



Från diagnos till behandling

9:E SKANDINAVISKA MÖTET OM PARKINSONS SJUKDOM

Parkinsons sjukdom ger upphov till en lång rad olika kroppsliga och mentala symtom. Sjukdomen varierar mellan olika individer och behandlingen likaså. Det 9:e skandinaviska mötet om Parkinsons sjukdom hölls detta år i Köpenhamn den 27–28 mars och lockade närmare 150 deltagare. De två intensiva dagarnas presentationer och interaktiva diskussioner belyste olika aspekter av Parkinsons sjukdom. Kliniker, forskare och representanter för de skandinaviska ländernas parkinsonförbund delade med sig av sina kunskaper och erfarenheter till en intresserad och engagerad publik. Programmet hade sammanställts av Scandinavian Movement Disorders Society och de praktiska arrangemangen sköttes av Orion Pharma tillsammans med Solvay Pharma.

TEXT: HELENA NORDLUND

Är det möjligt att hejda Parkinsons sjukdom?

Mötet inleddes med att professor **Espen Dietrichs** från Rikshospitalet i Oslo, Norge presenterade olika strategier för att skydda hjärnan och därigenom bromsa sjukdomsutvecklingen.

– I djurförsök får man ofta lovande resultat, men det står helt klart att djurmodeller av Parkinsons sjukdom skiljer sig en hel del från den verkliga sjukdomen, berättade professor Dietrichs. Dessutom är det svårt att mäta resultaten på ett tillförlitligt sätt.

En mängd olika studier tycks emellertid peka mot en skyddande effekt av flera av de vanligaste läkemedlen vid Parkinsons sjukdom, bland annat levodopa, dopaminagonister och MAO-B-hämmare.

Bristande följsamhet till behandling

Dr **Donald Grosset** från Institute of Neurological Sciences i Glasgow, Skottland berättade att man tidigare trott att patienter med en så allvarlig sjukdom som Parkinson var mycket noga med sin medicinering, men att flera studier visat att följsamheten är låg. Enligt en studie tar endast cirka 10 % av patienterna sina läkemedel exakt enligt anvisningarna.

– Dålig följsamhet kan göra att dopamintillförseln till hjärnan blir ojämn, vilket kan utlösa eller förvärra motoriska fluktuationer. Patienter med låg följsamhet till sin behandling har också sämre livskvalitet, konstaterade dr Grosset.

Den kanske viktigaste åtgärden för att förbättra följsamheten är att förenkla behandlingen. Kombinationspreparat som exempelvis Stalevo (levodopa/karbidopa/entakapon) har i studier visats öka följsamheten och därmed leda till motoriska förbättringar mätt med s.k. UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

Celltransplantation – problem och möjligheter

Möjligheten att reparera hjärnskador genom att ersätta döda och skadade hjärnceller har visat sig vara betydligt svårare än man först hade hoppats. Professor **Patrik Brundin** från Institutionen för experimentell medicinsk vetenskap vid Lunds universitet berättade att man i Lund har transplanterat embryonala stamceller från aborterade foster på 18 patienter.

– Hos en tredjedel fungerade det mycket bra, hos en tredjedel måttligt bra och hos den återstående tredjedelen inte alls, berättade professor Brundin.

En begränsning vid transplantation av embryonala stamceller är att det krävs hjärnvävnad från upp till åtta foster per patient, eller till och med per hjärnhalva. Försök görs därför att ta fram dopaminproducerande hjärnceller från andra celler, exempelvis genom att odla organspecifika (adult) stamceller från hjärna och benmärg, men resultaten har hittills varit magra. Däremot har man haft större framgång med att utvinna embryonala stamceller ur nyligen befruktade ägg, men processen är komplex och tidskrävande, och ännu har lyckade resultat på människa låtit vänta på sig. Ett annat bekymmer är att transplantaten kan orsaka ofrivilliga rörelser (dyskinesier).

Att verkligen möta patienten

Professor **Andrew Lees** från Reta Lila Weston Institute of Neurological studies i London, England betonade vikten av att, som läkare, bemöta patienten på ett bra sätt.

