

Läkemedelsbehandling vid Parkinsons sjukdom

– Bakgrundsdokumentation

Svenska riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom är upprättade av SWEMODIS, Swedish Movement Disorder Society.

Dokumentet publiceras i *Information från Läkemedelsverket* efter särskilt tillstånd från SWEMODIS styrelse.

Liksom andra artiklar publicerade i *Information från Läkemedelsverket* under rubriken ”Bakgrundsdokumentation” är riktlinjerna att betrakta som ett enskilt manuskript, vars budskap inte nödvändigtvis delas av expertgruppen i sin helhet.

Svenska riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom

Upprättade av SWEMODIS Swedish Movement Disorder Society Oktober 2007

Förkortningar

CBD	Kortikobasal degeneration
β-CIT	beta-CIT (2-β-karbometoxy-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, Magnetresonanstomografi
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 thalamuskärnan

A. Inledning

I. Bakgrund, SWEMODIS

1. Syfte med riktlinjer

Svenska riktlinjer för utredning och behandling vid Parkinsons sjukdom är rekommendationer som avser att underlätta handläggningen 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.

Anvisningarna är inte i strikt mening uppställda enligt EBM- (evidensbaserad medicin) analyser, utan 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 bland annat 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 F. 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, Överläkare, Neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping.

Ann-Kathrine Granérus, Professor em, Avd. för Geriatrik, Hälsouniversitetet, Linköping.

Björn Holmberg, Överläkare, Neurologiska kliniken, Sahlgrenska Akademien, Göteborg.

Ann Marie Janson Lang, Docent, Karolinska Institutet, Stockholm.

Bo Johnels, Universitetslektor, Neurologiska kliniken, Sahlgrenska Akademien, Göteborg.

Jan Linder, Överläkare, Neurocentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

Per Odin, Professor, Klinik für Neurologie, Klinikum-Bremerhaven, Tyskland.

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 kommer att revideras och uppdateras fortlöpande.

4. Restriktioner och begränsningar

I texten skrivs preparatnamn med substansnamn (generika) respektive försäljningsnamn. Generika med substansnamn som försäljningsnamn anges med versaler (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.

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 femtiotal olika sjukdomar kan i någon fas av sjukdomen ge upphov till parkinsonism. Feldiagnostik är vanligt, mellan 5 och 20 % (hos specialist).

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. Typ-exempel 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 stenosis 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, till exempel 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 dysau-

tonomier 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 F. 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 mediceringseffekt". 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 medicering är liktydigt med att symtomen orsakas av PS. Ett stort antal patienter med atypiska parkinsonistiska tillstånd får ibland betydande symtomlindring av medicering 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.

2. Utredningsgång

Diagnostiken av basalgangliesjukdomar är till stor del klinisk – igenkännande och påvisande av symtom – *hypokinesi*, *rigiditet* eller *vilotremor* 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 med avseende på att identifiera eventuella för PS inklusions- respektive exklusionskriteriefynd.

inga enskilda undersökningar eller laboratorieprover kan entydigt fastställa PS. Flertalet undersökningar avser att utesluta andra tillstånd. Atypiska eller

Tabell I.

Typiska symtom	
Unilateral symtomdebut	Vilotremor , som minskar vid aktivitet och inte är läges- eller positionsberoende.
Hypokinesi (minskad mängd rörelser) Bradykinesi (förlångsamning av rörelse)	Rigiditet (otillräcklig muskulär agonist/antagonist-relaxation vid passiv rörelse, lika i hela rörelseområdet, så kallad blyrörsrigiditet). Kugghjulsrigiditet (= tremor och rigiditet tillsammans).
Kliniskt status – komplett neurologiskt status. Eftersök inklusions- och exklusionssymtom	För PS misstänkta symtom, till en början unilaterala och intermittenta, övergående till konstanta symtom
Allmän rörelseförmåga – observera patient i vila, och vid specifika rörelser bl.a. finger- handrörelser, samt tal- och ögonrörelser.	Successivt tilltagande förlångsamning och upphakningar vid upprepade rörelser (exempelvis pronation/supination, fingerrörelser, normala ögonrörelser men långsamma).
Uppresning från stol, gång med vändning.	Påverkad initiering av gång; uppsplittrad vändning (defekt rotation av axlar över höfter); kort steglängd, tendens till tåisättning; nedsatt armpendling.
Tremoranalys i vila, positioner och rörelser (finger-näs-test + finger mot rörligt föremål).	Vilotremor som dominerar över andra former, och som minskar vid aktivitet.
Bedöm balansfunktionen – pulltest och tandemstående/gående.	Påverkad balans med propulsion och skyddsreflex steg.
Faktorer som talar emot Parkinsons sjukdom – symtomdebut första året	
Symmetriska symtom vid debut.	Snabb progress: < 12 månader till stadium 3 enligt Hoehn & Yahr.
Upprepade, oförklarade fall tidigt i sjukdomen.	Betydande dysautonomi: urin/faeces-inkontinens, urinretention, impotens, ortostatism med symtom.
Dåligt levodopasvar	Kortikala bortfallssymtom: afasi, akalkuli, agnosi, apraxi, kortikal sensorisk defekt, neglekt, primitiva reflexer.
Vaksamhet vad avser diagnos, om debut	
Utan tremor	Med enbart gångsvårigheter
Tidig postural instabilitet	

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. Stödande 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 pre-synaptiska dopaminsystemet och/eller det post-synaptiska 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 post-synaptisk 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.
- Två till 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 fastant) eller apomorfintest (1,5–4,5 mg subkutan efter Motilium-premedicinering) kan påvisa mediceringseffekt (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 medicineri i cirka två till tre 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, anamnesticiskt 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 följdtilstånd till PS kan undvikas.

