

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V01210089

Nonmotoriske symptomer ved Parkinsons sygdom

Nick Schou Nielsen & Sara Lyngby Skovbølling

Neurologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Ugeskr Læger 2021;183:V01210089

HOVEDBUDSKABER

- Nonmotoriske symptomer ses ofte flere år forud for diagnosen idiopatisk Parkinsons sygdom.
- Nonmotoriske symptomer progredierer i takt med sygdomsudvikling og har betydning for livskvalitet og funktionstab.
- Der er begrænsede muligheder med konventionel dopaminerg behandling.

Idiopatisk Parkinsons sygdom (IPS) er en heterogen, neurodegenerativ sygdom, som er kendetegnet ved langsomme bevægelser (bradykinesi), rigiditet og/eller hviletremor [1]. Den kliniske diagnose stilles udelukkende ud fra de motoriske symptomer, hvoraf bradykinesi er obligat og minimum et øvrigt hovedsymptom er nødvendigt, for at man kan stille diagnosen. Korrekt diagnostik udgøres af en grundig anamnese, objektiv undersøgelse og en strukturel skanning. Dopamintransporter-SPECT/PE2I-PET anvendes i differentialdiagnostisk øjemed. Behandlingen er symptomatisk, og der findes endnu ingen tiltag, der kan bremse sygdomsudviklingen. Parkinsons sygdom er den næsthyppigste neurodegenerative sygdom på verdensplan. I Danmark er der omkring 8.000 patienter med IPS [2].

Selvom IPS er kendetegnet som en bevægeforstyrrelse, oplever størstedelen, hvis ikke alle, patienter med IPS, nonmotoriske symptomer. Disse er med til at forværre sygdomsbyrden og har en afgørende betydning for livskvalitet, funktionsnedsættelse og institutionalisering i takt med sygdomsprogression [3, 4]. De nonmotoriske symptomer er forskelligartede og talrige og inkluderer søvnforstyrrelser, autonom dysfunktion, neuropsykiatriske gener samt kognitiv dysfunktion og demens (Tabel 1). Nogle af disse symptomer, herunder hyposmi, depression, REM-søvn-forstyrrelse (RBD) og obstipation, kan forudgå de motoriske symptomer med adskillige år [5]. Data tyder på, at der findes forskellige underfænotyper inden for IPS, hvoraf nogle er domineret af nonmotoriske symptomer [3].

TABEL 1 Behandling af nonmotoriske symptomer.

Symptom	Behandling	
	farmakologisk	nonfarmakologisk
Demens	Behandling med kolinesterasehæmmer	-
Angst	SSRI, evt. kortvarigt benzodiazapin	Psykiolog
Depression	Antidepressive lægemidler: SNRI, SSRI og TCA, pramipexol	ECT
Psykoze	Quetiapin eller clozapin	Skærmning, opsporing af evt. udløsende årsag, f.eks. dårlig nattesøvn, infektion, dehydrering, ændring af medicinsk behandling
RBD	Melatonin: depotformulering, og evt. clonazepam ved generende symptomer	Søvnhygiejne
RLS	Dopaminagonist	Søvnhygiejne, undgå hård fysisk aktivitet inden søvn
Daytime sleepiness	Overvej reduktion af dopaminagonist	Søvnhygiejne
Seksuel dysfunktion	Sildenafil, vær obs på labilt blodtryk	-
Ortostatisk hypotension	Fludrocortisonacetat eller midodrin som er en specialist-behandling	Væske og saltbalance, evt. salttablet, hævet hovedgærde, hyppige måltider, opmærksomhed på stillingskift, evt. støttestrømper
Obstipation	Laksantia, f.eks. macrogol 3350-pulver i doser til afføring min. 5 dage/uge	Kost, væskeindtag, motion
Hypersalivation	Atropindråber, hyoscinplaster eller amitriptylin Ved manglende effekt overvejes evt. behandling med injektion af botulinum toxin i spytkirtel	-
Hypig vandladning	Spasmolytika Ved manglende effekt urologisk/urogynækologisk vurdering ift. botulinum toxin-behandling	Råd og vejledning, toiletvaner
Nykturi	Antihypertensiva til natten ved paradoks natlig hypertension	Råd og vejledning, uridom, kolbe
Dysfagi	I sjældne tilfælde PEG-sonde	Henvielse til synkevurdering ved ergoterapeut, råd og vejledning, f.eks. fortykningsmidler
Smerter	Behandling efter ætiologi Neuropati: evt. gabapentin, SNRI	Neuropatiudredning, kortlægning af off-symptomer eller dystoni

