtom och psykossymtom.

3. Målpunkter för DBS

	Indikationer	Kontra-indikationer	Förväntade effekter	Stimuleringsbiverkningar ¹
Ventrolaterala thalamus Nucleus ventralis intermedius, (ViM)	Medicinresistent tremor vid PS	Absoluta: Förmaksstyrd hjärtpacemaker Relativa: Ålder >75-80 år Talrubbing (måttlig-uttalad) Kognitiv svikt	70-90 % tremor-reduktion	Domningar/ parestesier Talpåverkan Capsula interna-effekter

	Indikationer	Kontra-indikationer	Förväntade effekter	Stimuleringsbiverkningar¹
Nucleus subthalamicus (STN)	Komplikationsfas med fluktuationer ("on-off"-svängningar) UPDRS III >25 poäng i "off"-fas. Levodopa-responsivitet Total medicinförbrukning >1500 levodopa-ekvivalenter/dygn	<u>Absoluta:</u> Förmaksstyrd hjärtpacemaker Demens Uttalad hjärnatrofi. <u>Relativa:</u> Uttalade autonoma symtom. Psykosymptom. Kognitiv svikt. Talrubbing (måttlig-uttalad) Hög ålder	Jämnare rörlighet med minskade fluktuationer Tremorreduktion Minskat medicinbehov med ca 50-60 % Symtomförbättring med ca 50 %	Dyskinesier Tal- och sväljnings-svårigheter Capsula interna-effekter Försämring av kognitiva symtom
Globus pallidus internus (GPi)	Generella parkinsonsymtom i komplikationsfas Uttalade dyskinesier/ dystonier, speciellt bifasiska symtom	Som vid DBS i STN	Minskade dyskinesier och dystonier Tremorreduktion Symtomförbättring med ca 30 % Ingen medicinreduktion	Synfälts-påverkan Capsula interna-effekter Liten risk för kognitiv försämring

¹ Biverkningar av själva stimuleringen är reversibla och försvinner om stimuleringen avbryts. Eventuella stimuleringsbiverkningar kan minskas genom omprogrammering av polaritet och övriga stimulator-inställningar.

4. Postoperativ medicinering och elektrostimulering

Lesionell kirurgi (pallidotomi, thalamotomi)

Skiljer sig inte från behandling före kirurgi, men utgår från ny symtomgrund.

DBS (VIM, STN, GPi)

Innebär en kombinationsbehandling där reducerad medicinering måste balanseras med stimulatorinställning. Båda behandlingarna påverkar varandra och för optimalt resultat, både avseende biverkningar och symtomreduktion, krävs specialisterfarenhet med samverkan mellan neurokirurgi och neurologi.

Av stor vikt är att känna till att paradoxala reaktioner med ökad stelhet och parkinsonsymtom kan uppträda som en följd av för kraftig kombinationseffekt mellan stimulering och medicinering. Sådana symtom kan identifieras genom att IPG tillfälligt stängs av och symtomen värderas. Stor förtrogenhet med DBS och symtomanalys behövs och därför ligger ett huvudansvar för behandlingskontroller och adekvat uppföljning hos de neurokirurgiska/neurologiska teamen vid universitetsklinikerna, som inlett behandlingen. Individuella arrangemang måste därefter upprättas med andra kliniker.

5. Speciellt handhavande

Vid EKG stängs impulsgivarna av och startas efteråt.

Kontraindikationer och varningar (DBS)

Ett DBS-system innehåller elektroniska komponenter, som kan påverkas av och även påverka annan elektronik. Alla patienter får information om detta.

1. **Hjärtpacemaker** är i princip kontraindicerat, framför allt förmaksstyrd pacemaker som teoretiskt, genom interferens skulle kunna bli påverkad av DBS-inställd frekvens. Vissa inställningar av DBS kan dock användas tillsammans med pacemaker. Medtronic AB, Kista, kan ge upplysningar om pacemakermodeller, som är kompatibla med DBS.
2. Rutinundersökning med **MRT** är kontraindicerad vid DBS. Den starka magneten i MR kan påverka DBS-inställningarna och ändra dessa med svåra biverkningar som följd alternativt förstöra stimulatorens elektronik. Det finns en risk att inopererade kablar fungerar som radioantennar, med elektromagnetiska fält från MR, som överför kraftig energi till den inopererade elektroden. Elektrodens poler kan då värmas upp till ett gradtal som leder till termisk hjärnparenkymkada.
3. **Operationer** av patienter med DBS. Ur narkossynpunkt finns inga kontraindikationer. Att tänka på är att DBS-frekvensen kan uppfattas på EKG och ge en störning med den frekvensen (vanligen 130-185 Hz) stimulatoren är inställd på. Problemet kan lätt lösas genom att ändra placeringen av EKG-elektroden eller genom att ha DBS avstängd.
4. **Kirurgisk diatermi** skall användas med eftertanke. Det finns ingen kontraindikation mot bipolär diatermi, men vid ingrepp i ansikte och på hals skall energinivån hållas så låg som möjligt. Relativ kontraindikation finns mot monopolar diatermi. Måste monopolar diatermi användas skall neutralplattan placeras på sådant sätt att det elektriska fältet inte direkt kommer att omfatta DBS-dosan eller området för kabel mellan dosa och hjärnelektrod. Konsekvenserna är likartade dem vid MRT.

V Övrig terapi

1. Sömnrubbingar

Sömnstörningar är vanligare vid PS än i jämförbara kontrollgrupper. Olika undersökningar talar för en prevalens mellan 60 och 98 %. Flera faktorer medverkar till detta. Det handlar om direkt parkinsonrelaterade orsaker, andra åldersrelaterade orsaker, parallella sömnstörningar och depression, men också om biverkningar av läkemedel. Till de vanligare sömnproblemen hör REM-sleep behavior disorder (RBD, ca 40 %), insomni (40 %), mardrömmar (30 %), snarkningar (40 %), restless legs (RLS, 20 %) och somnambulism (5 %). Trötthet under dagen är vanligare än i kontrollpopulationer och förstärks av flertalet antiparkinson-läkemedel. Plötsligt insomnande, S-O-S (Sudden onset of sleep) förekommer och förstärks av antiparkinson-läkemedel, framför allt dopaminagonister (möjligen något mer av ropinirol, Requip[®] och pramipexol, Sifrol[®]). I vissa fall handlar det om ett narkolepsiliknande fenomen (SOREM – Sudden Onset of REM sleep) där patienten plötsligt somnar utan föregående trötthet, men i flertalet fall somnar patienten efter en stunds trötthet. Dessa fenomen bidrar till en ökad risk för att somna vid ratten under bilfärd (21 % hos patienter med PS, jämfört med 10 % i kontrollgrupper). Patienter med trötthet under dagen eller insomningsattacker ska inte köra motorfordon.

Insomni

Åtgärd: Vid insomni hos PS-patienten bör man försöka analysera möjliga orsaker och rikta terapin därefter. Är orsaken nattliga parkinsonsymtom kan man överväga långverkande levodopapreparat och/eller dopaminagonister till natten, ev med fördel för långverkande beredningar. Misstänks antiparkinsonmedicinerna medverka, kan det bli aktuellt att sätta ut selegilin, Selegilin[®], samt att reducera levodopa och/eller dopaminagonister kvällstid. Är depression en möjlig faktor bör antidepressivum övervägas och i första hand då ett med sedativ effekt, t.ex. mirtazapin, Mirtazapin[®]/Remeron[®] 15-45 mg, eller mianserin, Mianserin[®]/Tolvon[®] 10-30 mg på kvällen. Vid mardrömmar kan det vara indicerat att minska antiparkinson-medicineringen kvällstid i första hand.

Hos de patienter där man inte finner några uppenbara orsaker kan sömnhygienisk rådgivning och ett sömnmedel (mirtazapin, mianserin, eventuellt bensodiazepin) övervägas.

REM-sleep behaviour disorder, RBD

REM-sleep behaviour disorder representerar ett tillstånd med intensiv motorisk aktivitet, eventuellt parat med tal/låten och livliga, ofta hotfulla drömmar nattetid, fr. a framåt morgontimmarna. Man har funnit att RBD är betydligt vanligare i samband med synucleino-patier, fr. a PS, multipel systematrofi och DLB. Prevalensen av RBD vid PS ligger kring 30-50 %. Intressant nog kommer RBD-symtomen ofta flera år före (i vissa fall >10 år) de motoriska och kognitiva symtomen vid dessa sjukdomar. I en studie påvisades att 65 % av patienterna, med RBD, utvecklade parkinsonsymtom inom en tid av 13 år från symtomdebut. På så sätt representerar RBD (tillsammans med luktstörningar, depression och obstipation) en möjlig väg att tidigt i sjukdomsförloppet finna patienter med risk för utveckling av PS, t ex i syfte att ge eventuell framtida möjlig neuroprotektiv terapi.

Åtgärd: Det preparat som är bäst dokumenterat för behandling av RBD-symtom vid PS är klonazepam, Iktorivil[®] (0.25-1 mg till natten). Andra alternativ att ta till kvällen är t.ex. mirtazapin, Mirtazapin[®] (15-45 mg) och mianserin, Mianserin[®] (10-30 mg).

Restless Legs Syndrom, RLS, vid Parkinsons sjukdom

RLS definieras kliniskt som en obehagskänsla, i extremiteter, som kommer när personen ligger/sitter still, framför allt under kväll/natt och förbättras vid rörelse. På grund av överlappande symtom och gemensamma terapier, är det ofta svårt att avgöra om RLS föreligger vid PS. Flera studier talar emellertid för att RLS är vanligare vid PS än i kontrollpopulationer. Prevalensen ligger i Europa/USA kring 20 %. Jämfört med andra RLS-patienter är parkinsonpatienter med RLS äldre vid symtomdebut och de har mer sällan en familjär förekomst av RLS. De har även genomsnittligt lägre S-Ferritinvärden. För det mesta (85 %) kommer parkinsonsymtomen före RLS-symtomen (förutom hos patienter med RLS i familjen) och det finns inga belägg för att RLS-patienter har ökad risk att utveckla PS. Vid kraftig reduktion av medicineringen i samband med DBS-operationer kan RLS-symtom framkomma.

Åtgärd: RLS vid PS kan behandlas som RLS i övrigt. I första hand skall S-Ferritin bestämmas och vid behov järn ges (vid samtidig levodopabehandling kan parenteral behandling övervägas, t.ex. inj. Cosmofer[®] 50 mg/mL im eller iv eller inj. Venofer[®] 20 mg/mL iv). Om farmakologisk behandling behövs rekommenderas dopaminagonister till kvällen, eventuellt i kombination med levodopa.

I besvärliga fall kan också opioider (t.ex. tramadol, Tramadol[®] eller kodein, Citodon[®], som dock inte skall kombineras med MAO-B-hämmare), antiepileptika (gabapentin, Gabapentin[®] / Neurontin[®]) och bensodiazepiner (i första hand klonazepam, Iktorivil[®]) komma till användning.

2. Autonom dysfunktion

Ortostatisk hypotension

Definition: Ett systoliskt blodtrycksfall >20-30 mm Hg och ett diastoliskt blodtrycksfall >10-20 mm Hg i samband med lägesändring, från liggande till stående och efter 3 minuter i stående, med subjektiva symtom. Postprandial hypotension av motsvarande grad kan förekomma. Utebliven sympatikoton pulsfrekvensökning i samband med lägesändring talar för neurogen hypotension eller kardiovaskulär autonom dysfunktion.

OBS! Ortostatiskt blodtrycksfall kommer akut eller 2-5 min efter uppresning och kan missas i vissa fall. Anamnes och upprepade blodtrycksmätningar kan fånga dessa fall.

