

Parkinsons sjukdom

Från ett varligt Sverige med rekordvärme för säsongen, till ett kyligt och grått Österrike, var vi några svenskar som skulle delta i Wienkongressen – denna gång om Parkinsons sjukdom (PS) och RLS – inte som vid den berömda Wienkongressen år 1814 med omritandet av Europas karta. Inte heller kom föreläsarna på "6th International Forum on Parkinson's Disease and Restless Legs Syndrome" att rita om kartan för PS och RLS, men väl att befästa befintliga kunskaper inom dessa områden. I det magnifika slottet, tillika konferenscentrumet Hofburgs likaledes magnifika konferenssalar med speglar, kristallkronor och vävtapeter avhölls under 2 fullspäckade dagar en genomgång av PS och RLS av de internationellt bästa bland de främsta inom respektive område.



Text: Docent Johan Lökk
Geriatriska Kliniken, Karolinska
Universitetssjukhuset Huddinge;
NVS Institutionen, Karolinska
Institutet, Stockholm

Dopamin

Vi inleddes av en av nestorerna inom dopaminforskningen, professor Oleh Hornykiewicz, som 1960 upptäckte dopaminbrist i hjärnvävnaden hos avlidna PS-patienter och som 1961 inledde de första kliniska L-dopaförsöken. Han berättade om sina uppseendeväckande upptäckter bl.a. dopaminbristen i basala ganglierna och den nigrostriatala föbindelsen och behandlingsförsöken i dopamins historia. Dessa motogs initialt med stor skepticism men framhålls idag som en sällan skådad medicinsk upptäckt.

Professor Peter Jenner från London fortsatte med att redogöra för hela den farmakologiska klassen av dopaminagonister (dopaminhärmmare), vars effekter vid PS förmedlas via postsynaptiska D-receptorer (dopamin-mottagareheter) av 5 typer: D1, D2, D3, D4, D5 med olika distribution i basala ganglierna. Det är förlusten av dopamin i flera andra områden än striatum, som bidrar till förlusten av motorisk kontroll.

Dopaminagonisterna delas upp i de med ergot och de med icke-ergot struktur, där de icke ergota preparaten med ropinirol (Requip, Adartrel), pramipexol (Sifrol) och det nya rotigotin (Neupro) är mer selektiva på vissa receptorer framför allt D2/D3. Ergotpreparaten med de äldre bromokriptin (Pravidel) och kabergolin (Cabaser) är mer promiskuösa med ett mer brett spektrum på flera receptorer och även på receptorer för serotonin och noradrenalin – något som kan ha betydelse för deras biverkningar exempelvis lungfibros och hjärtklaffspåverkan.

Generellt har dopaminagonister längre effektduration och längre halveringstid än L-dopa (Madopark, Sinemet) och däremot mindre pulsatil verkan. Detta koncept med så kontinuerlig dopaminerg stimulering (CDS) som möjligt är numer ett accepterat behandlingsparadigm som efterliknar den normala, fysiologiska funktionen. En sådan stimulering begränsar risken för överstimulering av dopaminreceptorerna och torde då kunna begränsa risken för dyskinesier, psykos och njutningsökande beteende bl.a. i form av spelberoende och hypersexualitet. Dopamins påverkan på andra signalsystem som stimulering av 5-HT_{1A}C och motverkande på \pm 2-adrenerga receptorer bidrar sannolikt till att undertrycka dyskinesier och påverka ångest, depression och psykos. De eventuellt neuroprotektiva effekterna av vissa dopaminagonister kan sannolikt tillskrivas både effekten på dopaminreceptorer och icke receptormedierade effekter.

Italienske professorn Berardelli beskrev sedan hur PS-patienter är beroende av extern sensorisk information (bl.a. synintryck) för att initiera och utföra en rörelse till följd av försämrad proprioception och en abnorm, central sensori-

n och RLS

motorisk integrering. Dopaminagonister tycks ha förmågan att förbättra denna nedsatta integrering.