PEG = perkutan endoskopisk gastrostomi; RBD = REM-søvnforstyrrelse; RLS = restless legs syndrome; SNRI = serotonin- og noradrenalinoptagelseshæmmer; SSRI = selektiv serotoninoptagelseshæmmer; TCA = tricykliske antidepressiva.

PATOFYSIOLOGI

Den kliniske fænotype af IPS er variabel og bygger på en kompleks patofysiologi med en gradvis nedbrydning af nerveceller i hjernestammen og basalganglierne. Nedbrydningen af cellerne menes at skyldes ophobning af en fejlfoldet variant af proteinet alfa-synuclein, som medfører deponering af såkaldte Lewy-legemer [6]. Det forårsager celleapoptose i de involverede områder [7]. Der ses bl.a. et gradvist tab af dopaminproducerende celler i substantia nigra pars compacta i basalganglierne, men også nondopaminerge nerveceller påvirkes [8]. Dette celledøds medfører dermed ikke kun påvirkning af dopaminerge transmittersystemer, men også af kolinerge, noradrenerge og serotonerge systemer [9]. De variable kliniske fænotyper, både motoriske og nonmotoriske, repræsenterer således en udbredt, men forskelligartet ophobning af Lewy-legemer i hjernen og det perifere autonome nervesystem [10]. De patologiske processer korrelerer med udviklingen af nonmotoriske symptomer, som kan ses flere år forud for motorisk debut.

Nye danske data indikerer to patofysiologiske subtyper af IPS, alt efter om de fejlfoldede proteiner oprinder i hjernen og spreder sig herfra til det øvrige nervesystem (top-down-hypotese) eller oprinder i det perifere autonome nervesystem med efterfølgende spredning til hjernen (body first-hypotese) [11, 12]. Især sidstnævnte hypotese synes at kunne forklare sammenhængen hos patienter med RBD, hvor sygdommen hos op til 70% progredierer til IPS over et årti [13]. De to hypoteser kan muligvis gøre det muligt at identificere prodromal, præmotorisk IPS og videreudvikle ny behandling eller forebyggende tiltag til at modvirke sygdommens udvikling.

SYMPTOMUDVIKLING OG STADIEINDELING

Udviklingen af både motoriske og nonmotoriske symptomer er individuel, og der findes ikke gode prædiktorer til forudsigelse af den enkelte patients udvikling og hastigheden i disse. Generelt opdeles IPS-symptomerne i fem stadier [14, 15] (Tabel 2).

TABEL 2 Stadietinddeling af idiopatisk Parkinsons sygdom efter Hoehn & Yahr-skalaen.

Stadie	Beskrivelse
1	Unilateral involvering, intet eller minimalt handikap
2	Bilateral involvering, uden besværet balance
3	Bilateral involvering, mildt-moderat handikap med besværet balance, fysisk uafhængig af hjælp
4	Svært handikap, gang- og standfunktion uden assistance
5	Senge- eller kørestolsbunden

Stadie 1-2 repræsenterer milde symptomer med motoriske og nonmotoriske gener i varierende grad og et oftest godt respons på medicinsk behandling. Stadie 3 repræsenterer moderate symptomer med tiltagende gener og handikap samt tiltagende besvær med at kontrollere symptomerne med almindelig medicinsk behandling. Stadie 4-5 er fremskredent sygdomsstadie med betydeligt handikap og i sidste ende terminalt stadie med dårligt eller intet medicinrespons, selv ikke ved avanceret behandling. Typisk beskrives også et stadie 0, hvor der retrospektivt findes prodromale nonmotoriske symptomer. Som beskrevet ovenfor stilles diagnosen på baggrund af de motoriske symptomer og deres karakteristika, hvorfor det oftest først er, når disse viser sig, at patienten får diagnosen IPS. Den prodromale præmotoriske fase viser sig ofte flere år, før diagnosen stilles [16, 17].

