



Parkinsons sjukdom

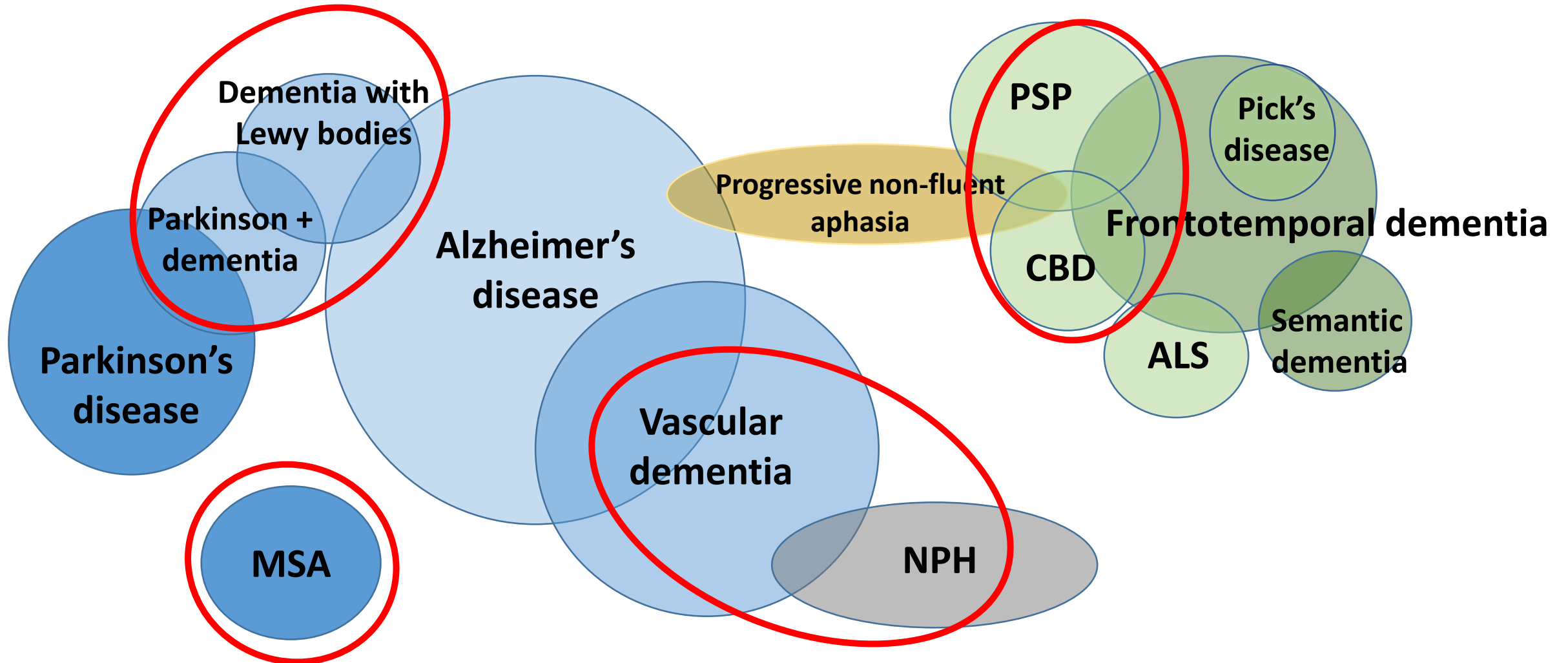
Christer Nilsson

Docent, överläkare

Sektion neurologi

Skånes universitetssjukhus

Neurodegenerativ sjukdom och parkinsonism



Viktiga sjukdomar med parkinsonism

Synukleinopatier

- Parkinson disease (PD);
Idiopathic (IPD) and hereditary
- Dementia with Lewy bodies (DLB)
- Multiple system atrophy (MSA)

4R-Tauopatier

- Progressive supranuclear palsy (PSP)
- Corticobasal degeneration (CBD)

Vaskulära/övriga

- Cerebrovascular disease and Vascular dementia (VaD)
- Normal pressure hydrocephalus (NPH)

Diagnos av parkinsonistiska sjukdomar

- Symtom
 - Motorik (symmetrisk/asymmetrisk, extremiteter/axialt, tremor, fall)
 - Dysautonomi (ingen/mild/uttalad, tidig/sen)
 - Kognitiv svikt (mild/uttalad, tidig/sen, karaktäristik, fluktuationer)
 - Neuropsykiatri (hallucinationer, vanföreställningar, depression, ångest, apati)
 - Röda flaggor (utöver ovanstående)
- Tidsförlopp (långsam/snabb progress, debutsymtom)
- Kliniska fynd (neurologi, kognition, psykiatri, övrigt)
- Biomarkörer (blod, cerebrospinalvätska, imaging, genetik)

Patologi vid Parkinsons sjukdom

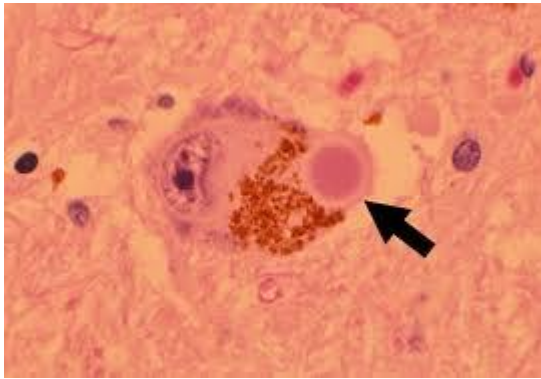
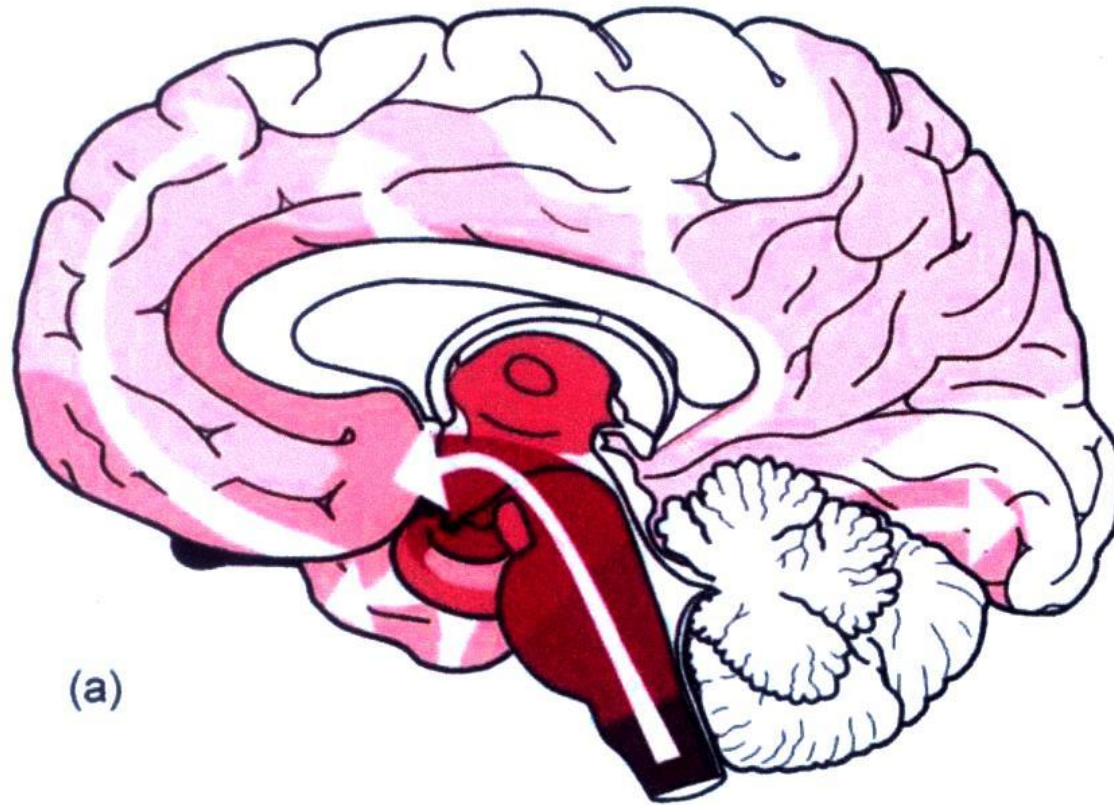