Sömn

Dopamin är den vanligaste monoaminen i hjärnan med effekter på en mängd beteenden där man först på senare år uppmärksammat dess roll vid sömn och vakenhet. Sömnstörningar är ett vanligt förekommande symptom vid förlust av dopaminerga neuron vid PS men förekommer också vid dopaminagonistbehandling och även vid andra åkommor som påverkar normalsönnen t.ex. vid RLS, PLMS (periodic limb movements during sleep) och RBD (REM Sleep Behavior Disease). Dopaminet har förmågan att både påverka och påverkas av sömn och vakenhet.

resultera i hypomani, hypersexualitet, spelmani eller hallucinationer. Den ofta dramatiska affektiva effekten vid dopaminerg stimulering eller hämning, beror delvis på distributionen av de dopaminerga neuronerna i olika territorier i och under hjärnbarken. Professor Yves Agid ville därför anföra att PS är en "neuropsychiatric disorder" (neuropsykiatrisk störning) med en schematisk tabell.

Den tyske professorn Lemke fortsatte på temat med depression, som har den högsta förekomsten vid PS (4-76 procent) av alla neurologiska sjukdomar. Orsakerna är dels en reaktion på sjukdomen, dels andra faktorer som t.ex. åldrandet i sig men också störningar i monoaminerga signalsystem. Det föreligger också en samvariation med depression och OFF-tillstånd hos de patienter som fluktuerar (Fi-

HISTORISK PS-BEHANDLING

1860	1940	1950	1960	1980	1990	1995	2000
Belladonna	Syntetisk Antikolin	Kir. lesion	L-dopa	Ergot DA	APO-Morfin; DBS	Non-Ergot DA	DA-plåster; Duo-dopa

DA = Dopaminagonist
DBS = Deep Brain Stimulation

Dopamin påminner kemiskt om det centralstimulerande amfetamin och frisätts bl.a. som svar på flera signaler: hypoxi, hypovolemi (via baroreceptorer), smärta och dygnsrytmicitet. En förlust av dopaminneuron eller en blockad av dopaminreceptorerna kan medföra depression och anhedoni (nedsatt förmåga att känna glädje) och omvänt, kan överstimulering av dopaminerga neuron med L-dopa, dopaminagonister eller MAO-B-hämmare (Selegilin, Eldepryl, Azilect)

gur 1). De traditionella antidepressiva preparaten kan ha ogynnsamma biverkningar i form av konfusion och ökade PS-symtom, varför han rekommenderade dopaminagonisten pramipexol (Sifrol), som i studier visats sig ha såväl antidepressiv som anti-PS effekt.

På samma sätt som PS har en hög förekomst av depression föreligger det likaledes en hög förekomst av depression vid RLS. Dock måste man komma ihåg att sömnbrist, dålig nutrition och motionsbrist – som ofta är associerade med depression – kan predisponera en person för att utveckla RLS. Dessutom kan deprimerade patienter förstärka en mild RLS och traditionella antidepressiva även förvärra RLS-symtom.

Under normalsömn föreligger ett välreglerat mönster av den autonoma (självständiga) funktionen, som varierar med olika sömnstadier. Hos patienter med sömnsvårigheter är sömnfragmentering (= uppbruten sömn med uppvaknanden) associerad med en ökad sympatikusaktivitet. Denna är delvis medierad av kortisolutsvämningen under

DOPAMINS ROLL FÖR MOTORIK, INTELLEKT OCH PSYKE VID PS

	↓ DOPAMIN		↑ DOPAMIN
MOTORIK	AKINESI	↔	DYSKINESI
	↓		↓
INTELLEKT	FRONTAL	↔	KONFUSION
	↓		↓
PSYKE	DEPRESSION	↔	MANI

uppvaknanden med PLMS orsakande en puls- och blodtrycksökning. Det finns även studier som visar på samband mellan RLS, hypertension (blodtryckssjukdom) och hjärtsjukdom.

