

Parkinsons sygdom



Fænotyper (bevægeforstyrrelser)

Akinetisk-rigide

Parkinsonisme

-Parkinson sygdom

-Atypisk Parkinson

-MSA

-PSP

-CBD

-DLB

Hyperkinetiske

Tremor (Fx Essentiel tremor)

Tics (Fx Tourette)

Chorea (Fx Huntington)

Myoklonus (Fx Hypoxi)

Dystoni (Fx Torticollis)

Parkinson sygdom

- Forekomst af PD: 1/1000

- Stigende med alderen

 - Forekomst hos > 65-årige: 1,6 %

 - Forekomst hos > 85-årige: 3,6%

- Ca 1500 nye pt per år

- DK: 12000 patienter

- Ingen kønsforskel

- Symptomerne debuterer oftest i 60-70 års alderen
(dog 3-10% før 40 års alderen)

Årsagerne ukendte

Formentlig kompleks sammenspil mellem indre og ydre faktorer:

Genetiske faktorer:

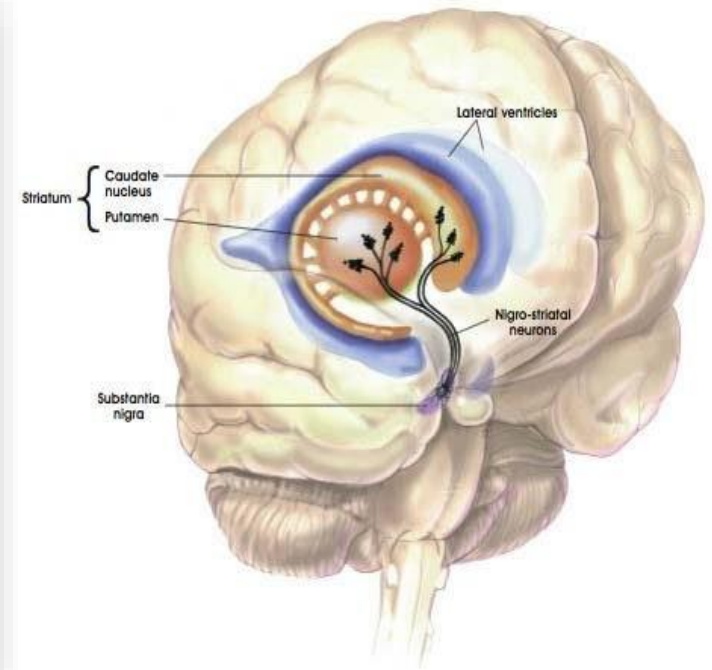
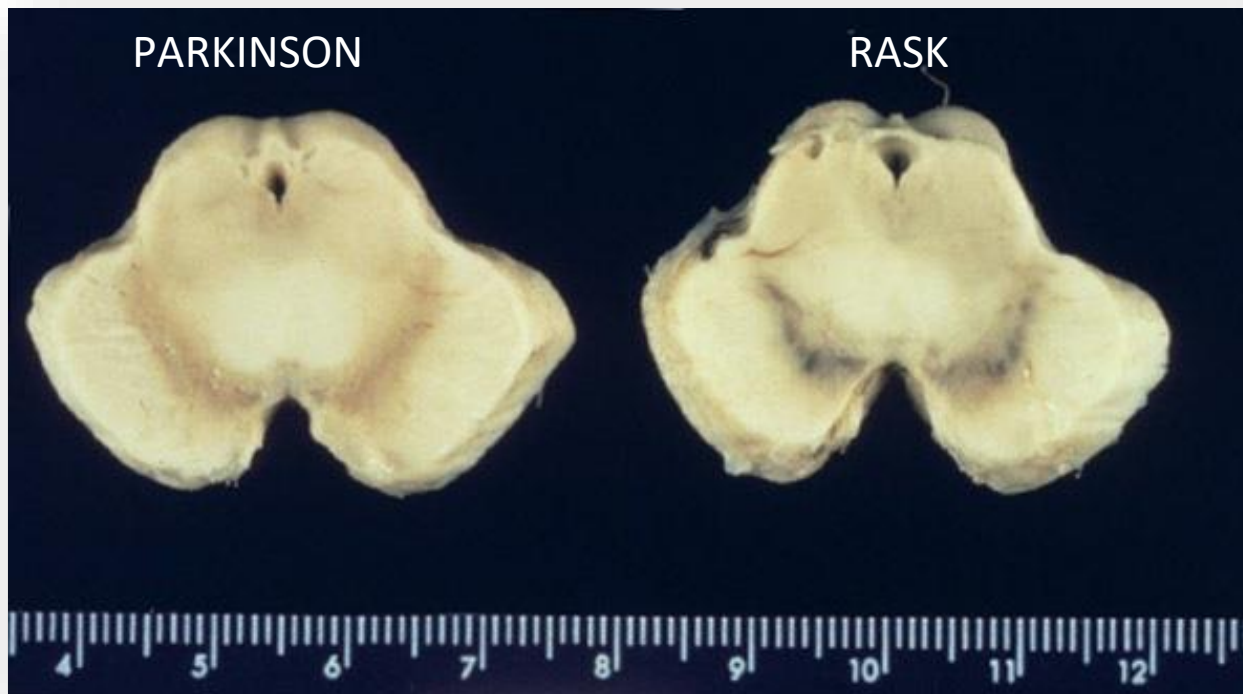
- nedarvet tilbøjelighed til at få sygdommen
- 5-6% risiko, hvis en søskende har PD
- 20-25%, hvis både en forælder og en søskende har PD

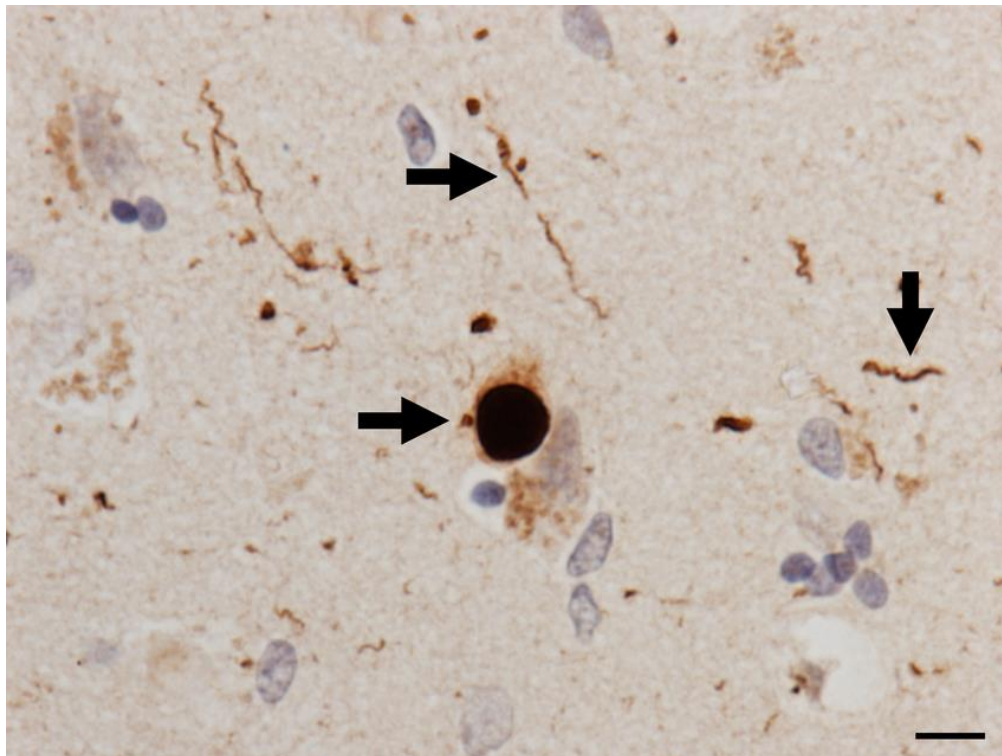
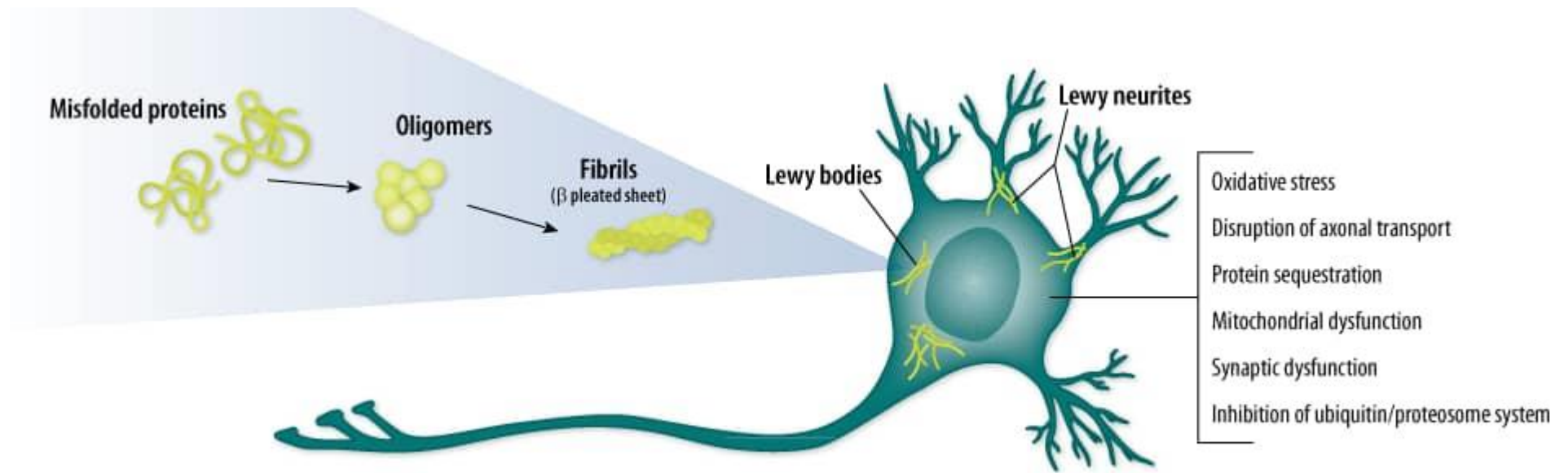
Miljømæssige faktorer:

- Sprøjtemidler
- Pesticider: OR 2
- Landligt liv: OR 1,6- 2,2
- Tungmetaller, hjernerystelser, tobak, koffein mm

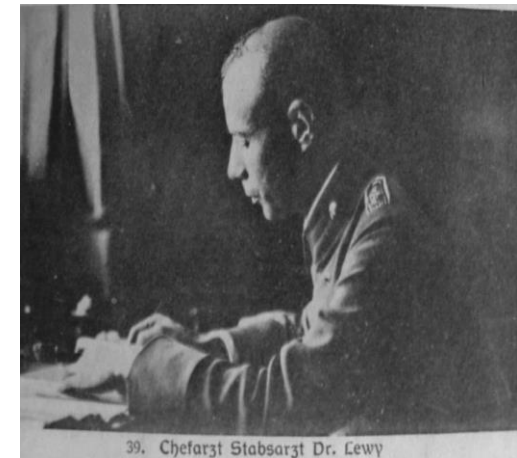
Dopaminmangel

Motoriske symptomer skyldes hovedsageligt mangel på signalstoffet dopamin og optræder, efter antallet af dopaminproducerende celler er reduceret med 60%





Lewy bodies og neurites



Friedrich Heinrich Lewy

Samme lab som:
Alois Alzheimer,
Hans Gerhard Creutzfeldt og
Alfons Maria Jakob

Motoriske symptomer

Langsomme/hæmmede bevægelser (Hypo-/bradykinesi)

Plus

Enten stivhed af musklerne (rigiditet)

og/eller rystelser i hvile (hviletremor)

og/eller dårlige balancereflekser (postural instabilitet)



Motoriske symptomer



Hypokinesi

Hoved:

Reduceret mimik og blinkefrekvens

Monoton stemme, ofte hæs og klangløs

Starthæmning ved talen

Nedsat synkefrekvens med løbende mundvand

Hypokinesi

Ekstremitetsmotorik

Reduceret gestik og medsving af armene

Nedsat finmotorik (tandbørstning, barbering mm)

Aftagende håndskrift (mikrografi)

Efterslæb af et ben eller slæbende gang

Kropsmotorik

Problemer med at rejse sig fra siddende stilling

Besvær med at vende sig i seng

Fastlåsningstilfælde (freezing)

Pludselige tilfælde, hvor patienterne fornemmer, at fødderne er limet til gulvet

Varer kun enkelte sekunder til få minutter

Forekomsten stiger med årene



Fastlåsningstilfælde (freezing)

- Provokationssituationer

- Retningsskift

- Ved initiation af gangen

- Ved stress

- Ved passage af trænge,
smalle pladsforhold

- Kompensatoriske tricks:
auditive, visuelle eller
mentale cues



Festination

Pludselig
acceleration af
gangen, fordi pt.
ikke længere er i
stand til at holde
fødderne under
kroppen



Muskelstivhed (rigiditet)



Hvilerystelser (tremor)

- Ses kun hos 2/3 af patienterne
- Optræder i hvile og aftager ved bevægelser
- Forværres ved stress/nervøsitet
- Typisk i hænderne ("pilletrilletremor")



resting tremor

parkinson's disease

drcrunch.co.uk

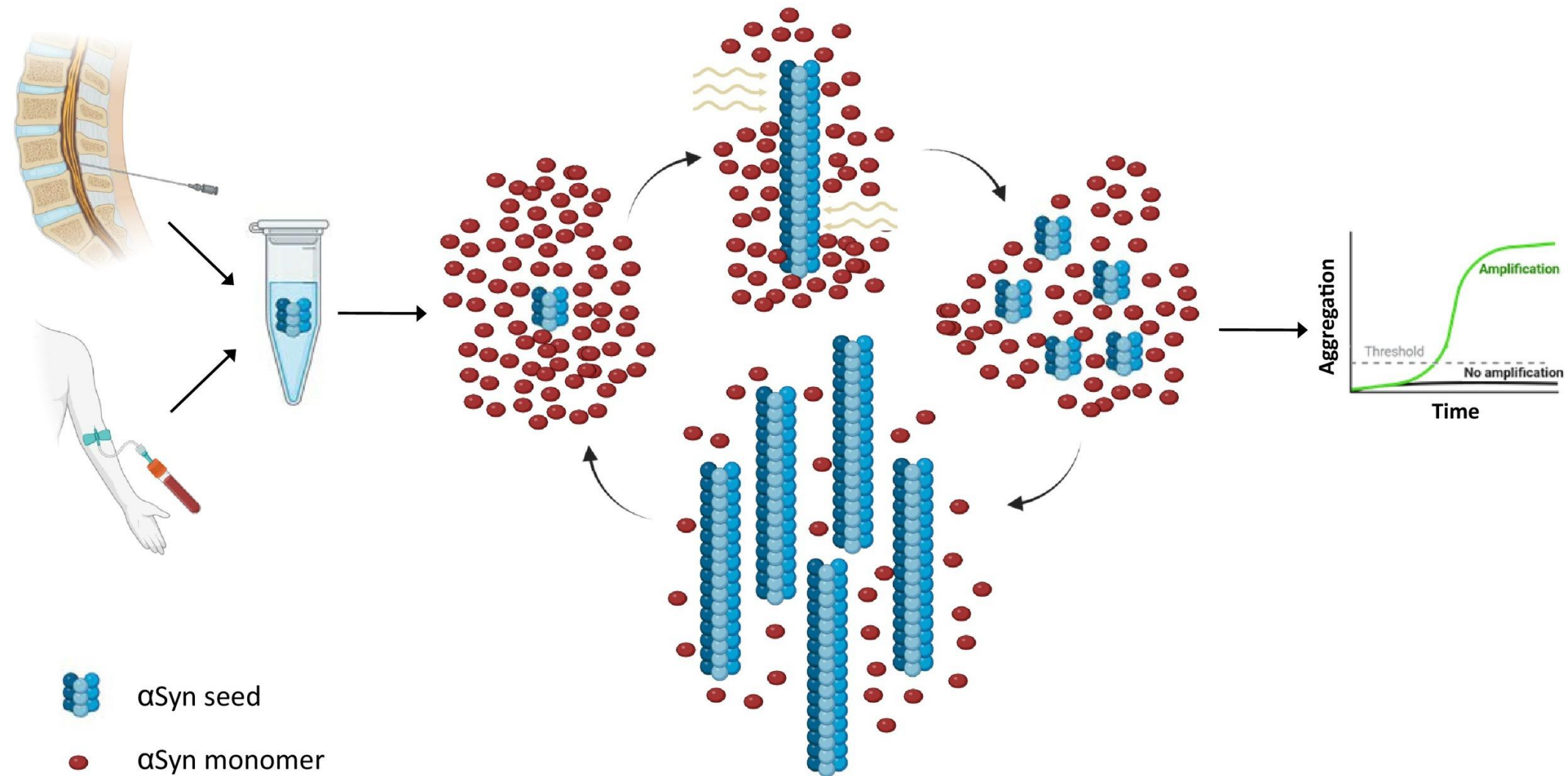
Diagnosen stilles klinisk!

Almindelig strukturel skanning af hjernen er normal!

Endnu ingen valideret markør i blodet eller rygmarvsvæsken (dog nok meget snart....)

Funktionel billeddannelse (PE2I) kan hjælpe med at bekræfte diagnosen ved tvivl.