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

Därutöver finns det löslig levodopa (Madopark Quick). De lösliga tablettorna 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 fem 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 enzyminhämmare 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 tre gånger 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 F. 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. Från september 2007 utgår inte läkemedelsförmån för denna behandling.

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 anti-parkinsonseffekt. En viktig skillnad mellan preparaten är den biologiska halveringstiden. En annan skillnad gäller kemisk struktur – en del har ergotstruktur, andra så kallad non-ergotstruktur och detta har betydelse för biverkningsbildningen. Under 2007 introduceras rotigotin, som tillförs med plåster percutant; apomorfin ges som subkutan injektion eller infusion; övriga agonister ges peroralt.

Alla dopaminagonister har liknande biverkningar: illamående, ortostatisk hypotension, yrsel, psykotiska symtom och perifera ödem. Vid insättandet kan licensmedlet Motilium (domperidon) 10–20 mg × 3 vara effektivt för att lindra dessa besvär. Preparatet behövs vanligen under någon månads tid. 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 hjärtklaffibros.

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 medikation, inklusive levodopa. Patienter som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnnattacker

Tabell II.

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	68–112	ergot
pramipexol	Sifrol	8–12	non-ergot
ropinirol	Requip	6	non-ergot
Rotigotin	Neupro	6–8 (percutan administration)	non-ergot

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 pröva en dopaminagonist med annan kemisk struktur. Under 2006–2007 kommer varningstriangelmärkning att försvinna från alla läkemedelsförpackningar och det är läkarens ansvar att informera och patientens ansvar vid framförande av fordon att bedöma om sin lämplighet att framföra fordon vid detta tillfälle.

Fibros

Ergotpreparat kan förorsaka fibros, såväl pleurala, pulmonella, som retroperitoneala. Det är sannolikt affinitet till en serotoninreceptor-subtyp av ergotkomponenten, som leder till fibroblasttillväxt. Efter rapporter om att ergot-dopaminagonisten pergolid (Permax, licensmedel på svenska marknaden) haft samband med hjärtklaffibros, har fortsatta studier skett. Resultatet är att misstankar föreligger om att även kabergolin kan orsaka hjärtklaffibros. Läkemedelsverket rekommenderar i detta följande:

- Indikationen för behandlingen med kabergolin inskränks till att endast vara ett alternativ när behandling med andra parkinsonläkemedel, inte har effekt eller när patienten inte tolererar dessa.
- Kabergolin ska inte användas om patienten har hjärt- eller lungproblem, inklusive skada på hjärtklaffarna.
- En hjärtutredning som innefattar så kallad ekkokardiografi av hjärtat ska utföras före start av behandlingen och regelbundet därefter.
- Behandlingen ska avbrytas om skada på hjärtklaffarna upptäcks.

Terapi med penna/pump: Apomorfin

Apomorfin är den dopaminagonist som har en anti-parkinsonseffekt som är mest jämförbar med levodopa. Apomorfin ges som subkutana injektioner med injektionspenna (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 fem till tio 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 symptomatologi 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”-symptomatologi, bifasiska dyskinesier med flera. 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.

Effekten av apomorfin- och Duodopa-infusion har inte direkt jämförts i studier men kliniska erfarenheter talar för att effekterna är relativt likvärdig. 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.

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 tre 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. Det pågår kliniska studier med denna frågeställning.

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

Tolkapon (Tasmar) drogs på grund av hepatotoxicitet från marknaden 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 tolv månaderna, därefter var fjärde vecka under sex månader och därefter var åttonde 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 (Eldepryl och Selegilin) finns sedan tidigt 90-tal på marknaden och under 2006 har rasagilin (Azilect) introducerats. Det senare medlet är registrerat för monoterapi och tilläggssterapi men läkemedelssubventionering 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 symptomatologin 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 vore en additiv effekt att förvänta och resultatet 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 nedbrytningprodukter 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. Rasagilin-effekten 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 och de kliniska studier med rasagilin som pågår kan komma att ge mer information.

5. NMDA-antagonister

Amantadin finns tillgängligt som ex tempore-beredning (amantadin hydroklorid ATL, kapslar 50 mg) och som licensförskrivning (Symmetrel, kapslar 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 markanden finns memantin (Ebixa), en NMDA-receptor-antagonist utan antikolinerg effekt som är registrerat för mild-måttlig demens av Alzheimer-typ. Studier pågår för indikation vid PS med effekt på dyskinesier respektive demenssymtom.

6. Antikolinergika

Antikolinergika (Akineton, Pargitan, Pargitan Mite) 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, Hibernol, Nozinan, Risperdal, Siqualon, Stemetil, Trilafon, Truxal, Zeldox, Zyprexa.

Övriga medel med antidopaminerga effekter:

Aldomet, Primperan, Propavan.

Medel som ger sämre upptag eller annan minskad levodopaeffekt:

Framför allt 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 levodopaeffekt. I låg dos kan ErcoFer, 60 mg ges × 1 till natten, alternativt injektion Venofer 20 mg/mL, 5 mL intravenöst × 5–10 ges, eller Cosmofer 50 mg/mL, 2 mL iv eller im.