Förekommer signifikant ortostatisk hypotension tidigt i sjukdomen, kan detta vara tecken på atypisk parkinsonsism. Bidragande orsaker kan vara hypovolemi och läkemedel.

Gradering: Lätt: Symtomatisk ortostatism med trötthets-symtom och ostadighet. Moderat: Koncentrations- och kognitiva svårigheter till följd av hypotension. Grav: Svimning.

Behandling: Egenvård: Fysisk aktivitet är viktig, men av vikt är att man lär långsam uppstigning. Ökat saltintag. Små och mindre kolhydrathaltiga måltider. Höjd huvudända på sängen. Drycker med isotona salter och långsamma kolhydrater. Stödstrumpor har ingen bevisad effekt men kan användas. Undvik: Blodtrycksänkande medicin. Snabba uppresningar (från sittande/liggande). Värme. Kraftig ansträngning. Stora/kraftiga måltider. Alkohol. Farmakologisk behandling: Sympatikomimetikum (dihydroergotamin, Orstanorm[®], etilefrin, Effortil[®]), mineralkortikoider (fludrokortison, Florinef[®]), α -2-agonist (midodrine, Gutrone[®], licensmedel 5 mg upp till 45 mg/dag). Bloddoping i extrema fall (transfusion), erythropoietin, Eprex[®]/NeoRecormon[®] med symtommiskning och EVF >45 % som riktvärde.

Värmereglering/Svettningar

Bakgrund: Hos patienter med PS förekommer besvär av ”excessive sweating” och då oftast relaterat till den drabbade kroppssidan eller dominerande i huvud-nackparti. Parkinsonpatienter har sannolikt inlagring av Lewy-inklusionskroppar och cellförlust i hypothalamus som medverkar till störd värmereglering. Svettningarna är medierade via efferenta sympatiska kolinerga fibrer. Oftast är svettningarna inte så uttalade men det förekommer ”utbrott” av uttalad svettning som kräver flera klädbyten per dag hos drabbade patienter.

Behandling: Reducera dyskinesier via jämnare dosering av parkinsonfarmaka. Då besvären ofta är relaterade till ”off”-fas innebär en justering av levodopados eller DA-agonist, med minskade fluktuationer, även en lindring av besvären med svettningar. Antikolinergika kan reducera besvären eftersom den autonoma innervationen av svettkörtlarna sker via kolinerga postganglionära sympatiska fibrer. Erfarenhetsmässigt är dock effekten relativt liten. Svettattackerna mildras med propranolol (beta-adrenerga blockare) särskilt vid besvär i ”peak-dose”-fas. SNRI-preparatet mirtazapin med dess antihistamineffekt har visat sig kunna lindra besvär med svettningar vid PS.

Dregling, salivering

Bakgrund: Svalgmuskulaturen är som alla andra muskler dopaminberoende för optimal koordination och funktion. Upprepade sväljningsrörelser kan leda till uttrötning och mera symptom. Vid långvarig sjukdom hos patienter med PS kan degeneration i hjärnstamskärnor intill substantia nigra bidra till sväljningssvårigheter och påverkan av den autonoma innervationen av spottkörtlar leder till salivansamling, som inte sväljs undan ger en ökad mängd saliv i munhålan och ofrivilligt rinnande saliv ur mungipan.

Behandling: Analys av när besvären kommer, oftast i ”off”. Optimerad antiparkinson-medicinering är den vanligen mest effektiva behandlingen. Remiss till logoped rekommenderas för bedömning och rådgivning/behandling. Genom att tugga tuggummi ökar sväljningsprocessen och det kan minska obehaget ibland. När det inte går att justera medicineringen optimalt kan man pröva antikolinergika ev lokalt i munhålan för att minska salivproduktionen. Det kan vara av värde att pröva amantadin i doserna 100-200 mg dagligen som kan minska fluktuationer och dessutom ge en antikolinerg effekt. Observera dock den uttalade risken för konfusion vid användning av antikolinerga läkemedel vid PS. Botulinumtoxininjektion i parotiskörtlarna reducerar salivproduktionen och kan ha god effekt på dreglingsproblematik. Injektionen ges med fördel med hjälp av ultraljudsguidning och upprepas var tredje månad. Dosen titreras individuellt och kan vara från 15 till 50 enheter Botox[®] (eller motsvarande dos av Dysport[®]) per parotiskörtel. Dosen kan fördelas på två injektionsställen i varje körtel. Botulinumtoxininjektion i submandibulariskörtlarna bör undvikas pga risk för påverkan av svalgmuskulaturen genom spridning av toxinet lokalt. OBS! Använd ej ultraljudsguidning vid behandling av DBS-opererade patienter.

Sväljningssvårigheter (se nedan) och hypersalivering bör studeras noga, som eventuellt uttryck för atypisk parkinsonism (multipel systematrofi, progressiv supranukleär pares).

Dysfagi

Bakgrund: Sväljningssvårigheter är en normal utveckling av PS, med ökade besvär ju längre sjukdomen varar. Svalgmuskulaturen är som alla andra muskler dopaminberoende för optimal koordination och funktion. Patienter med PS uppvisar först en oförmåga att föra födan genom munnen till svalget och vidare till matstrupen. Sedan tillkommer bristande koordination, av svalgets muskulatur, som initialt leder till lätt tendens till att vätska kan komma fel – tyst/overt aspiration – senare kan total svalgpares utvecklas. Upprepade rörelser kan leda till uttrötning och mera symtom. Vid långvarig sjukdom kan degeneration i hjärnstamskärnor intill substantia nigra bidra till sväljningssvårigheter.

Behandling: Analys av om och när besvär kommer. Optimering av antiparkinsonmedicinering. I vissa fall kan apomorfinitinjektioner hjälpa tillfälligt. Kontakt med dysfagiteam; röntgen av sväljningsakt, logoped- och dietistbedömning, samt eventuell fiberendoskopisk undersökning kan ge vägledning om eventuell lokal behandling. Kostomläggning och passerad kost, eventuellt mjukgörande och gelltillsats, för bättre konsistens kan underlätta. Ställningstagande till PEG-sond.

Sväljningssvårigheter bör studeras noga, som eventuellt uttryck för atypisk parkinsonism (multipel systematrofi, progressiv supranukleär pares).

Fyllnadskänsla i mag-tarmkanalen

Bakgrund: Hos många patienter med PS uppträder snart subjektivt obehag med känsla av överfylld magsäck till följd av nedsatt peristaltik i mag-tarmkanalen. Ventrikeltömningen påverkas av storleken på måltiden och kostinnehållet, framför allt fettinnehållet. Hög levodopados påverkar också tömningsförmågan. Vid avancerad PS förekommer också gastropares.

Behandling: Kostråd: minska fettinnehållet, skilj tablett- och måltidsintag; ta medicinen minst 30 minuter före måltid. Sätt ut eventuellt förekommande antikolinergika. Minska enskilda levodopadoser. Lägg till COMT-hämmare. Överväg att ge domperidon (Motilium[®], licensmedel), 10 mg 1-2 inför måltid, som reducerar perifera dopaminerga effekter. Minska hyperaciditet med protonpumpshämmare eller histaminantagonist. Vid gastropares bör ovan bidragande faktorer justeras, men PEG blir oftast nödvändigt.

Obstipation

Bakgrund: Obstipation är vanligt förekommande även hos äldre icke-parkinsonpatienter, men i ökad frekvens hos parkinsonpatienter. Den är sannolikt uttryck för en kombination av faktorer som nedsatt allmän rörlighet och reducerat vätskeintag, som leder till uttorkning av tarminnehållet. Grundsjukdomen, med även påverkan på det gastroenteriska nervsystemet och möjlig degeneration av vaguskärnan, medverkar till nedsatt tarmmotilitet och längre intervall mellan avföringar. Antikolinergika och vissa andra läkemedel kan vara bidragande.

Behandling: Fysisk aktivitet. Rikligt med dryck. Fiberrik kost. Tillägg av Movicol[®] alternativt osmotiskt verkande eller bulkaxantia. Lavemang kan behövas. Eliminera/minska antikolinergika.

Differentialdiagnostik: Fekalom, subileus, ileus, volvulus.

Täta trängningar, ofullständig blåstömning, nykturi

Bakgrund: Det är vanligt med miktionsstörning hos parkinsonpatienter, såväl män som kvinnor. Vid uttalade besvär kan inkontinens bli resultat, ibland pga svårigheter att hinna fram i tid till toalett. Risk för urinvägsinfektioner finns vid residualurin. Till följd av grundsjukdomen ses en detrusorhyperreflexi och nedsatt bäckenbottenrelaxation i anslutning till miktion. Mer än tre vattenkastningar/natt är avvikande. Ofullständigt tömd urinblåsa är alltid patologiskt. Imperativa trängningar under dygnet kan vara normalt, men om långsam tömning eller ofullständig tömning förekommer är det patologiskt. Män kan dessutom ha prostatahyperplasi vilket förvärrar symtomen.

Behandling: Uteslut prostataproblem hos män. Minska vätskeintaget efter kl. 18. Höjning av sängens huvudända 10 grader (hela sängen skall luta så att hjärtat är i ett plan högre än njurarna) kan

minska urinproduktionen upp till 500 mL/natt. Läkemedel: Välinställd dopaminerg stimulering med levodopa/dopaminagonister kan reducera nattliga symtom av täta trängningar, eftersom urinblåsan är delvis dopaminergt innerverad. Ett flertal antikolinergika, som anses likvärdiga, finns bl.a. Ditropan[®], Detrusitol[®], Emselex[®], Vesicare[®], som minskar detrusorhyperaktiviteten alternativt kan lågdos tricykliskt antidepressivum prövas, men vid kognitiv svikt kan konfusion och förvärrad kognition uppträda. Lågdos ADH-preparat som Minirin[®] kan ges för att minska urinproduktionen under natten, men elektorlytrubbningar kan ofta bli följden. Det är viktigt med vätskerestriktion vid Minirinbehandling.

Dopaminerga dysregleringssyndromet

Dopamin har en i vid mening viktig roll för rörelsekontrollen, men också för inlärnings och belöningsfunktioner, och farmakologisk behandling med dopaminerga medel är inte nödvändigtvis diskriminativ i effekter, även om nervbanor med en pågående degeneration kan antas vara känsligare för medicineringseffekter jämfört med intakta bansystem. Ett begrepp ”det dopaminerga dysregleringssyndromet” har myntats. Det karakteriseras av och orsakas sannolikt av eskalerande intag av dopaminerga medel, främst kortverkande medel, men den totala anti-parkinson medicineringen bidrar. Det är främst yngre, med ett plastiskt nervsystem som drabbas men alla patienter kan i princip utveckla syndromet. Olika beskrivningar av syndromet finns med bla ”punding” som betecknar meningslösa stereotypibeteenden med upprepade rörelser och handlingar.

Någon specifik behandling finns inte, men uppmärksamhet på tillståndet, tex genom övervakning av förbrukning av kortverkande medel. Vid misstanke om doseskalering bör skärpt behandlingskontroll och remiss till motorikteam på specialistklinik ske.

Impulskontrollförlust: Hypomana tillstånd, överdrivna köp- och spelberoende, samt hypersexualitet
Kopplat till, men inte obligat förenat med, det dopaminerga dysregleringssyndromet förekommer vid all anti-parkinson medicinering socialt mycket avvikande och kompulsiva beteenden, som hypomana tillstånd, överdrivna köp- och spelberoende, samt hypersexualitet.

Förebyggande vaksamhet och kännedom om tillståndet, för såväl patient, familj och vårdgivare är av vikt. Specifik behandling finns inte, men vid misstanke bör dels skärpt behandlingskontroll och remiss till motorikteam på specialistklinik ske.