Seed-based amplification



Ikke alt er Parkinsons sygdom

Parkinsons sygdom (75-80%)

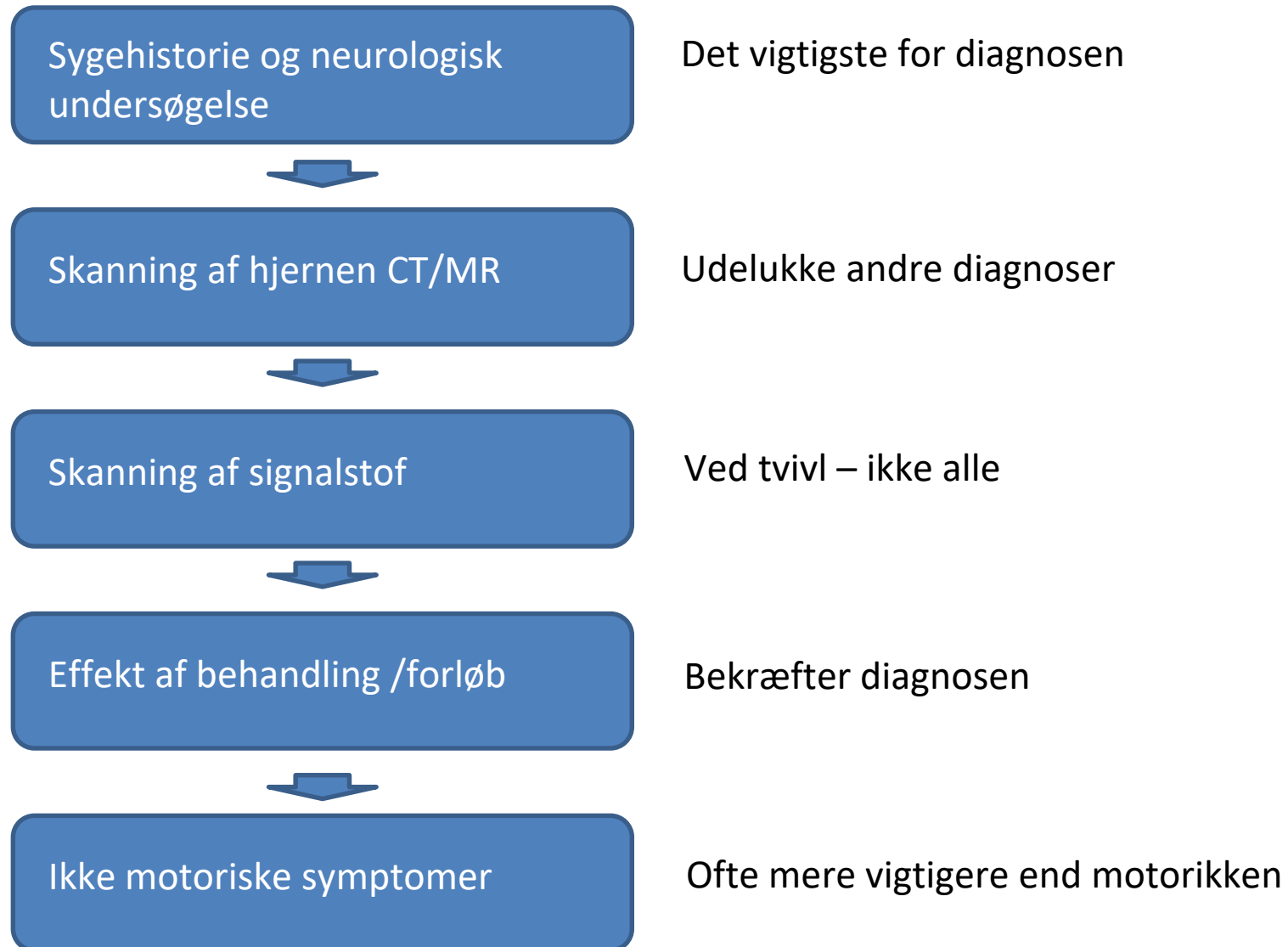
Atypisk Parkinsonisme

- Multi system atrofi (MSA)
- Progressive supranuclear palsy (PSP)
- Cortikobasal degeneration (CBD)
- Demens med Lewy bodies (DLB)

Symptomatisk, sekundær Parkinsonisme

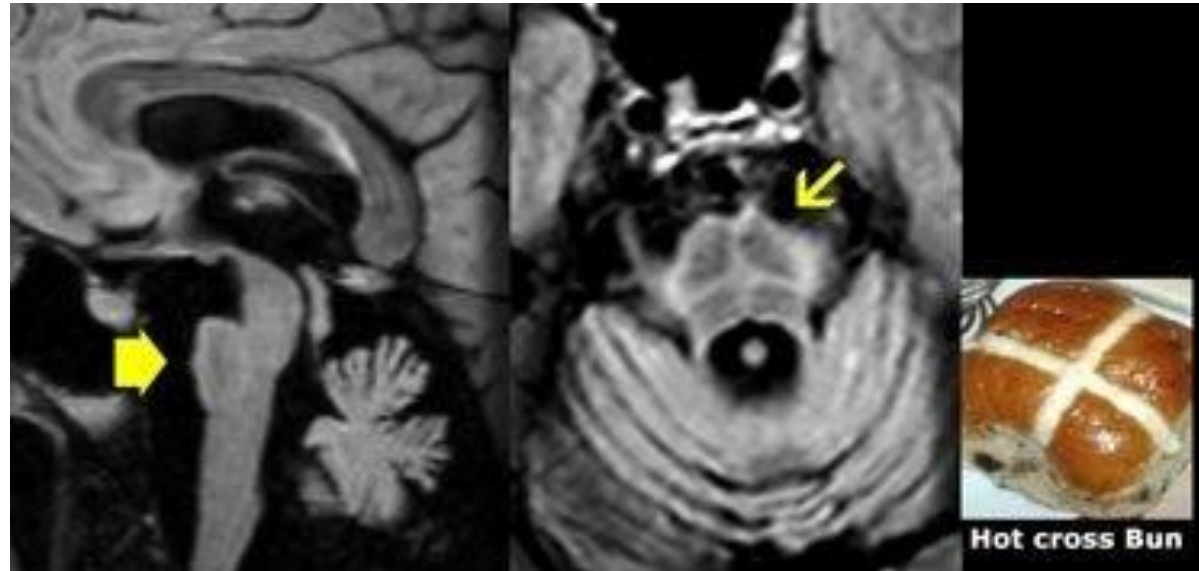
- Medicin (Fx antipsykotika)
- Blodprop
- Metabolisk
- Posttraumatisk
- Toxisk (MPTP, CO, Mn)
- Infeksiøs
- Autoimmun

Typisk udredningsforløb

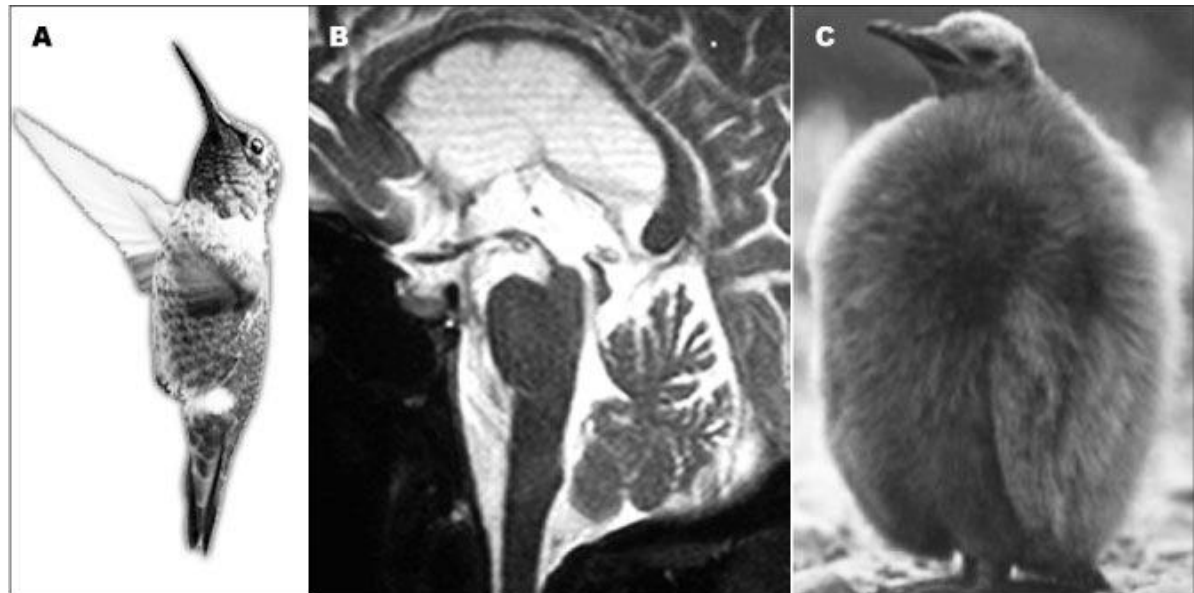


Atypisk parkinsonisme

Multi System Atrofi
(MSA)



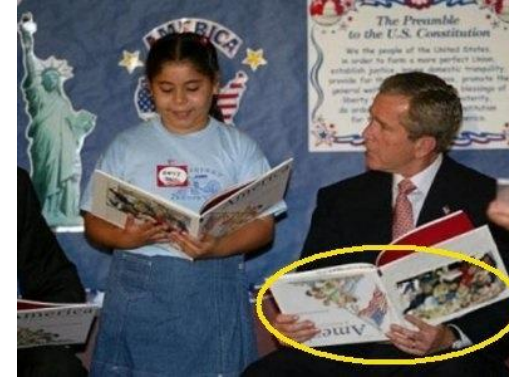
Progressiv Supranukleær Parese
(PSP)



Kliniske kriterier der støtter diagnosen

- Ensidig symptomdebut
- Persisterende asymmetri
- Hviletremor
- Progressivt forløb
- Sygdomsforløb > 10 år
- God respons på behandling med levodopa

Ikke-motoriske symptomer



Ikke-motoriske symptomer

Symptomer fra det autonome/ubeviste nervesystem

- ortostatisk blodtryksfald
- urogenital dysfunktion (blære)
- obstipation (forstoppelse)
- svedtendens