Kolinesterashämmare: Aricept, Exelon, Reminyl. Kan ge parkinsonism hos patienter som inte har pågående antiparkinsonmedicinering, 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.

Eldepryl, Selegilin, Azilect: skall inte kombineras med opiater till exempel 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 (amitriptylin): 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 beaktas 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 överrörlighet som skulle kunna äventyra sårläkning och eventuella 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. 9.

Vid speciella operationer (total gastrektomi eller omfattande tarmoperationer) kan subkutan apomorf-infusionsbehandling övervägas men bör sättas före operation. Eventuellt kan rotigotin vara ett alternativ, undersöks i pågående studier.

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, en till

två stycken 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 levodopadoser som från motsvarande doseringstillfälle före operationsdagen. Gör uppehåll med alla övriga medel.

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 nervcells bortfallet. 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 på grund av de delvis negativa kompensatoriska mekanismer som utvecklas under den tidiga sjukdomsfasen. Tidig terapi, som ökar tillgängligheten av dopamin oavsett farmakologisk mekanism, minskar den negativa compensationen och är sannolikt gynnsam.

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 antiparkinsonseffekt. 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 (överörlighet). Tre till fyra doser levodopa är oftast lämpliga med ett depotpreparat 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 överörlighet. Har en gång överörlighet 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,

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.

så kallade fluktuationer. Ett i diagnostiskt syfte genomfört levodopa-test kan hos unga patienter innebära en så kallad priming effekt för dyskinesier och bör undvikas.

Efter några år kan patienten under dagen komma att kastas mellan perioder av överörlighet och perioder med akinesi, tremor, dystonibesvär, gångstörning och balansosäkerhet, det så kallade "on-off"-syndromet.

Behandlingen bör inriktas mot att åstadkomma besvärsfrihet och samtidigt förhindra eller fördröja utvecklingen av överörlighet 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.

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 MAOB-I, med var för sig relativt låga doser, men med farmakologiskt överlappande halv-

eringstider 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 × 3) vara av värde.

Dopaminagonist kan vara att föredra vid kvarstående dystoni.

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

Förekommer symtomfluktuationer bör dygnsdosen levodopa fördelas på fler doseringstillfällen, se nedan avsnitt 2. Tillägg av COMT- eller MAO-B-hämmare (entakapon, Comtess, Stalevo, tolkapon, Tasmarr, selegilin, Eldepryl, Selegelin, rasagilin, Azilect) eller dopaminagonist i låg dos (pramipexol, Sifrol 1–2 mg/dag eller ropinirol, Requip, 3–12 mg/d) kan prövas. Uppmuntra till fysisk träning och till anti-stressteknik.

Tabell III. 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 symtomlindring. Rasagilin, 1 mg/dag är registrerat för monoterapi, men läkemedels-subventionering utgår för närvarande inte.	Tillräckligt att börja med non-ergotpreparat: 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 prövas. 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 × 3–4 har uppnåtts. Utvärdera effekten efter två till tre månader. Fortsatt upptritering av doserna bör ske med försiktighet med hänvisning till risk för dyskinesier. Överväg snar komplettering med COMT-I.

Tabell IV. Förslag till behandlingsstart – medelålders patient.

Vid föga funktionshämmande symtom	Vid funktionshämmande symtom	Vid funktionshämmande symtom
Alternativ	Alternativ	Alternativ
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 för närvarande inte.	Start med levodopa: Fördela dygnsdosen levodopa över tre till fem tillfällen. Undvik doser högre än 500 mg levodopa/dag; risk för hyperkinesier och psykisk påverkan. Vid intolerans (illamående, ortostatism), sänk takten i dosupptrappningen. Vid illamående trots försiktig dosering, pröva tillägg av domperidon 10 mg 2 × 3 i en månad, licenspreparat.	Start med dopaminagonist: Pramipexol, 1–2 mg/dag, eller ropinirol 3–12 mg/dag, upptrappning enligt FASS. Vid intolerans (illamående, ortostatism), sänk takten i dosupptrappningen eller byt preparat. Vid illamående trots försiktig dosering, pröva tillägg av domperidon, 10 mg 2 × 3 under någon tid, licenspreparat.
	Tillägg av dopaminagonist kan prövas om man inte uppnår tillräcklig symtomreduktion med levodopa enligt ovan. Levodopadosen kan då ofta sänkas något.	Tillägg av levodopa prövas vid otillräcklig symtomreduktion med dopaminagonist.

Om otillräcklig symtomlindring vad avser parkinsonismen, pröva 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 F. 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.

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

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 F I.), men diagnostiska problem kan också uppstå hos en äldre person med stela leder, senil tremor, avtagande minnesfunktioner med mera.

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 funktionshindrande 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 × 1, en dos som sedan successivt ökas till tre till fyra 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 cirka två månaders uppträning

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 F 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 två till fem 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 så kallat dosglapp (engelsk terminologi ”wearing off”). Överdoseringsymtom till exempel 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 prövas 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.

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

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

4. Terapi vid kvarvarande symtom

Tremor

Behandlingen av tremor bör inrikta sig på *de facto* 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.

Tabell V. Behandlingsförslag – Dosglapp.

