

”En eftermiddag på Lundbeck”

Parkinsons sygdom med særligt fokus på de non-motoriske symptomer

Overlæge Bo Biering-Sørensen

Klinikansvarlig for Klinik for Bevægeforstyrrelser,

Spasticitetsklinikken samt Neurologisk smerteklinik/ CRPS

Afdeling for Hjerne og Nervesygdomme, Rigshospitalet Glostrup

“ If you want
to be more
powerful in
life, educate
yourself. ”

It is that simple.

Parkinson syndromet

Symptomer:

1. **Langsommelighed/ Hypokinesi:** *Akinesi, med manglende spontan motorik, trods af at kræfterne er normale. Bradykinesi, med langsomme bevægelser og svært ved at initiere bevægelser. Samt mindst et af de øvrige kardinalsymptomer.*
2. **Stivhed/ Rigiditet:** *Øget tonus med modstand imod passive bevægelser i hele bevægelsens forløb. Samtidig tremor medfører tandhjulsrigiditet*
3. **Rystelser/ Tremor:** *Hos 2/3 af patienterne. Langsom hviletremor, som reduceres under bevægelser og svinder under søvn.*
4. **Postural instabilitet (balanceusikkerhed):** *Udvikles ofte tidligt ved atypiske parkinsonisme*
 - Depression
 - Kognitive problemer
 - Autonom dysfunktion, eks. Hyperaktiv blære, ortostatisk hypotension

Rhythmic tremor often occurs at first in one hand, where it resembles the motion of rolling a pill between the thumb and forefinger



Muscle rigidity shows itself in the cogwheel phenomenon: pushing on an arm causes it to move in jerky increments instead of smoothly.

Leaning forward or backward when upright reflects impairment of balance and coordination.



Difficulty rising from a sitting position is a common sign of disordered control over movement. Some patients report feelings of weakness and of being constrained by ropes or other forces.



Er Non-motoriske symptomer (NMS) hyppigt hos Parkinson patienter?

- 402 PD-patienter (62,2 % mænd) med en gennemsnitlig sygdomsvarighed på 8,2 år
- Ved brug af MDS-NMS havde **99,7%** af alle patienter mindst én NMS

Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease

Neuropsychiatric symptoms

- **Depression, apathy, anxiety**
- Attention deficit
- Hallucinations, illusions, delusions
- Dementia
- Obsessional behaviour (can be drug-induced) and repetitive behaviour
- Confusion
- Panic attacks

Autonomic symptoms

- **Bladder disturbances**
 - Urgency
 - Nocturia
- Sweating
- **Orthostatic hypotension**
- **Falls related to orthostatic hypotension**
- Coat-hanger pain
- Sexual dysfunction
- Hypersexuality (likely to be drug-induced)
- Erectile impotence
- Dry eyes

Gastrointestinal symptoms

(overlap with autonomic symptoms)

- Dysphagia and choking
- Reflux, vomiting
- Nausea
- Constipation
- Unsatisfactory voiding of bowel
- Faecal incontinence

Sensory Symptoms

- Pain
- Paraesthesia
- Olfactory disturbance

Sleep disorders

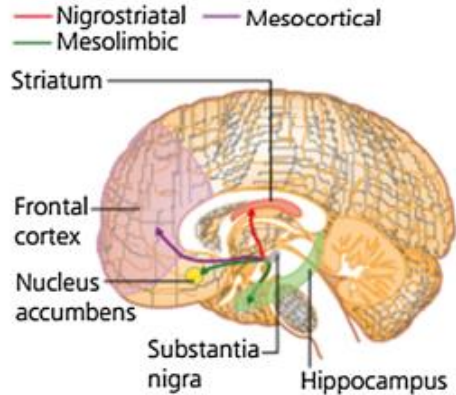
- Restless legs and periodic limb movements
- Rapid eye movement (REM) sleep behaviour disorder and REM loss of atonia
- Non-REM sleep-related movement disorders
- Excessive daytime somnolence
- Vivid dreaming
- Insomnia
- Sleep-disordered breathing

Other symptoms

- Fatigue
- Diplopia
- Blurred vision
- Seborrhoea
- Weight loss
- Weight gain (possibly drug-induced)

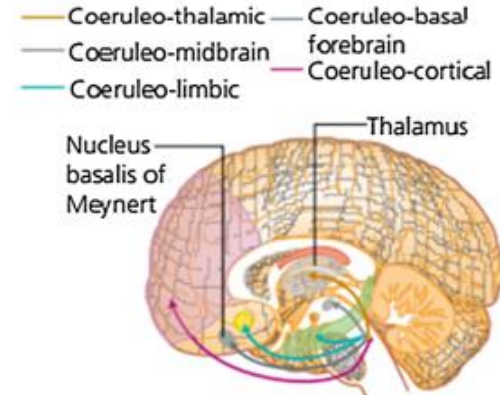
Hvad skyldes at alle NMS'er?

A – dopamine pathways affected in PD



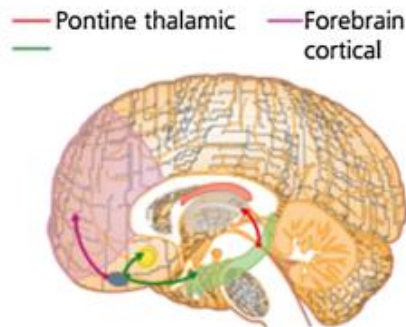
Motor: Tremor, bradykinesia, rigidity
NMS: Depression, pain, apathy

B – noradrenergic pathways affected in PD



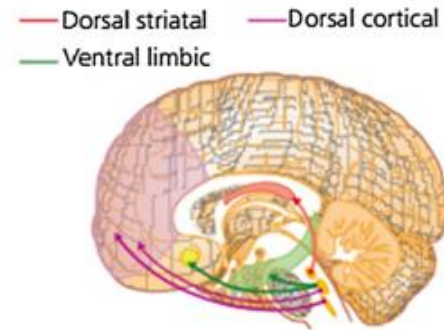
Motor: Akinetic rigid PD (Espay et al, 2014), Dyskinesia's
NMS: Depression, anxiety, apathy, OH