Sensoriske symptomer og smerte

- lugteforstyrrelser (anosmi)
- paræstesier (prikken/stikken)
- Smerte

Ikke-motoriske symptomer

Neuropsykiatriske symptomer

- depression/angst
- apati og anhedoni
- kognitive problemer/ demens (PDD)
- hallucinationer/ psykose

Søvnforstyrrelser

- problemer at falde i søvn eller sove igennem
- REM søvn adfærdsforstyrrelse
- Restless legs syndrom
- excessiv træthed om dagen

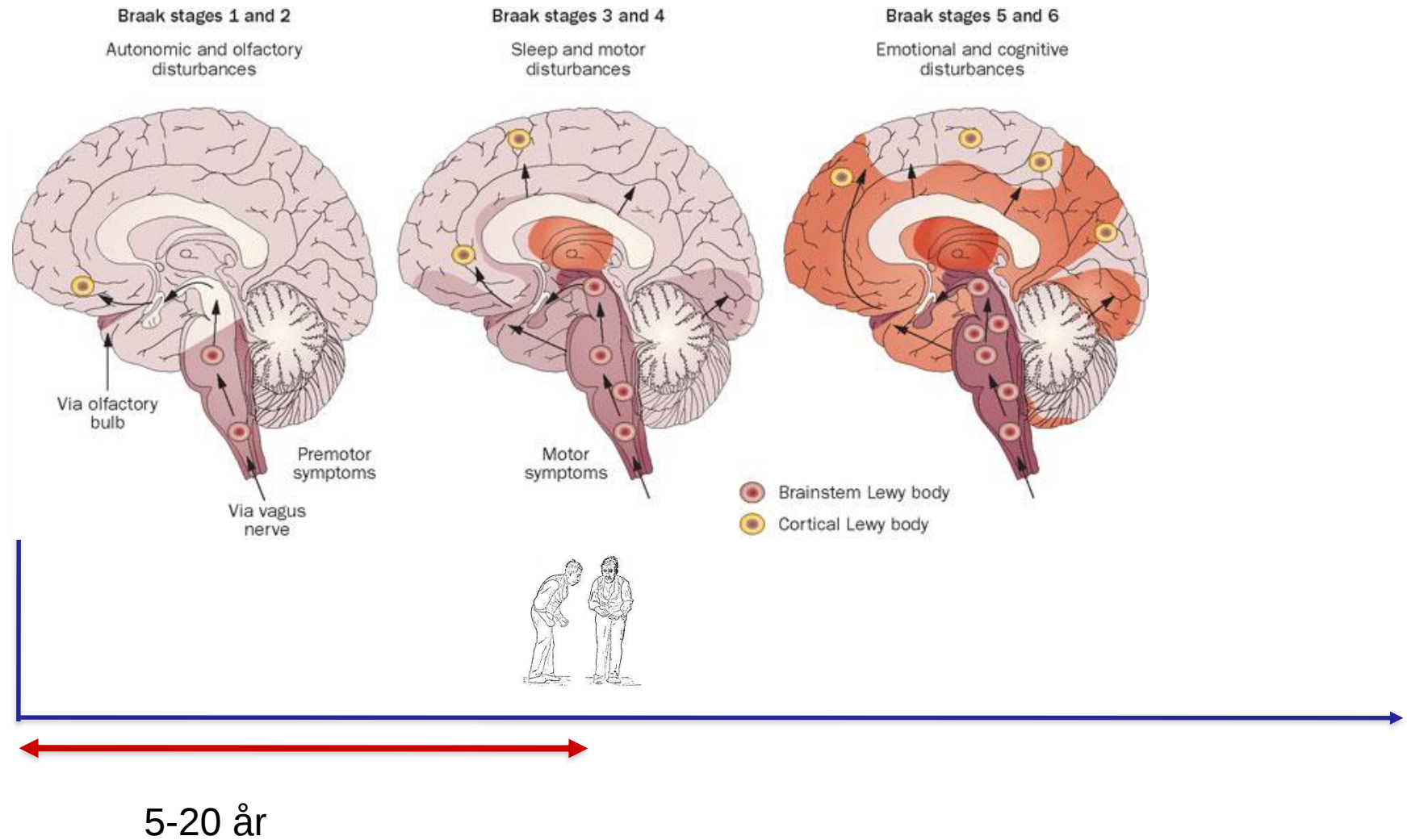
Ikke-motoriske symptomer

- Ses i alle sygdomsstadier
- Tiltager i sygdomsforløbet
- Er hyppige
- Påvirker livskvalitet (patient/pårørende)
- Diagnosticeres og behandles ofte ikke

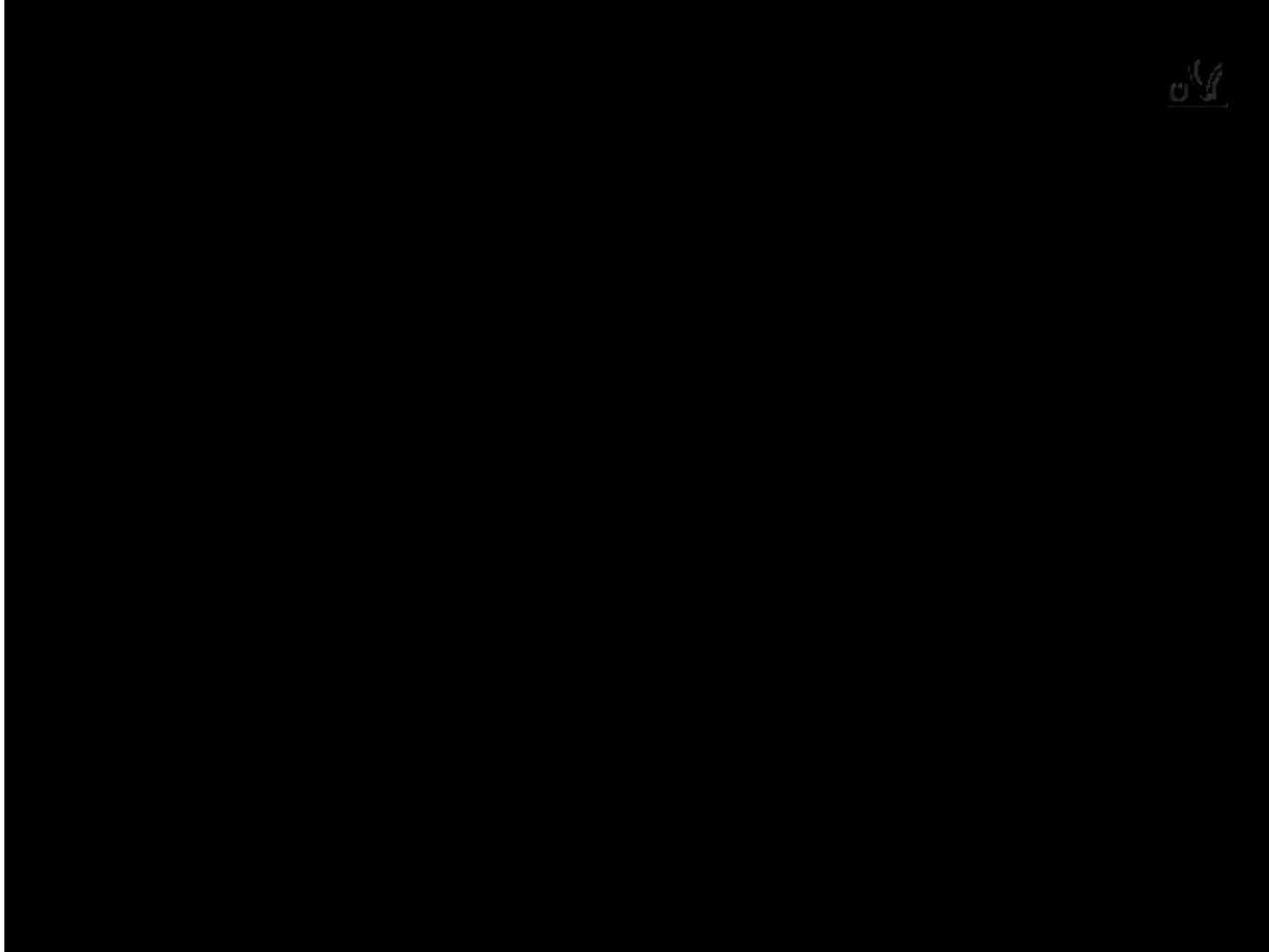
Symptomer før motoriske (premotor)

- Nedsat lugtesans (idiopatisk: 10% PD indenfor 5-10år)
- Depression
- Forstoppelse
- REM søvn adfærdsforstyrrelser

Udvikling af sygdom i hjernen



REM søvns forstyrrelser



Hvor hyppige er ikke-motoriske symptomer

- 98,6 % mindst 1 symptom
- Gennemsnit 7,8 ikke motoriske symptomer/patient
- 68 % psykiatriske symptomer (angst, depression)
- Livskvalitet påvirkes mest af træthed, hukommelses- og psykiatriske symptomer

Movement Disorders
Vol. 24, No. 11, 2009, pp. 1641–1649
© 2009 Movement Disorder Society

The Priamo Study: A Multicenter Assessment of Nonmotor Symptoms and Their Impact on Quality of Life in Parkinson's Disease

Paolo Barone, MD,¹ Angelo Antonini, MD,^{2*} Carlo Colosimo, MD,³ Roberto Marconi, MD,⁴

Ikke-motoriske symptomer og livskvalitet

- × Større indflydelse på patientens livskvalitet end motoriske symptomer

Hr-QoL scores korrelerer mest med

- × Autonome dysfunktion (spec. urogenital og gastrointestinal) $r=0,84$
- × Depression/angst $r=0,74$
- × Fatigue $r=0,74$
- × Somnolens i dagtiden $r=0,65$
- × Natlige søvnforstyrrelser $r=0,55$
- × Smerte $r=0,56$
- × Psykosis $r=0,55$
- × UPDRS mot. del $r=0,48$
- × Motoriske fluktuation $r=0,57$
- × Dyskinesier $r=0,43$

Movement Disorders
Vol. 25, No. 15, 2010, pp. 2493–2500
© 2010 Movement Disorder Society

CME

Viewpoint

What Are the Most Important Nonmotor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease and Are We Missing Them?

