

Perioperative udfordringer ved Parkinsons sygdom

Peter Søndergaard Thyrrstrup¹ & Lyudmyla Horodyska²

STATUSARTIKEL

1) Klinik Akut, Anæstesiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
2) Neurologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:V07160485

Gennem de senere årtier har udviklingen på sundhedsområdet gjort, at behandlinger og operationer kan tilbydes patienter, der har høj alder og svær komorbiditet. Parkinsons sygdom (PS) er en af de lidelser, der hyppigt ses hos patienter i et perioperativt forløb. PS kan give mange problemer under et anæstesiforløb. At sikre et optimalt forløb for patienterne kræver en forståelse af disse problemer på tværs af de involverede specialer.

EPIDEMIOLOGI

Incidensen er 4-20 pr. 100.000 personer, mænd rammes hyppigere end kvinder [1], og debutalderen ligger typisk på 50-70 år. Prævalensen hos personer over 66 år er anslået til at være 3% [2, 3]. PS kan forekomme hos yngre personer ned til puberteten.

PATOGENESE

PS er en kronisk og progressiv neurodegenerativ sygdom, og diagnosen baseres på motoriske symptomer såsom bradykinesi, rigiditet, hviletremor og postural ustabilitet.

Den vigtigste patologiske forandring ved PS er degeneration af neuromelaninholdige neuroner i pars compacta af substantia nigra [1]. Et histologisk kendetegn for PS er tilstedeværelsen af Lewy-legemer, intracytoplasmatiske eosinofile inklusioner, der indeholder alfasynuclein (**Figur 1**).

Heiko Braak har beskrevet seks faser af sygdommen [4]. Fase 1 begynder ved degeneration af det olfaktoriske system og den dorsale kerne af nervus vagus med anosmi og obstipation. Fase 2 afspejler progressionen

mod kernen i den kaudale hjernestamme, hvilket kan medføre de klassiske nonmotoriske symptomer såsom depression, træthed, kognitive problemer, *rapid eye movements sleep behaviour disorder* og reduktion i den centrale autonome vagale kontrol. Fase 3 involverer substantia nigra, hvor de klassiske motoriske symptomer starter. I fase 4-6 sker der yderligere progressioner af Lewy-legemepatologien til cortex cerebri [5] (**Figur 2**).

Årsagen til neurodegenerationen er multifaktoriel, men uafklaret. Udsættelse for pesticider, herbicider, tungmetaller og familieanamnese er risikofaktorer for PS. Flere gener er potentielt associeret til udviklingen af PS. Rygning, stort koffeinindtag og radikal vagotomi reducerer risikoen [6].

BEHANDLING AF PARKINSONS SYGDOM

Behandlingen af PS inddeles i farmakologisk, kirurgisk og nonfarmakologisk.

Det hyppigste behandlingsmiddel er levodopa, et prodrug, der passerer blod-hjerne-barrieren og her omdannes til dopamin, det gives altid i kombination med en perifer decarboxylaseinhibitor for at reducere bivirkningerne. Catechol-O-methyltransferasehæmmere i kombination med levodopa anvendes til at forlænge virkningen af levodopa. Dopaminagonister er indiceret som monoterapi eller som tillægsbehandling til udjævning af *off*-perioder i relation til levodopabehandlingen. Monoaminoxidase B-inhibitor reducerer nedbrydningen af dopamin. Amantadin er en N-methyl-D-aspartatreceptorantagonist, der især anvendes ved overbevægelser.

Hos patienter, der trods optimal behandling dør med generende fluktuationer med både overbevægelser og *off*-perioder, kan der være indikation for avanceret behandling med enten *deep brain stimulation* (DBS) eller pumpebehandling (apomorphin subkutant eller levodopa intrajejunalt) [1].