Hypersexualitet

Sexualdriften, libidon, styrs från flera CNS-centra, men även limbiska centra spelar stor roll och en ökad dopaminerg stimulering, t.ex. hos parkinsonpatienter, i dessa områden ger en ökad libido, framför allt vid en samtidig degeneration i motsvarande områden. Symtomet kan bli mycket besvärande och ställa till situationer som komplicerar det vidare sociala umgänget. I sin extrema form skall det betraktas som ett psykoslikande tillstånd. Symtomet har förekommit i samband med all dopaminerg medicinering inkluderande dopaminagonister, levodopa och MAO-B-I.

I en fas av demens med påverkan av frontalloberna kan en motsvarande hypersexualitet förekomma, även helt utan läkemedel.

Gradering: Lätta fall: ökad, normal libido, ibland som återgång till normal libido efter en period av minskad libido. Svåra fall: ökad, onormal libido med negativa sociala konsekvenser. Extrema fall: att jämföra med vanföreställningar och psykos.

Behandling: Information. Lätta former: Sänkt dos av antiparkinsonmedicinering eller byte av preparat. Utsättning av läkemedel t.ex. MAO-B-I, COMT-I, antikolinerga medel och dopaminagonister. Svåra och extrema fall: till specialist.

3. ECT

ECT har visats ha inte bara en antidepressiv utan också antiparkinsonistisk effekt vid PS. I de fall som prövats har ECT givits unipolärt och med en frekvens liknande den som ges vid depression, till

kognitivt intakta patienter med PS med typisk men avancerad sjukdom. Patienterna har alltid behållit sin tidigare farmakologiska behandling. Praktiskt taget alla har efter ECT fått minskade parkinsonsymtom, dock i samtliga fall temporärt. I vissa fall har antiparkinsoneffekten varit mycket kortvarig, upp till några dagar. I andra fall har antiparkinsoneffekten bestått under mycket lång tid, upp till ett år. I de fall ECT-perioderna upprepats har förnyat god effekt setts i vissa fall.

Risken vid ECT är delvis relaterad till svårigheter att intubera vid narkosen om patienten har en påtagligt flekterad nacke. Den mest påtagliga risken tycks vara konfusion i anslutning till ECT, varför utsträckt övervakning post-ECT är viktig. I några fall har ökning av hyperkinesier setts, men som åter minskat om levodopadosen reducerats, men då med bibehållen god effekt på parkinsonsymtomen.

Orsaken till den långa antiparkinsoneffekten är oklar. Ökad dopaminsyntes och/eller ökad receptorsensibilitet skulle kunna vara åtminstone delförklaringar.

Det finns inget hinder att ge ECT vid DBS-behandling men IPG måste stängas av i samband med behandlingarna och åter sättas på efter varje enskild ECT-behandling.

4. Diet

Många patienter med PS går ned i vikt, också tidigt i sjukdomsförloppet. Orsaken kan ligga både på cellnivå, med försämrad mitokondriefunktion, och sekundärt till parkinsonsymtom och medicinering som kan ge anorexi. Många patienter med PS är i det närmaste underviktiga och oavsett orsaken är det betydelsefullt att bibehålla ett tillfredställande nutritionsstatus. Insatser av dietist kan analysera behovet av näringsämnen.

Med mer avancerad sjukdom förekommer inte sällan sväljningssvårigheter och matens konsistens är av betydelse för att underlätta födointaget. I svåra fall kan PEG bli nödvändig.

Ett antal studier har visat en interaktion mellan protein och levodopa. Effekten av levodopa reduceras om det intas samtidigt med föda innehållande stora neutrala aminosyror, vilka ingår i större delen av det protein födan innehåller. Problemet kringgås genom att äta proteinfattig kost under dagen men till kvällsmålet inta den dygnsmängd protein patienten kräver, eventuellt med samtidig uppjustering av levodopadosen. Det är av stor vikt att inte utesluta protein ur kosten och att tillse att mängden protein per dygn är adekvat. Kontakt med en dietist är av stort värde.

D. Diagnostik och behandling av parkinsonliknande tillstånd

I. Sekundär parkinsonism

1. Läkemedelsförsakad parkinsonism

Symtom: Misstänk diagnos vid symmetrisk debut, relativt snabbt påkommet tillstånd och inkomplett symtombild samt atypiskt förlopp. Misstänk diagnos sekundär parkinsonism vid känd psykiatrisk respektive psykoorganiskt demenstillstånd, som innebär ökad risk. Misstänk läkemedelsframkallad påverkan vid abrupt påkomna symtom eller försämring av annars välfungerande och välbehandlad patient med känd PS. *Utredning:* Noggrann läkemedelsanamnes, minst 6 månader tillbaka. Samtliga läkemedel är av intresse, men speciellt kan nämnas anti-emetika, neuroleptika, litium, valproat, kolinesterashämmare, kalciumflödeshämmare.

Behandling: Vid neuroleptikaframkallad parkinsonism: 1. Utsättning eller sänkt dos av misstänkt medel om möjligt. 2. Byt till ”atypiskt” neuroleptikum. 3. Eventuell akut behandling med antikolinergika. 4. I samråd med psykiatriker kan lågdos levodopa eller agonist övervägas.

Vid kolinesterashämmareframkallad parkinsonism: 1. Utsättning eller sänkt dos av misstänkt medel om möjligt. 2. Byt medel inom gruppen. 3. Lågdos levodopa. 4. Memantin, vilket kan ge bättre rörelseförmåga.

Vid övriga medel bör utsättning eller byte till annan klass av läkemedel vara möjlig.

2. Läkemedelsförsakad tremor

Symtom: Misstänk diagnos vid symmetrisk debut av tremor, vid behandling med farmaka (t.ex. antidepressiva, valproat, kolinesterashämmare, tyroideamedel och astmabehandling). Misstänk diagnos vid långvarig behandling med litium. Tremorkarakteristika är vanligen förstärkt fysiologisk tremor med finvågig, högfrekvent kinetisk och positionell tremor, men viltremor kan förekomma. *Utredning:* Noggrann läkemedelsanamnes, minst 6 månader tillbaka. Mät eventuell litiumhalt.

Behandling: 1. Utsättning eller sänkt dos av misstänkt medel om möjligt. 2. Betablockerare om inte astma föreligger. 3. Antikolinergika vid neuroleptikaframkallad tremor. 4. Lågdos levodopa eller agonist.

3. Läkemedelsförsakade demenssymtom

Symtom: Misstänk vid kognitiva symtom (nedsatt minne, vakenhet, kortikala defekter) vid PS och samtidig behandling med antikolinergika (alla typer). *Utredning:* Noggrann läkemedelsanamnes, främst alla antikolinergika, och valproat..

Behandling: 1. Utsättning eller sänkt dos av misstänkt medel om möjligt. 2. Levodopa eller dopaminagonist. 3. Acetylkolinesteras-hämmare. 4. Memantin/NMDA-antagonist.

4. Vaskulär parkinsonism

Symtom: Stegvis insjuknande eller relativt abrupt försämring, men långsam progress kan förekomma. Gångsvårigheter, bredspårig gång och med initieringsproblem, beskrivet som ”magnetiska fötter”, ”de små stegens march” (”marche à petit pas”), eller parkinsonism som drabbar nedre kroppshalvan. Oftast mindre symtom av rigiditet respektive tremor i armar. Vid progressiv vaskulär leukoencefalopati kan långsam progression ske till demens. *Utredning:* Fastställande av associerade sjukdomar, inkluderande nedsatt glukostolerans och intermitterent hypertoni. DT eller MR med påvisande av periventrikulära lesioner i vit substans. Utredning om progressiv vaskulär leukoencefalopati föreligger.

Behandling: Information om att tillståndet inte är PS. Förbättrad kontroll av grundsjukdomarna, som vid lakunära stroke. Om inga kontraindikationer finns, bör olika medicinering under minst 4 veckor vardera prövas. Levodopa upp till 400 mg dagligen kan prövas, alternativt en dopaminagonist i adekvat men relativt låg dos, exv Requip Depot® ca 4 mg eller Sifrol® motsv. 0.18 mg 1 x 3. Den förväntade effekten är långsamt insättande förbättring, som eventuellt inte blir kliniskt tydlig förrän

efter utsättande. Effekten är inte dramatisk, men kan innebära skillnad mellan behov av gånghjälpmedel och självständigt gående. Risk för konfusion finns. Till ett behandlingsförsök hör att effekten skall kunna utvärderas och följas upp vilket förutsätter observationsmöjlighet. En gynnsam effekt kan vara notabel först efter insättning och utsättning, exv vad gäller gångförmåga.

II. Essentiell tremor

Symtom: Tremor, rytmisk oscillation av en kroppsdel, orsakad av alternerande eller synkrona sammandragningar av reciprokt innerverade antagonistiska muskelgrupper. Bilateral positionell tremor med eller utan kinetisk tremor, främst i armar. Huvudtremor kan förekomma. *Utredning:* Sjukhistoria, ärftlighet, debutålder och symmetri. Frånvaro av dystonier i andra områden och avsaknad av smärta. Effekt av alkohol. Grad av funktionspåverkan. Laboratorieprover vad avser tyroidea och, vid unga år, Wilsons sjukdom.

Behandling: Information, med bland annat stressreduktion. Intermittent behandling: Beta-blockerare, gabapentin, topiramid, bensodiazepiner. Kontinuerlig behandling: Beta-blockerare, licensmedlet primidone (Mysoline®/Liskantin®), gabapentin, elektrostimulering i thalamus.

III. Dystoni

Symtom: Samtidig kontraktion av muskler (agonist/antagonist) kring en led leder till förlängda kontraktioner, vridningar, repetitiva rörelser eller tremor och kan vara smärtsamt. Dystoni kan förekomma vid PS eller vara sekundär till annan sjukdom. *Utredning:* Kliniskt status, DT eller MR för fokala lesion i basala ganglierna. SPECT för påvisande av dopaminbrist. Eventuellt gentest för lågpenetrerande dystonogener (DYT 1, 5, eventuellt 7, 11, 12).

Behandling: Fokala dystonier behandlas med botulinumtoxin. Generella dystonier behandlas med antikolinergika. Levodopa eller dopaminagonister bör prövas, särskilt hos yngre. Vid svåra symtom kan elektrostimulering i globus pallidus prövas.

IV. Atypisk parkinsonism (se även avsnitt H)

1. Multipel systematrofi (MSA)

Symtom: En progressiv, sporadisk neurodegeneration som karakteriseras av autonom dysfunktion, parkinsonism, ataxi och pyramidbanesyntom i vilken kombination som helst. Symtom kan innefatta ortostatisk hypotension, urininkontinens, inkomplett blåstömning och erektil dysfunktion, bradykinesi, rigiditet, dysartri, blickriktningsnystagmus, positivt Babinskis tecken, postural instabilitet samt ataktisk gång. *Utredning:* MR med avseende på putamen, pons, hjärnstam och cerebellära pedunklar (mellersta). Likvoranalys (neurofilament), urodynamisk undersökning och ortostatiska test.

Behandling: Information. Levodopa (upp till 1000 mg/dag) och dopaminagonist i adekvata doser som kan ha god effekt som dock är långsamt avtagande i sjukdomsförloppet och kan förvärra blodtrycksproblematiken. Amantadin bör prövas med 200-300 mg dagligen. Blodtryckshöjande medel kan behövas, se **C. V. 2**. KAD eller suprapubiskateter kan krävas. Vid stridor kan C-PAP eller tracheostomi övervägas. Överväg PEG vid sväljningssvårigheter/ aspirationsrisk.