BEHANDLING

Behandlingen af IPS beror på et multidisciplinært samarbejde mellem læger, sygeplejersker, terapeuter og kommuner. Formålet med behandling er at lindre symptomerne samt bedre funktionsniveauet og livskvaliteten hos patienterne. Tilførsel af dopaminstimulerende stoffer er den mest udbredte symptomatiske behandling, hvoraf de klassiske præparater er levodopa og dopaminagonister (DA). I de første stadier af sygdommen er det oftest tilstrækkeligt med monoterapi. Som sygdommen progredierer, bliver det nødvendigt med flere doseringer og flere forskellige dopaminerge lægemidler [18]. Især den enterale optagelse giver problemer i de senere stadier, bl.a. pga. forlænget tarmtransittid, hvilket ofte medfører forstoppelse. Samtidigt øges medicinfølsomheden i basalganglierne, hvilket giver varierende grader af bivirkninger (Tabel 3). Helt centralt er regelmæssig motion og fysioterapeutisk intervention, som har vist sig at være værdifuld ved at forbedre livskvaliteten og funktionsniveauet [19]. Alle patienter med IPS bør henvises til vederlagsfri fysioterapi. Derudover samarbejdes der løbende med ergoterapeuter, logopæder og diætister, især i de senere stadier af sygdommen.

TABEL 3 Peroral behandling af idiopatisk Parkinsons sygdom.

Lægemiddel	Virkning	Særlige bivirkninger
MAO-B-hæmmer	Hæmmerenzym som nedbryder dopamin i basalganglier Obs.: kontraindiceret ved samtidig behandling med SNRI, SSRI, TCA	Dyskinesier især ved samtidig behandling med levodopa, angst, søvnforstyrrelser, bradykardi
Dopaminagonist	Agonist på primært D2-receptoren	Somnolens, impuls kontrolsygdom: hyperseksualitet, tvangshopping, hyperfagi, ludomani Risiko for DAWS
Levodopa	Dopaminsubstitution med virkning på cerebrale dopaminreceptorer	Dyskinesier, hallucinationer, angst, agitation, ortostatisk hypotension
COMT-hæmmer	Hæmmerenzym som nedbryder levodopa til inaktiv metabolit Forlænger den daglige on-tid	Rødbrun farveændring af urin, dyskinesier, myokardieiskæmi

DAWS = dopamine agonist withdrawal syndrome; COMT = catechol-O-methyltransferase; MAO-B = monoaminoxidase type B; SNRI = serotonin- og noradrenalinoptagelseshæmmer; SSRI = selektiv serotoninoptagelseshæmmer; TCA = tricykliske antidepressiva.

Over de seneste år er der kommet tiltagende fokus på identificering og behandling af nonmotoriske symptomer, da forekomsten er høj og ofte ledsages af funktionsnedsættelse og nedsat livskvalitet. I klinikken benyttes der specifikke og validerede spørgeskemaer til at udpege områder, der er til gene for patienten. I varierende kombinationer kan de nonmotoriske symptomer være en betydelig behandlingsmæssig udfordring, især ved avanceret IPS. Der er effekt af dopaminerg behandling på nogle nonmotoriske symptomer, herunder depression og søvnforstyrrelser, mens der på andre, som relateres til tab af andre neurotransmittere, er begrænset effekt [20-22].

Den nondopaminerge behandling af nonmotoriske symptomer er symptomatisk, individuel og integreres i den daglige håndtering af patienter med Parkinsons sygdom (Tabel 1) [20, 21].

Det fremskredne forløb er ofte præget af svingninger i både de nonmotoriske og de motoriske symptomer. Dette udmøntes i form af bradykinesier (off-symptomer), hyperkinesier (on-symptomer) og generende krampetrækninger i musklerne (dystoni). Disse symptomer kan svinge uvarslet og forekomme flere gange dagligt. For at udjævne doseringstoppe kan det være nødvendigt at øge antallet af doseringer over døgnet (Tabel 3). Når de motoriske svingninger bliver behandlingsrefraktære på tabletbehandling, kan såkaldte avancerede behandlingsmodaliteter overvejes.