Bild: Lewy body



(a)

Parkinsons sjukdom

- **Vanligaste** neurodegenerativa sjukdomen efter Alzheimers sjukdom
- **Debut** från tonår till äldre, **prevalens** ökar med åldern
- **Minst 2 av 4 kardinalsymtom** av parkinsonism
- Karakteristiskt med **asymmetrisk debut**
- **Gradvis** och **långsam progression**
- **Icke-motor symtom** är vanliga och kan debutera innan motoriska problem
- **Demens** utvecklas hos > 50% (debut efter > 1 år av motor symtom)
- **Feldiagnosticeras** kliniskt i **upp till 25%** (även i tertiära center)

Motoriska symtom

Fyra kardinalsymtom (minst 2)

- Tremor (företrädesvis i vila)
- Bradykinesi (långsamhet, upphakningar, amplitudminskning)
- Rigiditet (ökar vid kontralateral aktivering, ev kugghjulsfenomen)
- Postural instabilitet (balansproblem)

Andra motoriska symtom

- Dystoni
- Gångstörning
- Ändrad kroppshållning

Icke-motoriska symtom

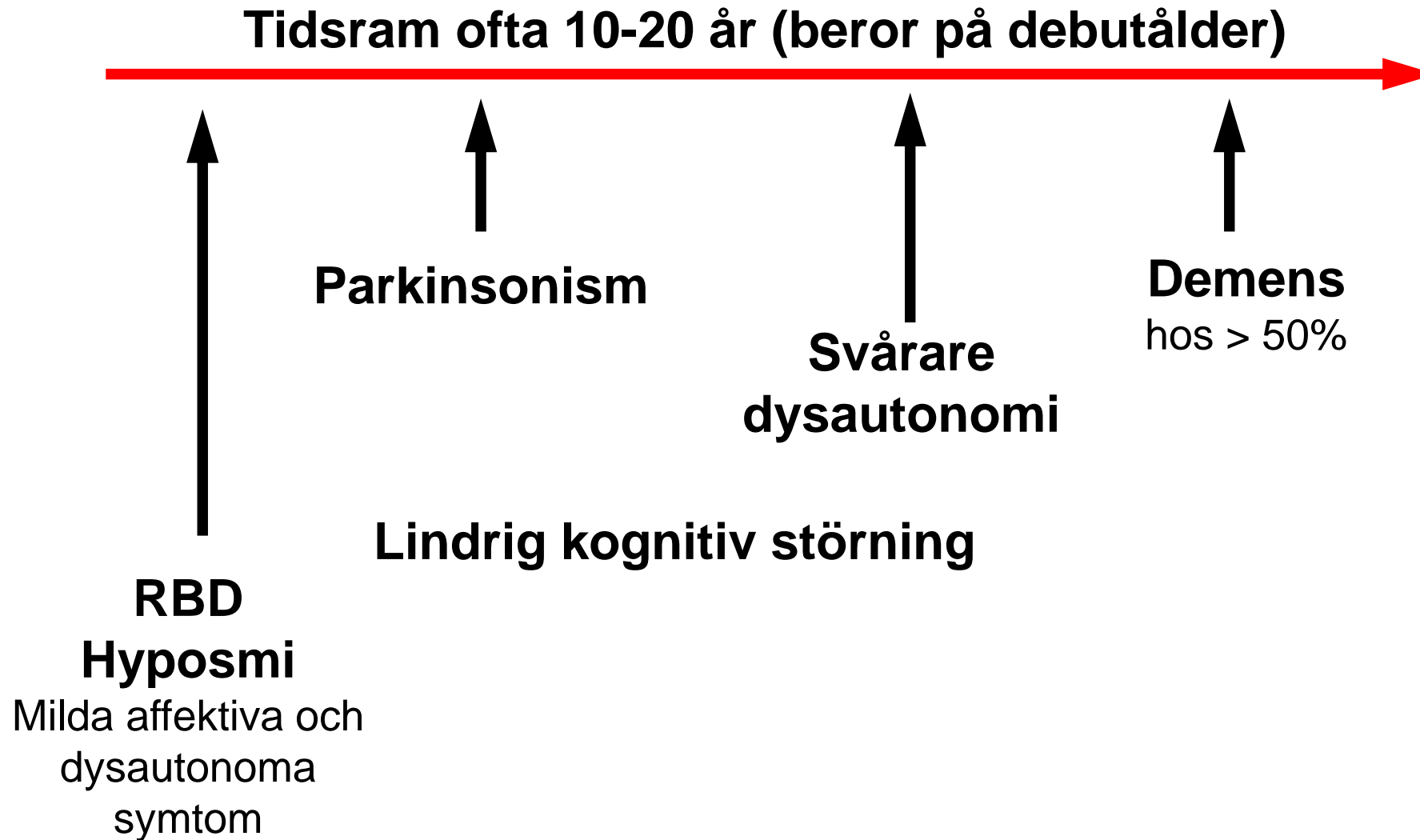
Tidiga

- Hyposmi (nedsatt luktsinne)
- REM-sleep behavioural disorder (RBD)
- Depression, ångest
- Lindrig kognitiv störning
- Lindrig dysautonomi (t ex förstoppning)