2. Progressiv supranukleär pares (PSP)

Symtom: Hypokinesi och rigiditet, ofta symmetriskt. Långsamt tilltagande balanssvårigheter och fallrisk. Långsamt tilltagande tal- och sväljningssvårigheter. Förlångsamning av kognitiva, frontala funktioner. Ögonsymtom med låg blinkfrekvens, blefarit och nedsatta sackader samt tilltagande vertikal blickpares vilken långsamt utvecklas till supranukleär blickparalys. Ögonlocksdispraxi. Nedsatt frontal inhibition. Upprepade fall tidigt, ofta bakåt. *Utredning:* MR med avseende på atrofi av

mesecephalon, cerebellum, pons, övre cerebellära pedunklar. Likvor med förhöjd fosfo-Tau och neurofilament samt lågt β -amyloid.

Behandling: Information om hög fallrisk, samt hög risk för aspiration. Tidigt insatta gånghjälpmedel och tidigt insatt logopedbedömning av aspirationsrisken. Levodopa upp till 1000 mg dagligen samt Amantadin 200-300 mg dagligen kan prövas försiktigt med hänsyn till konfusionsrisken. Osteoporosbehandling (kalk + D3-vitamin eller bifosfonat) vid fallrisk. Behandling med ögonsalva mot blefarit och botulinumtoxin vid ögonlocksdypraxi.

3. Kortikobasal degeneration (CBD)

Symtom: Progressiv unilateral hypokinesi och rigiditet, med motorisk apraxi och med kortikala defekter (afasi, parafrasi, kortikal sensorisk defekt m.m.). Myoklonier, ”alien limb”-symtom (främmande armsymtom) och relativt snabbt uppkomna dystonier och kontrakturer. Dåligt levodopasvar. *Utredning:* MR undersökning med avseende på unilateral kortikal atrofi. Blodflödesmätning av kortex med avseende på selektiva defekter. Likvoranalys av fosfo-Tau.

Behandling: Låg dos levodopa och låg dos dopaminagonist bör prövas. Amantadin kan ha gynnsam effekt och bör prövas.

4. Demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB)

Symtom: Progressiv kognitiv degeneration, som interfererar med dagligt liv, som inte nödvändigtvis omfattar minnesproblem. Uppmärksamhets- och fronto-subkortikal samt visuospatial dysfunktion med fluktuerande symtom. Återkommande visuella hallucinationer, som karakteristiskt är detaljerade och väl beskrivbara. Motoriska parkinsonsymtom inom ett år från kognitiv svikt. *Utredning:* Klinisk bild. Neuropsykologiska tester. Likvoranalys med nervskademarkörer. MR, DATSCAN och SPECT-undersökning.

Behandling: Information och stöd. Levodopa och låg dos dopaminagonister. Memantin, Ebixa[®] och kolinesterashämmare. Neuroleptika är kontraindicerade då de kan ge livshotande biverkningar.

5. Normaltryckshydrocefalus (NPH)

Symtom: Typiska symtom är långsamt progressiv gånggrubbning med bredbasig och bakåtlutad gång, psykomotorisk förlångsamning och minnesstörning samt tillkomst av inkontinens. En DT eller MR-undersökning visar vidgade ventriklar utan uppenbar atrofi och ibland bild som vid ödem periventrikulärt. *Utredning:* DT eller MR, likvortapptest och lumbalt infusionstest.

Behandling: Shuntning av liquor.

6. Övriga tillstånd – t.ex. Alzheimers sjukdom

Symtom: Överväg Alzheimers sjukdom vid psykoorganiskt demenstillstånd och kortikala bortfallsymtom, samtidig parkinsonism och frontala dysexekutiva symtom eller konfusion och parkinsonism. *Utredning:* Om inte känd demenstyp, utredning med avseende på etiologi.

Behandling: A. Vid parkinsonism och känd demens: 1. Memantin vilket kan ge bättre rörelseförmåga. 2. Lågdos levodopa. B. Av kolinesterashämmare framkallad parkinsonism: 1. Utsättning eller sänkt dos av misstänkt medel om möjligt. 2. Byt medel inom gruppen. 3. Låg dos levodopa. 4. Memantin, vilket kan ge bättre rörelseförmåga.

E. Organisatoriska aspekter

I. Övergripande behandlingsstrategi:

Individuellt anpassad symtomprofilerad terapi

PS utmärks av en kombination av rörelsestörningar och neuropsykiatriska manifestationer såsom depression, ångest eller kognitiv svikt. Inte sällan ses en rad medföljande symtom som problem med sömn, blodtrycksreglering, förstoppning, vattenkastning, liksom tal- och sväljningssvårigheter. Detta ställer särskilda krav på omhändertagande, vad gäller såväl utredning som behandling, liksom samverkan mellan olika vårdenheter och vårdnivåer.

Parkinsonvården måste ges med patientperspektivet i centrum, där behandlingen anpassas efter symtom och handikapp hos den enskilda patienten d v s fokuseras på patientens individuella behov och önskemål. Viktigt är också att patient och anhöriga får fortlöpande kunskap om sjukdomsbilden för att kunna delta i beslut om medicinering och behandlingsalternativ.

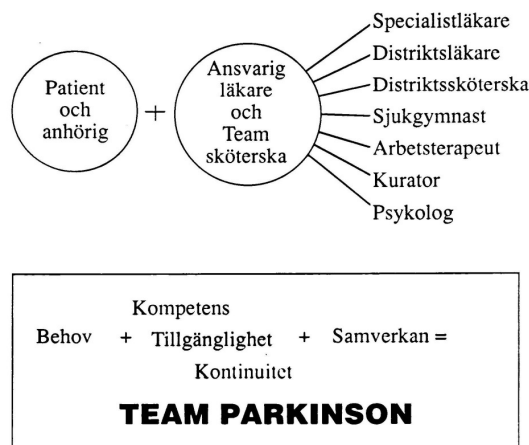
II. Vårdnivå - Vårdkedja

PS är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen. Prevalensen av PS anses vara 1-2 per 1000 individer, motsvarande 12-15 000 individer med PS i Sverige. Tre fjärdedelar av de nyinsjuknade är i arbetsför ålder. Hos personer över 60 år är förekomsten 1 på 100 och 5-10 % av 80-åringarna har PS-symtomatologi. Kumulativa risken att drabbas av sjukdomen under en individs livslängd är 1 per 40. Vanligaste insjuknandeålder är 55-65 men sjukdomen kan drabba individer redan i 30-40 års ålder. Incidensen är 1 per 10 000 och år vilket innebär att en enskild läkare inom primärvården inte kan ha tillräckligt antal patienter för att få tillfredställande erfarenhet av sjukdomsbild och behandling.

Korrekt diagnos är en förutsättning för bäst behandlingsresultat. Inför diagnostik och inledande behandling bör därför kontakt tas med **specialistläkare som har kunskap och erfarenhet av att handlägga PS, t.ex. neurolog eller geriatriker** med kompetens för differentialdiagnostik. Även ställd PS-diagnos måste kunna ifrågasättas om atypiska drag utvecklas.

I den fortsatta behandlingen av etablerad PS är det angeläget att en sammanhängande vårdkedja etableras.

Såväl medicinering som behovet av stödjande åtgärder varierar under sjukdomens olika faser och kräver tillgång till olika specialutbildade vårdgivare. Detta är också en förutsättning för att en vård med rehabiliteringsinnehåll skall kunna ges. Ett sätt att åstadkomma detta är att inrätta en **profilerad vårdnivå med särskilda team-mottagningar**, en form av dispensär med tillgång till neurolog, geriatriker, primärvårdsläkare, specialistsjuksköterska, distriktssköterska, sjukgymnast, arbetsterapeut, kurator, psykolog och dietist, som sedan fördelar arbetet efter patientens behov och även samarbetar med andra vårdnivåer och vårdformer. På detta sätt kan man förena specialkunskap med helhetssyn, liksom en bra tillgänglighet och kontinuitet. Teamarbetet ger också en fördjupad kunskap om PS hos vårdpersonal, liksom hos patienter och anhöriga. Exempel på teamarbete kan vara att specialistsjuksköterska följer upp givna ordinationer med aktuell symtomatologi eller andra sjukdomsyttningar vid mottagningsbesök eller hembesök och sedan vid teamkonferens förmedlar dessa vidare för åtgärd av läkare, sjukgymnast etc.



Vid PS med behandlingssvikt eller i tidig komplikationsfas kan **dagvård eller korttidsslutenvård** bli nödvändig. Det kan vara behov av utredning vid osäker diagnos, utvärdering av rörelseschema inför mer omfattande medicininställning eller krav på utprovning av specifik behandling som injektionspenna, infusionspump eller stereotaktiskt ingrepp.

I sen komplikationsfas/palliativ fas med ofta framträdande neuropsykiatriska symtom och då patienten inte kan vårdas i hemmet måste **slutenvård** komma ifråga, särskilt för parkinsonpatienter med flera sjukdomar samtidigt (demens, stroke, diabetes etc.). Fortsatt tillgång till neurologisk och geriatrisk expertis för denna patientgrupp är betydelsefull.

III. Kvalitetsarbete

För kvalitetsregistrering och sammanställning av kvalitetsparametrar se referensparmen för "Team Parkinson" 1984–1996 och "Neurologi 2000" utgiven av Svenska Neurologföreningen, 1999.

F. Körkort

Nedan finns i utdrag från vägverkets författningssamling de avsnitt som är relevanta för Parkinsons sjukdom och tillstånd med kognitiv påverkan. SweModis har inte några ytterligare tillämpningar vad avser dessa frågor fn, med full text tillgänglig på www.vv.se (körkortportalen).

Vägverkets författningssamling



VVFS 2008:166

Vägverkets föreskrifter om ändring i föreskrifterna (VVFS 2008:158) om medicinska krav för innehav av körkort m.m.

- 3 §** Varje sjukdom, skada eller annat medicinskt förhållande som kan antas påverka förmågan att köra fordon som avses i 1 kap. 1 § körkortslagen (1998:488) ska prövas från trafik-säkerhetssynpunkt. Förhållanden som bedöms innebära en trafiksäkerhetsrisk utgör hinder för innehav. Detta gäller inte om risken är obetydlig, varvid större tolerans medges för innehav i grupp I än i grupp II och III.
- 7 §** När det gäller läkares anmälningsskyldighet enligt 10 kap. 2 § körkortslagen (1998:488) och 3 kap. 5 § yrkestrafiklagen (1998:490), ska den som inte uppfyller kraven i 2–15 kap. anses som uppenbart olämplig att inneha körkort, körkortstillstånd, traktorkort eller taxiförarlegitimation.

7 kap. Neurologiska sjukdomar

Innehav i grupp I - III

- 1 §** Sjukdomar i nervsystemet som innebär trafiksäkerhetsrisker utgör hinder för innehav.
- 2 §** Vid riskbedömningen ska hänsyn tas till tillståndets kliniska form och utveckling samt behandlingsresultat. Motoriska eller sensoriska symptom som påverkar balans, koordination eller psykomotorisk hastighet, synfältsdefekter samt defekter av kognitiv natur ska särskilt beaktas. *Allmänt råd*
Vid Parkinsons sjukdom bör förekomst av s.k. on-off-symptom särskilt beaktas.
- 3 §** Vid behandling med dopaminagonister vid Parkinsons sjukdom ska risken för insomning vid körning av motordrivet fordon särskilt beaktas och bedömas enligt 12 kap. 15 §.

Innehav i grupp II och III

- 4 §** Vid innehav i grupp II och III ska den ökade trafiksäkerhetsrisk som följer med sådant innehav beaktas.

Villkor om läkarintyg m.m.