Argument "FÖR och EMOT" olika områden

En av de mer intressanta diskussionerna var "FÖR" och "EMOT" inom olika områden. Första området att diskutera var "Om det är möjligt och/eller meningsfullt med förebyggande av dyskinesier vid PS". Professor Poewe tog på sig rollen som att vara "FÖR". Han angav att PS-patienten var rädd just för:

Dyskinesier
Det okända
Progressen
Handikappet
Beroendet
Biverkningarna
Påverkan av sjukdomen på arbete/fritid/dagliga aktiviteter

Han menade att risken att utveckla dyskinesier beror på:

Svårighetsgraden av PS
Tidig debut
Durationen av PS
L-dopa dosen
Administrationssättet av läkemedlet

Han angav vidare att ett svagt/moderat L-dopa svar på Parkinsonsymtom medför färre motoriska komplikationer men också lägre livskvalitet och att det inte föreligger ett linjärt förhållande mellan livskvalitet och dyskinesier, d.v.s. mer dyskinesier innebär inte automatiskt lägre livskvalitet. Trots att frekvensen av handikappande dyskinesier i det långa loppet inte skiljer sig åt mellan de patienter som startar med L-dopa eller dopaminagonister, så är uppskjutandet av dyskinesier meningsfullt då det reducerar stigmatisering, handikapp och kostnader.

"EMOT" detta synsätt talade professor Tolosa, som underströk att vare sig vid tidig start med dopaminagonister eller MAO-B-hämmare finns det inte några konklusiva studier som visar att fördröjningen av L-dopainsättandet har någon kliniskt meningsfull effekt avseende dyskinesiernas förekomst efter 5-10 år.

Ett annat ämne med samma upplägg med "FÖR" och "EMOT" var "Gynnsamma effekter av tidig behandling vid PS".

"FÖR" tidig behandling talade professor Shapiro med argumenten att såväl symtomkontroll och livskvalitet förbättrades utan ökad frekvens av motorkomplikationer. På

mikronivå stöds detta synsätt av att tidig behandling med korrektion av basala gangliernas funktion är ett sätt att stötta den egna fysiologiska kompensationsmekanismen med fördröjning och begränsning av de patofysiologiska PS-förändringarna.

"EMOT" detta menade professor Goetz att insatt terapi måste vara gynnsam både på kort och lång sikt och där inga långtidsstudier har visat fördelar med tidig behandling. Däremot föreligger såväl omedelbara som långsiktiga sideeffekter med tidigt insatt terapi.

Det viktigaste är patientens önskemål, behov och handikapp som utgångspunkt för farmakologisk behandling, vilket han funnit och bekräftat i en studie grundad på frågeformulär till patienter. Patientinformation, utbildning och "empowerment" för patienterna med hjälp till självhjälp var istället grundtankarna i hans synsätt.

RLS

Professor Allen menade att RLS påverkar mängder av dimensioner i livet, men att frekvensen i befolkningen av kliniskt signifikant RLS med stor påverkan på livskvalitet föreligger hos 2-3 procent.

Professor Hening fortsatte med att påpeka att första behandlingen vid RLS är allmänna livsstilsrekommendationer, följt av behandling av sekundär RLS. Sist är farmakologisk behandling med skalan från intermitterande behandling, daglig behandling till behandling vid refraktionära besvär.

Vid långtidsbehandling med L-dopa i 2 år förelåg en bestående effekt hos 70 procent av patienterna men med risk att utveckla "augmentation", som är en generell förändring av symtomen till tid, lokalisering, intensitet och karaktär.

Motorkomplikationer till PS

Professor Olanow gav en högtintressant föreläsning på cellnivå med magnifika bilder och angav förekomsten av "peak dose" dyskinesier till 50 procent hos de efter 5 års Levodopabehandling men även hos 16 procent redan efter 9 månaders behandling.