I komplikationsfas

- Svår dysautonomi (ortostatism, mm)
- Hypersomni
- Demens
- Hallucinationer, vanföreställningar

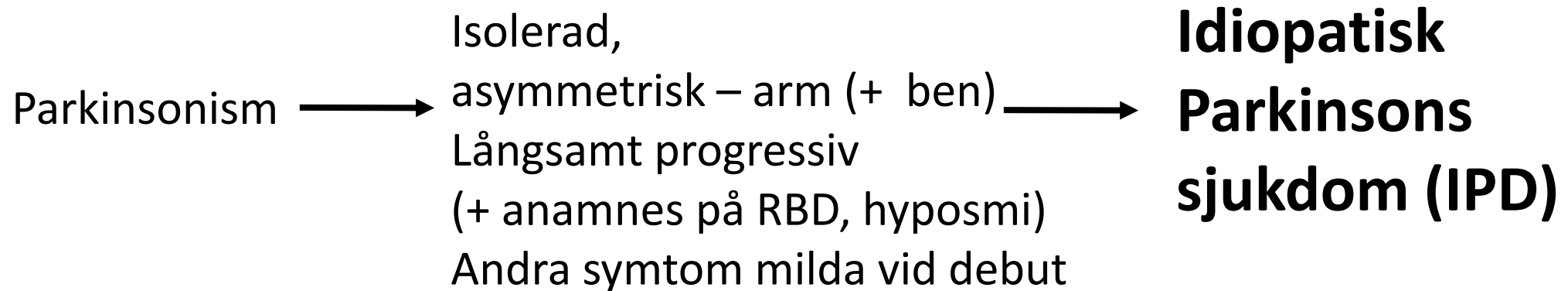
Tidsförlopp



Klinisk diagnos av Parkinsons sjukdom

1. Anamnes och status

2. Stöd från biomarkörer



Biomarkörer:

CT/MRI – för att utesluta annan patologi i basala ganglier

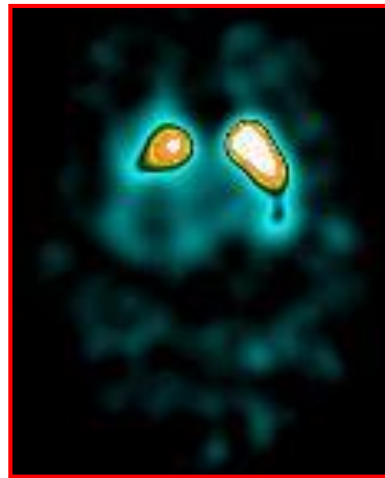
Dopamintransporter-SPECT/PET – differentierar från andra former av tremor

Transkraniell sonografi – vid specialiserade centra

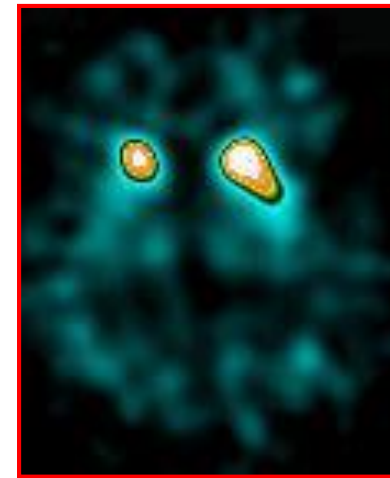
Dopamintransporter-SPECT/PET



Normal



**Tidig
sjukdom**



**Avancerad
sjukdom**

Kognitiv svikt och demens vid PD

- Upp till 25% har kognitiv svikt vid diagnos
- Prevalens demens vid PD: 31%
- Andel PDD av all demens: 3,6%

Enligt Aarsland m.fl.

PDD = Parkinson's disease dementia

Kognitiv svikt och demens vid PD

- Långtidsuppföljning vid PD (en studie):
- 3 år efter diagnos: 26% demens
- 15 år: 48% demens + 36% kognitiv svikt

- Riskfaktorer
- Hög ålder
- Kognitiv svikt vid debut
- Gångstörning / postural instabilitet

Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease

Centrala kännetecken (Core features)

- 1) PD-diagnos
- 2) Demens med gradvis debut och långsam progress, inklusive (a) svikt i >1 kognitiv domän, (b) sänkning jfrt med premorbid nivå, (c) funktionell påverkan

Kriterier PDD (forts)

Trolig PDD (Probable PDD)

- Centrala kännetecken närvarande (båda)
- Typisk kognitiv profil med svikt i minst 2 av: (a) uppmärksamhet, (b) exekutiv funktion, (c) visuospatial förmåga, (d) fördröjd återgivning (episodiskt minne)
- Minst 1 beteendesymtom: apati, depression, ångest, hallucinationer, vanföreställningar, dagtrötthet

Kriterier PDD (forts)

- Frånvaro av exklusionskriterier, inklusive signifikant komorbiditet, konfusion, egentlig depression, oklar debut av motoriska respektive kognitiva symtom, mm (se referens)