- 5 §** Vid progressiv sjukdom, t.ex. Parkinsons sjukdom, multipel skleros eller annan neurodegenerativ sjukdom ska villkor om läkarintyg föreskrivas och prövning av frågan om fortsatt innehav göras med intervall som bedöms lämpligt i varje enskilt fall.

10 kap. Demens och andra kognitiva störningar

Innehav i grupp I - III

- 1 §** Allvarlig kognitiv störning utgör hinder för innehav. Vid bedömning av om störningen ska anses som allvarlig ska sär-skild hänsyn tas till nedsättning av uppmärksamhet, omdöme och förmågan att ta in och bearbeta synintryck samt nedsättning av mental flexibilitet, minne, exekutiva funktioner och psykomotoriskt tempo. Dessutom ska känslomässig labilitet och ökad uttrötbarhet beaktas. Apraxi och neglekt ska särskilt uppmärksammas.
- 2 §** Vid innehav i grupp II och III ska den ökade trafiksäkerhetsrisk som följer med sådant innehav beaktas.

Innehav vid demens

3 § Demens utgör hinder för innehav. Vid lindrig demens kan dock innehav i grupp I medges.

Allmänt råd

Demens bör anses som lindrig om patienten, trots på-tagligt försämrad förmåga till aktivt yrkesarbete och sociala aktiviteter, ändå har förmågan att föra ett själv-ständigt liv med ett förhållandevis intakt omdöme.

4 § Demens anses föreligga om sådan diagnos har ställts utifrån vedertagen medicinsk praxis eller om det utifrån till-gänglig information kan bedömas att kriterierna för sådan diagnos är uppfyllda. Med kriterier avses de som anges i ett kriteriebaserat system för diagnosklassifikation, t.ex DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) eller ICD (International Classification of Diseases).

Villkor om läkarintyg m.m.

6 § Villkor om läkarintyg får föreskrivas och prövning av frågan om fortsatt innehav göras med intervall som bedöms lämpligt i varje enskilt fall.

Allmänt råd

Vid lindrig demens samt vid tillstånd med minnesstörning, där demensutveckling kan misstänkas, bör villkor om läkarintyg föreskrivas och prövning av frågan om fortsatt innehav göras minst en gång om året.

Läkarundersökning m.m.

7 § Undersökningen ska omfatta en bedömning av sökandens kognitiva funktioner. Läkarens bedömning kan grundas på neuropsykologisk undersökning utförd av neuropsykolog, annan legitimerad psykolog eller legitimerad arbetsterapeut med god kunskap inom området.

Allmänt råd

Vid hjärnskada och vid misstanke om kognitiva störningar bör ett enkelt test, t.ex. Folsteins Mini-Mental-Test, utföras.

Vid misstanke eller kännedom om minnesstörning bör kompletterande uppgifter om möjligt inhämtas från anhöriga.

Vid misstanke om störningar i uppmärksamhet bör sökandens förmåga till delad uppmärksamhet och till uppmärksamhet över tid samt effekter av tids-pressure provas.

Vid omdömesdefekter bör läkaren försöka bedöma i vad mån dessa har betydelse för trafiksäkerheten.

8 § Bedömningen ska i första hand göras utifrån en medicinsk undersökning. Endast där bedömningen av den medicinska undersökningen ger ett resultat i ett svårbedömt gränsområde bör ett körprov enligt 3 kap. 4 § körkortslagen (1998:488) eller annat slag av körtest göras. Oavsett resultatet av sådant körprov eller körtest ska en helhetsbedömning av utrednings-resultaten göras.

Intygsutfärdare:

Neurologiska sjukdomar

Intyg utfärdat av läkare med specialistkompetens i neurologi

För grupp I godtas intyg utfärdat av annan specialistkompetent läkare med god kännedom om patientens sjukdom. intyg utfärdat av läkare

Kognitiva störningar

Intyg utfärdat av specialistkompetent läkare med god kunskap inom området.

G. Socialstyrelsens försäkringsmedicinskt besluts stöd



Utdrag av de mest relevanta texterna från de rekommendationer som finns i sin helhet i på Socialstyrelsens hemsida, med detaljerad länk: http://www.socialstyrelsen.se/Amnesord/halso_sjuk/forsakringsmedicin/specnavigation/Spec_rekommendationer/. SweModis har på uppdrag av Svensk Neurologisk Förening varit med om att ta fram ett underlag till dessa rekommendationer, som efter bearbetning i såväl Socialstyrelsen och Försäkringskassan, nu är upprättade som beslutsstöd.

Rekommendationerna ska vara *vägledande* för bedömningarna som ska vara individuella och utgå ifrån enskilda individers unika tillstånd. De bygger på kunskaper om sjukdomars naturalförlopp och funktionspåverkan samt kategoriseringar av arbetets typ av belastning och krav. Rekommendationerna är därmed tänkta att beskriva en tankekedja möjlig att applicera på den individuella situationen.

Samsjuklighet

De specifika rekommendationerna är skrivna utifrån en tänkt situation där patienten endast har en, väldefinierad, diagnos. I den verklighet som läkarkåren möter, är samsjuklighet och svårigheter att sortera olika typer av symtom i tydligt avgränsade diagnoser, vanliga. Individer söker exempelvis ofta vård för symptom som kan härledas till olika diagnoser. I sådana fall ska sjukskrivningsbedömningar göras på grundval av den diagnos som bedöms påverka funktionstillståndet mest. Om läkaren bedömer att samsjuklighet förvärrar nedsättningen ska läkaren anföra detta som argument för avsteg från rekommendationen. Om samsjuklighet leder till ett tillstånd där det är svårt eller irrelevant att utse någon huvuddiagnos ska detta anges i det medicinska underlaget (läkarintyget).

Parkinsons sjukdom G20.9

Rekommendationer gällande bedömning av arbetsförmåga

I den **tidiga fasen** har patienten ofta behov av återkommande **korttidssjukskrivning för att återhämta sig**. Arbeten som kräver hög koncentration, snabb uppfattningsförmåga och god finmotorik (exempelvis skrivförmåga) kan vara olämpliga och nedsatt arbetstid, förändrade arbetsuppgifter och arbetsprövning kan bli aktuellt. Rehabiliteringsinsatser är värdefulla.

I **fluktuationsfasen** kan patienter med arbeten som inte kräver fysisk ansträngning och kontinuitet över dagen hålla kvar **viss arbetskapacitet**. Kunskaper och erfarenhet kan finnas i gott behåll.

I komplikationsfasen är det ovanligt med arbetsförmåga.

Förväntad konsekvens för funktionstillstånd

Symtomen växer fram under ett antal år och varierar med inslag av darrning (tremor) och nedsatt finmotorik (exempelvis skrivsvårigheter och gångsvårigheter). Även kognitiva problem (som hjärntrötthet och försämringar i uthållighet, arbetsminne och planeringsförmåga.) och depression är vanligt. Följden blir ofta en ökad uttrötthet under dagen. De kognitiva problemen upptäcks inte alltid i den tidiga sjukdomsfasen.

Efter 5–10 år med sjukdomen kommer de flesta patienter in i sjukdomens fluktuationsfas där rörligheten och den intellektuella förmågan varierar oförutsebart under dagen. Aktivitetsförmågan är då vanligen kraftigt eller fullständigt nedsatt.

Bedömd tid för återvunnen funktion och normal läkning

Vid Parkinsons sjukdom tilltar symtomen långsamt och varierar. Sjukdomen kan ännu inte botas eller förmås läka ut. Livslängden är dock idag endast obetydligt förkortad.

Särskilda överväganden och åtgärder

Behandla övergående funktionsnedsättningar som är betingade av olämplig medicinering, behandlingssvikt, depression, ångesttillstånd, sömnbrist eller psykiska reaktioner till följd av behandlingen. Patienten bör snarast möjligt återgå i arbete, till en början ofta på deltid för att därefter stegvis öka arbetsgraden. Värdera kroniska funktionsnedsättningar och handikapp i relation till patientens arbete. Överväg rehabilitering med utformning av hjälpmedel, andra arbetsuppgifter eller omskolning till annat arbete i tid. En neuropsykolog bör utvärdera kognitiv svikt och ibland även trötthet.

Åtgärder vid sjukfall som inte avslutats inom ramen för rekommendation

Uppmärksamma sjukskrivning som blir mer omfattande och varaktig i tid. Orsaken kan vara felaktig diagnos eller mer omfattande funktionsnedsättningar, psykiska reaktioner, associerade psykiatriska sjukdomar, kognitiv svikt eller trötthetstillstånd av olika ursprung.

Vid förnyad/fortsatt kontakt

Överväg arbetsfrämjande åtgärder som rehabilitering, ändrad arbetsbelastning och behovet av hjälpmedel. Överväg omplacering eller omskolning till annat arbete i tid. Sjukskrivande läkare bör försäkra sig om att patienten har kontakt med Försäkringskassan och arbetsgivaren.

H. Bilagor

I. Diagnoskriterier (ej validerade översättningar från engelska)

Det finns två olika system att diagnostisera och definiera PS med avseende på symtom och neuropatologiska fynd. Skillnaderna är små mellan de två systemen, men det finns ingen jämförande undersökning mellan dem vad avser skillnader i sensitivitet respektive specificitet. 1. NINDS Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. 2. UK Parkinson's Disease Society Brain Bank kriterier. För diagnos av demens vid Parkinsons sjukdom finns kriterier från 2007, 3. De vanligaste och viktigaste differentialdiagnoserna är definierade med diagnoskriterier: 4. Multipel systematrofi (MSA) 5. Progressiv supranukleär pares (PSP) 6. Demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB) 7. Kortikobasal degeneration (CBD) 8. Essentiell tremor (ET).

1. NINDS Diagnostic Criteria for Parkinson Disease

Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson Disease. Arch Neurol 1999; 56 (1) : 33-39. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, USA

Kliniska symtom associerade med Parkinsons sjukdom:

Grupp A: Symtom som är karakteristiska för Parkinsons sjukdom:

Vilotremor, Bradykinesi, Rigiditet, Assymetrisk debut

Grupp B: Symtom som antyder annan diagnos:

- Symtom som är ovanliga tidigt i sjukdomsförloppet av PS:
 - Betydande postural instabilitet inom 3 år efter symtomdebut
 - "Freezing"-fenomen under de första 3 åren
 - Hallucinationer utan relation till medicinering under de första 3 åren
 - Demens som föregår motoriska symtom eller som uppträder inom 1 år
- Supranukleär blickpares eller förlångsämning av de vertikala saccaderna (undantaget en begränsning av blick uppåt)
- Svår, symtomgivande dysautonomi utan relation till medicinering
- Dokumentation av ett tillstånd eller process som är känd att utveckla parkinsonism och som på sannolika grunder kausalt kan kopplas till patientens symtom (t.ex. fokal hjärnlesion i passande anatomisk lokal eller neuroleptika medicinering inom de senaste 6 månaderna).

Diagnoskriterier för Parkinsons sjukdom:

MÖJLIG Parkinsons sjukdom:

- Minst 2 av de 4 symtomen i grupp A och att ett av dem skall vara vilotremor eller bradykinesi
- och**
- ANTINGEN att inga symtom från grupp B föreligger
 - ELLER symtom under mindre än 3 år och inga grupp-B-symtom under denna tid
- och**
- ANTINGEN dokumenterad, betydande och bestående effekt av levodopa eller dopaminagonist
 - ELLER att patienten inte har prövat en tillräcklig levodopa/dopaminagonist-behandling

SANNOLIK Parkinsons sjukdom:

- Minst 3 av 4 symtom från grupp A
- och**
- Inga symtom från grupp B (symtomduration i minst 3 år krävs för denna del)
- och**

- Dokumenterad, betydande och bestående levodopa- eller dopaminagonisteffekt

DEFINITIV Parkinsons sjukdom:

- Alla kriterier för **MÖJLIG** Parkinsons sjukdom är uppfyllda
- och**
- Histopatologisk diagnosverifiering vid obduktion. Betydande cellförlust och glios i substantia nigra. Minst 1 Lewy-inklusionskropp i substantia nigra eller locus ceruleus. Inga patologiska fynd avseende annan sjukdom som kan orsaka parkinsonism.