C – cholinergic pathways affected in PD



Motor: ? 'ON' related freezing
NMS: MCI, dementia, ?urinary dysfunction

D – serotonergic pathways affected in PD

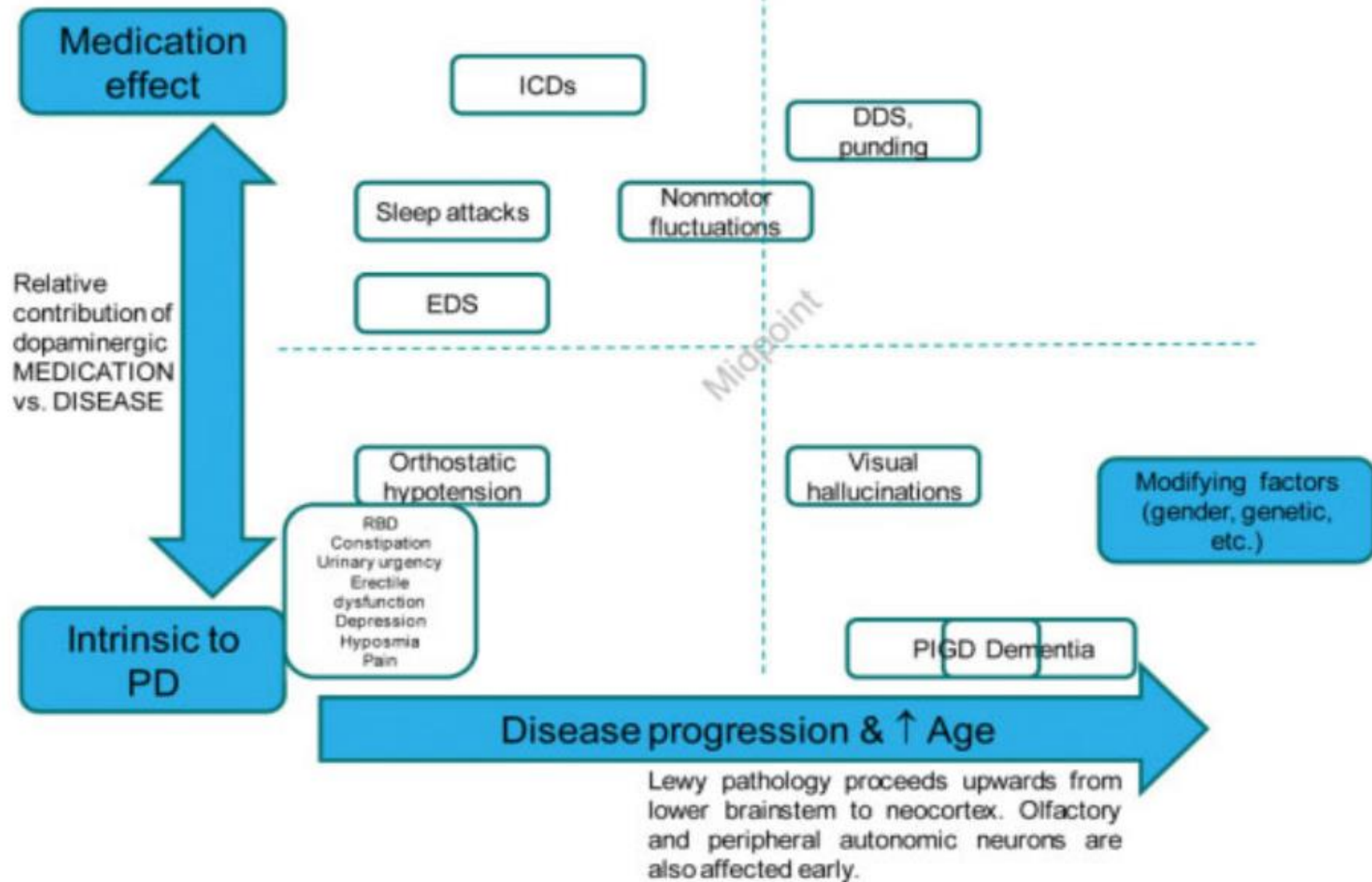


Motor: ?levodopa induced dyskinesia's
NMS: fatigue, depression, anxiety, sleep dysfunction

Parkinson's: a syndrome rather than a disease?
J Neural Transm (2017)
124:907–914

Fig. 1 Multi-system and multi-neurotransmitter dysfunction in PD. NMS non-motor symptoms; OH orthostatic hypotension, MCI mild cognitive impairment Adapted from Chaudhuri and Fung (2016)

Evolution of NMS



Non-motor symptomer og Livskvalitet

- NMS er ofte undererkendt af patienter og klinikere, og repræsenterer derved en forpasset mulighed for at forbedre sundhedsstatus og livskvalitet hos patienter gennem uddannelse i sygdommen og passende interventioner
- Patienterne i dette studie oplevede i gennemsnit 8 NMS'er hver

TABLE 3. Relationship between specific NMS and PDQ-SI in patients with early PD

| | NMS | N (%) | Z Score | P Value ^a |
|-----------------------------------|---|-----------|---------|----------------------|
| Forstoppelse | Hypersalivation | 87 (55.1) | -1.738 | 0.082 |
| | Dysphagia | 32 (20.3) | -2.638 | 0.008 |
| | Nausea | 14 (8.9) | -2.372 | 0.018 |
| | Constipation | 67 (42.4) | -2.924 | 0.003 |
| | Bowel incontinence | 9 (5.7) | -1.00 | 0.318 |
| Natlig vandladning | Sensation of incomplete bowel emptying | 50 (31.6) | -5.049 | <0.001 |
| | Urinary urgency | 72 (45.6) | -1.230 | 0.219 |
| | Nocturia | 40 (25.3) | -2.914 | 0.004 |
| Hukommelse | Forgetfulness and memory | 85 (53.8) | -3.735 | <0.001 |
| | Loss of interest and apathy | 42 (26.6) | -2.925 | 0.003 |
| | Impaired concentration | 46 (29.1) | -4.637 | <0.001 |
| Depression og angst | Lower limb swelling | 28 (17.7) | -2.524 | 0.012 |
| | Pain (unexplained) | 59 (37.3) | -0.1326 | 0.185 |
| | Delusions | 1 (0.6) | -0.655 | 0.628 |
| | Low mood | 58 (36.7) | -4.379 | <0.001 |
| | Depression (GDS >6) ^a | 23 (14.6) | -5.191 | <0.001 |
| Ortostatisk svimmelhed | Anxiety | 67 (42.4) | -4.961 | <0.001 |
| | Impaired sex drive and libido | 28 (17.7) | -2.418 | 0.016 |
| | Sexual dysfunction | 33 (20.9) | -0.427 | 0.669 |
| | Dizziness (orthostatic) | 51 (32.3) | -2.852 | 0.004 |
| | Falls | 36 (22.8) | -2.367 | 0.018 |
| Søvnproblemer | Excessive daytime somnolence (ESS >10) ^c | 40 (25.3) | -2.816 | 0.005 |
| | Insomnia | 28 (17.7) | -3.180 | 0.001 |
| | Dream re-enactment behavior | 55 (34.8) | -1.059 | 0.290 |
| | Vivid dreams | 48 (30.4) | -2.431 | 0.015 |
| | Poor sleep ^b | 74 (46.8) | -2.958 | 0.002 |
| | Restless legs | 43 (27.2) | -2.407 | 0.016 |
| | Hallucinations (visual) | 34 (21.5) | -1.887 | 0.059 |
| Diplopia | 16 (10.1) | -2.597 | 0.009 | |
| Hyperhidrosis | 15 (9.5) | -2.693 | 0.007 | |
| Hyposmia | 70 (44.3) | -1.082 | 0.279 | |
| Cognitive impairment ^d | 63 (39.9) | -1.683 | 0.092 | |
| Weight change | 36 (22.8) | -1.492 | 0.136 | |