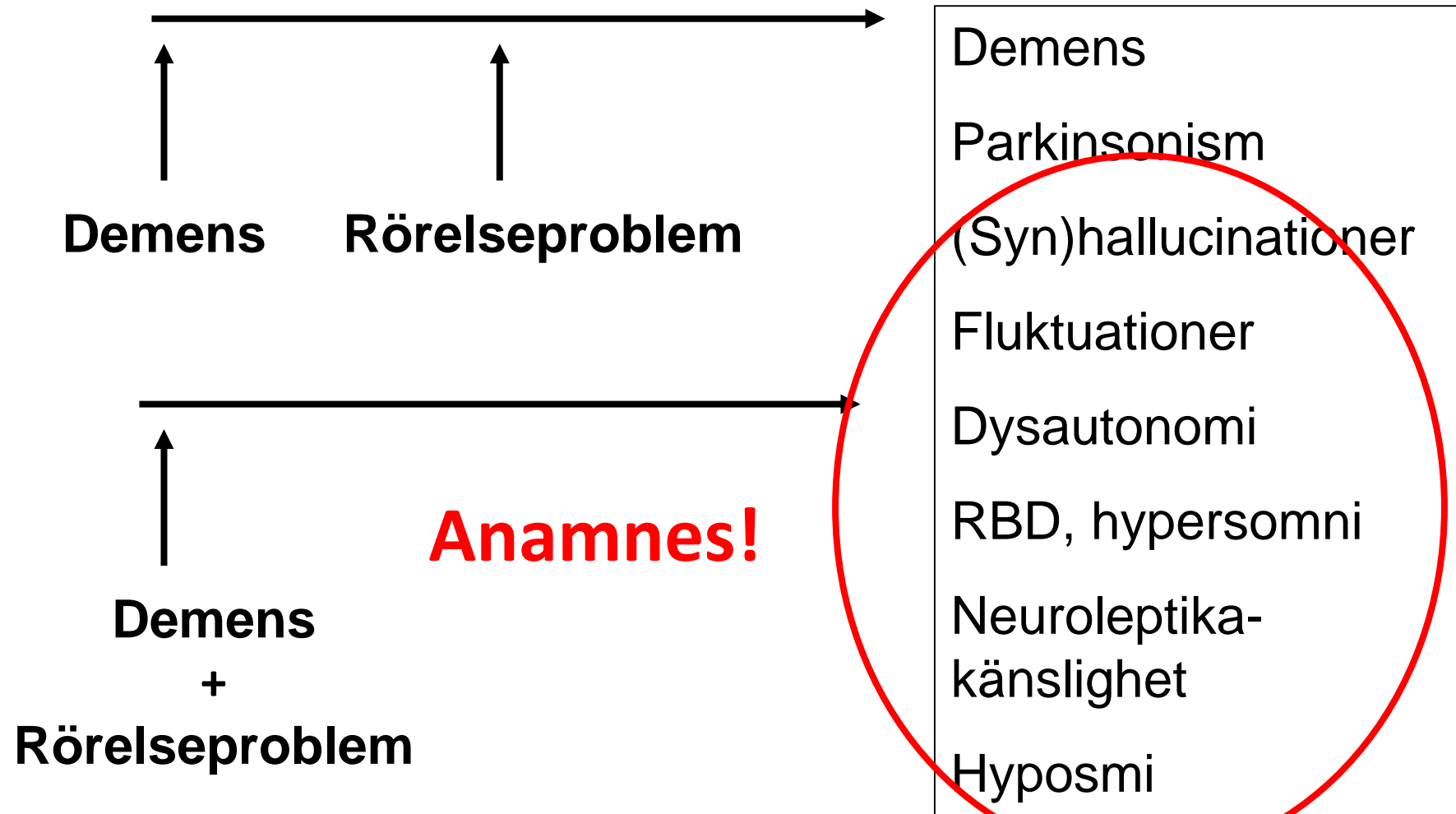
Atypiska parkinsonsjukdomar

Demens med Lewy-bodies (DLB)

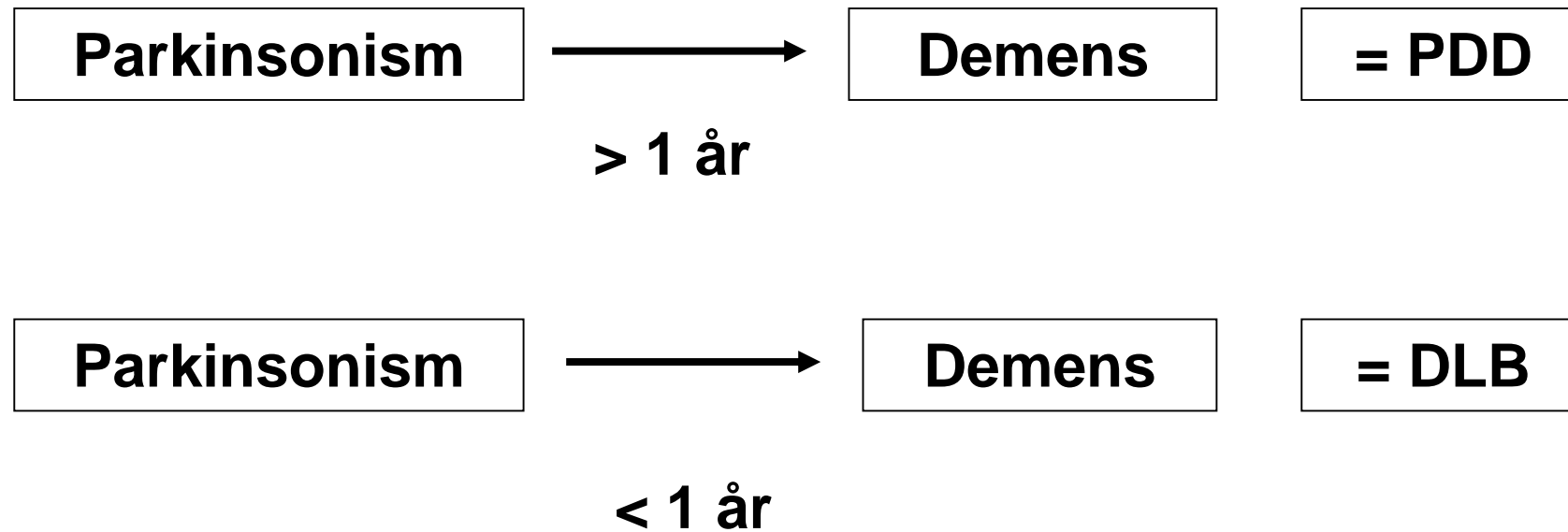
Multipels systematrofi (MSA)

Progressiv supranukleär pares (PSP)

Lewybody-demens (DLB)