– Den första konsultationen har stor betydelse för hur patienten uppfattar sin situation, framhöll professor Lees. Framför allt måste doktorn ta sig tid att lyssna på patienten – det finns undersökningar som visar att läkaren avbryter sina patienter i genomsnitt varannan minut. Det är också viktigt att påpeka att en parkinsondiagnos inte längre är en dödsdom utan att det finns effektiv behandling att tillgå.

Under samtalet ska patienten ges möjlighet att ta upp de frågor som känns mest angelägna. Många tror att de kommer att hamna i rullstol inom ett par år, och oron för demens är stark hos många nydiagnostiserade patienter. Rädsla för läkemedelsutlösta dyskinesier är också vanligt.

Val av behandling bör inte diskuteras vid det första mötet, kanske inte heller vid det andra eller tredje. Först måste patienten få tid att ta till sig och bearbeta att hon eller han drabbats av en livslång, degenerativ sjukdom.

– Riktlinjer och evidensbaserad medicin i all ära, men läkarens uppgift är inte bara att stelbent följa givna rekommendationer, fastlog professor Lees. En bra doktor måste också följa sin intuition för att försöka hitta rätt behandling för varje enskild patient.

Optimering av parkinsonbehandling – hur och när?

Professor **Wolfgang Oertel** från Philipps-University Marburg i Tyskland förklarade att valet av terapi beror på en mängd olika faktorer, bland annat patientens ålder vid insjuknandet, sjukdomsdurationen, aktuell ålder och eventuella andra sjukdomar.

– Situationen för de parkinsonsjuka har förändrats under senare år tack vare ökade kunskaper om sjukdomens patofysiologi och förbättrade behandlingsmöjligheter, och de icke-motoriska symtomen har fått ökad uppmärksamhet, berättade professor Oertel. Den allmänna ökningen av livslängden har också medfört att parkinsonpatienter lever längre, vilket innebär ökad risk för andra samtidiga sjukdomar och, inte minst, ökad risk för demens.

Kolinerg brist (brist på transmittorsubstansen acetylcholin) är något som utmärker såväl parkinsondemens som Alzheimers demens, men det är alltfjämt osäkert om det är denna brist eller bristen på dopamin som är avgörande för demensutvecklingen.

– I framtiden tror vi att forskningen kring parkinsondemens och Alzheimers demens kommer att kunna slås samman, förutspådde professor Oertel. Det skulle vara en stor fördel eftersom alzheimerforskningen anses ligga 5–10 år före parkinsonforskningen.

Hjärnstimulering i tidigare skeden?

Djup hjärnstimulering av den subthalamiska kärnan (STN-DBS) har under senare år etablerats som en effektiv behandlingsmetod vid avancerad Parkinsons sjukdom, med god effekt under lång tid på både motoriska symtom och livskvalitet. Det är möjligt att STN-DBS vore ett bra behandlingsalternativ även i tidiga sjukdomsskeden och för yngre parkinsonpatienter. Om detta talade professor **Jan Herzog** från universitetet i Kiel, Tyskland.

Kunskapen kring DBS-behandling av yngre patienter är ännu mycket begränsad, men det finns en studie från 2007 på 20 patienter med en medelålder på 48 år som haft Parkinsons sjukdom under i genomsnitt 7 år. Efter 1,5 år hade dessa patienter en motorisk förbättring med 80 % och levodopabehandlingen hade sänkts med 70 %.

STN-DBS är dessutom en säker metod, i synnerhet för yngre patienter som generellt sett har färre andra, samtidiga sjukdomar, vilket minskar risken för komplikationer.

– Men innan vi kan börja behandla yngre och friskare parkinsonpatienter med hjärnstimulering behövs fler studier med längre uppföljningstid, fastslog professor Herzog.

Ny avbildningsteknik – transkranialt ultraljud

Professor **Daniela Berg** från universitetet i Tübingen, Tyskland, berättade att transkranialt ultraljud är en snabb och säker avbildningsmetod som kan komma att användas för tidig diagnos av Parkinsons sjukdom och för differentialdiagnoser. Idag kan diagnosen ställas först då nedbrytningen av de dopaminproducerande cellerna i hjärnan har gått så långt att motoriska symtom uppträder – då har redan 60 % av neuronerna i substantia nigra och 80 % av de dopaminproducerande cellerna i striatum gått förlorade.