2. UK Parkinson's Disease Society Brain Bank diagnostiska kriterier – reviderade kriterier 2009

Hughes A.J, Daniel S.E, Kilford L, Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol, Neurosurg, Psych 1992; 55: 181-184.

Revidering 2009: Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet 2009; 373: 2055-2066.

Steg 1. Diagnoskriterier för Parkinsonsyndrom

- Bradykinesi (förlångsämning av volontära rörelsers initierng med successiv reduktion av hastighet och amplitud eller av upprepade rörelser)
- **och** minst ett av följande symtom:
 - muskulär rigiditet
 - 4-6 Hz vilotremor
 - postural instabilitet som inte orsakas av primär syn-, vestibulär-, cerebellär-, eller proprioceptiv dysfunktion

Steg 2. Exklusionskriterier för Parkinsons sjukdom

- Sjukhistoria med upprepade stroke, med stegvis utvecklande parkinsonism
- Sjukhistoria med upprepade skalltrauma
- Sjukhistoria med definierad encefalit
- Okulogyra kriser
- Neuroleptikabehandling vid symtomdebut
- Mer än en drabbad släkting
- Bestående spontan remission
- Strikt unilaterala symtom efter tre år
- Supranukleär blickpares
- Cerebellära symtom
- Tidiga uttalade dysautonomisyntom
- Tidiga svåra demenssymtom med störning av minne, språk och praxis
- Babinskis tecken
- Cerebral tumör eller kommunicerande hydrocefalus påvisad med CT
- Avsaknad av effekt på höga levodopa doser (med utesluten malabsorption)
- MPTP exponering

Steg 3. Stödjande, prospektiva, positiva kriterier för Parkinsons sjukdom

(Minst tre eller fler skall uppfyllas för diagnos av DEFINITIV Parkinsons sjukdom)

- Unilateral debut
- Vilotremor
- Progressivt förlopp
- Bestående asymmetri, med först drabbade sidan ledande
- Utmärkt förbättring (70-100 %) på levodopa

- Betydande levodopadyskinesi (chorea)
- God levodopaeffekt i minst fem år eller mer
- Mer än tio års sjukdomsförlopp
- Hyposmi
- Visuella hallucinationer

3. Kliniska diagnostiska kriterier för demens vid Parkinsons sjukdom

Emre M, Aasland D, Brown R et al. Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease. Movem. Dis. 2007; 12: 1689-1707.

I. Kliniska huvudkaraktäristiska:

1. Parkinsons sjukdoms diagnos enligt UKQS Brain Bank kriterier
2. Långsamt progredierande och smygande insättande demens-syndrom inom ramen för en klarlagd Parkinsons sjukdom, diagnostiserat genom anamnes och kliniska och neuropsykologiska undersökningar, definierat genom:
 - Nedsatt kognitiv funktion i mer än en domän.
 - Nedsättning jämfört med en pre-morbid nivå.
 - Nedsättning av en nivå som påverkar dagliga funktioner/livsföring (socialt, yrkesmässigt eller personlig ADL) oberoende av motoriska eller dysautonoma symtom.

II. Associerade kliniska tecken

1. Kliniska tecken på kognitiva störningar

- Uppmärksamhet: Nedsatt. Nedsättning av spontan och fokuserad uppmärksamhet, låg prestation i uppmärksamhetstest; variation av uppmärksamhetsfunktioner under dagen och mellan dagar.
- Exekutiva funktioner: Nedsatt. Nedsättning i funktioner som kräver initiering, planering, konceptbildning, mentala regelbildningar, mentala ramar och rambyten, mental flexibilitet eller mental stabilitet, nedsatt mental hastighet (bradyfreni)
- Visuo-spatiala funktioner: Nedsatt. Nedsatt funktion där visuo-spatial orienteringsförmåga, perception eller konstruktion krävs.
- Minnesfunktioner: Nedsatt. Nedsättning av fri händelsehågkomst, eller nyinlärning av material. Minnet förbättras av påminnelser, igenkänning bättre än spontan fri hågkomst.
- Språkfunktioner: Språkfunktionerna är vanligen intakta. Nedsättning av ordåtkomst och förståelse av komplexa meningar kan förekomma.

2. Kliniska tecken på beteenderubbningar

- Apati: nedsatt spontanitet; motivations- och intresseförlust för aktiviteter som kräver engagemang.
- Personlighetsförändring och stämningsläge, inkluderande depression och ångest.
- Hallucinationer: vanligen visuella och komplexa med människor, djur eller föremål.
- Vanföreställningar: vanligen paranoida, som underlägsenhet, intrångsidéer (främmande inneboende person), omtolkningar.
- Betydande dagtrötthet.

III. Kliniska tecken som inte utesluter PDD, men som inger diagnostisk tveksamhet

- Samtidig närvaro av ett onormalt tillstånd som i sig kan ge upphov till kognitiv svikt, men som inte bedöms vara orsak till demensen, t ex förekomst av hjärnavbildningstecken på vaskulär(a) lesion(er).
- Okänt tidsintervall mellan uppkomst rörelsesymtom och kognitiva symtom.

IV. Kliniska tecken som indikerar annan orsak eller sjukdom som ger upphov till kognitiv påverkan som, om närvarande omöjliggör en tillförlitlig PDD diagnos

- Kognitiva svikt- och beteende-störningar som endast kan relateras till situationer och tillstånd som karakteriseras av :
 - Akut konfusion som beror på:
 - a. Systemiska sjukdomar
 - b. Läkemedelsreaktion
 - Djup depression enligt DSM IV
- Kliniska tecken på ”möjlig vaskulär demens” enligt NINDS-AIREN kriterier. (demens som kan relateras till cerebrovaskulär sjukdom genom påvisande av fokala neurologiska tecken vid neurologisk status-undersökning, t ex hemipares, sensoriska defekter och påvisande av relevanta tecken till cerebrovaskulär sjukdom vid hjärnavbildning, **OCH** ett samband mellan dessa två tillstånd genom att en av följande gäller: debut av demens inom 3 månader efter ett stroke-insjuknande, plötslig försämring av kognitiva funktioner eller fluktuerande, stegvis progredierande försämring av kognitiva funktioner.

Kliniska diagnoskriterier

OBS! notera ordningsföljd – starkare diagnoskriterier först, svagare efter det – omvänd ordning jmf med övriga kriterier i denna sammanställning:

Sannolik demens vid Parkinsons sjukdom

A: *Kliniska huvudkaraktistika*

Bägge skall vara uppfyllda

B: *Associerade kliniska tecken:*

- Typisk profil av kognitiv profil, defekter med nedsättning av minst 2 av de 4 kärndomänerna (nedsatt uppmärksamhet, som kan fluktuera, nedsatta exekutiva funktioner, nedsatta visuo-spatiala funktioner och nedsatt fri hågkomst, som vanligen förbättras av påminnelse).
- Närvaro av minst ett beteende-symtom (apati, depressions- eller ångest tillstånd, hallucinationer, vanföreställningar, betydande dagtrötthet) stärker diagnosen ”sannolik demens vid Parkinsons sjukdom”, men frånvaro av beteende-symtom utesluter inte diagnosen.

C: *Ingen av grupp III- symtom uppfylls.*

D: *Ingen av grupp IV-symtom uppfylls.*

Möjlig demens vid Parkinsons sjukdom

A: *Kliniska huvudkaraktistika*

Bägge skall vara uppfyllda

B: *Associerade kliniska tecken:*

- Atypisk profil av kognitiv påverkan inom en eller flera kognitiva domäner, t.ex betydande eller impressiv (s k flytande) afasi, eller renodlad

- impräglingrelaterad minnespåverkan (med avsaknad av gynnsam effekt av påminnelse eller i tester med igenkänningsuppgifter) med bevarad vakenhet.
- o Beteende-störningar kan, men behöver inte förekomma.

ELLER

C: Ett eller flera av grupp III-symtom uppfylls.

D: Ingen av grupp IV-symtom uppfylls.

4. Multipel systematrofi (MSA) – reviderade kriterier 2008

Gilman S, Low P.A, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler C.J, Kaufmann H, Klockgether T, Lang A.E, Lantos P.L, Litvan I, Mathias C.J, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning G.K. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. J Neurol Sci 1999; 163: 94-98.

Revidering 2008: Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Durr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees AJ, Poewe W, Quinn NP, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology 2008; 71: 670-676.

Diagnostiken indelas i tre grupper:

I. Definitiv MSA

Kräver neuropatologiska fynd i form av utbredd och riklig förekomst av α -synucleinpositiva gliala cytoplasmiska inklusionskroppar i kombination med neurodegenerativa förändringar i striatonigrala eller olivopontocerebellära strukturer.

II. Sannolik MSA

En sporadisk, progressiv sjukdom hos vuxna (> 30 års ålder), som karakteriseras av:

- Autonom dysfunktion med urininkontinens (defekt blåskontroll förenat med erektil dysfunktion hos män) eller en ortostatisk hypotension med blodtrycksfall inom 3 min i stående med minst 30 mm Hg systoliskt eller 15 mm Hg diastoliskt

Och

- Parkinsonism med dåligt levodopasvar (bradykinesi med rigiditet, tremor eller postural instabilitet)

Eller

- Ett cerebellärt syndrom (gångataxi, med cerebellär dysartri, extremitetsataxi eller cerebellär okulomotorisk dysfunktion)

III. Möjlig MSA

En sporadisk, progressiv sjukdom hos vuxna (> 30 års ålder), som karakteriseras av:

- Parkinsonism (bradykinesi med rigiditet, tremor eller postural instabilitet)

Eller

- Ett cerebellärt syndrom (gångataxi, med cerebellär dysartri, extremitetsataxi eller cerebellär okulomotorisk dysfunktion)

Och

- Minst ett symtom som tyder på autonom dysfunktion (som inte på annat sätt kan förklaras; urinträngningar, inkomplett blåstömning, erektil dysfunktion hos män eller signifikant ortostatiskt blodtrycksfall i stående som inte uppnår gränserna för sannolik MSA)

Och minst ett av följande symtom:

Möjlig MSA-P eller MSA-C

- Babinskis tecken med hyperreflexi
- Stridor

Möjlig MSA-P

- Snabbt progredierande parkinsonism
- Dåligt levodopasvar
- Postural instabilitet inom 3 år från debut av motoriska symtom
- Gångataxi, cerebellär dysartri, extremitetsataxi eller cerebellär okulomotorisk dysfunktion
- Dysfagi inom 5 år från debut av motoriska symtom
- Atrofi av putamen, mellersta cerebellära pedunkeln, pons eller cerebellum påvisad med MRT
- Hypometabolism vid glukos-PET-undersökning (FDG-PET) i putamen, hjärnstam eller cerebellum

Möjlig MSA-C

- Parkinsonism (bradykinesi och rigiditet)
- Atrofi av putamen, mellersta cerebellära pedunkeln eller pons påvisad med MRT
- Hypometabolism vid glukos-PET-undersökning (FDG-PET) i putamen
- Presynaptisk nigrostriatal dopaminerg denervation på SPECT- eller PET-undersökning

Symtom (red flags) som styrker respektive inte styrker MSA-diagnos:

Stödjande symtom

- Orofacial dystoni
- Oproportionell antecollis
- Camptocormia (svår anterior ryggradsflexion) och/eller Pisa-syndromet (svår lateral ryggradsflexion)
- Kontrakturer i händer och fötter
- Inspiratoriska suckar
- Svår dysartri
- Nydebuterande eller eskalerande snarkningar
- Kalla händer och fötter
- Patologiska skratt- eller gråtattacker
- Ryckig, myoklon postural-/aktionstremor

Icke stödjande symtom

- Klassisk pillertrillar-vilotremor
- Kliniskt signifikant neuropati
- Hallucinationer oberoende av medicinering
- Debutålder > 75 år
- Familjeanamnes med ataxi eller parkinsonism
- Svår dysfoni
- Demens enligt DSM-IV
- Vitsubstansförändringar av MS-typ på MRT

5. Progressiv Supranukleär Pares (PSP)

Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Report of the NINDS-SPSP International Workshop. Neurology 1996; 47: 1-9.