Dopaminerg behandling er et tveægget sværd ved nonmotoriske symptomer, da den potentielt kan forværre den autonome dysfunktion og de neuropsykiatriske symptomer (Tabel 3). Overordnet set er der sparsom evidens for en del af de nondopaminerge behandlinger, der bruges i klinikken. Der er dog overbevisende effekt af pramipexol til behandling af depression, clozapin til behandling af psykoser, rivastigmin til behandling af demens og botulinum toxin til behandling af spyttflåd [21].

AVANCERET BEHANDLING

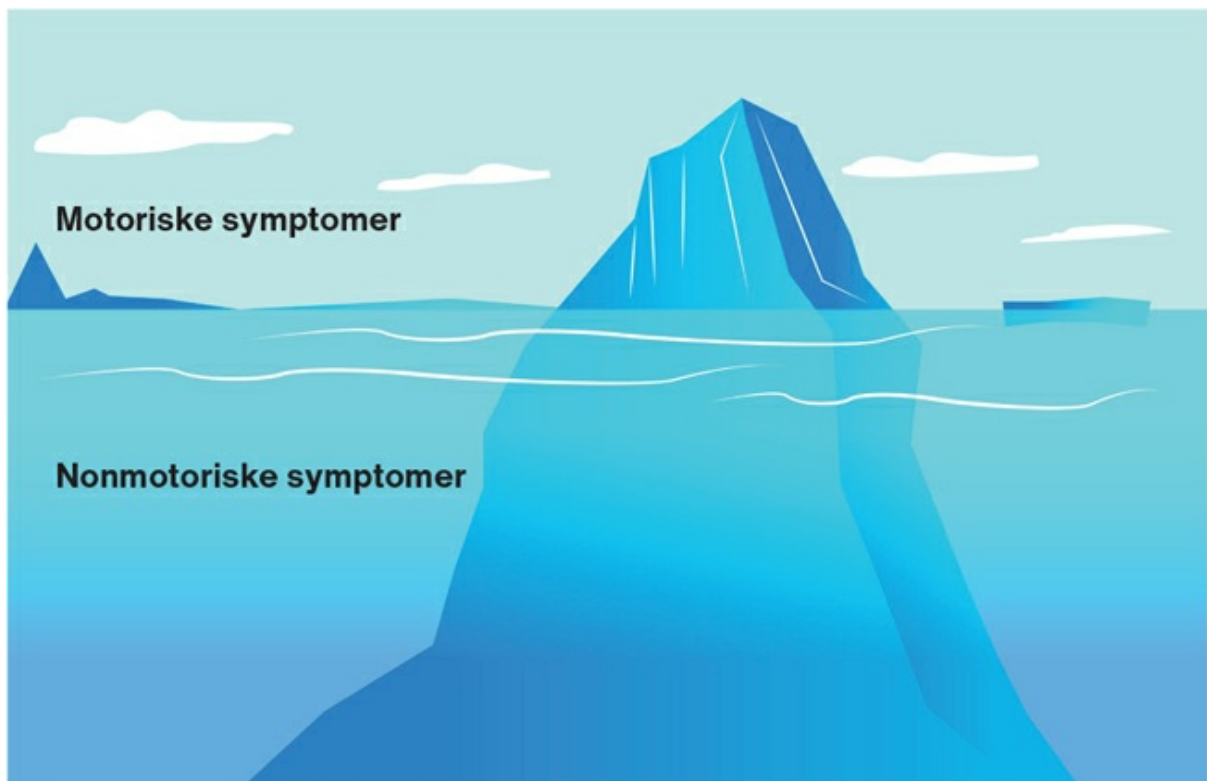
Ved manglende kontrol af motoriske eller nonmotoriske symptomer på konventionel medicinsk behandling kan avanceret behandling overvejes. I denne kategori indgår tre hovedgrupper: 1) levodopa administreret direkte til duodenum via en PEG-sonde (intestinal dopamininjektion), 2) parenteral behandling med subkutan injektion af en dopaminagonist (apomorphin) og 3) deep-brain-stimulation (DBS).