Nonfarmakologisk behandling omfatter ergo- og fysioterapi, psykoterapi, taleterapi, sygepleje, diætstevledning og socialrådgivning [1]. Det er vigtigt at bibeholde denne del af behandlingen i et perioperativt forløb. Et stort flertal af patienterne har obstipation og forsinket ventrikeltømning [7], som behandles med macrogol. Patienter med PS kan være vanskelige at mo-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ 3% af befolkningen over 66 år har Parkinsons sygdom. Hele den perioperative periode giver flere problemer for denne patientgruppe end for andre.
- ▶ Pausering af antiparkinsonmedicin kan medføre ubehagelig hypokinesi/rigiditet hos patienterne og øget stress.
- ▶ Det er vigtigt at fortsætte den antiparkinsonistiske behandling i hele det perioperative forløb. Ventrikelsonde skal benyttes i de perioder, hvor patienten ikke kan indtage per os.
- ▶ Anbefalinger på området mangler evidens, og emnet er i vid udstrækning ikke undersøgt.

bilisere, men det er særligt vigtigt, at de mobiliseres straks efter en operation. Manglende mobilisering medfører øget tendens til obstipation, dyb venetrombose, psykose, fald med risiko for fraktur, længere indlæggelsestid og lavere postoperativt funktionsniveau. PS giver øget risiko for aspiration og udvikling af pneumoni, hvilket er dødsårsag hos op til 70% af patienterne [8]. Det er ikke beskrevet, at der skulle forekomme hyppigere problemer med aspiration under anæstesi ved PS. Fastregler og indikation for akutindledning adskiller sig ikke fra de alment gældende.

NEUROLOGISKE BETRAGNINGER FØR KIRURGI

Behandlingen med haloperidol og lignende antipsykotika, som typisk overvejes ved psykose, bør såvel som metoclopramid, som anvendes ved kvalme, undgås pga. deres centrale antidopaminerge effekt. Alternativt kan clozapin og quetiapin bruges som neuroleptika og domperidon som kvalmestillende.

PRÆOPERATIVT

Ved elektive indgreb bør det tilstræbes, at patienter med PS planlægges behandlet som nummer et på dagsprogrammet. I litteraturen beskrives der ingen specifikke anbefalinger for patienter med PS, der skal gennemgå akut kirurgi. I de tilfælde må man forsøge at følge de øvrige anbefalinger i det omfang, den akutte tilstand tillader det.

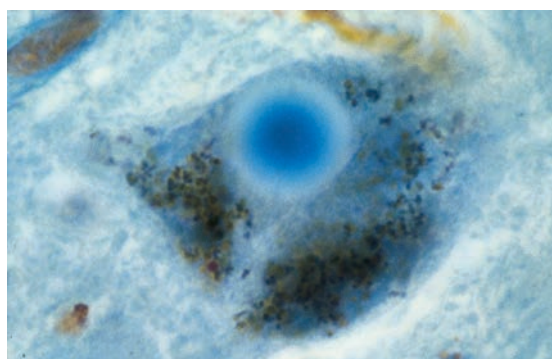
I denne artikel gennemgås ikke de særlige forhold, der gør sig gældende for patienter, der har PS og skal anæsteseres til DBS.

PERIOPERATIVT MEDICINERIG

Det er vigtigt, at patienter med PS får deres medicin på de vanlige tidspunkter. Medicinen findes ikke til intravenøs indgift. Pausering af medicinen kan have store konsekvenser i form af konfusion, hallucinationer, rigiditet og tremor, der er hyppige følger ved pausering, mens rabdomyolyse og *locked-in syndrome* efter pludselig seponering er mere alvorlige komplikationer [3]. Både på kirurgiske sengeafdelinger og ved anæstesiologiske tilsyn er det vigtigt at klarlægge patientens medicinering og at fastholde denne gennem hele det perioperative forløb. Forsinkelser og forskydninger i operationsprogrammet er et vilkår på alle afdelinger, men det er vigtigt at fortsætte behandlingen også i disse tilfælde.