David A. Gallagher, MRCP,¹ Andrew J. Lees, MD, FRCP,² and Anette Schrag, MD, PhD, FRCP^{1*}

¹Department of Clinical Neuroscience, Institute of Neurology, Royal Free Campus, London, United Kingdom

²Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, University College London, United Kingdom

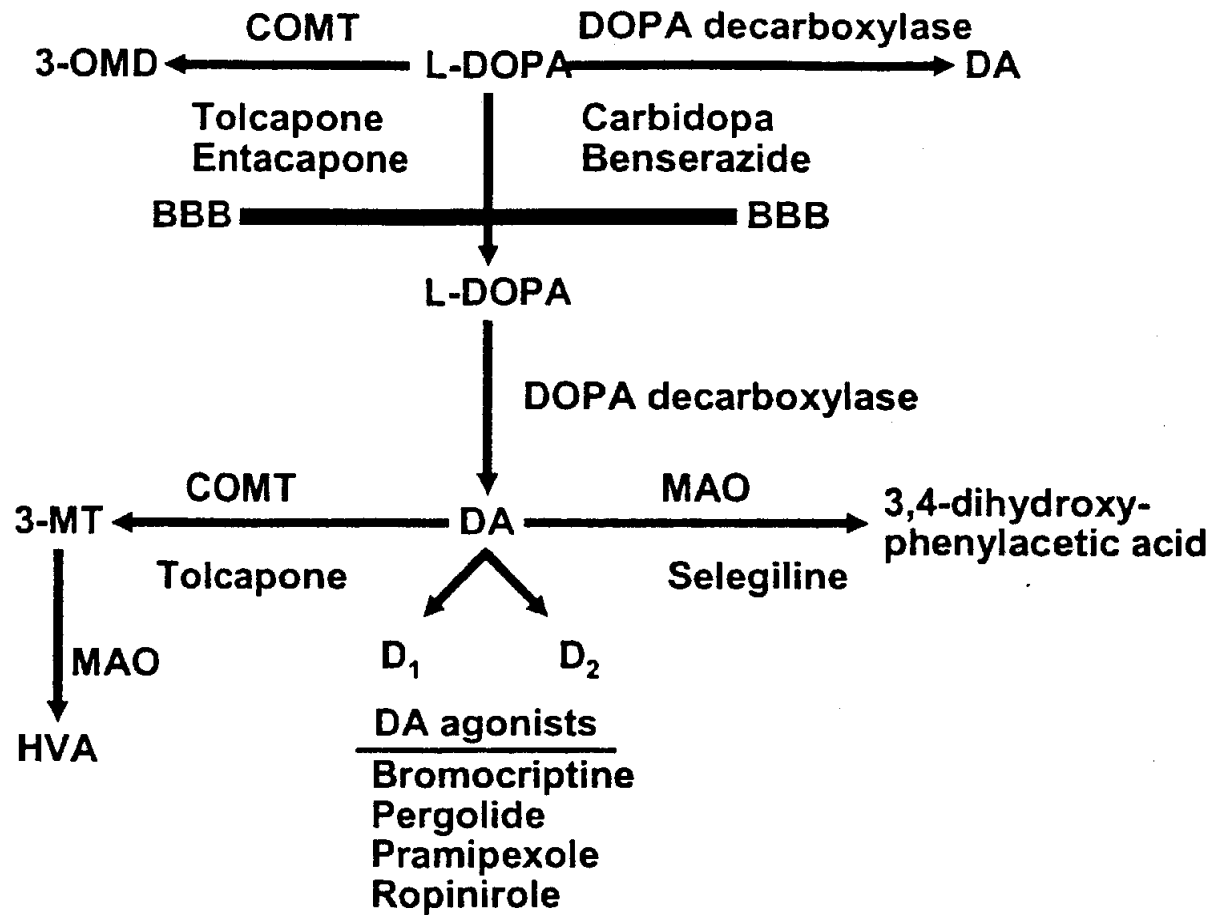
Behandling ved Parkinsons sygdom

Behandlingen er altid individuel og afhænger af alder evt. andre sygdomme og behov for symptomdæmpning.

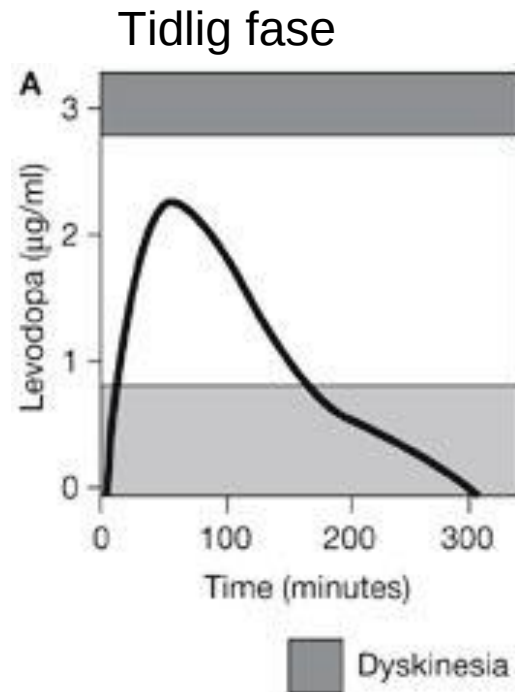
Der tilstræbes tilfredsstillende daglig funktionsniveau,
ikke symptomfrihed