Alternativ	Alternativ	Alternativ	Alternativ
Fördela dygnsdosen levodopa över fler medicineringstillfällen (dosfraktionering).	Lägg till enzymhämmare (COMT-I, MAO-B-I). Risk för ortostatism och psykisk påverkan. Vid cirka 400 mg levodopa/dygn sällan behov för dosreduktion, men vid 600–800 mg/dygn ofta behov av sänkning för att undvika hyperkinesier/överdoseringssymtom.	Tillägg eller dosökning av dopaminagonist kan prövas, levodopadosen bör då samtidigt sänkas för att undvika hyperkinesier och andra överdoseringssymtom. Intermittent apomorfininjektion vid behov.	Vid återkomst av parkinsonism (underdoseringssymtom) nattetid. Pröva tillägg av 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.

Tabell VI. Behandlingsförslag – "On-off"-syndrom.

Alternativ	Alternativ	Alternativ	Alternativ
		Vid uttalade motoriska "on-off"-problem	Vid mer betydande förekomst av hyperkinesier
Fördela levodopadoserna till varannan timme under dagen ("hyperfraktionerad dosering"). Ge stödmedicinering 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.	Pröva vattenlöslig levodopa eller apomorfinpenna som "räddningsmedicinering".	Uteslut överdosering. Tillägg av amantadin kan övervägas om ordinarie medicinering inte kan sänkas. Amantadin ökar risken för hallucinos.
<i>Vid frånvaro av kognitiva problem:</i>		<i>Vid kognitiva problem:</i>	
Pröva att minska levodopadosen och öka dopaminagonistdosen. Agonistdoserna kan behöva fördelas över dygnet.		Minska medicinering (agonister, nedbrytningshämmare). Sätt ut preparat med antikolinerg effekt.	

Tabell VII.

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 *de facto* 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.

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 medicinilan 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 en till fyra 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, till exempel 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, till exempel 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".

Tabell VIII.

Intermittenta symtom	Frekventa symtom med intermittent funktionsstörning	Svår funktionsstörning
Pröva vattenlöslig levodopa eller apomorfinpenna som "räddningsmedicin".	Pröva 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.

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, dystonijukdom och PD, samt demenser och myoklonier. Därtill kommer olika farmakologiska effekter som till exempel "on-dystonier" samt olika former av hyperkinesier. Rena biverkningar bör också beaktas, till exempel centralt antikolinergt syndrom, serotonin syndrom, med flera.

Remiss bör avgå till specialiserade enheter för rörelsesjukdomar, 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 Apogo 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 antiparkinsonbehandlingen, 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.

En strategi som används ibland är att koncentrera medicineringen under ett antal timmar under dagen/dygnet med tillfredställande symptomlindring 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 tio års sjukdom har kognitionen visats försämrad hos två tredjedelar av patienterna, mestadels av relativt lindrig grad, medan cirka en tredjedel 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, till exempel infektion.

Antikolinergika skall inte ges till äldre med PS, bland annat på grund av 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 F. II. 1.

3. Hallucinationer

Syn- och hörselhallucinationer kan förekomma som biverkan vid behandling med samtliga antiparkinsonfarmaka. Hörselhallucinationer förekommer dock framför allt vid depression. Förekomsten av hallucinationer kan vara dosberoende och är i princip reversibla. Vid behandlingsrefraktära eller spontana hallucinationer hos en patient med parkinsonism skall DLB misstänkas (se nedan).

Behandlingen vid hallucinationer består i första hand i att avlägsna den utlösande faktorn, det vill säga 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 F. I. 5.

4. Demens

Kombinationen parkinsonism och demens leder till differentialdiagnostiska problem, såsom Alzheimers sjukdom (AD), progressiv supranukleär pares (PSP) och demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB) (se D. IV. och F. I.). 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 sex månader och en nedsättning av den kognitiva funktionen som leder till störning i den dagliga livsföringen är viktigt att ha i åtanke i differentialdiagnostiskt hänseende.

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 bland annat 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 F. 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 två till tre 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 cirka 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 tankeinhåll 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 (självskattning) 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 sex 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 serotoninåterupptagshämmare är bättre tolererade av patienter med PS men behandlingseffekten kommer senare, oftast först efter fyra till sex 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 noradrenalinåterupptagshämmare har kliniskt visat sig vara mer verksamma hos parkinsonsjuka patienter. Exempel: venlafaxin (Efexor) med långsam upptitrering till 75 mg × 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, det vill säga 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, till och med 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 med flera. Det är värdefullt att komplettera med så kallade "ångestskalor" för diagnostik, svårighetsgrad eller behandlingseffekt, till exempel 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 (Absenor, Ergenyl, Orfiril) i doser på 750–1500 mg/dag men biverkan i form av tremor kan begränsa 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/dystoniasymtom.

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 %. Elektronisk dysfunktion i utrustningen är sällsynt men kan förekomma, med behov av reoperation, exempelvis genom elektrodfraktur eller brott på förlängningskabel. Batteriet varar, som regel, i tre till fem år beroende på använda stimulatorinställningar. DBS-biverkningar är till stora delar beroende på hur patienter selekteras och hur väl placerad elektroden är, optimering av inprogrammeringen samt den postoperativa medicineringens injustering. 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 karakteriseras 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 på grund av aktivering av närliggande banor) alternativt kontralateral muskelsvaghet (sannolikt på grund av inhibition av närliggande banor),
2. talrubbning (dysartri),
3. sväljningssvårigheter,

Tabell IX.