Dopaminerg behandling ved NMS

- **Nogle NMS reagerer på dopaminerg behandling;** dog har mange symptomer en ikke dopaminerg patofysiologisk årsag, der involverer Lewybody-patologi i kolinerge, serotonerge, noradrenerge og andre neurotransmittersystemer

Effekt af dopaminerg behandling på NMS

| Kan potentielt forbedre | Kan forværre | Kan udløse |
|----------------------------|---|--|
| Depression | Hallucinationer | Impuls kontrol forstyrrelser |
| Angst | Psykose | "Punding" - Intens fascination af komplekse, overdrevne, ikke-målorienterede, gentagne aktiviteter |
| Apati | Hukommelses problemer (antikolinergika) | Dopamin dysregulerings syndrom: Vanedannende brug af dopaminerge præparater |
| Træthed | Ortostatisk hypotension | |
| Smerter (eks. Off dystoni) | Forstoppelse | |

Depression 56,4%

MDS-NMS domain: Man må formode at tabet af dopamin, serotonin og noradrenalin spiller en rolle



Case fra klinikken

- 67 årig kvinde. Parkinson igennem 3 år. Har tidligere lidt af depression
- Pårørende oplever patienten tiltagende apatisk og træt. Patienten ønsker ikke at deltage i træning, sociale begivenheder eller lignende og virker altid sur
- I klinikken fremstår patienten meget stiv og langsommelig til trods for at der er skuet væsentligt op for parkinson medicinen, uden at dette har haft speciel effekt
- Patienten har meget svært ved at sove, primært på grund af tankemylder
- **Hvad er problemet og hvordan hjælpes denne patient (og pårørende?)**

- Ved Depressions scoring viser at patienten har svær depression
- Opstartes i antidepressiv behandling og starter hos psykolog
- Efter 1 måned har patienten det meget bedre og kan skrues ned i parkinson medicin

Case fra klinikken

- 42 årig mand. Parkinson igennem 2 år
- Kan ikke overskue fremtiden
- Har sygemeldt sig fra arbejdet, da han synes at folk holder øje med ham, samt at han ikke synes at han kan gøre arbejdet hurtigt nok
- Oplever at have koncentrationsbesvær
- Giver udtryk for at han ikke kan overskue fremtiden
- **Hvad er problemet og hvordan hjælpes denne patient (og pårørende?)**

- Normal hukommelses scoring (MOCA)
- Neuropsykolog vurderer at patienten er Moderat deprimeret
- Patienten er ikke meget for antidepressiv medicin men går med til at gå hos psykolog og få CBT (cognitive-behavior therapy) og får det langsomt bedre

- Ca. 40-50% af PS patienter vil i løbet af sygdommen opleve depression og ofte som en mild depression og er hyppigt associeret med
 - Angst: Generaliseret angst, panik attack, social fobi
 - Apati: Manglende interesse, lyst, motivation
 - Anhedoni: Manglende evne til at føle glæde
 - Fatigue/ træthed
- Forekomsten af **træthed og apati ses hos omkring 70% af Parkinson patienter og hyppigt sammen med depression**
- Depression ved Parkinsons sygdom er **forbundet med en højere grad af kognitiv tilbagegang og forværring af dagligdags aktiviteter**
- *De nævnte non-motoriske symptomer er ofte værre for patienter og pårørende end de motoriske symptomer*

Opsporing og behandling af depression er vigtig for patienters (og pårørendes) livskvalitet