– Naturligtvis behövs fler studier, men vi har redan nu kunnat visa att transkranialt ultraljud är ett bra verktyg för att särskilja Parkinsons sjukdom från bland annat sekundär och atypisk parkinsonism, redan i mycket tidiga sjukdomsskeden, berättade professor Berg.

De kliniska tecken som föregår de motoriska symtomen, exempelvis depression, luktförändringar, förstoppning och förändrad REM-sömn, har visats ge upphov till ökad signalintensitet i vissa delar av hjärnan, på samma sätt som Parkinsons sjukdom. För närvarande pågår en stor multicenterstudie som med hjälp av transkranialt ultraljud ska undersöka om personer under 50 år med sådana tecken löper förhöjd risk att utveckla Parkinsons sjukdom senare i livet.

Förbättrad differentialdiagnos med MRT

Dr **Jan Linder** från Umeå universitetssjukhus berättade att olika typer av magnetresonanstomografi (MRT) kan bidra till en säkrare diagnos.

– MRT-undersökningen har flera viktiga fördelar i förhållande till andra hjärnavbildningstekniker; den är icke-invasiv, avger ingen strålning, finns tillgänglig på flertalet sjukhus och är relativt billig, framhöll dr Linder.

Strukturell MRT kan bland annat användas för att särskilja Parkinsons sjukdom, progressiv supranukleär pares, (PSP), multipel systematrofi (MSA) och normalt åldrande. Andra MRT-tekniker som beskrevs var Diffusion Weighted Imaging (DWI), Segmented Inversion Recovery Ratio Imaging (SIRRM), voxelbaserad morfometri, MR-spektroskopi och mönsteranalys.

– Tyvärr har nästan alla undersökningar genomförts på patienter med långt framskriden sjukdom, där motoriska symtom kunnat bekräfta diagnosen. För att kunna fastställa diagnostiska kriterier för tidiga sjukdomsskeden har vi startat en stor prospektiv 5-årsstudie i Umeå. I den ska vi följa nydiagnostiserade patienter med hjälp av en mängd olika tester och tekniker, bland annat olika typer av MRT. Efter fem år kommer troligen de flesta av studiedeltagarna att ha utvecklat motoriska symtom och fått en definitiv diagnos. Då kan vi gå tillbaka och se hur symtomen såg ut för just den diagnosen, avslutade dr Linder.

PET/SPECT som diagnostiskt hjälpmedel

Dr **Per Borghammer** från Aarhus universitetssjukhus i Danmark berättade att undersökning med SPECT och PET bygger på att en radioaktiv spårsubstans injiceras i en armven. Substansen gör det möjligt att uppskatta mängden dopaminnerver i basala ganglierna.

DaTSCAN-SPECT är en teknik som kan användas för att särskilja Parkinsons sjukdom, PSP och MSA från sjukdomar som inte orsakas av dopaminbrist, t.ex. essentiell tremor. Likaså kan tekniken användas för att särskilja Lewy-kroppsdemens (dopaminbrist) och Alzheimers demens (ingen dopaminbrist). F-DOPA PET är en annan vanlig teknik. Den har bättre upplösning än DaTSCAN och används därför oftare i forskningssammanhang, men i övrigt är teknikerna likvärdiga.

– Men det finns även andra lovande tekniker, berättade dr Borghammer. MIGB-myokardskintigrafi används för att undersöka förändringar i hjärtats innervering och gör det möjligt att särskilja typiska

och atypiska parkinsonsjukdomar. FDG PET används för att studera hjärnans glukosomsättning, vilket gör det möjligt att särskilja MSA- och PSP-patienter från parkinsonpatienter och friska personer.

Diagnos och differentialdiagnos av ovanliga rörelsesjukdomar

Professor **Kailash Bhatia** från Institute of Neurology i London, England lyckades med hjälp av olika patientfall klargöra att många av de rörelsesjukdomar som betraktas som ovanliga i själva verket är ganska vanliga – vi har bara inte varit tillräckligt duktiga på att diagnostisera dem.