Medicindoserne øges langsomt evt. over flere uger

Medicinsk behandling

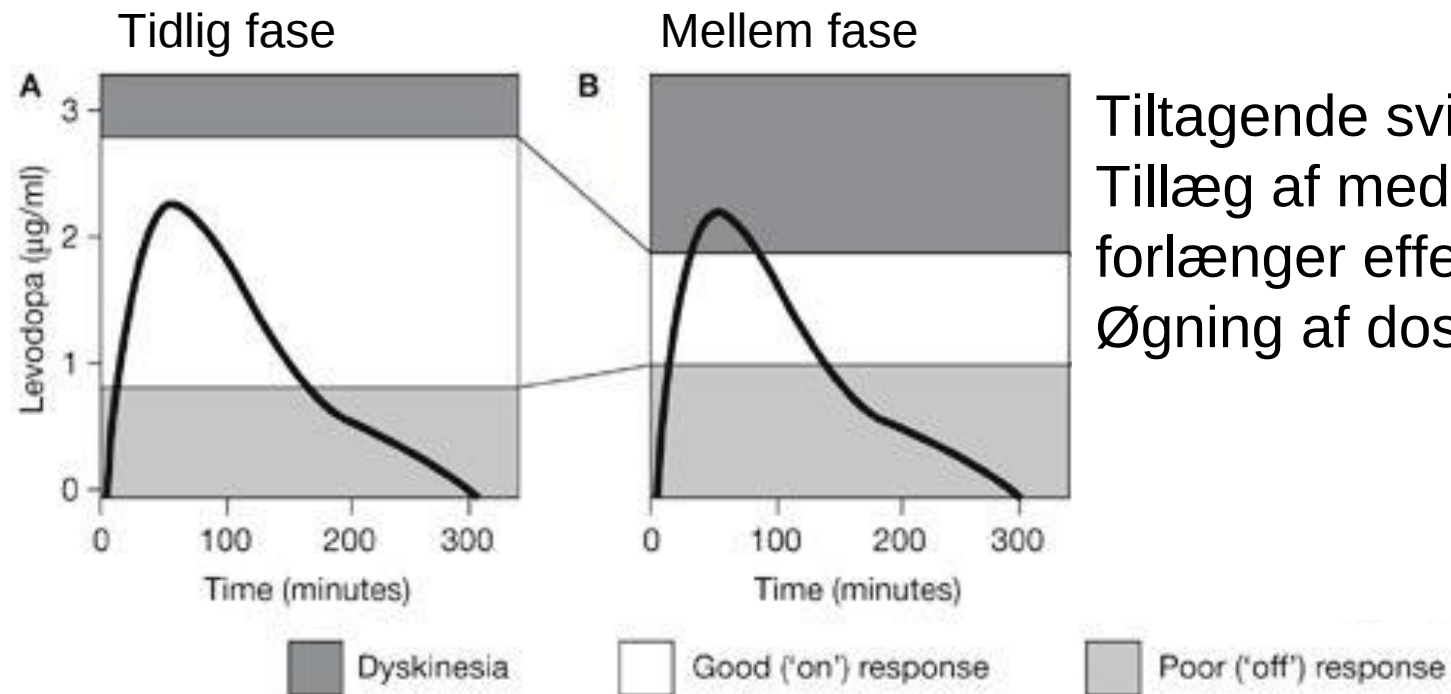


Udvikling af motoriske symptomer



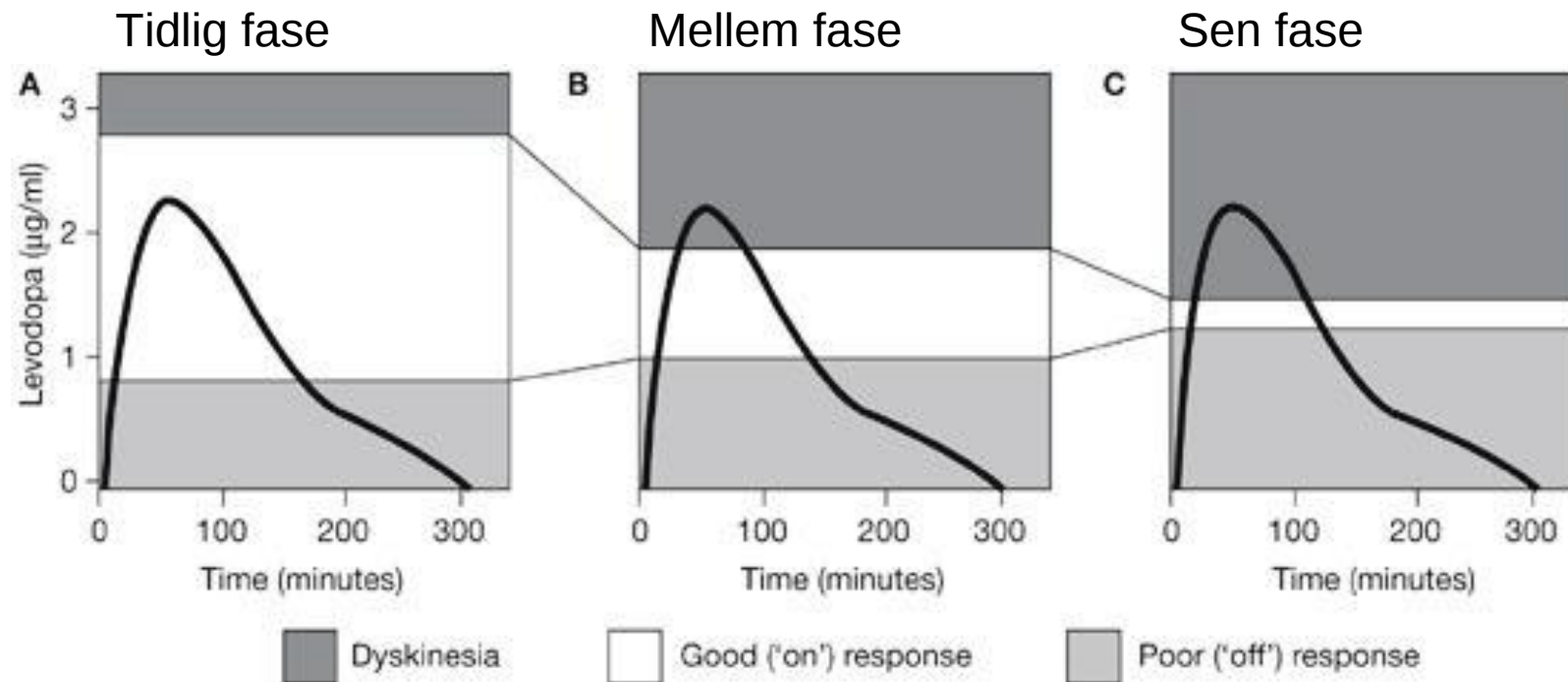
“Honeymoon fase”:
God effekt af behandlingen.
Dosering af medicin ofte 3-4 gange dagligt

Udvikling af motoriske symptomer



Tiltagende svingninger.
Tillæg af medicin som
forlænger effekten.
Øgning af doseringsfrekvens

Udvikling af motoriske symptomer



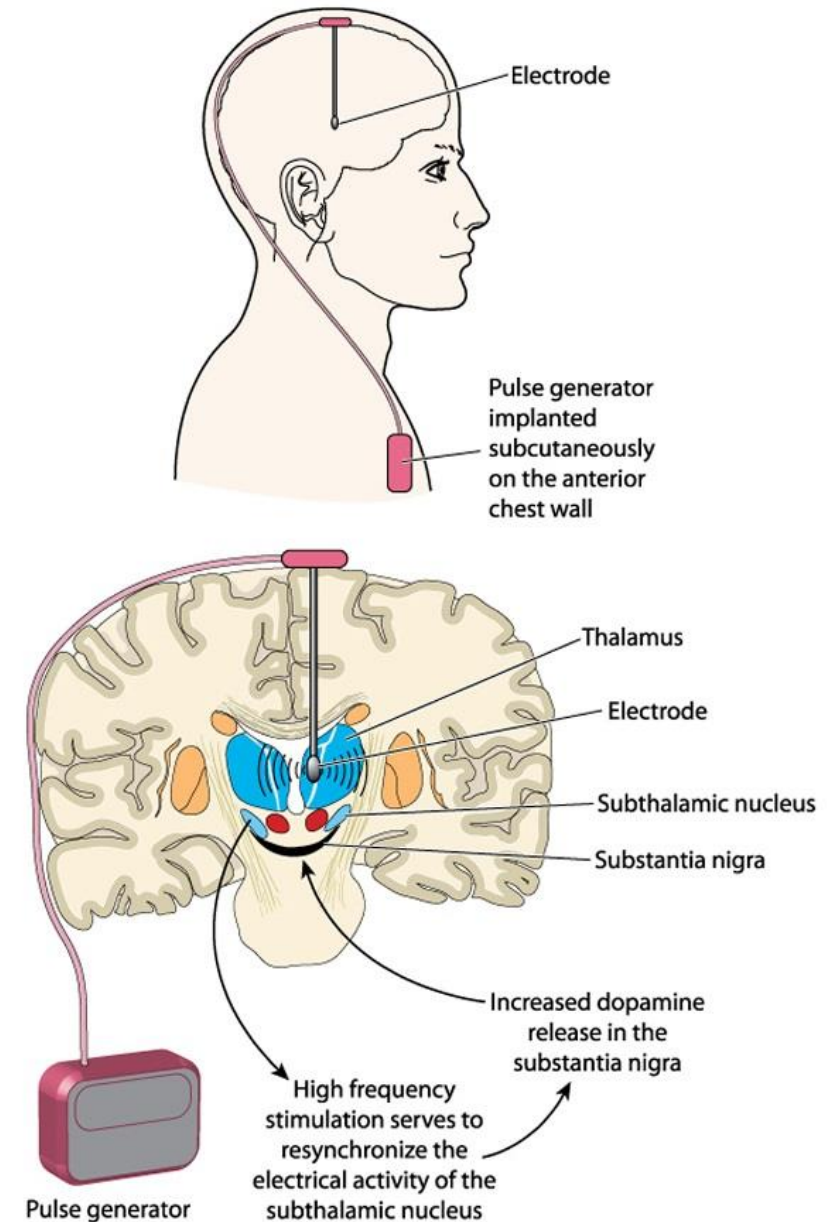
Motoriske senkomplikationer



Deep Brain Stimulation (DBS)

Særdeles effektiv behandling hos
velegnede parkinsonspatienter
med uforudsigelige svingninger
i tilstanden

Effekten på parkinsonssymptomer
kan blive lige så god, som når
den medicinske behandling
virker maksimalt



DBS - komplikationer

Symptomgivende blødning hos (<1%)