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

4. kognitiv försämring kan förekomma (ökad risk vid preoperativ kognitiv svikt). Som regel är dessa biverkningar accentuerade av preoperativt förekommande symtom.

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 pre-operativ neuroradiologisk 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 hjärtpacemaker.

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 psykosymtom.

3. Målpunkter för DBS

Se Tabell X.

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.

- 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 stimulatorns elektronik. Det finns en risk att inopererade kablar fungerar som radioantennor, 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 narkosynpunkt 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) stimulatorn 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 monopolär diatermi. Måste monopolär 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 parkinson-

Tabell X.

	Indikationer	Kontra-indikationer	Förväntade effekter	Stimuleringsbiverkningar ¹
Ventrolateral thalamus Nucleus ventralis intermedius, (ViM)	Medicinresistent tremor vid PS.	Absoluta: Förmaksstyrd hjärtpacemaker. Relativa: Ålder > 75–80 år. Talrubbing (måttlig–uttalad). Kognitiv svikt.	70–90 % tremorreduktion.	Domningar/paresesier. Talpåverkan. Capsula interna-effekter.
Nucleus subthalamicus (STN)	Komplikationsfas med fluktuationer ("on-off"-svängningar). UPDRS total score > 25 poäng i "off"-fas. Levodopa-responsivitet. Total medicinförbrukning > 2000 mg levodopa-ekvivalenter/dygn.	Absoluta: Förmaksstyrd hjärtpacemaker. Demens. Uttalad hjärnatrofi. Relativa: Uttalade autonoma symtom. Psykosymtom. Kognitiv svikt. Talrubbing (måttlig–uttalad). Hög ålder.	Jämnare rörlighet med minskade fluktuationer. Tremor-reduktion. Minskat medicinbehov med cirka 50–60 %. Symtomförbättring i "off" med cirka 50 %.	Dyskinesier. Tal- och sväljningssvårigheter. 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 i "off" med cirka 30 %. Ingen medicinreduktion.	Synfältspåverkan. 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 stimulatorinställningar.

relaterade orsaker, andra åldersrelaterade orsaker, parallella sömnstörningar och depression, men också om biverkningar av läkemedel. Till de vanligare sömnproblemen hör REM-sleep behaviour disorder (RBD, cirka 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 antiparkinsonläkemedel. Plötsligt insomnande, S-O-S (Sudden onset of sleep) förekommer och förstärks av antiparkinsonläkemedel, 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. Misstänks antiparkinsonmedicinerna medverka, kan det bli aktuellt att sätta ut selegilin, Eldepryl/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, till exempel mirtazapin, Mirtazapin/Remeron 15–45 mg, eller mianserin, Mianserin/Tolvon 10–30 mg på kvällen. Vid mardrömmar kan det vara indicerat att minska antiparkinsonmedicineringen kvällstid i första hand.

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

REM-sleep behaviour disorder, RBD

REM-sleep behaviour disorder representerar ett tillstånd med intensiv motorisk aktivitet, eventuellt parat med tal/läten och livliga, ofta hotfulla drömmar nattetid, framför allt framåt morgontimmarna. Man har funnit att RBD är betydligt vanligare i samband med synucleinopater, framför allt 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, till exempel till 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 till exempel 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 (i första hand parenteralt, 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), anti epileptika (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 lig-gande till stående och efter tre 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 två till fem minuter efter uppresning och kan missas i vissa fall. Anamnes och upprepade blodtrycksmätningar kan fänga 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), erytropoietin, Eprex/NeoRecormon med symtomiskning 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 huvudackparti. 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 uttröttning och mera symtom. 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 antiparkinsonmedicinering 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 (T. Egazil Duretter 0,2 mg, suges på oralt för lokal effekt eller sväljes för systemisk effekt) 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 på grund av 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 uttröttning 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 geltillsats 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 förkommer 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 på grund av 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 miktions. 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 klockan 18.00. Höjning av sängens huvudända tio 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 bland annat 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 elektrolyttrubbningar kan ofta bli följden. Det är viktigt med vätskerestriktion vid Minirinbehandling.

Hypersexualitet

Sexualdriften, libidon, styrs från flera CNS-centra, men även limbiska centra spelar stor roll och en ökad dopaminerg stimulering, till exempel 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. På senare tid har begreppet det dopaminerga dysregleringssyndromet myntats och orsakas av eskalerande intag av dopaminerga medel med socialt mycket avvikande och kompulsivt beteenden (köp- och spelberoende) samt hypersexualitet som resultat.

I en fas av demens har 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 jämställa med vanföreställningar och psykos.

Behandling: Information. Lätta former: Sänkt dos av antiparkinsonmedicinering eller byte av preparat. Utsättning av läkemedel till exempel MAO-B-I, COMT-I, antikolinerga medel och dopaminagonister. Svåra och extrema fall: SSRI-preparat har en bromsande effekt på libidon. Om otillräckligt lägg till lugnande/sedativa till exempel Heminevrin till natten eller atypiska neuroleptika (Seroquel, Leronex). Antiandrogen behandling som vid prostatacancer kan övervägas (östrogeplåster, GnRH, leuprorelin, Eligard/Enanton/Procren eller cyproteron, Androcur/Cyproteron), framför allt vid demenskomponent.