Operationer, der strækker sig over doseringsintervaller, nødvendiggør, at medicin for PS gives i ventrikelsonde. Madopar kan opløses i vand og gives i ækvivalente doser. *Furuya et al* har vedligeholdt levodopakoncentrationen i terapeutiske niveauer under længerevarende anæstesi ved at give det via en ventrikelsonde [9]. *Stagg et al* har beskrevet svære symptomer ved anæstesiafslutning, hvilket umuliggjorde eks-

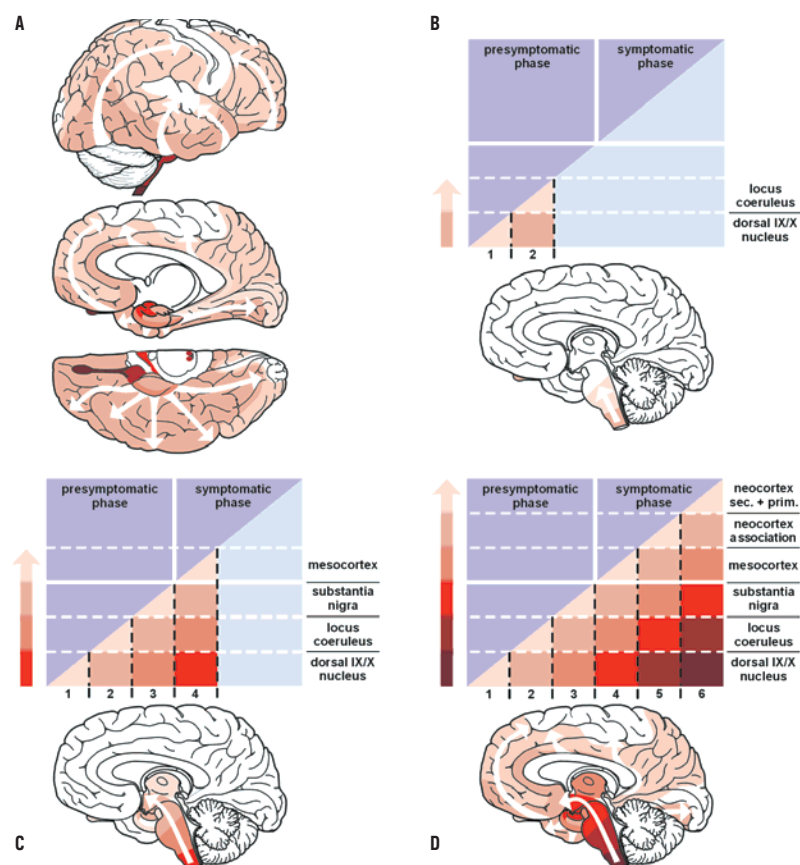
FIGUR 1



Lewy-legemer er karakteristiske for Parkinsons sygdom. Billedet er fra [1].

FIGUR 2

A. Skematiske diagrammer, som viser den gradvise ascenderende patologisk proces i Parkinsons sygdom. B. Fase 1 og 2, som er præsymptomatiske. C. Fase 3 og 4, som manifesterer med kliniske symptomer. D. Fase 5 og 6, som er forbundet med kognitive forstyrrelser. Figuren er fra [5].



tubation hos en patient med PS. Levodopa givet via en ventrikelsonde gav hurtig bedring af symptomerne og succesfuld ekstubation [10]. Med baggrund i disse artikler kan man diskutere, om alle patienter med PS skal have en ventrikelsonde peri- og postoperativt.

TABEL 1

De hyppigste anæstetika og deres brug hos patienter med Parkinsons sygdom.

Anæstesi	Erfaringer	Mulige bivirkninger	Referencer
Propofol	Flere rapporter om sikker brug	Svære dyskinesier	[3, 11-13]
Ketamin	Gode erfaringer med dosering til sedation Manglende erfaringer ved anæstetisering	Hypertension Sympatikoverstimulering	[13, 16-18]
Thiopental	Få beretninger om erfaring	Forværring af Parkinsonsymptomer	[19, 23]
Opioider	Mange erfaringer både præ-, per- og postoperativt samt til andre typer af smerter	Rigiditet Akinesi Off-perioder	[3, 19, 20, 30]
Succinylkolin	Meget begrænset litteratur	Hyperkaliæmi	[21]
Nondepolariserende muskelrelaksantia	Kan formentlig benyttes	-	-
Sevofluran	Kan formentlig benyttes	-	-

Fordelene er, at man er forberedt på medicinadministration perioperativt, også hvis den forventede tidsplan skrider, og at man har mulighed for hurtig administration, hvis patienten vågner med symptomer. Argumenterne kan ikke understøttes af andet end de omtalte studier, men samtidig synes ulemper og komplikationer at være få og sjældne.