Möjlig PSP

Obligata inklusionskriterier:

- Gradvis progressiv sjukdom
- Debut vid 40 års ålder eller senare

antingen

- Vertikal (uppåt eller nedåt) supranukleär blickpares

eller

- såväl förlångsamning av vertikala saccader som betydande postural instabilitet med fall under det första sjukdomsåret
- Inga hållpunkter för andra sjukdomar som kan förklara symtom och fynd

Obligata exklusionskriterier:

- Nyligen genomgången encefalit
- "Alien limb"-fenomen, Kortikal sensorisk defekt, fokalt frontal eller temporoparietal atrofi
- Hallucinationer eller vanföreställningar utan koppling till dopaminerg medicinering
- Kortikal demens av Alzheimer-typ (svår amnesi och afasi eller agnosi, enligt NINCDS-ADRA-kriterier)
- Betydande, tidiga cerebellära symtom eller betydande, tidig, oförklarad dysautonomi (uttalad hypotension och störning av urinvägsfunktioner)

Stödjande kriterier

- Symmetrisk akinesi eller rigiditet, mer proximal än distal
- Onormal nackhållning, framför allt retrocollis
- Dåligt eller inget levodopasvar på parkinsonism
- Tidig dysfagi och dysartri
- Tidiga kognitiv svikt inkluderande minst två av följande: apati, nedsatt abstrakt tänkande, nedsatt verbalt flöde, språkutnyttjande eller ordupprepning, eller frontala disinhibitionssymtom.

Sannolik PSP

Obligata inklusionskriterier

- Gradvis progressiv sjukdom
- Debut vid 40 års ålder eller senare
- Vertikal (uppåt eller nedåt) supranukleär blickpares

och

- Betydande postural instabilitet med fall under det första året med symtom
- Inga hållpunkter för andra sjukdomar som kan förklara symtom och fynd

Obligata exklusionskriterier

- Uttalade, unilaterala parkinsonistiska symtom (bradykinesi)
- Neuroradiologiska fynd avseende skada inom relevanta strukturer (basalganglie- eller hjärnstamsinfarkter, hjärnlobatrofi).
- Whipples sjukdom, påvisad med PCR teknik

Definitiv PSP

Obligata inklusionskriterier

- Kliniskt möjlig eller sannolik PSP

och

- typiska histopatologiska PSP-fynd.

6. Demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB)

McKeith I.G, Dickson D.W, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Neurology 2005; 65: 1863-1872.

1. **Centrala karakteristika** (essentiella för diagnos av möjlig eller sannolik DLB)
 - Demens definierad som progressiv kognitiv svikt, av tillräcklig grad för att påverka förmågan till en normal social eller yrkes-funktion.
 - Påtaglig eller permanent minnesförsämring behöver inte förekomma tidigt i förloppet, men är vanlig med sjukdomsprogression.
 - Defekter i uppmärksamhet, exekutiva och visuo-spatiala funktioner är särskilt framträdande vid neuropsykometriskt test.
2. **Kärnkarakteristika** (två kärnkarakteristika räcker för diagnos sannolik DLB, ett för möjlig DLB).
 - Fluktuerande kognitiv funktion med uttalad variation i uppmärksamhet och vakenhet.
 - Återkommande visuella hallucinationer, som är karakteristiskt detaljerade.
 - Spontana parkinsonism-symtom.
3. **Stödjande symtom** (om ett eller flera av dessa symtom föreligger, tillsammans med ett eller flera kärnkarakteristika, kan diagnosen sannolik DLB ställas. Vid avsaknad av kärnkarakteristikum, räcker ett eller flera stödjande symtom för möjlig DLB. Sannolik DLB-diagnos skall inte ställas på basis av endast stödjande symtom).
 - REM-sömnsbeteendestörning
 - Uttalad neuroleptikakänslighet
 - Lågt upptag av ligand för dopamintransportör i de basala ganglierna med SPECT eller PET
4. **Stödjande symtom** (vanligt förekommande men utan att ha bevisad diagnostisk specificitet)
 - Upprepade fall och svimningar
 - Tillfälliga, oförklarliga medvetandeförluster
 - Uttalad dysautonomi, t.ex. ortostatisk hypotension och urininkontinens
 - Hallucinationer (exklusive synhallucinationer)
 - Systematiska vanföreställningar
 - Depression
 - Relativt bevarade mediala temporallobstrukturer på CT/MRI
 - Generellt låg perfusion på SPECT/PET, med låg occipital aktivitet
 - Lågt upptag på MIBG-myokardskintigrafi
 - Uttalad förlångsamning på EEG med skarpa vågor temporalt
5. **DLB är mindre sannolikt**
 - Med strokeinsjuknande med fokala neurologiska bortfallssymtom eller fynd vid CT/MR undersökning
 - Status- eller undersökningsfynd som påvisar sjukdom eller hjärnlesion som partiellt eller tillfyllest kan förklara den kliniska bilden
 - Om parkinsonism endast uppträder för första gången vid en avancerad fas av demens
6. **Tidsutveckling av symtom**
 - Diagnos DLB skall ställas när demens uppträder före eller samtidigt med parkinsonism (om parkinsonism förkommer). Diagnosen PS med demens skall användas för att beskriva demens vid väl etablerad PS. I samband med forskning definieras tidsgränsen till inom ett år (från demens till parkinsonism).

7. Kortikobasal degeneration (CBD)

Litvan I, Hauw J.J, Bartko JJ et al. *Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1996; 55 (1):97-105.

Watts R.L, Brewer R.P, Schneider J.A, Mirra S.S. *Corticobasal degeneration. In: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Eds R.L. Watts and W.C. Koller. McGraw-Hill 1997 (ISBN 0-07-035203-8).*

Det finns inte ett allmänt diagnossystem för CBD, då den kliniska diagnosen ofta har varit heterogen vad avser de neuropatologiska fynden. Nedan följer ett sammantaget diagnostiskt hjälpmedel för CBD baserat på ovanstående källor.

Huvudkriterier

Akinesi-rigiditets syndrom:

- Bradykinesi, muskeltonusökning, posturala störningar, hypomimik, dysartri.

Kortikala dysfunktionssymtom:

- Apraxi (avseende viss extremitet samt orobuccolingual), kortikal sensorisk okulomotorstörning, astereognosi, dysgrafestesi, nedsatt dubbel simultan känseleliminering, dysfasi, parafrasi, positivt Babinskis tecken.
- Dystoni (flexionsdystoni av övre extremiteter, framför allt distalt)
- Kinetisk-postural tremor
- Myoklonus
- "Alien hand/limb"-fenomen

Bi-kriterier

- Choreoathethos
- Supranukleär blickpåverkan (framför allt störda vertikala saccader mer än följerörelser)
- Cerebellära tecken
- Blefarospasm
- Primitivreflexer påvisbara (frontalt disinhibitionssymtom, snoutreflex, glabellareflex, palmomentalexreflex)

8. Essentiell Tremor (ET)

Deuschl G, Bain P, Brin M et al. *Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. Ad hoc scientific committee. Movement Disord* 1998; 13 (suppl 3): 2-23.

Louis E.D, Ottman R., Ford B, et al. *The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor: Methodologic issues in essential-tremor research. Neuroepidemiology* 1997; 16: 124-133.

Konsensuskriterier:

A. *Definitiv essentiell tremor*

1. Inklusionskriterier:

- Bilateral postural tremor med eller utan kinetisk tremor, omfattande händer och underarmar, som är synlig och bestående
- Duration >5 år

2. Exklusionskriterier:

- Andra onormala neurologiska fynd (förutom tremor och Froments tecken)
- Närvaro av faktorer som är kända att orsaka förstärkt fysiologisk tremor
- Pågående eller nyligen behandling med farmaka som kan ge tremor eller ett abstinensstillstånd
- Direkt eller indirekt trauma mot nervsystemet, inom 3 månader före debut av tremor
- Anamnestiska eller kliniska bevis för psykogena orsaker
- Övertygande bevis för plötslig debut eller bevis för stegvis försämring

B. Sannolik essentiell tremor

1. Inklusionskriterier:
 - Samma som ovan
 - Duration >3 år
2. Exklusionskriterier:
 - Samma som ovan
 - Primär ortostatisk tremor
 - Isolerad rösttremor
 - Isolerad positionsspecifik eller rörelsespecifik tremor
 - Isolerad tung- eller kindtremor

C. Möjlig essentiell tremor

1. Inklusionskriterier:
 - Typ 1: A. Personer som uppfyller kriterier för definitiv eller sannolik essentiell tremor men som uppvisar andra neurologiska tillstånd (parkinsonism, dystoni, myoklonus, perifer neuropati, RLS). B. Personer som uppfyller kriterier för definitiv eller sannolik essentiell tremor men som uppvisar andra neurologiska symtom av oklar signifikans
 - Typ 2: Isolerad tremor av oklar relation till essentiell tremor
2. Exklusionskriterier:
 - Samma som nr 2-4 under definitiv essentiell tremor

The Washington Heights Essential Tremor kriterier:

Definitiv Essentiell Tremor:

1. Vid undersökning, A+2; postural tremor i minst en arm (huvudtremor kan också förekomma men är otillräcklig för diagnos)
2. Vid undersökning krävs
 - a) en 2-gradig kinetisk tremor (se nedan) vid minst fyra rörelser (enligt tremor bedömningen nedan) eller
 - b) en 2-gradig kinetisk tremor vid ett moment och en 3-gradig kinetisk tremor vid ett andra moment
3. Om anamnestiskt tremor finns i den dominanta handen/armen, skall tremorn interferera med minst en aktivitet under daglig verksamhet (ADL; äta, dricka, skriva, använda handen). Om det vid undersökning inte påvisas tremor, bortses från anamnesen.
4. Mediciner som kan orsaka tremor, hypertyreos, alkohol eller dystoni är inte etiologiska faktorer.
5. Icke psykogen tremor (bisarra hållningar/uttryck, inkonsistens, avledbarhet eller andra psykogena förtecken vid undersökning).

Tremorbedömning:

Gradering görs efter standardiserade rörelser och göromål (hälla vatten från ett glas till ett annat glas med raka sträckta armar; ta vatten med sked ur glas; dricka vatten ur glas; finger-näs-test; rita en spiral på papper (utan stöd mot underlaget).

0 = Ingen påvisbar tremor

1 = Liten amplitud, knappt synlig/förnimbar; eller intermittent närvarande

2 = Moderat amplitud (1-2 cm) och är vanligen förekommande. Klart oscillatorisk rörelse.

3 = Stor amplitud (>2 cm); betydande tremor, ryckiga rörelser/tremor; svårigheter att genomföra uppgifter (t.ex. spill, svårigheter att nå fram till papper med penna).