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 medicinerings som kan ge anorexi. Många patienter med PS är i det närmaste underviktiga och oavsett orsaken är det betydelsefullt att bibehålla ett tillfredställande nutritionstatus. 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 kvällen målet inta den dygns mängd 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: Misstänkt diagnos vid symmetrisk debut, relativt snabbt påkommet tillstånd och inkomplett symtombild samt atypiskt förlopp. Misstänkt diagnos vid känt psykiatriskt respektive psykoorganiskt demenstillstånd, som innebär ökad risk. Misstänkt läkemedelsframkallad påverkan vid abrupt påkomna symtom eller försämring av annars välfungerande och välbehandlad patient med känd PS.

Utredning: Noggrann läkemedelsanamnes, minst sex månader tillbaka. Samtliga läkemedel är av intresse.

Behandling

Neuroleptikaframkallad parkinsonism:

1. utsättning eller sänkt dos av misstänkt medel om möjligt,
2. byt till ”atypiskt” neuroleptikum,
3. tillägg av antikolinergika,
4. i samråd med psykiatriker kan lågdos levodopa eller agonist övervägas.

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.

2. Läkemedelsförsakad tremor

Symtom: Misstänkt diagnos vid symmetrisk debut av tremor, vid behandling med farmaka (t.ex. antidepressiva, vissa antiepileptika, kolinesterashämmare, tyreoidemedel och astmabehandling). Misstänkt diagnos vid långvarig behandling med litium. Tremorkarakteristika är vanligen förstärkt fysiologisk tremor med finvågig, högfrekvent kinetisk och positionell tremor, men vilotremor kan förekomma.

Utredning: Noggrann läkemedelsanamnes, minst sex 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: Misstänkt vid kognitiva symtom (nedsatt minne, vakenhet, kortikala defekter) vid PS och samtidig behandling med antikolinergika (alla typer).

Utredning: Noggrann läkemedelsanamnes, främst alla antikolinergika.

Behandling

1. utsättning eller sänkt dos av misstänkt medel om möjligt,
2. levodopa eller dopaminagonist,
3. acetylkolinesterashämmare,
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 intermittent 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 fyra veckor vardera prövas. Levodopa upp till 400 mg dagligen kan prövas. 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.

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, gabapentin, licensmedlet primidone (Mysoline/Liskantin), 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 fokal lesion i basala ganglierna. SPECT för påvisande av dopaminbrist. Eventuellt gentest för lågpenetrerande dystonigener (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 F)

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. Ögonlocksdysexi. Nedsatt frontal inhibition. Upprepade fall tidigt, ofta bakåt.

Utredning: MR med avseende på atrofi av mesencephalon, 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 bisfosfonat) vid fallrisk. Behandling med ögonsalva mot blefarit och botulinumtoxin vid ögonlocksdysexi.

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 kortext 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, DATS-CAN och SPECT-undersökning.

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

5. Normaltryckshydrocefalus (NPH)

Symtom: Typiska symtom är långsamt progressiv gångrubbnings med bredbasig och bakåtlutad gång, psykomotorisk förlångsaming 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 – till exempel 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. låg dos levodopa.

B. Av kolinersterashämmare 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

Parkinsons sjukdom 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 det vill säga 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

Parkinsons sjukdom är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen. Prevalensen av PS anses vara en

till två per 1 000 individer, motsvarande 12–15 000 individer med PS i Sverige. Tre fjärdedelar av de nysjuknade är i arbetsför ålder. Hos personer över 60 år är förekomsten en på 100 och 5–10 % av 80-åringarna har PS-symtomatologi. Kumulativa risken att drabbas av sjukdomen under en individs livslängd är en per 40. Vanligaste insjuknandeålder är 55–65 men sjukdomen kan drabba individer redan i 30–40 års ålder. Incidensen är en 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, till exempel 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, distriktsköterska, 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 sjukdomsytttringar vid mottagningsbesök eller hembesök och sedan vid teamkonferens förmedlar dessa vidare för åtgärd av läkare, sjukgymnast etc.

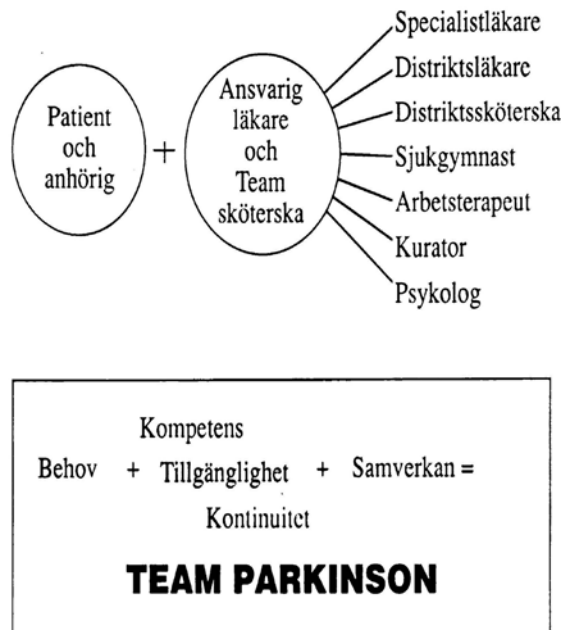
Vid PS med behandlingssvikt eller i tidig komplikationsfas kan **dagvård eller korttidsslutenvård** bli nödvändig. Det kan vara behov av utredning vid osäker diagnos, utvärdering av rörelseschema inför mer omfattande medicininställning eller krav på utprovning av specifik behandling som injektionspena,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

Figur 1.