ANÆSTESI

Litteraturen på området er begrænset og hovedsageligt baseret på kasuistiske beretninger og erfaringsbaserede anbefalinger.

Propofol har ikke farmakodynamisk eller kinetisk interaktion med antiparkinsonmedicin. Det er beskrevet, at propofol kan fremkalde dyskinesier hos alle uanset komorbidity. *Deogaonkar et al* har beskrevet udtalte og vedvarende dyskinesier hos en patient med PS under propofol sedation [11]. Patienten var uden medicin for PS i mange timer før sedationen. I andre studier har man haft gode erfaringer med propofol som middel til anæstesi og sedation [12-15]. Propofol er formentlig det anæstetikum, man har størst erfaring med til anæstesi af patienter med PS, og det anses som sikkert at anvende [13].

Ketamin har været relativt kontraindiceret til patienter med PS grundet en teoretisk bekymring for overstimulering af det sympatiske nervesystem. Denne bekymring understøttes ikke i nogen kasuistikker eller studier. *Lettieri et al* og *Hetherington & Rosenblatt* har fundet god sedativ effekt af ketamin [16, 17]. *Wright et al* brugte ketamin præoperativt hos en patient med tidligere vanskelig luftvej [18]. I doser < 0,25 mg/kg givet intravenøst svandt tremor og dyskinesier, og de motoriske færdigheder bedredes. Til sedation opleves kun



Anlæggelse af ventrikelsonde hos en bedøvet patient med Parkinsons sygdom.

gavnlig effekt af ketamin på PS-symptomer. Ketamin til anæstesiindledning kan bruges på rette indikation, men der mangler erfaring i forhold til PS.

Det er kendt, at opioider kan give rigiditet af thorax. Hyppigheden af opioidinduceret thoraxrigiditet er ikke opgjort for patienter med PS, men der er enighed om, at denne patientkategori er mere følsom end andre [3, 19]. Rigiditeten ophører ved øget anæstetisybde og muskelrelaksans [20].

Gravlee har rapporteret om et enkelt tilfælde med hyperkaliæmi efter succinylkolininfusion hos en patient med PS [21]. Der er flere mulige årsager til hyperkaliæmi i den præsenterede sygehistorie. Patienter, der er immobiliserede i længere tid som følge af forskellige lidelser (f.eks. forbrændinger og neuromuskulære sygdomme), har risiko for hyperkaliæmi ved succinylkolinbrug [22]. Disse forhold kan også gøre sig gældende hos patienter, der er motorisk hæmmede af PS (Tabel 1).

LUFTVEJE

Rigiditet af thorax- og svælgmuskulatur ses som symptom hos patienter med PS. *Vincken et al* har beskrevet patienter, der havde PS og symptomer på øvre luftvejsobstruktion. Her observeredes oscillationer i den distale pharynxmuskulatur med et tremorlignende mønster [24]. En del af patienterne havde nedsat maksimalt luftflow. *Easdown et al* beskrev en sygehistorie, hvor manglende postoperativ medicinering af PS forårsagede obstruktion af de øvre luftveje og respirationsinsufficiens [25]. Postural rigiditet og strikturer kan være udfordringer ved lejring af patienterne til optimale intubationsforhold. Det kan være nødvendigt at overveje alternative anæstetimetoder for at bevare sikre luftveje [17].