Infektion omkring elektroderne

Personlighedsændring/demens

Taleproblemer

Balance- og gangproblemer

Depression

Vægtøgning på 5-10 kg

Kun moderat eller manglende effekt af operation
hos ca. 15 %

DBS - Hvilke patienter kan ikke behandles

- Patienter med demens eller hukommelsesproblemer

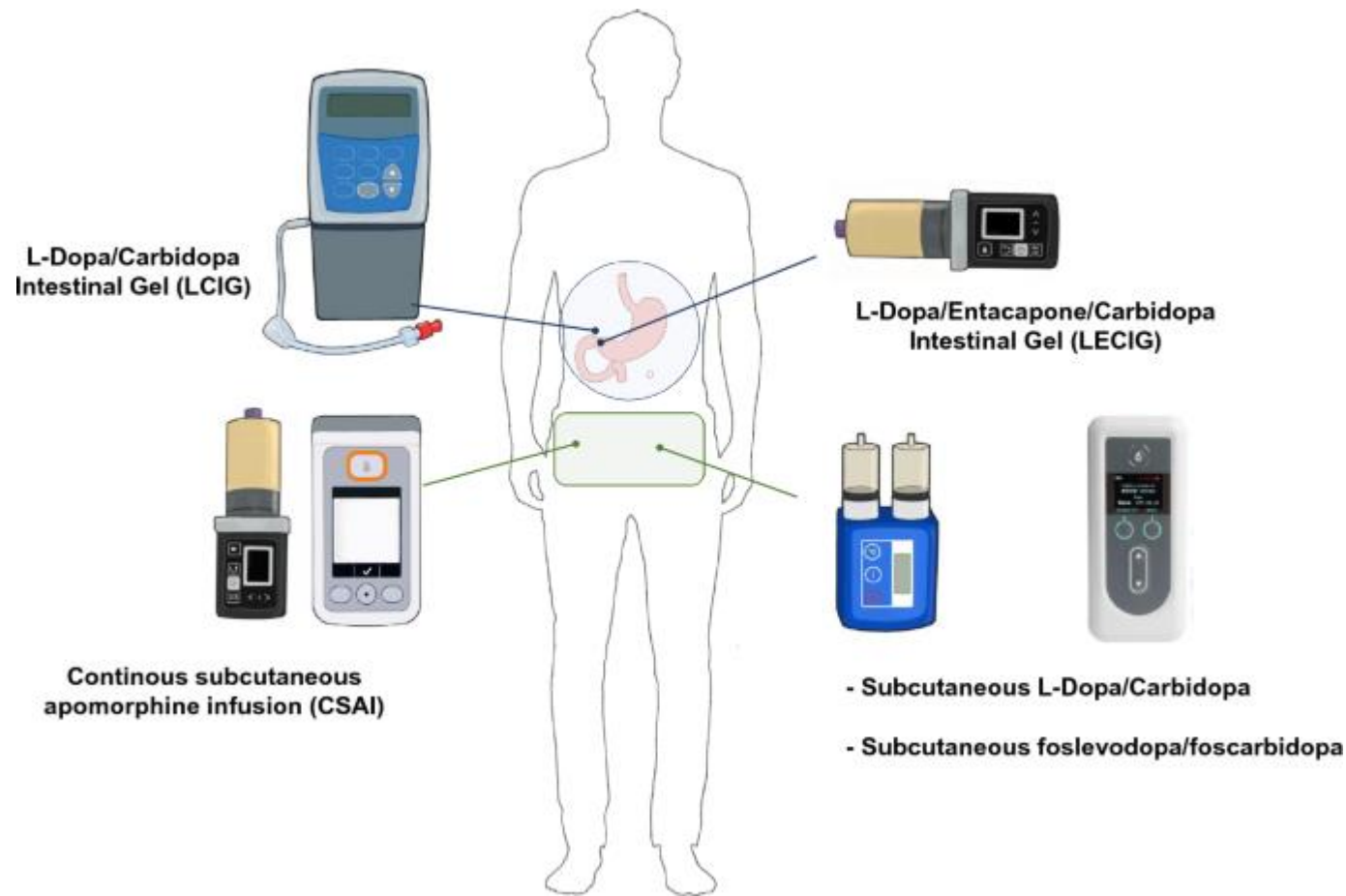
- Tidligere betydelig psykiatrisk sygdom

- Patienter med tegn på småkarssygdom ved hjerneskanningen

- Ældre patienter >70 år (biologisk alder)

- Det skønnes, at kun 3-5 % af patienterne er velegnede kandidater for DBS

Pumpebehandlung 2025



Eksempel duodopa pumpe

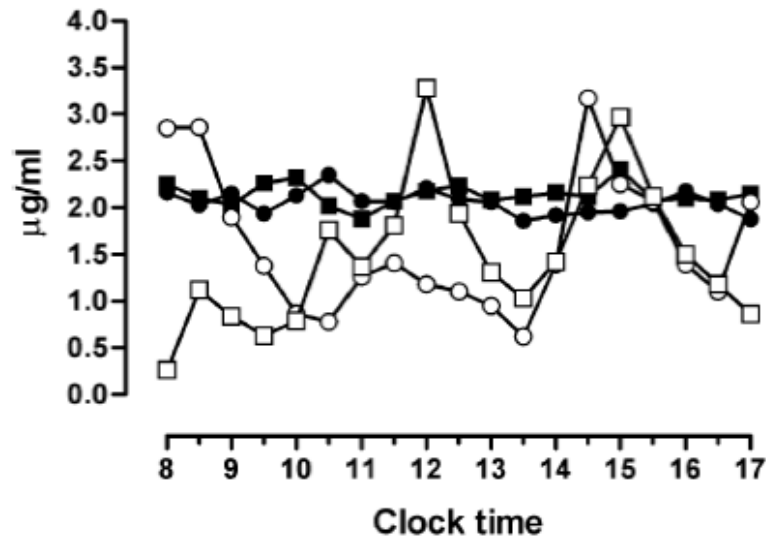


FIGURE 2. Plasma levodopa concentrations in 1 patient during 2 days of oral medication (sustained-release levodopa/carbidopa, empty symbols) and 2 days of enteral infusion with levodopa/carbidopa (filled symbols). The same dosage was used during the 2 days of oral medication (200 mg levodopa at 700 hours and 1300 hours, and 100 mg at 1000 hours and 1600 hours). On enteral infusion, a morning bolus (at 600 hours) of 90 mg levodopa was followed by an infusion rate of 52 mg/hour on 1 day (squares), and a morning dose of 60 mg was followed by 54 mg/hour on another day (circles). Data derived from a recent study.⁶¹



Beslægtede Parkinson syndromer

Demens med Lewy bodies



Kernekrakterier – Klinisk demens

- Diagnosen demens stilles, når en patient har kognitive eller adfærdsmæssige (neuropsykiatriske) symptomer, der opfylder følgende fem betingelser:
- 1. Symptomerne påvirker evnen til at fungere arbejdsmæssig eller udføre vante aktiviteter; og
- 2. Tilstanden udgør en forringelse ift. tidligere funktions- og præstationsniveau; og
- 3. Symptomerne kan ikke forklares af delir eller psykiatrisk sygdom
- 4. Den kognitive svækkelse er blevet påvist og diagnosticeret ved en kombination af
 - anamnesticke oplysninger (fra patienten eller informant med godt kendskab til patienten), og
 - en objektiv kognitiv undersøgelse i form af enten en kognitiv screening eller en neuropsykologisk undersøgelse.

Kernekrakterier – Klinisk demens

5. Den kognitive eller adfærdsmæssige forringelse involverer mindst to af de følgende domæner:

- a. Svækket evne til at tilegne sig og huske nye oplysninger.
- b. Svækket dømmekraft, overblik og evne til at løse komplekse opgaver
- c. Svækkede visuelt-rumlige færdigheder
- d. Svækkede sproglige færdigheder (tale, læsning, skrivning)
- e. Ændringer i personlighed, adfærd eller situationsfornemmelse.

Demens med Lewy bodies

- Kortikal-subkortikal demens
- Næsthyppige neurodegenerative demenssygdom
- Eksakte prævalens kendes ikke
- Formentlig mellem 11-16.000 LBD patienter i DK
- Snigende debut og jævn progression
- Debutalder: overvejende > 60 år
- Sygdomsvarighed 2-10 år

PDD vs DLB

PDD: Demensudvikling hos en patient med kendt Parkinsons sygdom.

DLB: DLB-diagnosen kan stilles, hvis demens opstår før eller samtidig med parkinsonismen (defineret praktisk som maks. 1 år efter).

DLB kan også stilles uden tilstedeværelsen af parkinsonism

DLB – 2017 kriterier

Kernekræterier

- *Fluktuerende kognition* med udtalte variationer i opmærksomhed og vågenhed.
- *Recidiverende visuelle hallucinationer*, der typisk er naturo og detaljerede.
- *REM sleep behaviour disorder*
- *Parkinsonisme* (min. én af følgende: bradykinesi, rigiditet og hviletremor)

Indikative biomarkører

- Lav dopamin transporter binding i basalganglier ved DaT-PET eller DAT-SPECT
- Lavt optag på 123iodine-MIBG myokardiescintigrafi. En skanning som visualiserer hjertets sympatiske integritet.
- PSG-bekræftelse af REM-søvn uden atoni.

DLB – 2017 kriterier

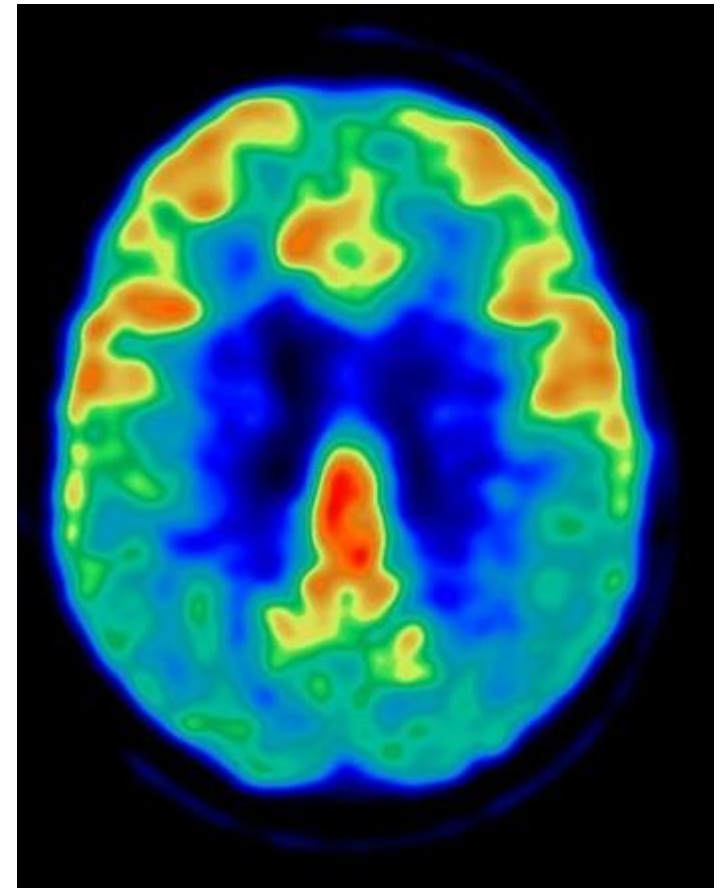
Støttende kliniske kriterier

- Udtalt sensitivitet på antipsykotisk behandling.
- Postural instabilitet, gentagne fald, synkoper eller perioder med ukontaktbarhed.
- Svær autonom dysfunktion som obstipation, ortostatisk hypotension, urin inkontinens.
- Hypersomni.
- Hyposmi.
- Hallucinationer i andre sansemodaliteter.
- Vrangforestillinger.
- Apati, angst og depression.