Intestinal levodopainjektion anvendes især ved tiltagende fluktuationer (on-off-fænomener) og kan ved en kontinuerlig dosering, leveret direkte til optagelse i tarmen, give en mere jævn medicindosering [23, 24]. Som en ny type avanceret behandling i Danmark er der inden for det seneste år blevet godkendt og påbegyndt behandling med en anden type pumpe, som i tillæg til levodopa indeholder en catechol-O-methyltransferase (COMT)-hæmmer (entacapon), der kan forlænge den samlede on-tid. Behandling med interstinal levodopa kan

oftest gives som monoterapi, evt. suppleret med depotformulering til natten.

I subkutan injektionsbehandling indgår enten administration af apomorphin via kontinuerlig injektion eller anvendelse af en apomorphinpen, som det kendes fra insulinbehandling. Dette er oftest en kombinationsbehandling med anden peroral behandling. Penbehandling anvendes især ved generende og uforudsigelige off-perioder, som så kan reverteres til en on-tilstand. Bivirkninger som kvalme og opkastning afhjælpes af rutinemæssig behandling med domperidon i opstartsfasen. Andre hyppige bivirkninger er hallucinationer og ortostatisme. Der er derfor en risiko for forværring af de nonmotoriske symptomer, hvilket kan være en betydelig begrænsende faktor for behandlingssuccesen. Det er muligt, at patienten vil kunne udvikle tolerans over for disse bivirkninger, hvorved længerevarende behandling bliver mulig [25].

DBS anvendes til et mindre antal patienter. Det er ikke en specifik dopaminerg behandling, men den påvirker den dopaminerge modulering i de nigrostriatale baner. Den hyppigst anvendte metode er elektrisk stimulation af den subtalammiske kerne [26]. Eksklusionskriterier er demens, betydelig psykiatrisk sygdom og tilstande, der ikke gør kirurgi mulig. En relativ kontraindikation er alder over 70 år. Over de seneste 20 år er ca. 500 patienter blevet behandlet med DBS i Danmark [27]. Behandlingen er især indiceret ved svære motoriske fluktuationer, svære dyskinesier og invaliderende behandlingsrefraktær tremor. Der er beskrevet effekt på flere nonmotoriske symptomer, såsom impuls kontrol og autonom dysfunktion [28].



Motoriske symptomer ved Parkinsons sygdom er kun toppen af isberget. De mere skjulte nonmotoriske symptomer spiller også en afgørende rolle for patienternes funktionsnedsættelse og livskvalitet.

KONKLUSION

IPS er en neurodegenerativ sygdom, som generelt betragtes som en motorisk sygdom med baggrund i degeneration af de dopaminproducerende celler i hjernen. Sygdommen er dog også associeret med mangel på andre neurotransmittere, og samlet set udmønter det sig i varierende grader af nonmotoriske symptomer.

Avanceret sygdom og behov for stadig større doser levodopa medfører motoriske komplikationer, såsom

fluktuationer samt wearing off- og off-episoder. Også fluktuationer af de nonmotoriske symptomer er fremherskende ved avanceret sygdom og medfører betydelig sygdomsbyrde og påvirket livskvalitet. Nogle patienter beskriver de motoriske symptomer som toppen af isbjerget.

Behandlingen kan opdeles i dopaminerge, nondopaminerge og nonfarmakologiske interventioner med det sigte at forbedre patienternes funktionsniveau og livskvalitet. Ved mere fremskredne sygdomsstadier findes der i øjeblikket forskellige modaliteter til at udjævne invaliderende og svingende symptomer: levodopa-pumper, som via en PEG-sonde leverer dopamin til optagelse i duodenum. Derudover er der subkutan behandling med apomorphin og DBS med indoperation af elektroder i de dybe hjernestrukturer.

Størstedelen af alle patienter med IPS har varierende grader af nonmotoriske symptomer, såsom depression, angst, psykoser, kognitive vanskeligheder, forstoppelse og vandladningsgener. Det er symptomer, som bliver mere fremherskende i takt med sygdomsprogressionen og spiller en afgørende rolle for livskvaliteten og funktionsnedsættelsen. I særdeleshed er behandling af nonmotoriske symptomer en udfordring ved avanceret sygdom pga. manglende effektive behandlingsmuligheder og risiko for forværring ved dopaminerg behandling, som f.eks. ortostatisme, hallucinationer og fatigue. Det er et område i kontinuerlig udvikling, og der er behov for hyppig opdatering.