DET KARDIOVASKULÆRE SYSTEM

Det kardiovaskulære system påvirkes ved PS. Med progredierende sygdom sker der en aftagende sympa-

tisk innervation af hjertet. Noradrenalin depleteres i nervesystemet og den systemiske koncentration falder [26]. Klinisk betyder det dårligere regulering af det kardiovaskulære system, hvilket manifesterer sig som ortostatisk hypotension og lavere fysisk udholdenhed [27].

Atropin passerer blod-hjerne-barrieren og kan give hallucinationer og delirium især hos ældre og patienter med PS [28]. Glycopyrroniumbromid kan gives på samme indikation som atropin, men passerer ikke blod-hjerne-barrieren og har derfor ikke de samme kognitive bivirkninger [29]. Vi anbefaler at bruge glycopyrroniumbromid frem for atropin hos patienter med PS.

PERIFERE OG NEUROAKSIALE BLOKADER

Regional anæstesi kan have mange fordele for cerebrum, kredsløb og luftveje. Det er vigtigt, at behandlingen af PS vedligeholdes under regional anæstesi. Symptomer ved over- eller underbehandling kan umuliggøre kirurgi ved svær rigiditet, dyskinesier, ufrivillige bevægelser og tremor. Det er almindeligt, at regional anæstesi suppleres med en let sederende eller beroligende farmakologisk behandling. Dyskinesier opleves især ved lave anæstetikadoseringer, som bruges til netop sedering. Det kan være umuligt at gennemføre en sedering pga. bivirkninger [11]. Der er ikke foretaget sammenligninger af regional anæstesi og generel anæstesi hos patienter med PS. I de tilfælde, hvor kirurgi art og patientens tilstand muliggør det, må man overveje regional anæstesi.

SMERTEBEHANDLING

Paracetamol og nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer har ingen interaktioner med Parkinsonmedikamenter. Brug af opioider hos patienter med PS indebærer en øget risiko for psykose/delirium, og patienterne bør monitoreres tæt for dette. *Berg et al* har beskrevet to tilfælde, hvor nystartet morfinbehandling øgede hyppigheden og intensiteten af *off*-perioder samt tiltagende rigiditet og akinesi hos patienter med PS [30]. I det ene tilfælde opnåede man reduktion af de beskrevne bivirkninger og tilfredsstillende smertelindrende effekt ved at reducere dosis af morfin.

For at opnå tilfredsstillende postoperativ smertelindring og begrænse opioidmængden må man overveje at kombinere behandlingsmodaliteter.

KONKLUSION

Patienter med PS har potentielt øget risiko for at få et kompliceret perioperativt forløb. Den viden, man har, er primært baseret på sygehistorier og erfaring. Studier af anæstesi hos patienter med PS savnes. Det fremhæves, at det er vigtigt på både kirurgiske afdelinger og anæstesiafdelinger at holde fokus på at fortsætte den enterale behandling af PS i hele forløbet.

SUMMARY

Peter Søndergaard Thyrrerstrup & Lyudmyla Horodyska:
Perioperative challenges of Parkinson's disease
Ugeskr Læger 2017;179:V07160485

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease, which causes motoric disorders, and the risk of developing PD increases with age. There is an increasing number of persons above 60 years undergoing anaesthesia, and PD is becoming a common comorbidity. PD symptoms, delayed medicine administration or medical side effects can complicate anaesthesia. The importance of correct administration of PD medication administration must be emphasized to avoid complications. Optimized perioperative care can potentially prevent complicated and prolonged admission periods.

KORRESPONDANCE: Peter Søndergaard Thyrrerstrup.
E-mail: sondergaardp@gmail.com

ANTAGET: 13. december 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. februar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Bodil Rasmussen, Anæstesiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, og Lorenz Oettel, Neurologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, takkes for engageret gennemlæsning og rådgivning.