DLB – 2017 kriterier

Støttende biomarkører

- Relativt velbevarede mediale temporallapper på CT eller MR.
- Generel lav optagelse på SPECT/PET perfusions-/metabolisme-scanning med nedsat aktivitet occipitalt ± the cingulate island sign på 18F-FDG PET. Cingulate island sign er relativ sparring af posteriore cingulate cortex.
- Udtalt posterior lavfrekvent aktivitet på EEG med periodiske fluktuationer i præ-alpha/theta-spektret.



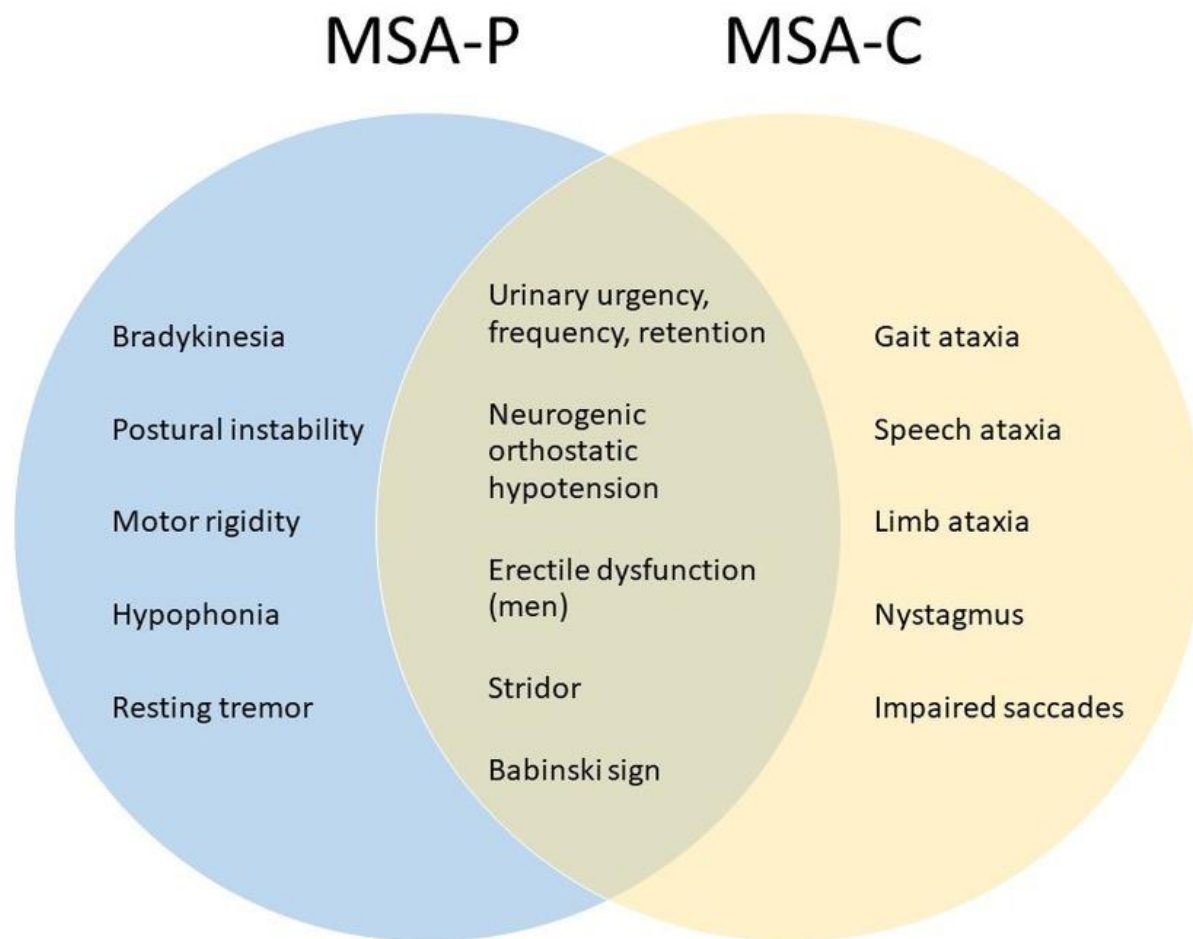
Cingulate island sign

MSA



Multi System Atrofi (MSA)

- Impotens
- Forstoppelse
- Paralyse af stemmelæber
- Tør mund og hud
- Besvær med kontrol af kropstemperatur
- Inspiratorisk stridor
- RBD og søvnapnø
- Dobbeltsyn
- Dystoni
- Kognitiv dysfunktion



Multi System Atrofi (MSA)

Atypisk PD form

Parkinsonisme, autonom dysfunktion og cerebellar ataksi

Initialt beskrevet som Shy-Drager syndrome (Milton Shy og Glen Drager 1960)

55% mænd

Debut i 50-60 års alderen

MSA karakteriseres ved autonom dysfunktion og mindst et motorisk symptom (2022 kriterier)

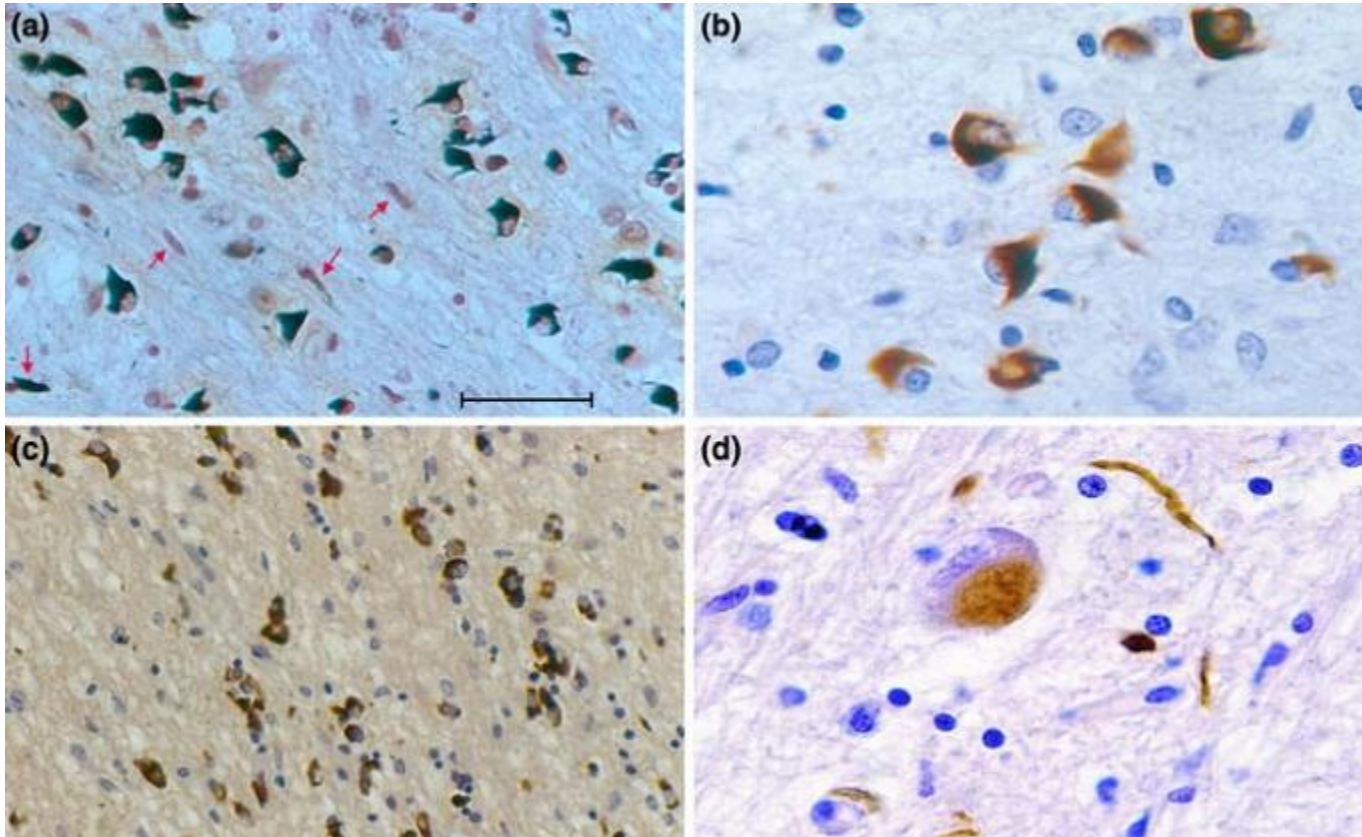
Autonom dysfunktion: Residual urin ≥ 100 ml; Urge incontinens; Ortostatisk hypotension ($\geq 20/10$ mmHg)

Parkinsonisme (**MSA-P**)

Cerebellar ataksi (**MSA-C**)



Papp-Lantos bodies



MSA-C