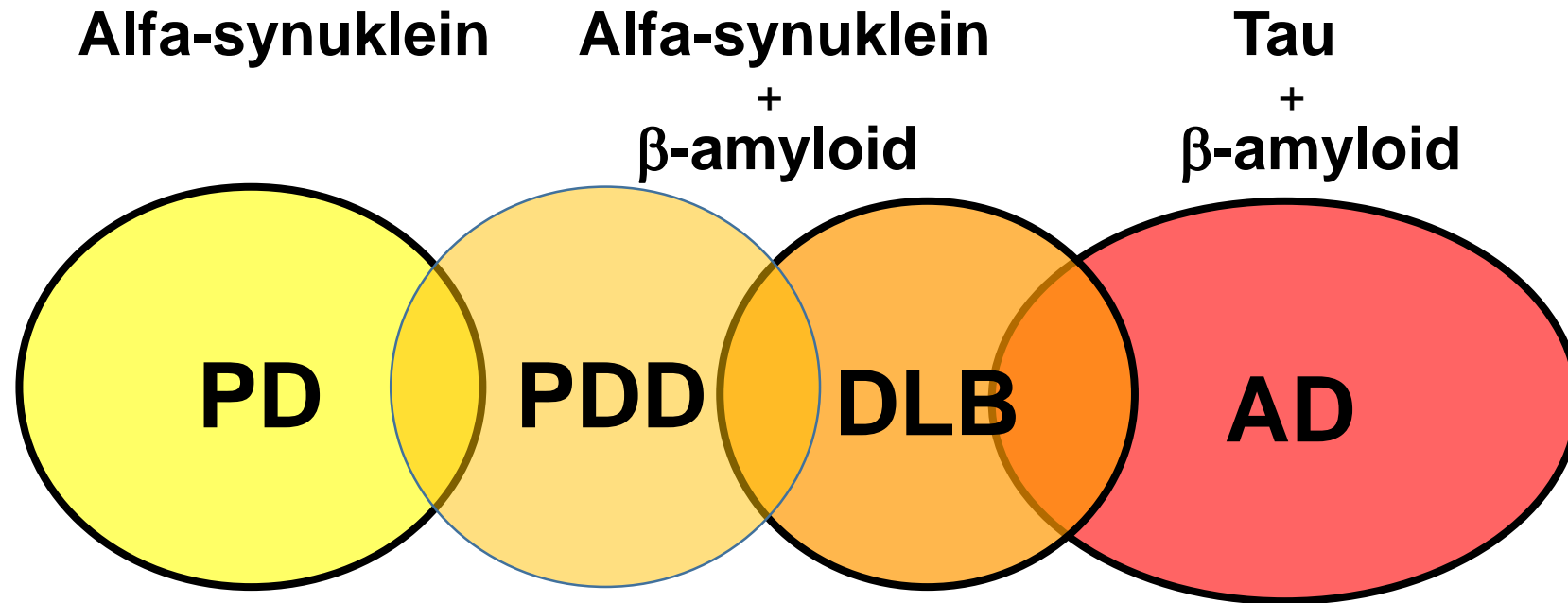


PDD / DLB – ”1 års-regeln”

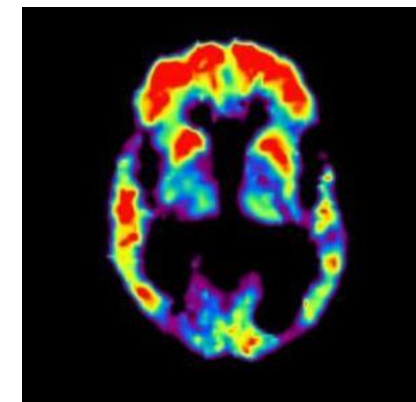
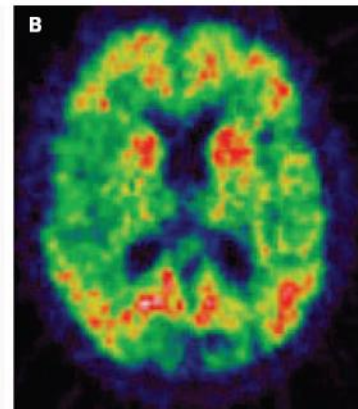
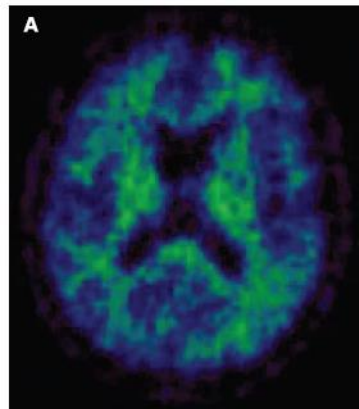


- *PDD = Parkinsons sjukdom with dementia*
- *DLB = Dementia with Lewy bodies*

DLB – en blanddemens



**PIB-PET:
 β -amyloid**



DLB: Diagnoskriterier

- Progressiv kognitiv svikt av demensvalör
- Centrala kännetecken (minst 2 av 3)
 - Fluktuerande kognition
 - Återkommande synhallucinationer
 - Spontan parkinsonism

Stödjande kriterier finns också men är mer ospecifika

Differentialdiagnostik DLB / Alzheimer

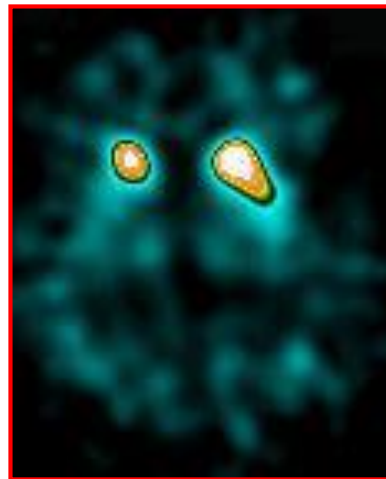
Likvoranalys vid DLB

- Normalt T-tau och P-tau
- Lågt eller normalt β -amyloid

DATSCAN:



Normal / AD



DLB

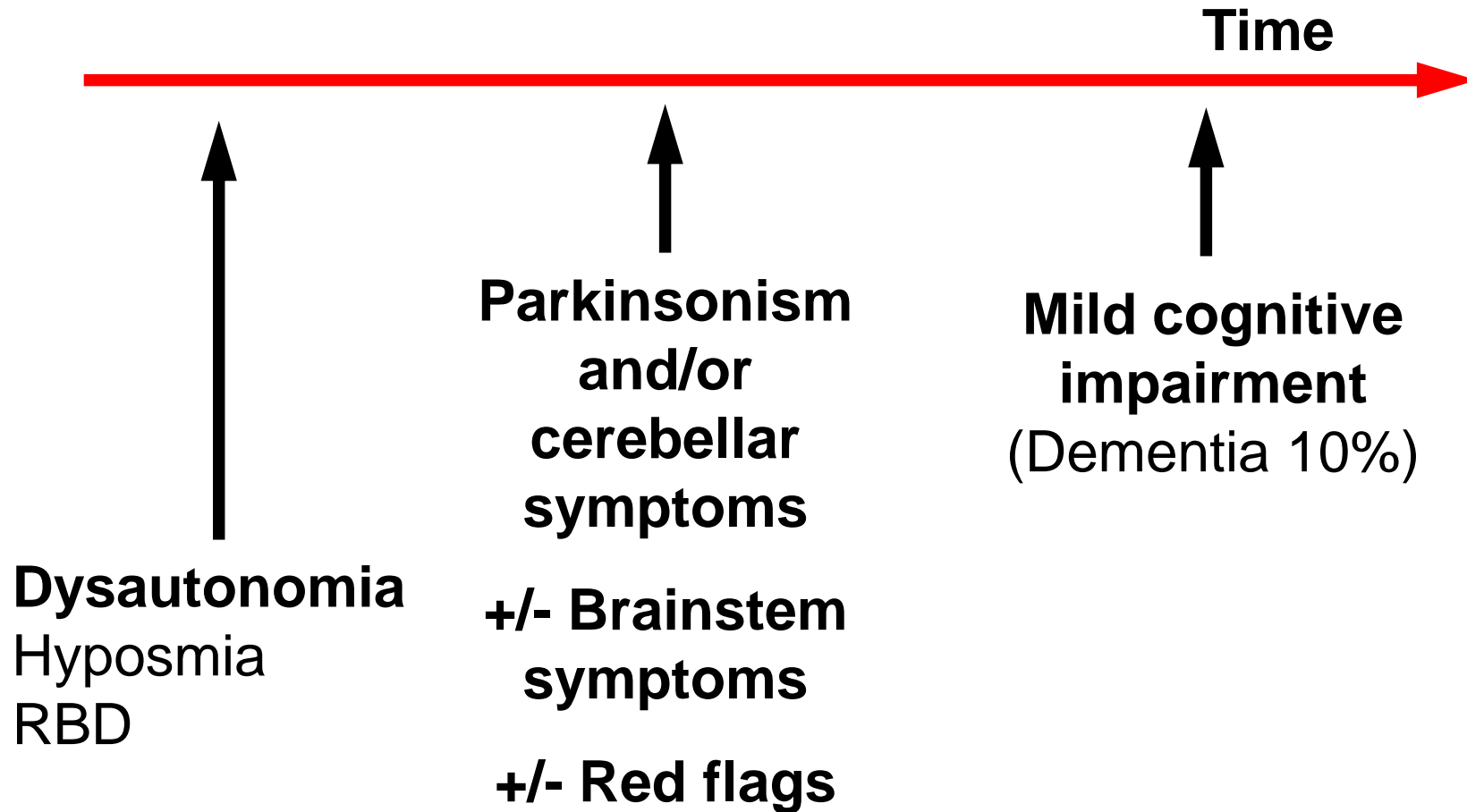
Multiple system atrophy (MSA)

- Synucleinopathy (oligodendroglial inclusions)
- Sporadic disorder
- Clinical diagnosis according to dominating symptoms – parkinsonism (MSA-P) or cerebellar (MSA-C)
- Prevalence 2-5/100 000
- Male : Female 1.3 : 1.0
- Onset > 30 years, mean age of onset 56 years
- Mean survival from symptom onset 9.8 years

Multiple system atrophy

- **Parkinsonian** and/or **cerebellar** features
- Marked **brainstem** involvement
- **Dysautonomia at onset**
- Rapidly progressive, duration usually 6-9 years until death

Synucleinopathy: Multiple system atrophy



Clinical diagnosis of parkinsonian disorders

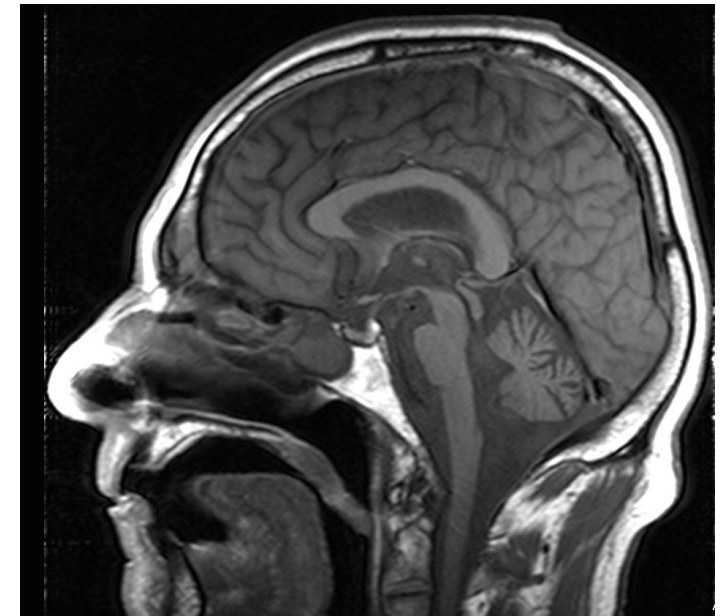
1. **History and examination**
2. Support from biomarkers

Parkinsonism → Asymmetric or symmetric →
Early dysautonomia
+/- Cerebellar signs
+/- Brainstem signs
Poor/transient L-dopa response
Rapidly progressive

Multiple system atrophy (MSA)

Biomarkers:

MRI – atrophy of pons and middle cerebellar peduncle
Neurofilament – raised levels in CSF and plasma



Progressive supranuclear palsy (PSP)

- Steele-Richardson-Olszewski (1964)
- 4-repeat tauopathy
- Prevalence 5-18 per 100 000, increases with age
- Sporadic disorder
- (Hereditary mimics, eg MAPT-mutations)
- Onset > 40 years
- Mean age at onset approx 65 years