F. Bilagor

I. Diagnoskriterier (ej validerade översättningar från engelskan)

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.

De vanligaste och viktigaste differentialdiagnoserna är definierade med diagnoskriterier:

3. Multipel systematrofi (MSA)
4. Progressiv supranukleär pares (PSP)
5. Demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB)
6. Kortikobasal degeneration (CBD)
7. 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, asymmetrisk debut.

Grupp B. Symtom som antyder annan diagnos:

- Symtom som är ovanliga tidigt i sjukdomsförloppet av PS:
 - betydande postural instabilitet inom tre år efter symtomdebut,
 - ”freezing”-fenomen under de första tre åren,
 - hallucinationer utan relation till medicinering under de första tre åren,
 - demens som föregår motoriska symtom eller som uppträder inom ett år.
- Supranukleär blickpares eller förlängsamning 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 neuroleptikamedicinering inom de senaste sex månaderna).

Diagnoskriterier för Parkinsons sjukdom

MÖJLIG Parkinsons sjukdom:

- minst två av de fyra 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 tre 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 tre av fyra symtom från grupp A

och

- inga symtom från grupp B (symtomduration i minst tre 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 en 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

Hughes A.J, Daniel S.E, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol, Neurosurg, Psych 1992;55:181-4.

Steg 1. Diagnoskriterier för Parkinsonsyndrom

- Bradykinesi
- 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 dysautonomisymtom.
- Tidiga demenssymtom med störning av minne, språk och praxis.
- Babinskis tecken.
- Cerebral tumör eller kommunicerande hydrocefalus påvisad med CT.
- Avsaknad av effekt på höga levodopadoser (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.

3. Multipel systematrofi (MSA)

Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. J Neurol Sci 1999;163:94-8.

Multipel systematrofi är en progressiv, sporadisk neurodegenerativ sjukdom (inget fall av MSA (S/C) hos första respektive andragsläktingar), hos vuxna (debut över 30 års ålder), som karakteriseras av parkinsonism och cerebellär, autonom, urodynamisk

och pyramidal dysfunktion i olika kombinationer.

Kliniska domäner, symtom och kriterier för diagnos: Symtom under A är karakteristiska för MSA, och kriterier under B definierar eller utgör symtom, som krävs för diagnos.

I. Autonom och urodynamisk dysfunktion

A. *Autonoma och urodynamiska symtom:*

1. Ortostatisk hypotension (blodtrycksfall > 20 mmHg systoliskt eller 10 mmHg diastoliskt).
2. Urininkontinens eller inkomplett blåstömning.

B. *Kriterier för autonom och urodynamisk dysfunktion vid MSA:*

Ortostatiskt blodtrycksfall (> 30 mmHg systoliskt eller 15 mmHg diastoliskt) eller urininkontinens (bestående, ofrivillig partiell eller komplett blåstömning, förenat med erektil dysfunktion hos män) eller båda delar.

II. Parkinsonism

A. *Parkinsonistiska symtom:*

1. Bradykinesi (förlångsamning av volontära rörelser med progressiv reduktion av hastighet och amplitud vid repetitiva rörelser).
2. Rigiditet.
3. Postural instabilitet (som inte orsakas av primär syn-, vestibulär-, cerebellär- eller proprioceptiv dysfunktion).
4. Tremor (postural, vilo eller bägge).

B. *Kriterier för parkinsonism vid MSA:*

Bradykinesi plus minst ett av 2–4 ovan.

III. Cerebellär dysfunktion

A. *Cerebellära symtom:*

1. Gångataxi (bredbasig gång med irreguljära steg i längd och riktning).
2. Ataktisk dysartri.
3. Extremitetsataxi.
4. Bestående blickriktningsnystagmus.

B. *Kriterier för cerebellär dysfunktion vid MSA:*

Gångataxi plus minst ett av 2–4 ovan.

IV. Kortikospinal dysfunktion

A. *Symtom på kortikospinal dysfunktion:*

Babinskis tecken föreligger med hyperreflexi.

B. *Kriterier för kortikospinal dysfunktion vid MSA:*

Inget symtom används som kriterium för MSA.

Diagnostiska kategorier för MSA

1. MÖJLIG MSA: Ett kriterium plus två symtom från olika domäner. Om kriteriet är parkinsonism, kvalificerar dåligt levodopasvar som ett symtom (och då krävs endast bara ett symtom till).
2. SANNOLIK MSA: Kriterier för autonom dysfunktion/urodynamisk dysfunktion plus dåligt levodopasvar på parkinsonism eller cerebellär dysfunktion föreligger.
3. DEFINITIV MSA: Histopatologiskt verifierad med påvisande av hög täthet av cytoplasmatiska

glia-inklusioner tillsammans med degenerativa förändringar i nigrostriatala och olivopontocerebellära banor.

4. 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, fokal frontal eller temporoparietal atrofi.
- Hallucinationer eller vanföreställningar utan koppling till dopaminerg medicinerings.
- 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.
- Tidig kognitiv svikt inkluderande minst två av följande: apati, nedsatt abstrakt tänkande, nedsatt verbalt flöde, språkutnyttjande eller orduppbyggnad, 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.

5. Demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB)

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Neurology 2005;65:1863–72.