Han menade att dopaminerg terapi inte återställer neuronens normala utsöndringsmönster, ej heller den normala basala ganglierfunktionen. Han menade också att pulsativ dopaminerg stimulering destabiliserar de redan instabila basala ganglierna, som i sin tur kan ge dyskinesier.

Professor Tolosa återkom här och angav riskfaktorer för motoriska fluktuationer och dyskinesier till:

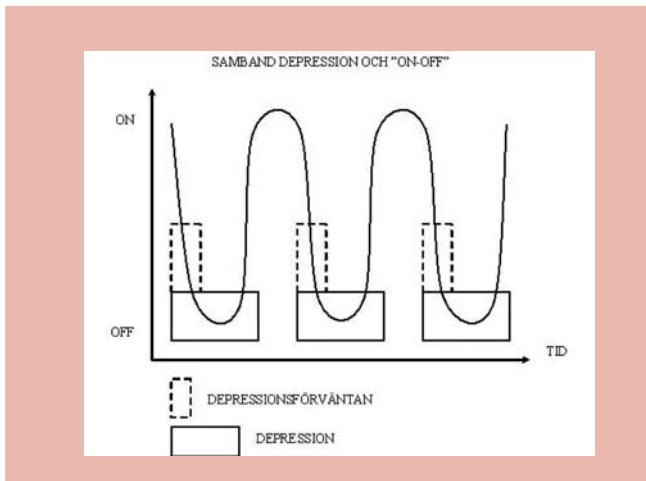
Debutålder av PS
Svårighetsgrad
Dos
Duration
Pulsatilitet

Även professor Shapiro återkom och diskuterade 4 tidiga tecken på PS:

1. Luktinnesförändring, där 10 procent av första gradssläktingar till PS också hade befunnits ha det. 10 procent av dessa fick PS under uppföljande 2 år.
- 2: RBD, där 40-60 procent senare utvecklar PS.
3. Förstoppning.
4. Depression.

Det är ej säkert om de s.k. Lewy bodies, som förekommer i hjärnan vid både PS och LBD (Lewy Body Disease) indikerar neuronöd. Dock föreligger neuronöd i hjärnområdet substantia nigra vid PS

Avslutade gjorde professor Poewe med en historisk exposé över behandlingen vid PS (Fig.2):



Återigen diskuterades komplikationer med dyskinesier, som i vissa studier föreligger inom 3 år hos 70 procent av patienter med debut före 50 års ålder jämfört mot 30 procent hos patienter med debut efter 60 år. Han angav hjärnans kompensationsmekanism till neuronöden och lägre dopaminhalt till:

- Nedreglering av DAT (dopamintransporter)
- Uppreglering av D2-receptorer
- Överaktivitet i STN (nucleus sub thalamicus).

Sammanfattningsvis ett möte med goda utbildningsmöjligheter där man gärna sett att fler kollegor med intresse för dessa rörelsesjukdomar deltagit, dock var det mindre i fortbildningsavseende. Här gavs dock goda möjligheter att hela tiden skicka fram frågelappar till panelen/föreläsarna, som beredvilligt besvarade dessa, vilket gav en interaktion och livlighet i mötet.

De 700 deltagarna från trettioåret länder närvarade i hög omfattning på föreläsningarna och vi åkte nog alla därifrån med den i det geografiska och medicinska sammanhanget passande devisen av den tyske filosofen Kant: "There is nothing more practical than a sound therapy" (Det finns inget mer praktiskt än en bra terapi).

ParkinsonFörbundet

gratulerar

Patric Blomstedt, neurokirurg,
som disputerade i Umeå den 20
april.

Hans avhandling bar titeln: Analysis of deep brain stimulation and ablative lesions in surgical treatment of movement disorders with emphasis on safety aspects.



Patric Blomstedt med fakultetsopponenten prof Bengt Linderöth
Neurokirurgiska kliniken,
Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, samt
huvudhandledaren prof
Marwan Hariz Umeå/London.