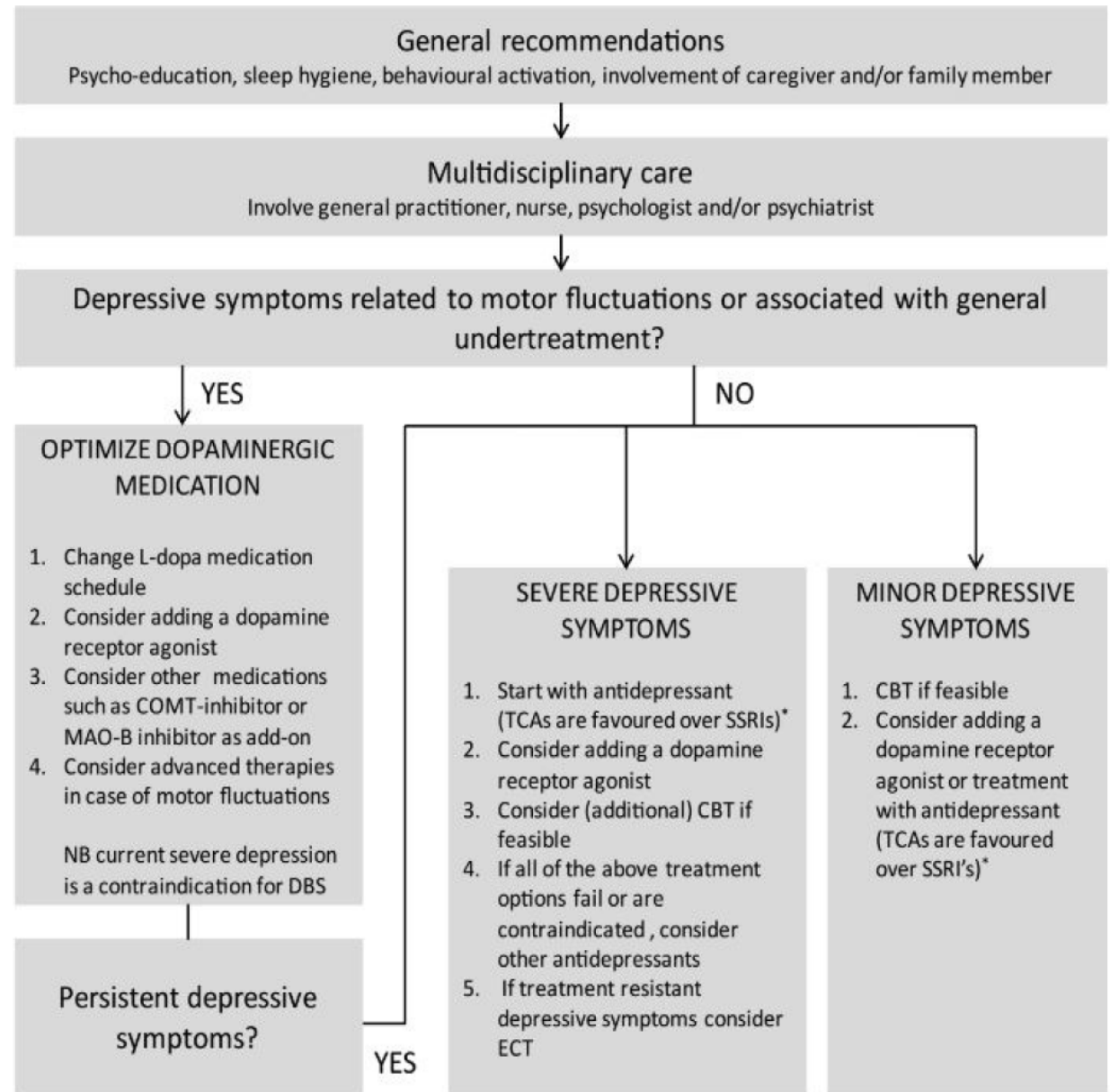


Figure 1 Flow chart treatment recommendations. When prescribing antidepressants, always take possible adverse effects into account and be aware of drug interactions (see table 2). CBT, cognitive-behavioural therapy; ECT, electroconvulsive therapy; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCA, tricyclic antidepressants; DBS, deep brain stimulation; NB, nota bene.

Ortostatisk Hypotension (OH)/ Blodtryksfald 41,3% MDS-NMS domain

ORTHOSTATIC HYPOTENSION

Low blood pressure and
lightheadedness upon
standing up



Case fra Klinikken

- 72 årig mand Parkinson i 7 år. Tidligere kendt med forhøjet blodtryk/ hypertension og kendt med vandladningsurge
- Oplever igennem det sidste år hvor han hurtigt oplever udtrætning efter 2 minutters stand/ føler at han syrer til i muskler og får smerter i skuldrene/ nakke
- Har tænkt at han nok er i dårlig form, hvorfor han har intensiveret sin træning, dog uden effekt
- Oplever ligeledes at hvis han rejser sig for hurtigt at det "svimler" for øjnene
- **Hvad er problemet og hvordan hjælpes denne patient (og pårørende?)**

- Han får tolterodin (anticholinergikum) 4mg x1 mod urge, propranolol 80mg x2 for hypertension
- Ortostatisk BT måling liggende 160/90 puls 80 stående 130/80 puls 65
- Behandling: Ændre tolterodin til Betmiga og fjerne propranolol. Væske og salt
- På ovenstående ændring/ behandling forsvandt patientens udtrætning og svimmelhed

Case fra klinikken

- 58årig kvinde parkinson i 4 år.
- Oplever at blive skidt tilpas/ nærmest mere bradykinetisk/ off. som om at benene giver efter under hende og hun har svært ved at koncentrere sig samtidig med at hun bliver lidt forpustet.
- Symptomer tilkommer 30min - 1 time efter at hun har spist
- Får det først bedre igen efter 2,5 timer.
- Har prøvet at øge i parkinson medicinen med uden effekt på disse symptomerne
- **Hvad er problemet og hvordan hjælpes denne patient (og pårørende?)**

- Blodprøver med lavt B12 vitamin og lettere anæmi / lav blodprocent
- Vippelejetest viser ortostatisk hypotension. Patienten oplever ikke andre symptomer ved stand og gang end efter måltiderne
- Behandling: Små måltider og kaffe, behandling af B12 vitamin mangel og anæmi
- Symptomer bedres efterfølgende

Typiske symptomer:

Svimmelhed, uklart syn, sortnen for øjnene, "coat hanger pain" i nakke og skulder, angina, (nær)besvimelse, fald



Ortostatisk åndenød, træthed, ben der "knækker sammen"



Postprandial hypotension

Tilkommer typisk indenfor 15min efter indtagelse af føde og varer op til 3 timer efter fødeindtagelse

THE BIG MAC ATTACK



Falls occur commonly following meals

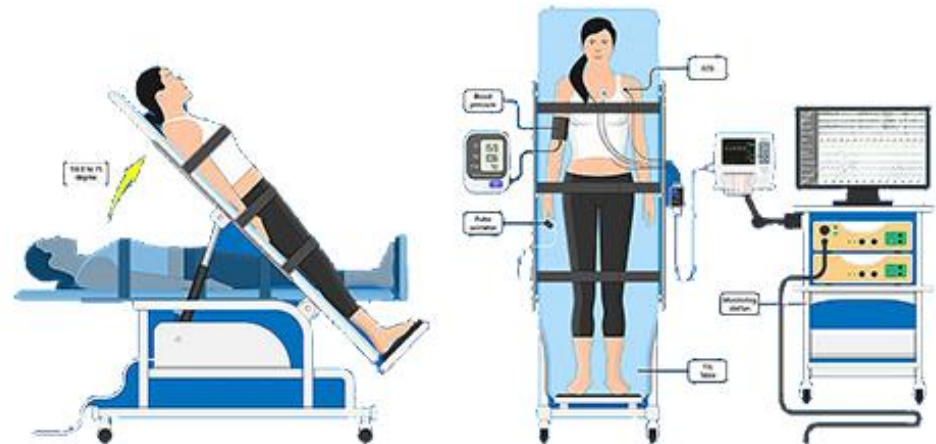
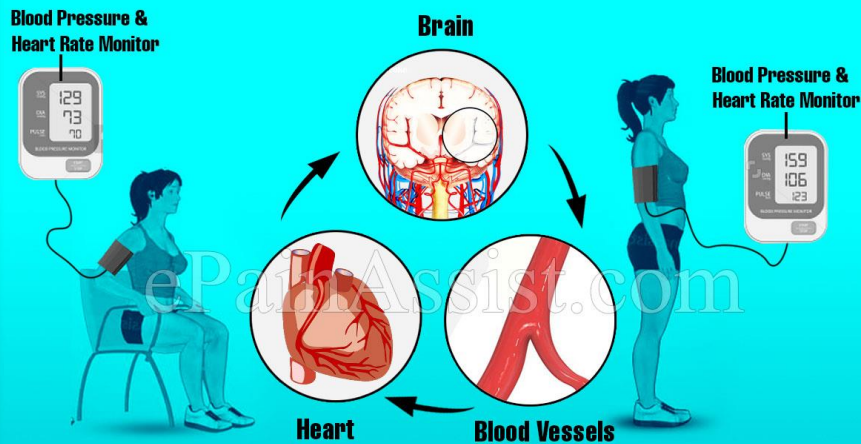


Hvordan stilles diagnosen OH samt nOH?