Willams, Lees; Lancet Neurol 2009
Boxer et al, Lancet Neurol 2017

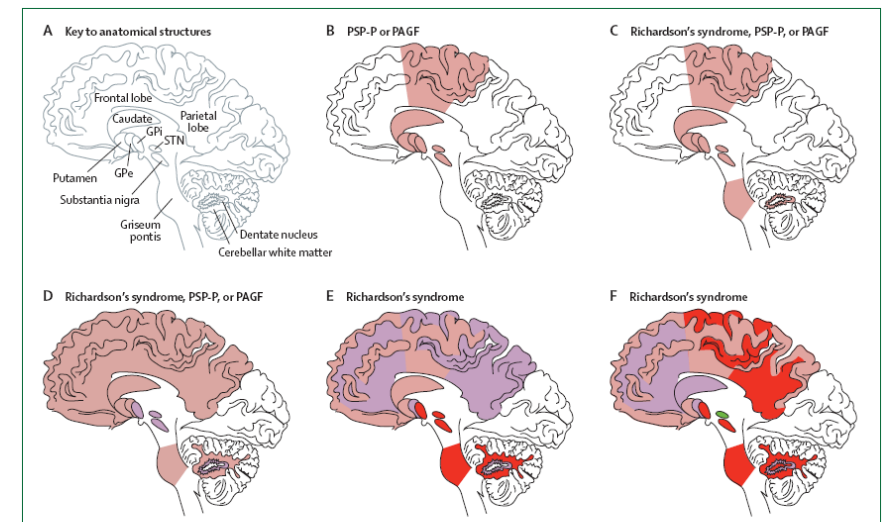
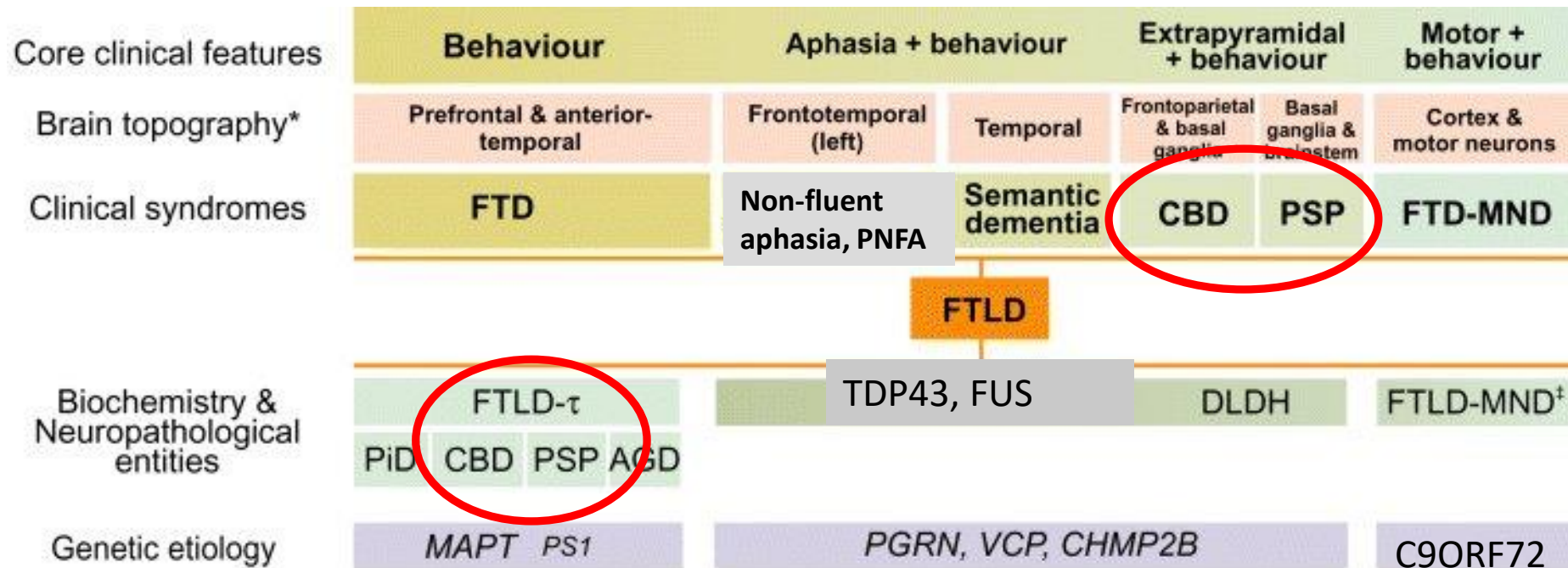


Figure 2: Severity of PSP tau pathology varies according to distribution
Brown=mild severity. Purple=moderate severity. Red=severe. Green=very severe. PSP=progressive supranuclear palsy. PSP-P=PSP-parkinsonism. PAGF=pure akinesia with gait freezing. STN=subthalamic nucleus. GPI=globus pallidus interna. GPe=globus pallidus externa. Reproduced with permission from Oxford University Press.¹⁸

PSP is a frontotemporal disorder



Kumar-Singh & van Broeckhoven, Brain Pathology, 2007

(adapted and updated)

Richardson's syndrome

- Early postural instability with falls. Axial rigidity.
- Vertical gaze palsy (later also horizontal)
- Dystonia of orbicular musculature, staring gaze, reduced blinking, sensitivity to light, eye lid apraxia
- Dysphagia, dysarthria
- Pyramidal symptoms: Hyperreflexia, Positive palmomental reflex and Babinski,
- Dysexecutive problems, Reduced verbal fluency
- Passivity/apathy, psychomotor slowing
- Disinhibition, reduced insight

Clinical diagnosis of parkinsonian disorders

1. History and examination

2. Support from biomarkers

Parkinsonism → Axial, +/- limbs
Early postural imbalance
Oculomotor problems
Dysphagia, dysarthria
Early executive dysfunction
and apathy

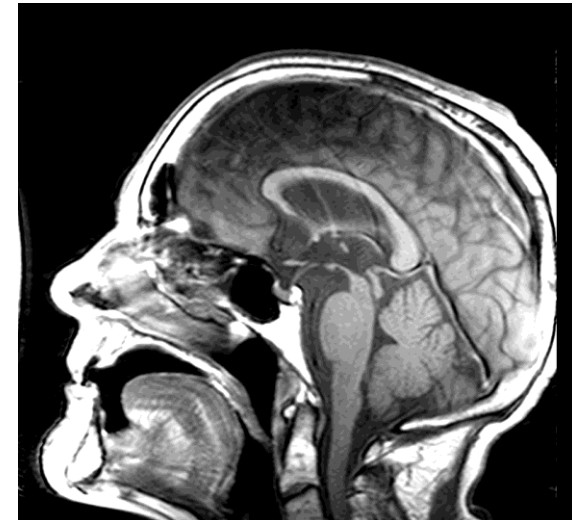


**Progressive
supranuclear
palsy (PSP)**

Biomarkers:

MRI – atrophy of midbrain and superior cerebellar peduncle

Neurofilament – raised levels in CSF and plasma



Lindrig kognitiv störning vid Parkinsons sjukdom

- Flexibilitet
- Planering
- Arbetsminne
- Problemlösning
- Förknippade med pannloberna och basala ganglier (= fronto-striatala)
- Kan förbättras med dopaminläkemedel (se även Stenberg, 2016)

När ska man misstänka demensutveckling vid Parkinson?

- Problem hantera medicinering
- Svårigheter med ADL
- Debut av beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom (BPSD)
- Förändrade motoriska symtom (tremor/bradykinesi → gång-/balansproblem)

Vad ska man utesluta?

- Undermedicinering/OFF-problematik
 - Övermedicinering
 - Påtagliga psykiska symtom
 - Ortostatisk hypotension
 - Annan kroppslig sjukdom
- **konfusion eller försämring av kognitiv svikt**

Utredning

- Testa kognition regelbundet
- Intervjua närstående och hemtjänst
- Kognitiva screeningtest: MMSE, MOCA, ACE, AQT, kub, klocktest
- Neuropsykologisk undersökning
- Övriga us (MR, SPECT, LP) endast vid kort sjukdomsduration och atypiska symtom

Enkla kognitiva tester (10-15 min)

- **Global kognitiv nivå**
 - MMT (5-10 min): < 26 p
- **Attention/uppmärksamhet**
 - Subtrahera 7 baklänges (MMT): < 4 p.
 - Månader baklänges (1-2 min): > 90 s eller minst 1 fel.
- **Exekutiv förmåga**
 - Animal fluency (1 min): < 15 djur.
 - Klocktest (2-5 min): Kan inte sätta ut visare korrekt.
- **Visuokonstruktiv förmåga**
 - Pentagonen (MMT): Inte korrekt utförd.
- **Minne**
 - 3 ord i MMT: < 3 ord rätt.

MOCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Svensk version / Swedish version

NAMN : _____
Utbildning : _____ Födelsedatum : _____
Kön : _____ DATUM: _____

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV		Rita av kuben		Rita en KLOCKA (tio över elva) (tre poäng)		Poäng						
						___/5						
<p>Kontur [] Siffror [] Visare []</p>												
BENÄMNING												
						___/3						
[]		[]		[]								
MINNE												
Läs orden, försökspersonen ska återge dem. Gör 2 försök. Prova igen efter 5 minuter.			STOL	PLÅNBOK	TÅNG	MUNSPEL	SAX	Inga poäng				
Försök 1												
Försök 2												
UPPMÄRKSAMHET												
Läs en nummerlista (1 siffra/sek) Försökspersonen ska repetera i samma ordning		[]	2	1	8	5	4	___/2				
Försökspersonen ska repetera baklänges		[]	7	4	2							
Läs bokstäverna. Försökspersonen knackar i bordet var gång "A" läses. (inga poäng för mer än två fel)		[]	FBACMNAAJKLBAFAKDEAAJAMOF AAB					___/1				
Upprepa subtraktion av 7 från 100		[]	93	[]	86	[]	79	[]	72	[]	65	___/3
		4-5 korrekta subtraktioner: 3p, 2-3 korrekta: 2p, 0-1 korrekta: 0p										
SPRÅK												
Upprepa: "Jag vet att det är Johan som ska få hjälp idag" []		"Katten gömde sig alltid under soffan när det var hundar i rummet" []					___/2					
Ordflöde / Ange på en minut så många ord som möjligt som börjar på bokstaven F []		____ (N ≥ 11 ord)					___/1					
ABSTRAKTION												
Likhet mellan t.ex. banan - apelsin = frukt []		tåg - cykel []		klocka - linjal		___/2						
FÖRDRÖJD ÅTERGIVNING												
Måste komma ihåg orden utan hjälp		STOL	PLÅNBOK	TÅNG	MUNSPEL	SAX	Poäng endast för korrekta svar utan hjälp.	___/5				
Hjälp med kategori		[]	[]	[]	[]	[]						
Valfritt Hjälp med alternativ												
ORIENTERING												
[] Datum		[]	Månad	[]	År	[]	Dag	[]	Plats	[]	Ort	___/6
© Z.Nasreddine MD Version 7.0		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		___/30				
Svensk översättning: Thomas Lindén MD						Lägg till 1p om max 12 års utbildning						
Administrerat av: _____												

- Visuospacial/Exekutiv
- Benämning
- Minne: Fördröjd återgivning
- Uppmärksamhet
 - Sifferrepetition
 - Bokstavsserie
 - 100-7
- Språk
 - Upprepa mening
 - Verbalt flöde
- Abstraktion
- Orientering

Principer för behandling

- Adekvat dopaminerg medicinering
- Fysiska, mentala och sociala aktiviteter
- Kognitiv träning
- Kognitiva läkemedel (vid demens)



Kognitiv träning vid Parkinson

- 4 studier hittills (2013). Resultat:
- Kognitiv rehabilitering (CR) förbättrade planering/flexibilitet/arbetsminne jämfört med enbart läkemedel
- Kombinerad sjukgymnastik och CR var bättre än enbart sjukgymnastik
- Datorstödd CR gav varaktig förbättring av minne, talflöde, abstrakt tänkande och rumsuppfattning (6 månaders uppföljning)

Varför får inte alla träning?

- Fokus på rörelseproblem vid Parkinson
- Få studier, begränsad kunskap
- Bristande personalresurser
- Datorstödda program är oftast kommersiella



Symtom vid PDD

- Kognitiv svikt / Demens
- Synhallucinationer / Vanföreställningar
- Ortostatism / Dysautonomi
- Inkontinensbesvär, förstoppning
- Parkinsonism
- Dagtrötthet
- Fluktuationer i kognition och medvetande
- REM-sleep behaviour disorder (RBD)

Kognitiva problem vid PDD

- *”Subkortikal”* kontra *”kortikal”* funktion
- Bristande uppmärksamhet + fluktuationer
- Visuospacial funktion och praxis
- Dysexekutiva problem (planering, mm), eventuellt med *”frontala”* symtom
- Psykomotorisk förlångsamning
- Minnesproblem (PDD < DLB < AD)

Frontalt dysexekutivt syndrom

- Orsakas av störning i banorna till frontalloben
- Brister i planering, arbetsminne, uppmärksamhet, problemlösning
- Perseverationer (=upprepningar)
- Kombinerat med bristande sjukdomsinsikt och omdöme, bristande hämning, initiativlöshet/apati, depressivitet

Beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom (BPSD) vid Parkinson med demens

- Hallucinationer (oftast syn-)
- Vanföreställningar
- Apati
- Depression
- Ångest

Hallucinationer

Hallucinationer

- Alla modaliteter förekommer men visuella vanligast
- Enkla (prickar, mönster)
- Komplexa (människor 70%, djur 20%, föremål 10%)
- Bevarad insikt, skrämmer oftast inte
- Kan ge upphov till sekundära vanföreställningar

Forts hallucinationer

- Visuella hallucinationer är den enskilt starkaste prediktorn för demensutveckling vid PD
- **Hallucinationerna är en del av PD-symtomatologin, inte sekundära till dopaminerg medicinering** (som dock kan förstärka hallucinationerna)
- Underrapporteras och underskattas
- FRÅGA!

Vanföreställningar

- Ofta persekutoriska om skada, förföljelse, svartsjuka – ofta kombinerat med visuella hallucinationer
- Misidentifikationer (17% hos PDD-pat)
- Capgras - bedragare
- Fregoli – samma person tar flera former
- och många fler varianter ...

Läkemedelsbehandling - översikt

- Minska dopaminerg mediciner
- Översyn av övrig mediciner (t ex antikolinergika, blodtryckssänkande)
- Behandla ev ortostatism
- Omvårdnad / bemötande
- Kolinesterashämmare (rivastigmin, donepezil)
- Memantin (Ebixa®)

Frågor?