Korrespondance Nick Schou Nielsen. E-mail: Nick.nielsen@dadlnet.dk

Antaget 4. maj 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 5. juli 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V01210089

SUMMARY

Non-motor symptoms in Parkinson's disease

Nick Schou Nielsen & Sara Lyngby Skovbølling

Ugeskr Læger 2021;183:V01210089

Parkinson's disease is a neurodegenerative movement disorder with a broad spectrum of both motor- and non-motor symptoms. A new top-down model for pathogenesis has recently been suggested, supporting the hypothesis on onset of prodromal non-motor features several years before motor symptoms. Non-motor symptoms have a high prevalence and a substantial effect on quality of life and disease burden. There are limited therapies available for non-motor deficits, although increased focus on pharmacological and non-pharmacological treatments raises quality of life among patients, which is summarised and discussed in this review.

REFERENCER

1. Postuma RB, Berg D, Stern M et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-601.
2. Parkinson Foreningen. Fakta om parkinson. <https://www.parkinson.dk/fakta-om-parkinson> (14. jan 2021).
3. Campbell MC, Myers PS, Weigand AJ et al. Parkinson disease clinical subtypes: key features & clinical milestones. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:1272-83.
4. Rodriguez-Blazquez C, Schrag A, Rizos A et al. Prevalence of non-motor symptoms and non-motor fluctuations in Parkinson's

- disease using the MDS-NMS. *Mov Disord Clin Pract* 2021;8:231-9.
5. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:435-50.
 6. Maries E, Dass B, Collier TJ et al. The role of alpha-synuclein in Parkinson's disease: insights from animal models. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:727-38.
 7. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. I: Stoker TB, Greenland JC, red. *Parkinson's disease: pathogenesis and clinical aspects*. Codon, 2018.
 8. Braak H, del Tredici K, Rüb U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
 9. Titova N, Padmakumar C, Lewis SJG et al. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *J Neural Transm* 2017;124:907-14.
 10. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord* 2012;27:8-30.
 11. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain* 2020;143:3077-88.
 12. Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Derkinderen P et al. The gut in Parkinson's disease: bottom-up, top-down, or neither? *Neurogastroenterol Motil* 2020;32:e13777.
 13. Postuma RB, Gagnon JF, Bertrand JA et al. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology* 2015;84:1104-13.
 14. Goetz CG, Poewe W, Rascol O et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004;19:1020-8.
 15. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967 2001;57:S11-26.
 16. Titova N, Qamar MA, Chaudhuri KR. The nonmotor features of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017;132:33-54.
 17. Berg D, Postuma RB, Adler CH et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1600-11.
 18. de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ et al. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol* 2020;19:452-61.
 19. Amara AW, Memon AA. Effects of Exercise on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Clin Ther* 2018;40:8-15.
 20. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I et al. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:924-31.
 21. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease – an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019;34:180-98.
 22. Neurologisk National Behandlingsvejledning (nNBV): Parkinsons sygdom: behandling af non-motoriske symptomer. <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/pd-behandling-af-non-motoriske-symptomer/> (23. mar 2021)
 23. Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D. Levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *CNS Drugs* 2016;30:381-404.
 24. Fernandez HH, Boyd JT, Fung VSC et al. Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:928-36.
 25. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K et al. Apomorphine for Parkinson's disease: efficacy and safety of current and new formulations. *CNS Drugs* 2019;33:905-18.
 26. Dayal V, Limousin P, Foltynie T. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: the effect of varying stimulation parameters. *J Parkinsons Dis* 2017;7:235-45.
 27. Neurologisk National Behandlingsvejledning (nNBV) – deep brain stimulation. <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/pd-sen-behandling-af-motoriske-symptomer/deep-brain-stimulation-dbs/> (14. jan 2021).
 28. Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF et al. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *NPJ Park Dis* 2017;3:16024.