- OH: Et vedvarende fald > 20 mmHg i systolisk BT eller > 10 mmHg fald i diastolisk BT, når personen bevæger sig fra liggende til stående stilling (eller efter 3 min i stående stilling)
 - nOH: OH+Pulsstigning i stående stilling <15 antyder neurogenOH, NB beta-blokkere el. hjertesygdom
- Patienter med OH og nOH kan have samme sympt.***

What To Avoid When You Have Orthostatic Hypotension?

For Information, Visit: www.epainassist.com



- I en nylig spørgeskemaundersøgelse udtalte **87 % af patienterne og 95 % af plejepersonalet**, at neurogen ortostatisk hypotension (nOH) negativt påvirkede patienternes dagligdagsaktiviteter
- **Mere end halvdelen af patienterne** rapporterede, at nOH-symptomer havde en **negativ indvirkning på deres livskvalitet**
- **Mellem 30-50% af Parkinson patienter har nOH men kun omkring 16% er symptomatisk**

Vigtigt at diagnosticere og behandle da det har stor betydning for livskvaliteten

Ét spørgsmål der kan dække alle symptomer:

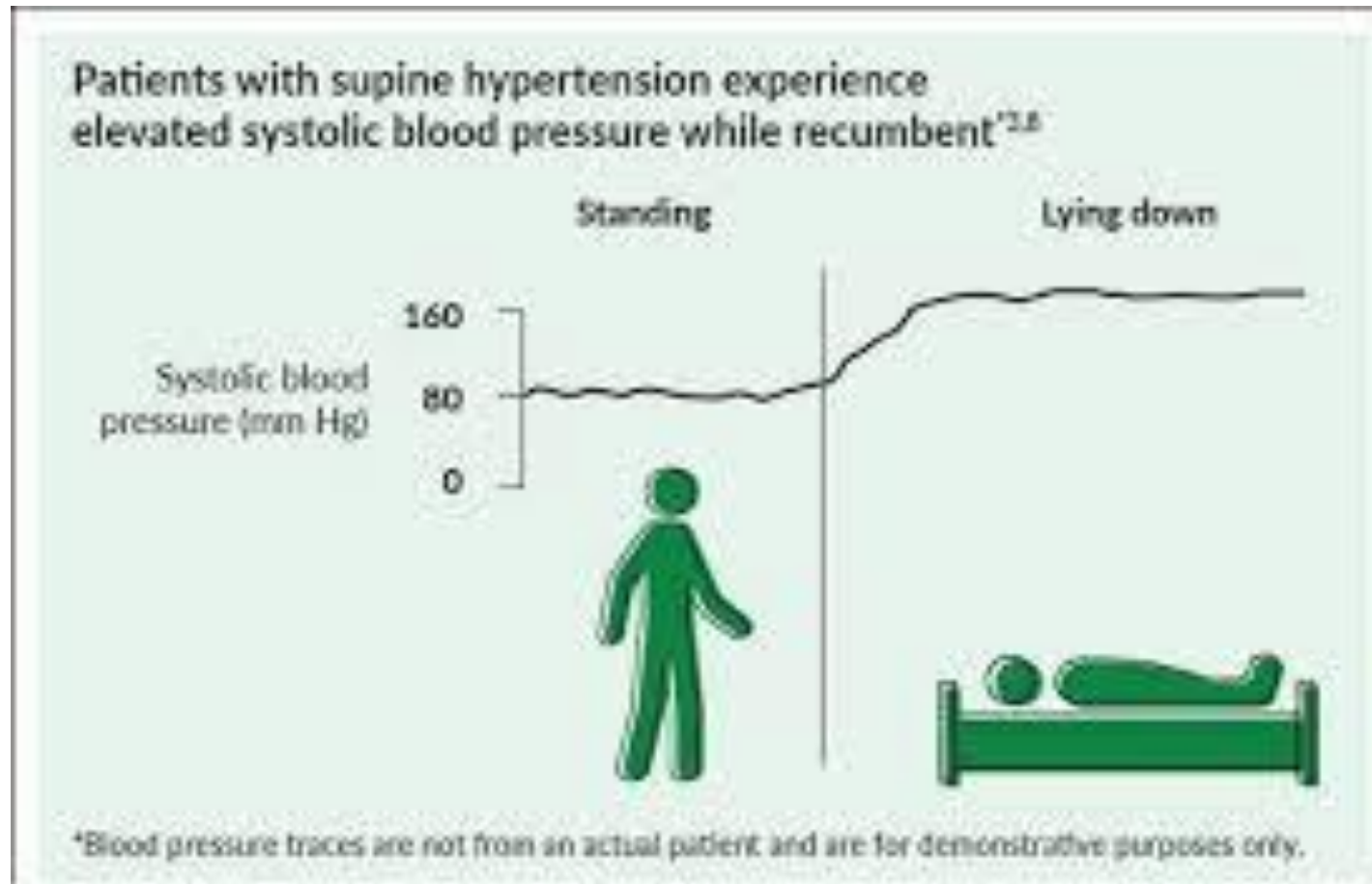
- "Har du symptomer, når du rejser dig op eller inden for 3-5 minutter efter at have stået op og bliver det bedre, når du sidder eller lægger dig ned?"
- "Får du symptomer kort tid efter indtagelse af mad?"
- *nOH hos parkinson patienter genererer flere indlæggelser, flere skadestuebesøg flere telefonopkald /mails til læger end hos patienter uden nOH*