– Även inom specialistvården kan andelen felaktiga diagnoser vara så hög som 25 %, berättade professor Bhatia. Men det sker en ständig förbättring; andelen korrekta diagnoser stiger i takt med att kunskapen ökar, inte minst tack vare förbättrade utbildningstekniker och införandet av genetiska tester.

En diagnos som tidigare ansågs ovanlig men som nu hittas alltmer ofta är Fragil X-syndromet, som kliniskt påminner om MSA men med normal DaTSCAN. Syndromet, som främst drabbar män, medför även olika grader av kognitiv nedsättning, aggressivitet och bristande impuls kontroll. En annan vanlig gendefekt som snarare påminner om PSP men som ses hos betydligt yngre personer är Kufor-Rakeb-syndromet, tidigare kallat Park 9.

Depression försämrar både funktionsförmåga och livskvalitet

Dr **Sven Pålhagen** från Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm framhöll vikten av att identifiera depressiva symtom så tidigt som möjligt. På så sätt är det möjligt att minimera de olika kompensatoriska mekanismer som sätts igång av depressionen och att optimera behandlingen.

– Depression leder till snabbare utveckling av parkinsonsjukdomen, försämrade förmåga att klara dagliga aktiviteter, nedsatt kognitiv funktion och försämrade livskvalitet för både patient och anhöriga, konstaterade dr Pålhagen.

Dopaminbristen vid Parkinsons sjukdom är en viktig orsak till depression, men även andra signalsubstanser inverkar, framför allt noradrenalin och serotonin. Enligt en teori leder nedbrytningen av de dopaminproducerande cellerna i hjärnan till att även andra delar av hjärnan skadas och att samverkan mellan olika signalsystem försämras.

När det gäller behandling av parkinsonrelaterad depression råder ingen klar konsensus, men generellt kan optimering av parkinsonmedicineringsplanen vara tillräckligt vid nedstämdhet under OFF-perioder. Vid primär depression däremot krävs vanligen tilläggsbehandling. För yngre patienter kan en andra generationens dopaminagonist vara ett bra alternativ. SSRI- (selektiva serotoninåterupptagshämmare) och SNRI- (selektiva noradrenalinåterupptagshämmare) preparat kan prövas, och vid utebliven effekt efter 3–4 veckor kan man pröva att lägga till tricykliska antidepressiva. Vid mycket svåra depressioner kan transkraniell magnetstimulering (TMS) eller elektrokonvulsiv terapi (ECT) prövas.

Störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende

Dr **Valerie Voon** från National Institute of Neurological Disorders and Stroke i Bethesda, USA talade om störd impuls kontroll hos parkinsonpatienter. Hit räknas spel- och shoppingberoende, hypersexualitet och hetsätning. Pundning är ett tvångsmässigt beteende som kan yttra sig som alltifrån att upprepa vissa rörelser till överdrivet städande eller trädgårdsskötsel. Ett annat tvångsmässigt beteende innebär överdriven läkemedelskonsumtion av psykologiska skäl snarare än motoriska skäl.

– Störd impuls kontroll har ett tydligt samband med behandling med dopaminagonist, berättade dr Voon. Orsaken är troligen att parkinsonpatienter är mer mottagliga för belöning, eftersom dopaminet stimulerar strukturer som förändrar förväntningarna så att de överdriver sina chanser att vinna. Pundning däremot är såvitt vi vet inte kopplat till någon speciell behandling, medan överdriven läkemedelskonsumtion verkar ha samband med levodopa-behandling.

Den viktigaste åtgärden vid störd impuls kontroll är att minska eller helt avbryta behandlingen med dopaminagonist. Annars är hjärnstimulering med STN-DBS ett möjligt alternativ, men då måste man vara medveten om den ökade självmordsrisken.

– I akutskedet kan sjukhusinläggning vara nödvändigt, framhöll dr Voon. Den dopaminerga behandlingen bör sättas ut gradvis så att oönskade effekter i form av mani och psykoser kan hållas i schack. Handläggningen bör vara multidisciplinär och om möjligt även omfatta familjen.