- 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 yrkesfunktion.
 - Påtaglig eller permanent minnesförsämring behöver inte förekomma tidigt i förloppet, men är vanlig med sjukdomsprogression.
 - Defekter i uppmärksamhet, exekutiva och visuospatiala funktioner är särskilt framträdande vid neuropsykometriskt test.
- 2. Kärnkaraktäristika** (två kärnkaraktäristika 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 parkinsonismsymtom.
- 3. Stödjande symtom** (om ett eller flera av dessa symtom föreligger, tillsammans med ett eller flera kärnkaraktäristika, kan diagnosen sannolik DLB ställas. Vid avsaknad av kärnkaraktäristikum, 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, till exempel 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 förlängsamning 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 förekommer). 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).

6. Kortikobasal degeneration (CBD)

Litvan I, Hauw JJ, 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 RL, Brewer RP, Schneider JA, et al. 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-rigiditetssyndrom:

- 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

- Choreoathetos.
- Supranukleär blickpåverkan (framför allt störda vertikala saccader mer än följförelser).
- Cerebellära tecken.
- Blefarospasm.

- Primitivreflexer påvisbara (frontalt disinhibitionssymtom, snoutreflex, glabellareflex, palmo-mentalreflex).

7. 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 ED, Ottman R, Ford B, et al. The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor: Methodologic issues in essential-tremor research. *Neuroepidemiology* 1997;16:124–33.

Konsensuskriterier

A. Definitiv essentiell tremor

Inklusionskriterier:

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

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 abstinenstillstånd.
- Direkt eller indirekt trauma mot nervsystemet, inom tre 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

Inklusionskriterier:

- Samma som ovan.
- Duration > 3 år.

Exklusionskriterier:

- Samma som ovan.
- Primär ortostatisk tremor.
- Isolerad rösttremor.
- Isolerad positionsspecifik eller rörelsespecifik tremor.
- Isolerad tung- eller kindtremor.

C. Möjlig essentiell tremor

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.

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 tremorbedömningen nedan) eller
 - b). en 2-gradig kinetisk tremor vid ett moment och en 3-gradig kinetisk tremor vid ett andra moment.
1. Om anamnestiskt tremor finns i den domineranta 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.
2. Mediciner som kan orsaka tremor, hypertyreos, alkohol eller dystoni är inte etiologiska faktorer.
3. Icke psykogen tremor (bisarra hållningar/uttryck, inkonsistens, avledbarhet eller andra psykogena förtecken vid undersökning).

Tremorbedömning

Gradering görs efter standardiserade rörelser och göromål (hålla 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/förnibar; 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 tre 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. Unvik konfrontation och aggressioner. En till 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-farmakafremkallat. Underliggande riskfaktorer är hos yngre sömnruttrubbning och

parasomnier som REM-sömnsbeteenderubbning (RBD), hög antiparkinsonmedicinering, depression och polyfarmaci. Hos äldre är det lång sjukdomsduration och svårighetsgrad, samt förekomst av kognitiv svikt och demensriskfaktorer.

Behandling: Eliminera aggraverande faktorer och minska antiparkinsonmedicinering. 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, bensodiazepiner, betablockerare, digitalis, diuretika, kortisonpreparat, NSAID-preparat, neuroleptika och tricykliska antidepressiva.

Minska antiparkinsonmedicinering

Minska dosen eller sätt ut i följande ordning (var uppmärksam på maligt neuroleptikasyndromutveckling):

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 alternativt M. Heminevrin 300 mg till natten.
2. Om mycket orolig: injektion eller tablett Stesolid 5 mg.
3. Om mycket hallucinos: tablett Seroquel (quetiapin) 25 mg till natten (1:a hand) tablett 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: Sederig, 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 med andra benmärgstoxiska preparat (mirtazapin).

Biverkningar: Risk för leukopeni, agranulocytos 0,4–2 %. Regelbundna blodprovskontroller är nödvändiga (anmäl till klinik som har rutiner för provtag-

ning). 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 på grund av 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 skuldkänslor, och fortsatt rädsla för framtiden.

III. Referenser

I. Andra Guidelines, översikter, länkar

American Academy for Neurology, guidelines 2006. aan.com/professionals/practice/guidelines/PD

Danska terapiråd www.danmodis.dk

European Federation for Neurology, guidelines 2006. www.efns.org/files/guideline_51.pdf
www.efns.org/files/guideline_52.pdf

Läkemedelboken 2006/2007 Parkinsons sjukdom www.apoteket.se/content/1/c4/78/27/Neurologi_3.pdf

Tyska guidelines (Deutsche Gesellschaft für Neurologie). www.dgn.org/221.0.html

National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk/guidance/CG35/guidance/pdf/English

Norska terapiråd – Intressegruppen for Parkinsons sjukdom i Norge. www.parkinsons-gruppen.org

Movement Disorders Virtual University (We Move professional site). www.mdvu.org/library/disease/pd/

UK Parkinson's disease society guidelines for GPs. www.parkinsons.org.uk/shared_asp_files/uploadedfiles/

Royal College of Physicians. www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/pd/index.asp

Cochrane Reviews on Parkinson's disease. 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.

Acupuncture; 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, et al. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005;20:323–39.
- Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. 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, et al. 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, et al. Deep brain stimulation: pre-operative 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, et al. 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;353:1021–7.
- Pinto S, Ozsancak C, Tripoliti E, et al. 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, et al. 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.