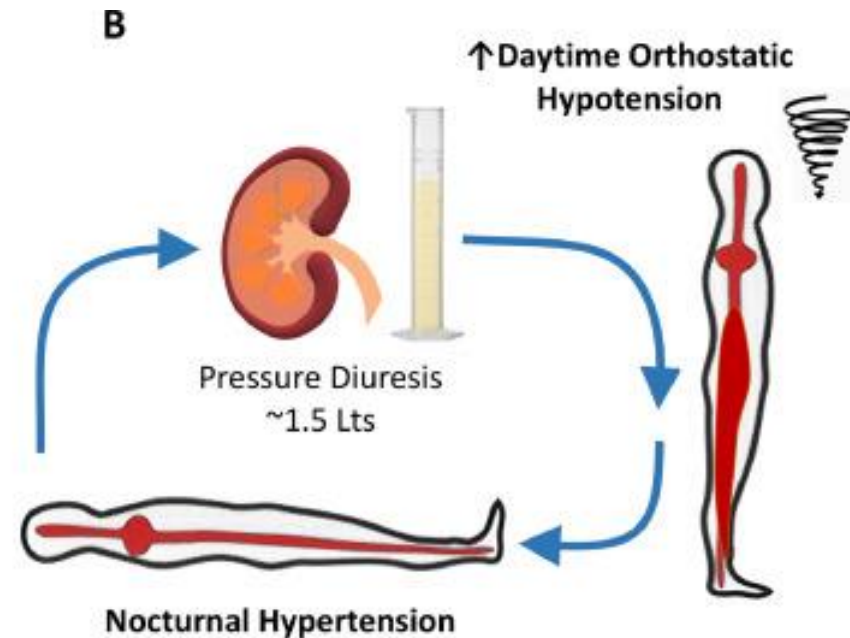
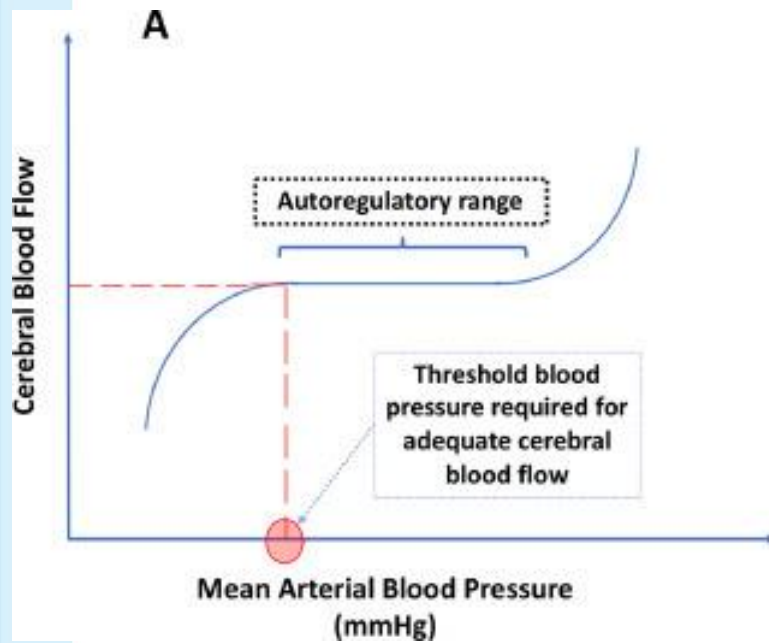
Liggende forhøjet blodtryk

BT > 150 mmHg systolisk. eller > 90 mmHg diastolisk. OBS! SKAL behandles ved systolisk BT > 160-180 mmHg.

Udredning: Døgnblodtryksmåling



Konsekvenser af natlig hypertension:



Behandling af OH og nOH hos PS

- Når først en patient er diagnosticeret med nOH, bør målet med behandlingen **ikke være at normalisere stående blodtryk, men at reducere byrden af symptomer** (især fald), forlænge ståtiden og forbedre de fysiske evner hos patienten
- Genoprette at patienten så vidt muligt kan være uafhængighed i forbindelse med dagligdagsaktiviteter

The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol* (2017) 264:1567–1582. Gibbons et al.

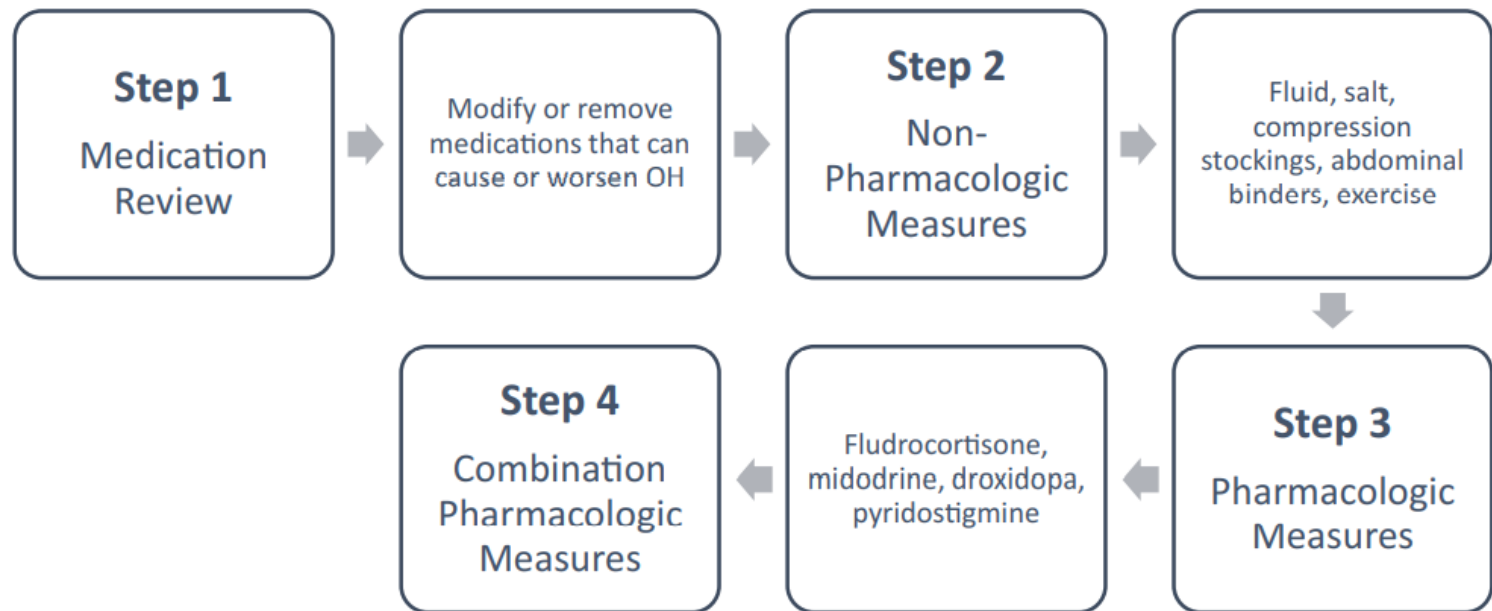


Fig. 2 A 4-step process for treating nOH

Ved hvert trin anbefales det, at patienten gennemgår en 2-ugers vurderingsperiode for at fastslå, om der er opnået tilstrækkelig symptomatisk effekt, før man går videre til det næste trin

Trin 1

- Justering af medicinen
 - Justering af den **parkinsonmedicinske behandling** fx seponering af MAO-B hæmmer og reduktion i behandling med dopamin agonister
 - Hvis patienten er i **antihypertensiv behandling** skal den justeres og måske seponeres. Diuretika og måske nitrater og alfa-blokerende stoffer seponeres
 - Der skal også ske seponering af anden medicin som kan medvirke til orthostatisk hypotension fx **midler mod prostata forstørrelse** som tamsulosin, som mange mænd får
 - **Antidepressiva** bør omlægges hvis patienten er på TCA

Trin 2

- **Non-farmakologisk behandling (OH, nOH)**
 - **Rigelig væske** ca. 2-3 L/døgn
 - **Salte maden** eller saltabletter ca. 1-2 teskefulde (2,3-4,6 g) salt sammen med deres normale kost
 - **Høje støttstrømper** til lysken, *hjælper ikke til knæet*
 - **Fysisk træning** mindsker nOH. *Træning, der ikke er gravitationsmæssigt udfordrende, såsom en stationær liggende cykel, romaskine eller vandbaserede aktiviteter.*
 - Undgå høj kropstemperatur – træning med høj intensitet
 - **Rejse sig langsomt**, sidde på sengekanten
 - **Vitamin B12-mangel** kan også være forbundet med stående ustabilitet og kan forårsage OH. B12-mangel og anæmi bør korrigeres.