Senaste nytt inom rehabilitering

Många parkinsonsymtom är bara delvis möjliga att behandla med läkemedel och behovet av icke-farmakologiska behandlingsalternativ är därför stort. Enligt professor **Michael Jöbges** från Brandenburg Klinik i Bernau-Waldsiedlung, Tyskland finns det effektiv behandling för flera av de vanligaste och allvarligaste symtomen.

– Sväljsvårigheter är ett symtom som drabbar 80–100 % av parkinsonpatienterna, och dessutom ett av de mest livshotande, fastslog professor Jöbges. Men trots att ett enda pass med sväljträning kan medföra stora förbättringar är det mycket få som får någon hjälp för dessa symtom.

Bristande stabilitet i stående och att kroppen låser sig mitt i en rörelse (s.k. freezing) är andra vanliga och allvarliga symtom som kan få svåra följder, eftersom de ofta orsakar fall. Även för dessa symtom kan träning göra stor skillnad.

Rösten och talet – viktiga verktyg i kommunikationen

Från Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs universitet kom docent **Lena Hartelius**. Hon berättade att de röst- och talförändringar som drabbar många parkinsonpatienter kan ha negativa effekter på såväl kommunikation som hälsa och livskvalitet. Vanliga problem är darrande röst, minskad röststyrka och heshet. Rösten kan också ofta vara monoton, och talet kan komma i rusningar.

– Tal- och röstförändringar drabbar närmare 90 % av parkinsonpatienterna, men bara 2–3 % får någon form av talträning, berättade docent Hartelius. Att inte kunna göra sig förstörd eller att andra inte hör vad man säger är ett stort problem för många parkinsonpatienter.

Farmakologisk behandling har inte haft särskilt god effekt på rösten och talet, och hjärnstimulering brukar snarast kunna förvärra problemen. Däremot har upprepade transkraniell magnetisk stimulering (TMS) visats ha god effekt, men större studier med längre uppföljningstid behövs innan metoden kan få en bredare tillämpning.

– Beteendeträning är idag den enda metoden med bevisad effekt, fastslog docent Hartelius. Framför allt gäller det LVST (Lee Silverman Voice Training), en fyra veckors röst- och talträningssession som långsiktigt effektivt förbättrar den kommunikativa funktionen och som enkelt uttryckt innebär att man tränar på att tala betydligt högre än vad som känns ”lagom”.

Att organisera parkinsonvården med patienten i centrum

Vid Parkinson Center Nijmegen (ParC) har professor **Bastiaan Bloem** och hans kolleger skapat en helt ny organisation kring vården av parkinsonpatienter. Systemet består av tre enheter. ParC är ett expertcentrum dit patienten remitteras regelbundet för utredning av ett multidisciplinärt team. ParkinsonNet utgörs av en grupp utvalda och särskilt utbildade sjukgymnaster, arbetsterapeuter och logopedier i patientens närområde. ParkinsonWeb är en kommunikationsplats på nätet med information, utbildning, kommunikation och elektroniska journaler där både vårdgivare och patienter kan utbyta erfarenheter och få svar på sina frågor.

– Systemet är helt transparent och vi försöker vara så öppna som möjligt, berättade professor Bloem. Bland annat får patienterna poängsätta sina vårdgivare efter varje besök.

Inte nog med att den nya organisationen har inneburit ökad kvalitet i vården, den har dessutom medfört stora kostnadsbesparingar, kanske framför allt genom att den höga nivån på vården i ParkinsonNet gjort att färre patienter behövt läggas in på sjukhus eller ges dyrare vård vid olika rehabiliteringscentra.

– Det här är något som våra politiker uppskattar, berättade professor Bloem. Vi har fått flera utmärkelser och dessutom ökade anslag för att utöka systemet till andra delar av Holland.

Sammanfattningsvis var årets skandinaviska möte mycket uppskattat, med intressanta föredrag och stimulerande diskussioner. I publiken fanns geriatriker och neurologer samt representanter från patientföreningar i Sverige, Norge och Danmark. Många av deltagarna uppgav att de gärna rekommenderar mötet till sina kolleger.