Sannolik Essentiell Tremor:

1. Närvaro/frånvaro av en 2-gradig postural tremor
2. A. Samma som nr 2 ovan (definitiv ET). B. Huvudtremor
3. Tremor i dominanta handen som eventuellt påverkar minst en daglig aktivitet

4. Medicinering, hyperthyroidism, dystoni eller alkohol utgör inte potentiella etiologiska faktorer
5. Icke-psykogen tremor

Möjlig Essentiell Tremor:

1. påvisande av en 2-gradig kinetisk tremor vid 3 olika rörelser

II. Handlingsplan

1. Handlingsplan vid konfusion

Konfusion (Delirium–Akut konfusion–Akut psykoorganiskt syndrom) F05.9

Karakteristika/symtom: Störd uppmärksamhet och koncentrationsförmåga. Omtolkning av sinnesintryck. Motorisk hypo- eller hyperaktivitet. Nutid och förfluten tid, minnen och framtid blandas samman. Patienten kan uppleva sig vara på flera olika platser samtidigt.

Behandling: Underliggande orsaker eftersöks, identifieras och behandlas: Kontrollera saturation och cirkulation. Sänk alltid eventuell feber. Uteslut urinretention. Mycket vanliga utlösande faktorer är farmaka, intoxication, metabola rubbningar (diabetes, elektrolytrubbningar), skalltrauma, infektioner (UVI, ÖLI, pneumoni, sepsis, meningit och encefalit), CNS-lesion och störd cirkulation. God omvårdnad i lugn miljö och försök undvika ljud i angränsade utrymmen: Ljus i rummet men ej skarpt ljus. Ta bort överflödiga föremål eller föremål som kan ge upphov till feltolkningar, lagom mycket stimuli. Lämna inte patienten ensam längre perioder. Undvik onödiga förflyttningar. Begränsa antalet personer som har med patienten att göra. Sök ögonkontakt vid samtal och presentation vid varje ny kontakt, med information om var patienten befinner sig och varför. ”Jag-stödande” förhållningssätt. Informera i varje steg om vad som skall ske vid eventuella ingrepp och förflyttningar. Tala tydligt, konkret och en sak i taget.

Uteslut alla läkemedel som är möjliga att undvara: Vanliga utlösande farmaka, om nyinsatta, är antiparkinsonmedel, analgetika, antikolinergika, antiepileptika, antihistaminer, benzodiazepiner, betablockerare, digitalis, diuretika, kortisonpreparat, NSAID-preparat, neuroleptika, tricykliska antidepressiva.

Behandla orostillstånd/sömnrubbning/lätt agitation: Bekräfta patienten – ”följ” patienten i förvirringen. Argumentera eller diskutera inte. Undvik konfrontation och aggressioner. En-två kapslar Heminevrin[®] à 300 mg alternativt M. Heminevrin[®] 50 mg/mL 6-10 mL.

Behandla psykotiska symtom: Se nedan. Anhöriga informeras om att tillståndet kan hävas och att innehållet i konfusionen är ointressant.

Uppföljning: Patienterna har fragmentariska minnen av konfusionen och detta är fortsatt förvirrande och skrämmande. Patienter upplever oro för vad som hänt med skamkänslor, ofta skuld-känslor och fortsatt rädsla för framtiden.

2. Handlingsplan vid psykos

Organisk hallucinos (F06.0 + Y 46.7 utlöst av antiparkinsonmedel).

Karakteristika/symtom: Typiskt med förstadier: Livliga drömmar, mardrömmar, illusioner, systematiska vanföreställningar och hallucinos. Konfusion kan föregå psykos, ibland ses övergångsfaser. Synhallucinoser är vanligen ljudlösa, mycket tydliga och välformade (bilder och filmer som spelas upp). Hörselhallucinos är mest typiskt för depression och inte antiparkinson-farmakaframkallat. Underliggande riskfaktorer är hos yngre sömnrytmrubbning och parasomnier som REM-sömn-beteenderubbning (RBD), hög antiparkinson-medicinering, depression och polyfarmaci. Hos äldre är det lång sjukdomsduration och svårighetsgrad, samt förekomst av kognitiv svikt och demensriskfaktorer.

Behandling: Eliminera aggraverande faktorer och minska antiparkinson-medicinering. Underliggande orsaker eftersöks, identifieras och behandlas: Uteslut infektion, elektrolytrubbning, annan somatisk åkomma, som vid konfusion. Kontrollera saturation och cirkulation. Sänk alltid

eventuell feber. Uteslut urinretention. Mycket vanliga faktorer är farmaka, intoxication, metabola rubbningar (diabetes, elektrolytrubbningar), skalltrauma, infektioner (UVI, ÖLI, pneumoni, sepsis, meningit, encefalit), CNS-lesion och störd cirkulation.

God omvårdnad i lugn miljö: Som vid konfusion. Uteslut alla läkemedel som är möjliga att undvara: Vanliga utlösande farmaka, om nyinsatta, är antiparkinsonmedel, analgetika, antikolinergika, antiepileptika, antihistaminer, benzodiazepiner, betablockerare, digitalis, diuretika, kortisonpreparat, NSAID-preparat, neuroleptika och tricykliska antidepressiva.

Minska antiparkinsonmedicinering: Minska dosen eller sätt ut i följande ordning (var uppmärksam på malignt neuroleptikasyndrom-utveckling): 1. antikolinergika, 2. amantadin, 3. MAO-B-hämmare, 4. dopaminagonister, 5. COMT-hämmare.

Om otillräcklig effekt inom något dygn: 6. halvera levodopadosen. Behandla kvarvarande hallucinos och psykos:

1. K. alt. M. Heminevrin[®] 300 mg tn.
2. Om mycket orolig: Inj. eller T. Stesolid 5 mg.
3. Om mycket hallucinos: T. Seroquel[®] (quetiapin) 25 mg till natten (1:a hand) T. Leponex[®] (klozapin) 25 mg (2:a hand).

Behandling med quetiapin

Börja med 25 mg, vanlig slutdos är 50-160 mg. God effekt som liknar klozapin. Ibland ses viss försämring av motorisk funktion vid doser >100 mg och hos dementa. Cirka en tredjedel av patienterna har ingen eller otillräcklig effekt, då lönar det sig att pröva klozapin. Biverkningar: sedering, hypotension.

Behandling med klozapin

Börja med 6.25-12.5 mg till natten, vanlig slutdos är 25-50 mg. Kan ges i endosförfarande på denna indikation (annan dosering än i FASS). Effektivt, förvärrar ej motoriska symtom. Skall inte tas tillsammans tas med andra benmärgstoxiska preparat (mirtazapin). Biverkningar: Risk för leukopeni, agranulocytos 0.4-2 %. Regelbundna blodprovskontroller är nödvändiga (anmäl till klinik som har rutiner för provtagning). I övrigt sedering, hypotension, hypersalivation, konfusion och myokardit. Eosinofil myokardit har rapporterats och regelbundna EKG-undersökningar rekommenderas i FASS. Man bör inleda behandling på sjukhus pga risk för mycket uttalad sedering som kan förekomma vid engångsdoser redan på 6.25-12.5 mg.

Andra farmaka

Zyprexa[®] (olanzapin) och Risperdal[®] (risperidon) ger försämrad motorisk funktion och är ej att rekommendera.

Kolinesterashämmare (Aricept[®], Exelon[®]), vid samtidig demens, kan vara effektiva på hallucinos, studier pågår.

Anhöriga informeras om att tillståndet kan hävas och att innehållet i psykosen är irrelevant. *Uppföljning:* Patienterna har fragmentariska minnen av psykosen och detta är fortsatt förvirrande och skrämmande. Patienter upplever oro för vad som hänt med skamkänslor, ofta skuldskänslor, och fortsatt rädsla för framtiden.

III. Referenser

1. Andra Guidelines, översikter, länkar

American Academy for Neurology, guidelines 2006

<http://aan.com/professionals/practice/guidelines/PD>

Danska terapiråd

<http://www.danmodis.dk>

European Federation for Neurology, guidelines 2006

http://www.efns.org/files/guideline_51.pdf

http://www.efns.org/files/guideline_52.pdf

Läkemedelboken 2006/2007 Parkinsons sjukdom

http://www.apoteket.se/content/1/c4/78/27/Neurologi_3.pdf

Tyska guidelines (Deutsche Gesellschaft für Neurologie)

<http://www.dgn.org/221.0.html>

National Institute for Health and Clinical Excellence

<http://www.nice.org.uk/guidance/CG35/guidance/pdf/English>

Norska terapiråd – Intressegruppen för Parkinsons sjukdom i Norge

www.parkinson-gruppen.org

Movement Disorders Virtual University (We Move professional site)

<http://www.mdvu.org/library/disease/pd/>

UK Parkinson's disease society guidelines for GPs

http://www.parkinsons.org.uk/shared_asp_files/uploadedfiles/

Royal College of Physicians

<http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/pd/index.asp>

Cochrane Reviews on Parkinson's disease

<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/>

PD innehåll i följande publikationer i CR: Reviews 1998 Issue 3; Reviews 1999 Issue 1; Reviews 1999 Issue 2; Reviews 2000 Issue 2; Reviews 2001 Issue 1; Reviews 2001 Issue 2; Reviews 2001 Issue 3; Reviews 2002 Issue 3; Reviews 2003 Issue 1; Reviews 2003 Issue 2; Reviews 2004 Issue 4; Reviews 2005 Issue 3; Reviews 2006 Issue 1
Protocols 1997 Issue 3; Protocols 1998 Issue 2; Protocols 2003 Issue 2; Protocols 2005 Issue 3; Protocols 2005 Issue 4; Protocols 2007 Issue 1.

Ämnen genomgångna i Cochrane Review/Protocols

Acupunctur; Amantadine for dyskinesia; Amantadine; Anticholinergics; Beta-blocker therapy for tremor; Bromocriptine; Bromocriptine versus levodopa in early; Cabergoline for levodopa-induced complications; Cabergoline versus bromocriptine; Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications; Cholinesterase inhibitors; Deep brain stimulation of subthalamic nucleus; Early combination therapy with levodopa and dopamine agonist for preventing motor fluctuations; Lisuride for levodopa-induced complications; Lisuride versus bromocriptine for levodopa-induced complications; Monoamine oxidase B inhibitors for early; Non-pharmacological therapies for dysphagia; Occupational therapy; Pergolide for levodopa-induced complications; Physiotherapy; Physiotherapy versus placebo or no intervention; Pramipexole for levodopa-induced complications; Pramipexole versus bromocriptine for levodopa-induced complications; Rasagiline for levodopa-induced motor complications; Ropinirole for levodopa-induced complications; Selegiline compared to other agent; Speech and language therapy for dysarthria; Therapies for depression; Treatment of dementia; Treatment of psychosis.

2. Utvalda källreferenser

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006; 3: 235-45.

Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord.* 2005; 523-39.

Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2006; 11: 1186-202.

Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 1170-85.

Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, Ondo W, Pahwa R, Poewe W, Troster AI, Uitti R, Voon V. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord.* 2006; 21 Suppl. 14: 171-96.

Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol.* 2003; 10: 595-604.

- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65(12): 1863-72.
- Moro E, Lang AE. Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6(11): 1695-705.
- Movement Disorder Society. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord*. 2002; 17 Suppl 4: 1-166.
- Nutt JG, Wooten GF. Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1021-1027.
- Pinto S, Ozsancak C, Tripoliti E, Thobois S, Limousin-Dowsey P, Auzou P. Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004; 9: 547-56.
- Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66(7).
- Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 2002; 359(9317): 1589-98.
- Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006; 1: 75-86.