Trin 2

- Non-farmakologisk behandling (Liggende forhøjet Blodtryk og natlig vandladning)
 - Hovedenden af sengen eleveres til 30-45 grader (15-20 cm i forhold til fodenden) – mindsker natlige trykdiureser samt blodtryksfald om morgenen
- Non-farmakologisk behandling (**Postprandial hypotension**)
 - Mindre, hyppigere måltider anbefales.
 - Færre kulhydrater
 - Undgå alkohol
 - Indtag af kaffe kan i nogle tilfælde reducere postprandial hypotension

Trin 3

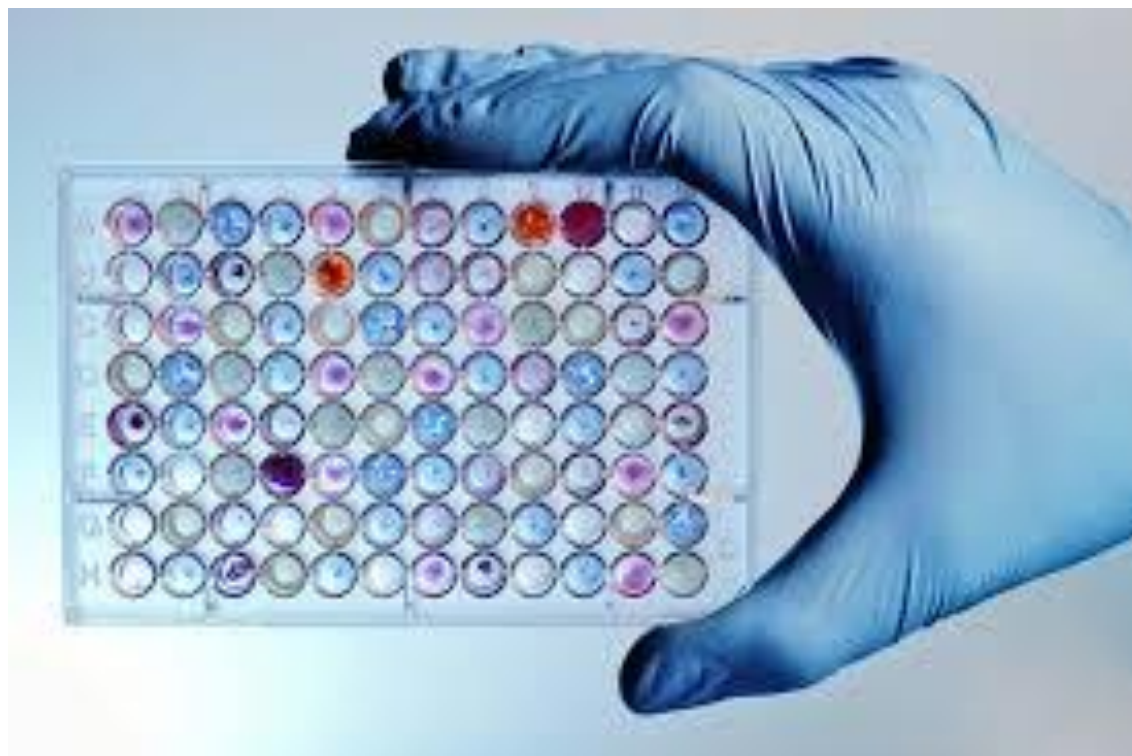
- Farmakologisk behandling (OH, nOH)
 - Er patienten dehydreret kan der bruges **Fludrocortison** plus salt plus kalium
 - **Midodrin**
 - Anbefales ikke at blive taget inden for 5 timer fra sengetid for at undgå risikoen for Liggende hypertension

Trin 3

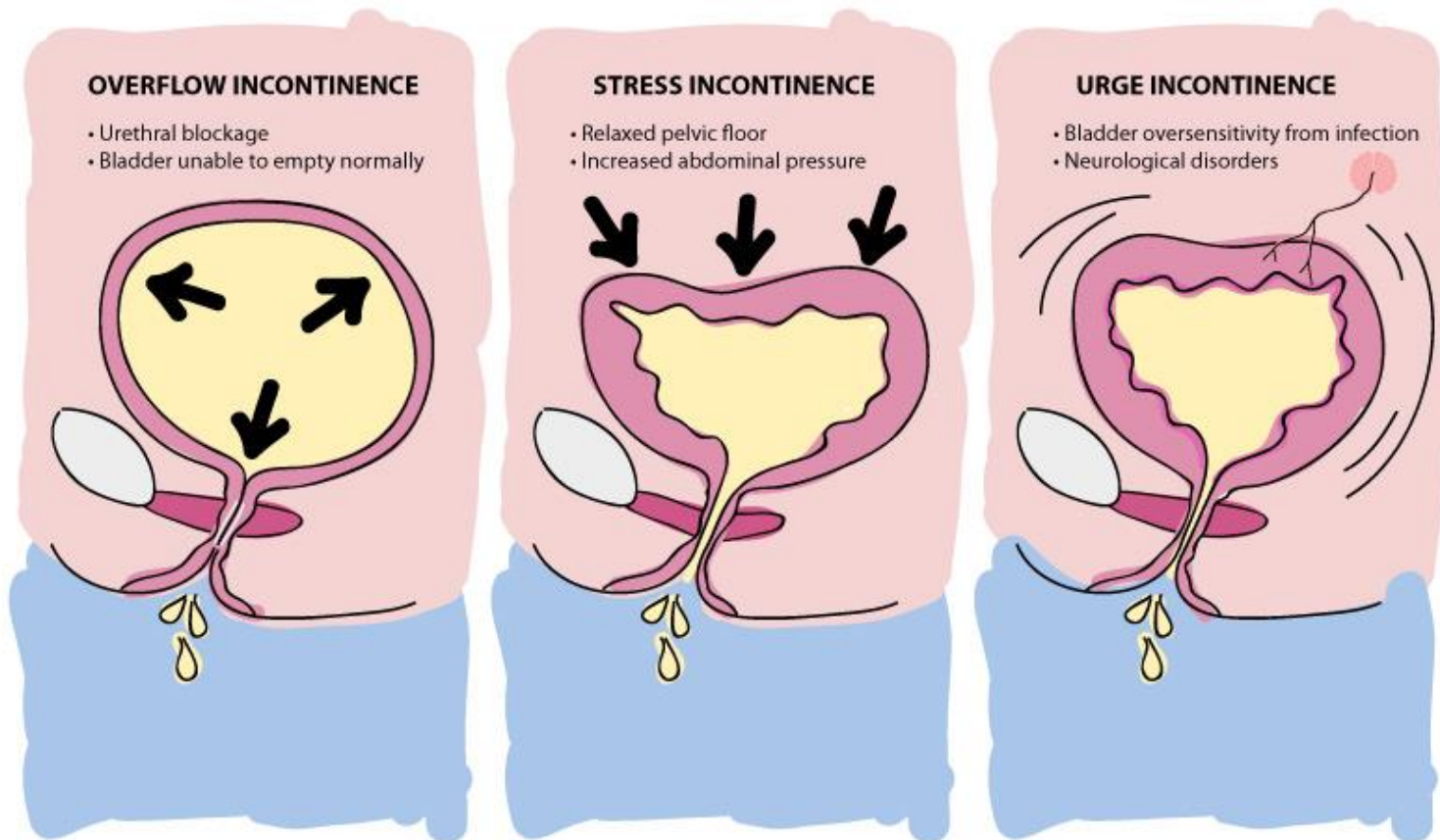
- **Farmakologisk behandling** (Liggende hypertension)
 - OBS! SKAL behandles ved systolisk BT > 160-180 mmHg
- *OBS! Patienterne har nOH kombineret med natlig hypertension*
- **Målet er at mindske organpåvirkning af natlig forhøjet Blodtryk uden at forværre nOH i dagstid**
- **Et lavere natlig Blodtryk mindsker også natlig vandladning**
 - Captopril 25 mg (korteste T $\frac{1}{2}$ og derfor bedst) til natten
 - Losartan 50 mg til natten