LITTERATUR

1. Chaudhuri KR, Clough CG, Sethi KD. Fast Facts: Parkinson's disease. Health Press Limited 2011:9-140.
2. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;13:2055-66.
3. Nicholson G, Pereira AC, Hall GM. Parkinson's disease and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002;89:904-16.
4. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002;249(suppl 3):III/1-5.
5. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000;247(suppl 2):II3-II10.
6. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2015;78:522-9.
7. Santos-Garcia D, de Deus T, Tejera-Perez C et al. Gastroparesis and other gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2015;61:261-7.
8. Nóbrega AC, Rodrigues B, Melo A. Is silent aspiration a risk factor for respiratory infection in Parkinson's disease patients? *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:646-8.
9. Furuya R, Hirai A, Andoh T et al. Successful perioperative management of a patient with Parkinson's disease by enteral Levodopa administration under Propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:261-3.
10. Stagg P, Grice T. Nasogastric medication for perioperative Parkinson's rigidity during anaesthesia emergence. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:1128-30.
11. Deogaonkar A, Deogaonkar M, Lee JY et al. Propofol-induced dyskinesias controlled with dexmedetomidine during deep brain stimulation surgery. *Anesthesiology* 2006;104:1337-9.
12. Kalenka A, Schwarz A. Anaesthesia and Parkinson's disease: how to manage with new therapies? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:419-24.
13. Khatib R, Ebrahim Z, Rezai A et al. Perioperative events during deep brain stimulation: the experience at Cleveland Clinic. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008;20:36-40.
14. Krauss JK, Akeyson EW, Giam P et al. Propofol-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Anesth Analg* 1996;83:420-2.
15. Anderson BJ, Marks PV, Futter ME. Propofol - contrasting effects in movement disorders. *Br J Neurosurg* 1994;8:387-8.
16. Lettieri C, Rinaldo S, Devigili G et al. Deep brain stimulation: subthalamic nucleus electrophysiological activity in awake and anesthetized patients. *Clin Neurophysiol* 2012;123:2406-13.
17. Hetherington A, Rosenblatt RM. Ketamine and paralysis agitans. *Anesthesiology* 1980;52:527.
18. Wright JJ, Goodnight PD, McEvoy MD. The utility of ketamine for the preoperative management of a patient with Parkinson's disease. *Anesth Analg* 2009;108:980-2.
19. Burton DA, Nicholson G, Hall GM. Anaesthesia in elderly patients with neurodegenerative disorders: special considerations. *Drugs Aging* 2004;21:229-42.

20. Mets B. Acute dystonia after alfentanil in untreated Parkinson's disease. *Anesth Analg* 1991;72:557-8.
21. Gravlee GB. Succinylcholine-induced hyperkalemia in a patient with Parkinson's disease. *Anesth Analg* 1980;59:444-6.
22. Jeevendra Martyn JA, Fukushima Y, Chon JY et al. Muscle relaxants in burns, trauma, and critical illness. *Int Anesthesiol Clin* 2006;44:123-4.
23. Muravchick S, Smith DS. Parkinsonian symptoms during emergence from general anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:305-7.
24. Vincken WG, Gauthier SG, Dollfuss RE et al. Involvement of upper-airway muscles in extrapyramidal disorders. *N Engl J Med* 1984;311:438-42.
25. Easdown LJ, Tessler MJ, Minuk J. Upper airway involvement in Parkinson's disease resulting in postoperative respiratory failure. *Can J Anaesth* 1995;42:344-7.
26. DiFrancisco-Donoghue J, Elokda A, Lamberg EM et al. Norepinephrine and cardiovascular responses to maximal exercise in Parkinson's disease on and off medication. *Mov Disord* 2009;24:1773-8.
27. Barbic F, Perego F, Canesi M et al. Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension* 2007;49:120-6.
28. Hyson HC, Johnson AM, Jog MS. Sublingual atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: a pilot study. *Mov Disord* 2002;17:1318-20.
29. Squires N, Wills A, Rowson J. The management of drooling in adults with neurological conditions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20:171-6.
30. Berg D, Becker G, Reiners K. Reduction of dyskinesia and induction of akinesia induced by morphine in two parkinsonian patients with severe sciatica. *J Neural Transm (Vienna)* 1999;106:725-8.