Trin 4

- Kombineret behandling



Hyperaktiv blære og Natlig vandladning (63,7%)



Case fra Klinikken

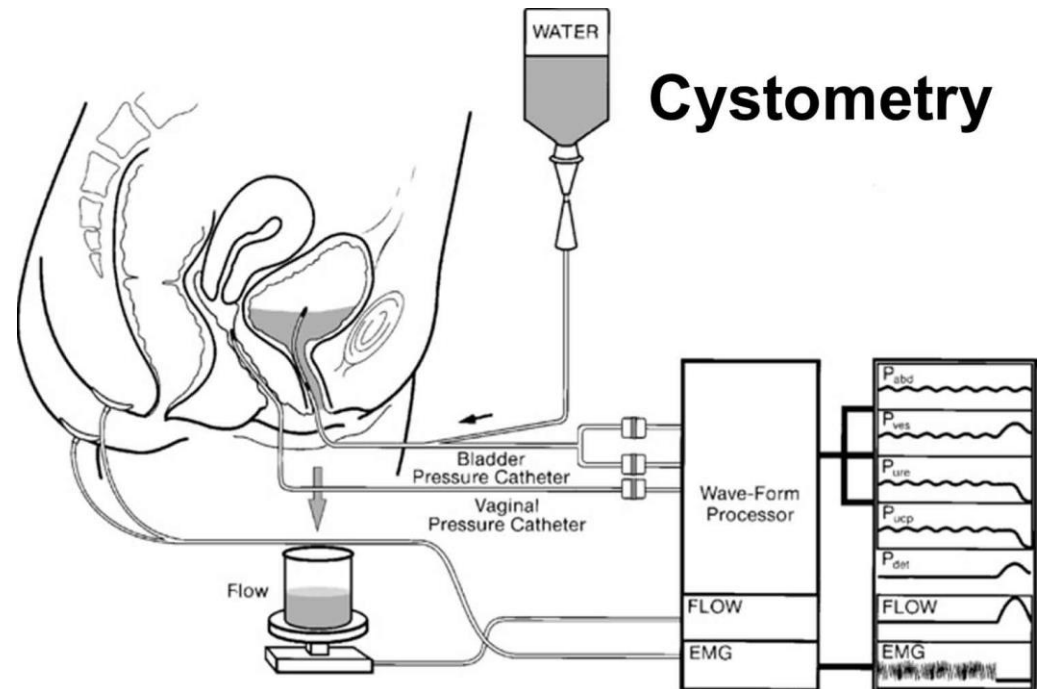
- 64 årig kvinde. Parkinson igennem 2år.
- Igennem ca. 6år oplevet tendens til at hun har svært ved at nå ud på toilettet før hun tisser, når hun først føler at det presser på
- Er begyndt altid at være meget opmærksom på hvor der er offentlige toiletter når hun skal ud i byen
- Det sidste års tid er hun næsten helt stoppet med at gå uden for døren, da hun er bange for at få "uheld"

- Blæreskanning efter tømning i klinikken med stort set ingen urin i blæren
- Opstartes i Betmiga (mirabegron) med god effekt som i kombination med klokkeslæt tømninger gør at patienten igen begynder at turde at gå i byen

- **Hyperaktiv blæreforstyrrelse** med hyppig vandladning, urge og nykturi (natlig vandladning) er typisk for Parkinson patienter både hos kvinder og mænd
- **OBS!** Det kan være svært at skelne vandladningssymptomer som følge af parkinson og som følge af prostata forstørrelse
 - Vigtigt at skelne, da den medicinske behandling er forskellig
- **Slap blæreforstyrrelse (atonisk)** med tømningsbesvær og stor risiko for urinvejsinfektion er typisk for MSA patienter men ikke for idiopatisk parkinson

Udredning

1. Blæreskanning efter blæretømning
2. Urologisk udredning med bl.a. cystometri som kan skelne mellem atonisk blære og afløbshindring



Behandling

Overaktiv blære

- Klokkeslet tømning
- Mirabegron (beta-adrenoceptor agonist)
- Solifenacin OBS! antikolinergikum
- Botulinum toxin behandling i blæren

Nedsat blære aktivitet

- Engangskaterisering (RIK)
- Suprapubisk kateter

Hvis både nedsat aktivitet og overaktiv blære

- Mirabegron eller solifenacin kombineret med RIK eller suprapubisk kateter

Natlig vandladning

- Overaktiv blære
 - Reduceret blærekapacitet
- Natlig polyuri
 - Øget produktion af natlig urin (eks. Liggende hypertension)



Behandling af natlig vandladning

Udeluk urinvejsinfektion, prostata forstørrelse hos mænd og bækkenbunds sygdom hos kvinder

- Minimer væskeindtag før man går i seng

Overaktiv blære

- Mirabegron (beta-adrenoceptor agonist)
- Solifenacin OBS! antikolinergikum
- Botulinum toxin behandling i blæren
- Natlig polyuri
 - Som følge af natlig forhøjet BT – Captopril 25mg
 - *Desmopressin*

Spørgsmål?

